202304918

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202304918 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：111111605 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 03 月 28 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *C07D401/14 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *C07D405/14 (2006.01)*
C07D413/14 (2006.01) *C07D487/10 (2006.01)*
C07D417/14 (2006.01) *C07D409/14 (2006.01)*
A61K31/519 (2006.01) *A61K31/5513 (2006.01)*
A61K31/444 (2006.01) *A61K31/4725 (2006.01)*
A61K31/553 (2006.01) *A61K31/53 (2006.01)*
A61K31/554 (2006.01) *A61P31/20 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/03/29 美國 63/167,440
2021/12/20 美國 63/291,666

(71)申請人：加拿大商愛彼特生物製藥公司 (加拿大) ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION (CA)
加拿大

(72)發明人：阿烏哈 維杰 AHUJA, VIJAY (IN)；寇爾 安德魯 G COLE, ANDREW G. (GB)；多西 布魯斯 D DORSEY, BRUCE D. (US)；范怡 FAN, YI (CN)；赫弗南 加文 D HEFFERNAN, GAVIN D. (US)；卡考拉 拉梅西 KAKARLA, RAMESH (US)；庫爾特根 史提芬 G KULTGEN, STEVEN G. (US)；阮 杜揚 NGUYEN, DUYAN (US)；奧斯特克 塞瑪 OZTURK, SEYMA (TR)；奎因特羅 喬治 QUINTERO, JORGE (US)；索菲亞 邁可 J SOFIA, MICHAEL J. (US)

(74)代理人：邱珍元

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：0 共 2090 頁

(54)名稱

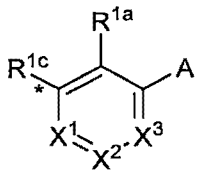
經取代之１－芳基－１’－雜芳基化合物、經取代之１，１’－聯雜芳基化合物及其使用方法

(57)摘要

本揭示包括取代的 1-芳基-1'-雜芳基化合物、取代的 1,1'-雙雜芳基化合物、其類似物和包含其的組成物。一方面，本揭示中所考慮到的化合物可用於治療、改善及/或預防患者中的 B 型肝炎病毒(HBV)及/或 D 型肝炎病毒(HDV)感染。另一方面，本揭示中所考慮到的化合物可用於治療、改善、及/或預防患者中的癌症。

The present disclosure includes substituted 1-aryl-1'-heteroaryl compounds, substituted 1,1'-biheteroaryl compounds, analogues thereof, and compositions comprising the same. In one aspect, the compounds contemplated in the disclosure can be used to treat, ameliorate, and/or prevent hepatitis B virus (HBV) and/or hepatitis D virus (HDV) infections in a patient. In another aspect, the compounds contemplated in the disclosure can be used to treat, ameliorate, and/or prevent cancer in a patient.

特徵化學式：



(I)

202304918

【發明摘要】

【中文發明名稱】 經取代之1-芳基-1'-雜芳基化合物、經取代之1,1'-聯雜芳基化合物及其使用方法

【英文發明名稱】 SUBSTITUTED 1-ARYL-1'-HETEROARYL COMPOUNDS, SUBSTITUTED 1,1'-BIHETEROARYL COMPOUNDS, AND METHODS USING SAME

【中文】

本揭示包括取代的1-芳基-1'-雜芳基化合物、取代的1,1'-雙雜芳基化合物、其類似物和包含其的組成物。一方面，本揭示中所考慮到的化合物可用於治療、改善及/或預防患者中的B型肝炎病毒（HBV）及/或D型肝炎病毒（HDV）感染。另一方面，本揭示中所考慮到的化合物可用於治療、改善、及/或預防患者中的癌症。

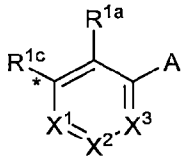
【英文】

The present disclosure includes substituted 1-aryl-1'-heteroaryl compounds, substituted 1,1'-biheteroaryl compounds, analogues thereof, and compositions comprising the same. In one aspect, the compounds contemplated in the disclosure can be used to treat, ameliorate, and/or prevent hepatitis B virus (HBV) and/or hepatitis D virus (HDV) infections in a patient. In another aspect, the compounds contemplated in the disclosure can be used to treat, ameliorate, and/or prevent cancer in a patient.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 經取代之1-芳基-1'-雜芳基化合物、經取代之1,1'-聯雜芳基化合物及其使用方法

【英文發明名稱】 SUBSTITUTED 1-ARYL-1'-HETEROARYL COMPOUNDS, SUBSTITUTED 1,1'-BIHETEROARYL COMPOUNDS, AND METHODS USING SAME

【技術領域】

【0001】 本申請根據 35 U.S.C. § 119(e)要求 2021 年 3 月 29 日提交的美國臨時申請號 63/167,440 和 2021 年 12 月 20 日申請的美國臨時申請號 63/291,666（其全部特此藉由引用以其整體併入本文）的優先權。

【0002】 本揭示係關於經取代之 1-芳基-1'-雜芳基化合物、經取代之 1,1'-聯雜芳基化合物及其使用方法。

【先前技術】

【0003】 B 型肝炎病毒（HBV）是一種屬肝 DNA 病毒科的非細胞病變的嗜肝 DNA 病毒。B 型肝炎是世界上最流行的疾病之一，被美國過敏和傳染病研究所（NIAID）列為高度優先感興趣的領域。儘管大多數人會在急性症狀後解決感染，但是大約 30%的病例會變成慢性病。據估計，全世界有 3.5-4 億人患有慢性 B 型肝炎，每年導致 50-100 萬人死亡，這主要是由於肝細胞癌、肝硬化及/或其它併發症的發展。

【0004】 目前已批准用於管理慢性 B 型肝炎的藥物數量有限，包括抑制 α-干擾素的兩種製劑（標準的和聚乙二醇化的）和抑制 HBV DNA 聚合酶的五種核苷/核苷酸類似物（拉米夫定、阿德福韋、恩替卡韋、替比夫定、和替諾福韋）。目前，一線治療的選擇是恩替卡韋、替諾福韋及/或聚乙二醇干擾素 α-2a。然而，聚乙二醇干擾素 α-2a 僅在三

分之一的治療患者中達到了理想的血清學里程碑，並且經常伴有嚴重的副作用。恩替卡韋和替諾福韋是強力的 HBV 抑制劑，但需要長期或可能終生施用以持續抑制 HBV 複製，並可能由於耐藥病毒的出現而最終失敗。因此，迫切需要為慢性 B 型肝炎引入新型、安全、和有效的療法。

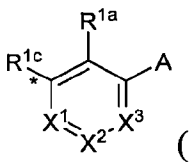
【0005】 D 型肝炎病毒（HDV）是僅在 HBV 存在時才能繁殖的一種小的環狀包膜 RNA 病毒。具體而言，HDV 需要 HBV 表面抗原蛋白自我繁殖。與單獨感染 HBV 相比，感染 HBV 和 HDV 兩者會導致更嚴重的併發症。這些併發症包括在急性感染中經歷肝衰竭的可能性更大，並迅速發展為肝硬化，並且增加在慢性感染中發展為肝癌的機會。與 B 型肝炎結合時，D 型肝炎在所有肝炎感染中死亡率最高。HDV 的傳播途徑與 HBV 相似。感染主要限於處於 HBV 感染的高風險人群，特別是注射吸毒者和接受凝血因子濃縮物的人。

【0006】 當前，沒有有效的可用於治療急性或慢性 D 型肝炎的抗病毒療法。每週給予干擾素-α，持續 12 至 18 個月是 D 型肝炎的唯一許可療法。對該療法的反應有限，因為僅約四分之一的患者在療法後 6 個月無法檢測到血清 HDV RNA。

【0007】 因此，本領域中需要鑒定可用於在受試者中治療、改善、及/或預防 HBV 感染的新型化合物。在某些實施方式中，新型化合物可用於 HBV 感染的患者、有被 HBV 感染的風險的患者、及/或感染了耐藥性 HBV 的患者中。在其它實施方式中，感染 HBV 的受試者進一步感染了 HDV。本發明解決了這一需求。

【發明內容】

【0008】 本揭示提供了某些式(I)化合物，或其鹽、溶劑化物、幾何異構物、立體異構物、或互變異構物，或其任意混合物，其中(I)中的取代基在本文其它部分定義：



(I)，

【0009】 本揭示進一步提供了包含本揭示的至少一種化合物和至少一種醫藥上可接受的載劑的醫藥組成物。在某些實施方式中，醫藥組成物進一步包含治療、改善、及/或預防肝炎病毒感染的至少一種其它劑。

【0010】 本揭示進一步提供了治療、改善、及/或預防受試者中的肝炎病毒感染的方法。在某些實施方式中，方法包括向有需要的受試者施用治療有效量的本揭示的至少一種化合物及/或本揭示的至少一種醫藥組成物。在某些實施方式中，受試者感染有 B 型肝炎病毒（HBV）。在某些實施方式中，受試者感染有 D 型肝炎病毒（HDV）。在某些實施方式中，受試者感染有 HBV 和 HDV。

【0011】 本揭示進一步提供了治療、改善、及/或預防受試者中的癌症的方法。在某些實施方式中，方法包括向有需要的受試者施用治療有效量的本揭示的至少一種化合物及/或本揭示的至少一種醫藥上可接受的組成物。在某些實施方式中，癌症可順應（amenable to）通過抑制 PD-1、PD-L1、或 PD-1/PD-L1 相互作用的治療。在某些實施方式中，癌症是以下中的至少一種：胰腺癌、膀胱癌、結直腸癌、乳腺癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS 癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、或結腸癌。在某些實施方式中，癌症是以下中的至少一種：急性淋巴細胞白血病（ALL）、急性髓細胞性白血病（AML）、慢性淋巴細胞白血病（CLL）、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、骨髓增生性疾病（MPD）、慢性髓細胞性白血病（CML）、多發性骨髓瘤（MM）、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）、套細胞淋巴瘤（MCL）、濾泡淋巴瘤、巨球蛋白血症（WM）、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤和彌漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0012】 本揭示在某些方面涉及某些取代的 1-芳基-1'-雜芳基或取代的 1,1'-雙雜芳基化合物的發現。一方面，本揭示的化合物用於治療、改善、及/或預防受試者中的 B 型肝炎病毒（HBV）感染及/或 B 型肝炎病毒-D 型肝炎病毒（HBV-HDV）感染和相關狀況。在某些實施方式中，這些化合物連同用於治療、改善及/或預防病毒感染的至少一種其它劑施用。在其它實施方式中，受試者感染有 HBV。在又其它實施方式中，感染 HBV 的受試者進一步感染有 HDV。另一方面，本揭示的化合物用於治療、改善及/或預防受試者中的癌症和相關狀況 。

定義

【0013】 如本文所使用的，以下術語中的每一個在本節中都具有與其相關的含義。除非另有定義，否則本文使用的所有技術和科學術語通常都具有與本發明所屬領域的普通技術人員通常所理解的相同的含義。通常，本文所用的命名法以及動物藥理學、藥物科學、分離科學、和有機化學中的實驗室程序是本領域公知的和常用的。應當理解，只要本教導仍然可操作，那麼步驟的順序或用於執行某些動作的順序是不重要的。此外，兩個或更多個步驟或動作可同時或不同時執行。

【0014】 如本文所用，冠詞「一」和「一個」指代該冠詞的語法賓語中的一個或指代多於一個（即，指代至少一個）。舉例來說，「一個元素」意為一個元素或多於一個元素。

【0015】 如本文所使用的，除非另有說明，否則單獨或與其它術語組合使用的術語「烯基」是指具有所闡述數目的碳原子的穩定的單不飽和或二不飽和直鏈或支鏈烴基。實例包括乙烯基、丙烯基（或烯丙基）、巴豆基（crotyl）、異戊烯基、丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基和更高的同系物和異構物。代表烯烴的官能團的實例為 $-CH_2-CH=CH_2$。

【0016】 如本文所使用的，除非另有說明，否則單獨或與其它術語組合使用的術語「烷氧基」是指經由氧原子連接到分子的其餘部分的如本文其它地方所定義的具有指定數目的碳原子的烷基，諸如，例如甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基（或異丙氧基）和更高的同系物和異構物。具體實例是(C_1-C_3)烷氧基，諸如但不限於乙氧基和甲氧基。

【0017】 如本文所使用的，除非另有說明，術語「烷基」本身或作為另一取代基的一部分是指具有指定數目的碳原子（即，C_1-C_{10}表示 1 至 10 個碳原子）的直鏈或支鏈烴，並且包括直鏈、支鏈、或環狀取代基。實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、三級丁基、戊基、新戊基、己基、和環丙基甲基。具體實施方式是（C_1-C_6）烷基，諸如但不限於乙基、甲基、異丙基、異丁基、正戊基、正己基、和環丙基甲基。

【0018】 如本文所使用的，除非另有說明，否則單獨或與其它術語組合使用的術語「炔基」是指具有所闡述數目的碳原子的具有碳-碳三鍵的穩定的直鏈或支鏈烴基。非限制性實例包括乙炔基和丙炔基，以及更高的同系物和異構物。術語「炔丙基（propargylic）」是指以-CH_2-C≡CH 為例的基團。術語「均炔丙基（homopropargylic）」是指以-CH_2CH_2-C≡CH 為例的基團。

【0019】 如本文所使用的，術語「芳族」是指具有一個或多個多不飽和環並且具有芳族特徵，即具有（4n+2）個離域的 π（pi）電子（其中 n 是整數）的碳環或雜環。

【0020】 如本文所使用的，除非另有說明，否則單獨或與其它術語組合使用的術語「芳基」是指含有一個或多個環（通常為一個、兩個或三個環）的碳環芳族系統，其中這些環可以以側鏈方式連接在一起，如聯苯，或者可以稠合，如萘。實例包括苯基、蒽基和萘基。芳基還包括例如與一個或多個飽和或部分飽和的碳環（例如，雙環[4.2.0]八-1,3,5-三烯基或茚滿基）稠合的苯環或萘環，其可以在芳環及/或飽和或部分飽和的環的一個或多個碳原子處被取代。

【0021】 如本文所使用的，術語「芳基-(C_1-C_6)烷基」是指其中 1 至 6 個碳亞烷基鏈連接至芳 基的官能團，例如，-CH_2CH_2-苯基或-CH_2-苯基（或苄基）。具體實例是芳基-CH_2-和芳基-$CH(CH_3)$-。術語「取代的芳基-(C_1-C_6)烷基」是指其中芳基被取代的芳基-(C_1-C_6)烷基官能團。具體實例是取代的芳基(CH_2)-。類似地，術語「雜芳基-(C_1-C_6)烷基」是指其中 1 至 3 個碳亞烷基鏈連接至雜芳基的官能團，例如，-CH_2CH_2-吡啶基。具體實例是雜芳基-(CH_2)-。術語「取代的雜芳基-(C_1-C_6)烷基」是指其中雜芳基被取代的雜芳基-(C_1-C_6)烷基官能團。具體實例是取代的雜芳基-(CH_2)-。

【0022】 一方面，與受試者有關的術語「共同施用的」和「共同施用」是指向受試者施用本揭示的化合物及/或組成物以及也可以治療或預防本文考慮的疾病或病症的化合物及/或組成物。在某些實施方式中，在某些實施方式中，作為單一治療方法的一部分，共同施用的化合物及/或組成物單獨施用或以任何種類的組合施用。可以以任何種類的組合將共同施用的化合物及/或組成物配製成各種固體、凝膠、和液體製劑的固體和液體的混合物以及溶液。

【0023】 如本文所使用的，除非另有說明，術語「環烷基」本身或作為另一取代基的一部分是指具有指定數目的碳原子的環鏈烴（即，C_3-C_6 是指包括由 3 至 6 個碳原子組成的環基團的環狀基團）並且包括直鏈、支鏈或環狀取代基。(C_3-C_6)環烷基的實例是環丙基、環丁基、環戊基和環己基。環烷基環可以可選擇地被取代。環烷基的非限制性實例包括：環丙基、2-甲基-環丙基、環丙烯基、環丁基、2,3-二羥基環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、十氫萘基、2,5-二甲基環戊基、3,5-二氯環己基、4-羥基環己基、3,3,5-三甲基環己-1-基、八氫戊烯基、八氫-1*H*-茚基、3a,4,5,6,7,7a-六氫-3*H*-茚-4-基、薁基；雙環[6.2.0]癸基、十氫萘基、和十二氫-1*H*-芴基。術語「環烷基」還包括雙環烴環，其非限制性實例包括雙環[2.1.1]己烷基、雙環[2.2.1]庚烷基、雙環[3.1.1]庚烷基、1,3-

二甲基[2.2.1]庚烷-2-基、雙環[2.2.2]辛烷基、和雙環[3.3.3]十一烷基（undecanyl）。

【0024】 如本文所用，術語「DCM」指代二氯甲烷。

【0025】 如本文所使用的，「疾病」是受試者的健康狀態，其中受試者不能維持體內穩態，並且其中若疾病沒有得到改善，則受試者的健康繼續惡化。

【0026】 如本文所使用的，受試者中的「病症（disorder）」是其中受試者能夠維持穩態的健康狀態，但是其中受試者的健康狀態比沒有病症時的健康狀態不利。若不治療，病症不一定會導致受試者的健康狀態進一步下降。

【0027】 如本文所使用的，術語「鹵離子」是指帶有負電荷的鹵素原子。鹵化物陰離子是氟離子（F^-）、氯離子（Cl^-）、溴離子（Br^-）、和碘離子（I^-）。

【0028】 如本文所使用的，除非另有說明，術語「鹵基」或「鹵素」單獨或作為另一取代基的一部分是指氟原子、氯原子、溴原子、或碘原子。

【0029】 如本文所用，術語「B 型肝炎病毒」（或 HBV）指代正嗜肝 DNA 病毒（Orthohepadnavirus）屬(即病毒的嗜肝 DNA 病毒科的一部分)的一個病毒種，並且能夠在人類中引起肝臟炎症。

【0030】 如本文所用，術語「D 型肝炎病毒」（或 HDV）指代德爾塔病毒科（Deltaviridae）屬的一個病毒種，其能夠在人類中引起肝臟炎症。HDV 顆粒包含由 HBV 提供並包圍 RNA 基因體的包膜和 HDV 抗原。HDV 基因體是長度近 1.7 kb 的單負鏈環狀 RNA 分子。該基因體含有多個正義和反義開放閱讀框（ORF），其中只有一個具有功能性且保守。RNA 基因體通過 RNA 中間物，即反基因體複製。基因體 RNA 及其補體，即反基因體，可以充當核酶進行自切割和自連接反應。被感染的細胞中存在的第三種 RNA，也與基因體互補，但長 800 bp 且多聚腺苷酸化，是合成 δ 抗原（HDAg）的 mRNA。

【0031】 如本文所使用的，除非另有說明，術語「雜烯基」本身或與另一術語組合是指由所闡述數目的碳原子和選自 O、N 和 S 的一個或兩個雜原子組成的穩定的直鏈或支鏈單不飽和或二不飽和烴基，並且其中氮原子和硫原子可可選擇地被氧化，和氮雜原子可可選擇地被四級銨化。可以連續放置至多兩個雜原子。實例包括-CH=CH-O-CH_3、-CH=CH-CH_2-OH、-CH_2-CH=N-OCH_3、-CH=CH-N(CH_3)-CH_3、和-CH_2-CH=CH-CH_2-SH。

【0032】 如本文所使用的，除非另有說明，術語「雜烷基」本身或與另一術語組合是指由所闡述數目的碳原子和選自 O、N 和 S 的一個或兩個雜原子組成的穩定的直鏈或支鏈烷基，並且其中氮原子和硫原子可以可選擇地被氧化，和氮雜原子可以可選擇地被四級銨化。雜原子（一個或多個）可位於雜烷基的任何位置，包括在雜烷基的其餘部分和其連接的片段之間，以及連接至雜烷基中最遠端的碳原子。實例包括：-$OCH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-$CH_2CH_2NHCH_3$、-$CH_2SCH_2CH_3$、和-$CH_2CH_2S(=O)CH_3$。至多兩個雜原子可以是連續的，諸如，例如-CH_2NH-OCH_3或-$CH_2CH_2SSCH_3$。

【0033】 如本文所使用的，術語「雜芳基」或「雜芳族」是指具有芳族特性的雜環。多環雜芳基可以包括一個或多個部分飽和的環。實例包括四氫喹啉和 2,3-二氫苯并呋喃基。

【0034】 如本文所使用的，除非另有說明，否則術語「雜環」或「雜環基」或「雜環的」本身或作為另一取代基的一部分是指包括碳原子和選自 N、O 和 S 的至少一個雜原子的未取代或取代的，穩定的單環或多環雜環系統，並且其中氮和硫雜原子可以可選擇地被氧化，和氮原子可以可選擇地被四級銨化。除非另有說明，雜環系統可以連接在提供穩定結構的任何雜原子或碳原子上。雜環本質上可以是芳族的或非芳族的。在某些實施方式中，雜環是雜芳基。

【0035】 非芳族雜環的實例包括單環基團，如氮丙啶、環氧乙烷、硫雜丙環（thiirane）、四氫吖唉、氧雜環丁烷、硫雜環丁烷、吡咯啶、

吡咯啉、咪唑啉、吡唑烷、二氧戊環、環丁碸、2,3-二氫呋喃、2,5-二氫呋喃、四氫呋喃、四氫噻吩（thiophane）、哌啶、1,2,3,6-四氫吡啶、1,4-二氫吡啶、哌啩、嗎啉、硫代嗎啉、哌喃、2,3-二氫哌喃、四氫哌喃、1,4-二氧六環、1,3-二氧六環、高哌啩、高哌啶、1,3-二氧雜環庚烷、4,7-二氫-1,3-二氧雜環庚（4,7-dihydro-1,3-dioxepin）、和環氧己烷（hexamethyleneoxide）。

【0036】 雜芳基的實例包括吡啶基、吡啩基、嘧啶基（諸如，但不限於 2-和 4-嘧啶基）、嗒啩基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、四唑基、1,2,3-噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噻唑基、和 1,3,4-噁二唑基。

【0037】 多環雜環的實例包括吲哚基（諸如但不限於 3-、4-、5-、6-和 7-吲哚基）、二氫吲哚基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基（諸如但不限於 1-和 5-異喹啉基）、1,2,3,4-四氫異喹啉基、啐啉基（cinnolinyl）、喹噁啉基（諸如，但不限於 2-和 5-喹噁啉基）、喹唑啉基、呔啩基、1,8-啶啶基、1,4-苯并二氧六環基、香豆素、二氫香豆素、1,5-啶啶基、苯并呋喃基（諸如，但不限於 3-、4-、5-、6-和 7-苯并呋喃基）、2,3-二氫苯并呋喃基、1,2-苯并噁唑基、苯并噻吩基（諸如但不限於 3-、4-、5-、6-和 7-苯并噻吩基）、苯并噁唑基、苯并噻唑基（諸如，但不限於 2-苯并噻唑基和 5-苯并噻唑基）、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并三唑基、硫代黃嘌呤基（thioxanthinyl）、咔唑基、咔啉基、吖啶基、吡咯裡西啶基（pyrrolizidinyl）、和喹諾裡西啶基（quinolizidinyl）。

【0038】 雜環基和雜芳基部分的上述列舉旨在是代表性的，而不是限制性的。

【0039】 如本文所使用的，術語「PD-L1 抑制劑」包括能夠直接或間接抑制程序性死亡配體 1（PD-L1）蛋白的表現及/或功能的任何化合物。PD-L1，也稱為分化簇 274（CD274）或 B7 同系物 1（B7-H1），

是在抑制妊娠期間的免疫系統適應性臂、組織同種異體移植、自身免疫性疾病、和肝炎中起重要作用的 1 型跨膜蛋白。PD-L1 與其受體、抑制性檢查點分子 PD-1（在激活的 T 細胞、B 細胞、和骨髓細胞上發現）結合，以便調節免疫系統適應性臂的激活或抑制。在某些實施方式中，PD-L1 抑制劑將 PD-L1 的表現及/或功能抑制至少 5%、至少 10%、至少 20%、至少 50%、至少 75%、或至少 90%。

【0040】 如本文所使用的，術語「醫藥組成物」或「組成物」是指在本揭示中有用的至少一種化合物與醫藥上可接受的載劑的混合物。醫藥組成物促進將化合物施用至受試者。

【0041】 如本文所使用的，術語「醫藥上可接受的」是指不消除本揭示中有用的化合物的生物活性或特性並且相對無毒的材料，如載劑或稀釋劑，即可以在不引起不期望的生物效應或不會以有害方式與包含其的組成物的任何組分相互作用的情況下將該材料施用至受試者。

【0042】 如本文所使用的，術語「醫藥上可接受的載劑」是指參與在受試者內或向受試者攜 帶或運輸本揭示中有用的化合物使得它可以執行預期的功能的醫藥上可接受的材料、組成物或載劑，如液體或固體填充劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、稀釋劑、賦形劑、增稠劑、溶劑或封裝材料。典型地，將這種構建體從一個器官或身體的部分攜帶或運輸到另一器官或身體的部分。在與製劑的其它成分（包括本揭示中有用的化合物）相容的意義上，每種載劑必須是「可接受的」，並且對受試者無害。可用作醫藥上可接受的載劑的材料的一些實例包括：糖，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；澱粉，如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和乙酸纖維素；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，如可可脂和栓劑蠟；油，如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆油；二醇，如丙二醇；多元醇，如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇；酯，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，如氫氧化鎂和氫氧化鋁；表面活性劑；藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；和藥物製劑中

使用的其它無毒的相容性物質。如本文所使用的，「醫藥上可接受的載劑」還包括與本揭示中有用的化合物的活性相容的並且是受試者生理上可接受的任何和所有包衣、抗細菌和抗真菌劑，以及吸收延遲劑等。補充活性化合物也可以併入組成物中。「醫藥上可接受的載劑」可以進一步包括在本揭示中有用的化合物的醫藥上可接受的鹽。在本揭示的實踐中使用的醫藥組成物中可以包含的其它另外的成分是本領域已知的，並且在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences（Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA）中描述，其藉由引用併入本文。

【0043】 如本文所使用的，用語「醫藥上可接受的鹽」是指由包括無機酸、無機城、有機酸、無機城、溶劑化物（包括水合物）和其包合物（clathrate）的醫藥上可接受的無毒酸及/或城製備的所施用的化合物的鹽。

【0044】 如本文所使用的，化合物的「醫藥上有效量」、「治療有效量」、或「有效量」是足以向施用化合物的受試者提供有益作用的化合物的量。

【0045】 如本文所使用的術語「預防」、「預止」或「避免」是指在開始施用劑或化合物時在未發展出這種症狀的受試者中避免或延遲與疾病或狀況相關的症狀的發作。疾病、狀況和病症在本文可互換使用。

【0046】 如本文所使用的術語「特異性結合」或「特異性結合的」是指第一分子優先結合第二分子（例如，特定受體或酶），但不一定僅結合該第二分子。

【0047】 如本文所使用的，術語「受試者」和「個體」和「患者」可以互換使用，並且可以指人類或非人類哺乳動物或鳥類。非人類哺乳動物包括例如牲畜和寵物，如綿羊、牛科、豬科、犬科、貓科和鼠科哺乳動物。在某些實施方式中，受試者是人類。

【0048】 如本文所使用的，術語「經取代的」是指原子或原子團已取代氫作為連接至另一基團的取代基。

【0049】 如本文所使用的，術語「經取代的烷基」、「經取代的環

烷基」、「經取代的烯基」、或「經取代的炔基」是指如本文其它部分所定義的烷基、環烷基、烯基、或炔基，其被獨立地選自鹵素、-OH、烷氧基、四氫-2-H-哌喃基、$-NH_2$、$NH(C_1-C_6$烷基)、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$、1-甲基-咪唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、三氟甲基、-C≡N、$-C(=O)NH_2$、-C(=O)NH(C_1-C_6)烷基、$-C(=O)N((C_1-C_6)$烷基$)_2$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NH(C_1-C_6$烷基)、$-SO_2N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-C(=NH)NH_2$、和$-NO_2$的一個、兩個或三個取代基取代，在某些實施方式中含有獨立地選自鹵素、-OH、烷氧基、$-NH_2$、三氟甲基、$-N(CH_3)_2$、和-C(=O)OH的一個或兩個取代基，在某些實施方式中獨立地選自鹵素、烷氧基和-OH。取代的烷基的實例包括但不限於2,2-二氟丙基、2-羧基環戊基和3-氯丙基。

【0050】 對於芳基、芳基-(C_1-C_3)烷基和雜環基，適用於這些基團的環的術語「經取代的」是指在允許這種取代的地方的任意取代水平，即單、二、三、四或五取代。取代基是獨立選擇的，並且取代可以在任意化學上可行的位置。在某些實施方式中，取代基的數目在1和4之間變化。在其它實施方式中，取代基的數目在1和3之間變化。在又另外實施方式中，取代基的數目在1和2之間變化。在又其它實施方式中，取代基獨立地選自C_1-C_6烷基、-OH、C_1-C_6烷氧基、鹵素、胺基、乙醯胺基和硝基。如本文所使用的，在取代基是烷基或烷氧基的情況下，碳鏈可以是支鏈、直鏈或環狀的。

【0051】 在某些實施方式中，烷基或環烷基的每次出現獨立地可選擇地用選自以下的至少一個取代基取代：C_1-C_6烷基、鹵基、-OR、苯基（從而產生(在非限制性實例中)可選擇經取代的苯基-(C_1-C_3烷基)，諸如但不限於，苄基或取代的苄基）和-N(R)(R)，其中R的每次出現獨立地是H、C_1-C_6烷基或C_3-C_8環烷基。在其它實施方式中，芳基或雜芳基的每次出現獨立地可選擇地用選自以下的至少一個取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵代烷基、C_1-C_6鹵代烷氧基、鹵基、-CN、-OR、-N(R)(R)、$-NO_2$、$-S(=O)_2N(R)(R)$、醯基、和C_1-C_6烷氧基羰基，其

中 R 的每次出現獨立地是 H、C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 環烷基。在又其它實施方式中，芳基或雜芳基的每次出現獨立地可選擇地用選自以下的至少一個取代基取代：C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵代烷基、C_1-C_6 鹵代烷氧基、鹵基、-CN、-OR、-N(R)(R)、和 C_1-C_6 烷氧基羰基，其中 R 的每次出現獨立地是 H、C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 環烷基。

【0052】 除非另有說明，當兩個取代基一起形成具有指定數目的環原子的環時（例如，R^2 和 R^3 與它們所連接的氮一起形成具有 3 至 7 個環成員的環)，該環可以具有碳原子和可選擇地一個或多個（例如，1 至 3 個）獨立地選自氮、氧、或硫的另外的雜原子。該環可以是飽和的或部分飽和的，並且可以可選擇地用一個或多個取代基取代，非限制性實例包括羰基（C=O）。

【0053】 每當術語或其前綴根中的任一個出現在取代基的名稱中時，該名稱應解釋為包括本文提供的那些限制。例如，每當術語「烷基」或「芳基」或其前綴根中的任一個出現在取代基（例如，芳基烷基、烷基胺基）的名稱中時，該名稱應解釋為包括本文其它部分分別對「烷基」和「芳基」給出的那些限制。

【0054】 在某些實施方式中，化合物的取代基以組或範圍公開。具體期望該描述包括這些組和範圍的成員的每一個以及每一個單獨的子組合。例如，術語「C_1-$_6$ 烷基」具體旨在單獨公開 C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5、和 C_5-C_6 烷基。

【0055】 本文所用的術語「治療」、「處理」和「醫療」是指通過向受試者施用劑或化合物來降低受試者經歷疾病或狀況的症狀的頻率或嚴重程度。

【0056】 範圍：貫穿本揭示，本發明的各個方面可以以範圍形式來展示。應理解，範圍形式的描述僅是為了方便和簡潔，而不應被解釋為對本發明範圍的死板限制。因此，範圍的描述應被認為已具體公開了所有可能的子範圍以及此範圍內的個體數值。例如，諸如 1 至 6 的範圍的

描述應被認為已具體公開了諸如 1 至 3、1 至 4、1 至 5、2 至 4、2 至 6、3 至 6 等的子範圍，以及此範圍內的個體數值，例如 1、2、2.7、3、4、5、5.3 和 6。不管範圍寬度如何，這都適用。

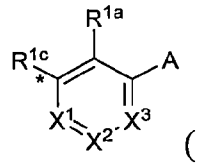
化合物

【0057】 程序性死亡配體 1（PD-L1），也被稱為分化簇 274（CD274）或 B7 同系物 1（B7-H1），是一種根據需要在抑制免疫系統方面起主要作用的人類跨膜蛋白。通常，身體中外來抗原的存在引發抗原特異性 CD8+ T 細胞在淋巴結中增殖。然而，PD-L1 與受體程序性細胞死亡蛋白（PD-1）或 B7.1 膜蛋白（其兩者都在激活的 T 細胞、B 細胞、和骨髓細胞上被發現）的結合傳遞抑制信號，這會減少 CD8+ T 細胞在淋巴結中的增殖。這樣的相互作用有效地抑制了免疫系統並且避免了對抗原的檢測和破壞。

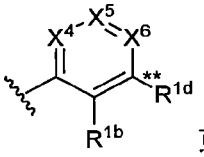
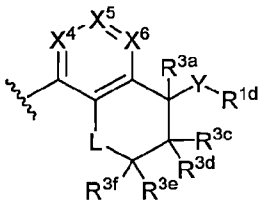
【0058】 在某些實施方式中，靶向 PD-1/PD-L1 信號傳導途徑的小分子免疫調節劑被用於治療、改善、及/或預防受試者中的 B 型肝炎病毒（HBV）感染和相關狀況。在其它實施方式中，對 PDL-1 的抑制增強對至少一種 HBV 抗原的免疫應答。

【0059】 本揭示包括式(I)化合物，或其鹽、溶劑化物、前藥、立體異構物（諸如在非限制性實例中是對映異構物或非對映異構物，和其任意混合物，諸如在非限制性實例中是任意比例的其對映異構物及/或非對映異構物的混合物）、互變異構物、及/或幾何異構物，和其任意混合物。應當注意，在本文描繪的任意結構及/或在本文命名的化合物中表現的手性中心（一個或多個）的絕對立體化學只是說明性的並且是非限制性的。

【0060】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：



(I)，其中：

A 是  或  ；

Y 是 NR^{3b} 或 O；

L 選自 $-C(R^{3g})(R^{3h})-$、$-(C(R^{3g})(R^{3h}))-(C(R^{3i})(R^{3j}))-$、和鍵；

X^1 選自 CR'^1 和 N；

X^2 選自 CR'^2 和 N；

X^3 選自 CR'^3 和 N；

X^4 選自 CR''^1 和 N；

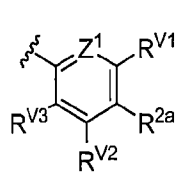
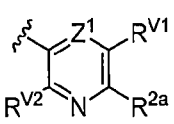
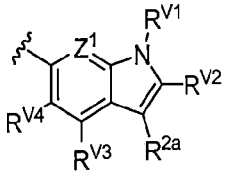
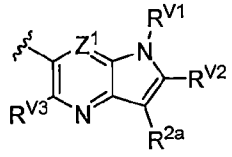
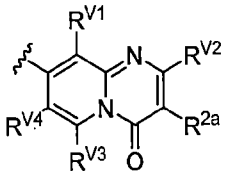
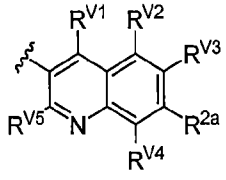
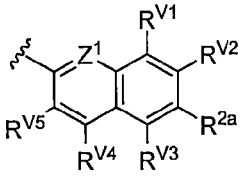
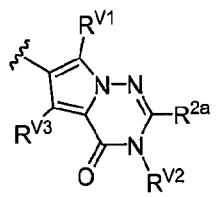
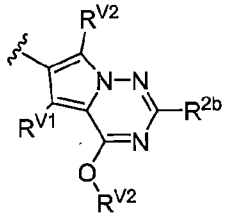
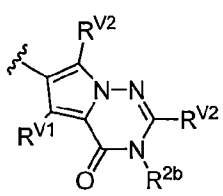
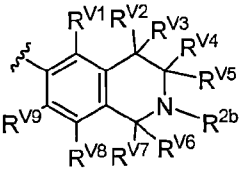
X^5 選自 CR''^2 和 N；

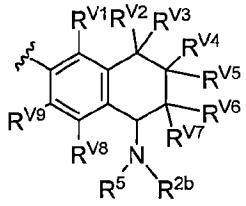
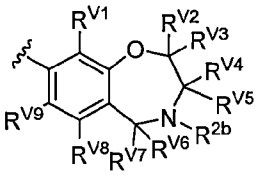
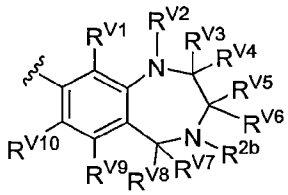
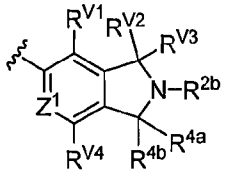
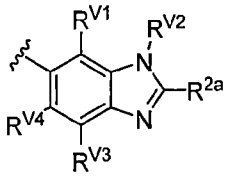
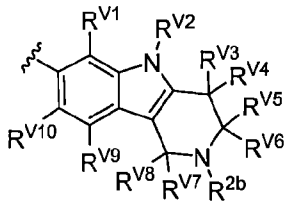
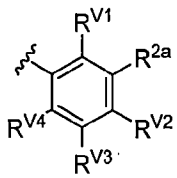
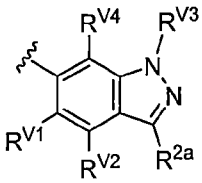
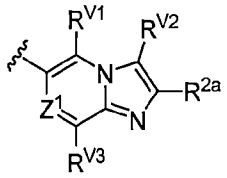
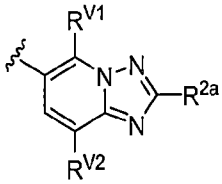
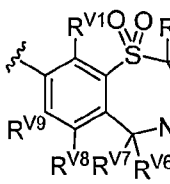
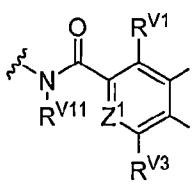
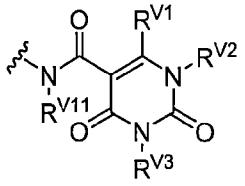
X^6 選自 CR''^3 和 N；

其中 X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、和 X^6 中一至四個是 N；

R'^1、R'^2、R'^3、R''^1、R''^2、和 R''^3 各自獨立地選自 H、鹵素、C_1-C_3 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、氰基、C_1-C_3 鹵代烷基、和 C_1-C_3 鹵代烷氧基；

R^{1a} 和 R^{1b} 各自獨立地選自 H、鹵素、C_1-C_3 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、氰基、C_1-C_3 鹵代烷基、和 C_1-C_3 鹵代烷氧基；

R^{1c} 和 R^{1d} 各自獨立地選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、


、 
、 
、 
、
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、和 
，

其中 Z^1 的每次出現是 CR^{V10} 或 N；

R^{2a} 選自 $C(O)OR^I$、-C(=O)NR^6R^6、可選擇經取代的雜環基、$-(CH_2)_{1-3}$(可選擇經取代的雜環基)、可選擇經取代的 C_1-C_6 烷氧基、可選擇經取代的 C_1-C_6 胺基烷基、C(=O)(可選擇經取代的 C_1-C_6 烷基)、和可選擇經取代的 C_1-C_6 羥烷基，

其中 R^{2a} 中每一個可選擇的取代基獨立地選自可選擇經取代的雜環基、可選擇經取代的 C_1-C_6 烷基、可選擇經取代的 C_1-C_6 羥烷基、可選擇經取代的環烷基、和可選擇經取代的$-(CH_2)_{1-2}$(雜環基)，

其中 R^{2a} 中兩個可選擇的取代基可與它們所鍵結的原子組合以形成可選擇經取代的 C_2-C_8 雜環基或可選擇經取代的 C_3-C_8 環烷基，

其中 R^I 的每次出現獨立地是 H、C_1-C_6 烷基、或 C_3-C_8 環烷基，其中烷基或環烷基獨立地可選擇地用鹵素、-OH、C_1-C_6 烷氧基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6 烷基)、和-N(C_1-C_6 烷

基)(C_1-C_6烷基)中的至少一個取代，

其中 R^6 的每次出現獨立地是 H、C_1-C_6烷基、或 C_3-C_8環烷基，其中烷基或環烷基獨立地可選擇地用鹵素、-OH、C_1-C_6 烷氧基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6 烷基)、和-N(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6烷基)中的至少一個取代，

R^{2b} 選自 H、$-(CH_2)_{1-3}C(=O)OR^I$、$-(CH_2)_{1-3}C(=O)NR^IR^I$、可選擇經取代的雜環基、$-(CH_2)_{1-2}$(可選擇經取代的雜環基)、可選擇經取代的 C_1-C_6烷基、可選擇經取代的 C_1-C_6鹵代烷基、可選擇經取代的 C_1-C_6烷氧基、可選擇經取代的 C_1-C_6 胺基烷基、和可選擇經取代的 C_1-C_6 羥烷基，

其中 R^{2b} 中每一個可選擇的取代基獨立地選自可選擇經取代的 C_1-C_6烷基、可選擇經取代的雜環基、可選擇經取代的環烷基、和可選擇經取代的$-(CH_2)_{1-3}$(雜環基)；

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、R^{3h}、R^{3i}、和 R^{3j} 各自獨立地選自 H、鹵素、C_1-C_3烷基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵代烷基、和 C_1-C_3鹵代烷氧基；

R^5 選自 H、C_1-C_3烷基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵代烷基、和 C_1-C_3鹵代烷氧基，

其中 R^5 和 R^{2b} 可與它們所鍵結的氮原子組合以形成 C_3-C_{12} 雜環基；

R^{4a} 和 R^{4b} 的每次出現獨立地選自 H、C_1-C_3 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵代烷基、和 C_1-C_3鹵代烷氧基，

其中 R^{4a} 和 R^{4b} 可與它們所鍵結的碳原子組合以形成羰基（C=O）；

R^{V1}、R^{V2}、R^{V3}、R^{V4}、R^{V5}、R^{V6}、R^{V7}、R^{V8}、R^{V9}、和 R^{V10} 的每次出現獨立地選自 H、C_1-C_3烷基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_3烷氧基、氰基、鹵素、C_1-C_3鹵代烷基、和 C_1-C_3鹵代烷氧基；並且

R^{V11} 選自 H、C_1-C_3烷基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵代

烷基、和 C_1-C_3 鹵代烷氧基。

【0061】 在某些實施方式中，若 R^{1c} 和 R^{1d} 相同，則以下中的至少一項適用：

(a) 若 X^1 是 N，則 R^{1c} 中的 Z^1，若存在的話，是 CR^{V10}，並且；

(b) 若 X^6 是 N，則 R^{1d} 中的 Z^1，若存在的話，是 CR^{V10}。

【0062】 在某些實施方式中，以下中的至少一項適用：

(a) 若 X^1 是 N，則 R^{1c} 中的 Z^1，若存在的話，是 CR^{V10}，並且；

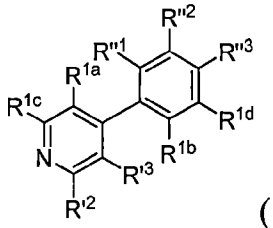
(b) 若 X^6 是 N，則 R^{1d} 中的 Z^1，若存在的話，是 CR^{V10}。

【0063】 在某些實施方式中，若 X^3 是 N，則 X^4 是 CR''^1。在某些實施方式中，若 X^4 是 N，則 X^3 是 CR'^3。

【0064】 在某些實施方式中，若 X^1 是 N，則 R^{1c} 不是環氮原子鄰近*鍵的雜芳基。

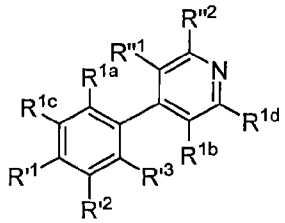
【0065】 在某些實施方式中，若 X^6 是 N，則 R^{1d} 不是環氮原子鄰近**鍵的雜芳基。

【0066】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：



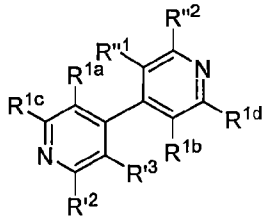
(Ia)。

【0067】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：

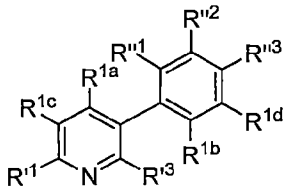


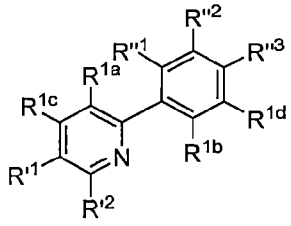
(Ib)。

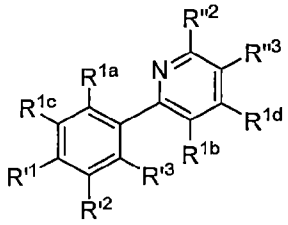
【0068】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：

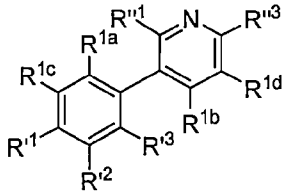


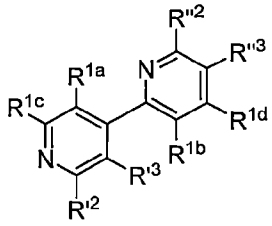
(Ic)。

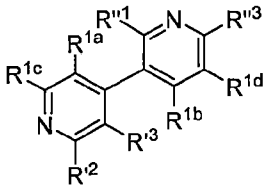
【0069】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Id)。

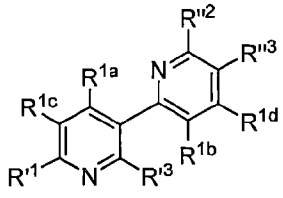
【0070】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Ie)。

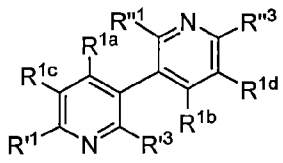
【0071】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (If)。

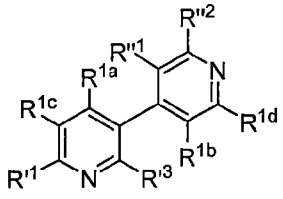
【0072】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Ig)。

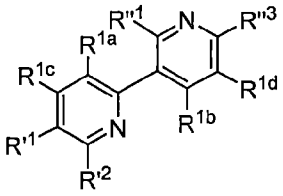
【0073】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Ih)。

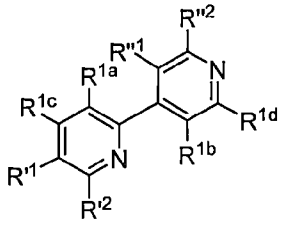
【0074】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Ii)。

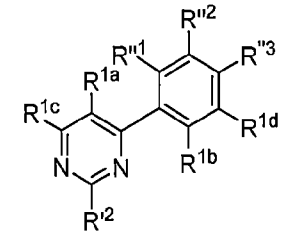
【0075】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Ij)。

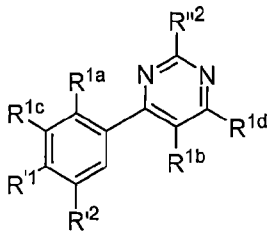
【0076】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Ik)。

【0077】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Il)。

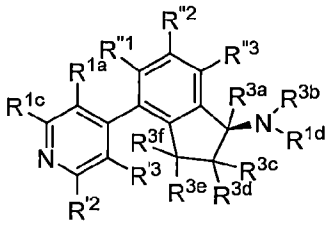
【0078】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Im)。

【0079】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (In)。

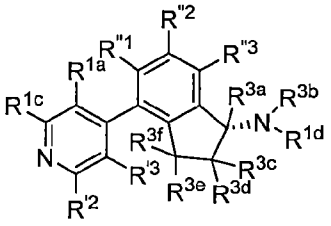
【0080】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Io)。



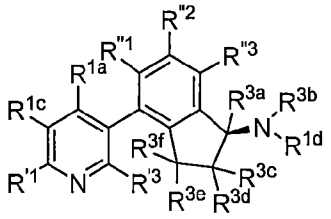
【0081】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：(Ip)。



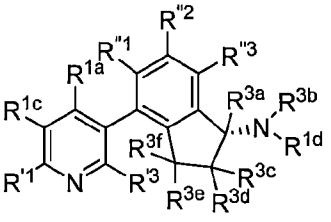
【0082】 在某些實施方式中，式(I)化合物是(Iq)。



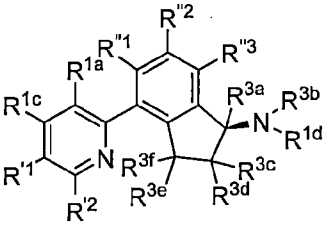
【0083】 在某些實施方式中，式(I)化合物是(Ir)。



【0084】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：(Is)。

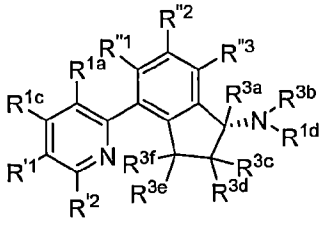


【0085】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：(It)。



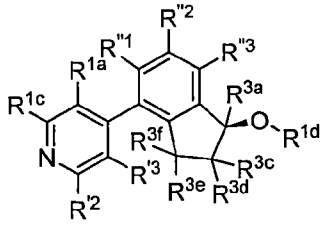
【0086】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：

(Iu)。



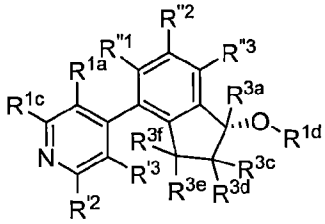
【0087】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：

(Iv)。



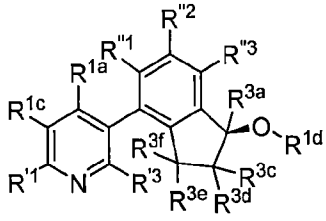
【0088】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：

(Iw)。



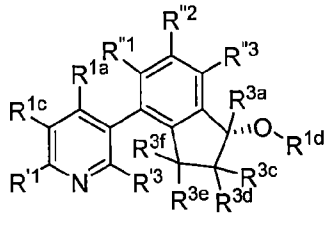
【0089】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：

(Ix)。



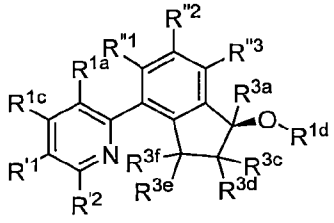
【0090】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：

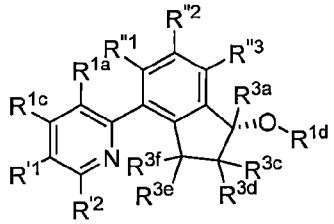
(Iy)。

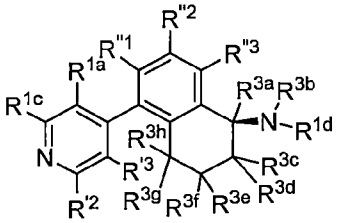


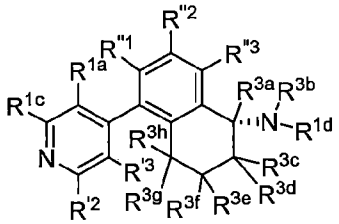
【0091】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：

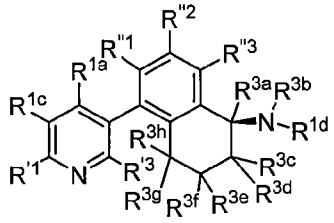
(Iz)。

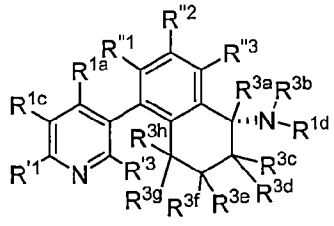
【0092】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Iaa)。

【0093】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Iab)。

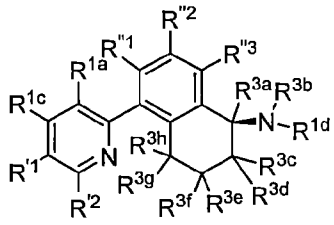
【0094】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Iac)。

【0095】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Iad)。

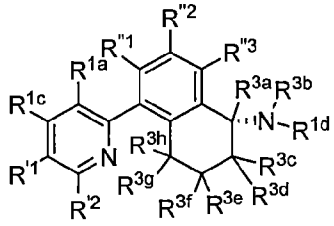
【0096】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Iae)。

【0097】 在某些實施方式中，式(I)化合物是： 

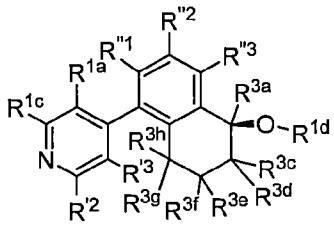
(Iaf)。

【0098】 在某些實施方式中，式(I)化合物是： 

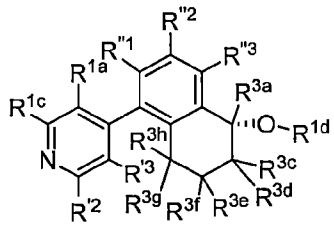
(Iag)。

【0099】 在某些實施方式中，式(I)化合物是： 

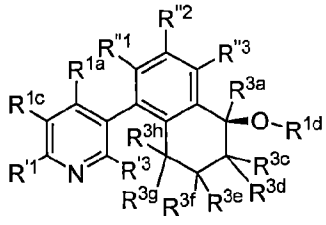
(Iah)。

【0100】 在某些實施方式中，式(I)化合物是： 

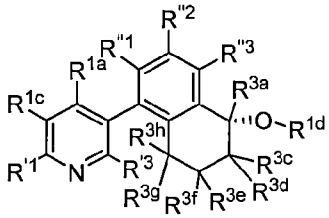
(Iai)。

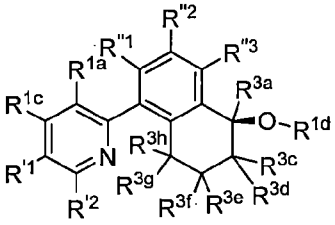
【0101】 在某些實施方式中，式(I)化合物是： 

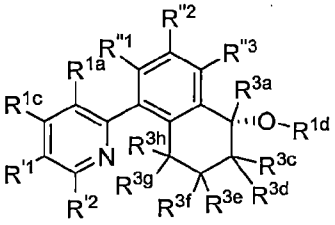
(Iaj)。

【0102】 在某些實施方式中，式(I)化合物是： 

(Iak)。

【0103】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Ial)。

【0104】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Iam)。

【0105】 在某些實施方式中，式(I)化合物是：  (Ian)。

【0106】 在某些實施方式中，R'^{2}、R'^{3}、R''^{1}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{1} 是 N。在某些實施方式中、R'^{1}、R'^{3}、R''^{1}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{2} 是 N。在某些實施方式中，R'^{1}、R'^{2}、R''^{1}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{3} 是 N。在某些實施方式中，R'^{1}、R'^{2}、R'^{3}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{4} 是 N。在某些實施方式中，R'^{1}、R'^{2}、R'^{3}、R''^{1}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{5} 是 N。在某些實施方式中，R'^{1}、R'^{2}、R'^{3}、R''^{1}、和 R''^{2} 中的每一個是 H，並且 X^{6} 是 N。在某些實施方式中，R'^{2}、R'^{3}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{1} 和 X^{4} 是 N。在某些實施方式中，R'^{2}、R'^{3}、R''^{1}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{1} 和 X^{5} 是 N。在某些實施方式中，R'^{2}、R'^{3}、R''^{1}、和 R''^{2} 中的每一個是 H，並且 X^{1} 和 X^{6} 是 N。在某些實施方式中，R'^{1}、R'^{3}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{2} 和 X^{4} 是 N。在某些實施方式中，R'^{1}、R'^{3}、R''^{1}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{2} 和 X^{5} 是 N。在某些實施方式中，R'^{1}、R'^{3}、R''^{1}、和 R''^{2} 中的每一個是 H，

並且 X^2 和 X^6 是 N。在某些實施方式中，R'^1、R'^2、R''^1、和 R''^3 中的每一個是 H，並且 X^3 和 X^5 是 N。在某些實施方式中，R'^1、R'^2、R''^1、和 R''^2 中的每一個是 H，並且 X^3 和 X^6 是 N。在某些實施方式中，R'^2、R''^1、R''^2、和 R''^3 中的每一個是 H，並且 X^1 和 X^3 是 N。在某些實施方式中，R'^1、R'^2、R'^3、和 R''^2 中的每一個是 H，並且 X^4 和 X^6 是 N。

【0107】 在某些實施方式中，L 是鍵並且 R^{3a}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、和 R^{3f} 中的每一個是 H。在某些實施方式中，L 是鍵，Y 是 NR^{3b}，並且 R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、和 R^{3f} 中的每一個是 H。在某些實施方式中，L 是 -$C(R^{3g})(R^{3h})$-並且 R^{3a}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、和 R^{3h} 中的每一個是 H。在某些實施方式中，L 是-$C(R^{3g})(R^{3h})$-，Y 是 NR^{3b}，並且 R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、和 R^{3h} 中的每一個是 H。在某些實施方式中，L 是-$(C(R^{3g})(R^{3h}))(C(R^{3i})(R^{3j}))$-並且 R^{3a}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、R^{3h}、R^{3i}、和 R^{3j} 中的每一個是 H。在某些實施方式中，L 是 -$C(R^{3g})(R^{3h})$-，Y 是 NR^{3b}，並且 R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、R^{3h}、R^{3i}、和 R^{3j} 中的每一個是 H。

【0108】 在某些實施方式中，R^{3a} 是 H。在某些實施方式中，R^{3a} 是鹵素。在某些實施方式中，R^{3a} 是 C_1-C_3 烷基。在某些實施方式中，R^{3a} 是 C_3-C_8 環烷基。在某些實施方式中，R^{3a} 是 C_1-C_3 烷氧基。在某些實施方式中，R^{3a} 是 C_1-C_3 鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{3a} 是 C_1-C_3 鹵代烷氧基。

【0109】 在某些實施方式中，R^{3b} 是 H。在某些實施方式中，R^{3b} 是鹵素。在某些實施方式中，R^{3b} 是 C_1-C_3 烷基。在某些實施方式中，R^{3b} 是 C_3-C_8 環烷基。在某些實施方式中，R^{3b} 是 C_1-C_3 烷氧基。在某些實施方式中，R^{3b} 是 C_1-C_3 鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{3b} 是 C_1-C_3 鹵代烷氧基。

【0110】 在某些實施方式中，R^{3c} 是 H。在某些實施方式中，R^{3c} 是鹵素。在某些實施方式中，R^{3c} 是 C_1-C_3 烷基。在某些實施方式中，R^{3c} 是 C_3-C_8 環烷基。在某些實施方式中，R^{3c} 是 C_1-C_3 烷氧基。在某些實

施方式中，R^{3c}是 C_1-C_3 鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{3c}是 C_1-C_3 鹵代烷氧基。

【0111】 在某些實施方式中，R^{3d}是 H。在某些實施方式中，R^{3d}是鹵素。在某些實施方式中，R^{3d}是 C_1-C_3 烷基。在某些實施方式中，R^{3d}是 C_3-C_8 環烷基。在某些實施方式中，R^{3d}是 C_1-C_3 烷氧基。在某些實施方式中，R^{3d}是 C_1-C_3 鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{3d}是 C_1-C_3 鹵代烷氧基。

【0112】 在某些實施方式中，R^{3e}是 H。在某些實施方式中，R^{3e}是鹵素。在某些實施方式中，R^{3e}是 C_1-C_3 烷基。在某些實施方式中，R^{3e}是 C_3-C_8 環烷基。在某些實施方式中，R^{3e}是 C_1-C_3 烷氧基。在某些實施方式中，R^{3e}是 C_1-C_3 鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{3e}是 C_1-C_3 鹵代烷氧基。

【0113】 在某些實施方式中，R^{3f}是 H。在某些實施方式中，R^{3f}是鹵素。在某些實施方式中，R^{3f}是 C_1-C_3 烷基。在某些實施方式中，R^{3f}是 C_3-C_8 環烷基。在某些實施方式中，R^{3f}是 C_1-C_3 烷氧基。在某些實施方式中，R^{3f}是 C_1-C_3 鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{3f}是 C_1-C_3 鹵代烷氧基。

【0114】 在某些實施方式中，R^{3g}是 H。在某些實施方式中，R^{3g}是鹵素。在某些實施方式中，R^{3g}是 C_1-C_3 烷基。在某些實施方式中，R^{3g}是 C_3-C_8 環烷基。在某些實施方式中，R^{3g}是 C_1-C_3 烷氧基。在某些實施方式中，R^{3g}是 C_1-C_3 鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{3g}是 C_1-C_3 鹵代烷氧基。

【0115】 在某些實施方式中，R^{3h}是 H。在某些實施方式中，R^{3h}是鹵素。在某些實施方式中，R^{3h}是 C_1-C_3 烷基。在某些實施方式中，R^{3h}是 C_3-C_8 環烷基。在某些實施方式中，R^{3h}是 C_1-C_3 烷氧基。在某些實施方式中，R^{3h}是 C_1-C_3 鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{3h}是 C_1-C_3 鹵代烷氧基。

【0116】 在某些實施方式中，R^{3i}是 H。在某些實施方式中，R^{3i}是

鹵素。在某些實施方式中，R^{3i}是 C_1-C_3烷基。在某些實施方式中，R^{3i}是 C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^{3i}是 C_1-C_3烷氧基。在某些實施方式中，R^{3i}是 C_1-C_3鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{3i}是 C_1-C_3鹵代烷氧基。

【0117】 在某些實施方式中，R^{3j}是 H。在某些實施方式中，R^{3j}是鹵素。在某些實施方式中，R^{3j}是 C_1-C_3烷基。在某些實施方式中，R^{3j}是 C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^{3j}是 C_1-C_3烷氧基。在某些實施方式中，R^{3j}是 C_1-C_3鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{3j}是 C_1-C_3鹵代烷氧基。

【0118】 在某些實施方式中，R^{1a}是 H。在某些實施方式中，R^{1a}是甲基。在某些實施方式中，R^{1a}是 F。在某些實施方式中，R^{1a}是 Cl。在某些實施方式中，R^{1a}是 CF_3。在某些實施方式中，R^{1a}是 CN.

【0119】 在某些實施方式中，R^{1b}是 H。在某些實施方式中，R^{1b}是甲基。在某些實施方式中，R^{1b}是 F。在某些實施方式中，R^{1b}是 Cl。在某些實施方式中，R^{1b}是 CF_3。在某些實施方式中，R^{1b}是 CN。

【0120】 在某些實施方式中，R^{1a}和 R^{1b} 相同。

【0121】 在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 5-側氧基吡咯啶-2-基)。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1$-C_6烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 5-側氧基吡咯啶-2-基)。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}(C_1$-$C_6$烷基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1$-$C_6$烷基$)_2$。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}(C_1$-$C_6$ 鹵代烷基)。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1$-C_6烷基$)(C_1$-C_6鹵代烷基)。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}(C_1$-$C_6$ 羥烷基)。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1$-C_6烷基$)(CH_2)_{0-2}(C_1$-C_6 羥烷基)。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}C(=O)O(C_1$-$C_6$烷基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1$-$C_6$烷基$)(CH_2)_{0-2}C(=O)O(C_1$-$C_6$烷基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}N(C_1$-$C_6$ 烷基$)C(=O)(C_1$-C_6 烷

基)。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}NHC(=O)(C_1-C_6$烷基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)C(=O)($C_1-C_6$烷基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)$(CH_2)_{0-2}NHC(=O)(C_1-C_6$烷基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的氧雜環丁烷基（oxetanyl））。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的氧雜環丁烷基)。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的氧雜環戊烷基（oxolanyl））。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的氧雜環戊烷基)。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的噁烷基(oxanyl))。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的噁烷基)。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丁基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丁基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環己基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環己基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 C_5-C_6 環烷基磺醯基)。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 C_5-C_6 環烷基磺醯基)。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫吖唉基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫吖唉基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的吡咯啶基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的吡咯啶基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的胍基（guanidinyl））。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的

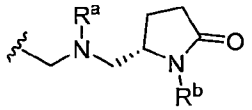
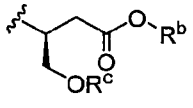
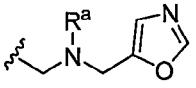
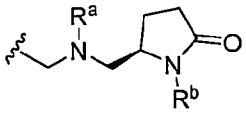
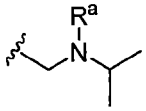
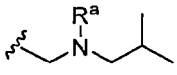
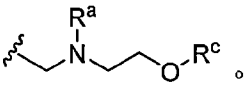
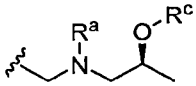
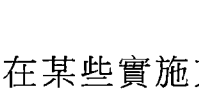
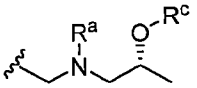
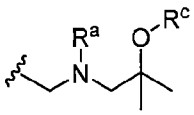
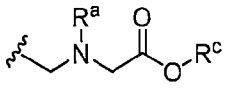
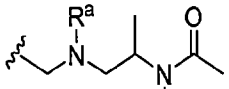
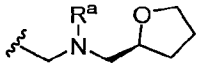
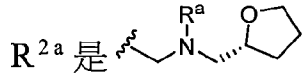
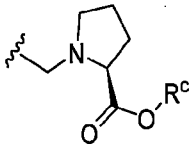
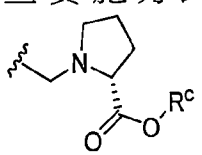
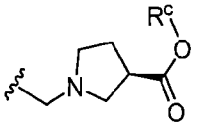
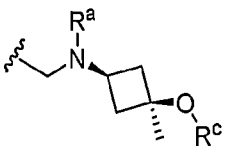
四氫吖唉基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}NH(C(CH_2)_{2-5})C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基)$(C(CH_2)_{2-5})C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH(C_1-C_3$ 烷基))$C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基)$(CH(C_1-C_3$ 烷基))$C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-1}(C_5-C_9$ 橋環烷基)$(CH_2)_{0-1}C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基)$(CH_2)_{0-1}(C_5-C_9$ 橋環烷基)$(CH_2)_{0-1}C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-1}(CHOH)(CH_2)_{0-1}C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-1}(CHO(C_1-C_6$ 烷基))$(CH_2)_{0-1}C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基)$(CH_2)_{0-1}(CHOH)(CH_2)_{0-1}C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基)$(CH_2)_{0-1}(CHO(C_1-C_6$ 烷基))$(CH_2)_{0-1}C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫吖唉基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}(C_4-C_{10}$ 橋雜環烷基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的吡咯啶基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的嗎啉基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌咁基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌咁-2-酮基（piperazin-2-onyl））。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$C(CH_3)N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基)$(CH_2)_{0-2}(CHF_2)$。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}(CHF_2)$。在某些實施方式中，$R^{2a}$ 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基)$(CH_2)_{0-4}(CH_2F)$。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-4}(CH_2F)$。在某些實施方式中，$R^{2a}$ 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)C(=O)CH_3$。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}NHC(=O)CH_3$。在某些實施方式中，$R^{2a}$ 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷

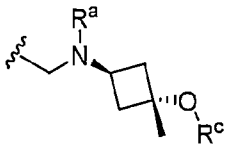
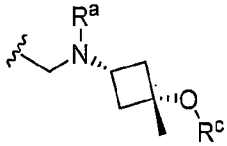
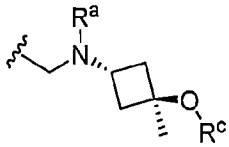
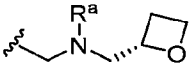
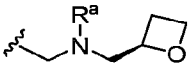
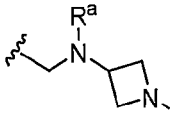
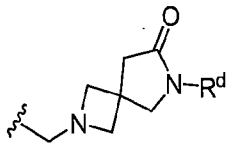
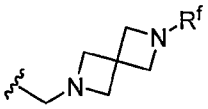
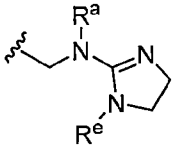
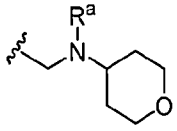
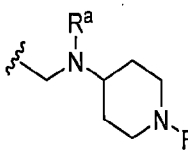
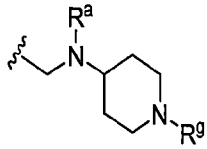
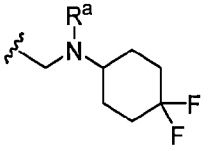
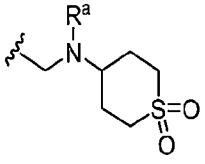
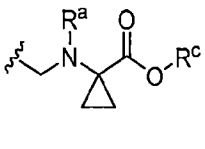
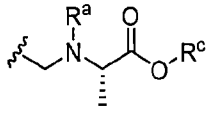
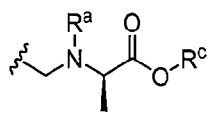
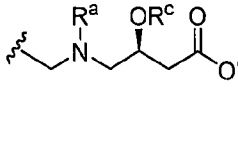
基)$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基)C(=O)CH_3。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)$(CH_2)_{0-2}NHC(=O)CH_3$。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)C((C(=O)OC_1-C_6烷基)(($CH_2)_{0-2}O(C_1-C_6$烷基)))。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}NHC((C(=O)OC_1-C_6$ 烷基)(($CH_2)_{0-2}O(C_1-C_6$ 烷基)))。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)C((C(=O)OH(($CH_2)_{0-2}O(C_1-C_6$烷基)))。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基)C((C(=O)OC_1-C_6 烷基)(($CH_2)_{0-2}OH$))。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}NHC((C(=O)OH((CH_2)_{0-2}O(C_1-C_6$ 烷基)))。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基)C((C(=O)OH(($CH_2)_{0-2}OH$))。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}NHC((C(=O)OC_1-C_6$烷基)(($CH_2)_{0-2}OH$))。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}NHC((C(=O)OH((CH_2)_{0-2}OH))$。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)$(CH_2)_{1-4}N(C_1-C_6$烷基)C(=O)Me。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)$(CH_2)_{1-4}NHC(=O)Me$。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{1-4}N(C_1-C_6$烷基)C(=O)Me。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{1-4}NHC(=O)Me$。在某些實施方式中，$R^{2a}$ 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基)$(CH_2)_{1-5}C(=O)N(C_1-C_6$ 烷基)(C_1-C_6 烷基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{1-5}C(=O)N(C_1-C_6$烷基)($C_1-C_6$烷基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基)$(CH_2)_{1-5}C(=O)NH(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)$(CH_2)_{1-5}C(=O)NH_2$。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{1-5}C(=O)NH(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2a}是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{1-5}C(=O)NH_2$。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丙基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丙基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的丁內酯-2-基（butanolid-2-yl））。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的丁內酯-2-基)。在某些實施方式中，R^{2a}是

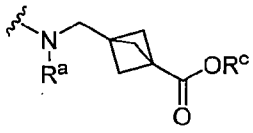
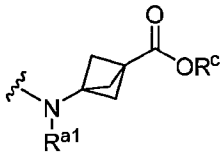
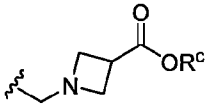
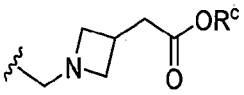
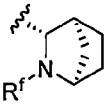
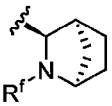
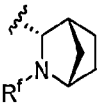
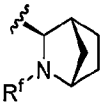
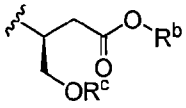
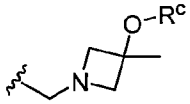
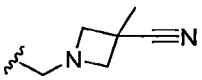
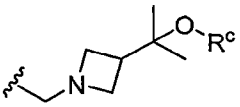
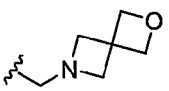
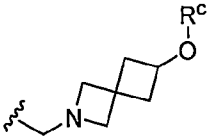
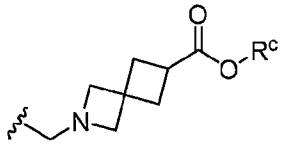
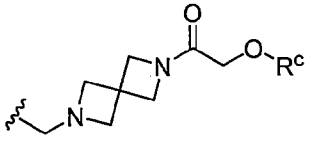
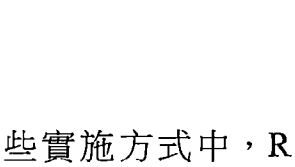
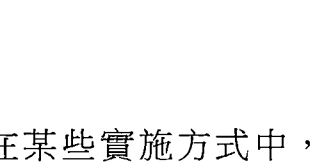
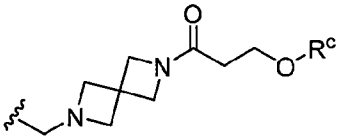
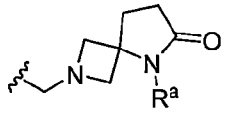
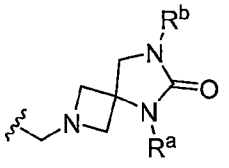
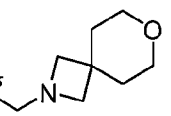
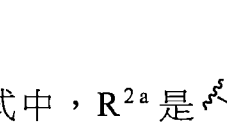
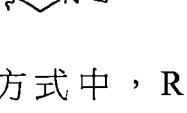
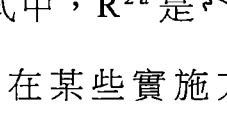
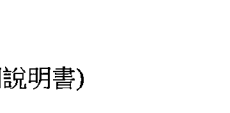
-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫-4-噻哌喃基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的喔唑基)，在某些實施方式中，$R^{2a}$ 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫-4-噻哌喃基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$CH(CH_3)NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$CH(CH_3)N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌呾基)。在某些實施方式中，R^{2a} 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌呾基)。在某些實施方式中，$R^{2a}$ 是 C(=O)OH。

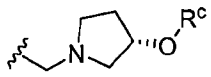
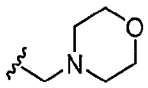
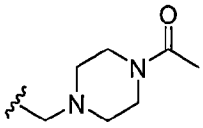
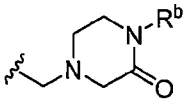
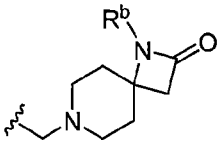
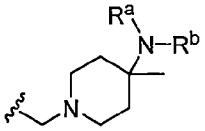
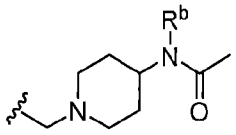
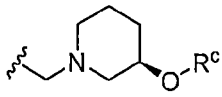
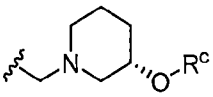
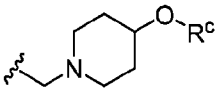
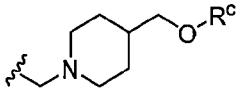
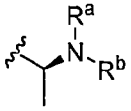
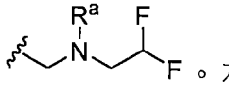
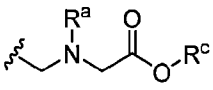
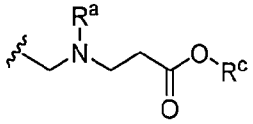
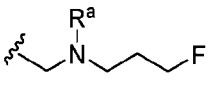
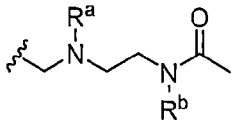
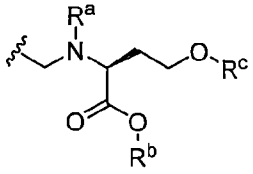
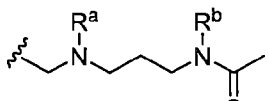
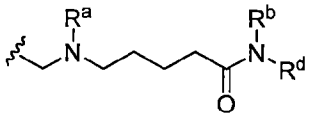
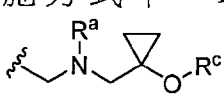
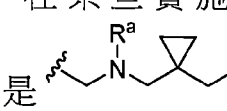
【0122】 在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 5-側氧基吡咯啶-2-基)。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}(C_1-C_6$ 鹵代烷基)。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}(C_1-C_6$ 羥烷基)。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丙基)。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丁基)。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫吖唉基)。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}C(=O)OH$。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)CH_3$。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}NHCH_3$。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}C(=O)OH$。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}C(=O)OH$。在某些實施方式中，$R^{2b}$ 是-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 5-側氧基吡咯啶-2-基)。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 5-側氧基吡咯啶-2-基)。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}C(=O)N(C_1-C_6$ 烷基$)(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方式中，R^{2b} 是-$(CH_2)_{0-2}C(=O)NH(C_1-C_6$ 烷基)。在某些實施方

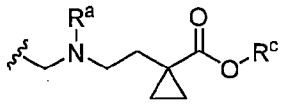
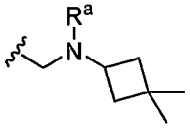
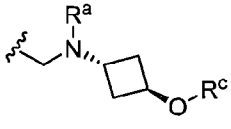
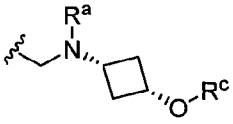
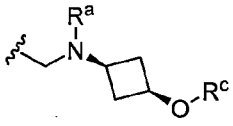
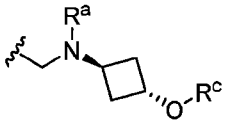
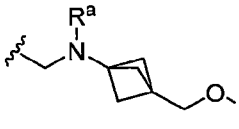
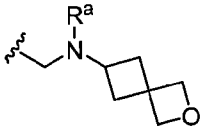
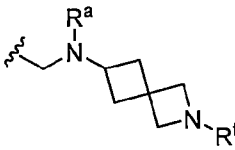
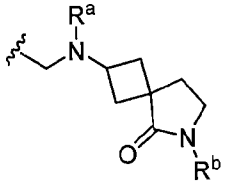
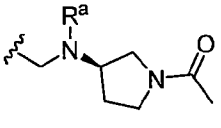
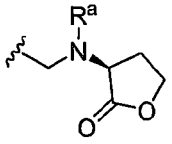
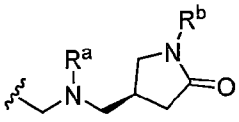
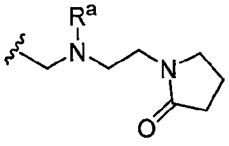
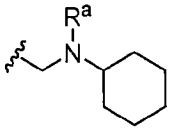
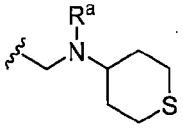
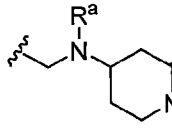
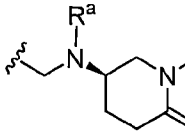
式中，R^{2b}是-$(CH_2)_{0-2}C(=O)NH_2$。在某些實施方式中，R^{2b}是-$(CH_2)_{0-2}CH(OC_1$-C_6烷基$)CH_2F$。在某些實施方式中，R^{2b}是-$(CH_2)_{0-2}CH(OH)CH_2F$。

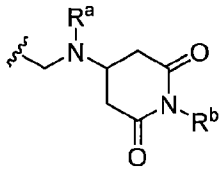
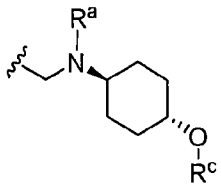
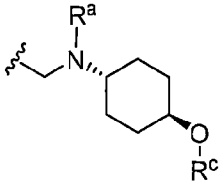
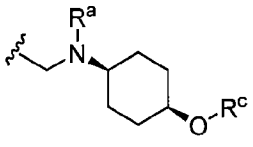
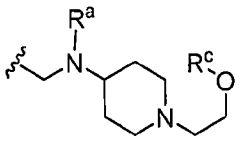
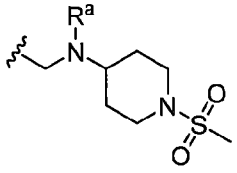
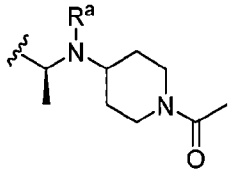
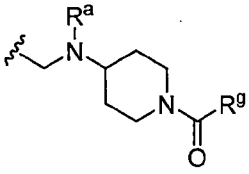
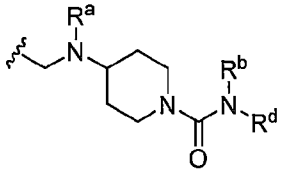
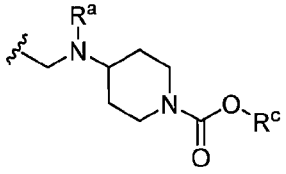
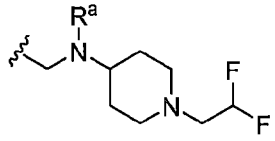
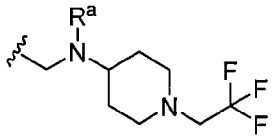
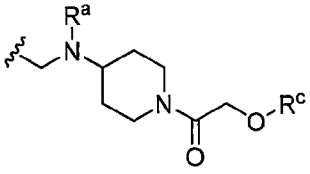
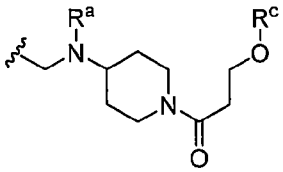
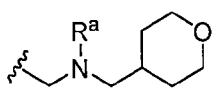
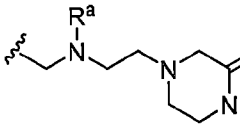
【0123】在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是OR^c。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是 。在某些實施方式中，R^{2a}是 。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是。在某些實施方式中，R^{2a}是。在某些實施方式中，R^{2a}是  。

些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。在某些實施方式中，R^{2a} 是  。


。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是
。在某些實施方式中，R^{2a}是 
。在某些實施方式中，R^{2a}是
。在某些實施方式中，R^{2a}是
。在某些實施方式中，R^{2a}是
。在某些實施方式中，R^{2a}是

 。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是。在某些實施方式中，R^{2a}是。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。

方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。

式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。在某些實施方式中，R^{2a}是  。

【0124】 在某些實施方式中，R^a是 H。在某些實施方式中，R^a是 C_1-C_3烷基。在某些實施方式中，R^a是 C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^a是 C_1-C_3烷氧基。在某些實施方式中，R^a是 C_1-C_3鹵代烷基。在某些實施方式中，R^a是 C_1-C_3鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^a是-C(=O)C_1-C_3烷基。在某些實施方式中，R^a是 H。在某些實施方式中，R^a是甲基。在某些實施方式中，R^a是乙基。在某些實施方式中，R^a是異丙基。在某些實施方式中，R^a是-C(=O)CH_3。

【0125】 在某些實施方式中，R^b是 H。在某些實施方式中，R^b是 C_1-C_3烷基。在某些實施方式中，R^b是 C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^b是 C_1-C_3烷氧基。在某些實施方式中，R^b是 C_1-C_3鹵代烷基。在某些實施方式中，R^b是 C_1-C_3鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^b是-C(=O)C_1-C_3烷基。在某些實施方式中，R^b是 H。在某些實施方式中，R^b是甲基。在某些實施方式中，R^b是乙基。在某些實施方式中，R^b是異丙基。在某些實施方式中，R^b是-C(=O)CH_3。

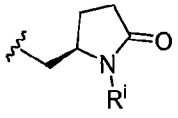
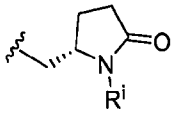
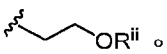
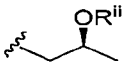
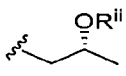
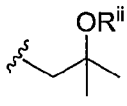
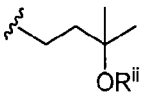
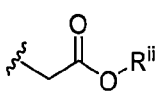
【0126】 在某些實施方式中，R^c是 H。在某些實施方式中，R^c是 C_1-C_3烷基。在某些實施方式中，R^c是 C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^c是 C_1-C_3烷氧基。在某些實施方式中，R^c是 C_1-C_3鹵代烷基。在某些實施方式中，R^c是 C_1-C_3鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^c是-C(=O)C_1-C_3烷基。在某些實施方式中，R^c是 H。在某些實施方式中，R^c是甲基。在某些實施方式中，R^c是乙基。在某些實施方式中，R^c是異丙基。在某些實施方式中，R^c是-C(=O)CH_3。

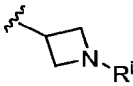
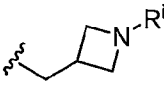
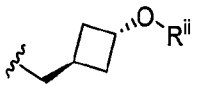
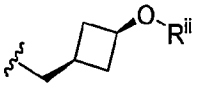
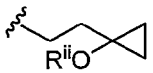
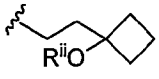
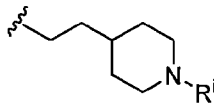
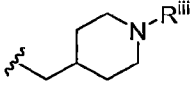
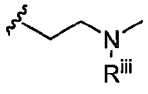
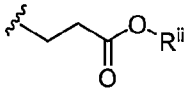
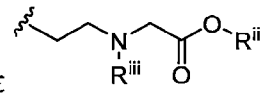
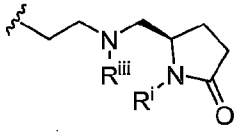
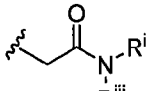
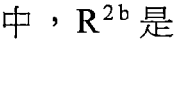
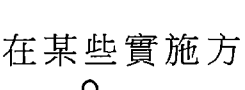
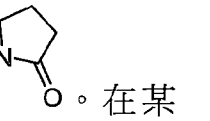
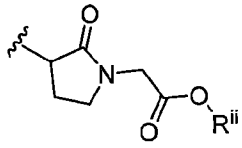
【0127】 在某些實施方式中，R^d是 H。在某些實施方式中，R^d是 C_1-C_3烷基。在某些實施方式中，R^d是 C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^d是 C_1-C_3烷氧基。在某些實施方式中，R^d是 C_1-C_3鹵代烷基。在某些實施方式中，R^d是 C_1-C_3鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^d是-C(=O)C_1-C_3烷基。在某些實施方式中，R^d是 H。在某些實施方式中，R^d是甲基。在某些實施方式中，R^d是乙基。在某些實施方式中，R^d是異丙基。在某些實施方式中，R^d是-C(=O)CH_3。

【0128】 在某些實施方式中，R^e 是 H。在某些實施方式中，R^e 是 C_1-C_3 烷基。在某些實施方式中，R^e 是 C_3-C_8 環烷基。在某些實施方式中，R^e 是 C_1-C_3 烷氧基。在某些實施方式中，R^e 是 C_1-C_3 鹵代烷基。在某些實施方式中，R^e 是 C_1-C_3 鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^e 是 -C(=O)C_1-C_3 烷基。在某些實施方式中，R^e 是 H。在某些實施方式中，R^e 是甲基。在某些實施方式中，R^e 是乙基。在某些實施方式中，R^e 是異丙基。在某些實施方式中，R^e 是-C(=O)CH_3。

【0129】 在某些實施方式中，R^f 是 H。在某些實施方式中，R^f 是 C_1-C_3 烷基。在某些實施方式中，R^f 是 C_3-C_8 環烷基。在某些實施方式中，R^f 是 C_1-C_3 烷氧基。在某些實施方式中，R^f 是 C_1-C_3 鹵代烷基。在某些實施方式中，R^f 是 C_1-C_3 鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^f 是-C(=O)C_1-C_3 烷基。在某些實施方式中，R^f 是 H。在某些實施方式中，R^f 是甲基。在某些實施方式中，R^f 是乙基。在某些實施方式中，R^f 是異丙基。在某些實施方式中，R^f 是-C(=O)CH_3。

【0130】 在某些實施方式中，R^g 是可選擇經取代的 C_2-C_6 雜芳基。在某些實施方式中，R^g 是可選擇經取代的苯基。在某些實施方式中，R^g 是苯基。在某些實施方式中，R^g 是 2-呋喃基。在某些實施方式中，R^g 是 2-吡啶基。在某些實施方式中，R^g 是 3-吡啶基。在某些實施方式中，R^g 是 4-吡啶基。在某些實施方式中，R^g 是 3-氯-2-吡啶基。

【0131】 在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是甲基。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某

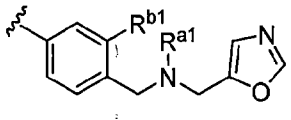
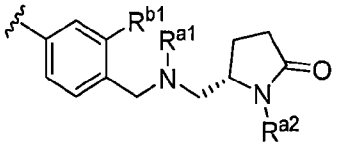
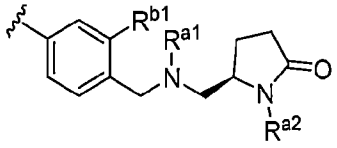
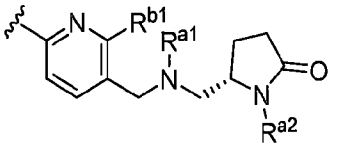
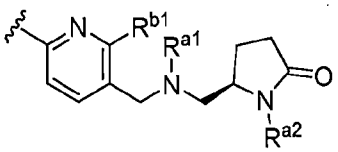
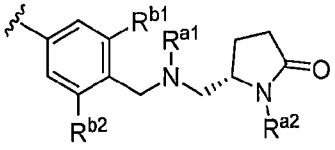
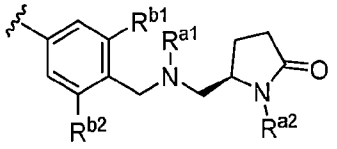
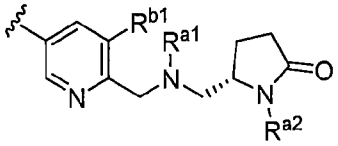
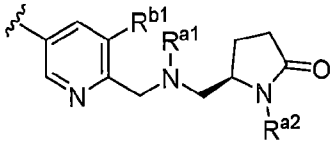
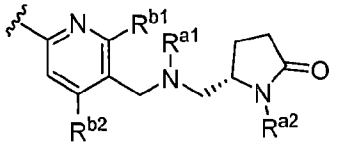
些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是 。在某些實施方式中，R^{2b} 是 。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。在某些實施方式中，R^{2b} 是  。

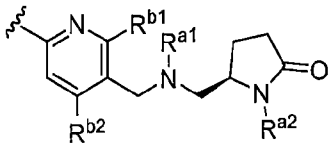
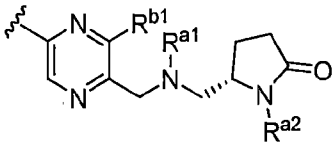
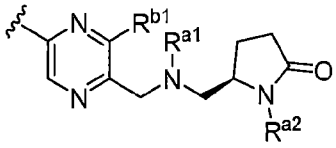
【0132】 在某些實施方式中，R^{i} 是 H。在某些實施方式中，R^{i} 是 C_1-C_3 烷基。在某些實施方式中，R^{i} 是 C_3-C_8 環烷基。在某些實施方式中，R^{i} 是 C_1-C_3 烷氧基。在某些實施方式中，R^{i} 是 C_1-C_6 鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{i} 是 C_1-C_3 鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^{i} 是-C(=O)C_1-C_3 烷基。在某些實施方式中，R^{i} 是甲基。在某些實施方式中，R^{i} 是-C(=O)CH_3。

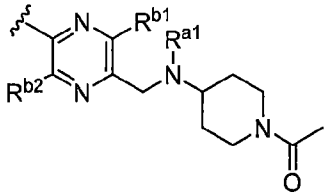
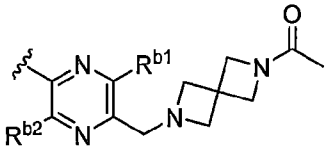
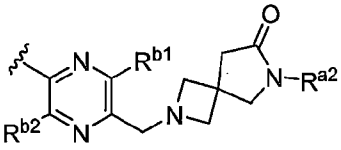
【0133】 在某些實施方式中，R^{ii} 是 H。在某些實施方式中，R^{ii} 是 C_1-C_3 烷基。在某些實施方式中，R^{ii} 是 C_3-C_8 環烷基。在某些實施方式

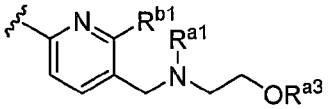
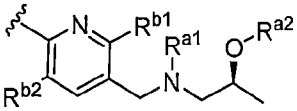
中，R^{ii}是C_1-C_3烷氧基。在某些實施方式中，R^{ii}是C_1-C_6鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{ii}是C_1-C_3鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^{ii}是-C(=O)C_1-C_3烷基。在某些實施方式中，R^{ii}是甲基。在某些實施方式中，R^{ii}是-C(=O)CH_3。

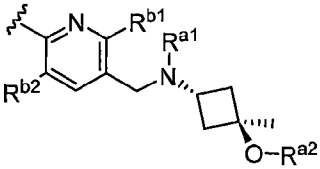
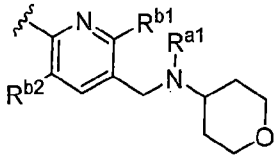
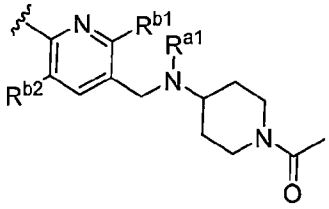
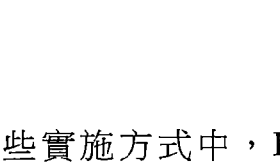
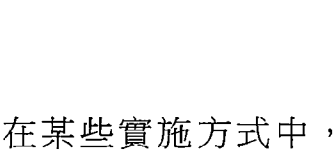
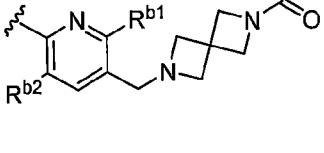
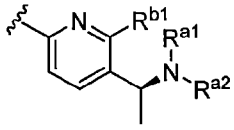
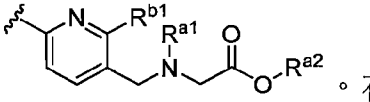
【0134】 在某些實施方式中，R^{iii}是H。在某些實施方式中，R^{iii}是C_1-C_3烷基。在某些實施方式中，R^{iii}是C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^{iii}是C_1-C_3烷氧基。在某些實施方式中，R^{iii}是C_1-C_6鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{iii}是C_1-C_3鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^{iii}是-C(=O)C_1-C_3烷基。在某些實施方式中，R^{iii}是甲基。在某些實施方式中，R^{iii}是-C(=O)CH_3。

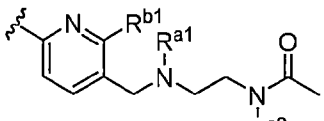
【0135】 在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

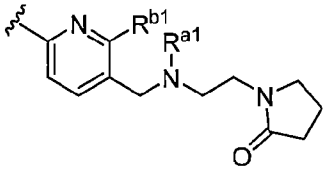
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

在某些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

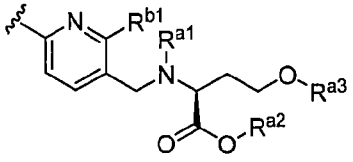
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某



些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}是

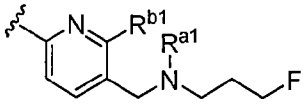


。在某些實施方式中，R^{1c}是

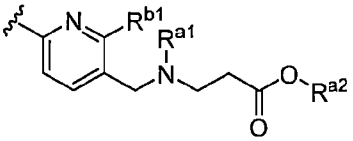


。

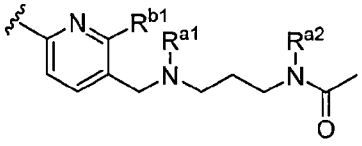
在某些實施方式中，R^{1c}是



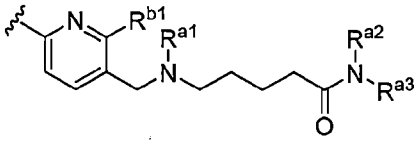
。在某些實施方式中，R^{1c}是



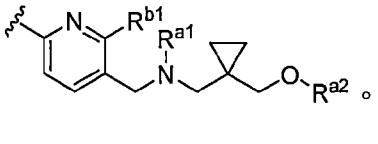
。在某些實施方式中，R^{1c}是



。在某些實施方式中，R^{1c}是



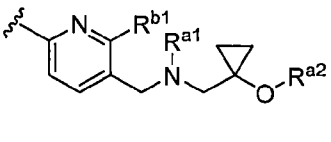
。在某些實施方式中，R^{1c}是



。在某些實施方式中，R^{1c}是

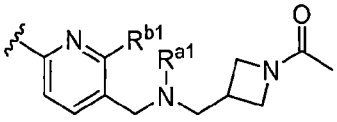
。在某些實施方式中，R^{1c}是

。在某些實施方式中，R^{1c}是

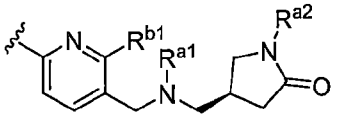


。

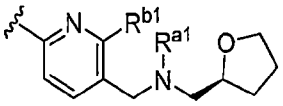
在某些實施方式中，R^{1c}是



。在某些實施方式中，R^{1c}是

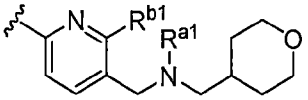


。在某些實施方式中，R^{1c}是

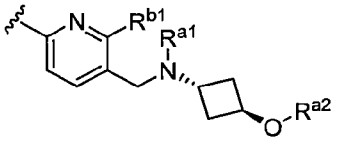


。

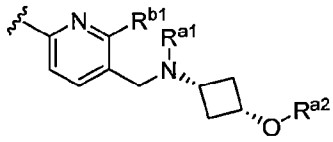
在某些實施方式中，R^{1c}是



。在某些實施方式中，R^{1c}是

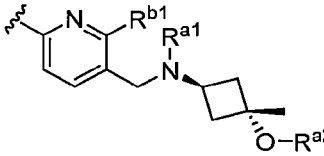


。在某些實施方式中，R^{1c}是

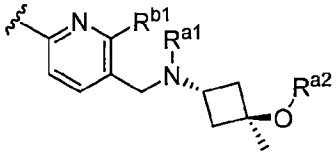
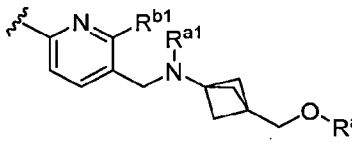
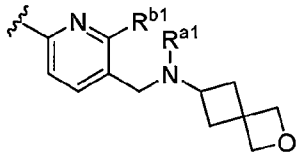
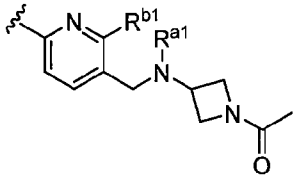
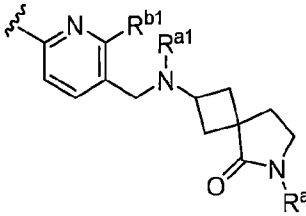
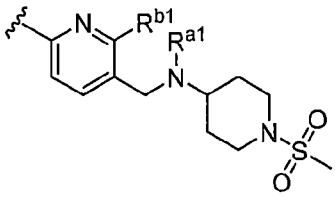
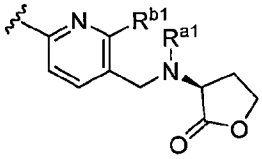
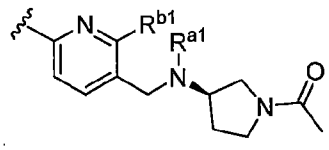
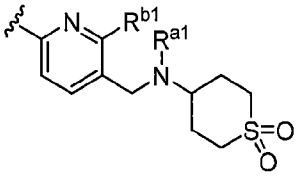
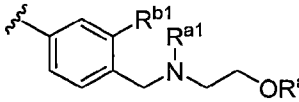
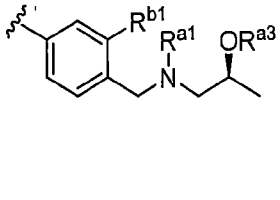
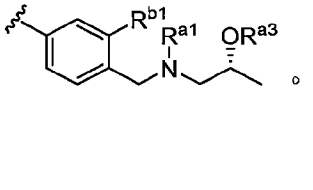
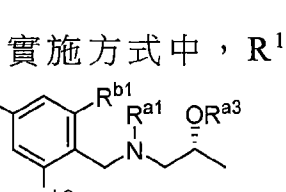
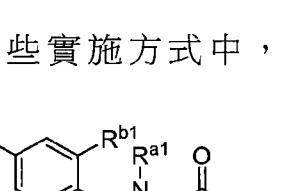
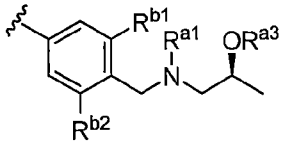
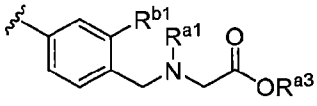


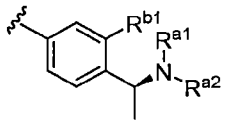
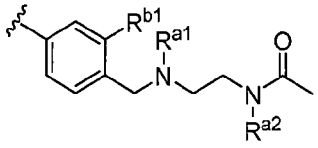
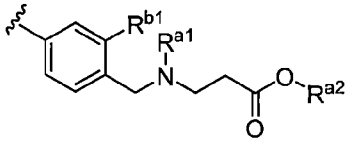
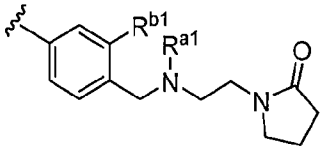
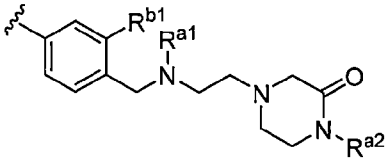
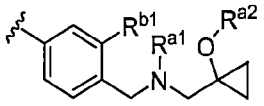
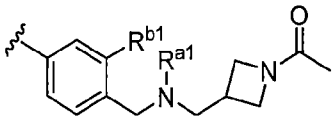
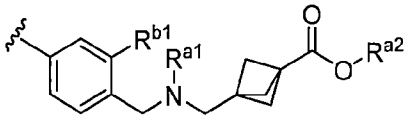
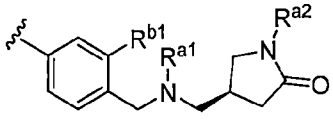
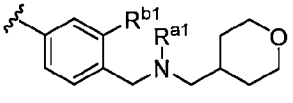
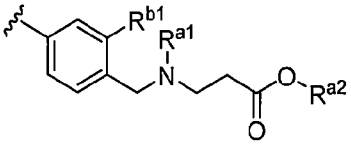
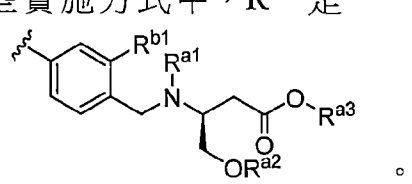
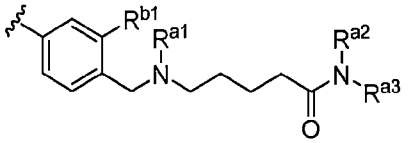
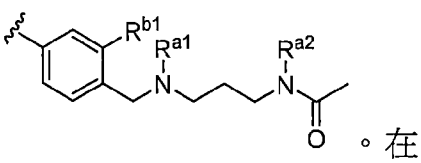
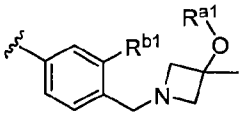
。

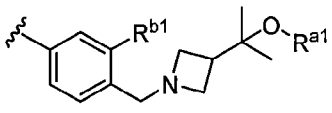
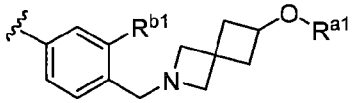
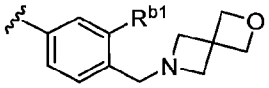
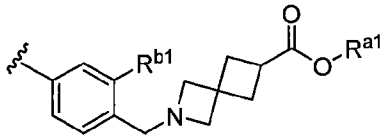
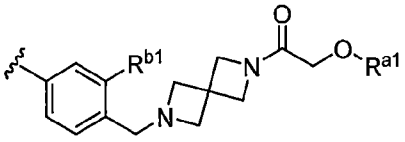
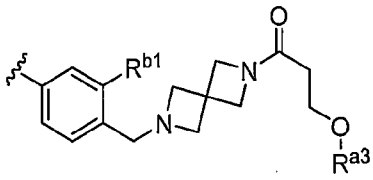
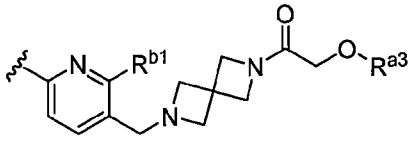
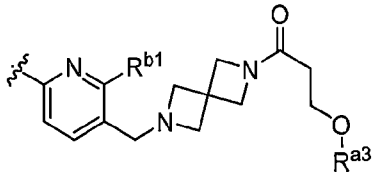
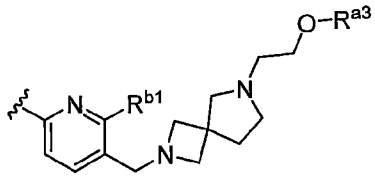
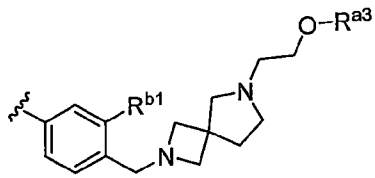
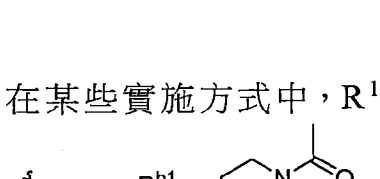
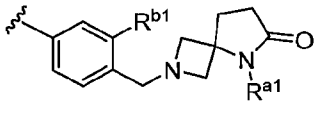
在某些實施方式中，R^{1c}是

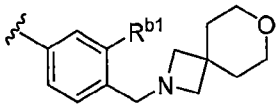
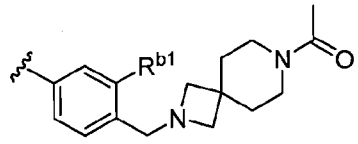
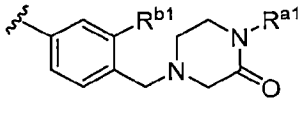


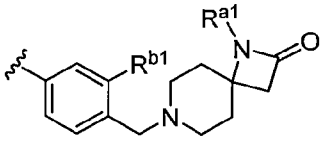
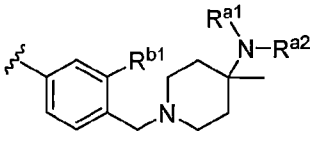
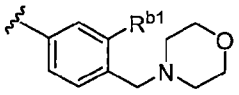
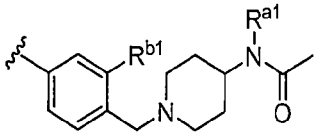
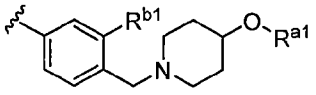
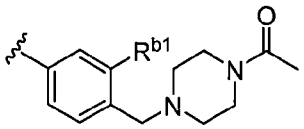
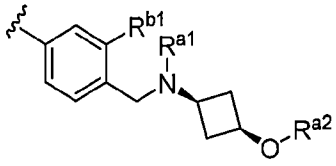
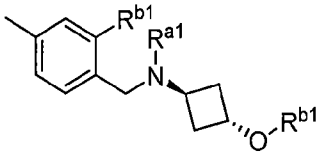
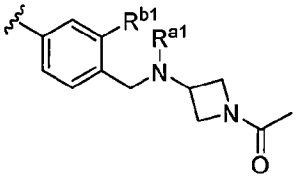
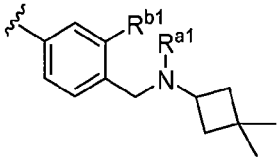
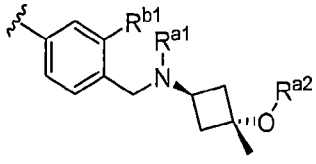
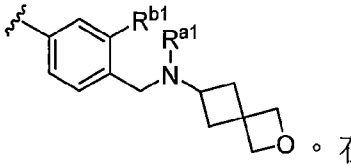
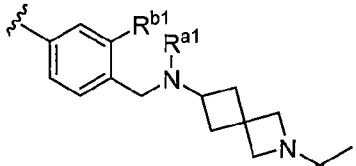
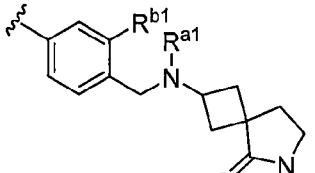
。

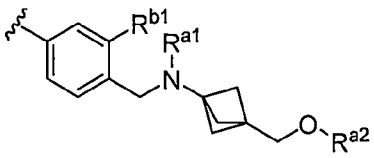
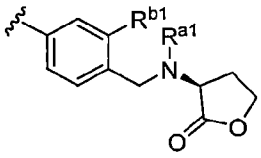
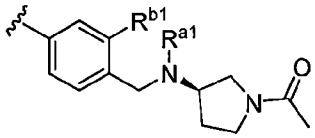
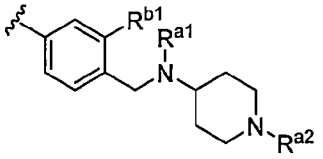
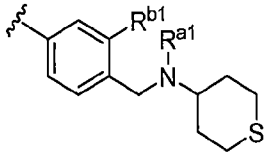
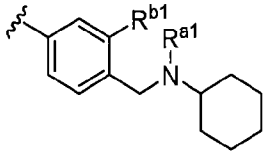
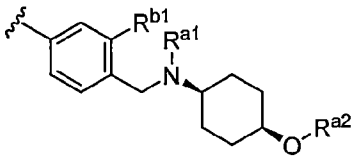
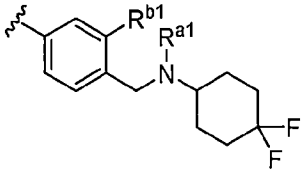
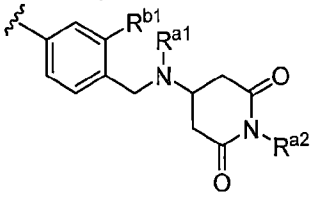
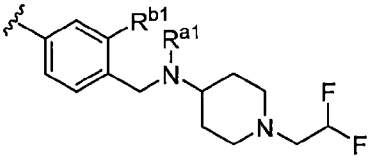
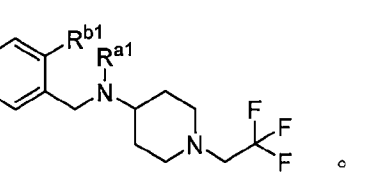
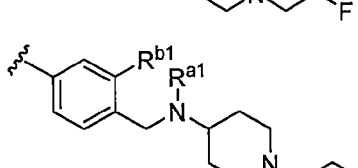
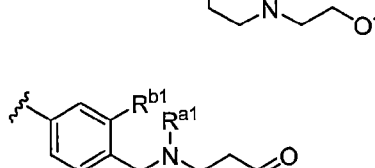
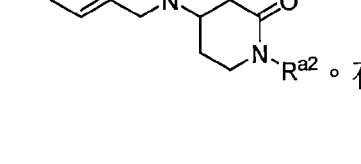
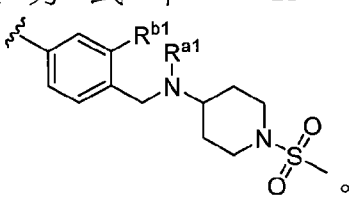
是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

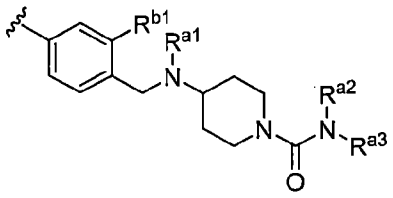
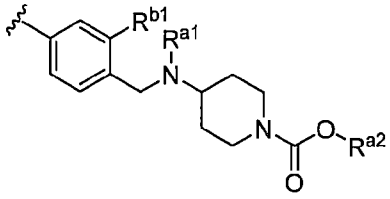
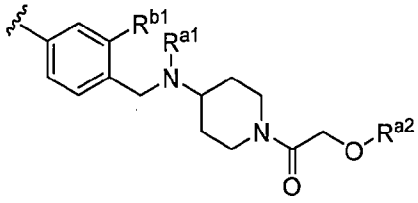
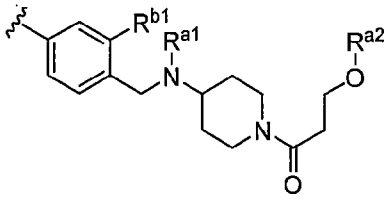
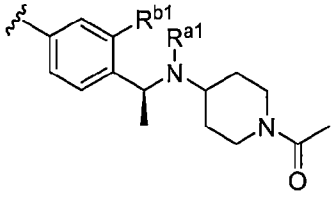
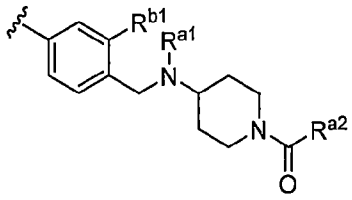
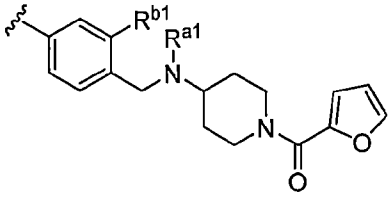
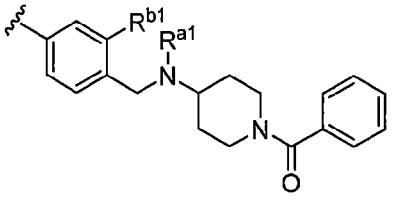
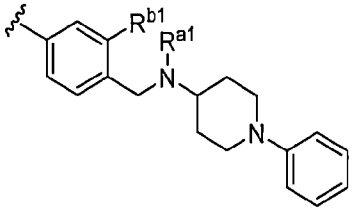
些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是 。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某

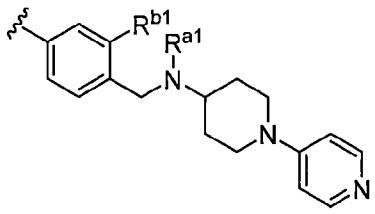
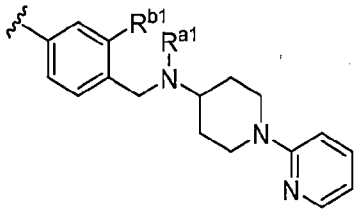
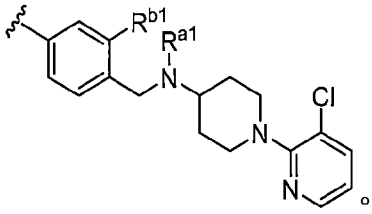
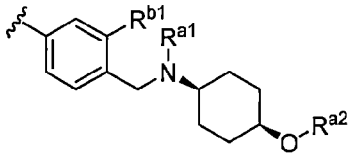
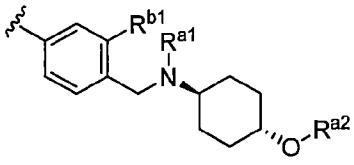
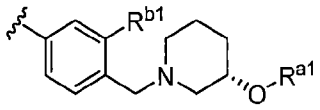
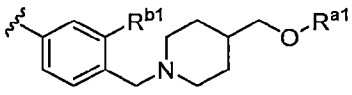
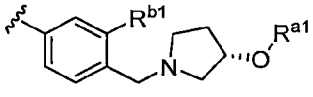
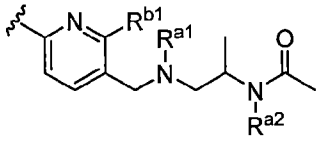
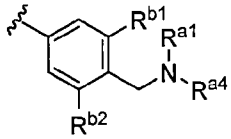
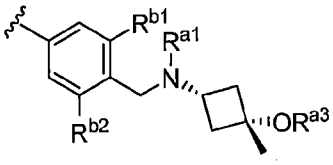
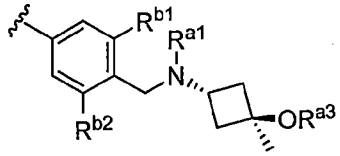
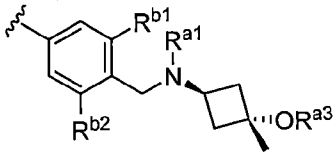
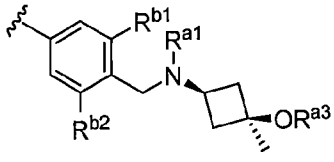
些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

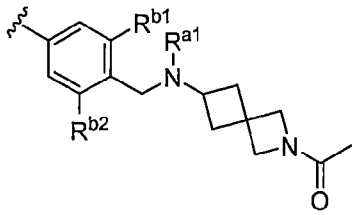
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

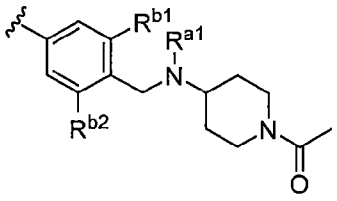
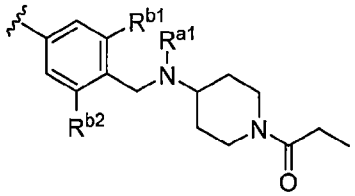
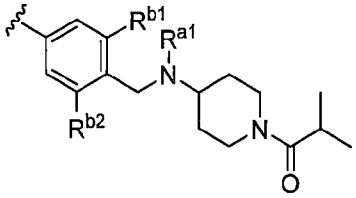
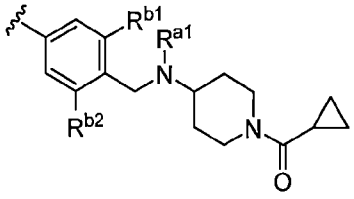
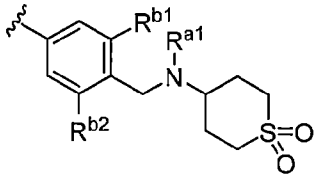
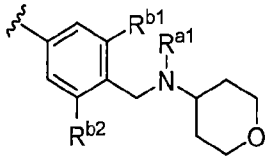
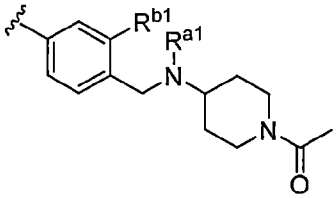
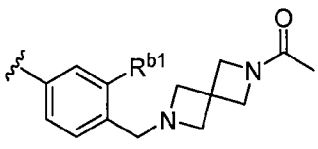
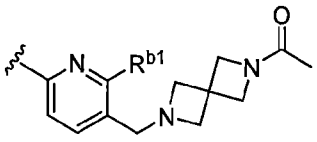
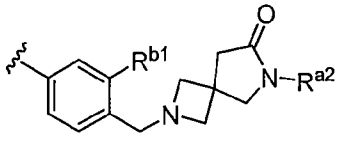
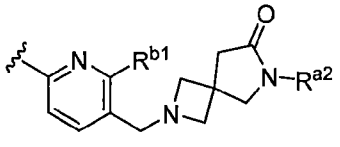
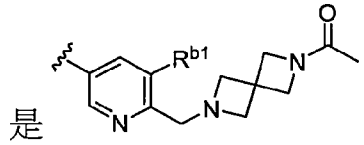
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是。

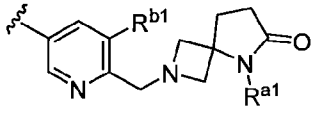
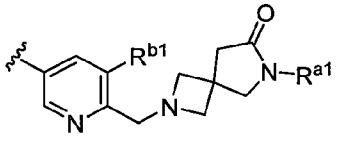
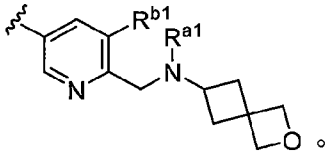
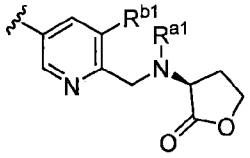
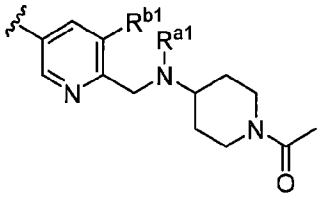
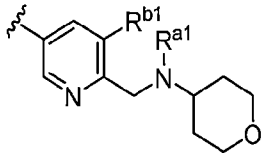
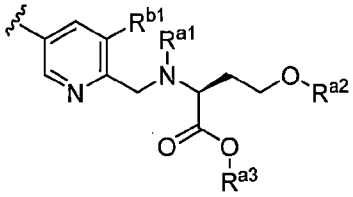
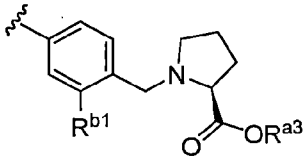
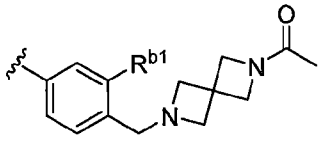
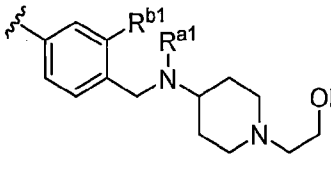
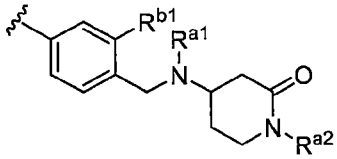
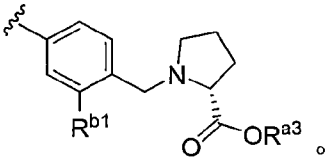
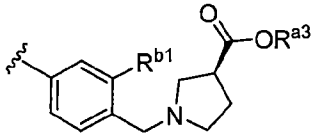
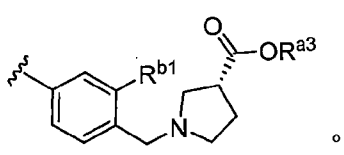
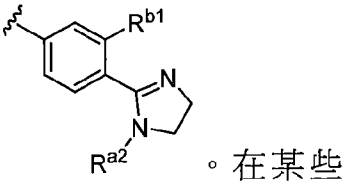
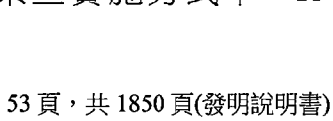
 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在

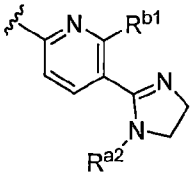
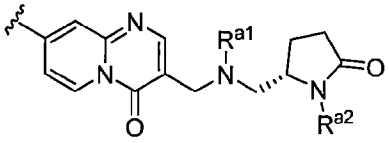
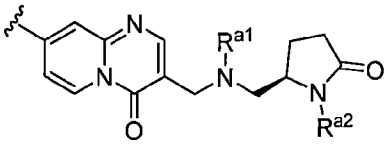
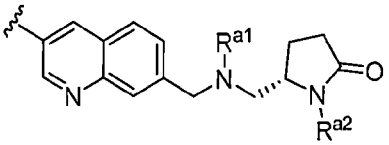
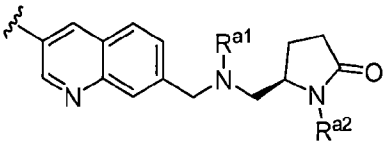
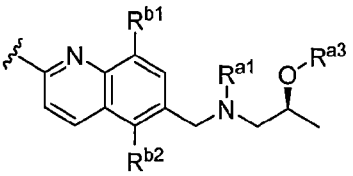
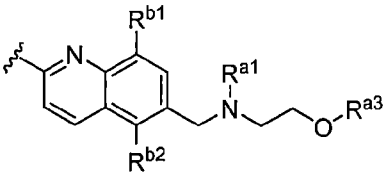
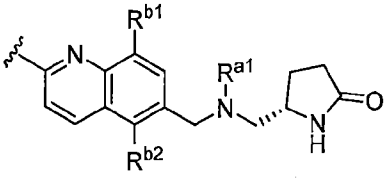
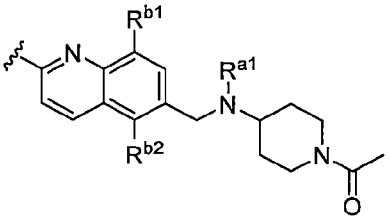
某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是

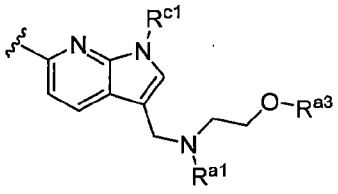
 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。



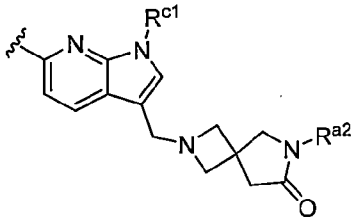
是 。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。

在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

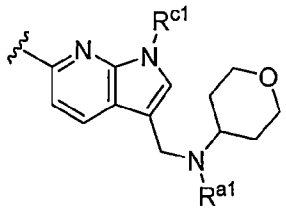
實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是



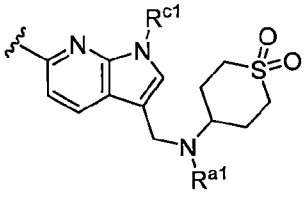
。在某些實施方式中，R^{1c}是



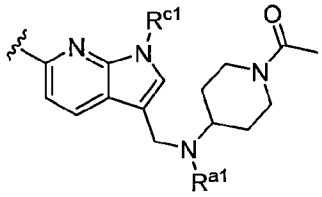
。



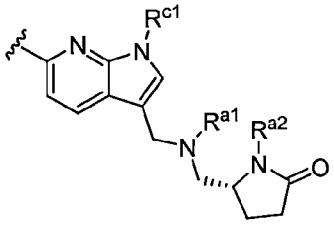
在某些實施方式中，R^{1c}是



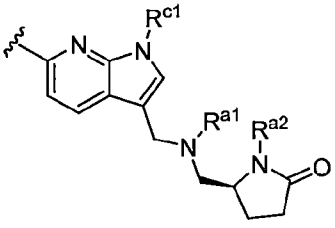
。在某些實施方式中，R^{1c}是



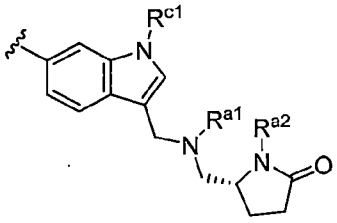
。在某些實施方式中，R^{1c}是



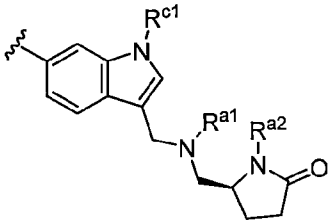
。在某些實施方式中，R^{1c}是



。在某些實施方式中，R^{1c}是

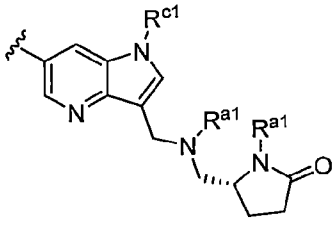


。

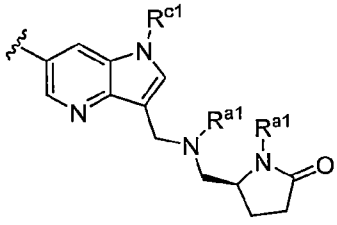


在某些實施方式中，R^{1c}是

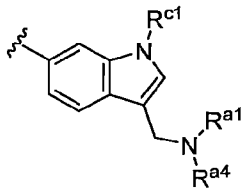
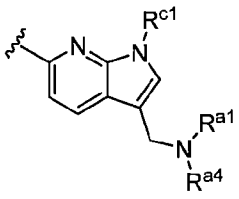
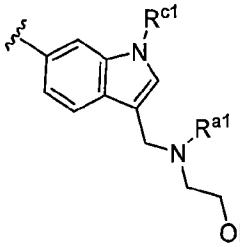
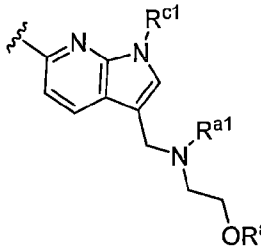
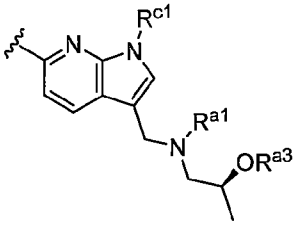
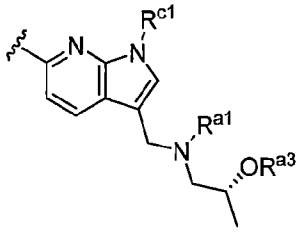
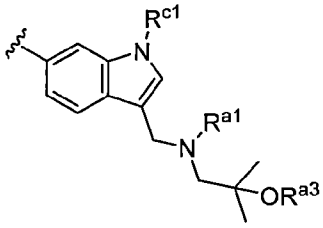
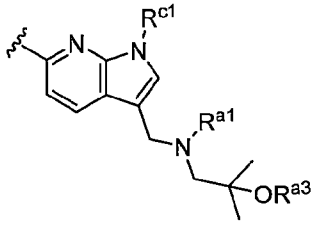
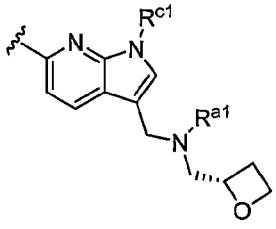
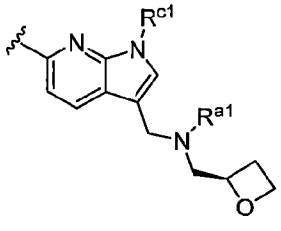
。在某些實施方式中，R^{1c}是

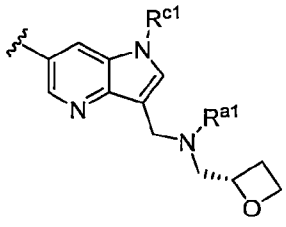
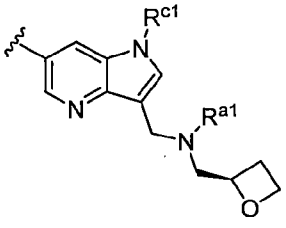
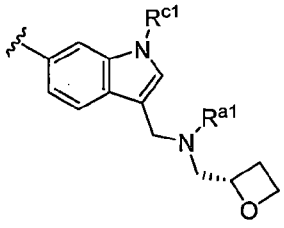
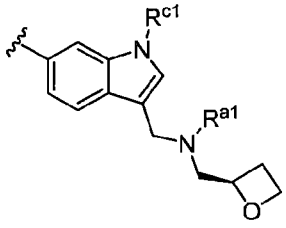
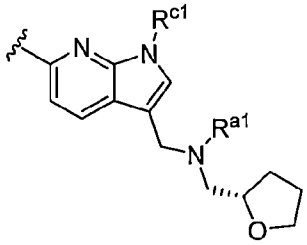
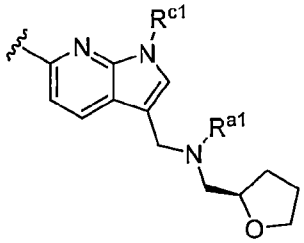
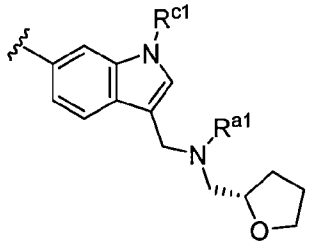
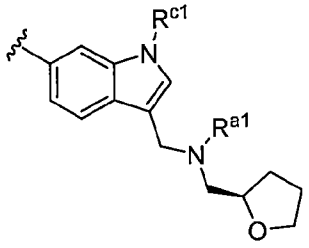
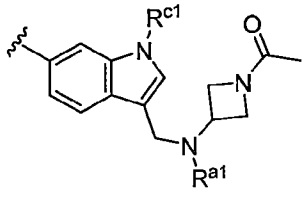
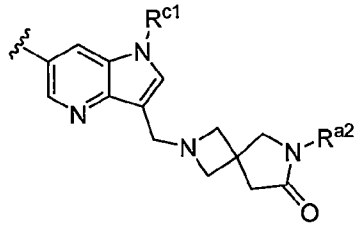
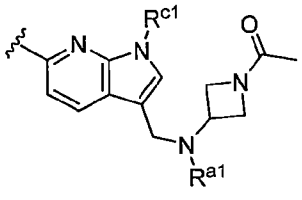


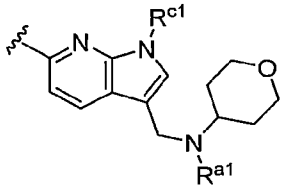
。在某些實施方式中，R^{1c}是



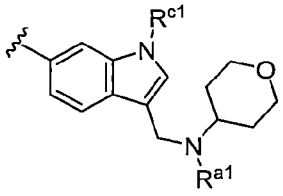
。

在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是 。

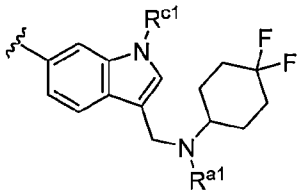
 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在



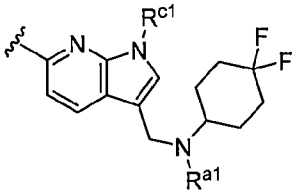
某些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}是



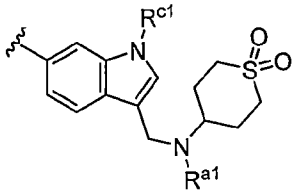
。在某些實施方式中，R^{1c}是



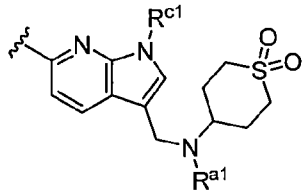
。在某些實施方式中，R^{1c}是



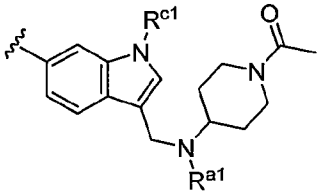
。在某些實施方式中，R^{1c}是



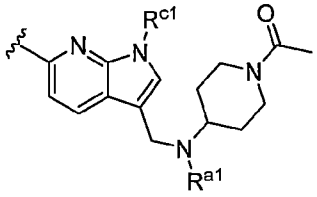
。在某些實施方式中，R^{1c}是



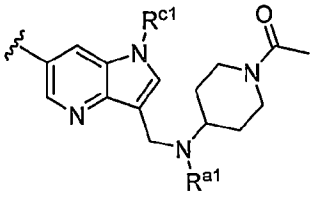
。在某些實施方式中，R^{1c}是



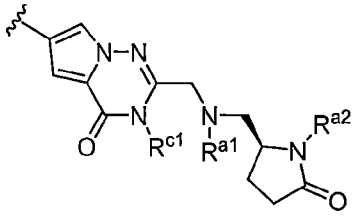
。在某些實施方式中，R^{1c}是



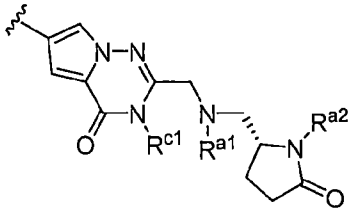
。在某些實施方式中，R^{1c}是



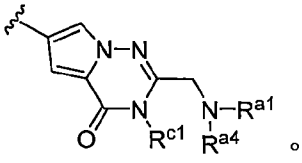
。在某些實施方式中，R^{1c}是

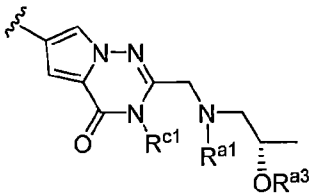
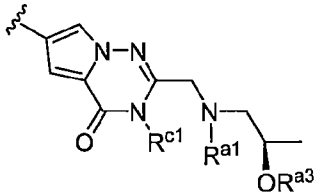
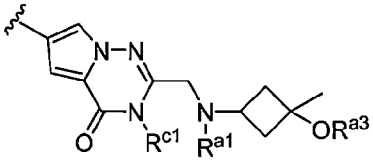
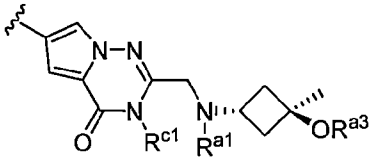
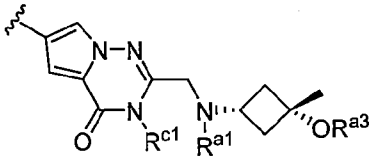
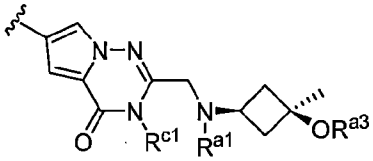
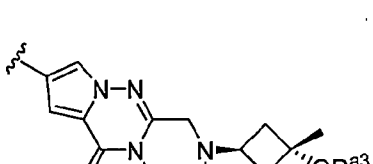
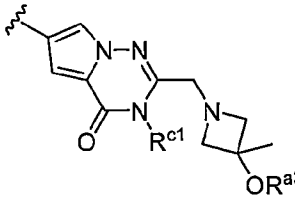


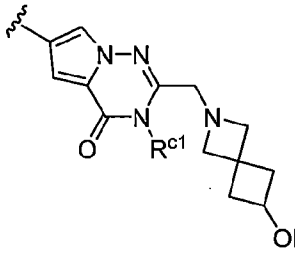
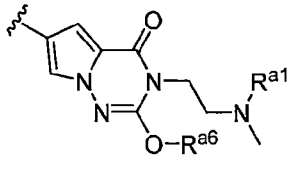
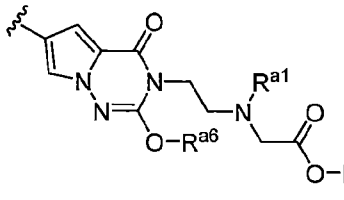
。在某些實施方式中，R^{1c}是

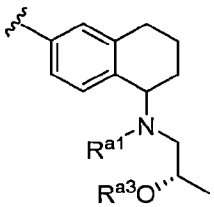
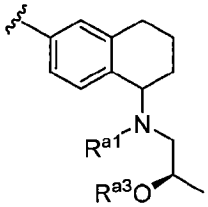
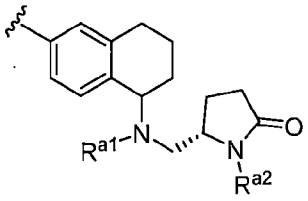
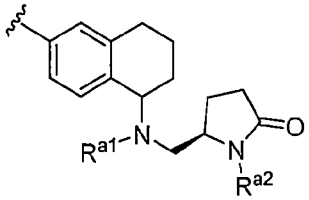
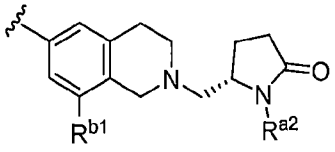
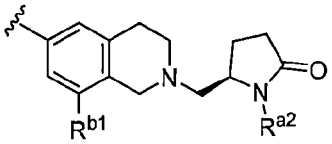
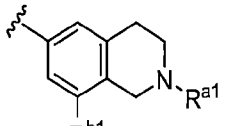
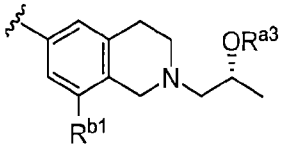
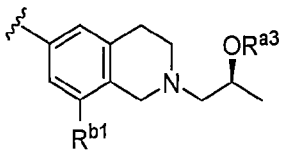
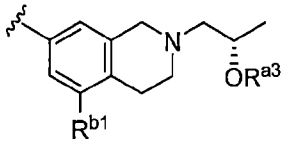
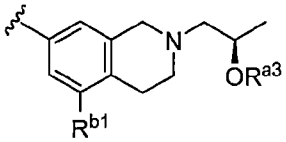
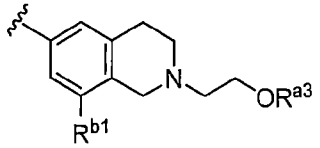
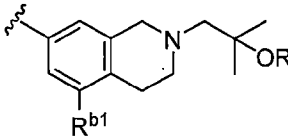


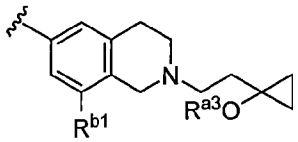
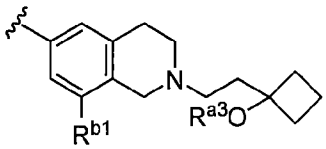
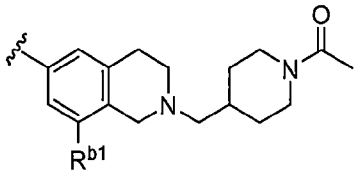
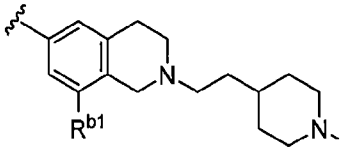
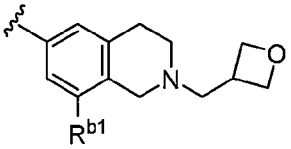
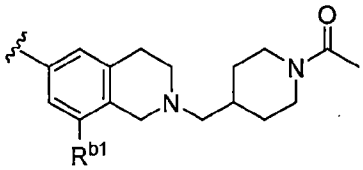
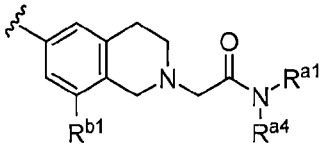
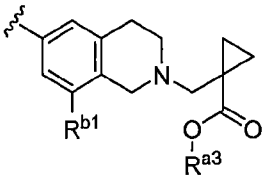
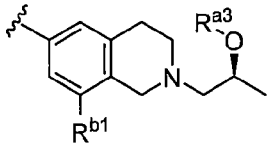
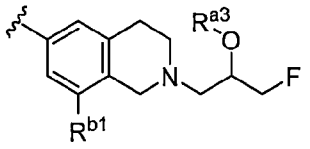
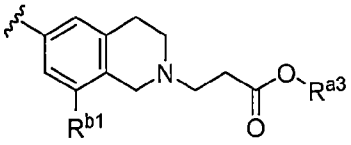
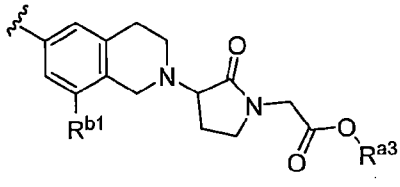
。在某些實施方式中，R^{1c}是

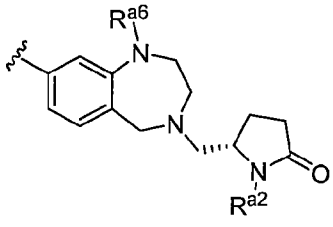
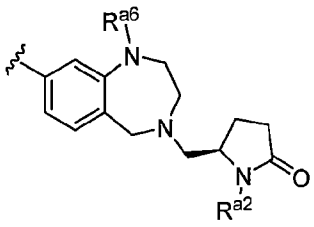
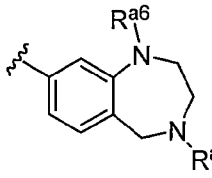
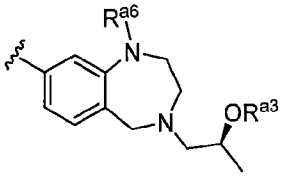
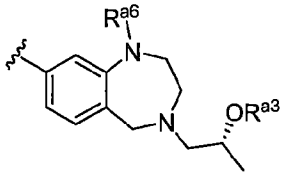
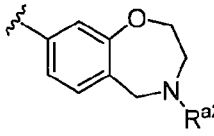
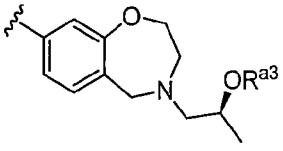
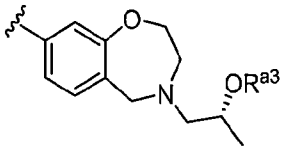
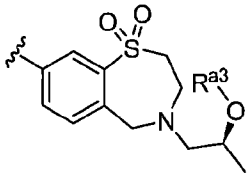
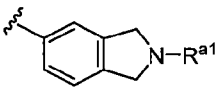
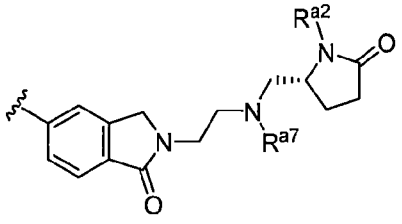
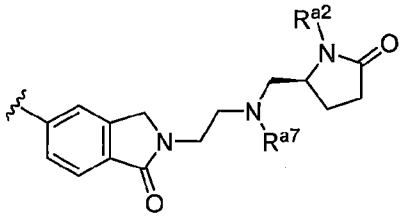
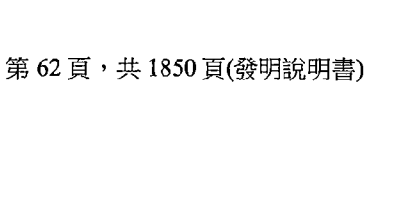


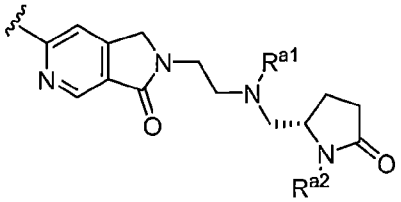
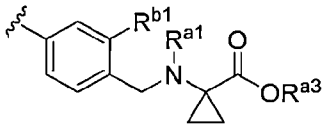
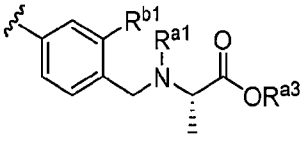
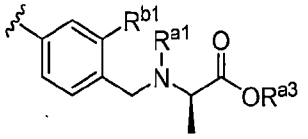
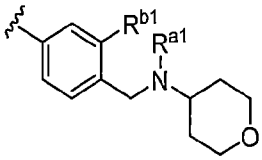
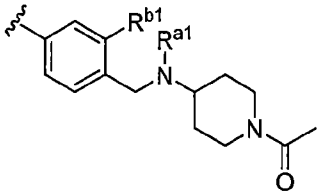
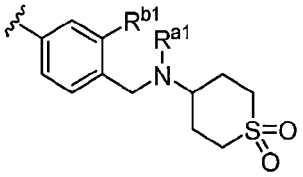
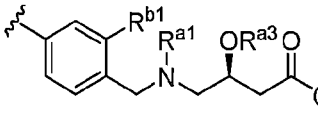
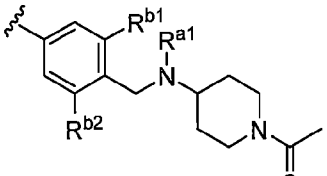
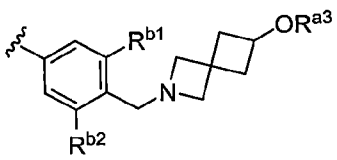
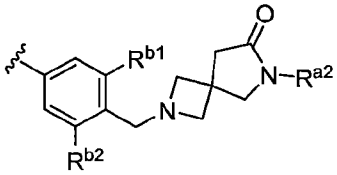
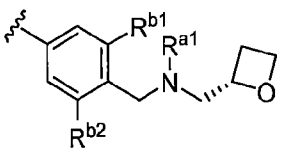
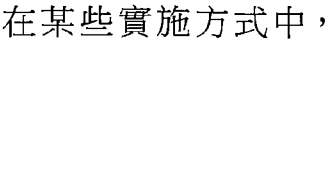
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

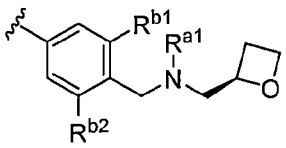
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

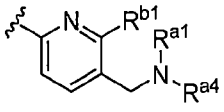
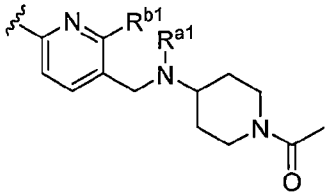
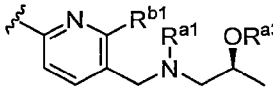
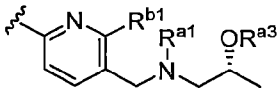
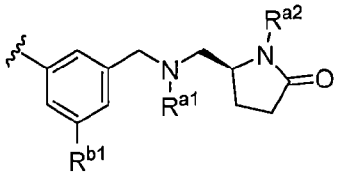
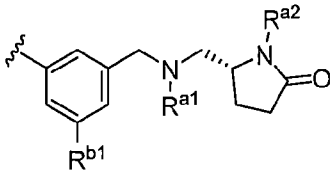
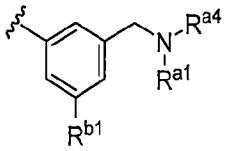
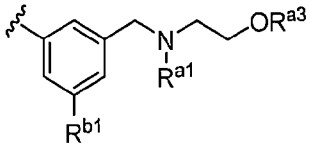
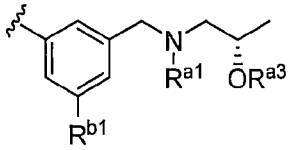
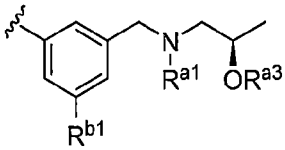
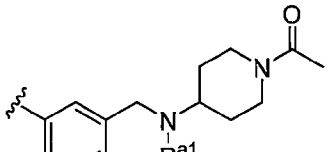
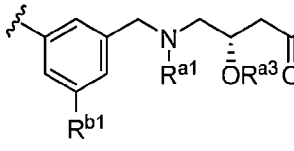
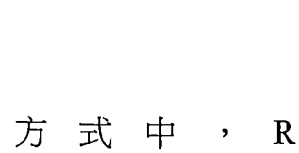
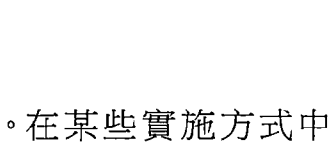
在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。

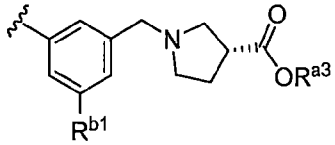
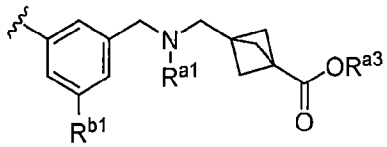
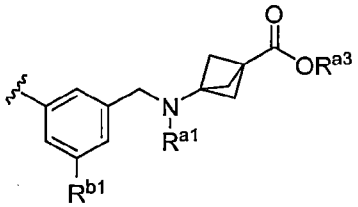
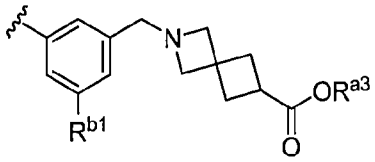
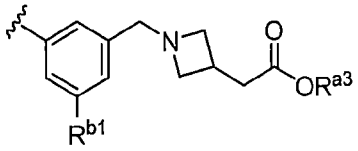
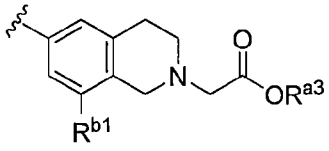
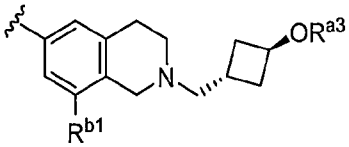
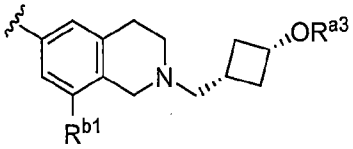
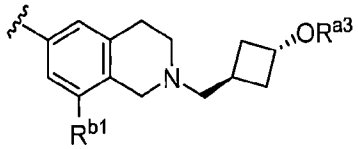
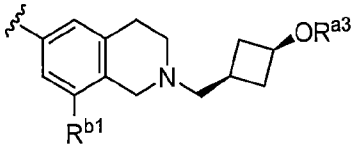
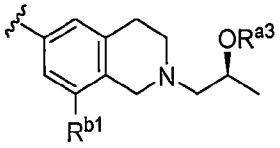
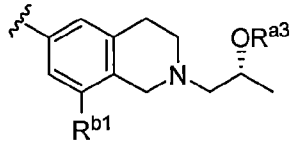
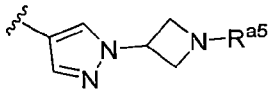
某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

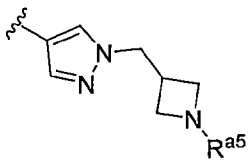
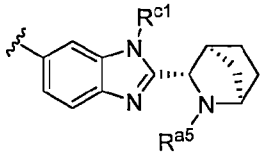
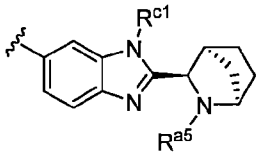
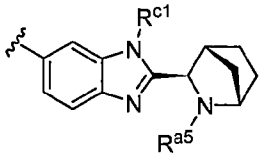
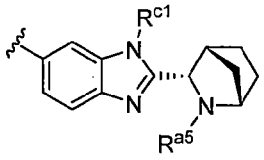
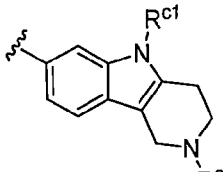
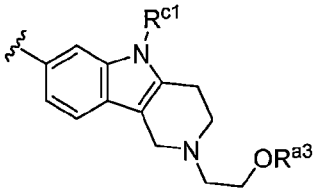
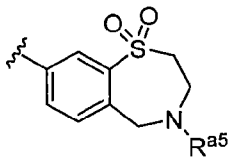
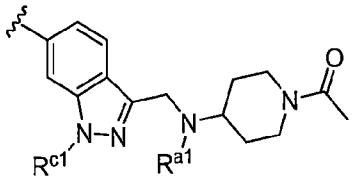
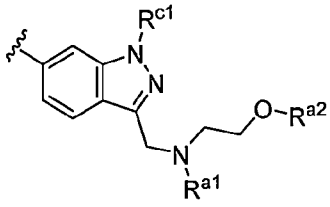
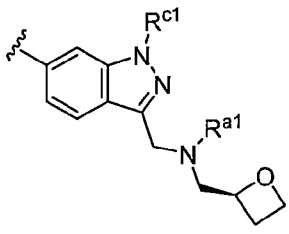
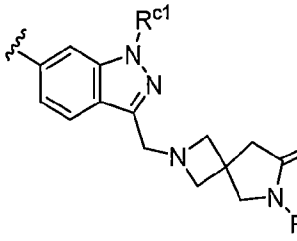

。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，

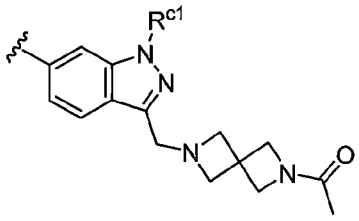
R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是 。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是 。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。



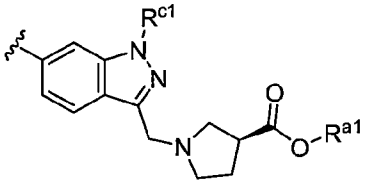
。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是。

在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些

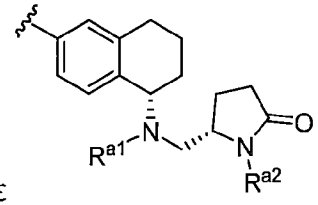
實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。



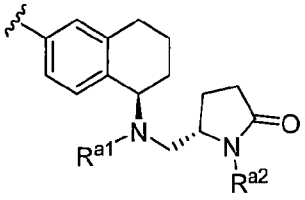
某些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}



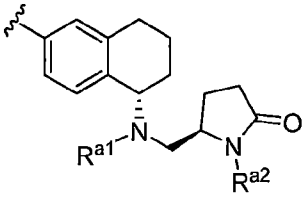
是 。在某些實施方式中，R^{1c}是



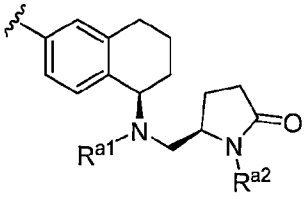
。



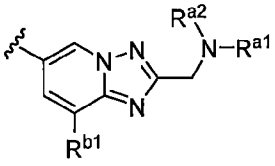
在某些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}



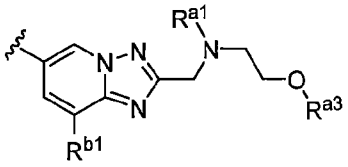
是 。在某些實施方式中，R^{1c}是



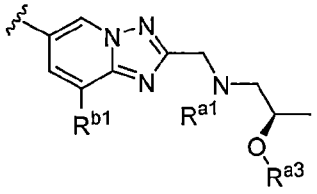
。



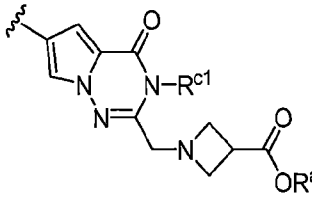
在某些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}是



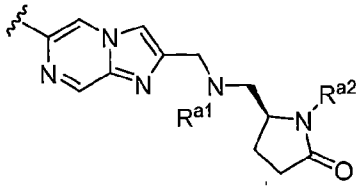
。在某些實施方式中，R^{1c}是



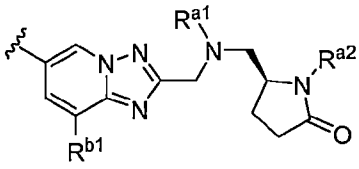
。

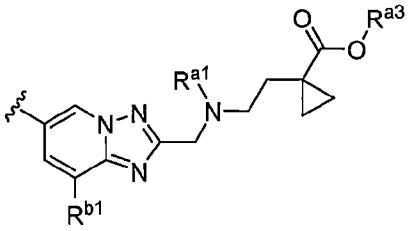


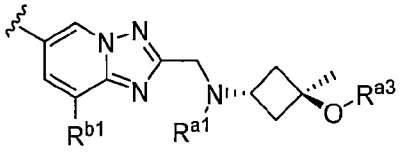
在某些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}

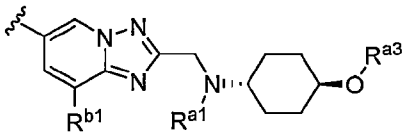


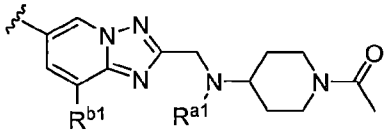
是 。在某些實施方式中，R^{1c}是

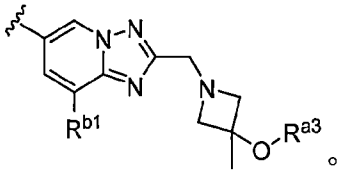

。在某些實施方式中，R^{1c} 是


。在某些實施方式中，R^{1c} 是

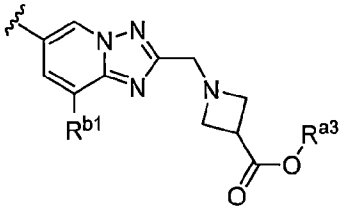

。在某些實施方式中，R^{1c} 是

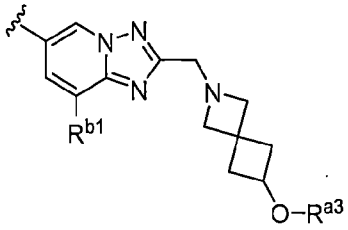

。在某些實施方式中，R^{1c} 是

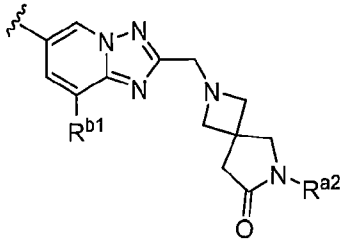

。在某些實施方式中，R^{1c} 是

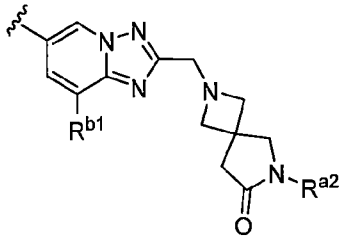

。

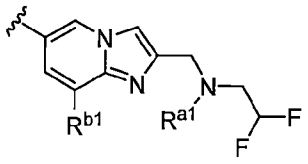
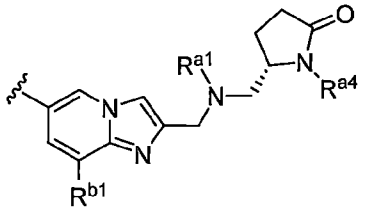
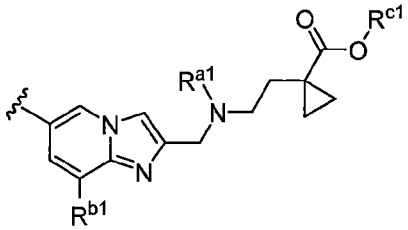
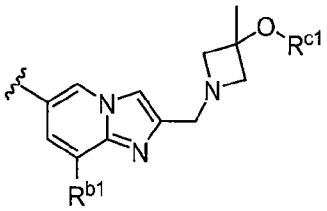
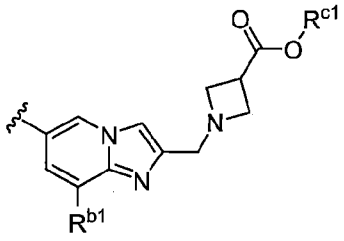
在某些實施方式中，R^{1c} 是

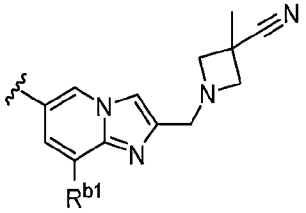
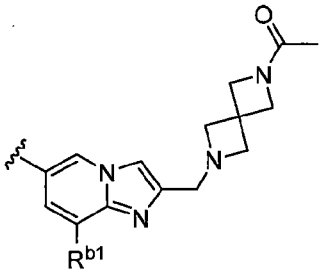
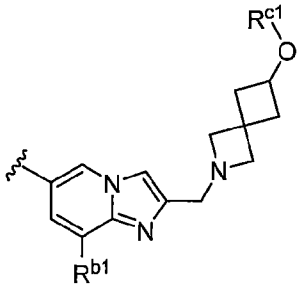

。在某些實施方式中，R^{1c} 是

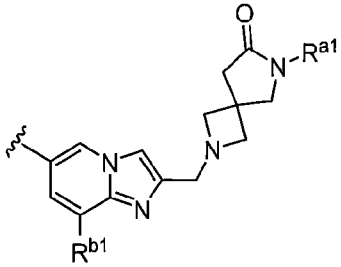

。在某些實施方式中，R^{1c} 是

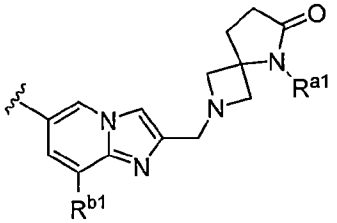
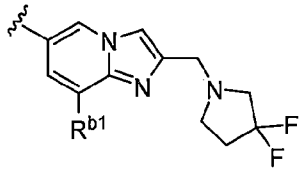
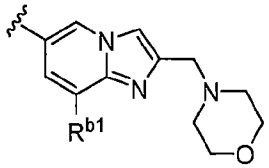
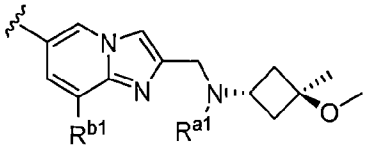
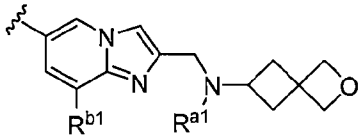
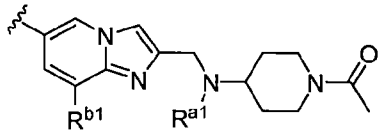
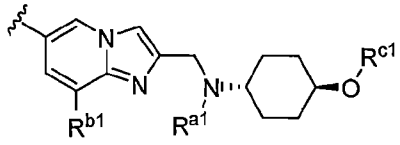
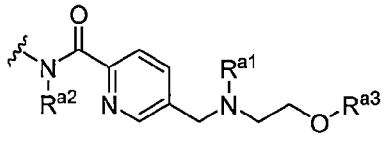
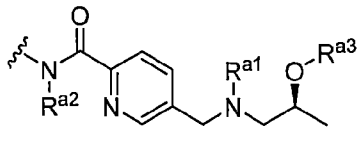
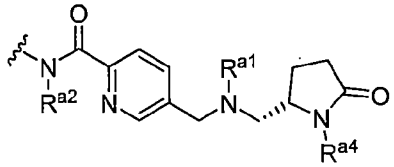
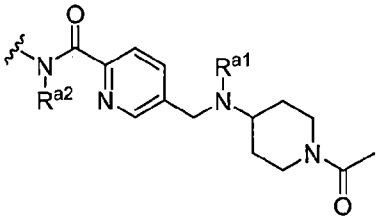

。在某些實施方式中，R^{1c} 是

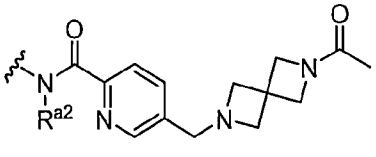
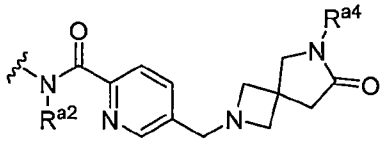
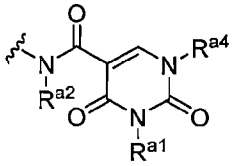

。

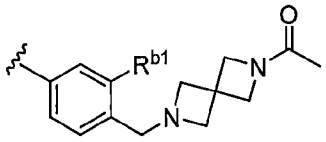
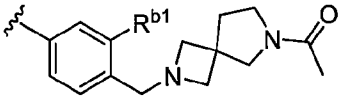
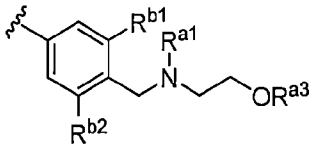
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

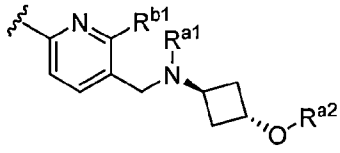
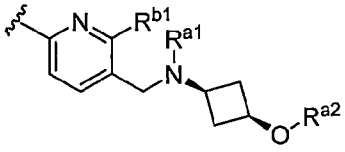
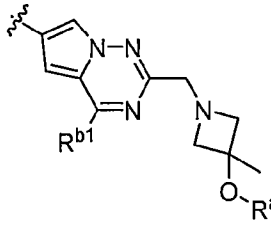
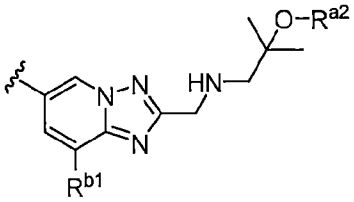
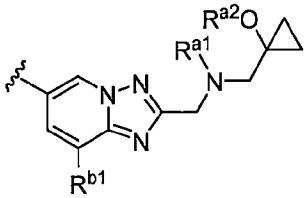
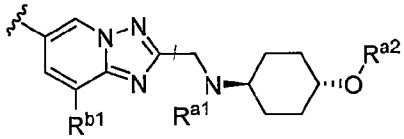
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

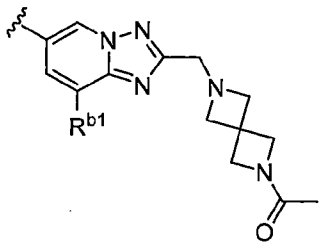
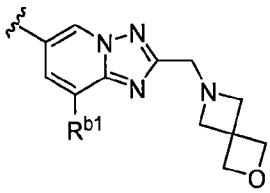
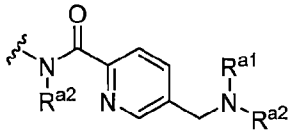
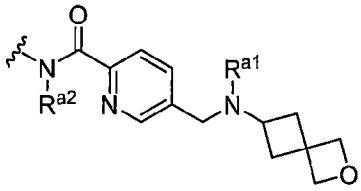
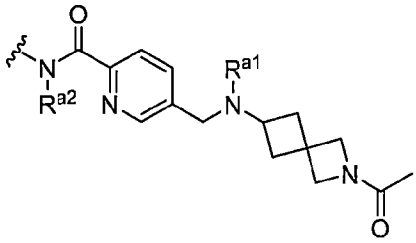
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，

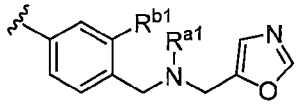
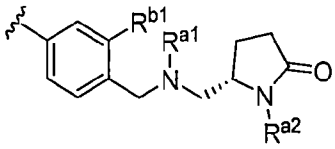
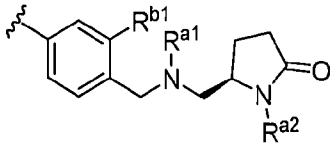
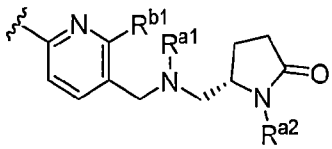
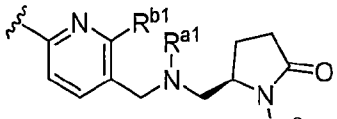
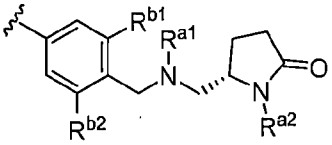
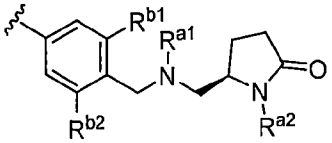
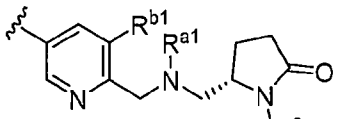
R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。

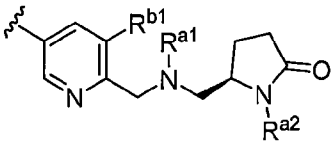
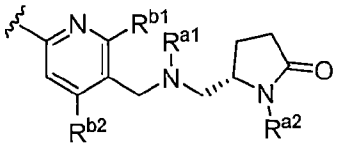
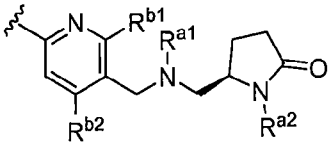
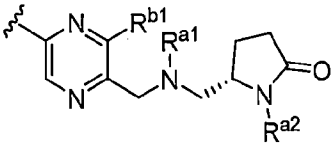
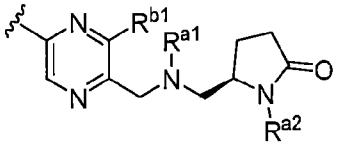
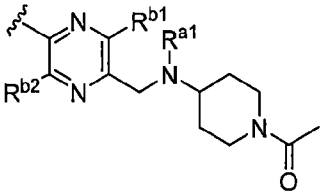
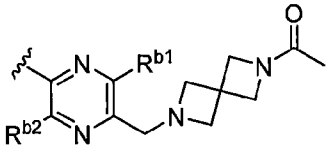
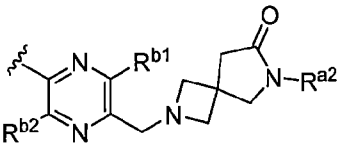
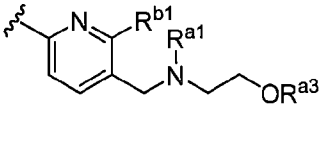
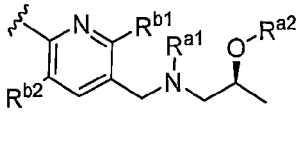
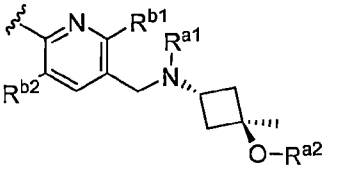
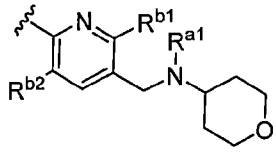
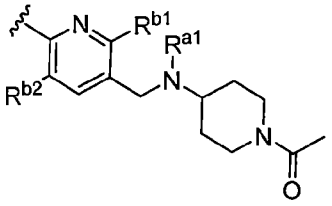
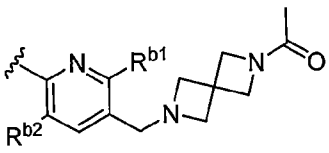
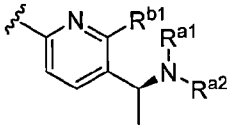
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

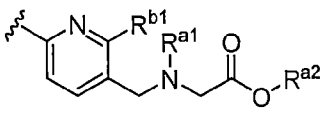
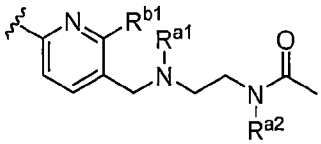
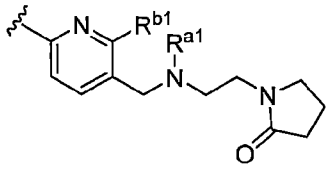
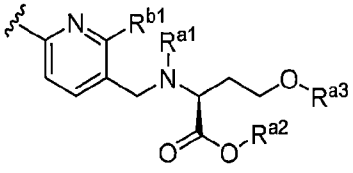
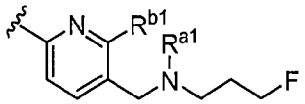
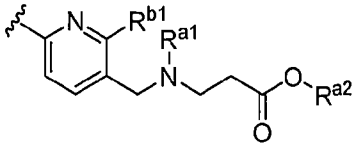
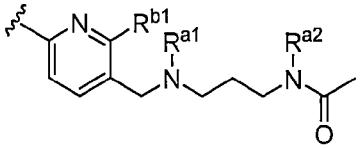
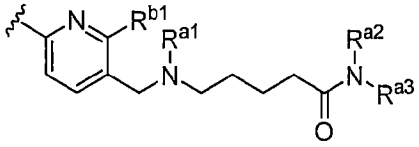
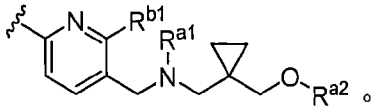
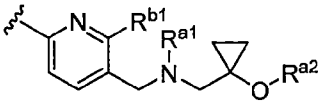
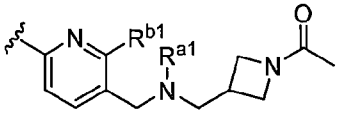
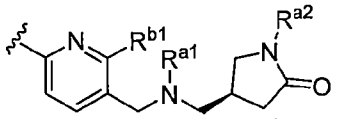
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

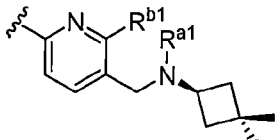
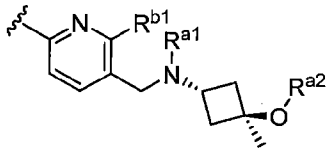
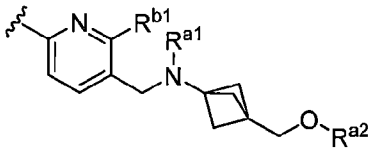
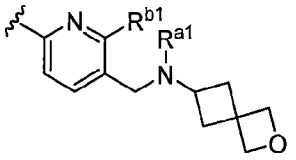
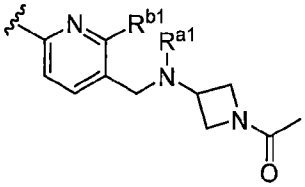
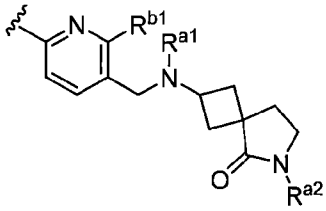
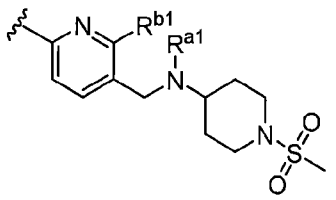
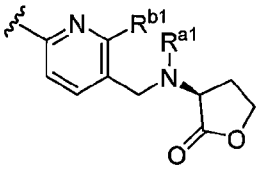
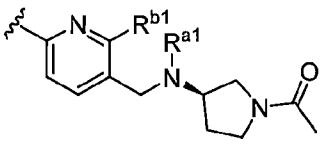
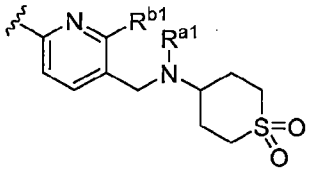
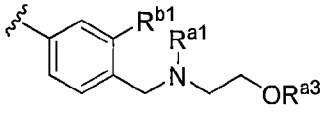
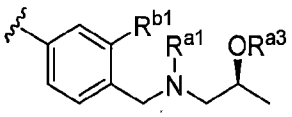
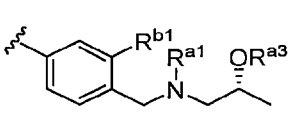
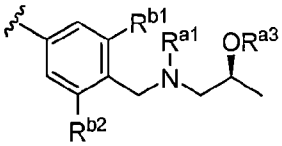
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是

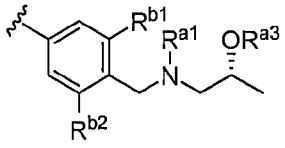
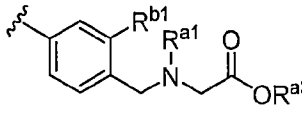

。在某些實施方式中，R^{1c}是

。在某些實施方式中，R^{1c}是

。在某些實施方式中，R^{1c}是

。在某些實施方式中，R^{1c}是

。

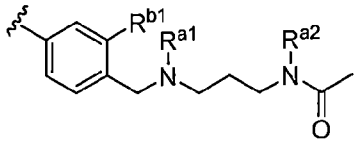
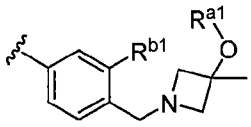
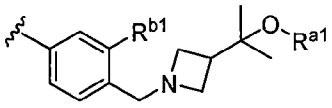
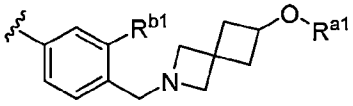
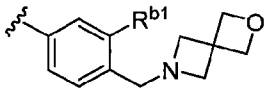
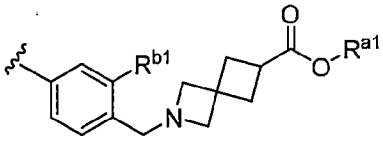
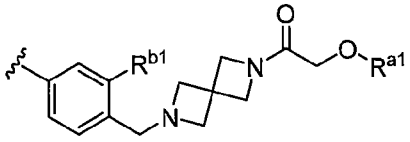
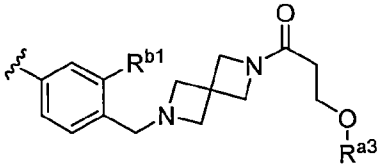
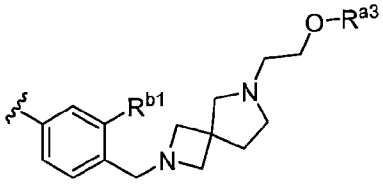
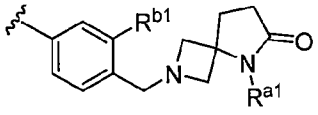
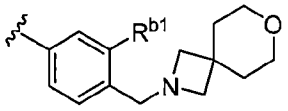
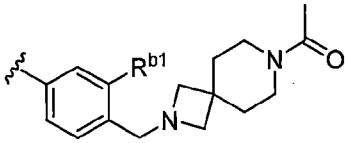
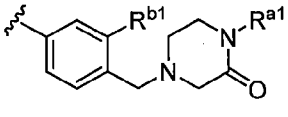
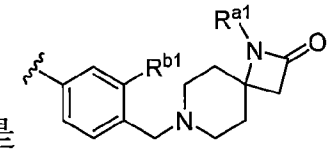
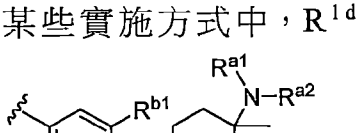
【0136】 在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}

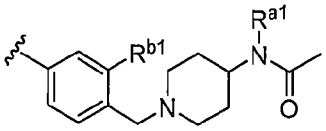
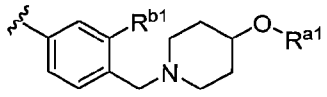
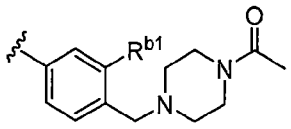
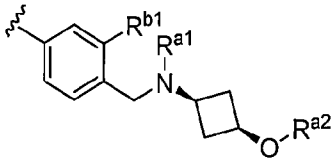
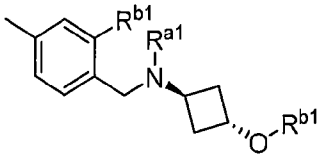
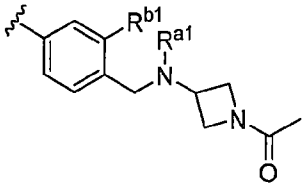
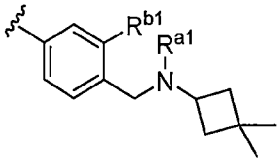
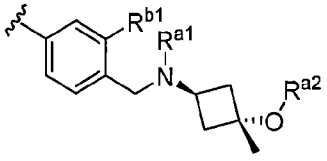
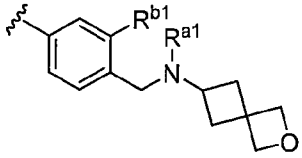
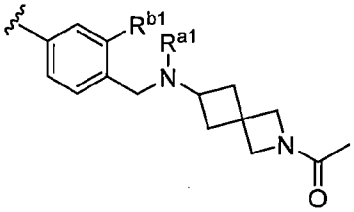
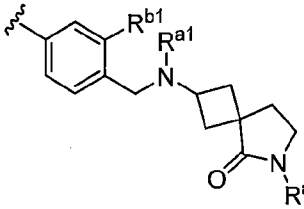
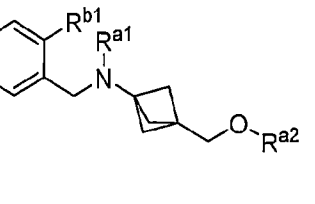
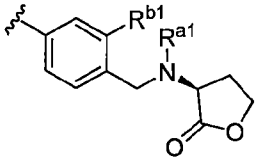
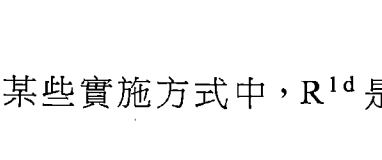
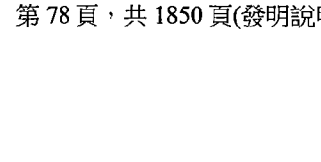
是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是

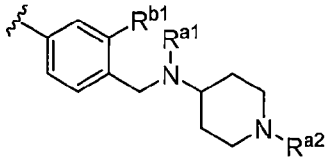
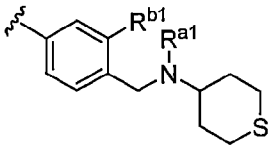
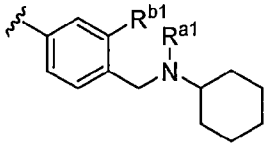
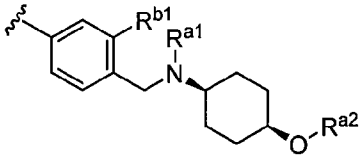
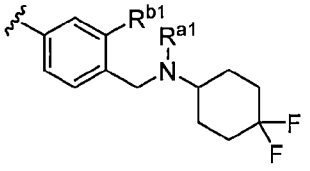
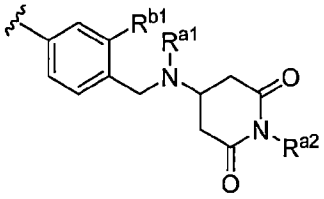
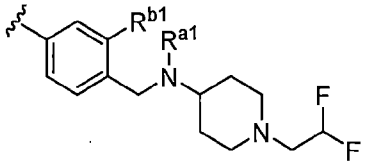
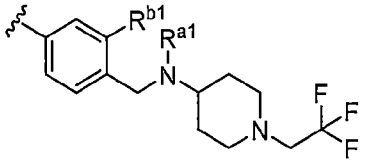
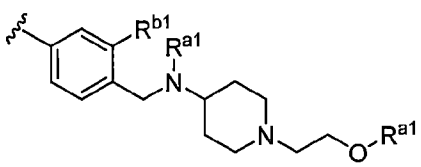
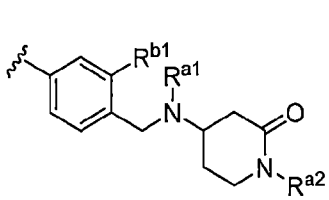
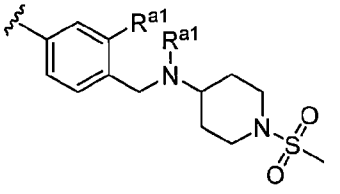
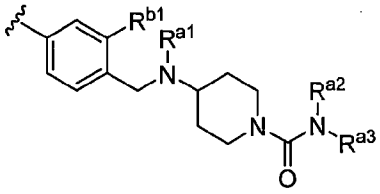
 。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是 。

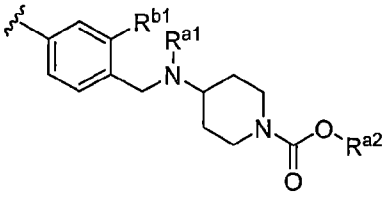
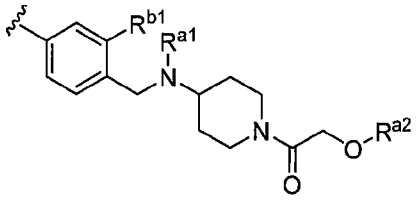
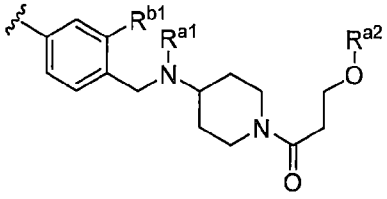
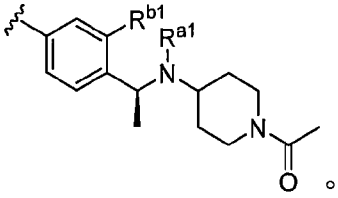
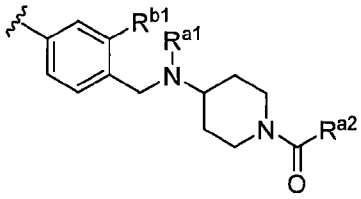
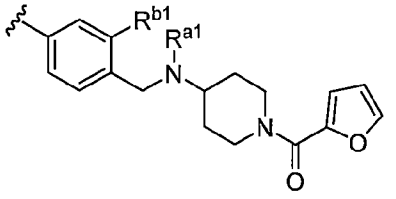
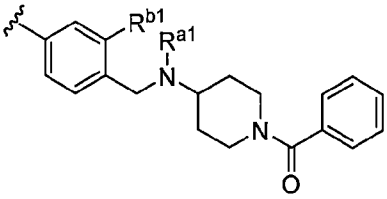
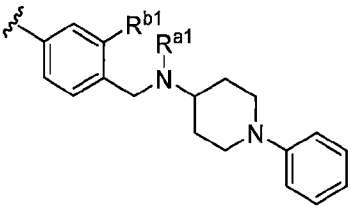
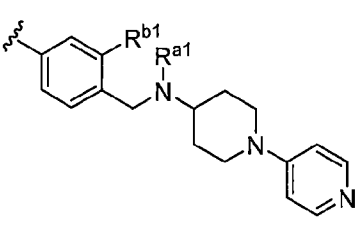
在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

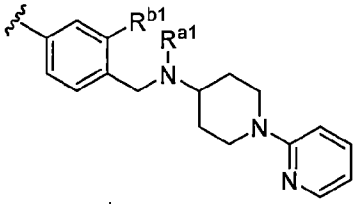

。在某些實施方式中，R^{1d}是 

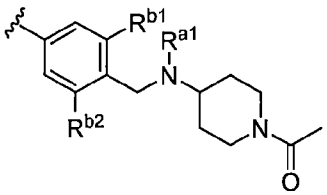
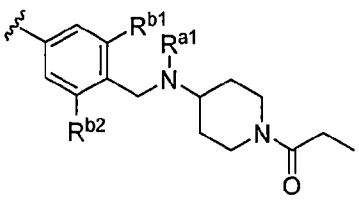
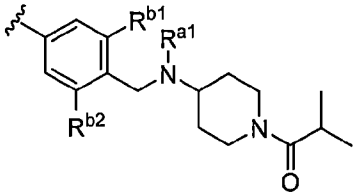
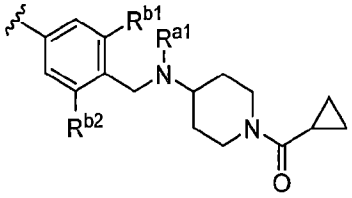
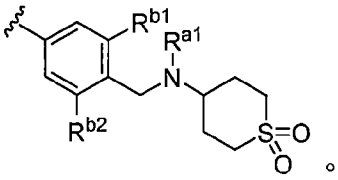
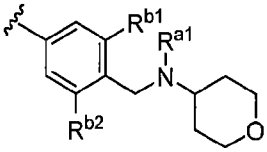
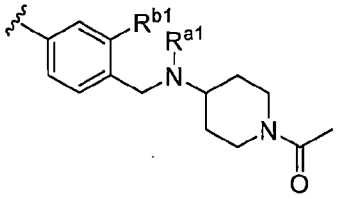
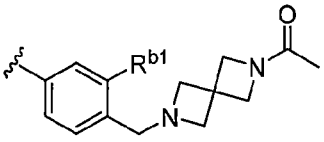
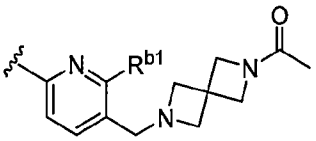
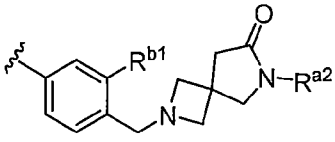
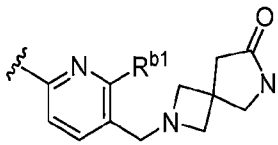
R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

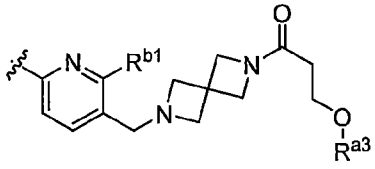
些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是 。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是

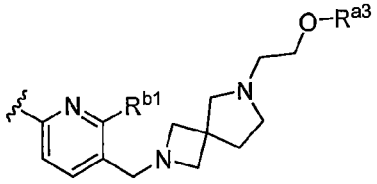
 。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，

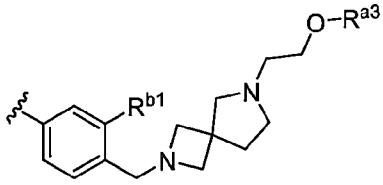
R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是

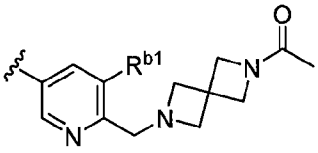
 。在某些實施方式中，R^{1d}是


。在某些實施方式中，R^{1d}是

。

在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。

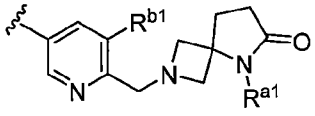
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

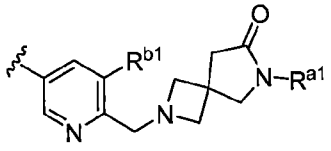
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

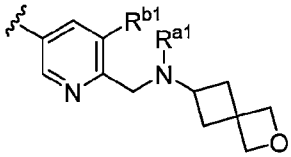
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

 。

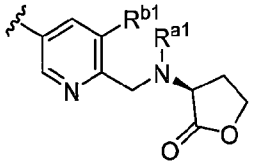
在某些實施方式中，R^{1d}是

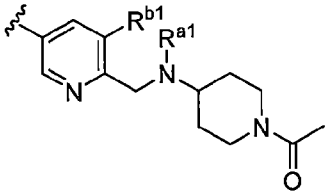
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

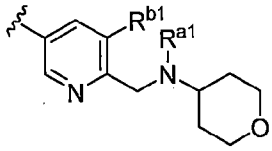
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

 。

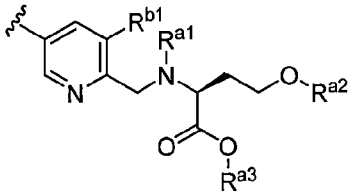
在某些實施方式中，R^{1d}是

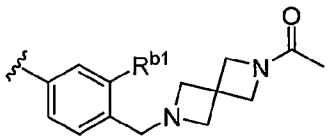
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

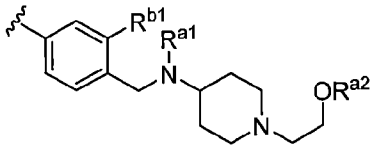
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

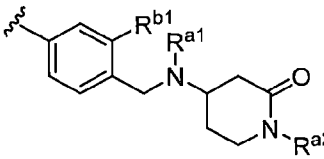
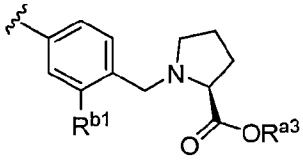
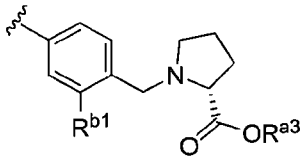
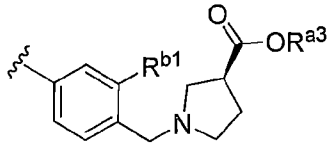
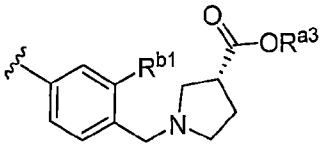
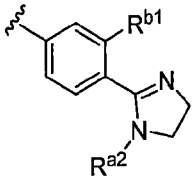
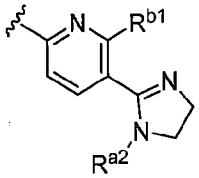
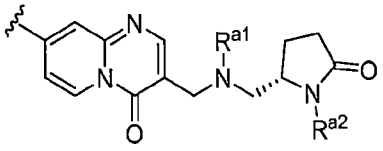
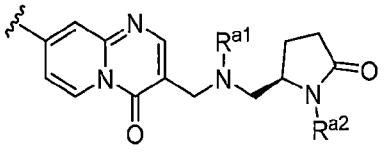
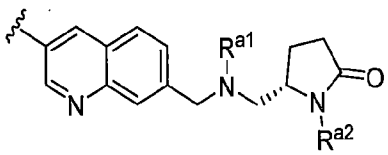
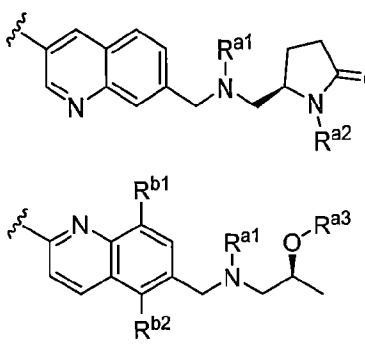
 。在某

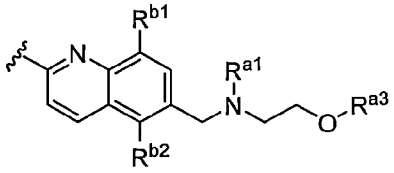
些實施方式中，R^{1d}是

 。在某些實施方式中，R^{1d}是

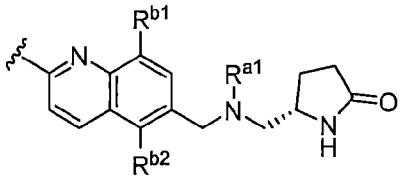
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

 。

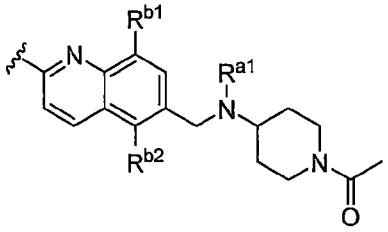
在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是



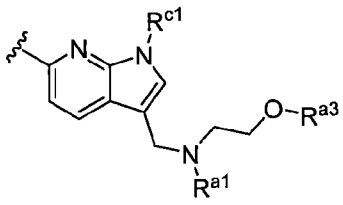
。在某些實施方式中，R^{1d}是



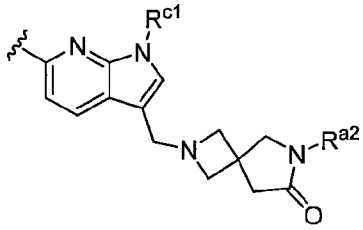
。在某些實施方式中，R^{1d}是



。在某些實施方式中，R^{1d}是

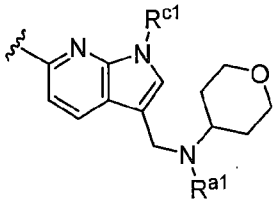


。在某些實施方式中，R^{1d}是

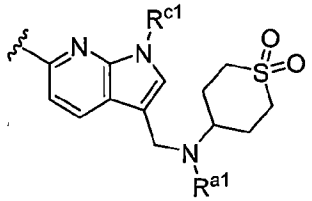


。

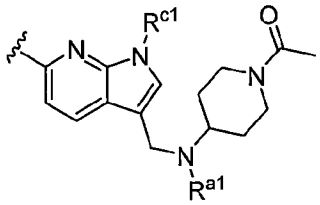
在某些實施方式中，R^{1d}是



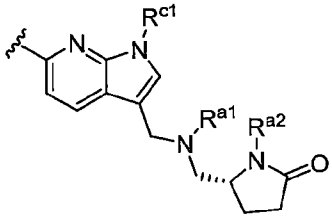
。在某些實施方式中，R^{1d}是



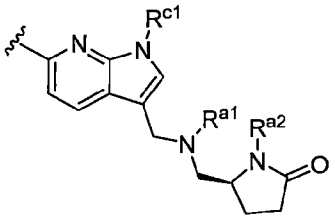
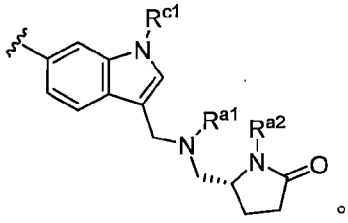
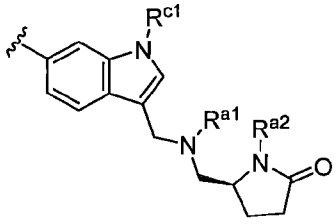
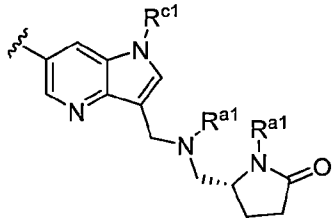
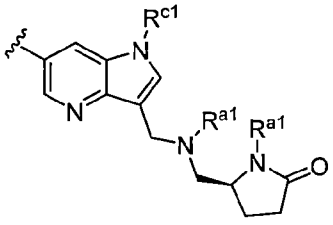
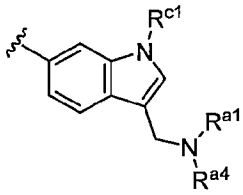
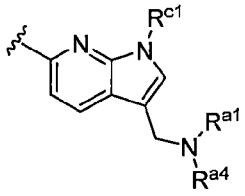
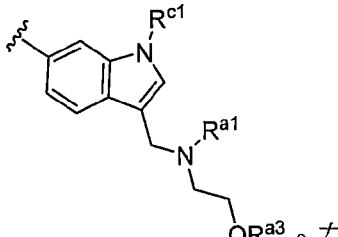
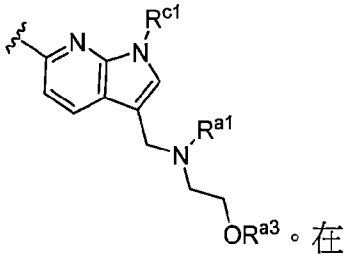
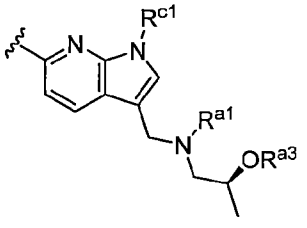
。在某些實施方式中，R^{1d}是

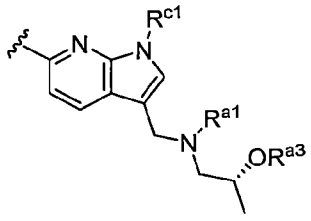
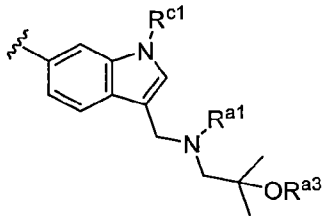
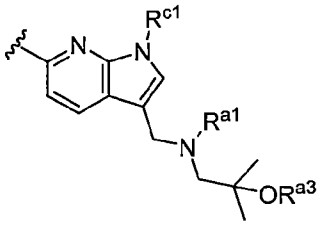
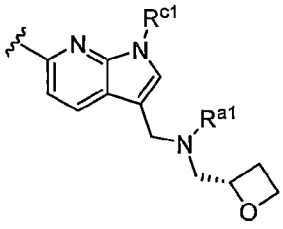
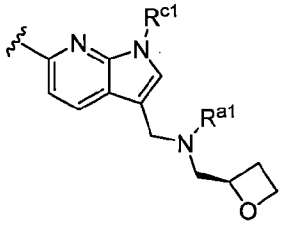
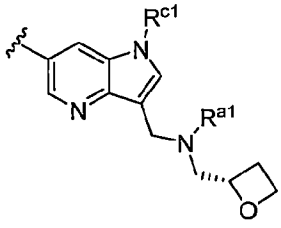
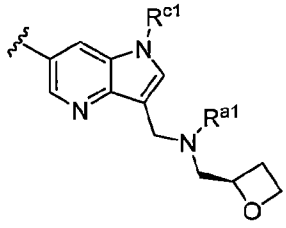
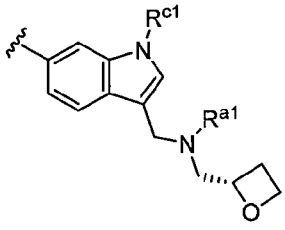
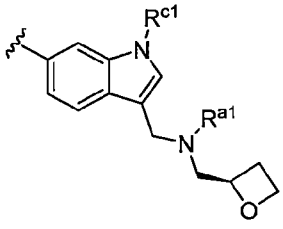
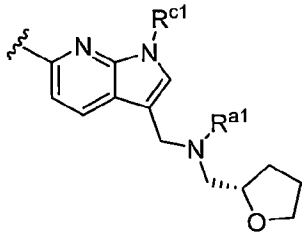
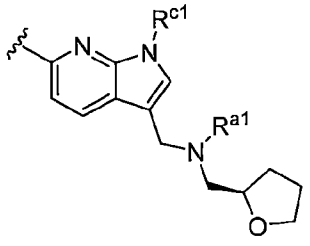


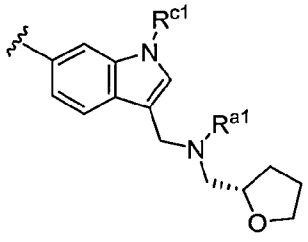
。在某些實施方式中，R^{1d}是



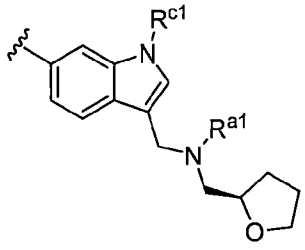
。在某些實施方式中，R^{1d}

是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是

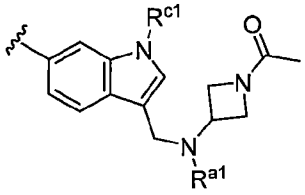

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某



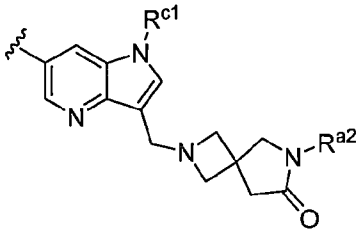
些實施方式中，R^{1d} 是 。在某些實施方式中，R^{1d} 是



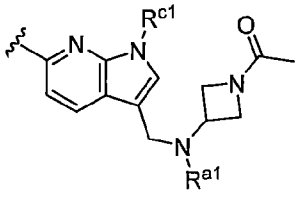
。在某些實施方式中，R^{1d} 是



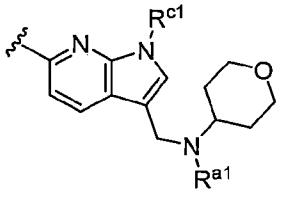
。在某些實施方式中，R^{1d} 是



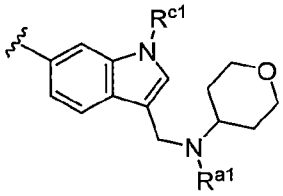
。在某些實施方式中，R^{1d} 是



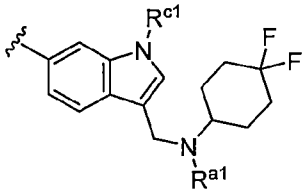
。在某些實施方式中，R^{1d} 是



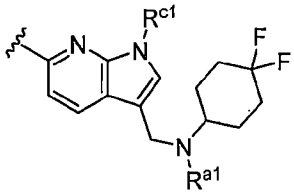
。在某些實施方式中，R^{1d} 是



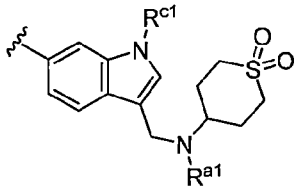
。在某些實施方式中，R^{1d} 是



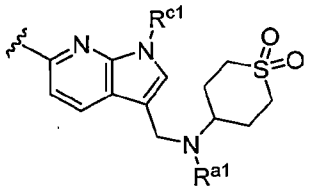
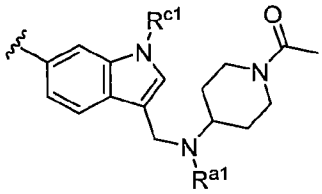
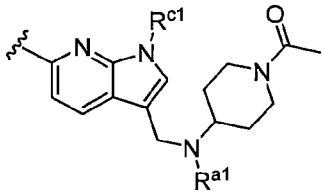
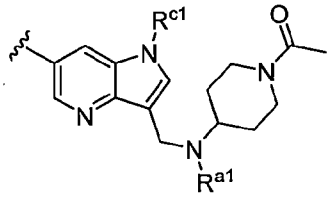
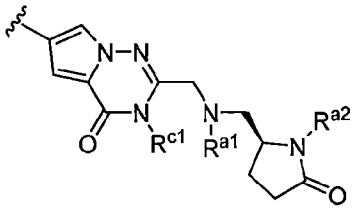
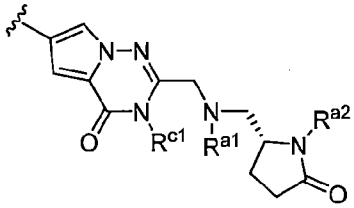
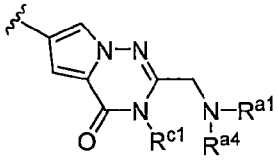
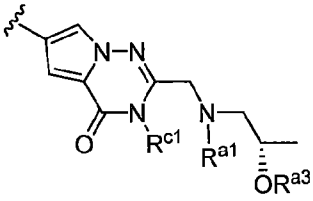
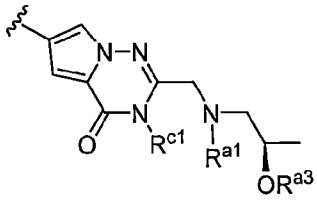
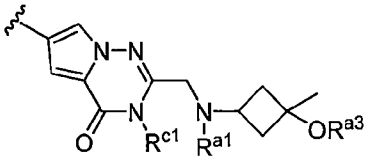
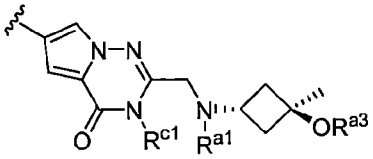
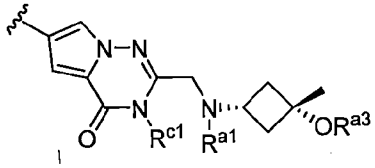
。在某些實施方式中，R^{1d} 是

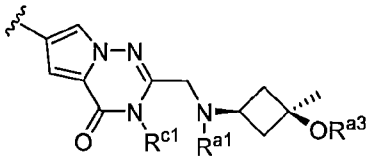


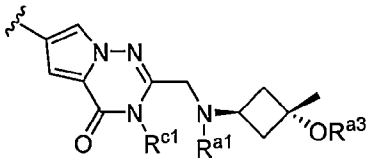
。在某些實施方式中，R^{1d} 是

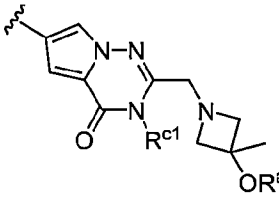


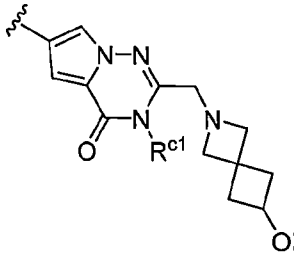
。在某些實施方式中，R^{1d} 是

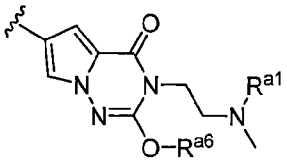

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

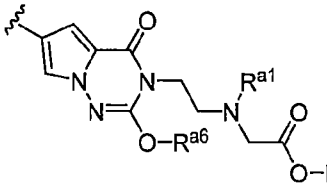

。在某些實施方式中，R^{1d}是

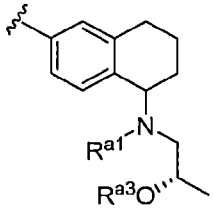

。在某些實施方式中，R^{1d}是

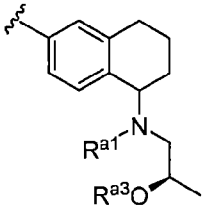

。

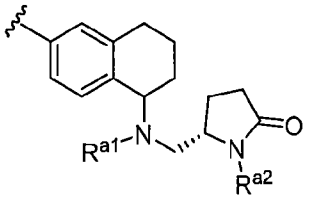

在某些實施方式中，R^{1d}是

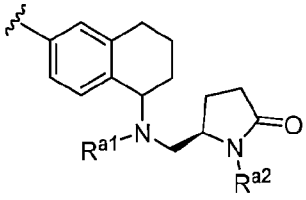

。在某些實施方式中，R^{1d}是

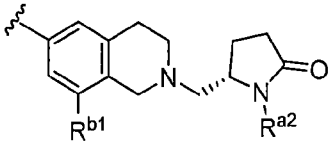

。

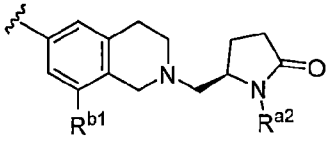

在某些實施方式中，R^{1d}是

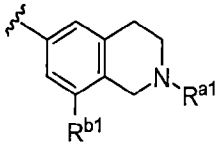

。在某些實施方式中，R^{1d}是

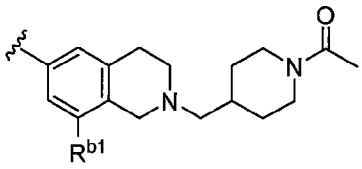
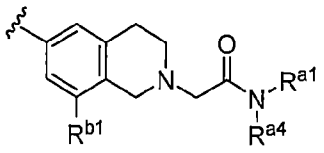
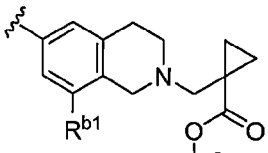
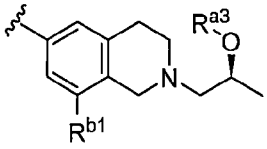
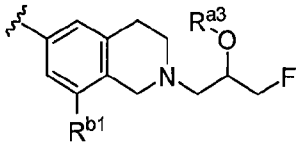
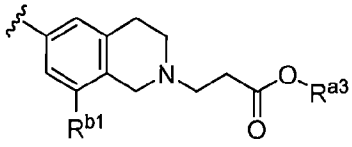
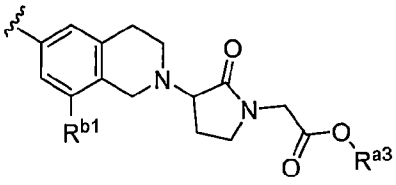
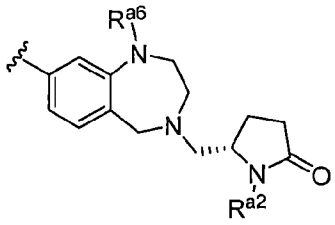
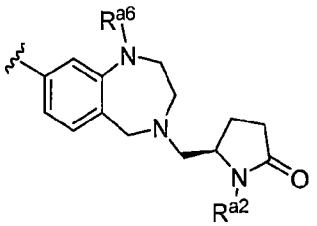
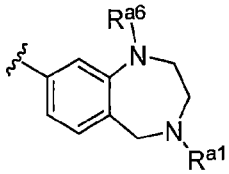
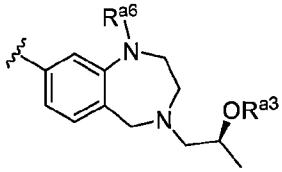
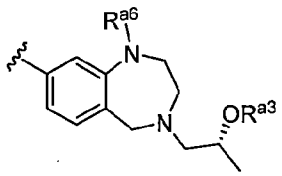
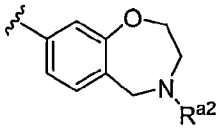

。在某些實施方式中，R^{1d}是

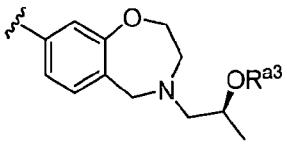
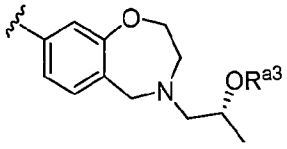
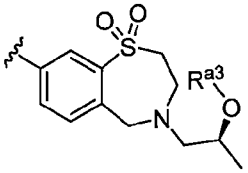
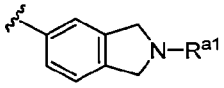
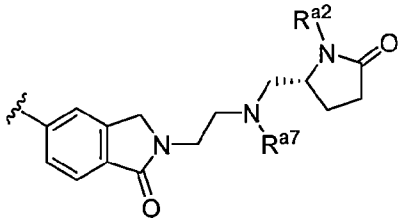
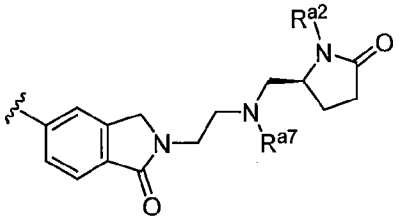
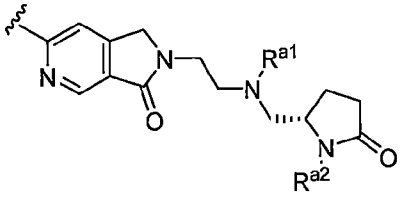
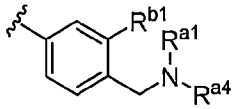
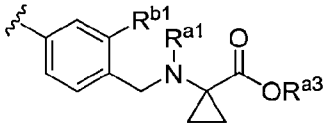
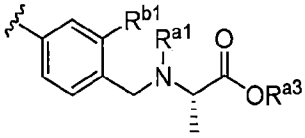
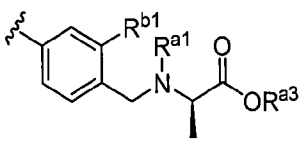
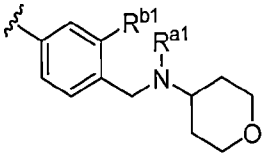
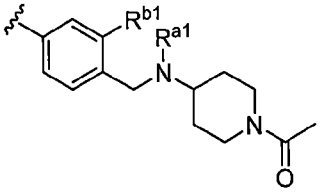

。在某些實施方式中，R^{1d}是

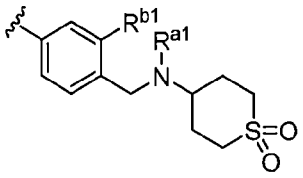
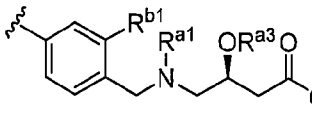
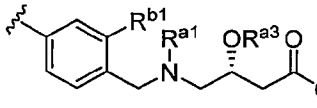
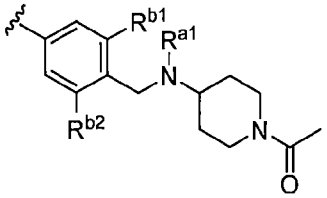
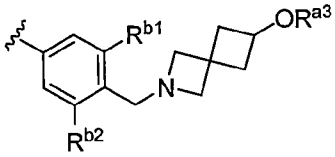
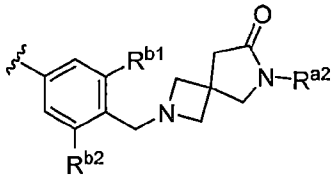
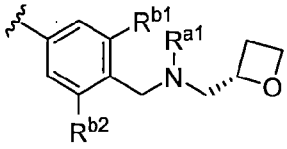
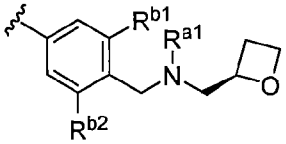
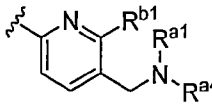
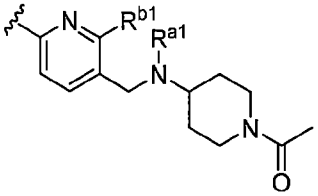
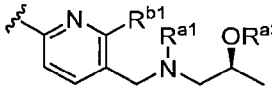
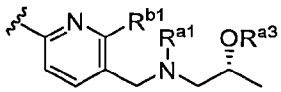
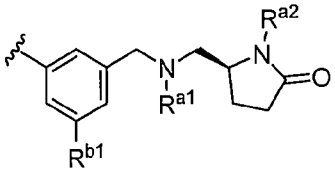
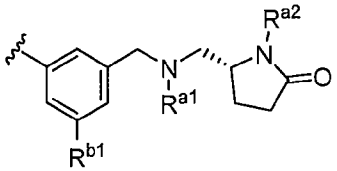
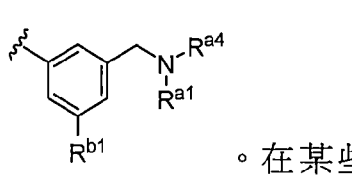

。在某些實施方式中，R^{1d}是

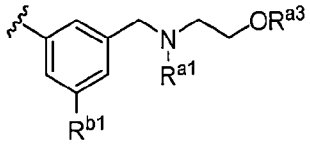
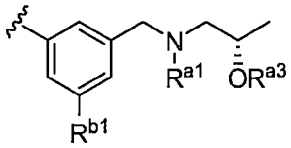
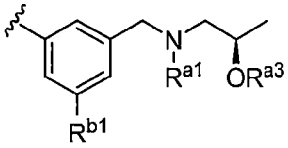
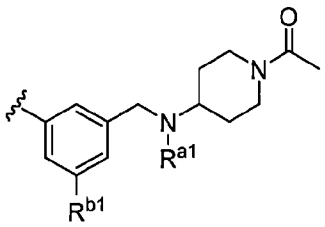
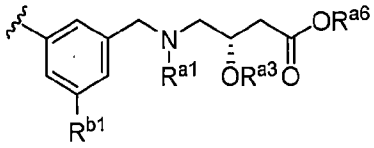
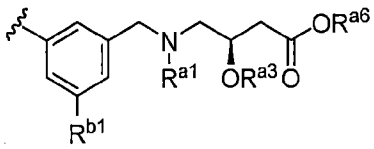
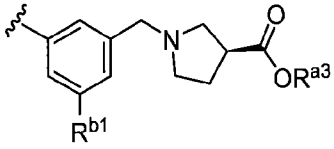

。

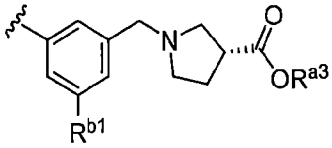
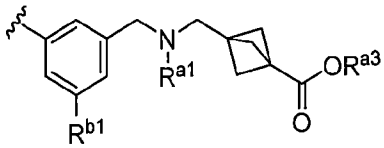
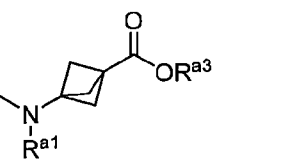
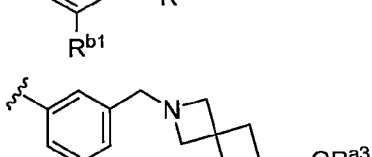
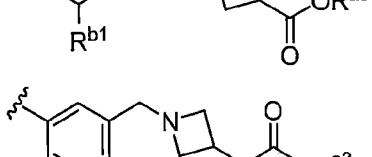
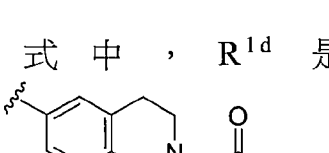
在某些實施方式中，R^{1d} 是  。

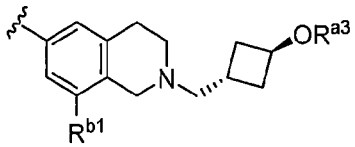
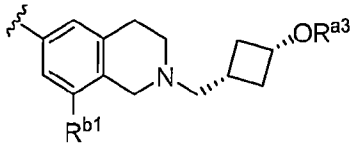
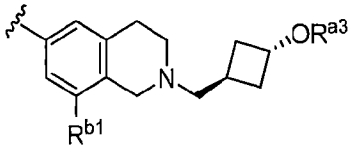
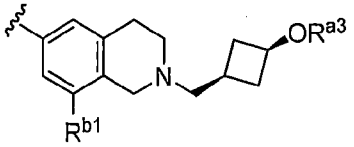
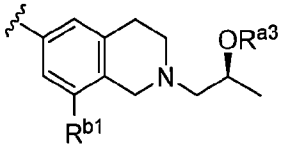
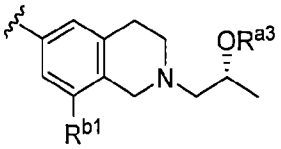
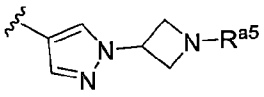
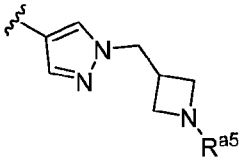
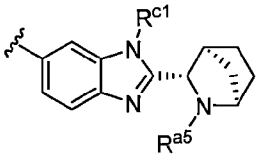
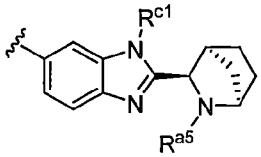
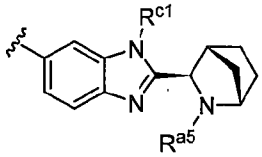
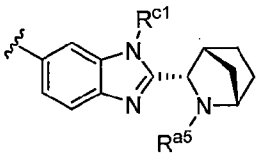
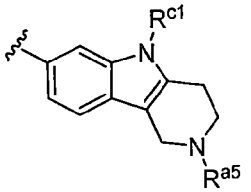
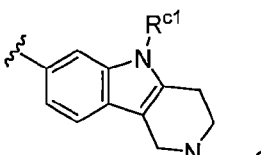

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

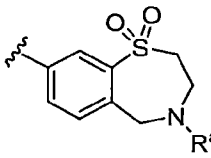
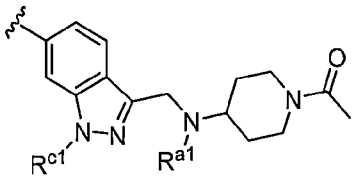
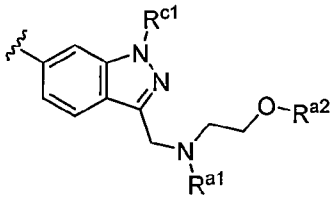
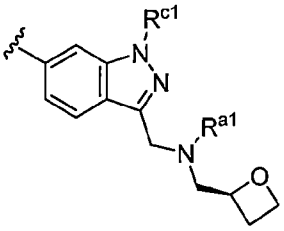
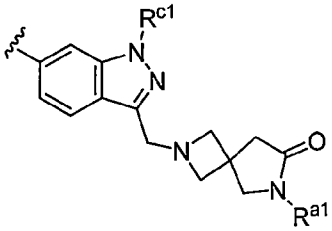
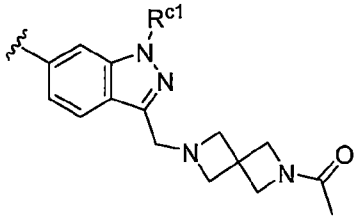
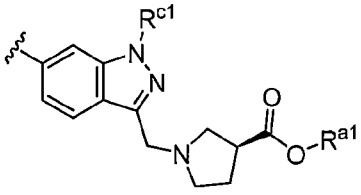
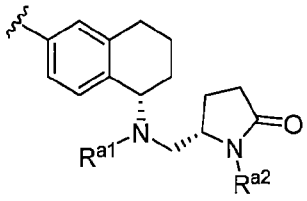
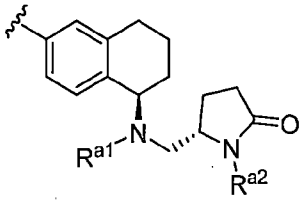
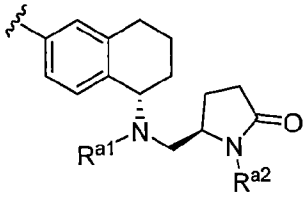
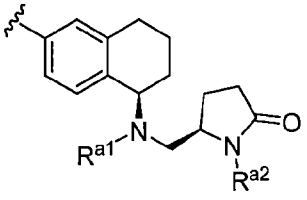
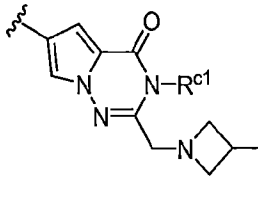

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

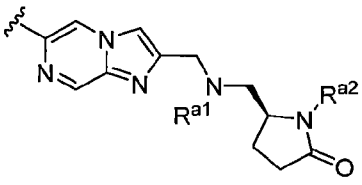
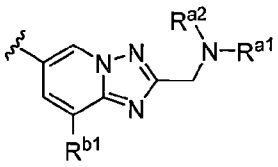
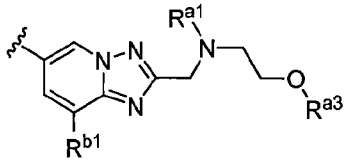
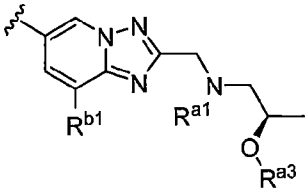
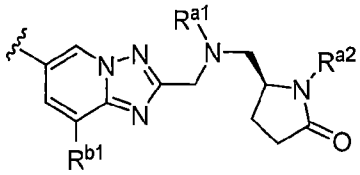
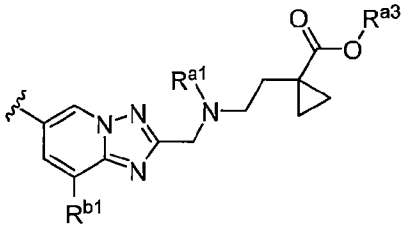
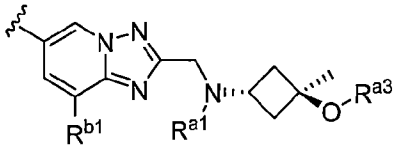
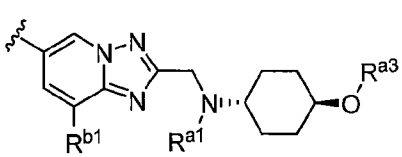
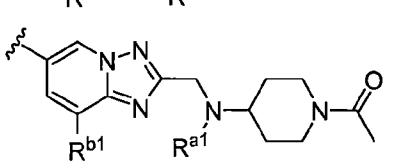
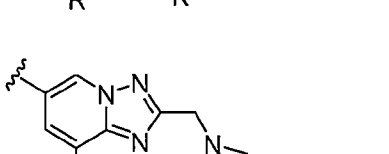
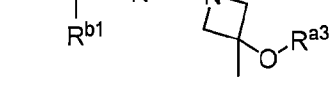
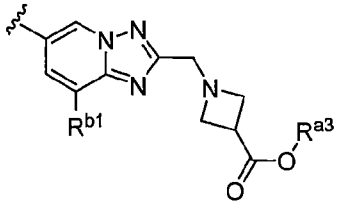

。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

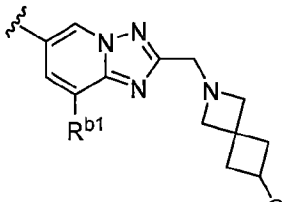
實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

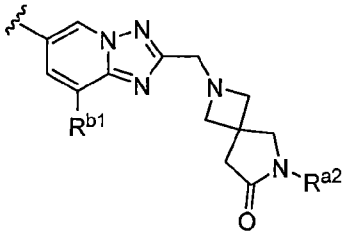
在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是。在某些實施方式中，R^{1d}是  。


。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

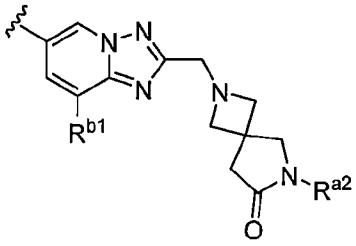

是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

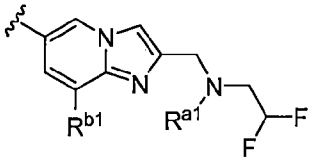


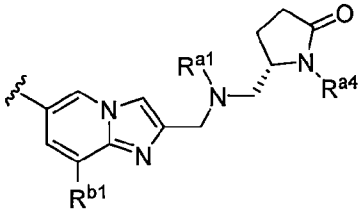
在某些實施方式中，R^{1d} 是 。在某些實施方式中，

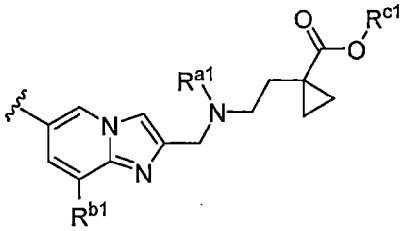


R^{1d} 是 。在某些實施方式中，R^{1d} 是

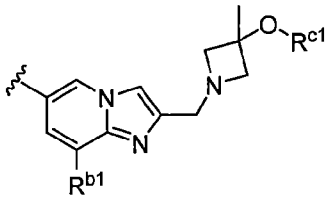


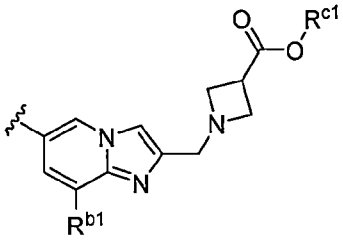
。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。

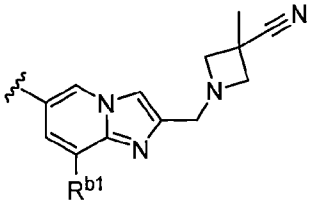
在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，



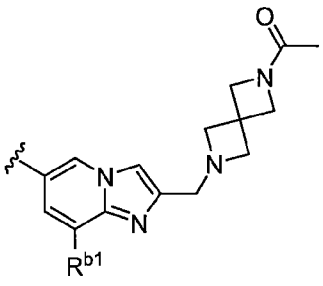
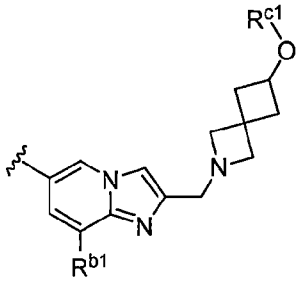
R^{1d} 是 。在某些實施方式中，R^{1d} 是

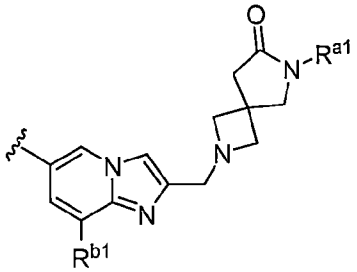


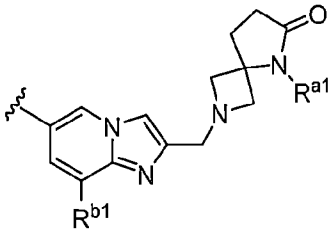
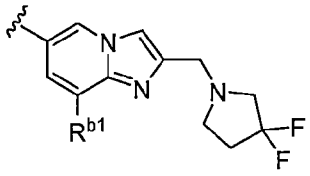
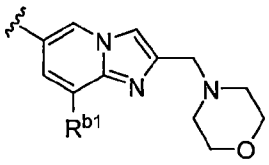
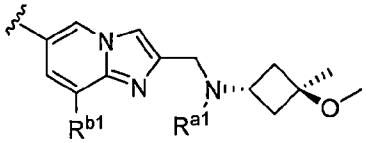
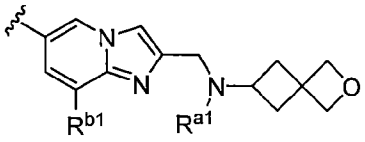
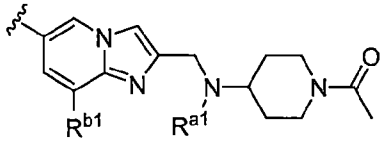
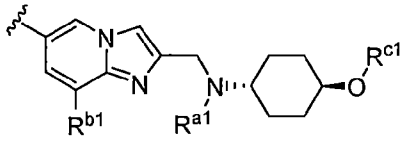
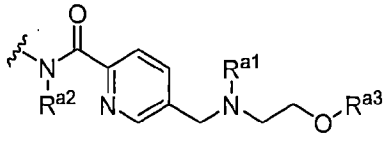
。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。

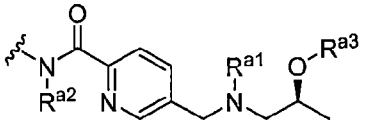


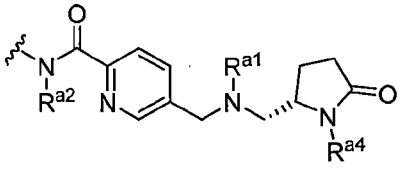
在某些實施方式中，R^{1d} 是 。在某些實施方式中，R^{1d}

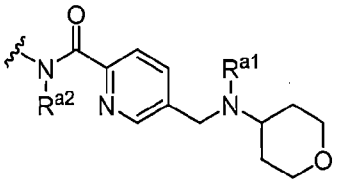
是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

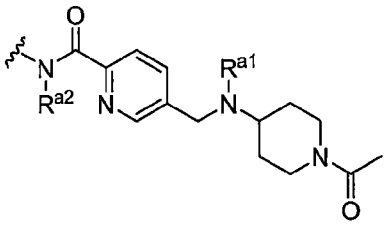
在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，

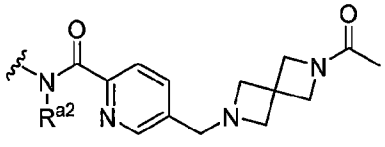
R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

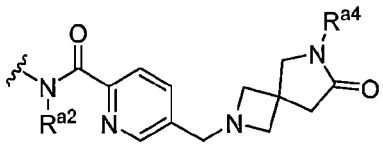
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

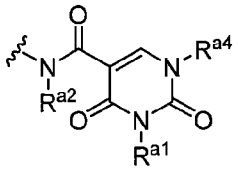
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

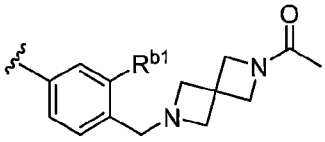
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

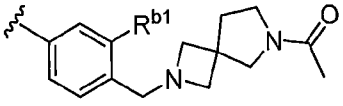
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

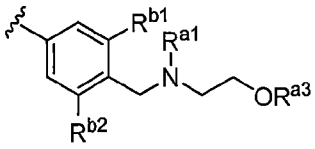
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

 。在某些實施方式中，R^{1d}是

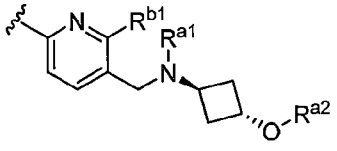
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

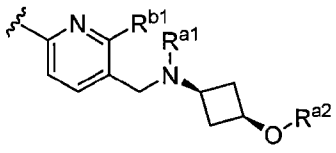
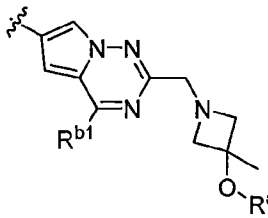
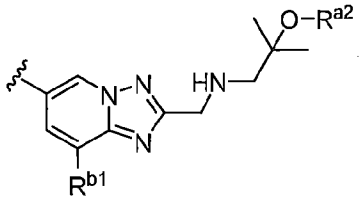
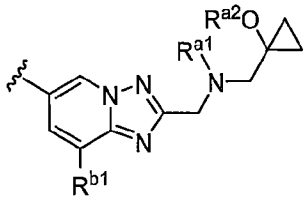
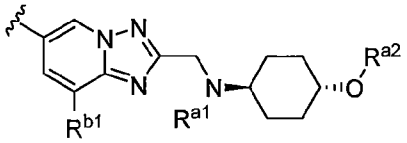
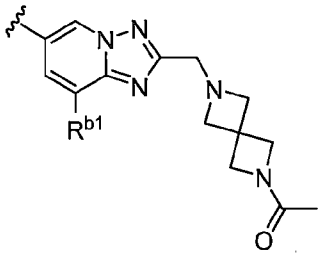
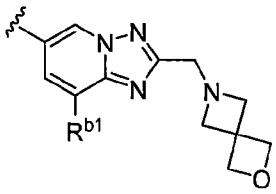
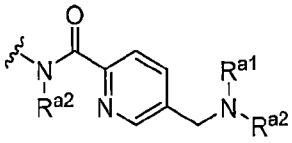
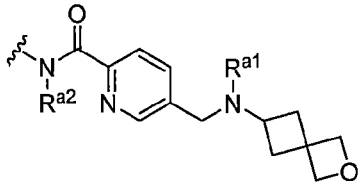
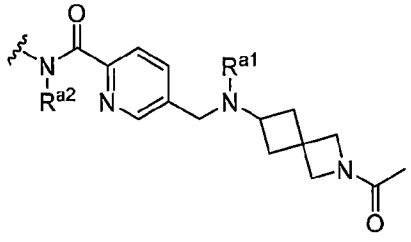
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

 。在某些實施方式中，R^{1d}是

 。

在某些實施方式中，R^{1d}是

 。在某些實施方式中，R^{1d}

是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

【0137】 在某些實施方式中，R^{a1}是 H。在某些實施方式中，R^{a1}是

C_1-C_6烷基。在某些實施方式中，R^{a1}是C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^{a1}是C_1-C_6烷氧基。在某些實施方式中，R^{a1}是C_1-C_6鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{a1}是C_1-C_6鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^{a1}是甲基。在某些實施方式中，R^{a1}是乙基。在某些實施方式中，R^{a1}是異丙基。在某些實施方式中，R^{a1}是2-甲基丙基。

【0138】 在某些實施方式中，R^{a2}是H。在某些實施方式中，R^{a2}是C_1-C_6烷基。在某些實施方式中，R^{a2}是C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^{a2}是C_1-C_6烷氧基。在某些實施方式中，R^{a2}是C_1-C_6鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{a2}是C_1-C_6鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^{a2}是甲基。在某些實施方式中，R^{a2}是乙基。在某些實施方式中，R^{a2}是異丙基。在某些實施方式中，R^{a2}是2-甲基丙基。

【0139】 在某些實施方式中，R^{a3}是H。在某些實施方式中，R^{a3}是C_1-C_6烷基。在某些實施方式中，R^{a3}是C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^{a3}是C_1-C_6烷氧基。在某些實施方式中，R^{a3}是C_1-C_6鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{a3}是C_1-C_6鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^{a3}是甲基。在某些實施方式中，R^{a3}是乙基。在某些實施方式中，R^{a3}是異丙基。在某些實施方式中，R^{a3}是2-甲基丙基。

【0140】 在某些實施方式中，R^{a4}是H。在某些實施方式中，R^{a4}是C_1-C_6烷基。在某些實施方式中，R^{a4}是C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^{a4}是C_1-C_6烷氧基。在某些實施方式中，R^{a4}是C_1-C_6鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{a4}是C_1-C_6鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^{a4}是甲基。在某些實施方式中，R^{a4}是乙基。在某些實施方式中，R^{a4}是異丙基。在某些實施方式中，R^{a4}是2-甲基丙基。

【0141】 在某些實施方式中，R^{a5}是H。在某些實施方式中，R^{a5}是C_1-C_6烷基。在某些實施方式中，R^{a5}是C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^{a5}是C_1-C_6烷氧基。在某些實施方式中，R^{a5}是C_1-C_6鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{a5}是C_1-C_6鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^{a5}是甲基。在某些實施方式中，R^{a5}是乙基。在某些實施方式中，R^{a5}是異

丙基。在某些實施方式中，R^{a5}是2-甲基丙基。

【0142】 在某些實施方式中，R^{a6}是H。在某些實施方式中，R^{a6}是C_1-C_6烷基。在某些實施方式中，R^{a6}是C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^{a6}是C_1-C_6烷氧基。在某些實施方式中，R^{a6}是C_1-C_6鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{a6}是C_1-C_6鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^{a6}是甲基。在某些實施方式中，R^{a6}是乙基。在某些實施方式中，R^{a6}是異丙基。在某些實施方式中，R^{a6}是2-甲基丙基。

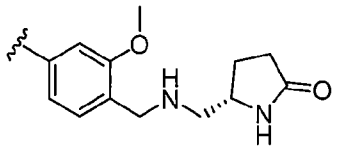
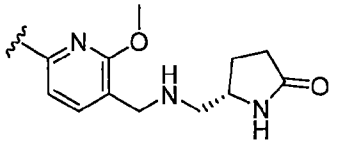
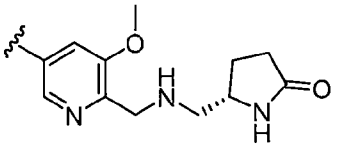
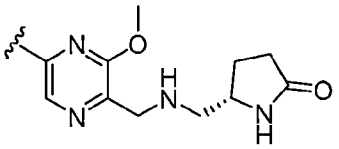
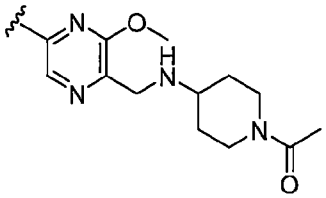
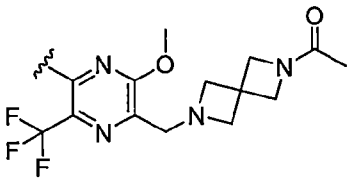
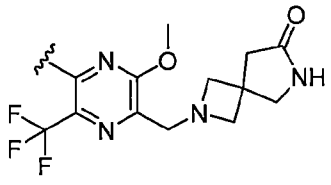
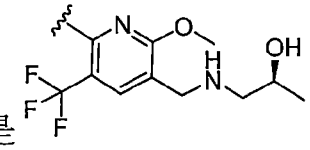
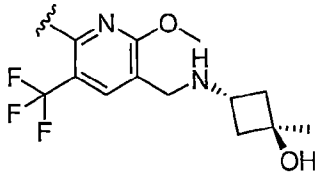
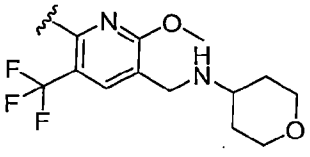
【0143】 在某些實施方式中，R^{a7}是H。在某些實施方式中，R^{a7}是C_1-C_6烷基。在某些實施方式中，R^{a7}是C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^{a7}是C_1-C_6烷氧基。在某些實施方式中，R^{a7}是C_1-C_6鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{a7}是C_1-C_6鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^{a7}是甲基。在某些實施方式中，R^{a7}是乙基。在某些實施方式中，R^{a7}是異丙基。在某些實施方式中，R^{a7}是2-甲基丙基。

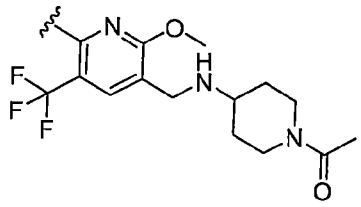
【0144】 在某些實施方式中，R^{b1}是H。在某些實施方式中，R^{b1}是C_1-C_6烷基。在某些實施方式中，R^{b1}是C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^{b1}是C_1-C_6烷氧基。在某些實施方式中，R^{b1}是氰基。在某些實施方式中，R^{b1}是鹵素。在某些實施方式中，R^{b1}是C_1-C_6鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{b1}是C_1-C_6鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^{b1}是甲基。在某些實施方式中，R^{b1}是甲氧基。在某些實施方式中，R^{b1}是氯。在某些實施方式中，R^{b1}是氟。在某些實施方式中，R^{b1}是乙氧基。在某些實施方式中，R^{b1}是三氟甲基。在某些實施方式中，R^{b1}是二氟甲氧基。

【0145】 在某些實施方式中，R^{b2}是H。在某些實施方式中，R^{b2}是C_1-C_6烷基。在某些實施方式中，R^{b2}是C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^{b2}是C_1-C_6烷氧基。在某些實施方式中，R^{b2}是氰基。在某些實施方式中，R^{b2}是鹵素。在某些實施方式中，R^{b2}是C_1-C_6鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{b2}是C_1-C_6鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^{b2}是甲基。在某些實施方式中，R^{b2}是甲氧基。在某些實施方式中，R^{b2}是氯。

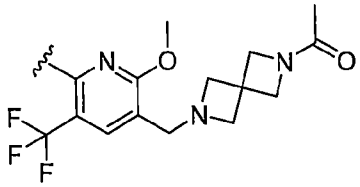
在某些實施方式中，R^{b2}是氟。在某些實施方式中，R^{b2}是乙氧基。在某些實施方式中，R^{b2}是三氟甲基。在某些實施方式中，R^{b2}是二氟甲氧基。

【0146】 在某些實施方式中，R^{c1}是H。在某些實施方式中，R^{c1}是C_1-C_6烷基。在某些實施方式中，R^{c1}是C_3-C_8環烷基。在某些實施方式中，R^{c1}是C_1-C_6烷氧基。在某些實施方式中，R^{c1}是C_1-C_6鹵代烷基。在某些實施方式中，R^{c1}是C_1-C_6鹵代烷氧基。在某些實施方式中，R^{c1}是甲基。

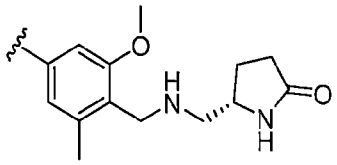
【0147】 在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。



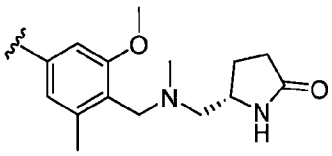
在某些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，



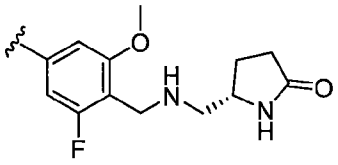
R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}是



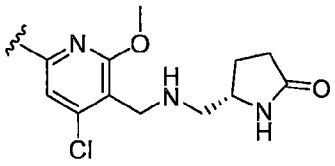
。在某些實施方式中，R^{1c}是



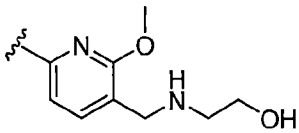
。



在某些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}

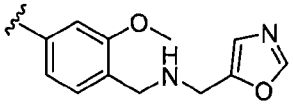


是 。在某些實施方式中，R^{1c}是

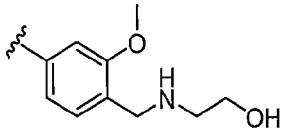


。

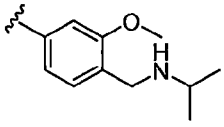
在某些實施方式中，R^{1c}是



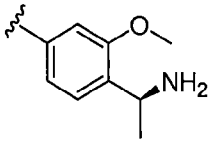
。在某些實施方式中，R^{1c}



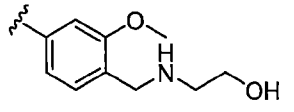
是 。在某些實施方式中，R^{1c}是



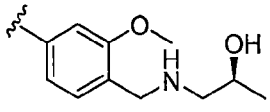
。在某些



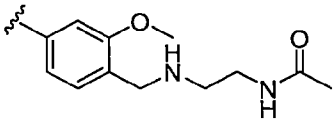
實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}是



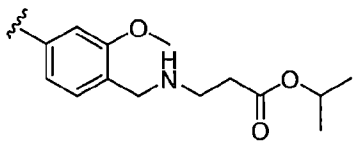
。在某些實施方式中，R^{1c}是



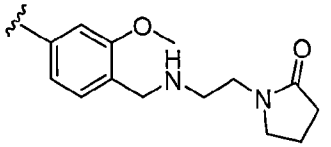
。在某些



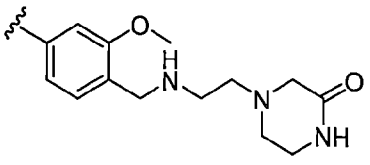
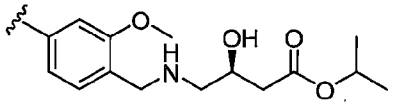
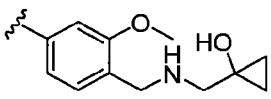
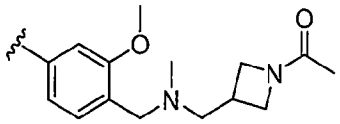
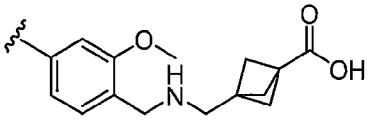
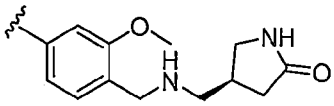
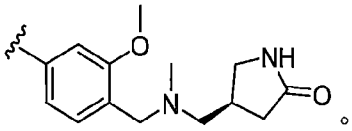
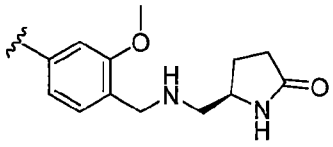
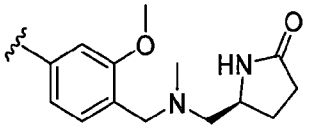
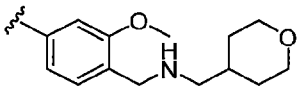
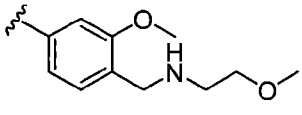
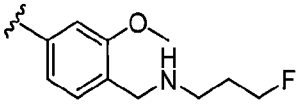
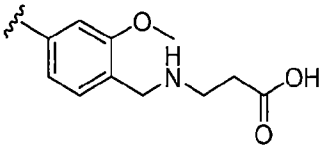
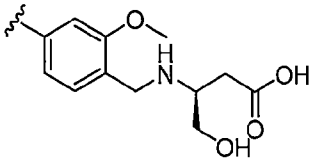
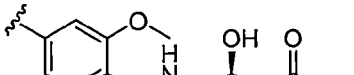
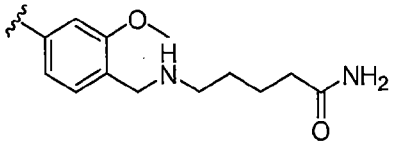
實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}是

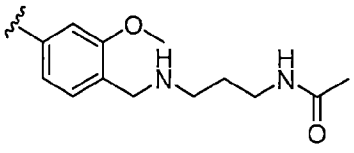
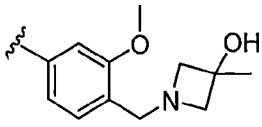
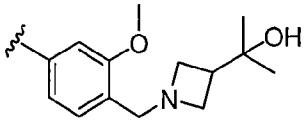
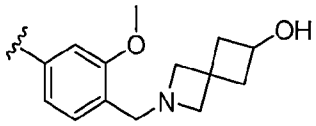
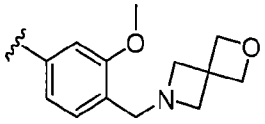
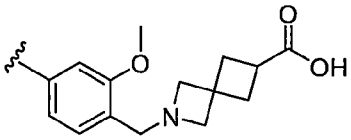
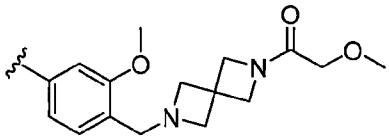
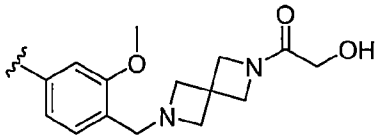
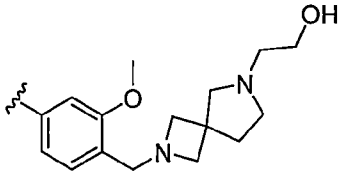
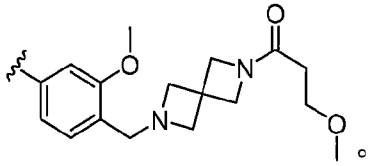
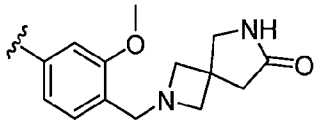
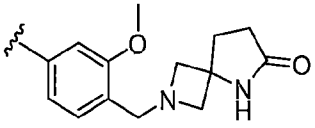
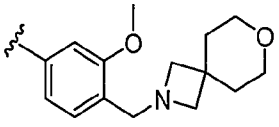
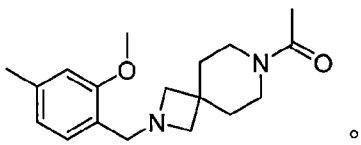
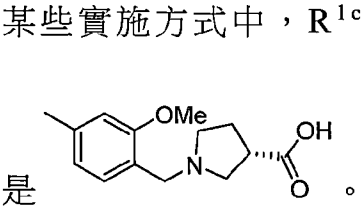


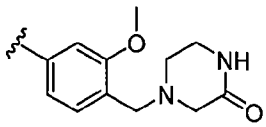
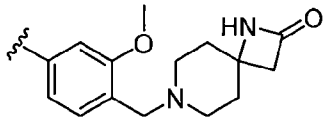
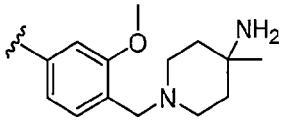
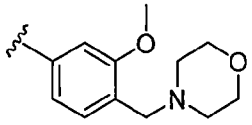
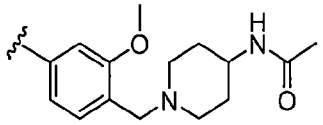
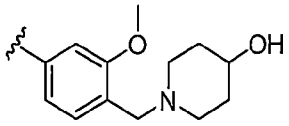
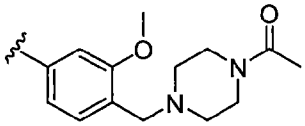
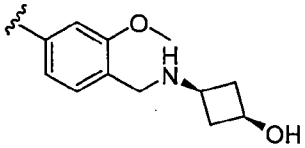
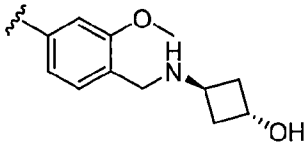
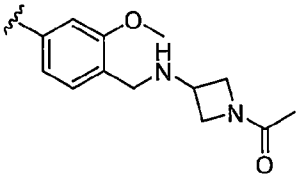
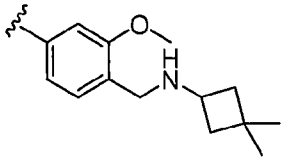
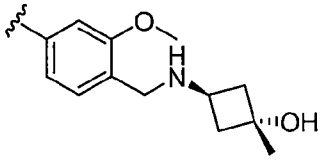
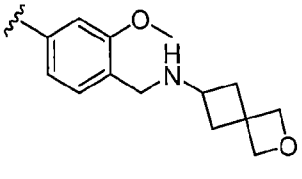
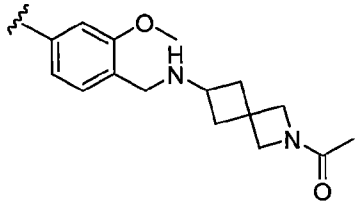
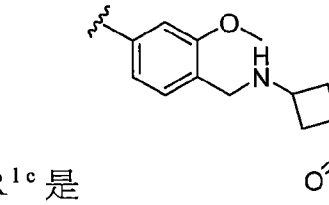
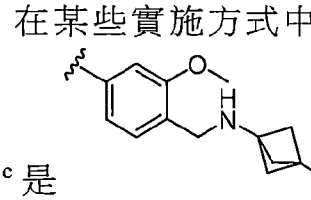
。在某些實施方式中，R^{1c}是

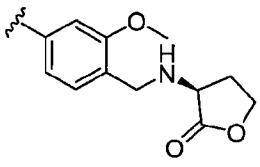
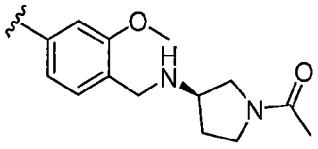
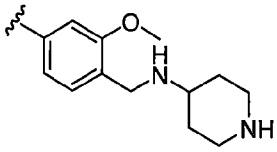
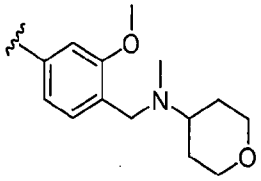
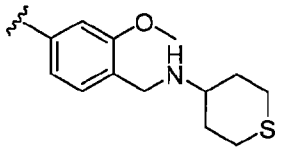
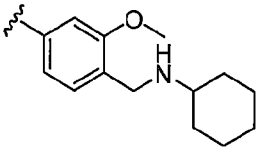
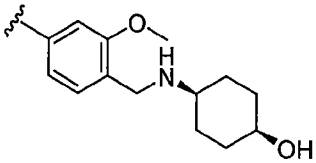
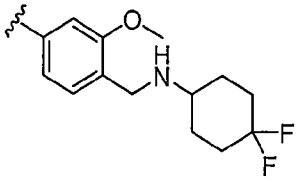
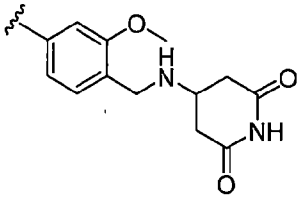
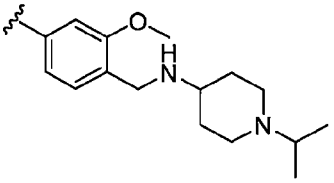
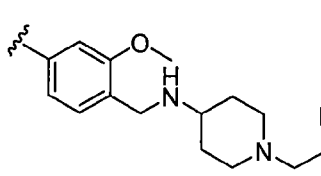
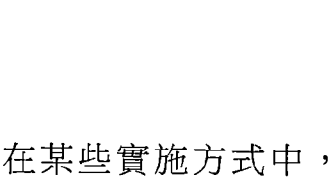
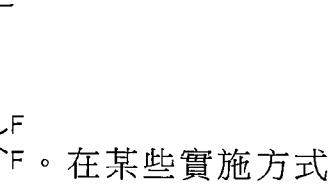
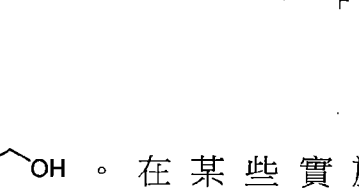
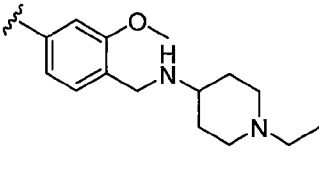


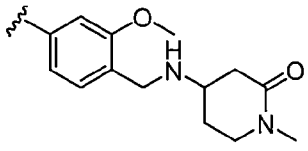
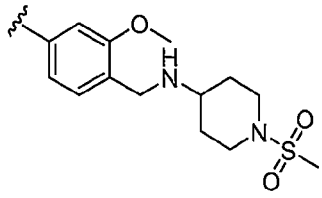
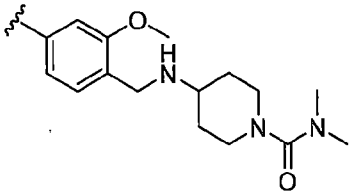
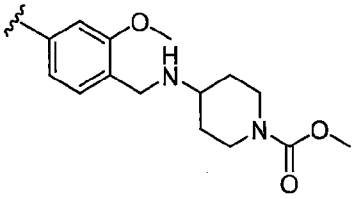
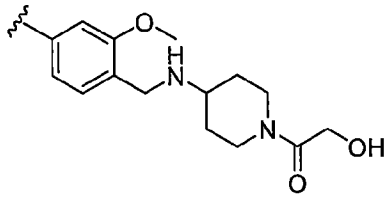
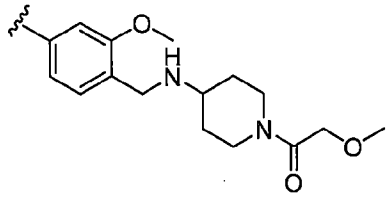
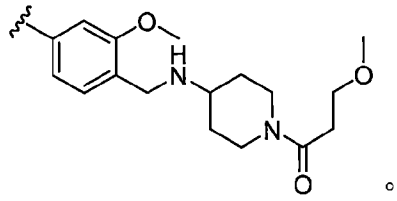
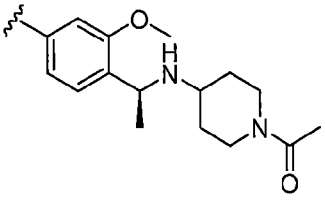
。

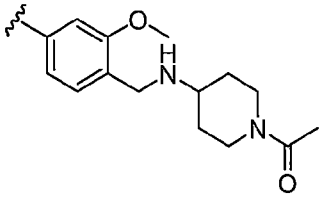
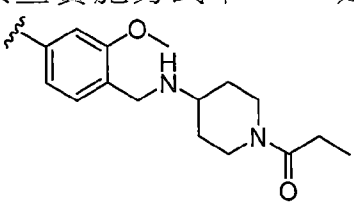
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是

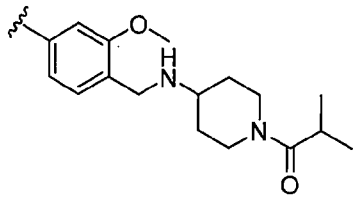
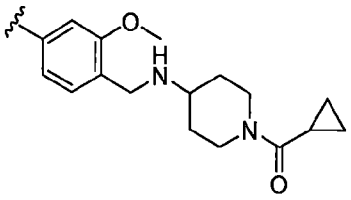
 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

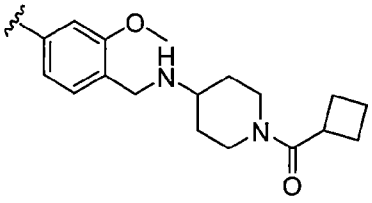
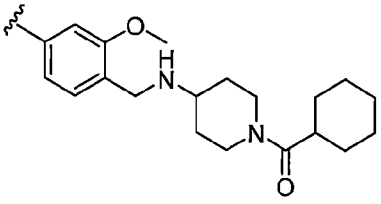
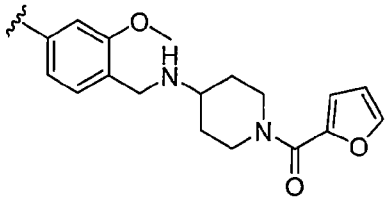
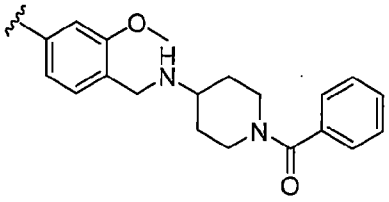
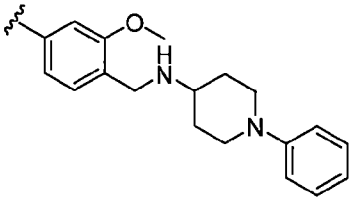
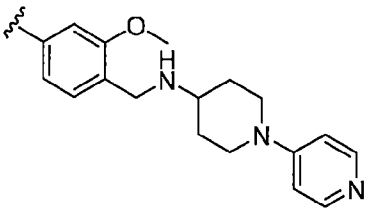
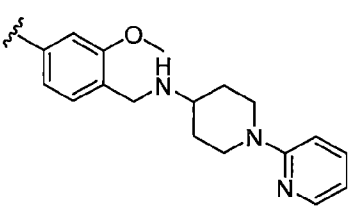
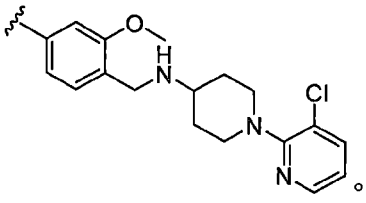
某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是 。在某些實施方式中，R^{1c} 是 。在某些實施方式中，R^{1c} 是 。在某些實施方式中，R^{1c} 是

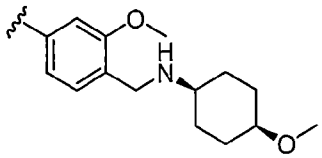
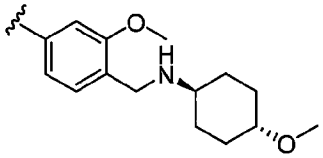
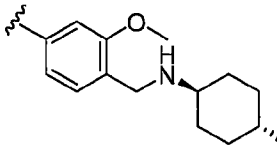
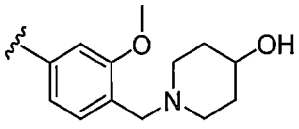
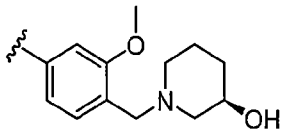
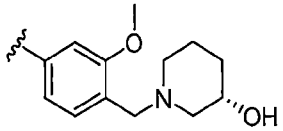
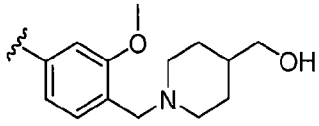
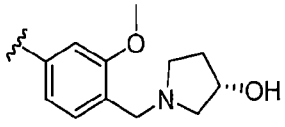
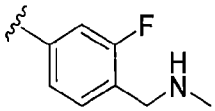
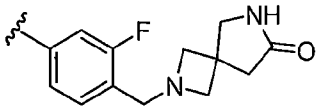
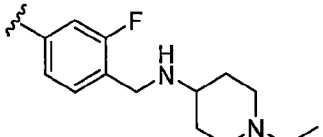
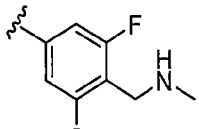
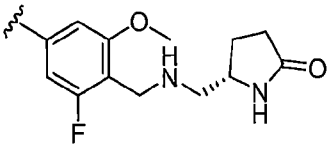
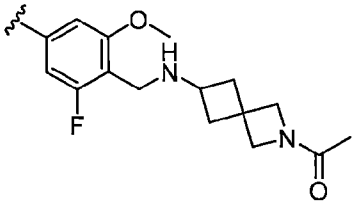
是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

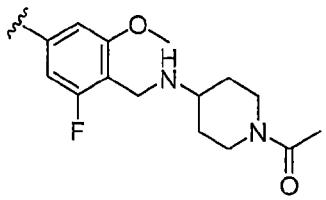
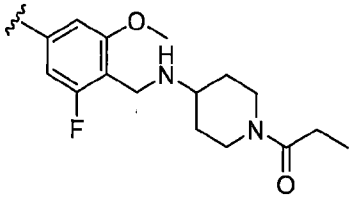
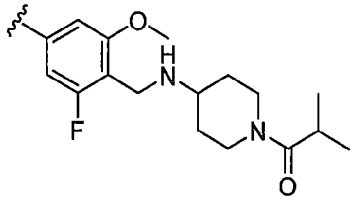
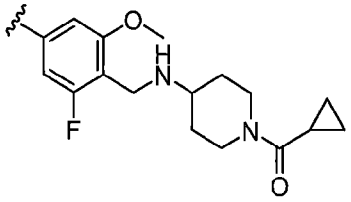
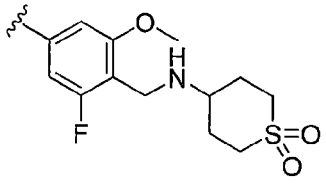
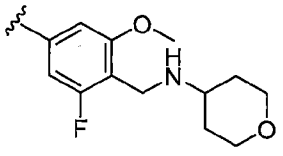
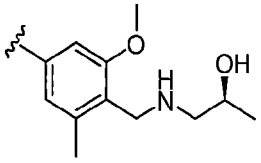
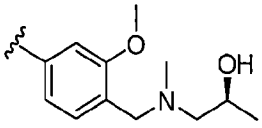
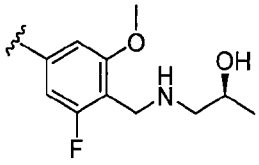
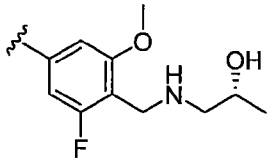
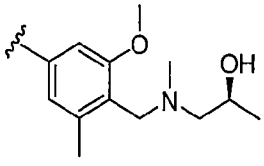
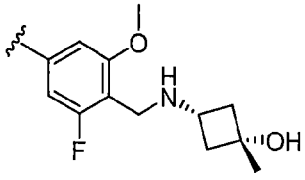
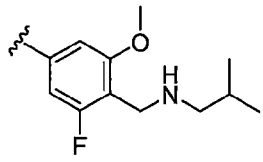
 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

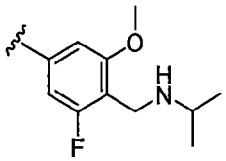
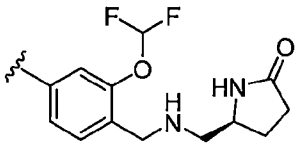
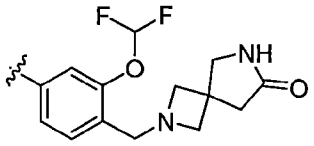
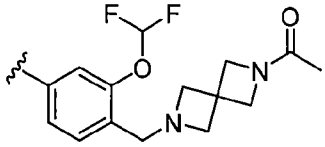
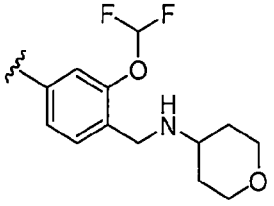
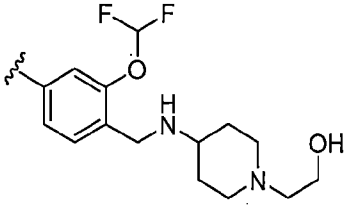
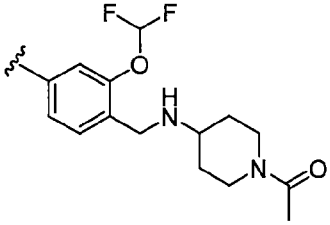
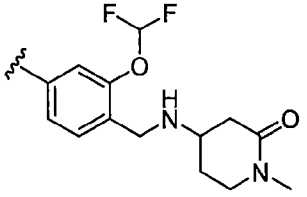
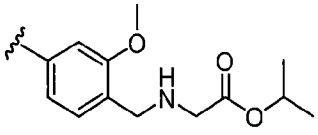
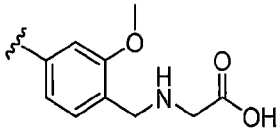
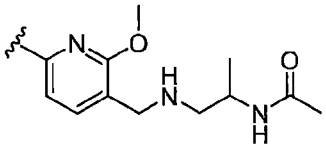
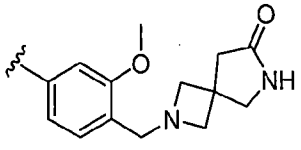
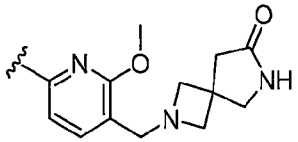
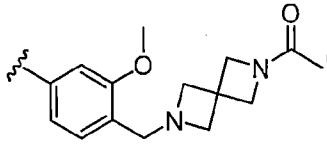
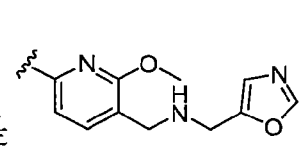
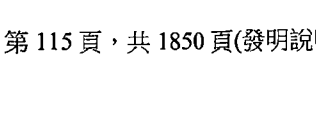
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是

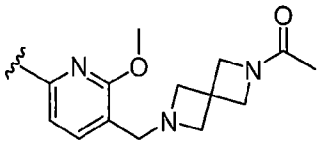
 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

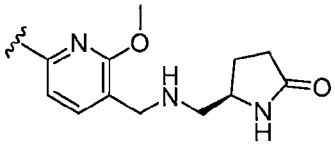
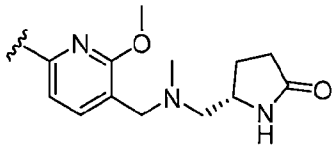
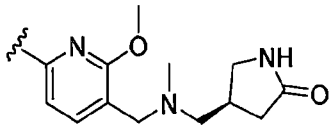
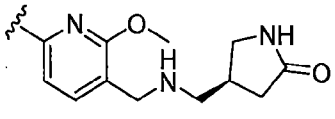
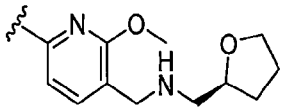
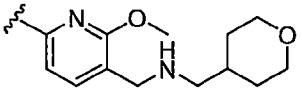
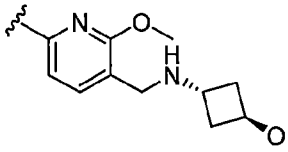
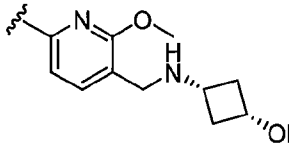
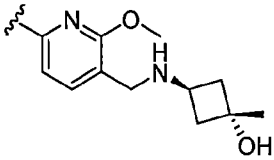
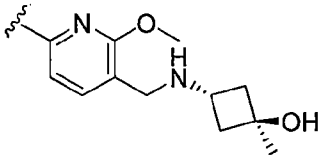
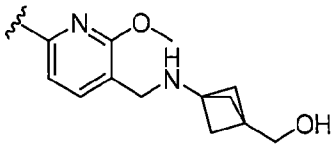
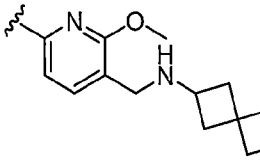
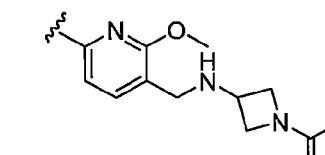
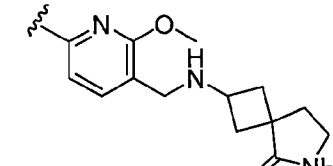
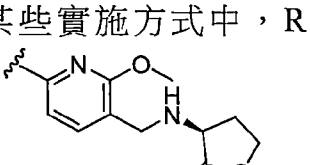
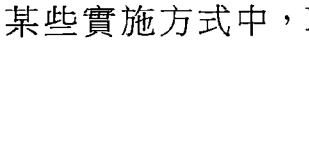
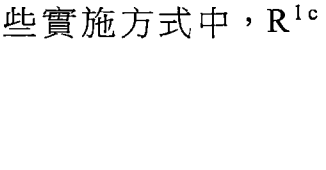
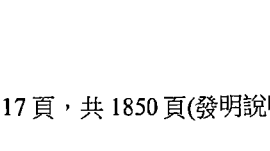
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

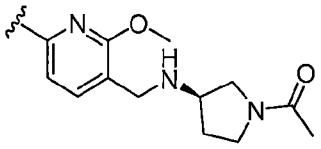
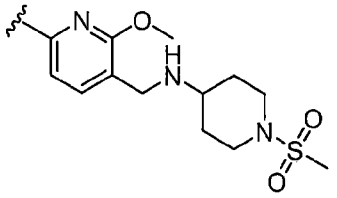
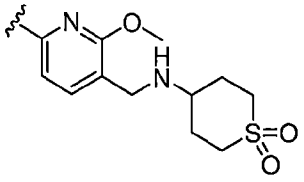
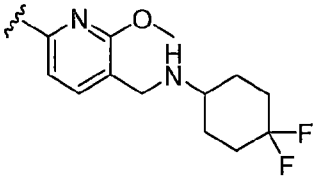
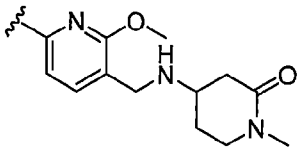
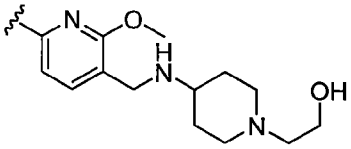
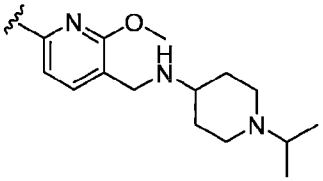
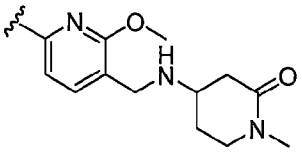
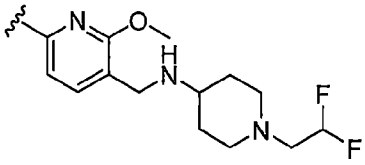
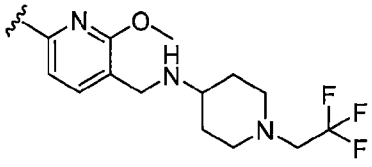
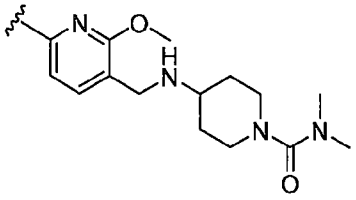
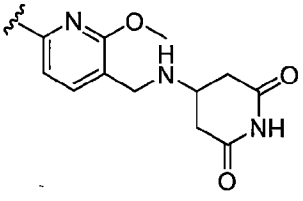
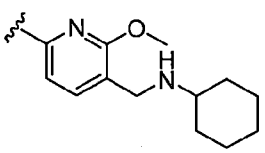
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

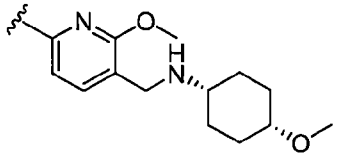
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是。在

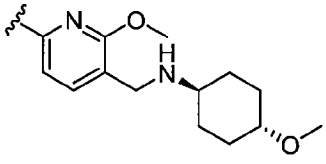
某些實施方式中，R^{1c}是  。在

是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

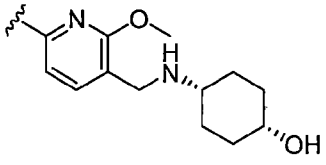
 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某



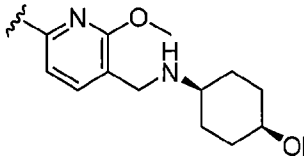
些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}是



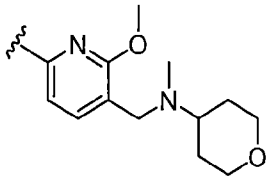
。在某些實施方式中，R^{1c}是



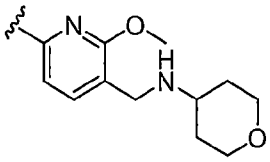
。在某些實施方式中，R^{1c}是



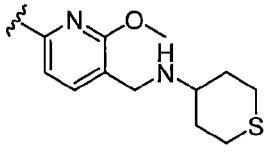
某些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}



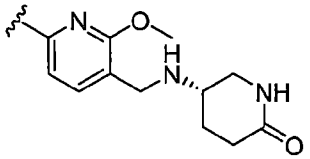
是 。在某些實施方式中，R^{1c}是



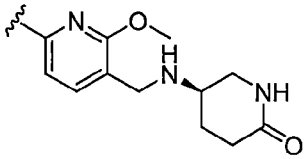
。在某



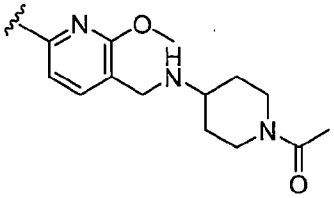
些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}是



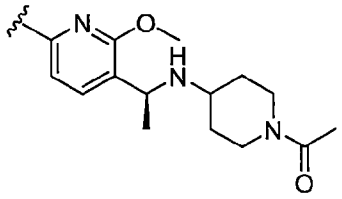
。在某些實施方式中，R^{1c}是



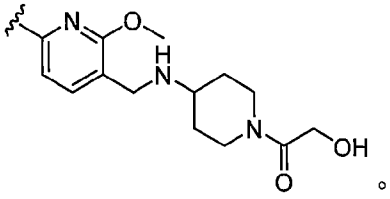
。在某



些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}是

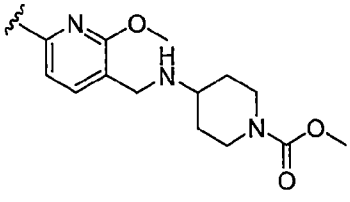


。在某些實施方式中，R^{1c}是

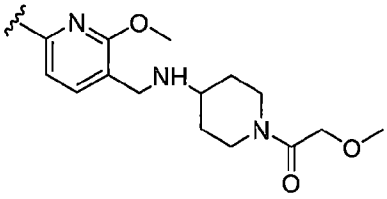
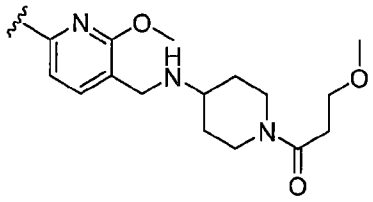
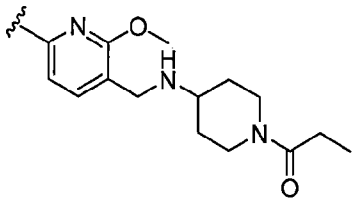
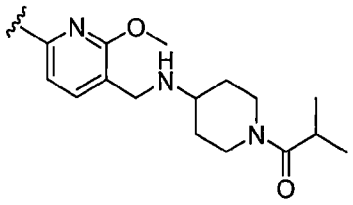
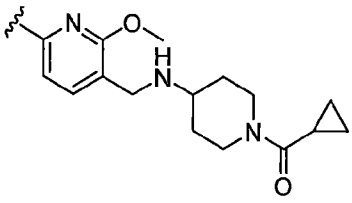
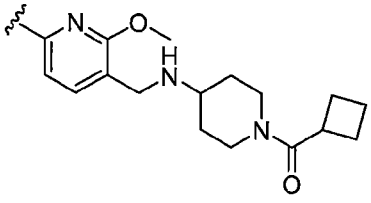
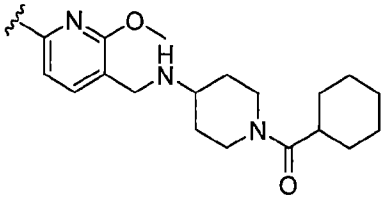
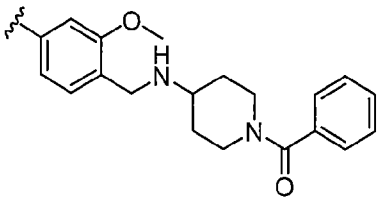
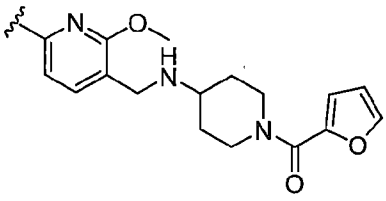


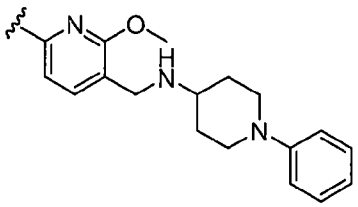
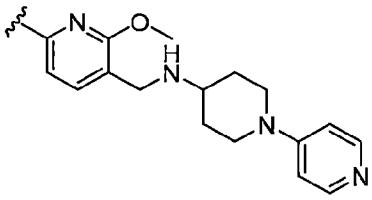
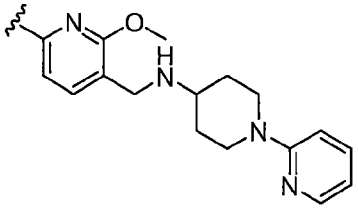
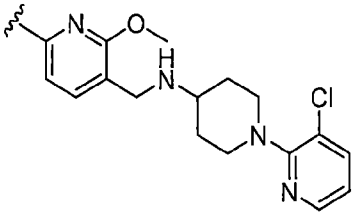
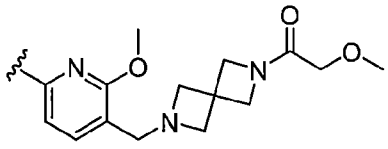
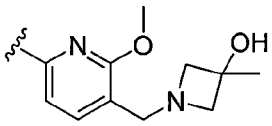
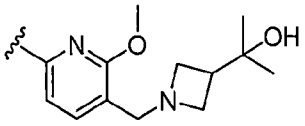
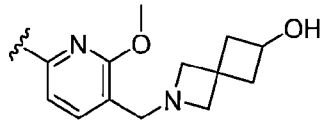
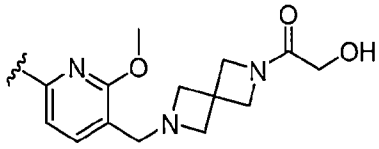
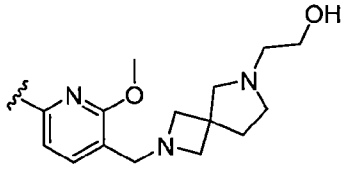
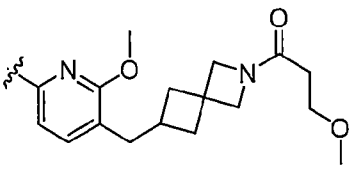
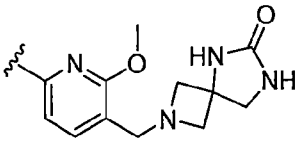
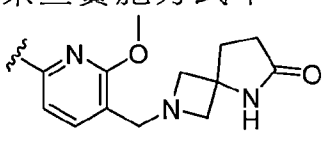
。

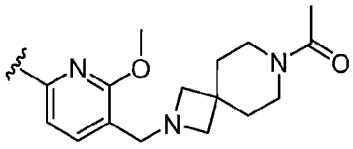
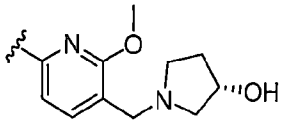
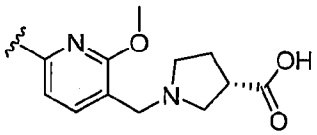
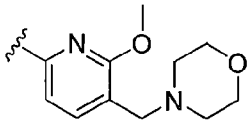
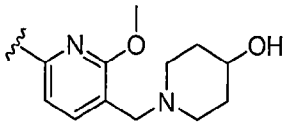
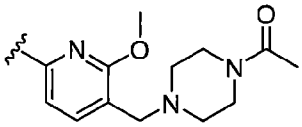
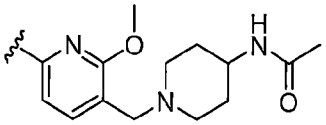
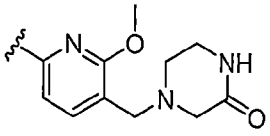
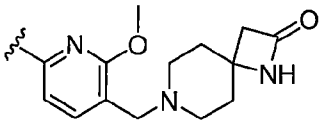
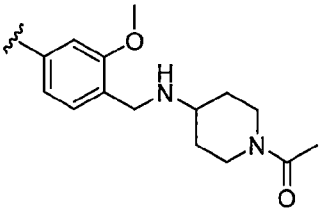
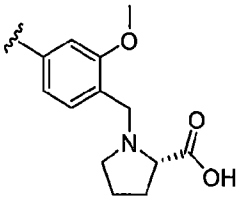
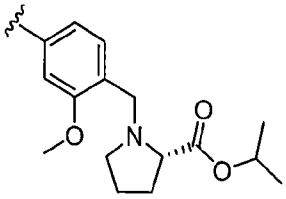
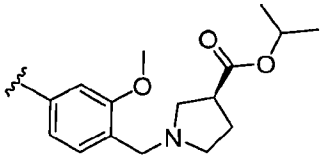
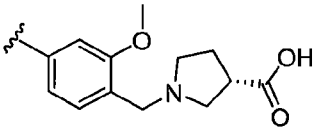
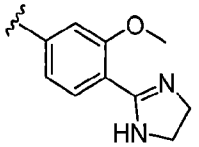
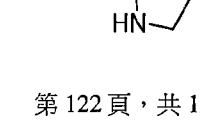
在某些實施方式中，R^{1c}是

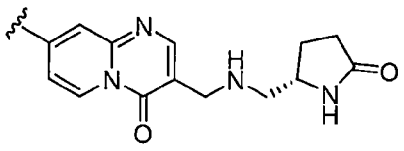
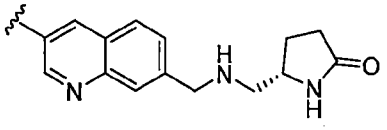
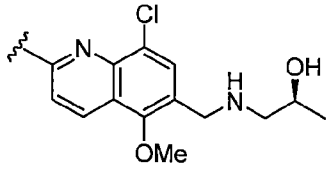
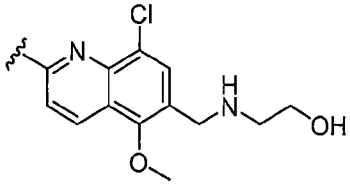
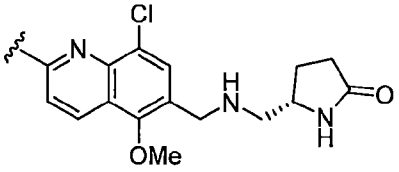
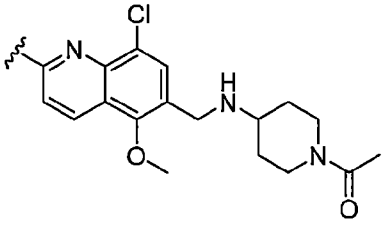
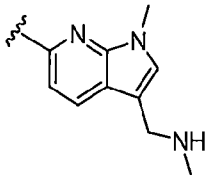
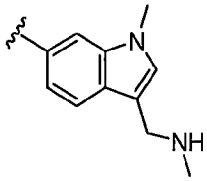
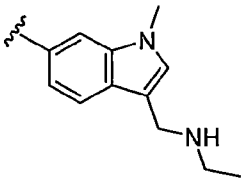
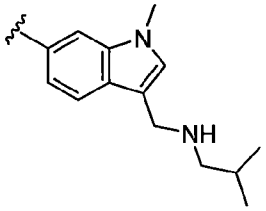
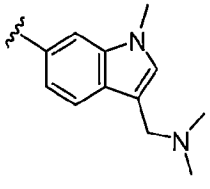
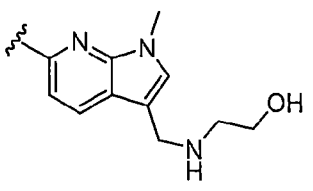
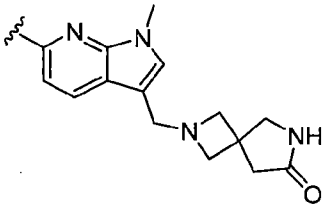


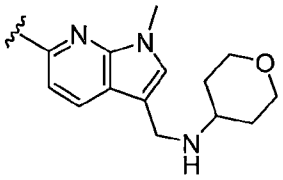
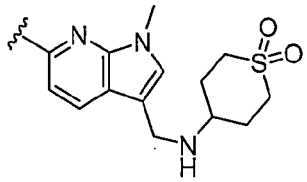
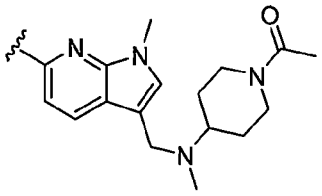
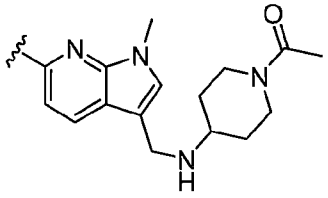
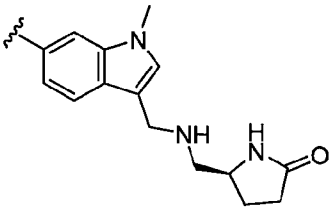
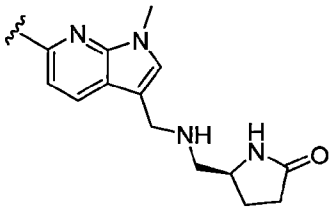
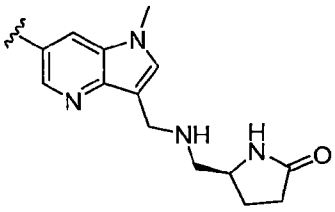
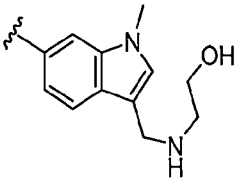
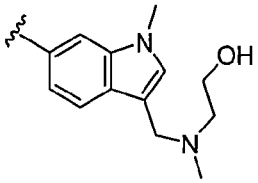
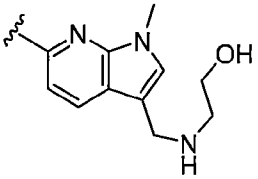
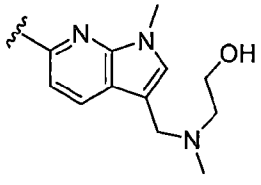
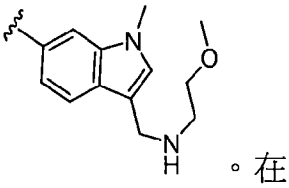
。在某些實施方式中，

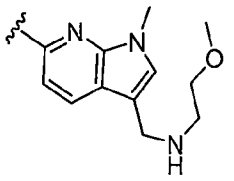
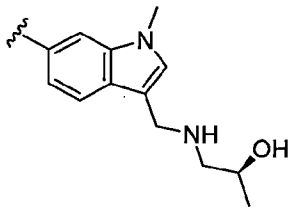
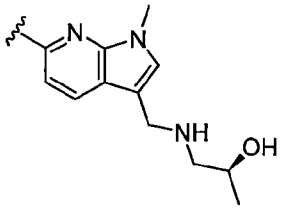
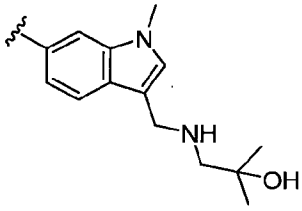
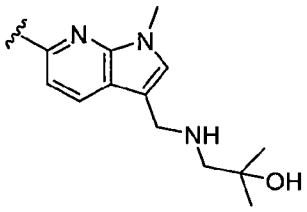
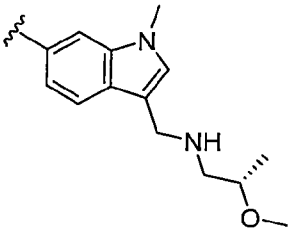
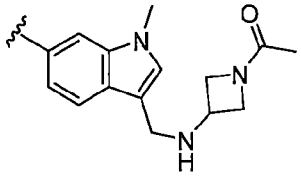
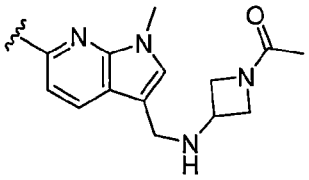
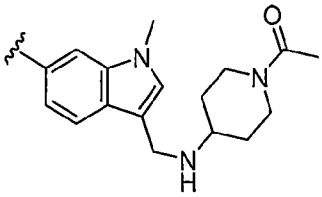
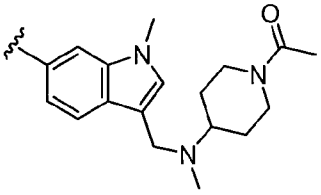
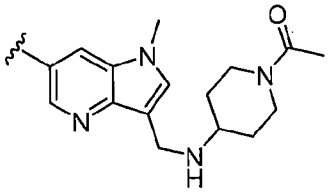
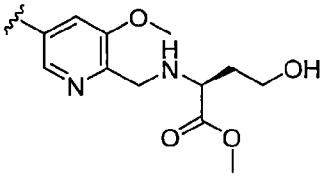
R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是

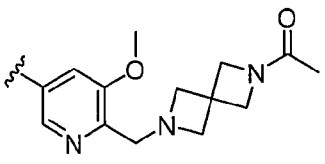
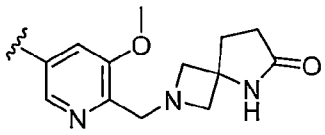
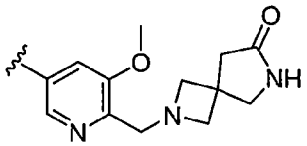
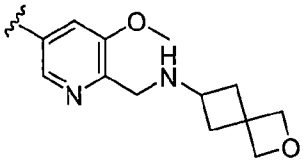
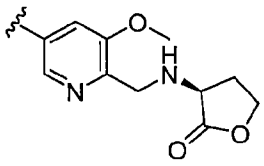
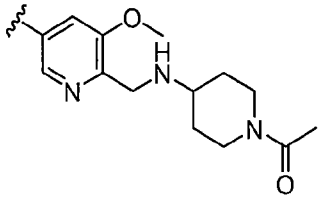
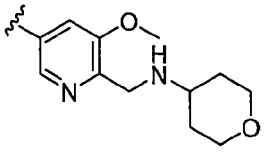
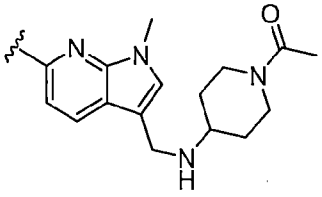
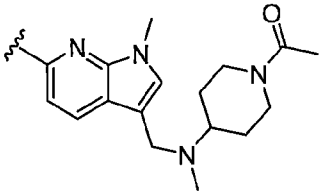
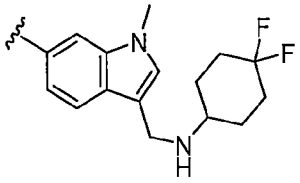
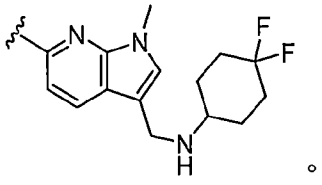
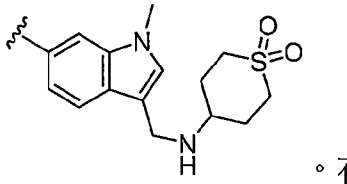
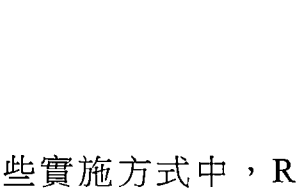
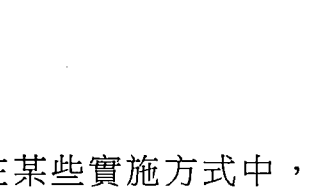
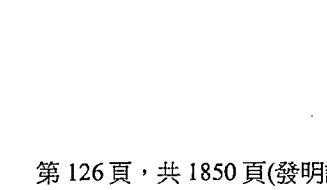
 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是。在

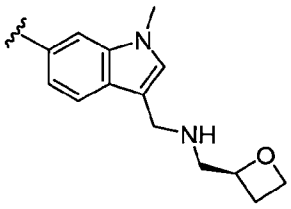
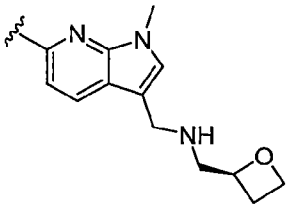
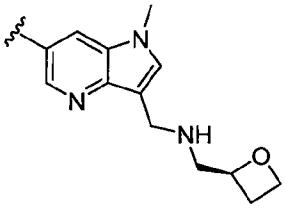
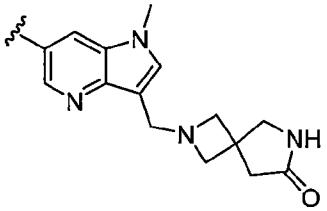
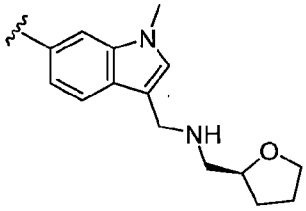
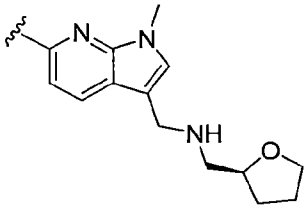
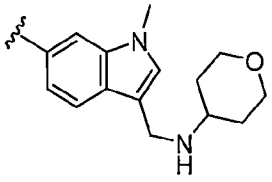
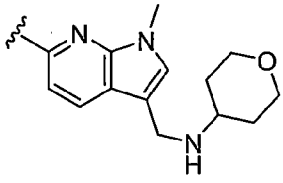
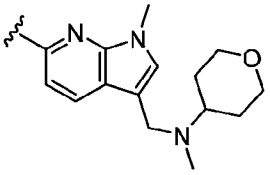
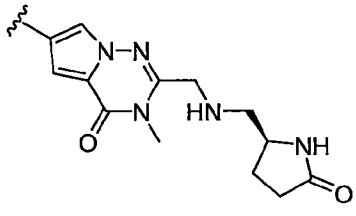
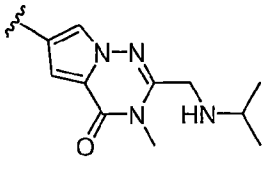
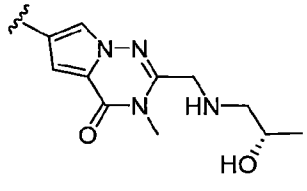
某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是

 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。

方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。

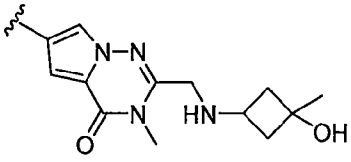
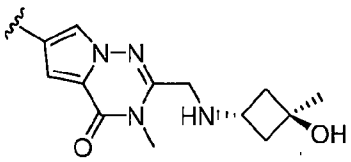
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是

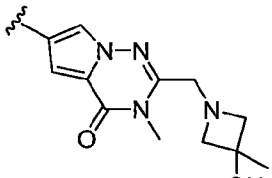

。在某些實施方式中，R^{1c}是

。在某些實施方式中，R^{1c}是

。在某些實施方式中，R^{1c}是

。在某些實施方式中，R^{1c}是

。在某些實施方式中，R^{1c}是

。在某些實施方式中，R^{1c}是

。在某些實施方式中，R^{1c}是

。在某些實施方式中，R^{1c}是

。在某些實施方式中，R^{1c}是

。在某些實施方式中，R^{1c}是

。在某些實施方式中，R^{1c}是

。在某些實施方式中，R^{1c}是

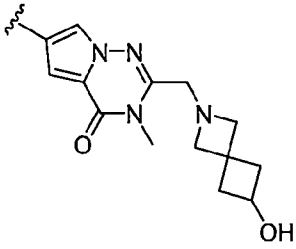
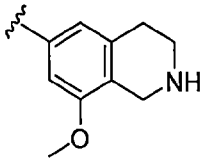
。在某些實施方式中，R^{1c}是

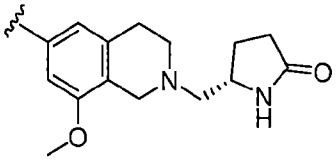
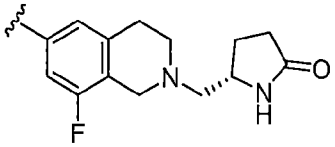
。在某些實施方式中，R^{1c}是

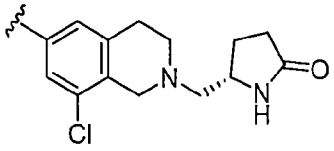
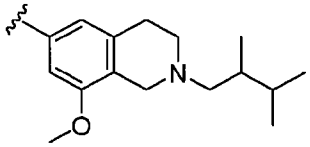
。在某些實施方式中，R^{1c}是

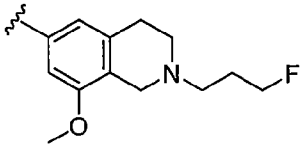
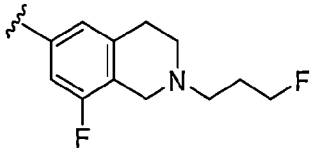
 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

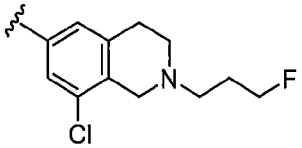
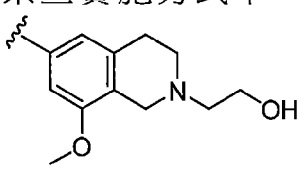
 在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是

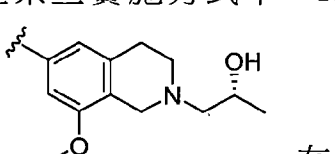
 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是

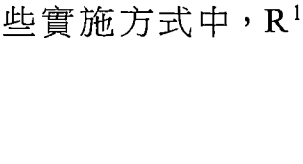
 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是

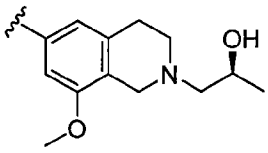
 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是

 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

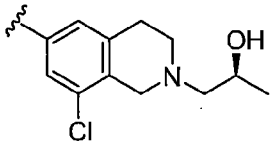
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是

 。

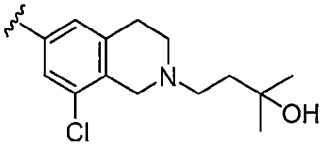
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某



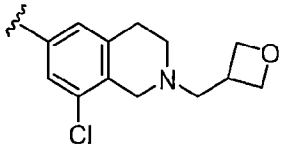
些實施方式中，R^{1c} 是 。在某些實施方式中，R^{1c} 是



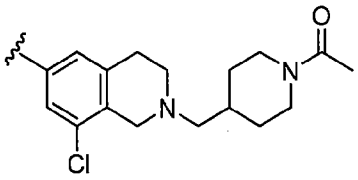
。在某些實施方式中，R^{1c} 是



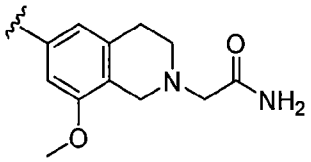
。在某



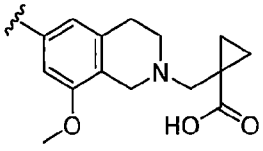
些實施方式中，R^{1c} 是 。在某些實施方式中，R^{1c} 是



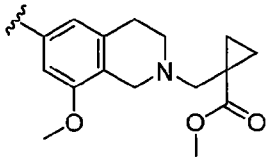
。在某些實施方式中，R^{1c} 是



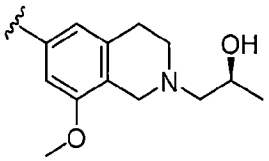
。



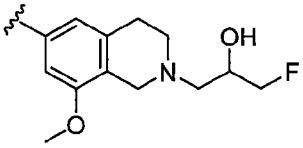
在某些實施方式中，R^{1c} 是 。在某些實施方式中，R^{1c} 是



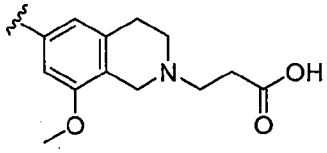
。在某些實施方式中，R^{1c} 是



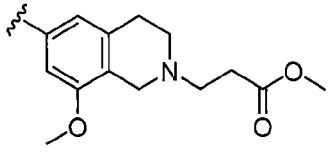
。在某些



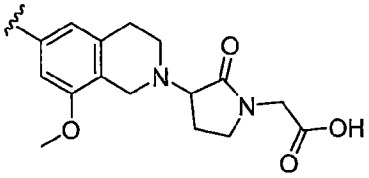
實施方式中，R^{1c} 是 。在某些實施方式中，R^{1c} 是



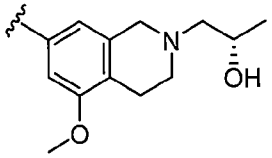
。在某些實施方式中，R^{1c} 是



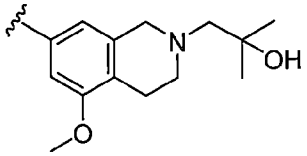
。在



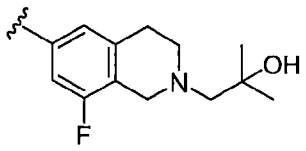
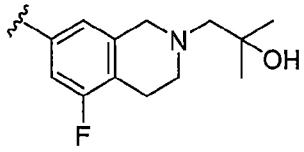
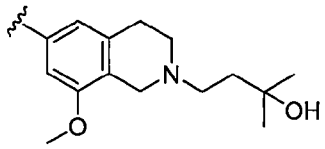
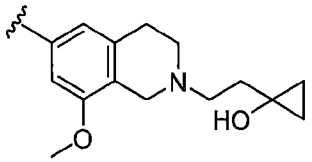
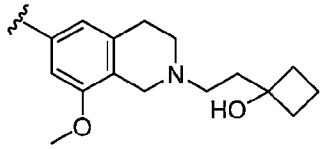
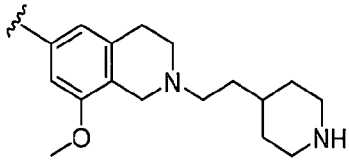
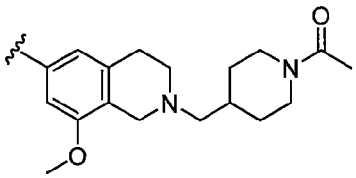
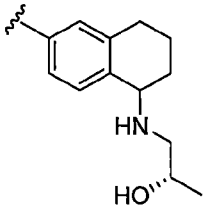
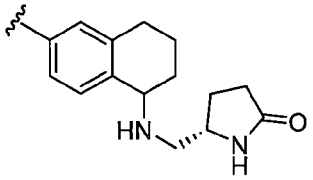
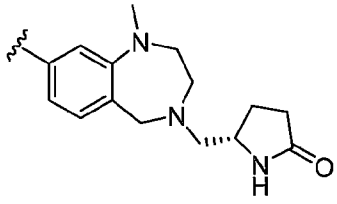
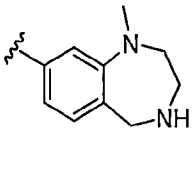
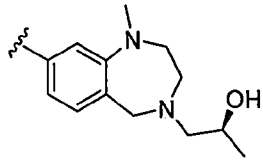
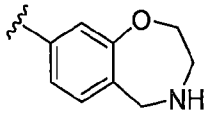
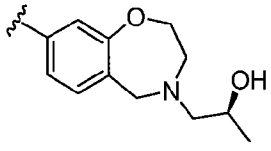
某些實施方式中，R^{1c} 是 。在某些實施方式中，R^{1c}

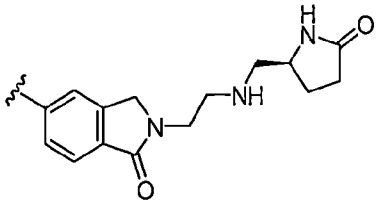


是 。在某些實施方式中，R^{1c} 是

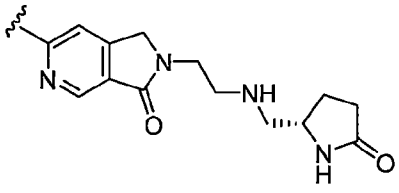


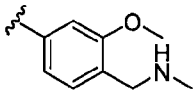
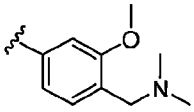
。在

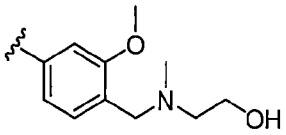
某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

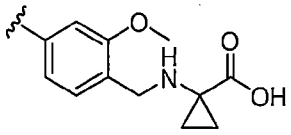
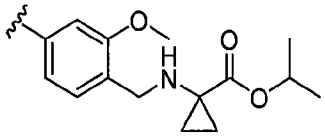


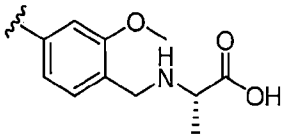
方式中，R^{1c} 是 。在某些實施方式中，R^{1c} 是

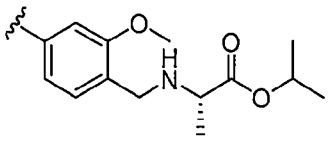
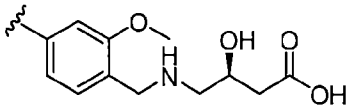


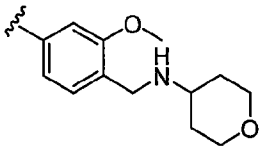
。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是

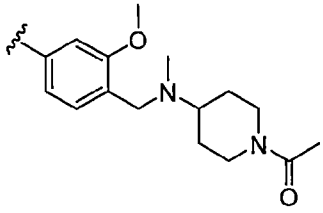
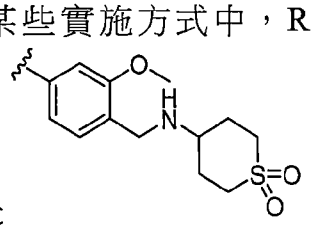


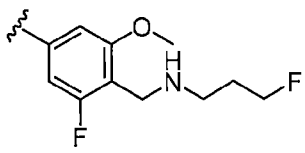
。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是

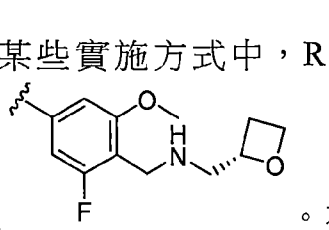
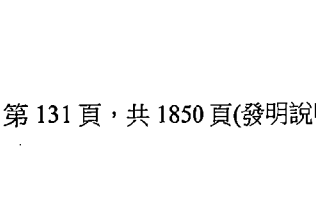


。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是

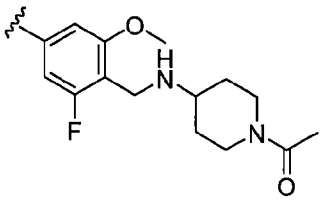


。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是

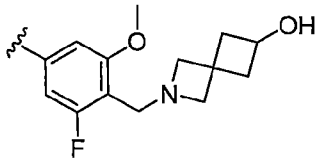


。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是

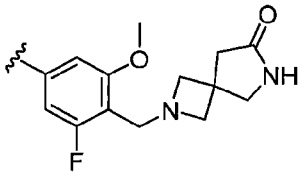
。在某些實施方式中，R^{1c} 是 。在某



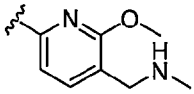
些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}是



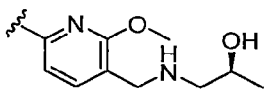
。在某些實施方式中，R^{1c}是



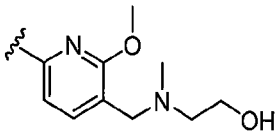
。在某些實施方式中，R^{1c}是



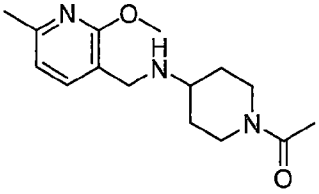
。在某些實施方式中，R^{1c}是



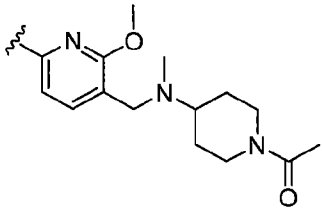
。在某些實施方式中，R^{1c}是



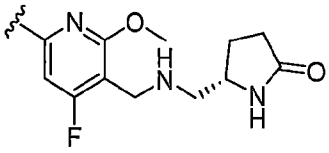
。在某些實施方式中，R^{1c}是



。在某些實施方式中，R^{1c}是

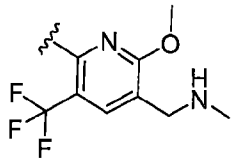


。在某些實施方式中，R^{1c}是

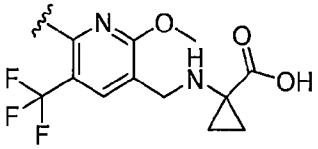


。

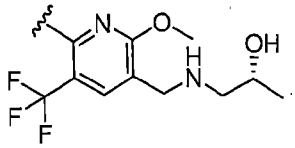
在某些實施方式中，R^{1c}是



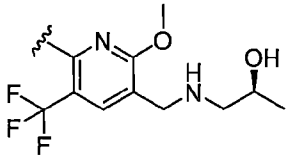
。在某些實施方式中，R^{1c}是



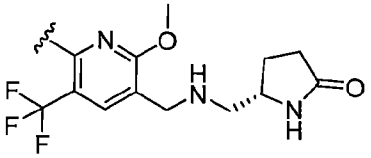
。在某些實施方式中，R^{1c}是



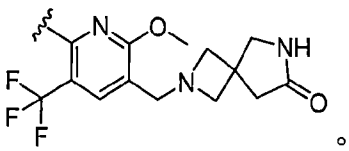
。在某些實施方式中，R^{1c}是



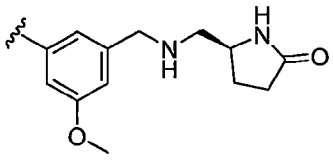
。在某些實施方式中，R^{1c}是



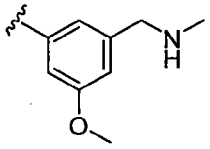
。在某些實施方式中，R^{1c}是



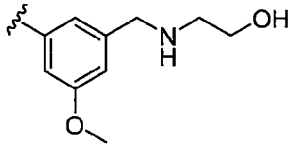
。



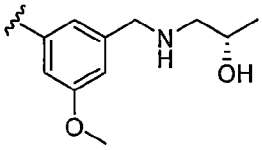
在某些實施方式中，R^{1c}是 。在某些實施方式中，R^{1c}



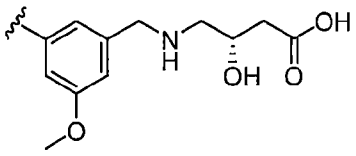
是 。在某些實施方式中，R^{1c}是



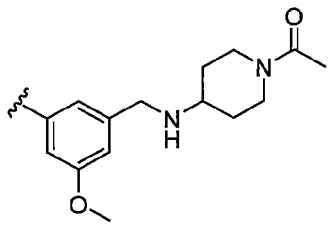
。在某些實施方式中，R^{1c}是



。在某些實施方式中，R^{1c}是

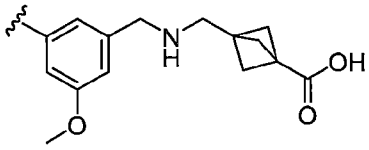


。在某些實施方式中，R^{1c}是



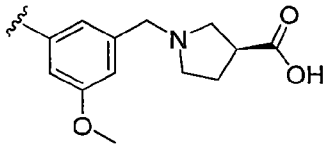
。

在某些實施方式中，R^{1c}是

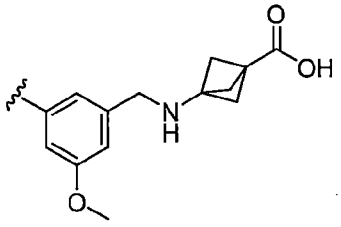


。在某些實施方式中，

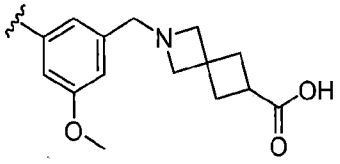
R^{1c}是



。在某些實施方式中，R^{1c}是

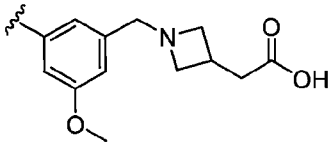


。在某些實施方式中，R^{1c}是



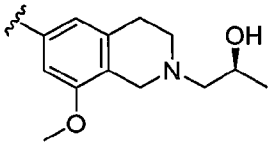
。

在某些實施方式中，R^{1c}是

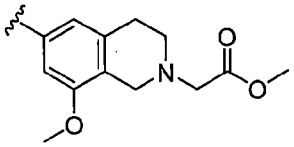


。在某些實施方式中，R^{1c}

是

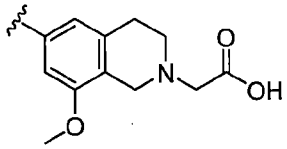


。在某些實施方式中，R^{1c}是

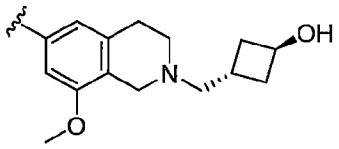
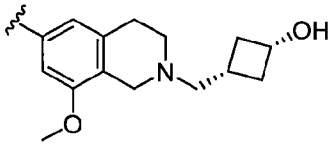
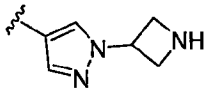
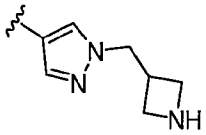
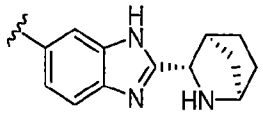
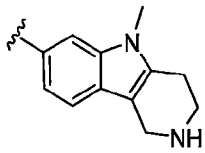
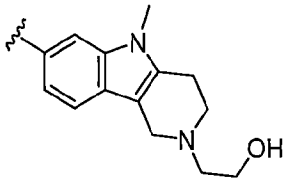
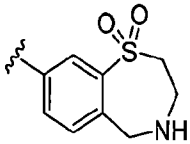
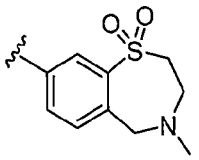
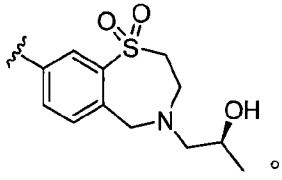
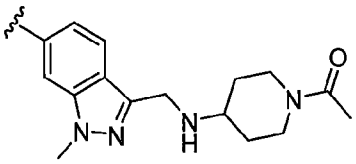
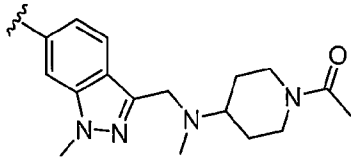
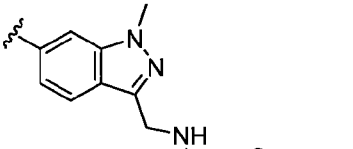
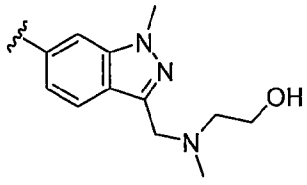
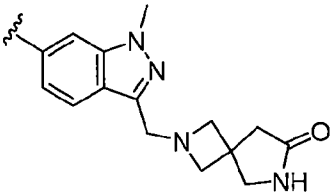


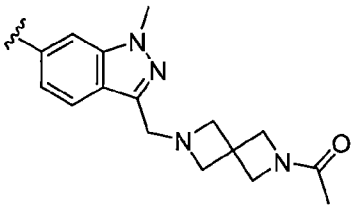
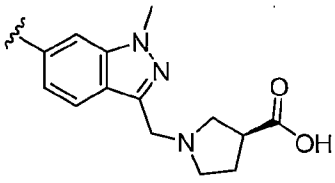
。在某

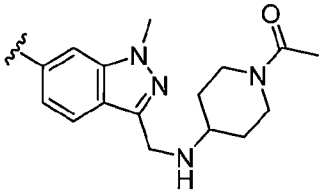
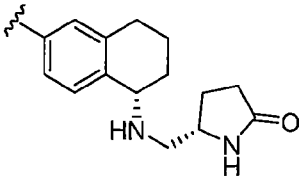
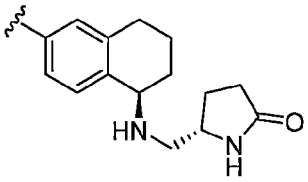
些實施方式中，R^{1c}是

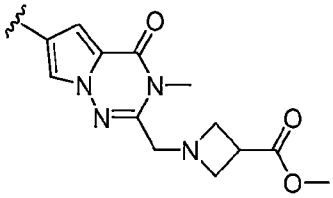
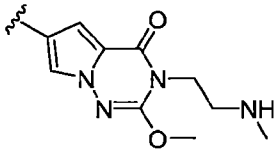
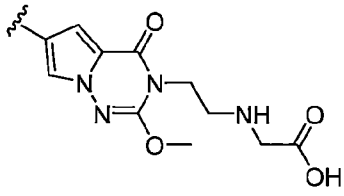


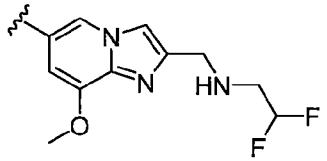
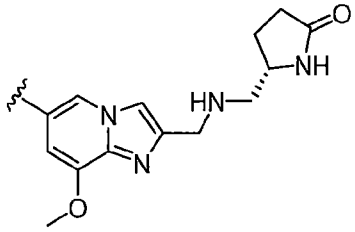
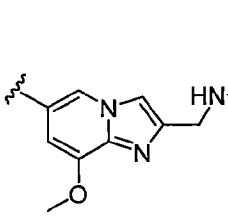
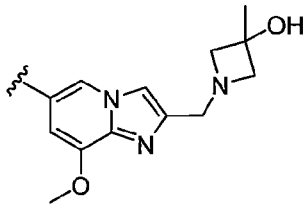
。在某些實施方式中，R^{1c}是

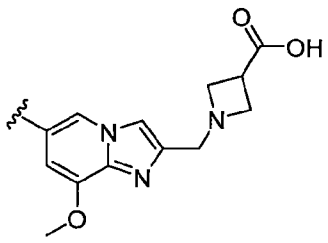
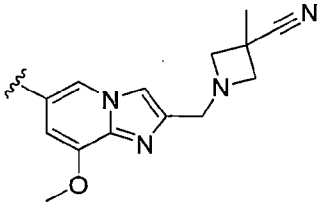
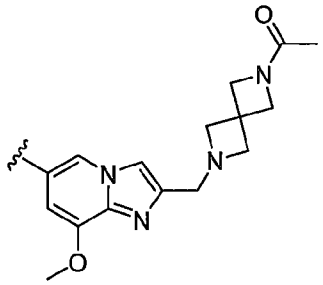

。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

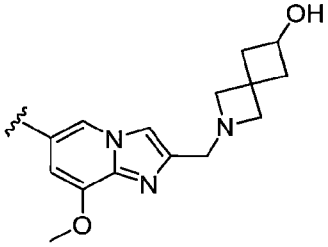
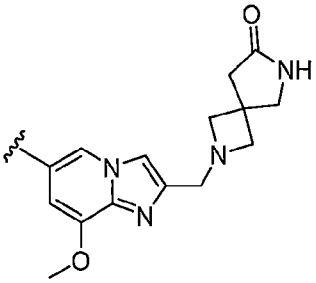
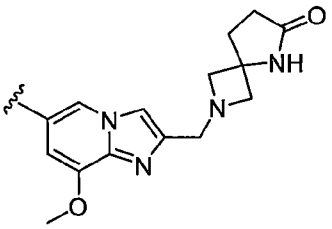
 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

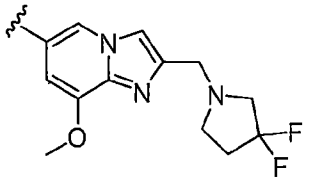
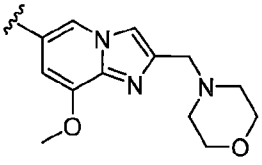
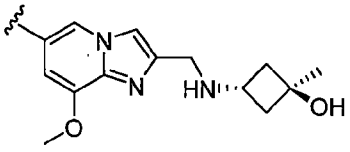
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

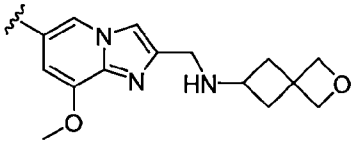
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

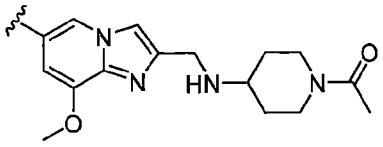
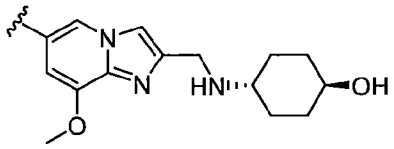
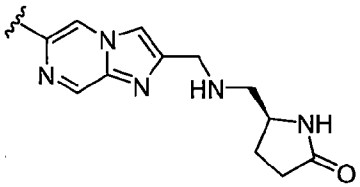
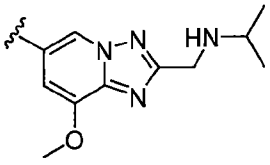
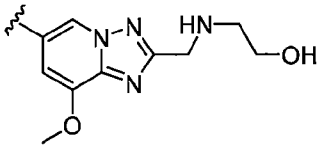
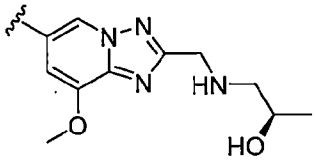
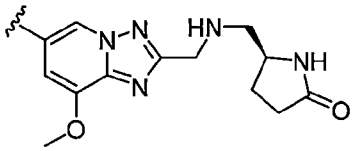
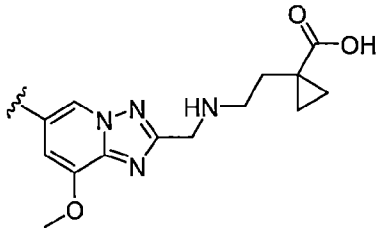
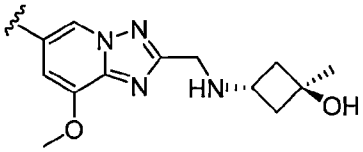
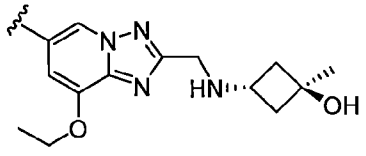
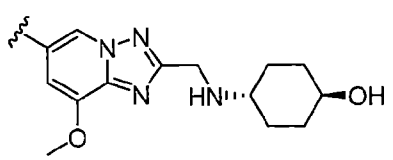
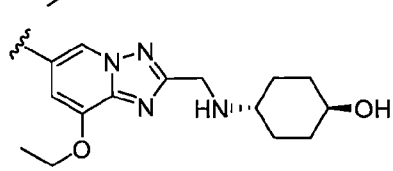
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

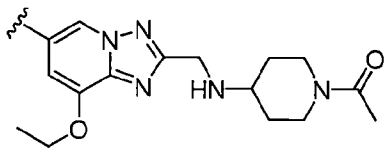
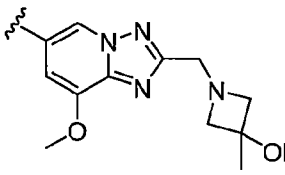
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

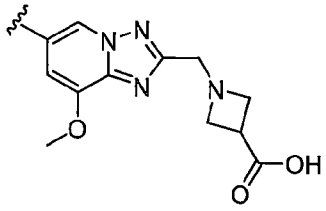
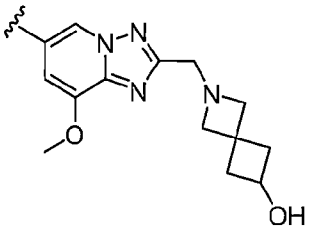
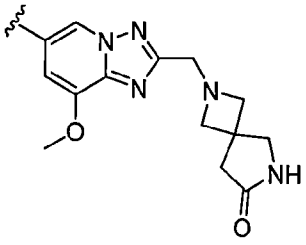
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

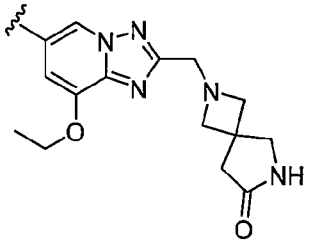
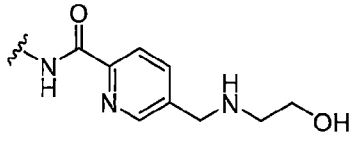
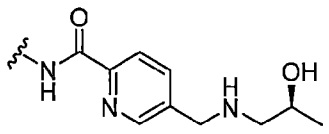
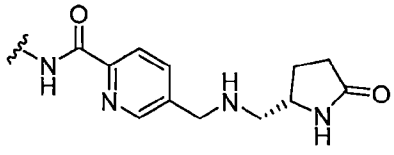
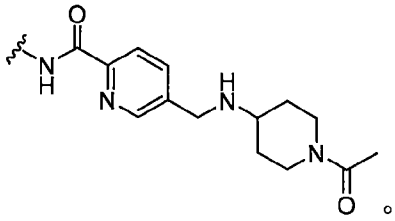
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

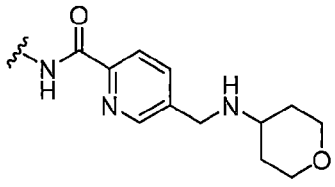
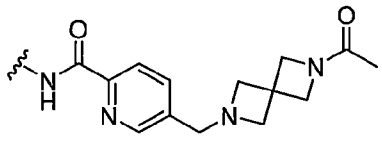
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，

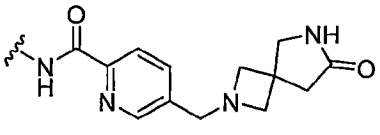
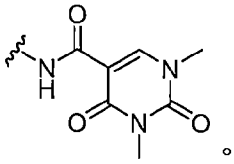
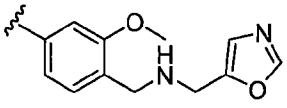
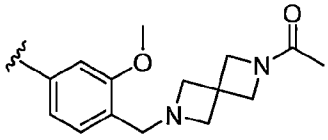
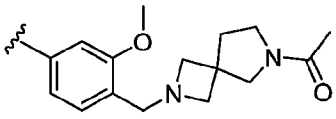
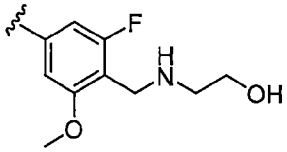
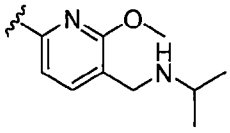
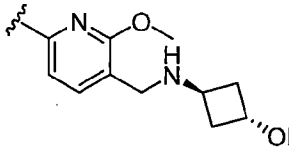
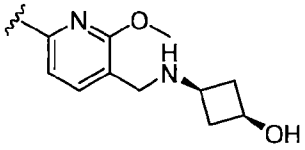
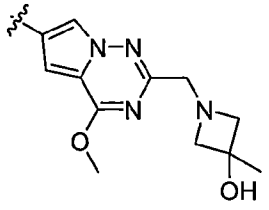
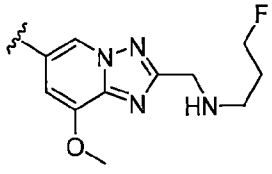
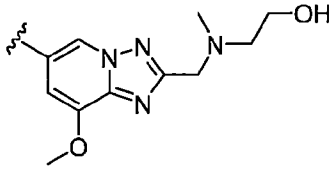
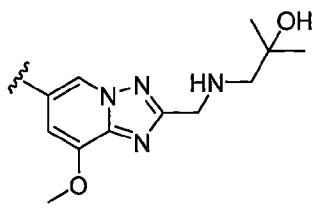
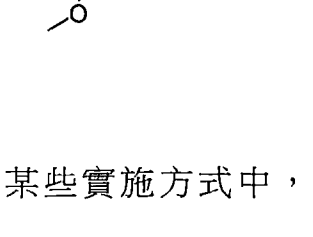
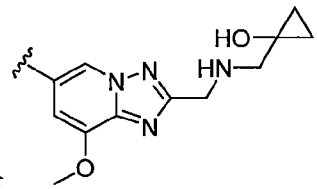
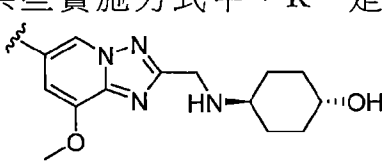
R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是  。在某些實施方式中，R^{1c} 是

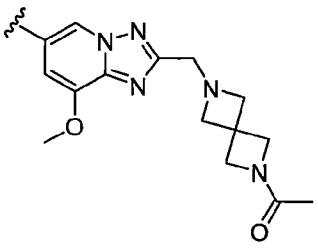
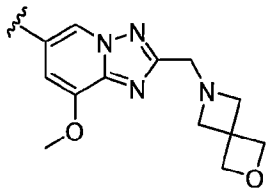
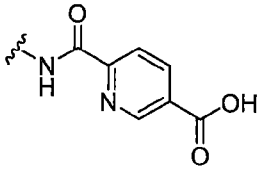
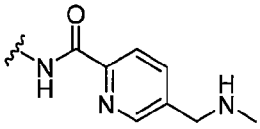
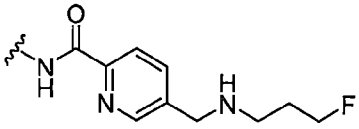
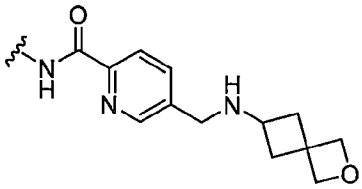
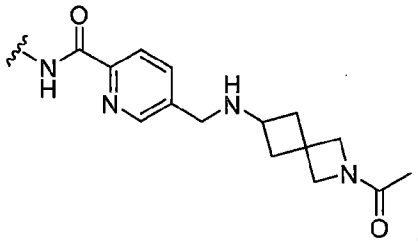
 。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

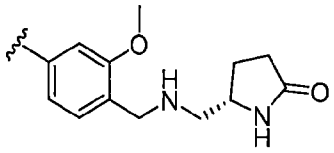
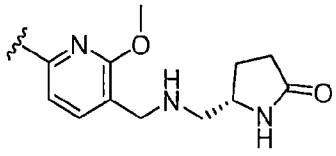
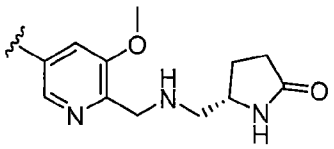
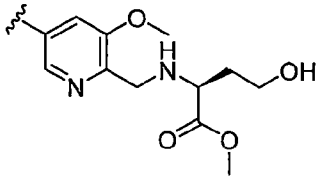
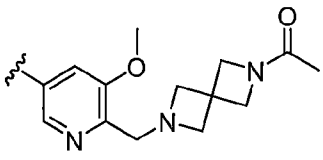
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

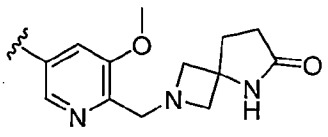
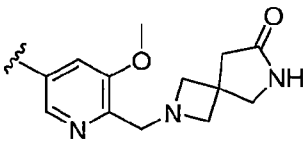
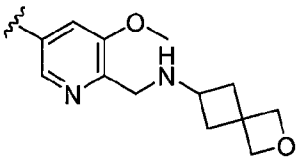
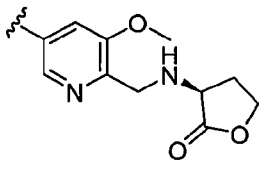
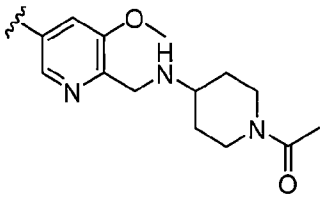
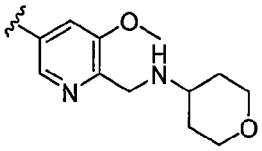
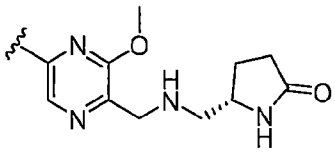
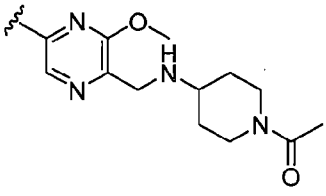
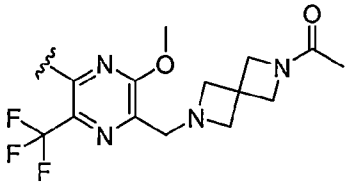
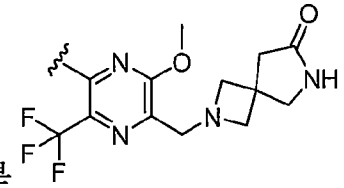
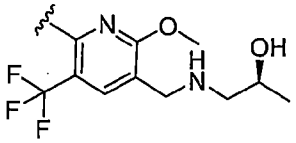
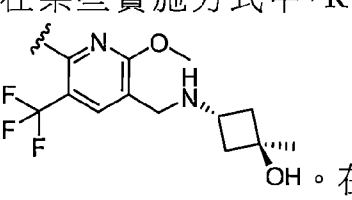
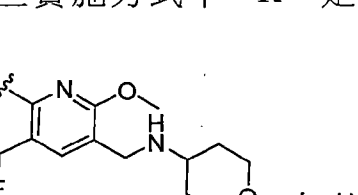
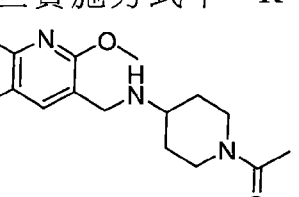
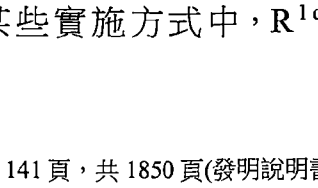
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

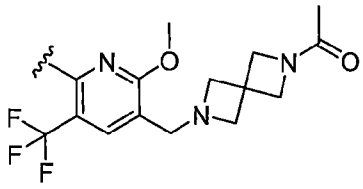
在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，

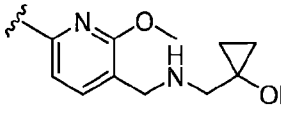
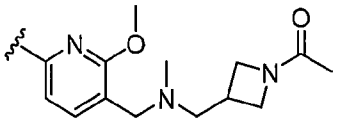
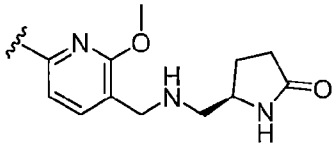
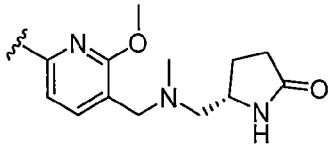
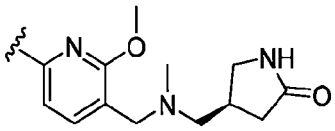
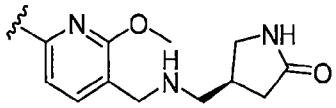
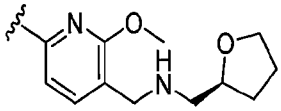
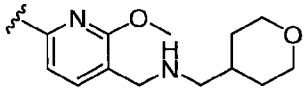
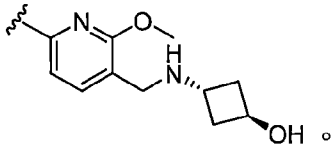
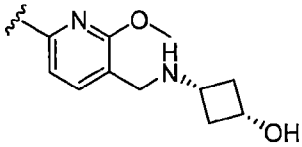
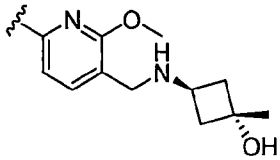
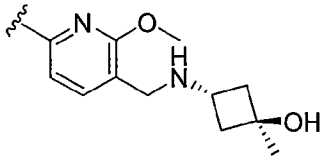
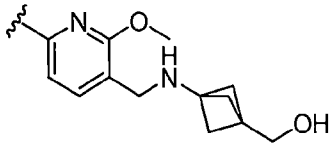
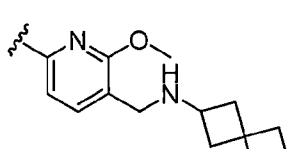
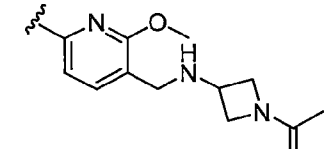
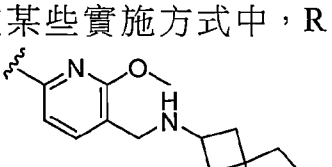
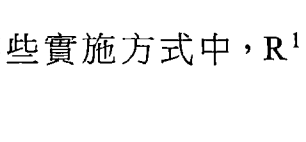
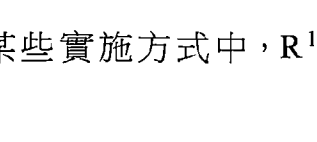
R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，

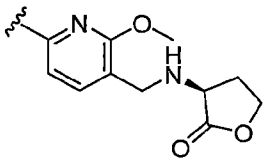
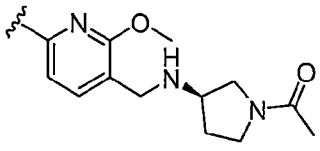
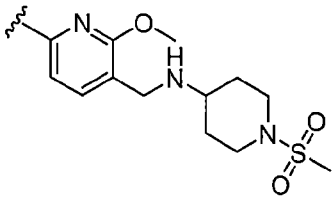
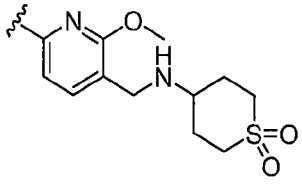
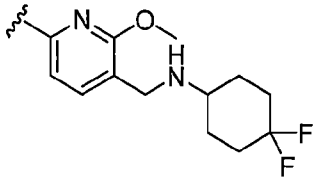
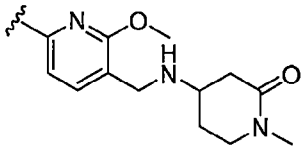
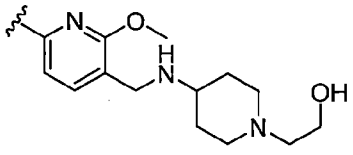
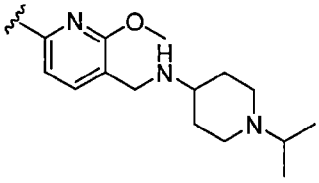
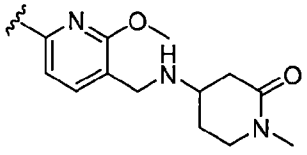
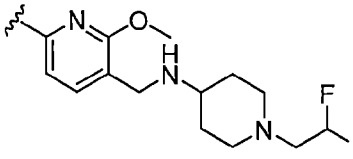
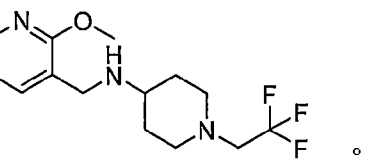
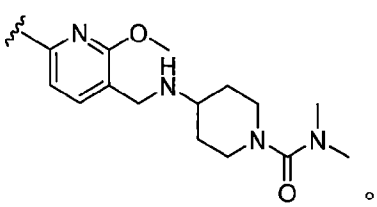
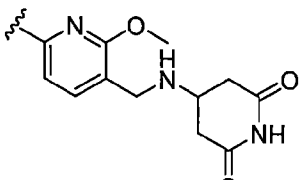
R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。在某些實施方式中，R^{1c}是  。

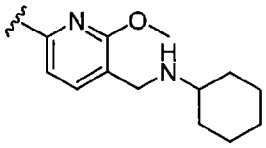
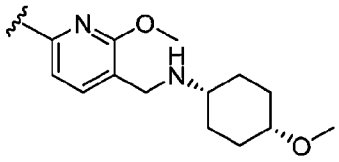
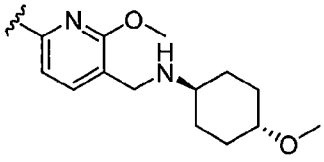
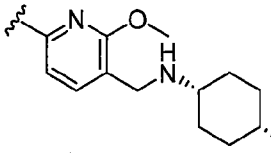
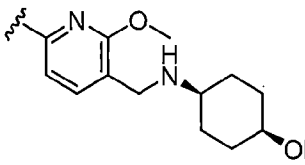
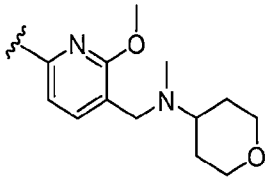
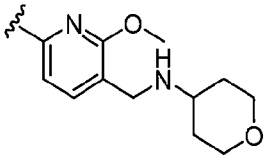
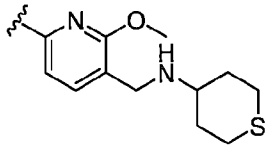
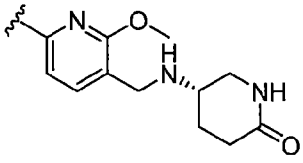
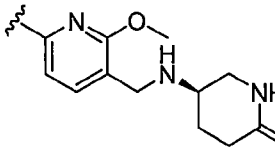
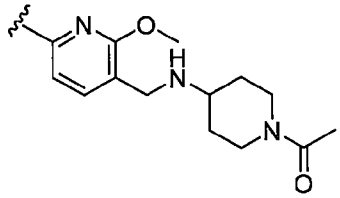
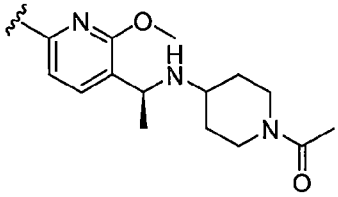
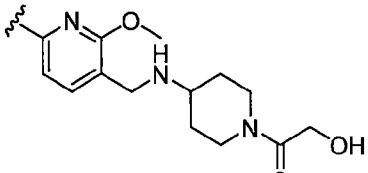
【0148】 在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}

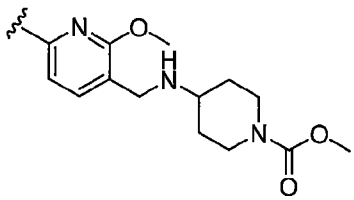
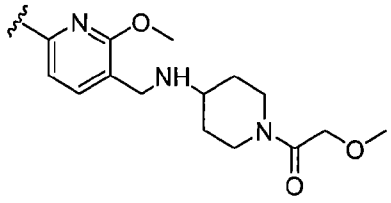
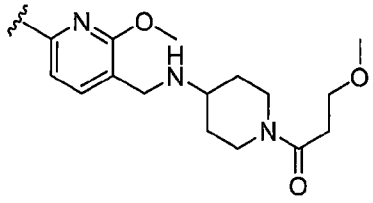
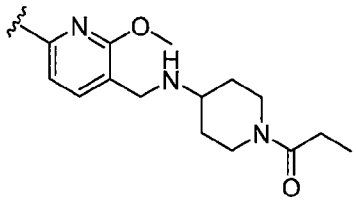
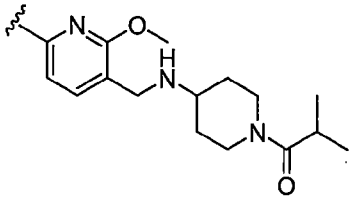
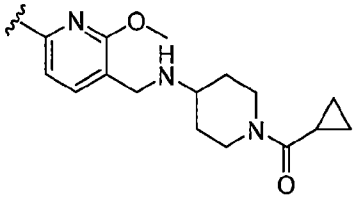
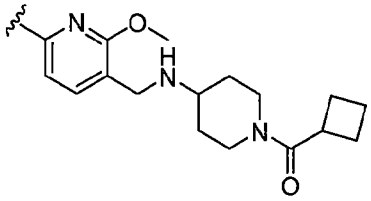
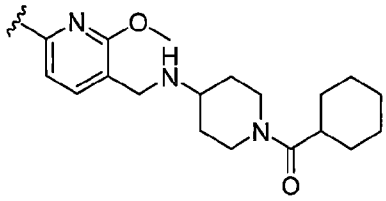
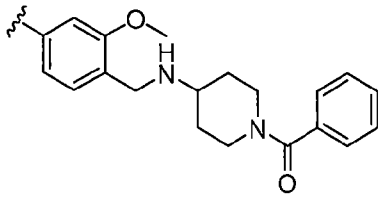
是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是。在某些實施方式中，R^{1d}是。

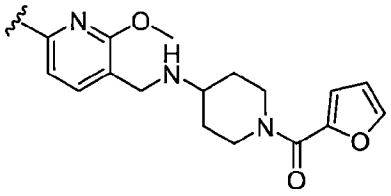
在某些實施方式中，R^{1d}是  。

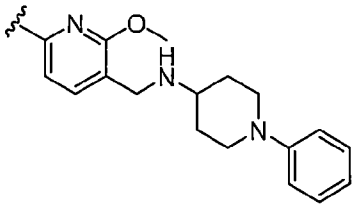
在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是。在某些實施方式中，R^{1d}是

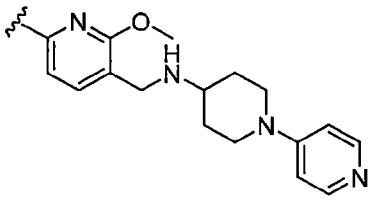
 。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

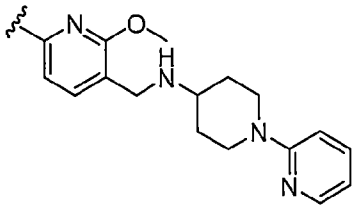
在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是 。在某些實施方式中，R^{1d}是。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是 。在某些實施方式中，

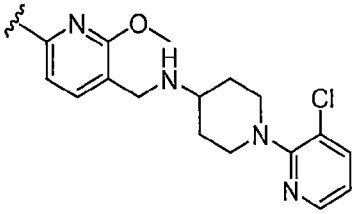
R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是

 。在某些實施方式中，R^{1d}是

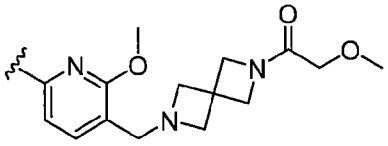
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

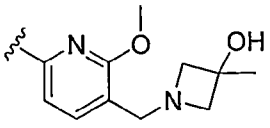
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

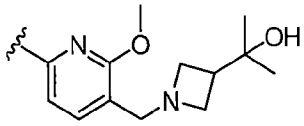
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

 。

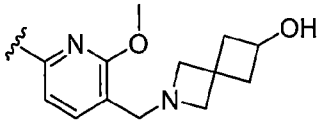
在某些實施方式中，R^{1d}是

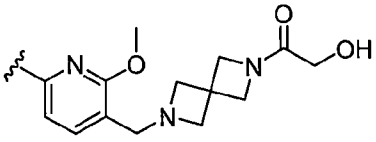
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

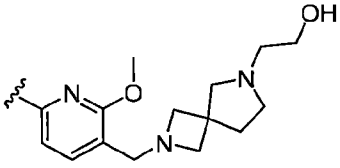
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

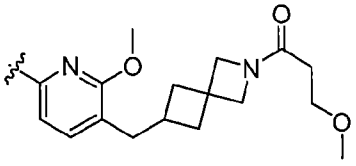
 。

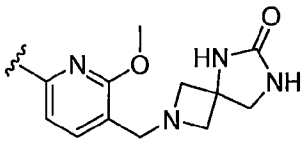
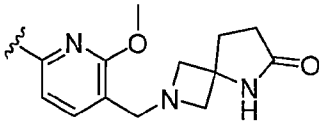
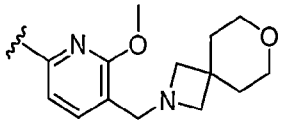
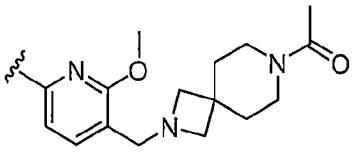
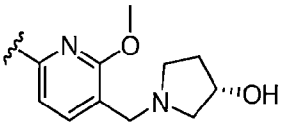
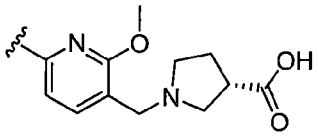
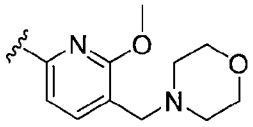
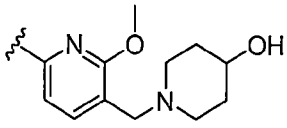
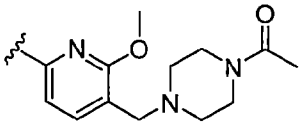
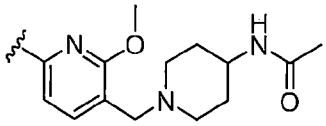
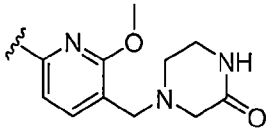
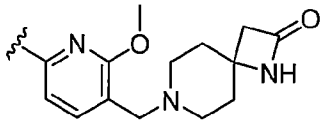
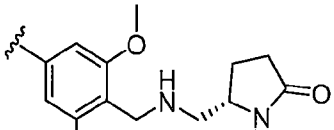
在某些實施方式中，R^{1d}是

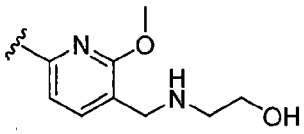
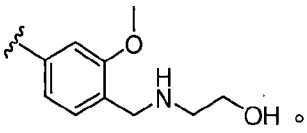
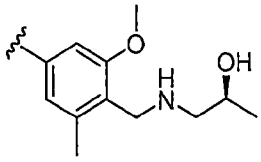
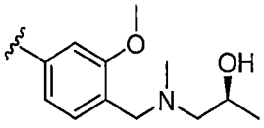
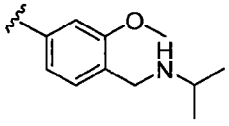
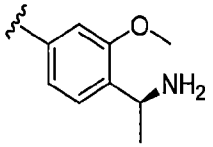
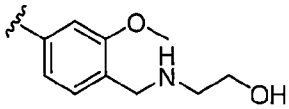
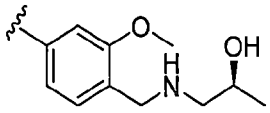
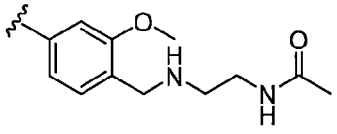
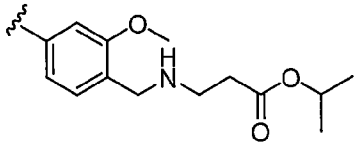
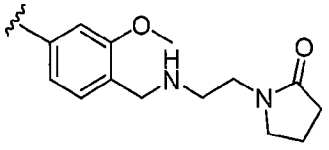
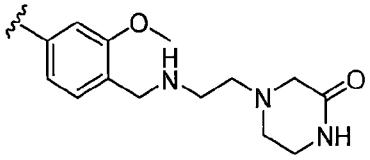
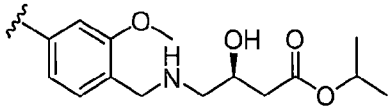
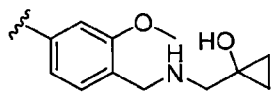
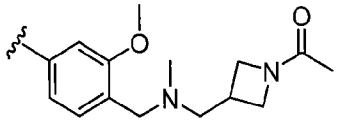
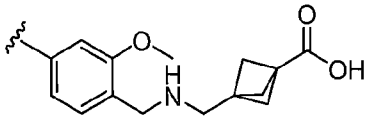
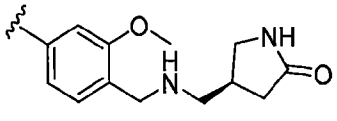
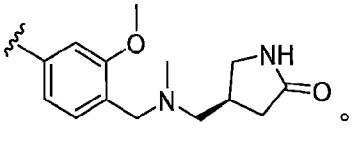
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

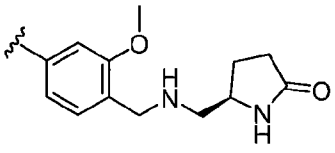
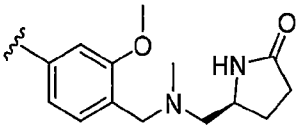
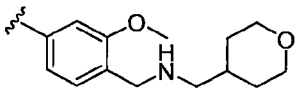
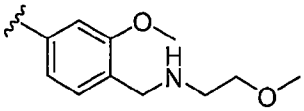
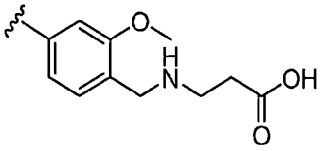
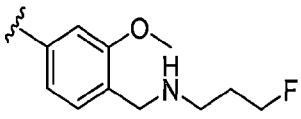
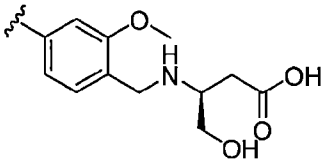
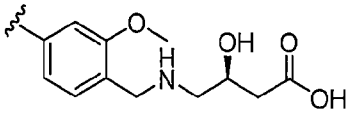
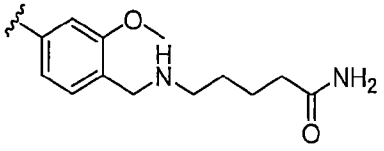
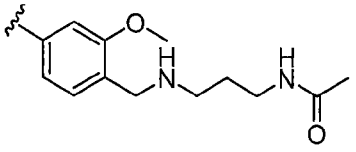
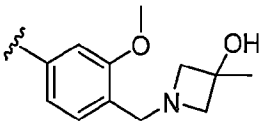
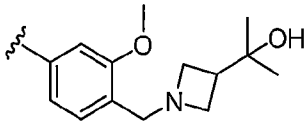
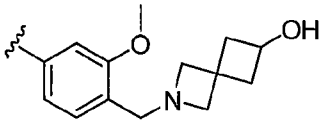
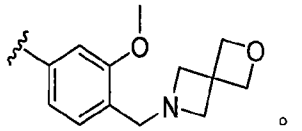
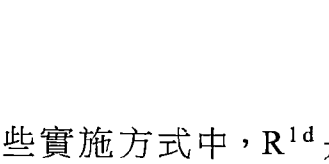
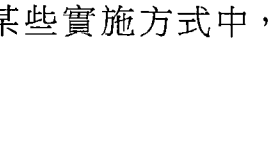
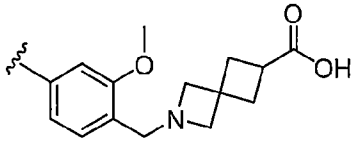
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

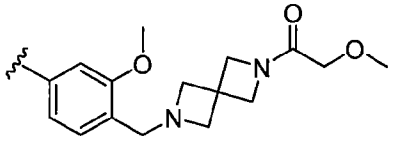
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

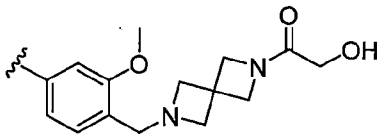
 。

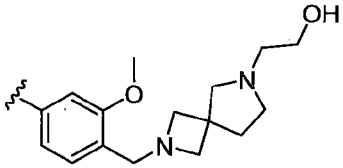
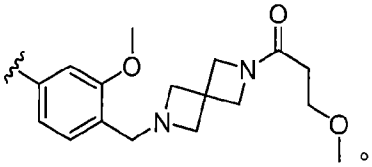
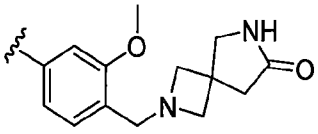
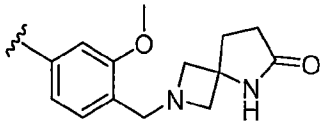
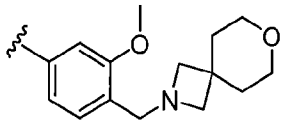
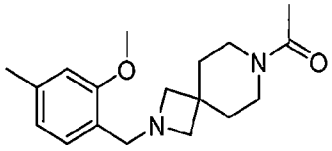
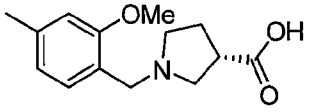
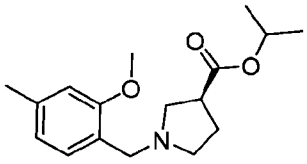
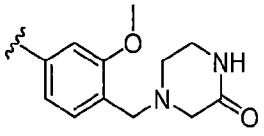
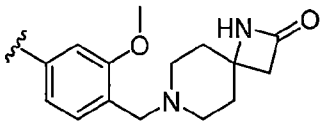
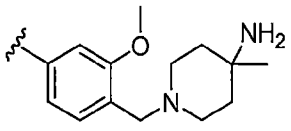
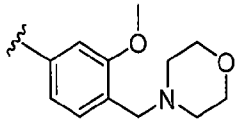
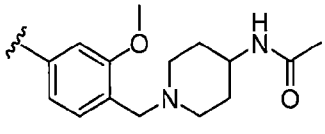
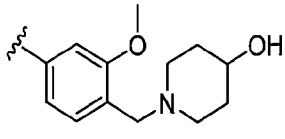
在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

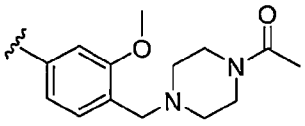
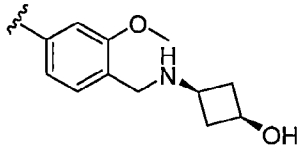
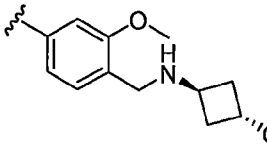
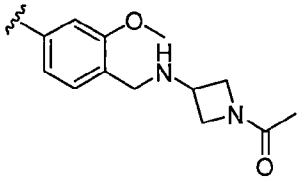
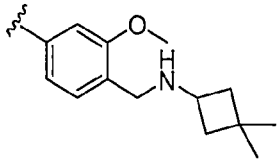
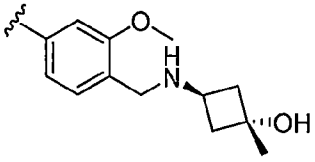
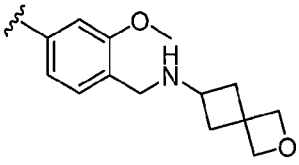
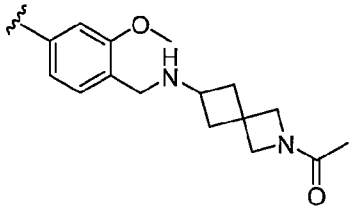
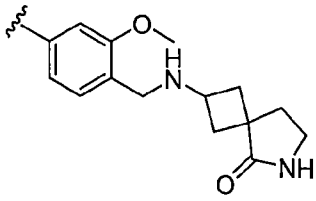
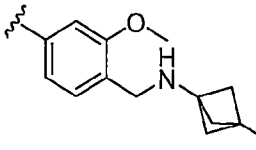
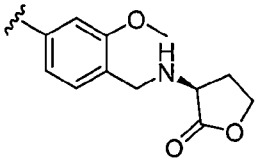
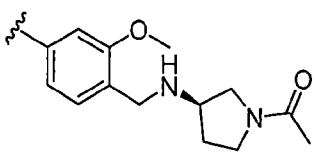
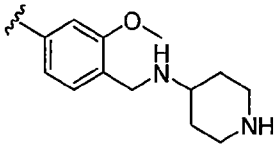
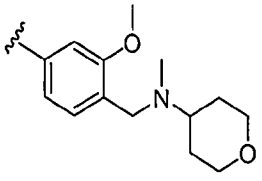
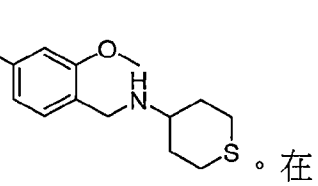
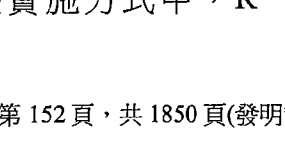
是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。

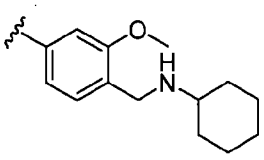
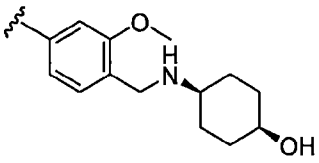
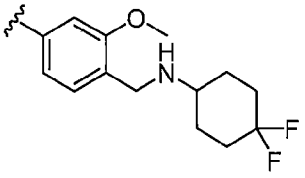
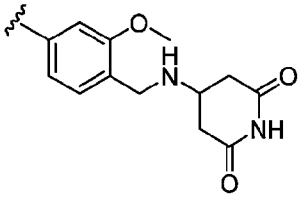
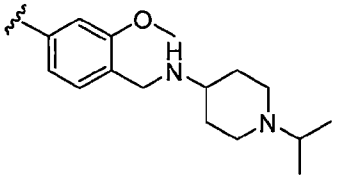
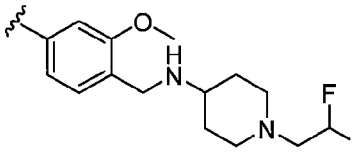
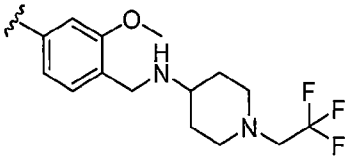
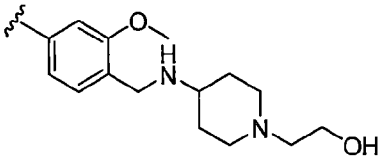
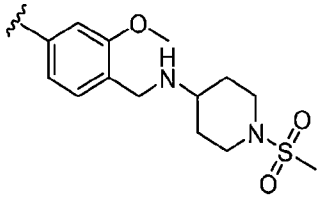
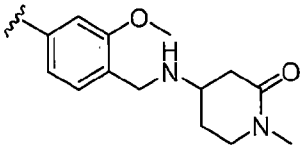
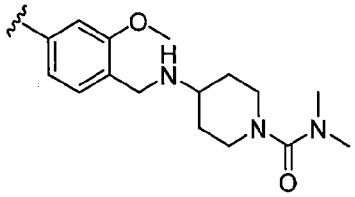
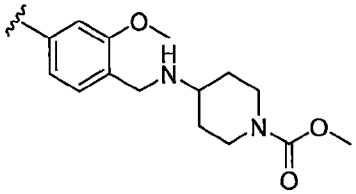
在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

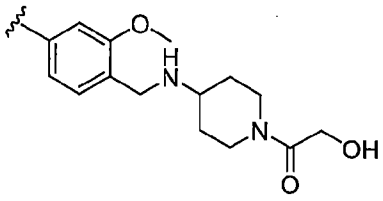
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

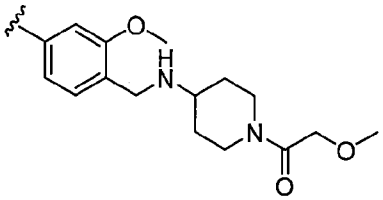
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

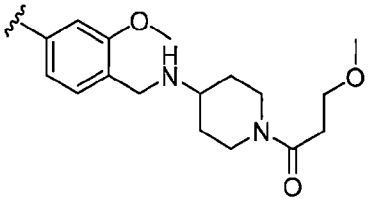
 。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

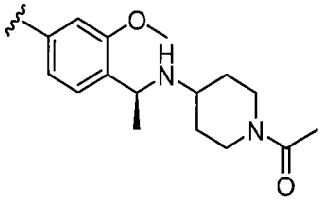
些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是 。在某些實施方式中，R^{1d} 是 。在某些

實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是 。

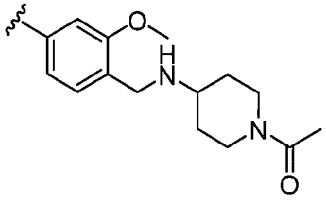
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

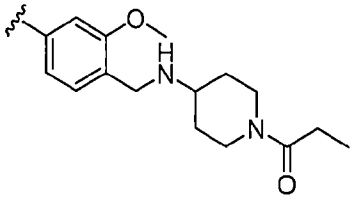
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

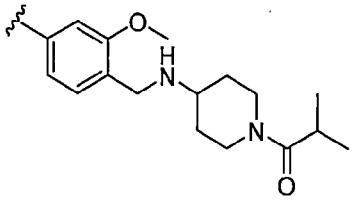
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

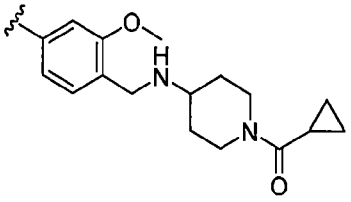
 。

在某些實施方式中，R^{1d}是

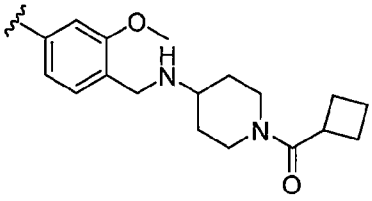
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

 。在某些實施方式中，R^{1d}是

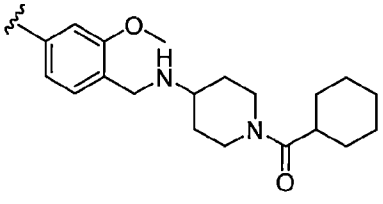
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

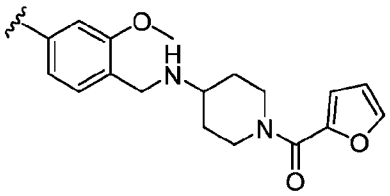
 。

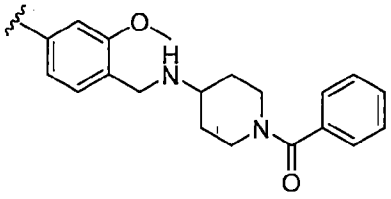
在某些實施方式中，R^{1d}是

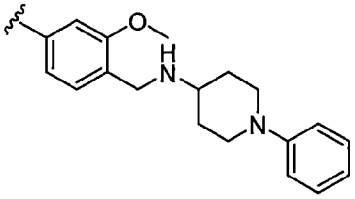
 。在某些實施方式中，

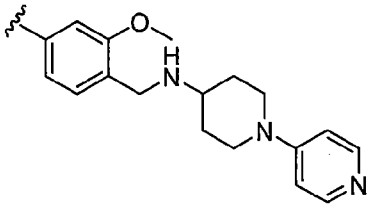
R^{1d}是

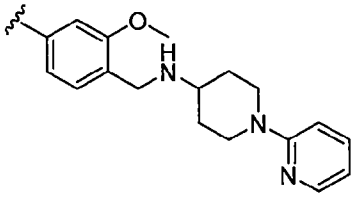
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

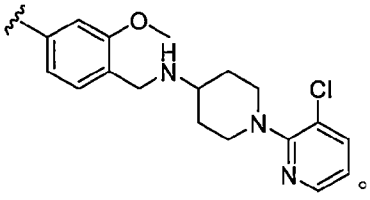
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

 。在某些實施方式中，R^{1d}是

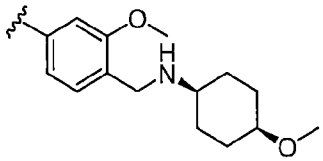
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

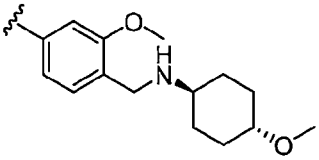
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

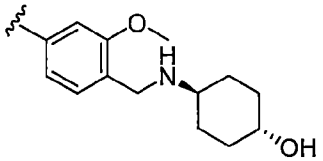
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

 。

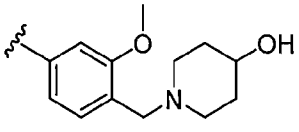
在某些實施方式中，R^{1d}是

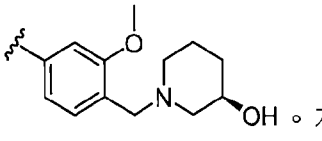
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

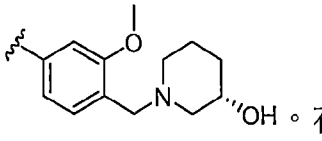
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

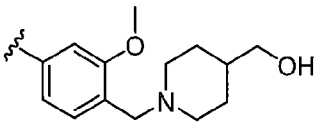
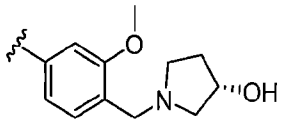
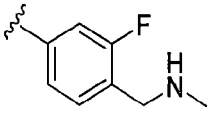
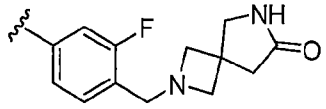
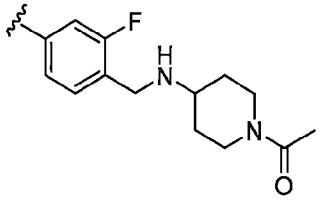
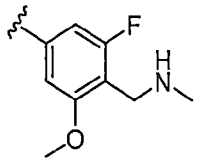
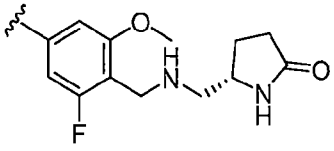
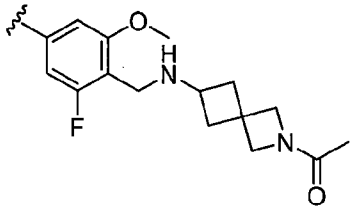
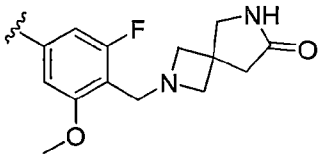
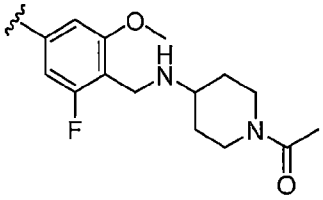
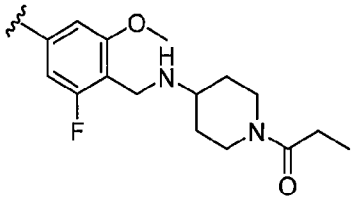
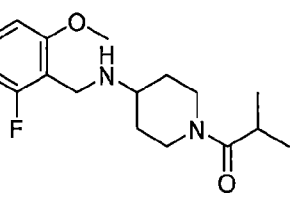
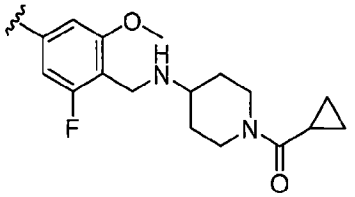
 。

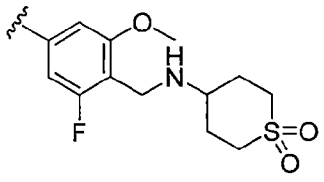
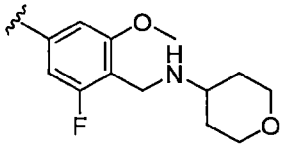
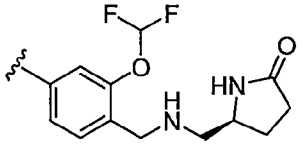
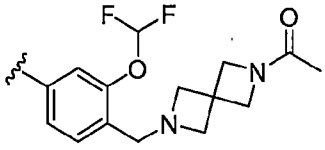
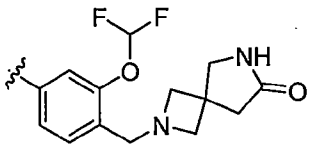
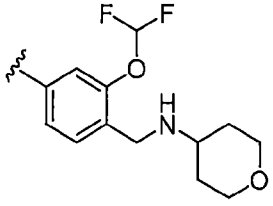
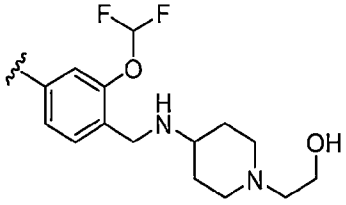
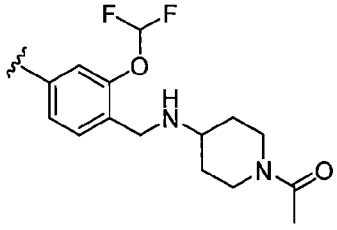
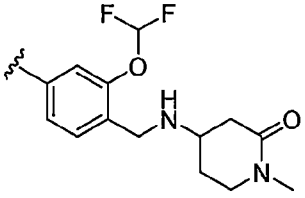
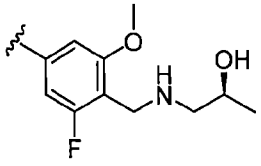
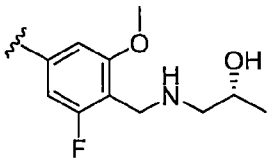
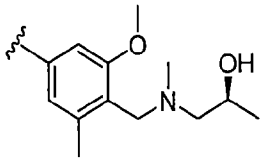
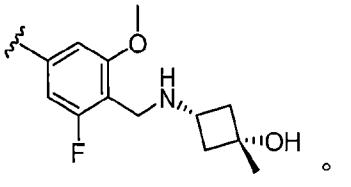
在某些實施方式中，R^{1d}是

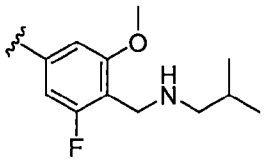
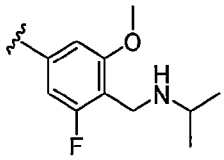
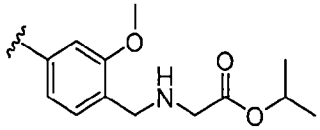
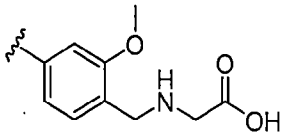
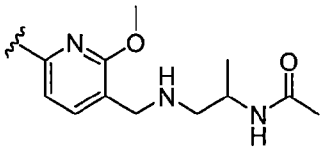
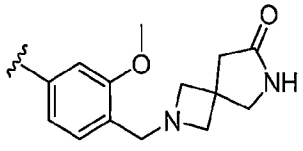
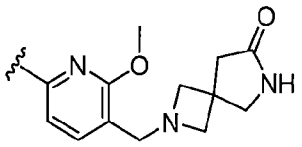
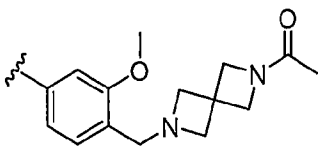
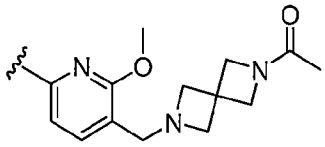
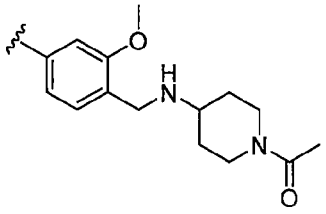
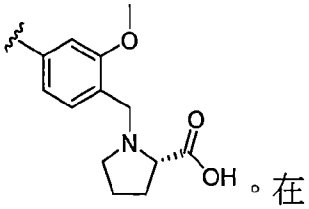
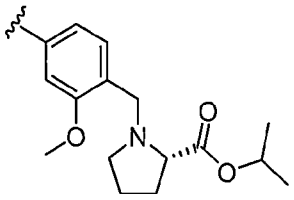
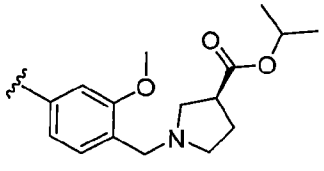
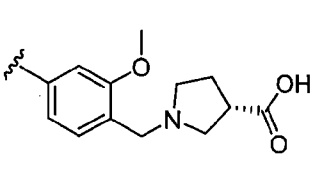
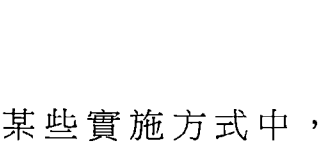
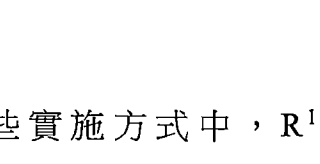
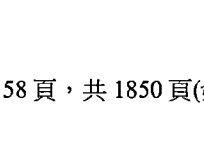
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

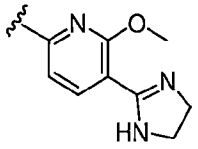
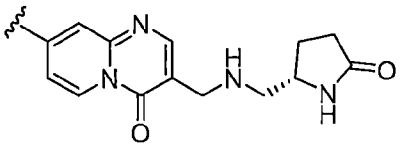
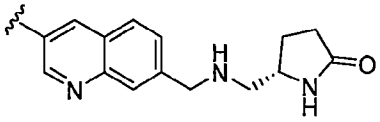
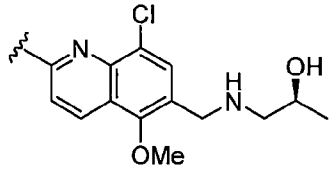
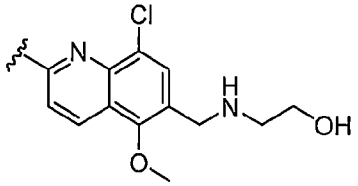
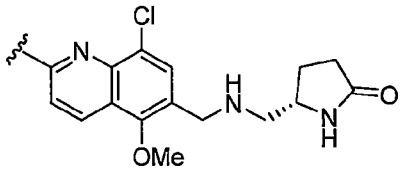
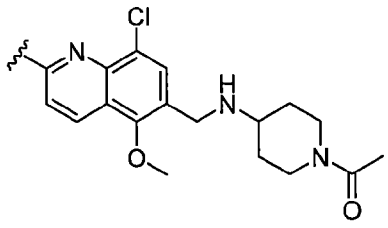
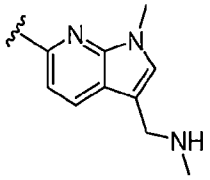
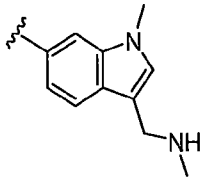
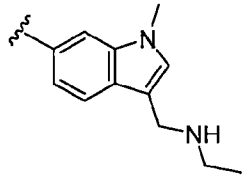
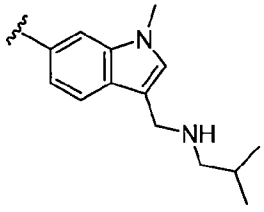
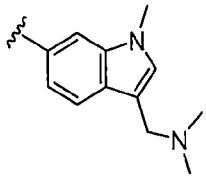
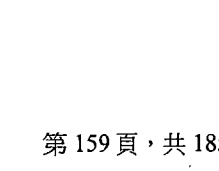
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

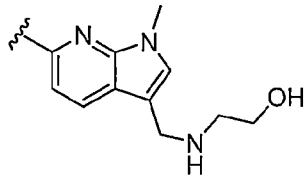
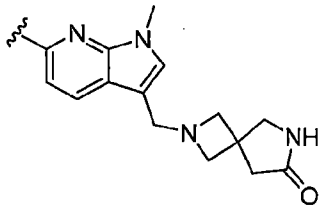
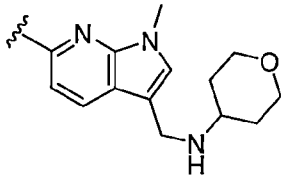
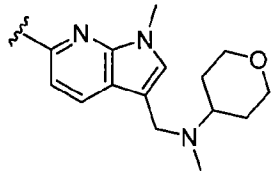
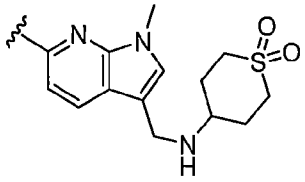
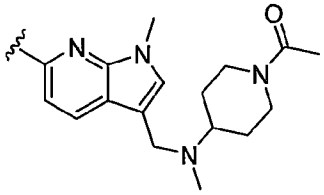
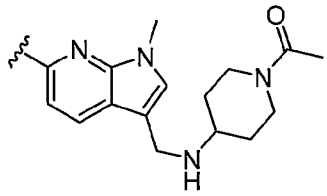
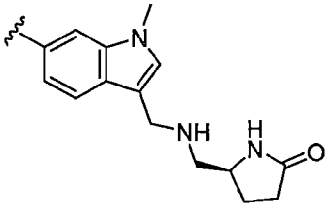
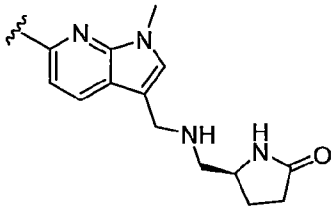
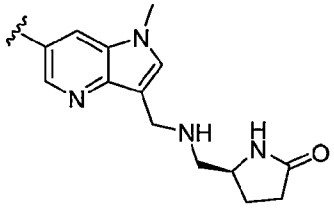
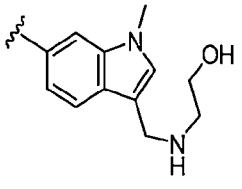
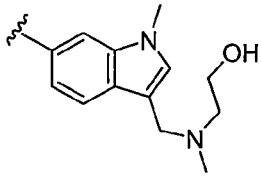
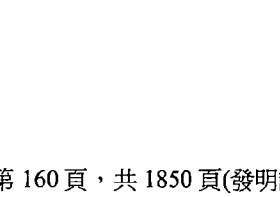
 。在某

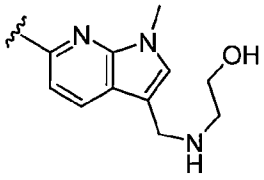
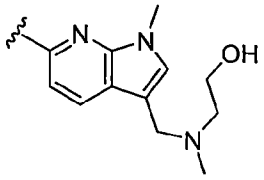
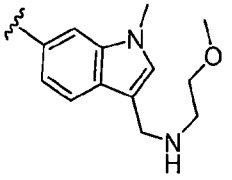
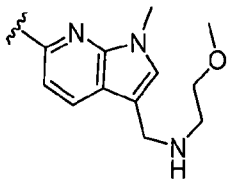
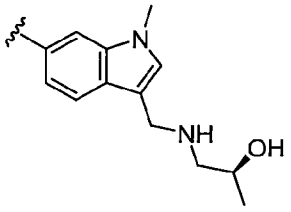
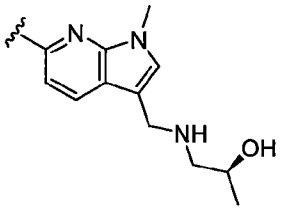
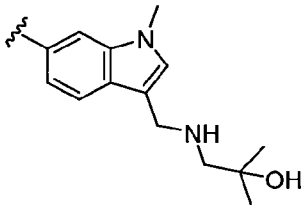
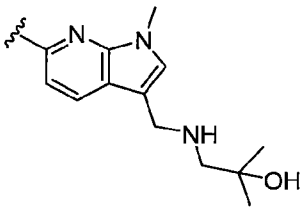
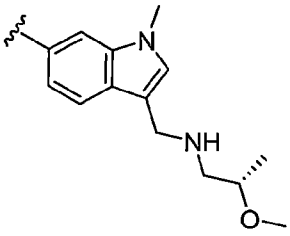
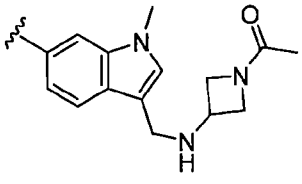
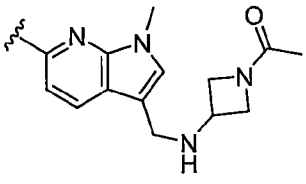
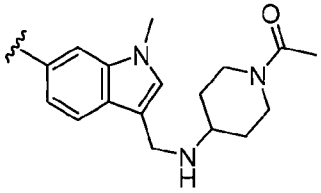
些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

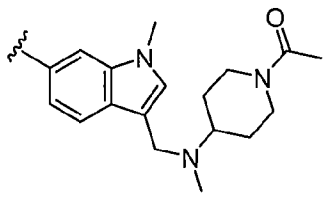
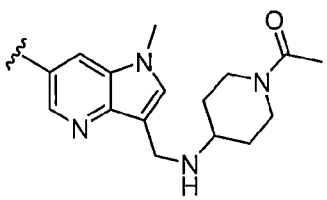
在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是。

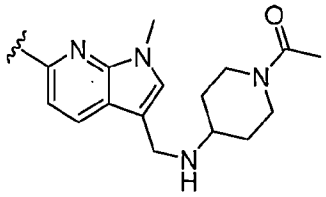
 。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是

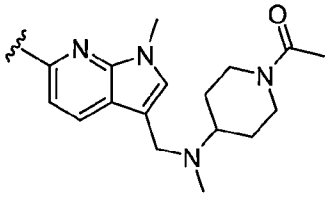
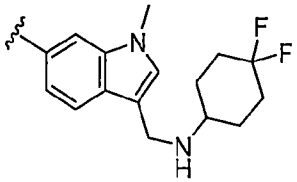
 。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是

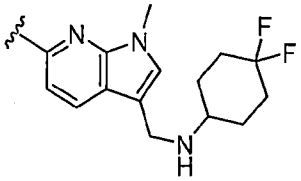

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。

在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

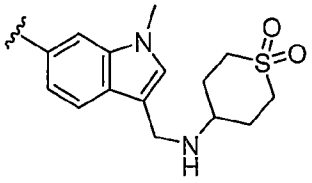
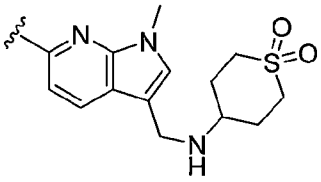

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

。在某些實施方式中，R^{1d}是

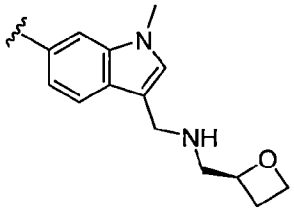
 。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。

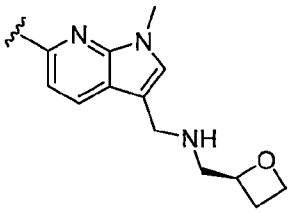
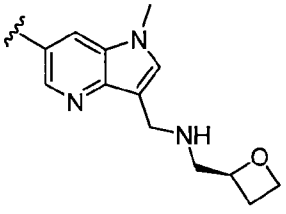


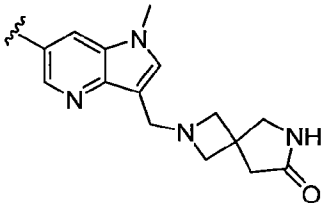
在某些實施方式中，R^{1d} 是 。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。



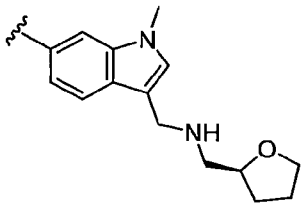
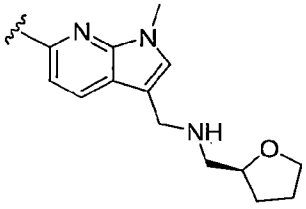
在某些實施方式中，R^{1d} 是 。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。

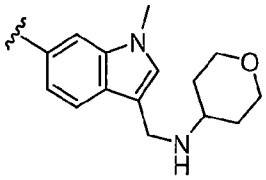
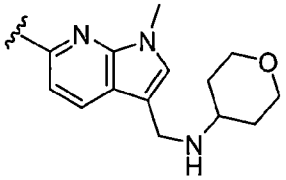
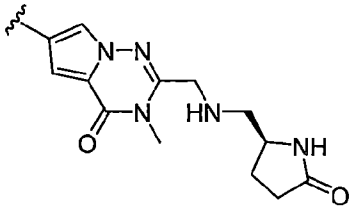
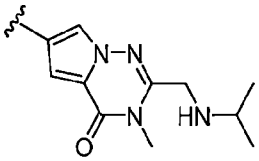
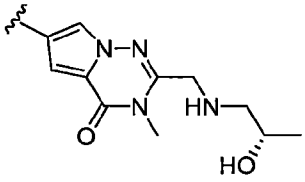
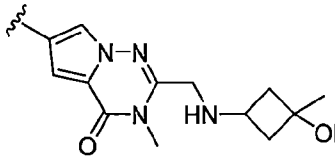


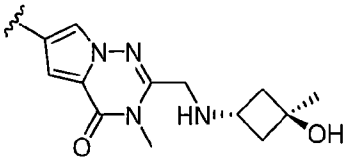
在某些實施方式中，R^{1d} 是 。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在

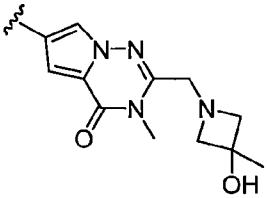
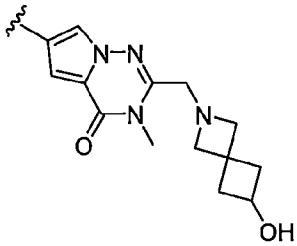


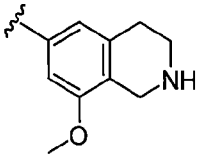
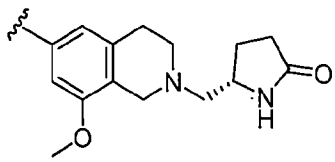
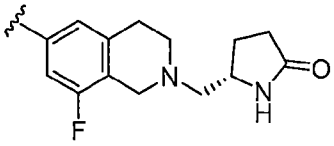
某些實施方式中，R^{1d} 是 。在某些實施方式中，R^{1d}

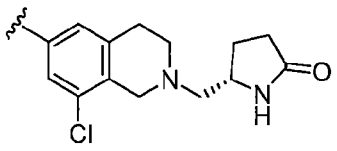
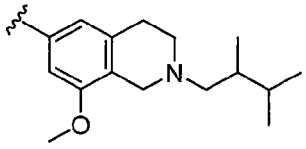
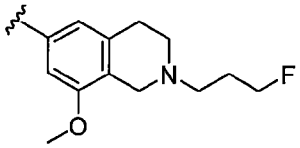
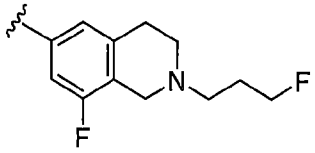
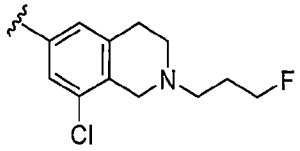
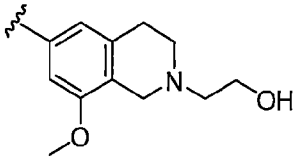
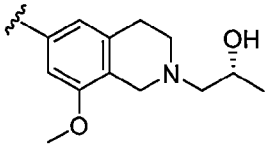
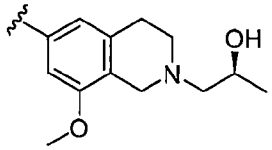
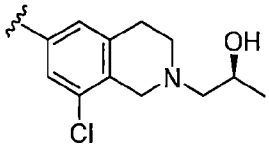
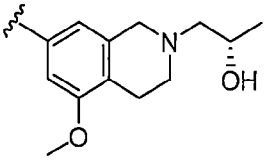
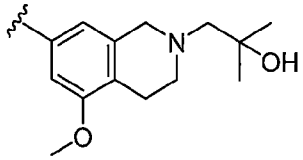
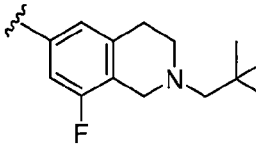
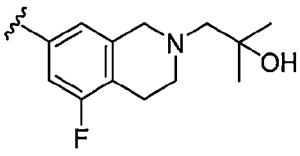
是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。

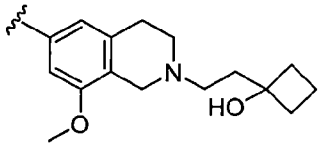
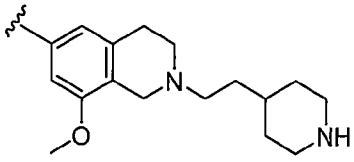
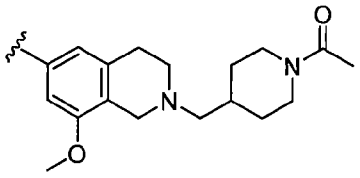
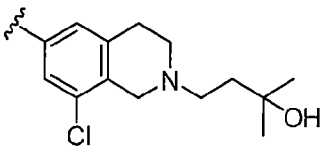
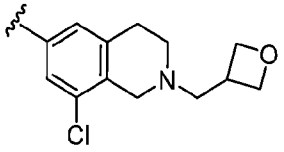
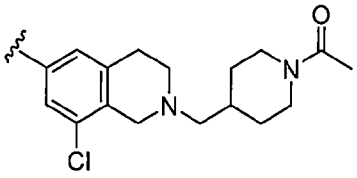
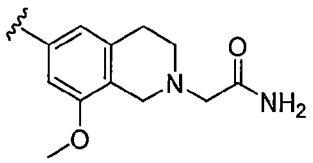
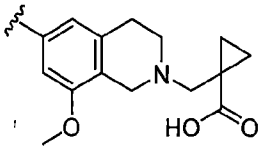
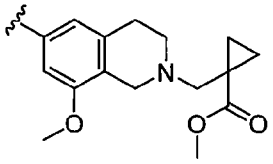
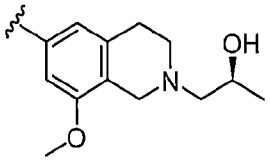
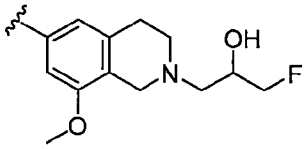
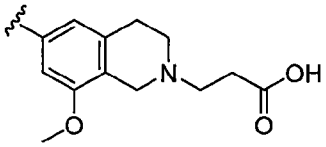
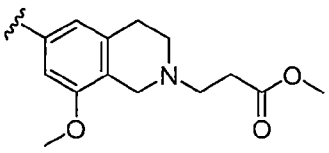
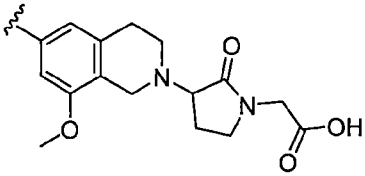
在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。

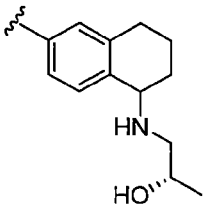
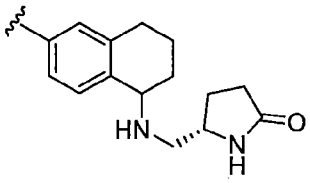
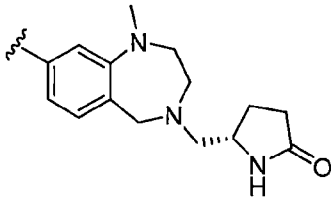
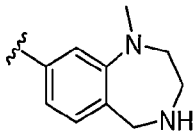
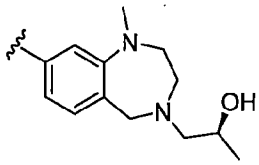
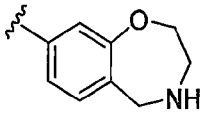
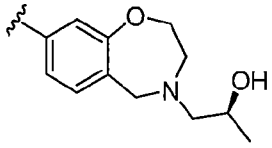
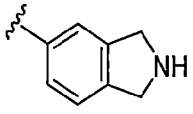
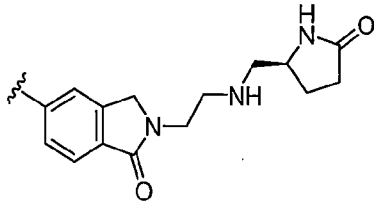
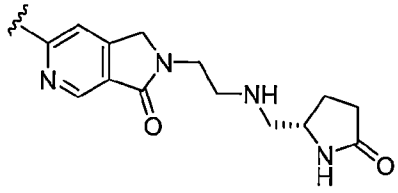
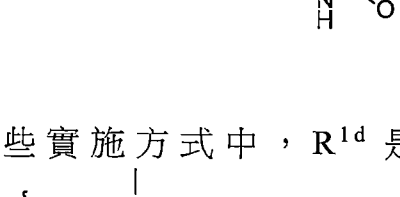
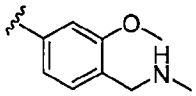
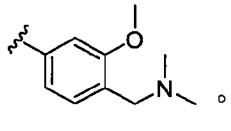
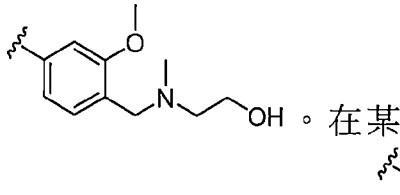
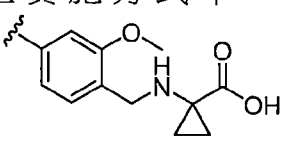
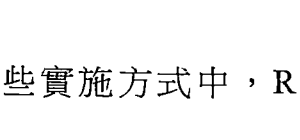
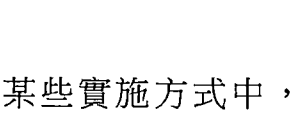
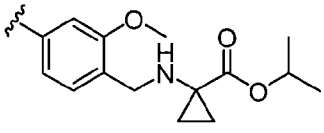
在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，

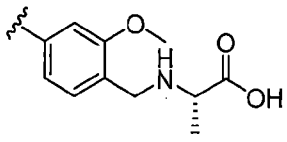
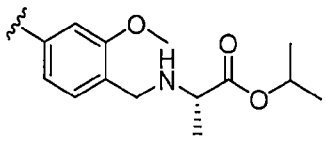
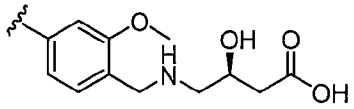
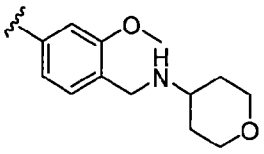
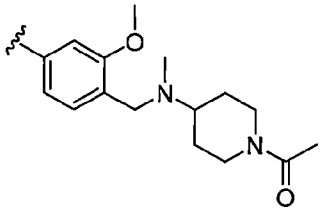
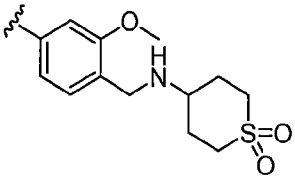
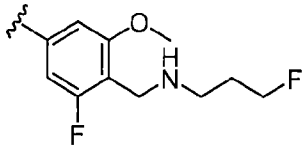
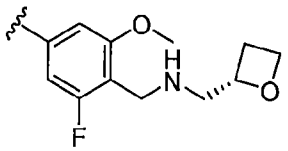
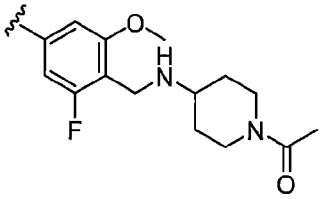
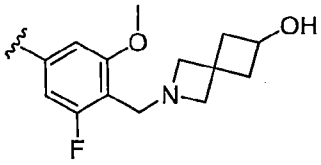
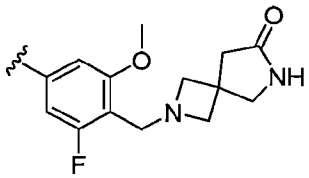
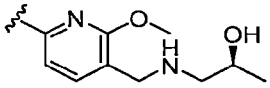
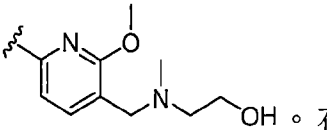
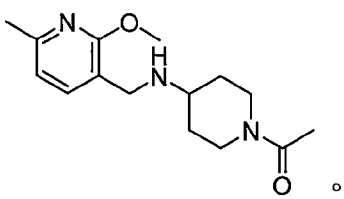
R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。

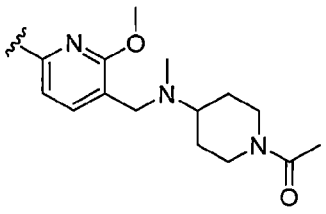
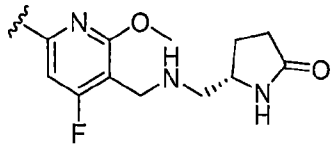
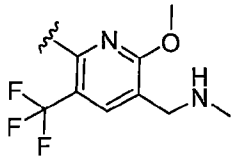
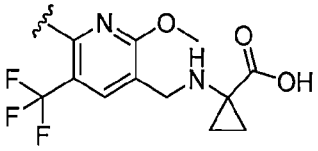
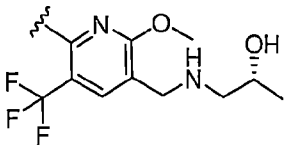
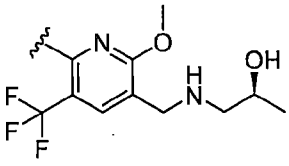
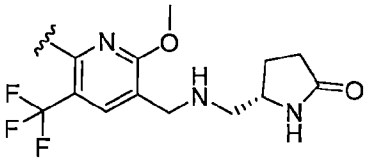
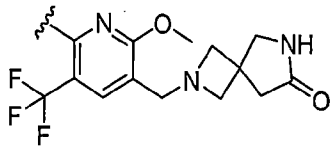
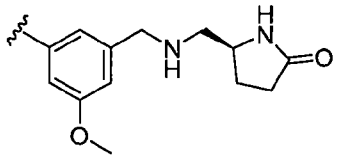
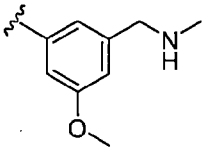
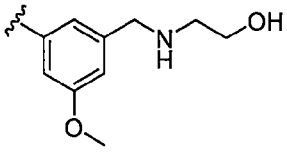
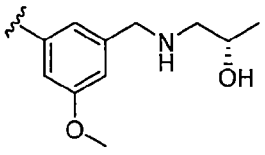
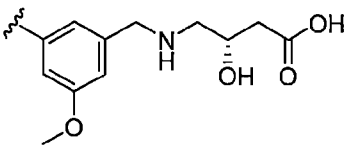
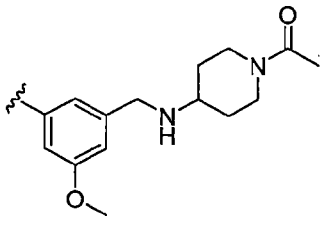
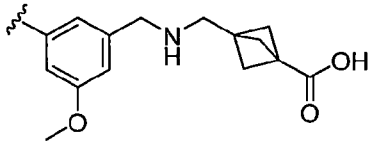
在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。

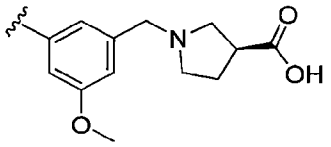
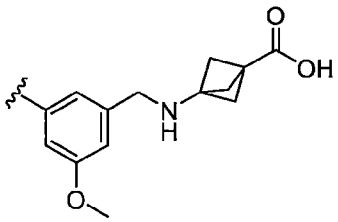
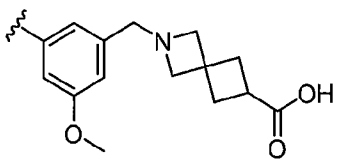
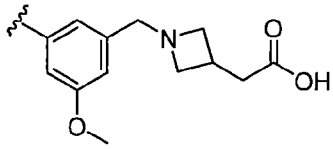
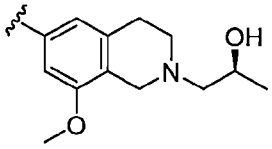
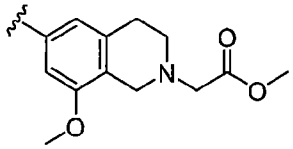
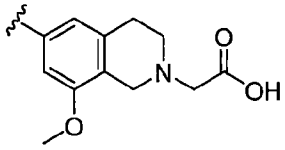
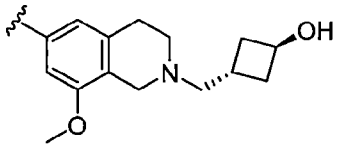
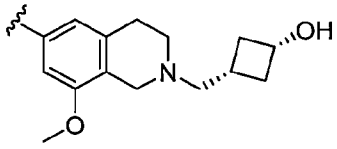
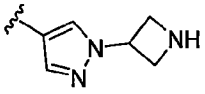
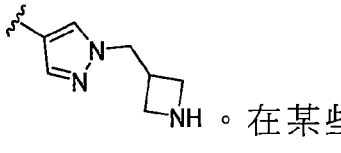
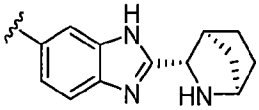
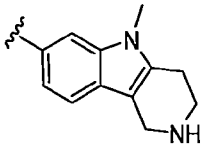
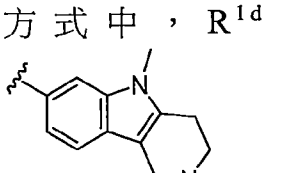
在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

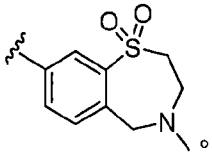
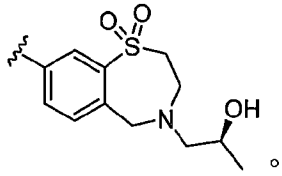
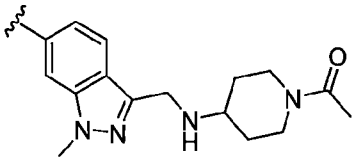
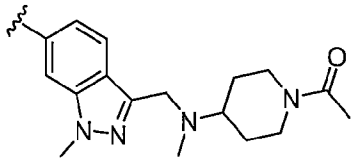
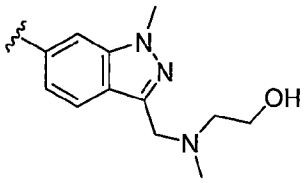
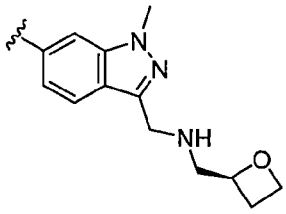
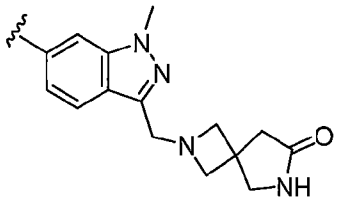
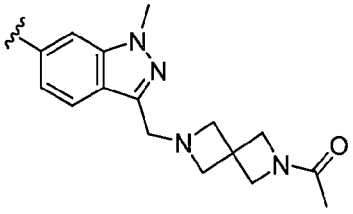
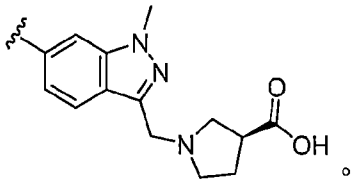
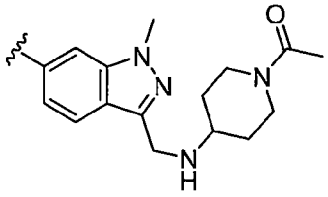
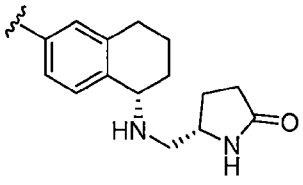
某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。

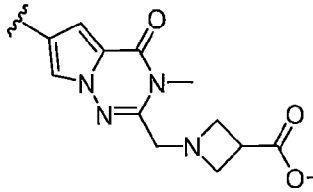
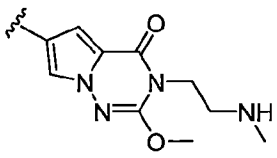
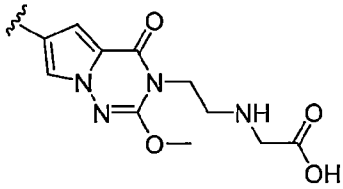
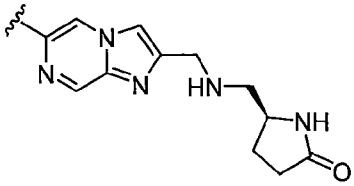
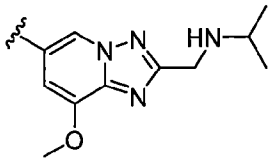
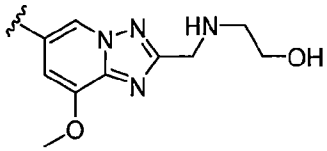
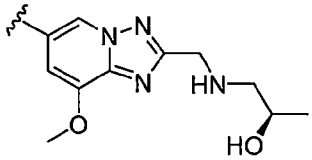
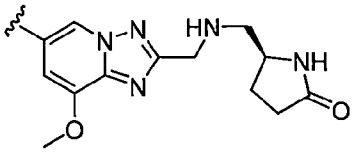
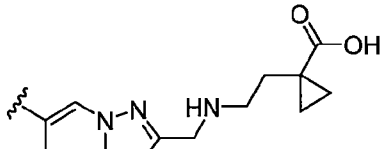
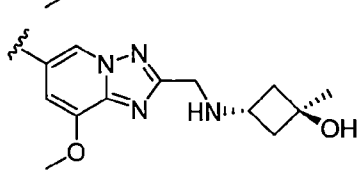
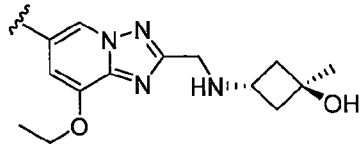
R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是

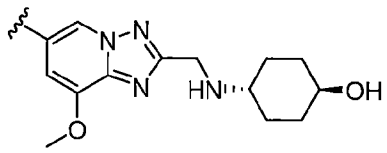
 。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是

 。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，

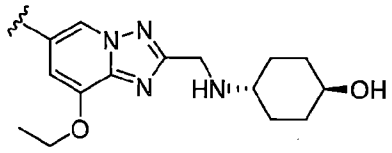
R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是 。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。

方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是。

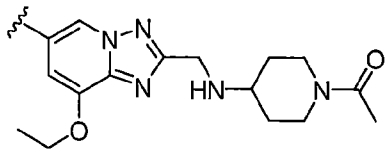
在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是



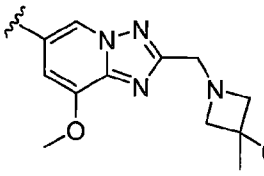
。在某些實施方式中，R^{1d}是



。在某些實施方式中，R^{1d}是

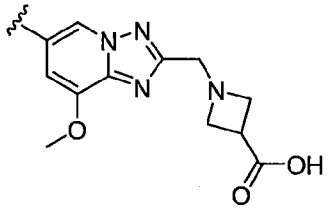


。在某些實施方式中，R^{1d}是

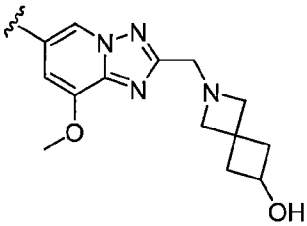


。

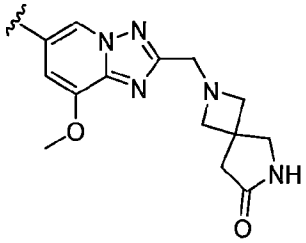
在某些實施方式中，R^{1d}是



。在某些實施方式中，R^{1d}是

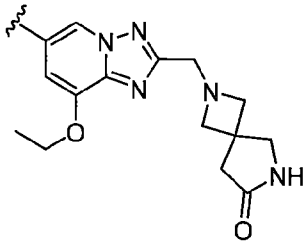


。在某些實施方式中，R^{1d}是

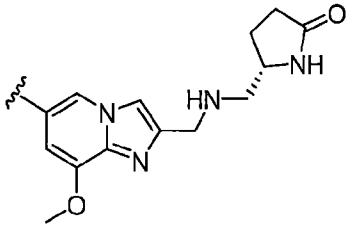


。

在某些實施方式中，R^{1d}是

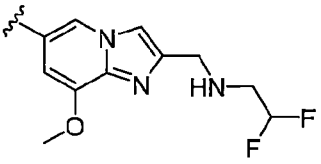


。在某些實施方式中，R^{1d}是

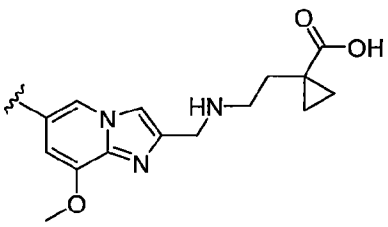


。

在某些實施方式中，R^{1d}是



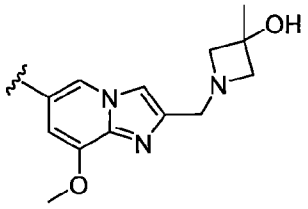
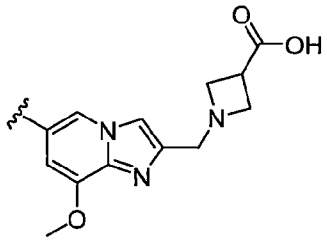
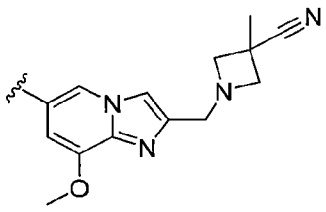
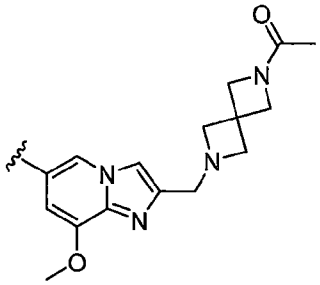
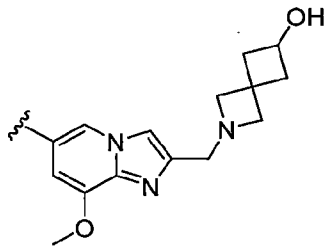
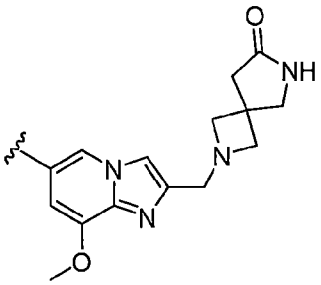
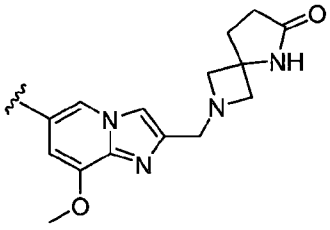
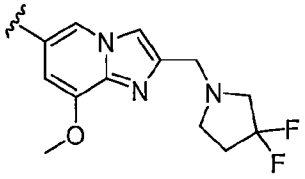
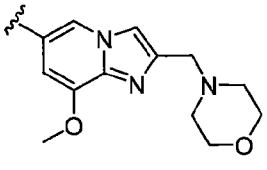
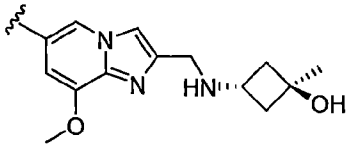
。在某些實施方式中，R^{1d}是

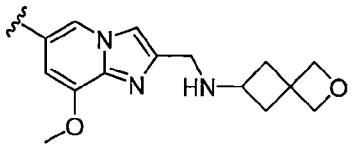


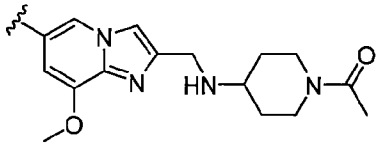
。

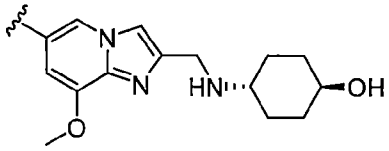
在某些實施方式中，R^{1d}是

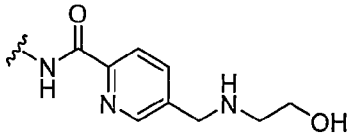
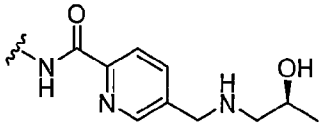
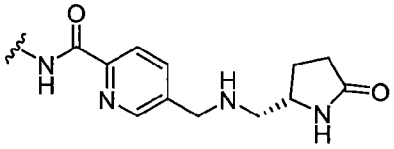
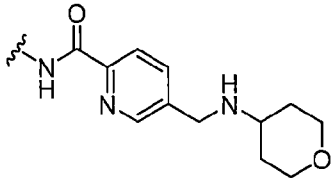
。在某些實施方式中，

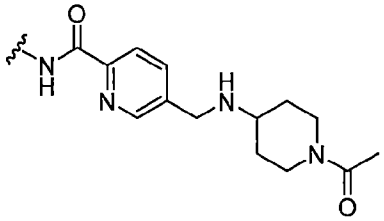
R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是

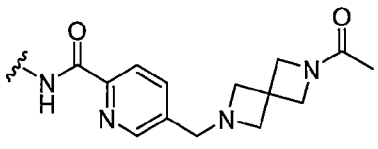
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

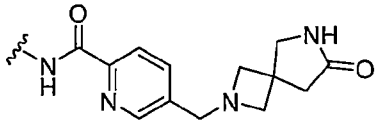
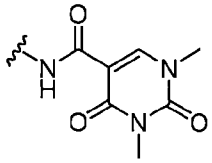
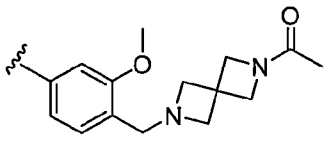
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

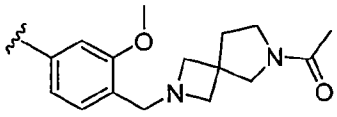
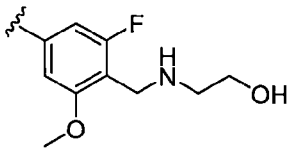
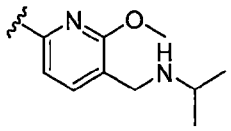
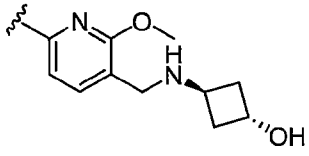
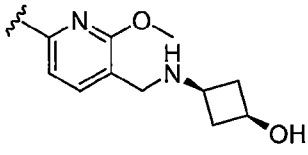
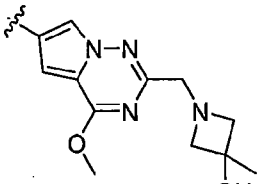
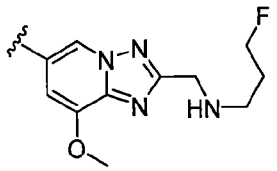
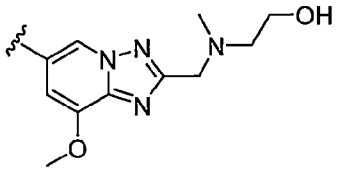
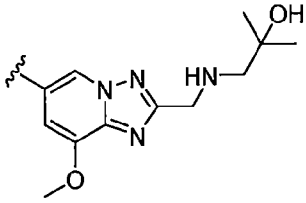
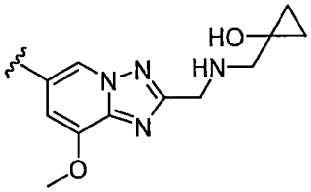
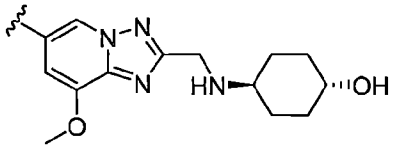
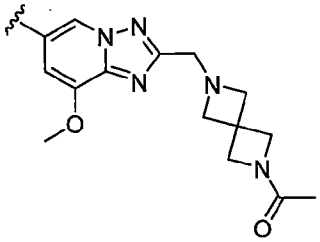
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

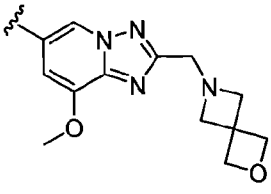
 。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是

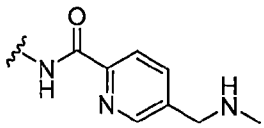
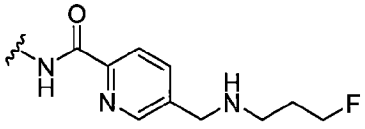
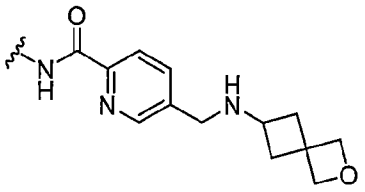
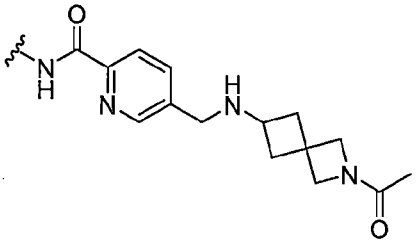
 。在某些實施方式中，R^{1d}是

 。在某些實施方式中，R^{1d}是

 。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是

 。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是  。

在某些實施方式中，R^{1d}是  。在某些實施方式中，R^{1d}是。在某些

實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。在某些實施方式中，R^{1d} 是  。

【0149】 在某些實施方式中，化合物選自：

8-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5S,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

N-(1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并

[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-基)乙醯胺；

(S)-N-(1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-基)乙醯胺；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯

啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萒-8-基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萒-8-基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-

3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5S,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(1-甲基-1H-吲哚-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5S,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(1-甲基-1H-吲哚-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(1-甲基-1H-吲哚-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(1-甲基-

1H-吲哚-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹

啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-4-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-4-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡咁-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡咁-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-

2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（(S)-5-((((6-(2-chloro-3-(3-chloro-2-(4-((S)-2-hydroxypropyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-8-yl)pyridin-4-yl)phenyl)-2-methoxypyridin-3-yl)methyl)amino)methyl)pyrrolidin-2-one）；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((乙胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((乙胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((二甲胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲

哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((二甲胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)

甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((異丁基胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((異丁基胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-甲氧基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-甲氧基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-甲氧基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-甲氧基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺

基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丁基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丁基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(7-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-3-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(7-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-3-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(7-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-3-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(7-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-3-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-

1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄

基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異

喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-

基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-脯胺酸異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-脯胺酸異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-脯胺酸異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-脯胺酸異丙酯；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((S)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((R)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((S)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((R)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-8-甲氧

基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯

啶-3-羧酸異丙酯；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-脯胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-脯胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-脯胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-脯胺酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基

環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲

基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丙基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丙基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丁基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丁基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-

1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(S)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮

雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(S)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-1-

甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)

甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸；

(R)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸；

3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶；

(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸；

(R)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸；

(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸異丙酯；

(R)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸異

丙酯；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4(3H)-酮；

(R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4(3H)-酮；

(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((異丙基胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4(3H)-酮；

(R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((異丙基胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4(3H)-酮；

(5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-(((S)-2-羥丙基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-(((R)-2-羥丙基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-(((S)-2-羥丙基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-(((R)-2-羥丙基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-(((((S)-5-側氧

基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲

基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(1-(四氫吖唉-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(1-(四氫吖唉-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(1-(四氫吖唉-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(1-(四氫吖唉-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(R)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-

基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸異丙酯；

(R)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸異丙酯；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-丙胺酸

異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-丙胺酸異丙酯；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-丙胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-丙胺酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-

1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1r,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1s,3s)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1s,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1s,3s)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-

基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1r,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1s,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1r,3s)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1r,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸異丙酯；

(R)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸異丙酯；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺（1-(6-(2-chloro-3-(3-chloro-2-(3-methoxy-4-((methylamino)methyl)phenyl)pyridin-4-yl)phenyl)-2-methoxypyridin-3-yl)-N-methylmethanamine）；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((二甲胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺；

2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)乙烷-1-醇；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(S)-5-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(R)-5-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-

2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(S)-5-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(R)-5-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(S)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺

基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸甲酯；

(R)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸甲酯；

(S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸；

(R)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1R,3R,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1R,3R,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1S,3S,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1S,3S,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1S,3R,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1S,3R,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-

基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-

[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸甲酯；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸甲酯；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸甲酯；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸甲酯；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)

甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-

[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

(R)-4-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

3-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)丙酸；

(S)-1-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

2-(1-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)四氫吖唉-3-基)乙酸；

2-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸；

3-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸；

3-(((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-

1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼(thiazepin)-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氟-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氟-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氟-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氟-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基

吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

(R)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸甲酯；

(R)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-

二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸甲酯；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲

氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧

基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-

基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(R)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-

2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(R)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)

甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-

[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧

基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(3'-氯-6-甲氧基-2'-(5-((6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-甲基甲胺；

(R)-1-(3'-氯-6-甲氧基-2'-(5-((6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-

N-甲基甲胺；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯

啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(6-((5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

(R)-1-(6-((5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡

咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯；

(R)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧

基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)丙烷-2-胺；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(S)-1-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲

基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇；

(S)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇；

(R)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇；

(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸甲酯；

(R)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸甲酯；

(S)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

(R)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

3-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-

6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-N-(4-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)

吡啶-2-胺；

(R)-N-(4-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸；

3-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸；

(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸；

(R)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲

氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基

喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-(((4-(4-(3-(6-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-氯-5-甲氧基喹啉-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(4-(3-(6-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-氯-5-甲氧基喹啉-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3'-氟-5'-甲氧基-4'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3'-氟-5'-甲氧基-4'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3'-氟-5'-甲氧基-4'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3'-氟-5'-甲氧基-4'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

2-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸；

2-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(R)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

1-(4-((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-

1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-(6-((6-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(6-((6-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺；

(1-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)環丙基)甲醇；

(S)-1-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(4-(((6-((4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(4-(((6-((4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)

胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)

吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((R)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((R)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((R)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲

基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸；

(R)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸；

(S)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸；

(R)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三

唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸；

1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-L-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-L-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-L-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-L-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-D-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-D-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-D-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-D-高絲胺酸；

(5S,5'S)-5,5'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-6,2(1H)-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5S,5'R)-5,5'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-6,2(1H)-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'S)-5,5'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-6,2(1H)-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'R)-5,5'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-6,2(1H)-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-L-高絲胺酸甲酯；

((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-L-高絲胺酸甲酯；

((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-D-高絲胺酸甲酯；

((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-D-高絲胺酸甲酯；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((R)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲

基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((R)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-(((6-(((S)-4-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(((S)-4-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(((R)-4-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(((R)-4-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(((S)-4-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(((S)-4-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(((R)-4-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(((R)-4-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基

苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯；

(R)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯；

3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙醯胺；

(R)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙醯

胺；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

3-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸異丙酯；

(S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯；

(R)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸異丙酯；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)

哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮；

6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮；

6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮；

6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲

基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸；

(R)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸；

3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸；

1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺

[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)環丙烷-1-羧酸甲酯；

2-((6-(2-氯-3-(3-氰-2-(2-(3-氟-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-2-((6-(2-氯-3-(3-氰-2-(2-(3-氟-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(2-氯-3-(3-氰-2-(2-(3-氟-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)環丙烷-1-羧酸；

N-((6-(2-氯-3-(3-氰-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

1,1-二氧化 4-(((6-(2-氯-3-(3-氰-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2H-噻哌喃；

1-(3-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氰吡啶-4-基)-2-氰苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫吖唉-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氰-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氰-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氰-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲

氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((5-側氧基-6-氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-6-氮雜螺[3.4]辛烷-5-酮；

1-(2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙基)吡咯啶-2-酮；

(S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(6-((5-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡咔-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(6-((5-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡咔-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)

吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((5-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡咔-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)

胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1,1'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(哌啶-4,1-二基))雙(乙烷-1-酮)；

(S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡

啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

(R)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

2,2'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮)；

2-(4-(4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-3-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-(1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-異丙基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-異丙基哌啶-4-胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,4-二氟環己烷-1-胺；

2-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2-羥乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇；

N-(2-(((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯胺基乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙基)乙醯胺；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)甲胺；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((1-丙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮；

2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-((R)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-((R)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮；

(R)-4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮；

(S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸甲酯；

(R)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸甲酯；

(S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮；

(R)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮；

N-(1-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸；

(R)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸；

(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-高絲胺酸；

(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-高絲胺酸；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-丙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮；

(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-異丁醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((1-異丁醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

1,1-二氧化 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2H-噻哌喃；

(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸；

(R)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸；

(S)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸；

(R)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸；

(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丁烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲

基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丁基)甲酮；

7-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((2-側氧基-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(R)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(S)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(S)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

哌啶-4-基)乙醯胺；

(R)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-(3-(((6-(3-(2-(4-(((3-乙醯胺基丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙基)乙醯胺；

4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,6-二側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2,6-二酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苯基)-N-甲基甲胺；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基

苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)

環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

N-(4-(4-(3-(5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺；

(S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(6-((5-((4-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(6-((5-((4-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯

基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲磺醯)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(甲磺醯)哌啶-4-胺；

5-(((6-(3-(2-(4-(((5-胺基-5-側氧基戊基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)戊醯烷；

1-((R)-3-(((6-(3-(2-(4-((((R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-((S)-3-(((6-(3-(2-(4-((((R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-((R)-3-(((6-(3-(2-(4-((((S)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-

3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-((S)-3-(((6-(3-(2-(4-((((S)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-N-(1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(R)-N-(1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((2-oxa-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)

哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3,3-二甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲磺醯)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁

基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]

庚烷-6-醇；

6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷；

(S)-1-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

3-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙酸；

3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺；

(R)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺；

(S)-1-(6-(3-(2-(4-((R)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺；

(R)-1-(6-(3-(2-(4-((R)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-(1-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(S)-N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶

-4-基)乙醯胺；

(R)-N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺；

2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)煙腈；

(S)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-4-(((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-(((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(3-氯-4-(3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷

-2-基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)

環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

4-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(嗎啉代甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嗎啉；

1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯

基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-醇；

1-(4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((哌啶-4-基胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(二甲基胺基甲醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-胺；

(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(呋喃-2-基)甲酮；

(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-苯甲醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-苯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-苯基哌啶-4-胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(哌啶-4-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)哌啶-4-胺；

N-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-((6-(3-(6'-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲

基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

N-((4-(3-(5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺；

2-((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)煙腈；

4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)煙腈；

(S)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(S)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(R)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(R)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲基(四氫-2H-哌喃-4-

基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氟-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

N-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(哌啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(哌啶-2-基)哌啶-4-胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-

氯吡啶-2-基)哌啶-4-胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基乙烷-1-胺；

3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苯基)吡啶；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-

4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基

環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

2-(4-(3-氟-4-(2-氟-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((6-(2-氟-3-(3-氟-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡

啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇；

(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環己烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環己基)甲酮；

4-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((3-側氧基哌呾-1-基)甲基)

苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啉-2-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(嗎啉代甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-(2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-3(4H)-基)乙基)甘胺酸；

(R)-(2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-3(4H)-基)乙基)甘胺酸；

N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲

基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷；

4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲氧基羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-羧酸甲酯；

N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(4-(3-(5-((7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷；

2-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-(2-羥基丙烷-2-基)四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫吖唉-3-基)丙烷-2-醇；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((S)-5-側氧基

吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(嗎啉代甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-腈；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

4-(2-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙基)哌呾-2-酮；

2-(3-(6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲

基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-噻哌喃-4-胺；

1-(2-((6-(3-(2-(4-((7-乙醯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((1s,4r)-4-甲氧基環己

基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(3-(2-(4-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜

螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(3-((((6-(3-(2-(4-((((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3'-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)四氫吖唉-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((4-(4'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-2-氯-3'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((2'-氯-3'-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-3-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)環丙烷-1-醇；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,2-二氟乙烷-1-胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)

乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-(羥甲基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((異丙基胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-

甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮

雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(4-(3-(5-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((環己基胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)環己胺；

2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-5-酮；

2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5,7-三氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

(S)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((2'-((R)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((2'-((R)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

N-((6-(3-(2-(4-((7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-

2H-哌喃-4-胺；N-(4-(4-(3-(5-((7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯

啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-氟丙烷-1-胺；

2-(4-(6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-((6-(3-(6-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲

基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(R)-5-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2-酮；

(S)-5-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)

甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺

基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

2-((6-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮

雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-2-((2'-(1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((2'-(1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-3-(2-(甲胺基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-3-(2-(甲胺基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-

基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲基-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲基-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-((6-(3-(6-(4-((4-乙醯基哌啡-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((5-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-3-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮

雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((5-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇；

2-((5-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((5-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-甲基-7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-6-甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(S)-5-((((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(3-氯-4-(3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷；

2-(4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基

苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

2-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((6-(3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶

-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-氟丙烷-1-胺；

(1r,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

1-(6-((6-(3-(6-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶醯胺；

(3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)

胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)

環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)乙

基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((S)-1-(6-(3-(2-(4-((R)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((R)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((R)-1-(6-(3-(2-(4-((R)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

2-(4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-(4-(4-(3-(5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-

2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙烷-1-醇；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(((6-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

1-(6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基乙烷-1-胺；

2-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-6-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

2-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((1-(2-羥乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇；

1-(4-(((6-(3-(4-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]

辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-(4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(S)-5-(((4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

1-(4-(((6-(3-(5'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

(S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

(R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

(S)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((2'-((R)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲

氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((2'-((R)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺；

2-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-6-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲

氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(5-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-4-氯吡啶-3-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(4-氯-5-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((噁唑-5-基甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-(噁唑-5-基甲基)甲胺；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯

基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

1-(6-(((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲

基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

2-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-6-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苄腈；

2-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-6-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苄腈；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯基哌吡-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌吡-1-基)乙烷-1-酮；

N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

2-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-(2-羥基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3',3''-二氯-6-甲氧基-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-2''-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(3',3''-二氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-2''-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-(2-羥乙基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-醇；

1-(2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶醯胺；

5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)

甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((6-(3-甲氧基丙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

2-((2'-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜

螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

1-(2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮；

1-(2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(2-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((3-氟丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)

甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

5-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-

[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-

5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺

基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-N-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)

胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-N-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-

1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲

基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

2-(4-(6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((4-(6-(2-氯-3-(5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙烷-1-醇；

(S)-N-(2-氯-3-(4'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(4'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(R)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-

2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1s,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1r,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-5'-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3-氯-5'-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(R)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(S)-2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(3'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,4'-

聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶

醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-6-((2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)煙酸；

(R)-6-((2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)煙酸；

2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(1r,4r)-4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)哌啶-4-醇；

1-(2-((6-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3'-氯-5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-(3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-胺；

(S)-5-((((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

1-(6-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)

甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(R)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(S)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(S)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇；和

1-(4-(((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。

【0150】 本揭示的化合物可以具有一個或多個立體異構中心，並且每個立體異構中心可以以(*R*)或(*S*)構型獨立存在。在某些實施方式中，本文所述的化合物以旋光或外消旋形式存在。本文所述的化合物包括具有本文所述的治療有用特性的外消旋、旋光、區域異構和立體異構形式或其組合。旋光形式的製備以任意合適的方式實現，作為非限制性實例，包括通過用重結晶技術外消旋形式的解析、由旋光原材料合成、手性合成、或使用手性固定相進行層析分離。本文由外消旋式示例的化合物進一步代表兩種對映異構物或其任意混合物，或者在兩個或更多個手性中心存在的情況下，代表所有非對映異構物或其任意混合物。

【0151】 在某些實施方式中，本揭示的化合物以互變異構物存在。所有互變異構物均包括在本文敘述的化合物的範圍內。

【0152】 本文所述的化合物還包括同位素標記的化合物，其中一個或多個原子被具有相同原子序數但原子質量或原子質量數不同於通常在自然界發現的原子質量或原子質量數的原子替代。適於包含在本文所述的化合物中的同位素的實例包括但不限於 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{36}Cl、^{18}F、^{123}I、^{125}I、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、和 ^{35}S。在某些實施方式中，用較重的同位素比如氘取代提供更高的化學穩定性。通過任意合適的方法或通過使用合適的同位素標記的試劑代替否則採用未標記的試劑的過程製備同位素標記的化合物。

【0153】 在某些實施方式中，本文所述的化合物通過其它手段標記，包括但不限於使用發色團或熒光部分、生物發光標記、或化學發光標記。

【0154】 在本文提供的所有實施方式中，合適的任選取代基的實例不旨在限制要求保護的發明的範圍。本發明的化合物可以包含本文提供的任意取代基或取代基的組合。

鹽

【0155】 本文所述的化合物可與酸或堿形成鹽，並且這種鹽包括在本揭示中。術語「鹽」包括在本揭示的方法中有用的游離酸或堿的加成鹽。術語「醫藥上可接受的鹽」是指具有在藥學應用中有用的範圍內的毒性特徵的鹽。在某些實施方式中，鹽是醫藥上可接受的鹽。然而，醫藥上不可接受的鹽可以具有比如高結晶度的性質，其在本揭示的實踐中具有實用性，諸如，例如在本揭示的方法中有用的化合物的合成、純化或配製過程中的實用性。

【0156】 合適的醫藥上可接受的酸加成鹽可以由無機酸或由有機酸製備。無機酸的實例包括硫酸鹽、硫酸氫鹽（hydrogen sulfate）、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、碳酸、硫酸、和磷酸（包括磷酸氫鹽和磷酸二氫鹽）。合適的有機酸可以選自脂族、脂環族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸和磺酸類的有機酸，其實例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、

乙醇酸、葡糖酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、葡糖醛酸、馬來酸、富馬酸、丙酮酸、天冬胺酸、谷胺酸、苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、4-羥基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、撲酸（或帕莫酸）、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、磺胺酸、2-羥基乙磺酸、三氟甲磺酸、對甲苯磺酸、環己基胺基磺酸、硬脂酸、海藻酸、β-羥基丁酸、水楊酸、半乳糖二酸、半乳糖醛酸、甘油膦酸和糖精（例如，糖精鹽（saccharinate）、糖酸鹽（saccharate））。相對於本揭示的任意化合物，鹽可以由 1 莫耳當量、1 或多於 1 莫耳當量的酸或城的部分組成。

【0157】 本揭示的化合物的合適的醫藥上可接受的城加成鹽包括例如銨鹽和金屬鹽，包括鹼金屬、鹼土金屬和過渡金屬鹽，諸如，例如鈣、鎂、鉀、鈉和鋅鹽。醫藥上可接受的城加成鹽還包括由鹼性胺，諸如，例如 N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺（或 N-甲葡糖胺）和普魯卡因製備的有機鹽。所有這些鹽可以通過例如使合適的酸或城與化合物反應而由相應的化合物製備。

組合療法

【0158】 一方面，本揭示的化合物與用於治療 HBV 及/或 HDV 感染的一種或多種另外的試劑組合用於本揭示的方法中。這些另外的試劑可以包括本文鑒定的化合物或組成物，或已知用於治療、預防或減輕 HBV 及/或 HDV 感染的症狀的化合物（例如，商業上可獲得的化合物）。

【0159】 用於治療 HBV 及/或 HDV 感染的一種或多種另外的試劑的非限制性實例包括：（a）反轉錄酶抑制劑；（b）衣殼抑制劑；（c）cccDNA 形成抑制劑；（d）RNA 去穩定劑；（e）靶向 HBV 基因體的寡聚核苷酸；（f）免疫刺激劑，如檢查點抑制劑（例如，PD-L1 抑制劑）；和（g）靶向 HBV 基因轉錄物的 GalNAc-siRNA 綴合物；和（h）治療疫苗。

（a）反轉錄酶抑制劑

【0160】 在某些實施方式中，反轉錄酶抑制劑是反轉錄酶抑制劑

（NARTI 或 NRTI）。在其它實施方式中，反轉錄酶抑制劑是核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑（NtARTI 或 NtRTI）。

【0161】 報導的反轉錄酶抑制劑包括但不限於恩替卡韋、克拉夫定、替比夫定、拉米夫定、阿德福韋、和替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯（tenofovir disoproxil）、替諾福韋艾拉酚胺、阿德福韋酯（adefovir dipovoxil）、(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(6-胺基-9*H*-9-嘌呤基)-2-氟-5-(羥甲基)-4-亞甲基環戊烷-1-醇（描述於美國專利號 8,816,074 中，藉由引用以其整體併入本文）、恩曲他濱、阿巴卡韋、依維他濱（elvucitabine）、更昔洛韋、洛布卡韋、泛昔洛韋、噴昔洛韋、和氨多索韋（amdoxovir）。

【0162】 報導的反轉錄酶抑制劑進一步包括但不限於恩替卡韋、拉米夫定、和(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(6-胺基-9*H*-9-嘌呤基)-2-氟-5-(羥甲基)-4-亞甲基環戊烷-1-醇。

【0163】 報導的反轉錄酶抑制劑進一步包括但不限於上面提到的反轉錄酶抑制劑的共價結合的胺基磷酸酯或膦醯胺部分，或例如美國專利號 8,816,074、美國專利申請公開號 US 2011/0245484 A1 和 US 2008/0286230A1 中描述的，所有這些藉由引用以其整體併入本文。

【0164】 報導的反轉錄酶抑制劑進一步包括但不限於包括胺基磷酸酯部分的核苷酸類似物，諸如，例如甲基((((1*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-4-氟-5-羥基-2-亞甲基環戊基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)-(D 或 L)-丙胺酸酯和甲基((((1*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-氟-2-羥基-5-亞甲基-4-(6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)環戊基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)-(D 或 L)-丙胺酸酯。還包括其單獨的非對映異構物，其包括例如((*R*)-(((1*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-4-氟-5-羥基-2-亞甲基環戊基)甲氧基)甲基(苯氧基)磷醯基)-(D 或 L)-丙胺酸酯和甲基((*S*)-(((1*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-4-氟-5-羥基-2-亞甲基環戊基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)-(D 或 L)-丙胺酸酯。

【0165】 報導的反轉錄酶抑制劑進一步包括但不限於包括膦醯胺部分的化合物，諸如，例如替諾福韋艾拉酚胺，以及在美國專利申請公

開號 US 2008/0286230 A1 中描述的那些，藉由引用以其整體併入本文。在例如，美國專利號 8,816,074 以及美國專利申請公開號 US 2011/0245484 A1 和 US 2008/0286230 A1 中描述了用於製備含有立體選擇性胺基磷酸酯或膦醯胺的活性物的方法，其全部藉由引用以其整體併入本文。

（b）衣殼抑制劑

【0166】 如本文所描述的，術語「衣殼抑制劑」包括能夠直接或間接抑制衣殼蛋白的表現及/或功能的化合物。例如，衣殼抑制劑可以包括但不限於抑制衣殼裝配、誘導非衣殼聚合物形成、促進過量的衣殼裝配或衣殼裝配方向錯誤、影響衣殼穩定、及/或抑制 RNA（pgRNA）衣殼化的任何化合物。衣殼抑制劑還包括在複製過程的下游事件（一個或多個）（例如，病毒 DNA 合成、鬆環 DNA（rcDNA）轉運到細胞核、共價閉合環狀 DNA（cccDNA）形成、病毒成熟、出芽及/或釋放等）中抑制衣殼功能的任何化合物。例如，在某些實施方式中，該抑制劑可檢測地抑制衣殼蛋白的表現水平或生物活性，例如使用本文所述的測定法所測量的。在某些實施方式中，抑制劑將 rcDNA 和病毒生命週期下游產物的水平抑制至少 5%、至少 10%、至少 20%、至少 50%、至少 75%、或至少 90%。

【0167】 報導的衣殼抑制劑包括但不限於在國際專利申請公開號 WO 2013006394、WO2014106019、和 WO2014089296 中描述的化合物，其全部藉由引用以其整體併入本文。

【0168】 報導的衣殼抑制劑還包括但不限於以下化合物和其醫藥上可接受的鹽及/或溶劑化物：Bay-41-4109（參見國際專利申請公開號 WO 2013144129）、AT-61（參見國際專利申請公開號 WO 1998033501；和 King 等人, 1998, Antimicrob. Agents Chemother. 42(12):3179–3186）、DVR-01 和 DVR-23（參見國際專利申請公開號 WO 2013006394；和 Campagna 等人, 2013, J. Virol. 87(12):6931，其全部藉由引用以其整體併入本文。

【0169】 另外，報導的衣殼抑制劑包括但不限於在美國專利申請公開號 US 2015/0225355、US 2015/0132258、US 2016/0083383、US 2016/0052921、US 2019/0225593 和國際專利申請公開號 WO2013096744、WO 2014165128、WO 2014033170、WO 2014033167、WO 2014033176、WO2014131847、WO 2014161888、WO 2014184350、WO 2014184365、WO 2015059212、WO2015011281、WO 2015118057、WO 2015109130、WO 2015073774、WO 2015180631、WO2015138895、WO 2016089990、WO 2017015451、WO 2016183266、WO 2017011552、WO2017048950、WO2017048954、WO 2017048962、WO 2017064156、WO 2018052967、WO 2018172852、WO 2020023710 中總體地和具體地描述的那些，並藉由引用以其整體併入本文。

（c）cccDNA 形成抑制劑

【0170】 共價封閉的環狀 DNA（cccDNA）在病毒 rcDNA 的細胞核中產生，並用作病毒 mRNA 的轉錄模板。如本文所描述的，術語「cccDNA 形成抑制劑」包括能夠直接或間接抑制 cccDNA 的形成及/或穩定性的化合物。例如，cccDNA 形成抑制劑可以包括但不限於抑制衣殼解體，rcDNA 進入細胞核，及/或將 rcDNA 轉化為 cccDNA 的任何化合物。例如，在某些實施方式中，抑制劑可檢測地抑制 cccDNA 的形成及/或穩定性，例如使用本文所述的測定法所測量的。在某些實施方式中，抑制劑將 cccDNA 的形成及/或穩定性抑制至少 5%、至少 10%、至少 20%、至少 50%、至少 75%、或至少 90%。

【0171】 報導的 cccDNA 形成抑制劑包括但不限於在國際專利申請公開號 WO 2013130703 中描述的化合物，並且藉由引用以其整體併入本文。

【0172】 另外，報導的 cccDNA 形成抑制劑包括但不限於在美國專利申請公開號 US 2015/0038515 A1 中總體地和具體描述的那些，並且藉由引用以其整體併入本文。

（d）RNA 去穩定劑

【0173】 如本文所使用的，術語「RNA 去穩定劑」是指在哺乳動物細胞培養物中或在活的人類受試者中減少 HBV RNA 總量的分子或其鹽或溶劑化物。在非限制性實例中，RNA 去穩定劑減少了編碼一種或多種以下 HBV 蛋白的 RNA 轉錄物（一種或多種）的量：表面抗原、核心蛋白、RNA 聚合酶和 e 抗原。在某些實施方式中，RNA 去穩定劑使哺乳動物細胞培養物中或活的類人受試者中的 HBV RNA 的總量減少至少 5%、至少 10%、至少 20%、至少 50%、至少 75%、或至少 90%。

【0174】 報導的 RNA 去穩定劑包括在美國專利號 8,921,381 中描述的化合物，以及在美國專利申請公開號 US 2015/0087659 和 US 2013/0303552 中描述的化合物，其全部藉由引用以其整體併入本文。

【0175】 另外，報導的 RNA 去穩定劑包括但不限於在國際專利申請公開號 WO 2015113990、WO 2015173164、US 2016/0122344、WO 2016107832、WO 2016023877、WO 2016128335、WO2016177655、WO 2016071215、WO 2017013046、WO 2017016921、WO 2017016960、WO2017017042、WO 2017017043、WO 2017102648、WO 2017108630、WO 2017114812、WO2017140821、WO 2018085619 中總體地和具體地描述的那些，並且藉由引用以其整體併入本文。

（e）靶向 HBV 基因體的寡聚核苷酸

【0176】 報導的靶向 HBV 基因體的寡聚核苷酸包括但不限於 Arrowhead-ARC-520（參見美國專利號 8,809,293；和 Wooddell 等人，2013, Molecular Therapy 21(5):973–985，其全部藉由引用以其整體併入本文）。

【0177】 在某些實施方式中，寡聚核苷酸可以設計為靶向 HBV 基因體的一個或多個基因及/或轉錄物。靶向 HBV 基因體的寡聚核苷酸還包括但不限於分離的雙鏈 siRNA 分子，每個 siRNA 分子包括有義鏈和與有義鏈雜交的反義鏈。在某些實施方式中，siRNA 靶向 HBV 基因體

的一個或多個基因及/或轉錄物。

（f）免疫刺激劑

檢查點抑制劑

【0178】 如本文所描述的，術語「檢查點抑制劑」包括能夠抑制作為免疫系統調節劑（例如，刺激或抑制免疫系統活性）的免疫檢查點分子的任何化合物。例如，一些檢查點抑制劑阻斷抑制性檢查點分子，從而刺激免疫系統功能，如刺激針對癌細胞的 T 細胞活性。檢查點抑制劑的非限制性實例是 PD-L1 抑制劑。

【0179】 如本文所描述的，術語「PD-L1 抑制劑」包括能夠直接或間接抑制程序性死亡配體 1（PD-L1）蛋白的表現及/或功能的任何化合物。PD-L1，也稱為分化簇 274（CD274）或 B7 同系物 1（B7-H1），是在抑制妊娠期間的免疫系統適應性臂、組織同種異體移植、自身免疫性疾病、和肝炎中起重要作用的 1 型跨膜蛋白。PD-L1 與其受體、抑制性檢查點分子 PD-1（在激活的 T 細胞、B 細胞、和骨髓細胞上發現）結合，以便調節免疫系統適應性臂的激活或抑制。在某些實施方式中，PD-L1 抑制劑將 PD-L1 的表現及/或功能抑制至少 5%、至少 10%、至少 20%、至少 50%、至少 75%、或至少 90%。

【0180】 報導的 PD-L1 抑制劑包括但不限於以下專利申請出版物之一中敘述的化合物：US 2018/0057455；US 2018/0057486；WO 2017/106634；WO 2018/026971；WO 2018/045142；WO2018/118848；WO 2018/119221；WO 2018/119236；WO 2018/119266；WO 2018/119286；WO2018/121560；WO 2019/076343；WO 2019/087214；並且藉由引用以其整體併入本文。

（g）靶向 HBV 基因轉錄物的 GalNAc-siRNA 綴合物

【0181】 「GalNAc」是 N-乙醯基半乳糖胺的縮寫，而「siRNA」是小干擾 RNA 的縮寫。在本揭示的實踐中有用的 GalNAc-siRNA 綴合物中，將靶向 HBV 基因轉錄體的 siRNA 與 GalNAc 共價結合。儘管不希望受到理論的束縛，但據信 GalNAc 與肝細胞上的脫唾液酸糖蛋

白受體結合，從而促進 siRNA 靶向感染 HBV 的肝細胞。siRNA 進入感染的肝細胞，並通過 RNA 干擾現象刺激 HBV 基因轉錄物的破壞。

【0182】 在本揭示的這一方面的實踐中有用的 GalNAc-siRNA 綴合物的實例在公開的國際申請 PCT/CA2017/050447（2017 年 10 月 19 日公開的 PCT 申請公開號 WO/2017/177326）中闡述，其藉由引用以其整體併入本文。

（h）治療疫苗

【0183】 在某些實施方式中，治療疫苗的施用在實踐本揭示以用於治療受試中的病毒性疾病是有用的。在某些實施方式中，病毒性疾病是肝炎病毒。在某些實施方式中，肝炎病毒是選自 B 型肝炎病毒（HBV）和 D 型肝炎病毒（HDV）中的至少一種。在某些實施方式中，受試者是人類。

【0184】 例如，可以使用適當的方法計算協同效應如，如，例如 Sigmoid-E_{max} 方程（Holford & Scheiner, 1981, Clin. Pharmacokinet. 6:429-453），Loewe Additivity 方程（Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326）和中效方程（Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55）。本文中其它部分提及的每個方程均可應用於實驗數據以生成相應的圖，以幫助評估藥物組合的影響。與本文其它部分提及的方程相關聯的對應的圖分別為濃度-效應曲線、等效線圖解法曲線和組合指數曲線。

合成

【0185】 本揭示進一步提供了製備本揭示的化合物的方法。本教導的化合物可以通過使用本領域技術人員已知的標準合成方法和程序，根據本文概述的程序，由商業上可獲得的起始原料、文獻中已知的化合物、或容易製備的中間體製備。可從相關的科學文獻或從本領域的標準教科書中容易地獲得用於製備有機分子以及官能團轉化和操縱的標準合成方法和程序。

【0186】 應當理解，除非另有說明，在給出典型的或優選的工藝條件（即，反應溫度、時間、反應物的莫耳比、溶劑、壓力等）的情況下，也可以使用其它工藝條件。最佳反應條件可以隨所使用的特定反應物或溶劑而變化，但是這種條件可以由本領域技術人員通過常規優化程序來確定。有機合成領域的技術人員將認識到，出於優化本文所述化合物的形成的目的，可以改變所呈現的合成步驟的性質和順序。

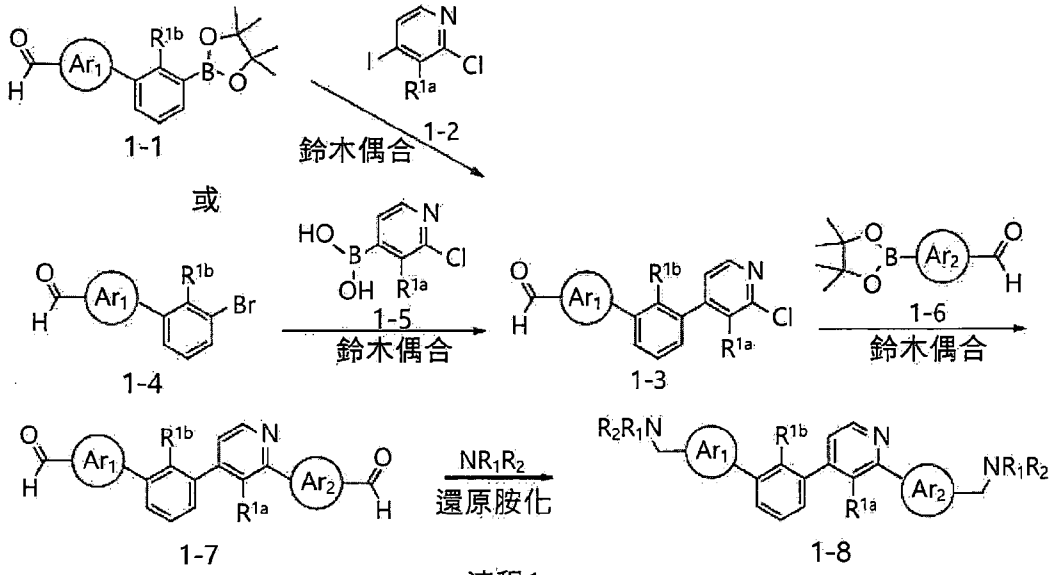
【0187】 可以根據本領域中已知的任何合適的方法來監測本文描述的過程。例如，產物形成可以通過光譜方法（spectroscopic means），如核磁共振光譜法（例如，^{1}H 或 ^{13}C）、紅外光譜法、分光光度法（例如，紫外可見）、質譜法，或通過層析法如高效液相層析法（HPLC）、氣相層析法（GC）、凝膠滲透層析法（GPC）、或薄層層析法（TLC）來監測。

【0188】 化合物的製備可以涉及各種化學基團的保護和脫保護。保護和脫保護的需要以及合適保護基團的選擇可以由本領域技術人員容易地確定。保護基團化學可以在例如 Greene 等人, Protective Groups in Organic Synthesis, 第 2 版（Wiley&Sons, 1991）中找到，出於所有目的藉由引用將其全部公開內容併入本文。

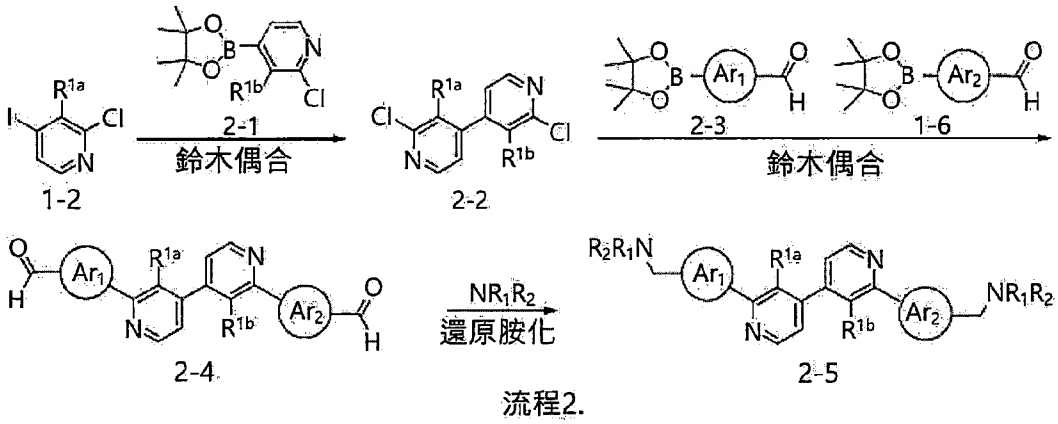
【0189】 本文所述的反應或方法可以在有機合成領域的技術人員可以容易選擇的合適溶劑中進行。在進行反應的溫度下，即在溶劑的冷凍溫度至溶劑的沸騰溫度的範圍內的溫度下，合適的溶劑通常基本上不與反應物、中間體、及/或產物反應。給定的反應可以在一種溶劑或多於一種溶劑的混合物中進行。取決於特定的反應步驟，可以選擇用於特定反應步驟的合適溶劑。

【0190】 式(I)化合物可以例如根據流程 1-55 中概述的合成方法來製備，其中 Ar_1 和 Ar_2 各自獨立地選自可選擇經取代的 C_6-C_{10} 芳基和可選擇經取代的 C_4-C_{10} 雜芳基；R^1、R^2、R^3、R^4、和 R^7 各自獨立地選自 H、可選擇經取代的 C_1-C_6 烷基、可選擇經取代的 C_3-C_8 環烷基、可選擇經取代的 C_1-C_3 烷氧基、可選擇經取代的 C_1-C_3 鹵代烷基、和可選

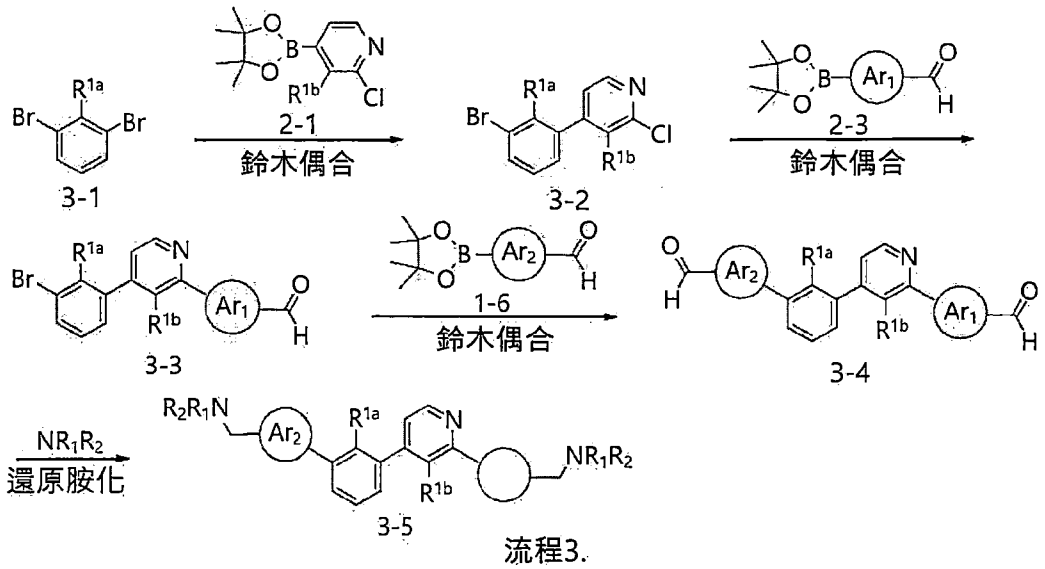
擇經取代的 C_1-C_3 鹵代烷氧基，或者可以包含本揭示任意實施方式中另外公開的任意取代基；Z 是 N 或 $C(R^{V10})$；並且 R^{1a}、R^{1b} 和 Y 是在本揭示範圍內定義的。



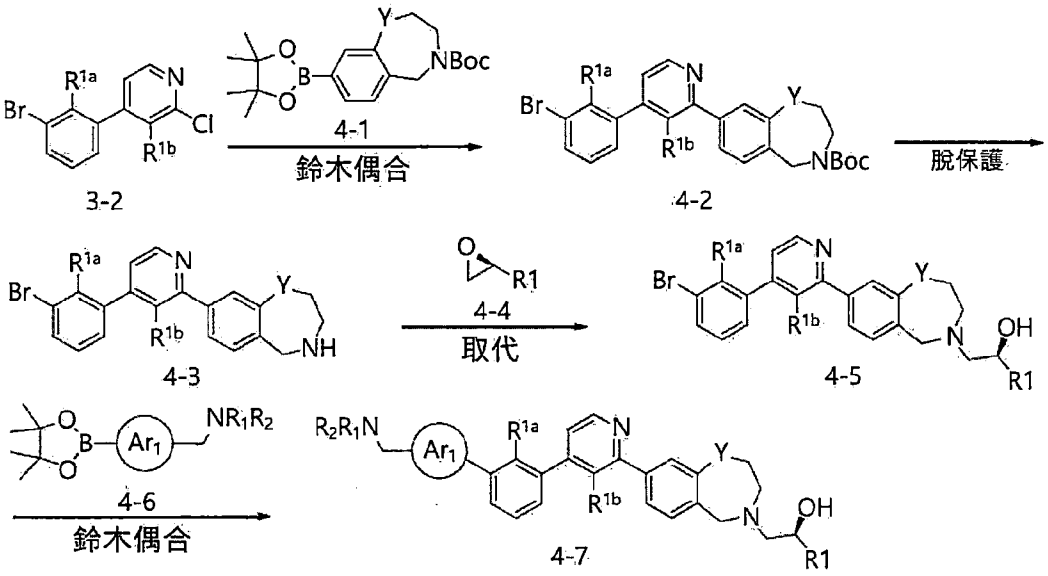
流程1.



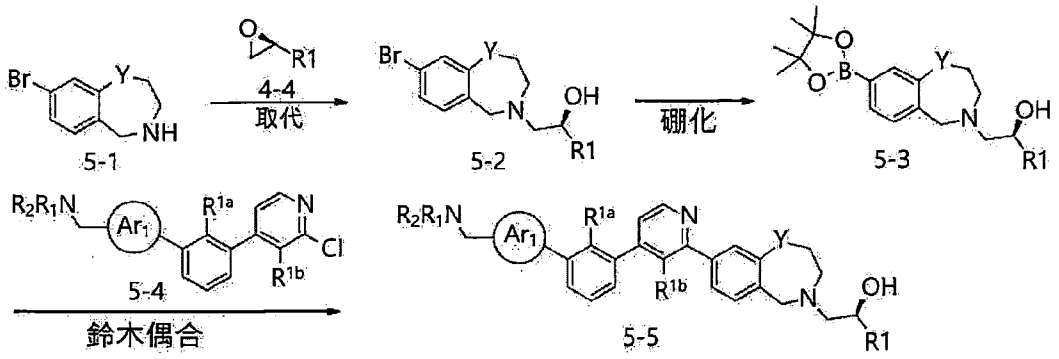
流程2.


3-1
2-1
鈴木偶合
3-2
2-3
鈴木偶合
3-3
1-6
鈴木偶合
3-4
NR1R2
還原胺化
3-5

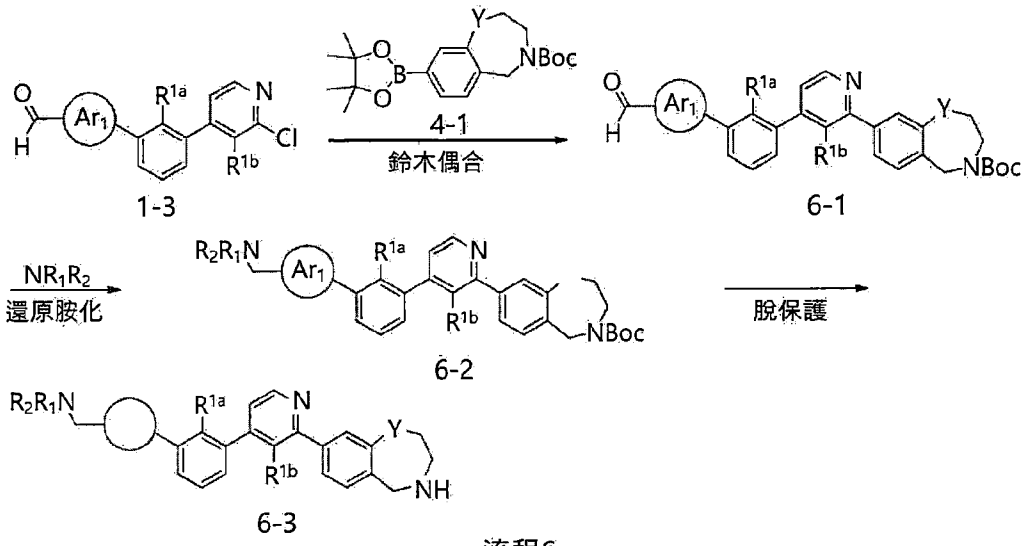
流程3.


3-2
4-1
鈴木偶合
4-2
脫保護
4-3
4-4
取代
4-5
4-6
鈴木偶合
4-7

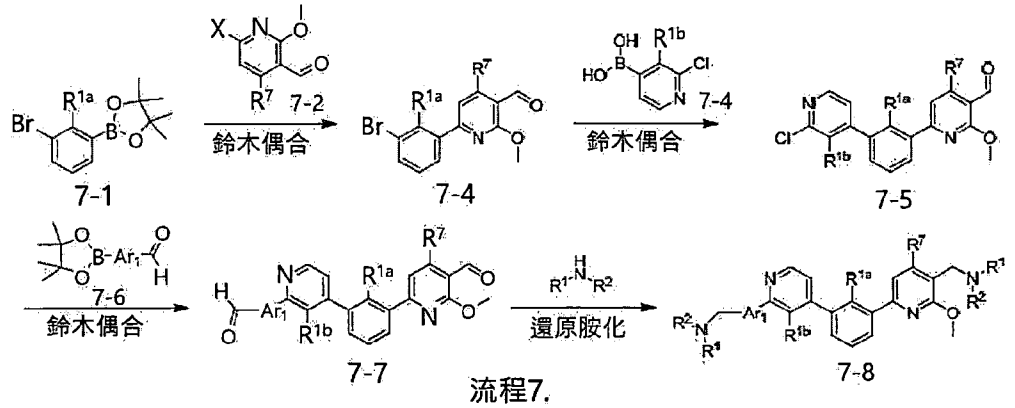
流程4.


4-4
取代
硼化
鈴木偶合
5-1
5-2
5-3
5-4
5-5

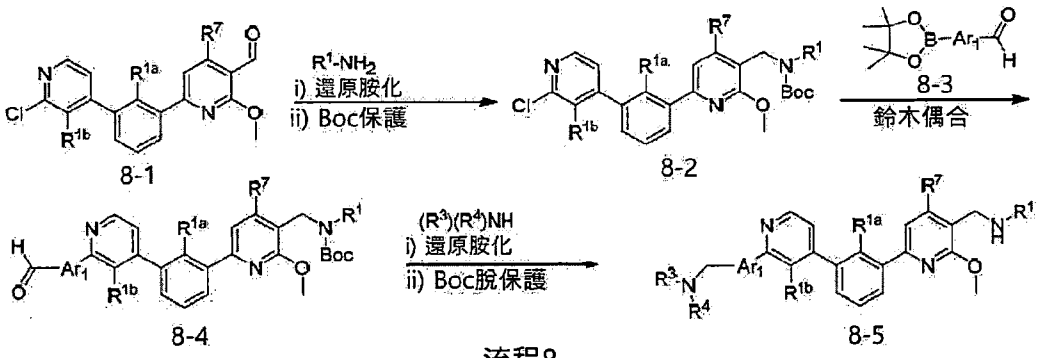
流程5.


4-1
鈴木偶合
1-3
6-1
NR1R2
還原胺化
脫保護
6-2
6-3

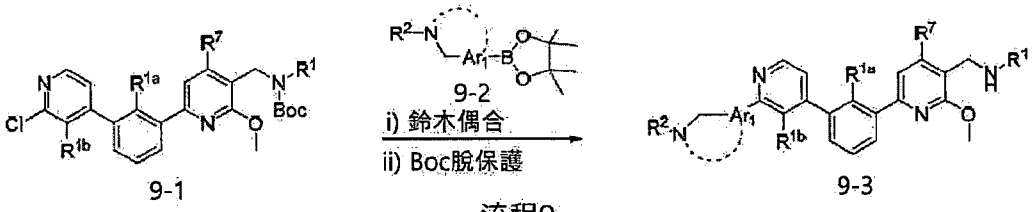
流程6.


7-2
鈴木偶合
7-4
鈴木偶合
7-1
7-4
7-5
7-6
鈴木偶合
還原胺化
7-7
7-8

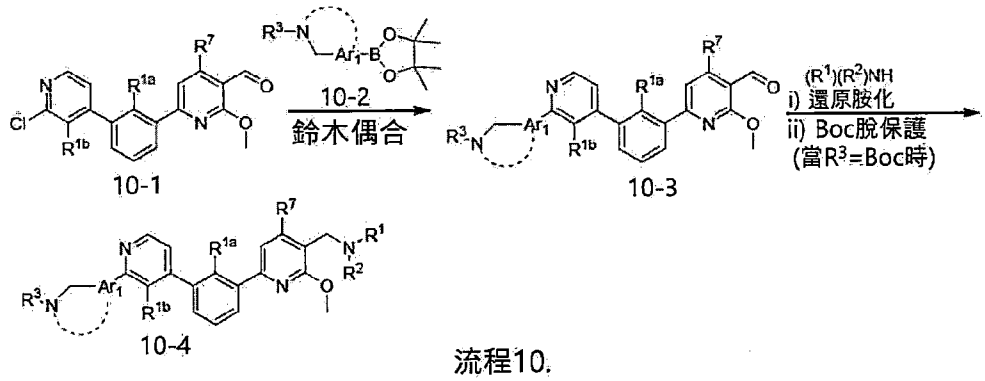
流程7.


R1-NH2
i) 還原胺化
ii) Boc保護
8-3
鈴木偶合
8-1
8-2
(R3)(R4)NH
i) 還原胺化
ii) Boc脫保護
8-4
8-5

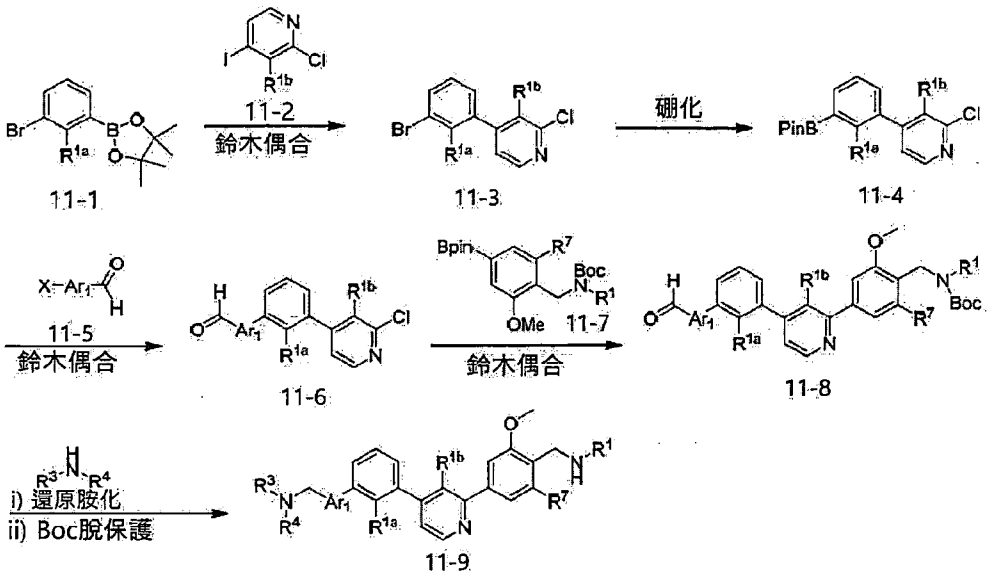
流程8.


9-2
i) 鈴木偶合
ii) Boc脫保護
9-1
9-3

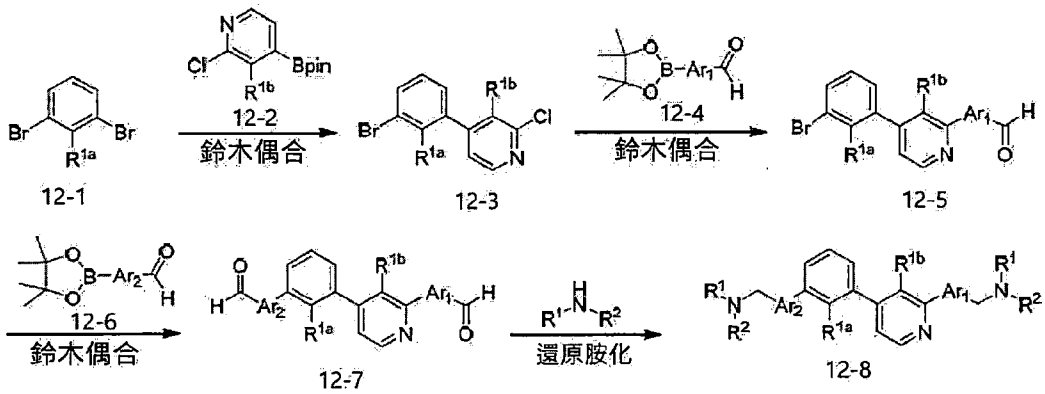
流程9.


10-2
鈴木偶合
(R1)(R2)NH
i) 還原胺化
ii) Boc脫保護
(當R3=Boc時)
10-1
10-3
10-4

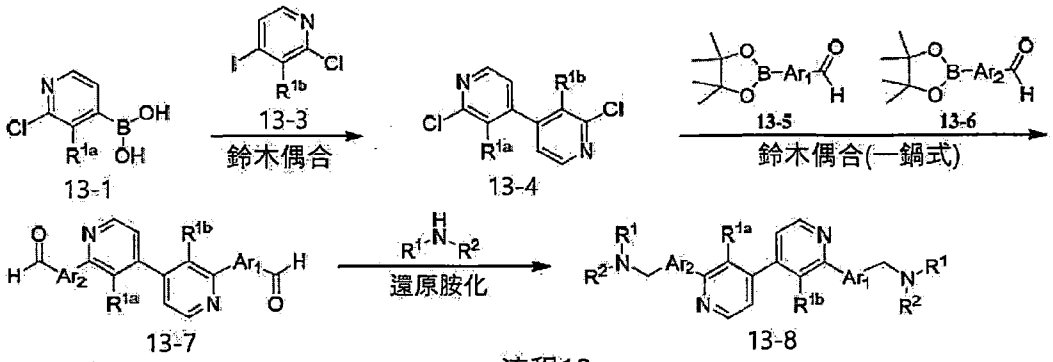
流程10.


11-1
11-2
鈴木偶合
11-3
硼化
11-4
11-5
鈴木偶合
11-6
11-7
鈴木偶合
11-8
i) 還原胺化
ii) Boc脫保護
11-9

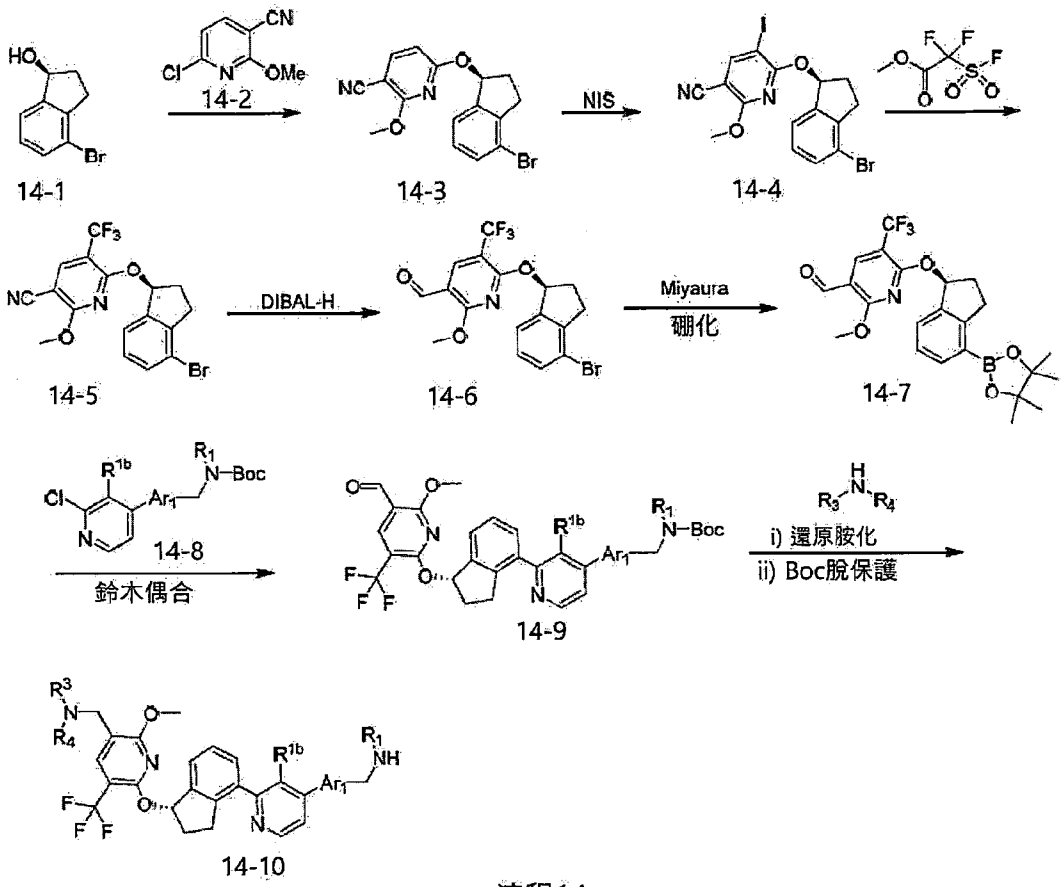
流程11.


12-1
12-2
鈴木偶合
12-3
12-4
鈴木偶合
12-5
12-6
鈴木偶合
12-7
還原胺化
12-8

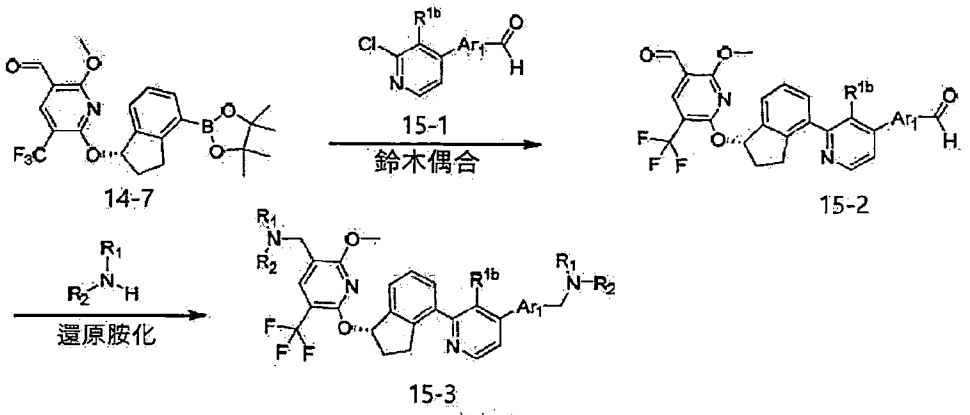
流程12.


13-1
13-3
鈴木偶合
13-4
13-5
13-6
鈴木偶合(一鍋式)
13-7
還原胺化
13-8

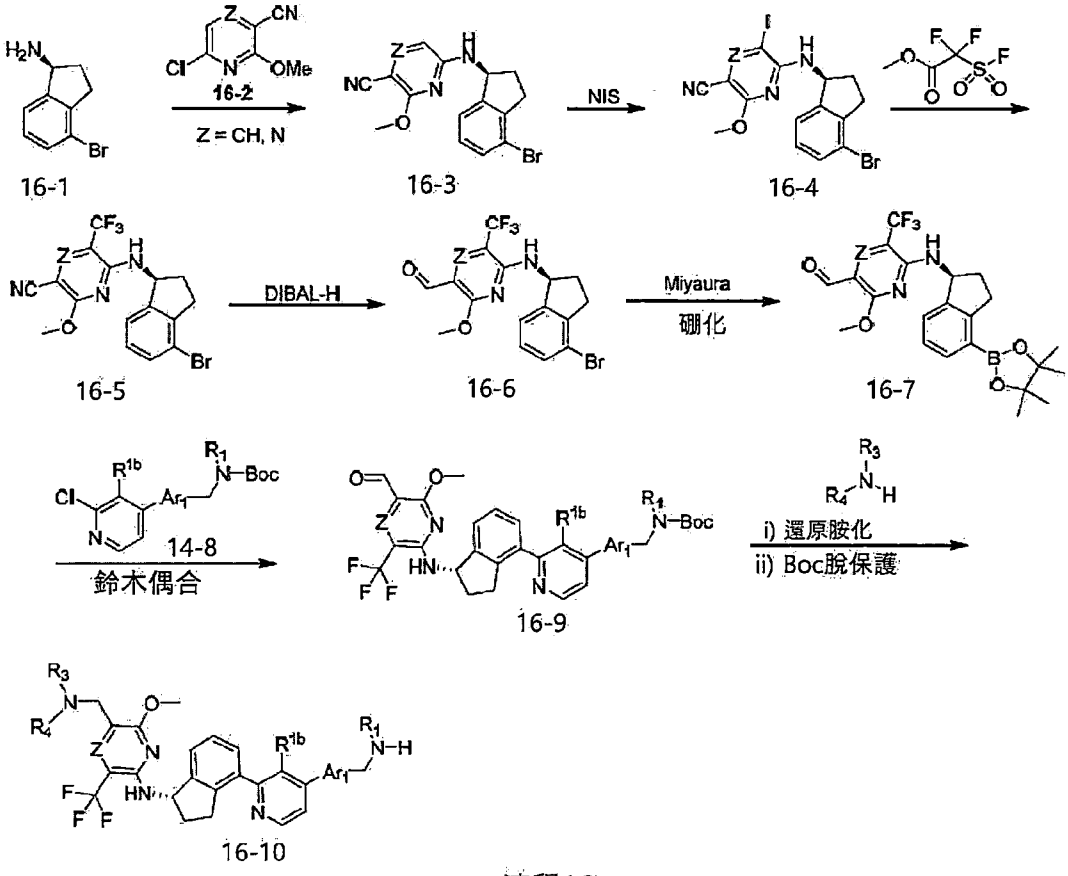
流程13.


14-1
14-2
14-3
NIS
14-4
14-5
DIBAL-H
14-6
Miyaura
硼化
14-7
14-8
鈴木偶合
14-9
i) 還原胺化
ii) Boc脫保護
14-10

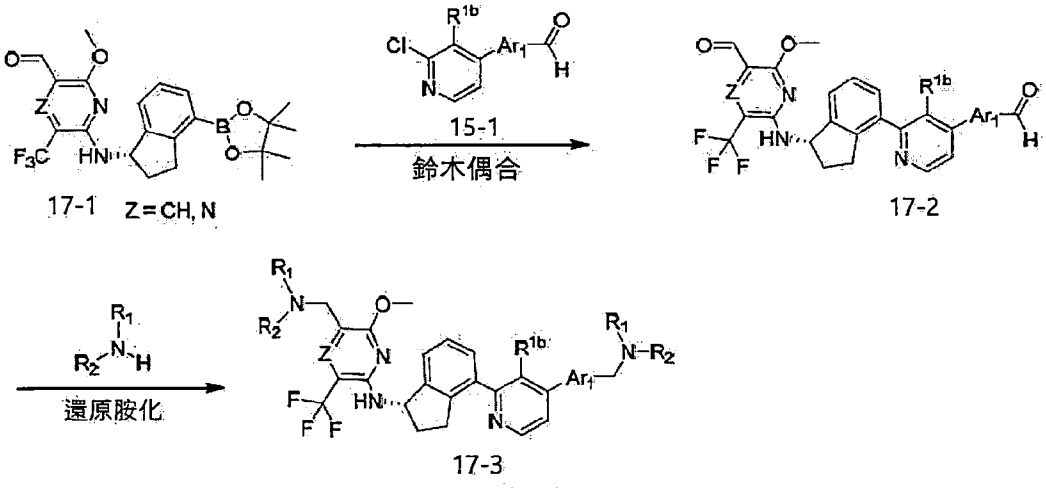
流程14.


14-7
15-1
鈴木偶合
15-2
還原胺化
15-3

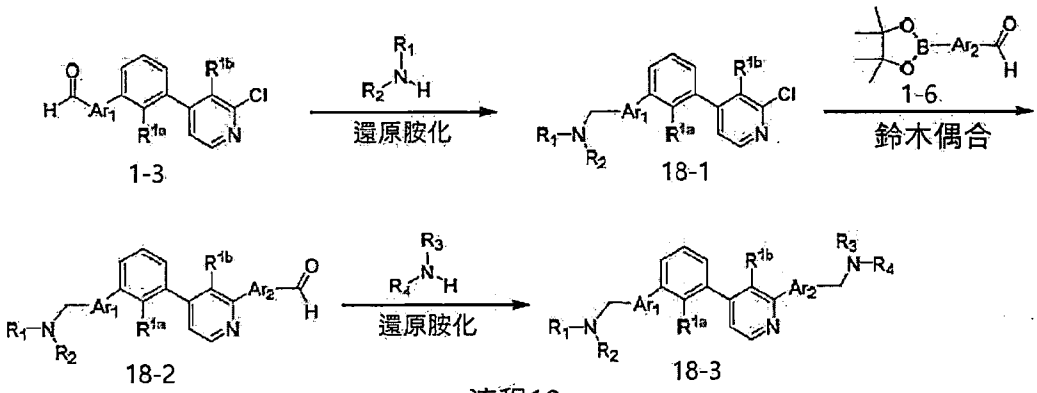
流程15.


16-1
16-2
Z = CH, N
16-3
NIS
16-4
16-5
DIBAL-H
16-6
Miyaura
硼化
16-7
14-8
鈴木偶合
16-9
i) 還原胺化
ii) Boc脫保護
16-10

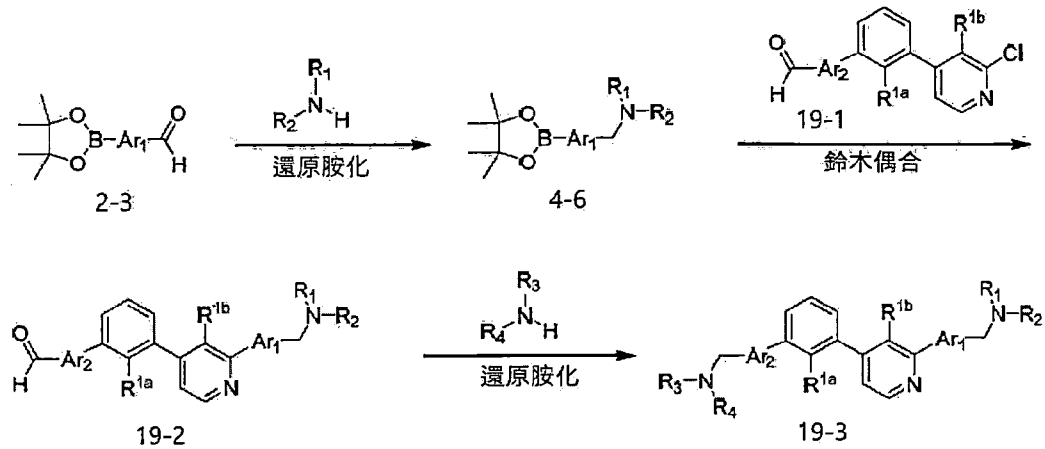
流程16.



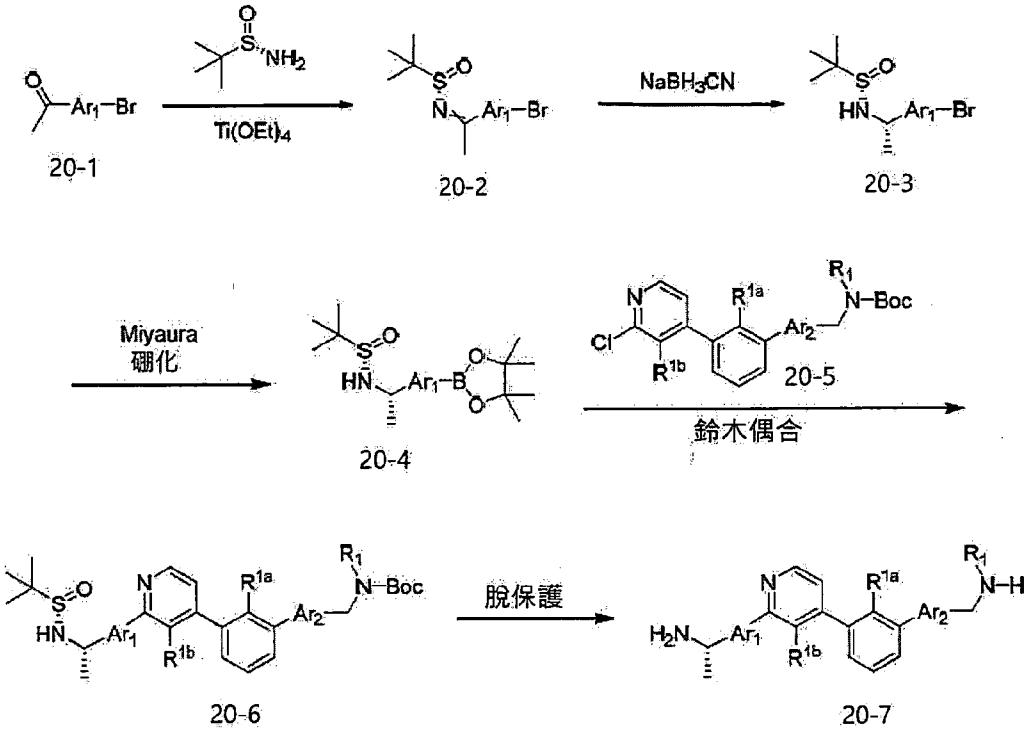
流程17.



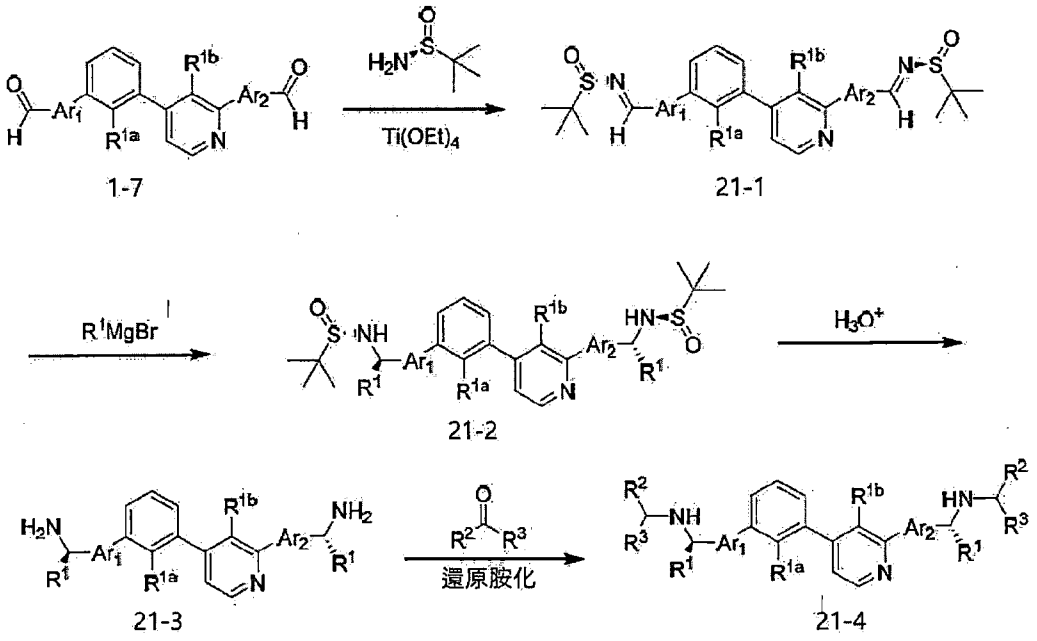
流程18.



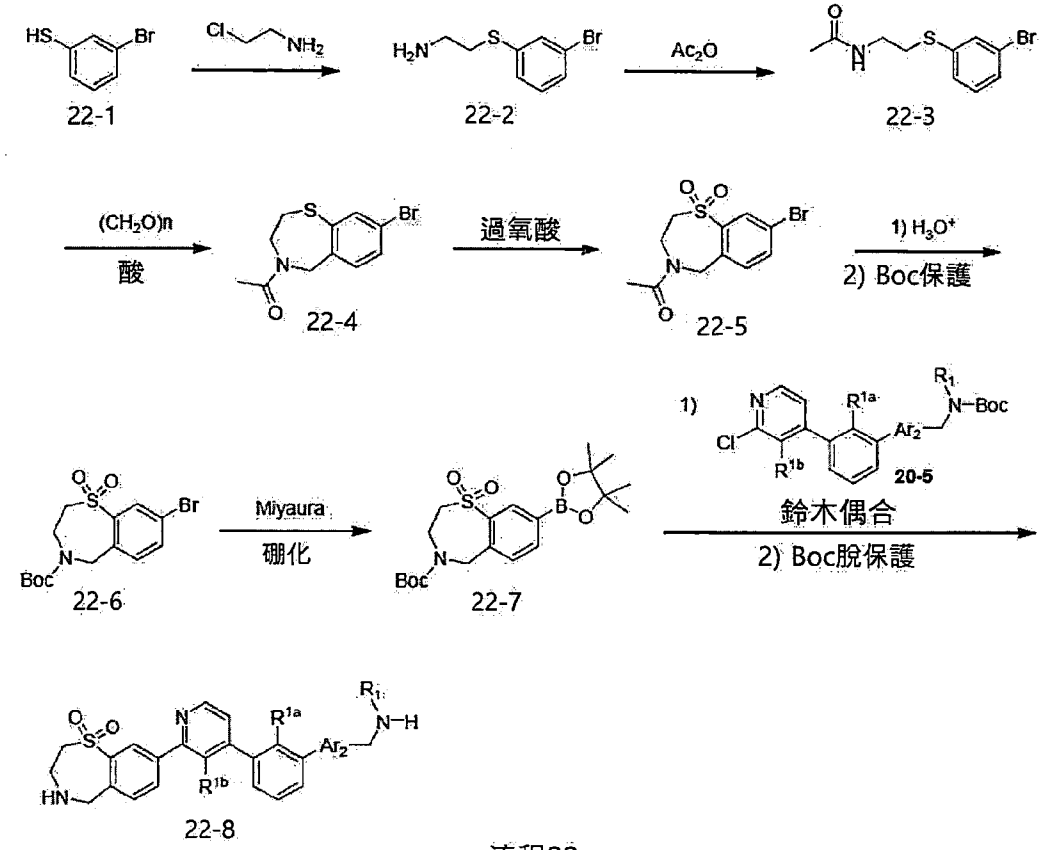
流程19.


20-1
Ti(OEt)4
20-2
NaBH3CN
20-3
Miyaura
硼化
20-4
20-5
鈴木偶合
20-6
脫保護
20-7

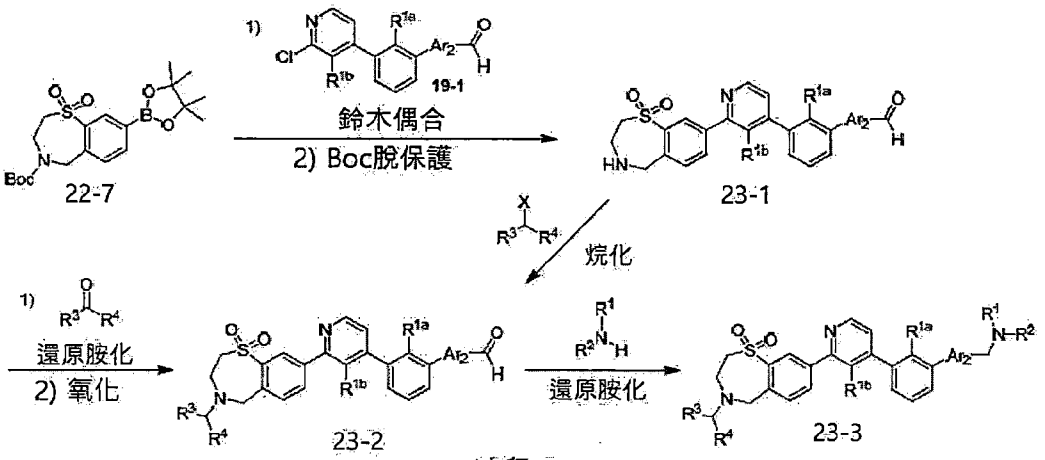
流程20.


1-7
Ti(OEt)4
21-1
R1MgBr
21-2
H3O+
還原胺化
21-3
21-4

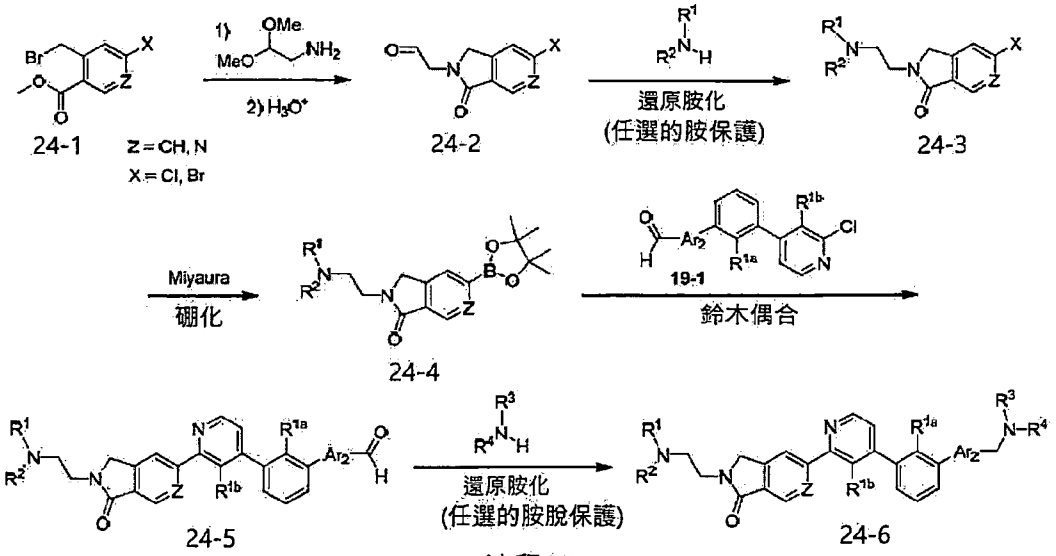
流程21.


22-1
22-2
22-3
(CH2O)n
酸
22-4
過氧酸
22-5
1) H3O+
2) Boc保護
22-6
Miyaura
硼化
22-7
1)
20-5
鈴木偶合
2) Boc脫保護
22-8

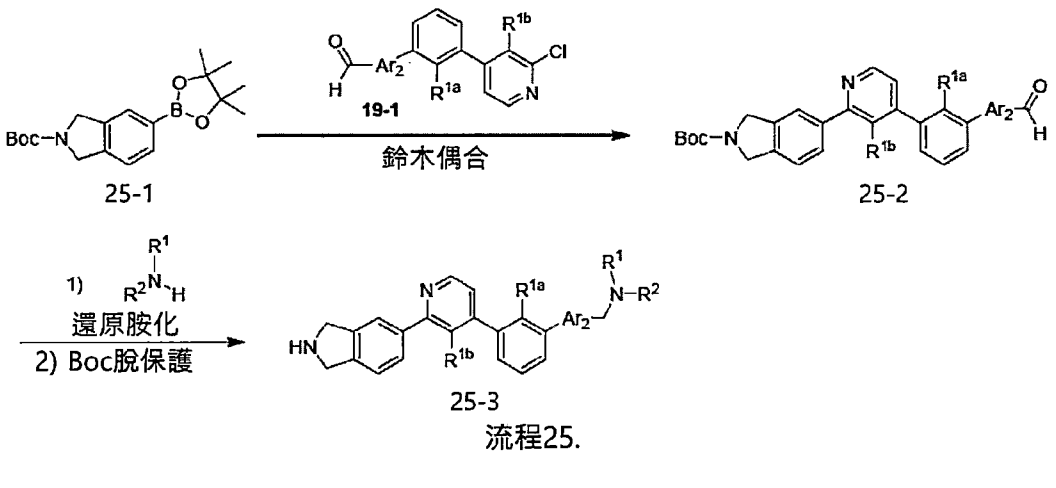
流程22.


22-7
1)
19-1
鈴木偶合
2) Boc脫保護
23-1
烷化
1)
還原胺化
2) 氧化
23-2
還原胺化
23-3

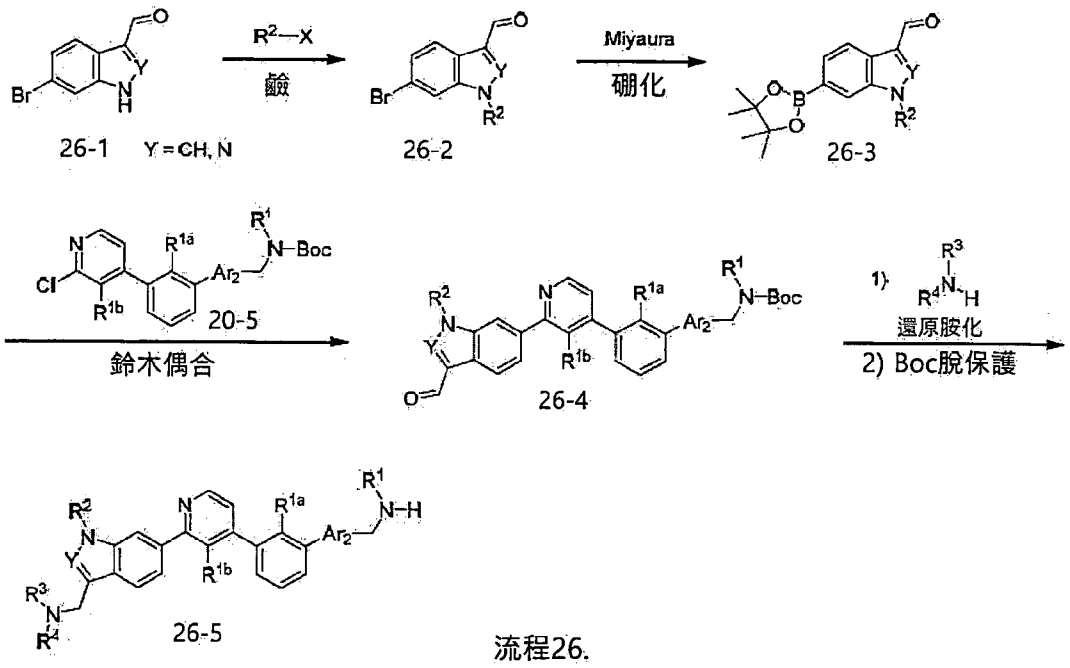
流程23.


24-1
Z = CH, N
X = Cl, Br
1)
2) H3O+
24-2
還原胺化
(任選的胺保護)
24-3
Miyaura
硼化
24-4
19-1
鈴木偶合
24-5
還原胺化
(任選的胺脫保護)
24-6

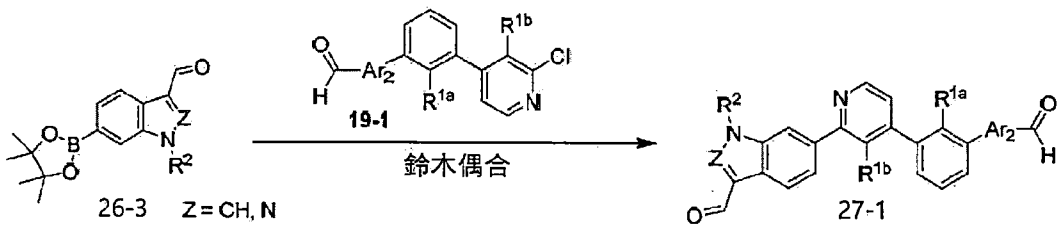
流程24.


Boc-N
25-1
19-1
鈴木偶合
25-2
1)
還原胺化
2) Boc脫保護
25-3

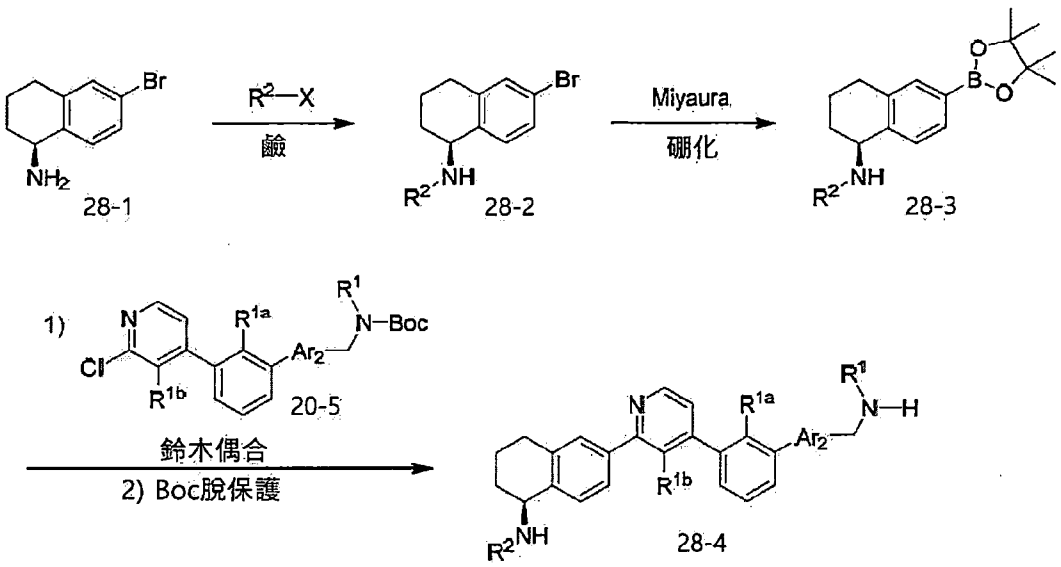
流程25.


26-1 Y = CH, N
鹼
26-2
Miyaura
硼化
26-3
20-5
鈴木偶合
26-4
還原胺化
2) Boc脫保護
26-5

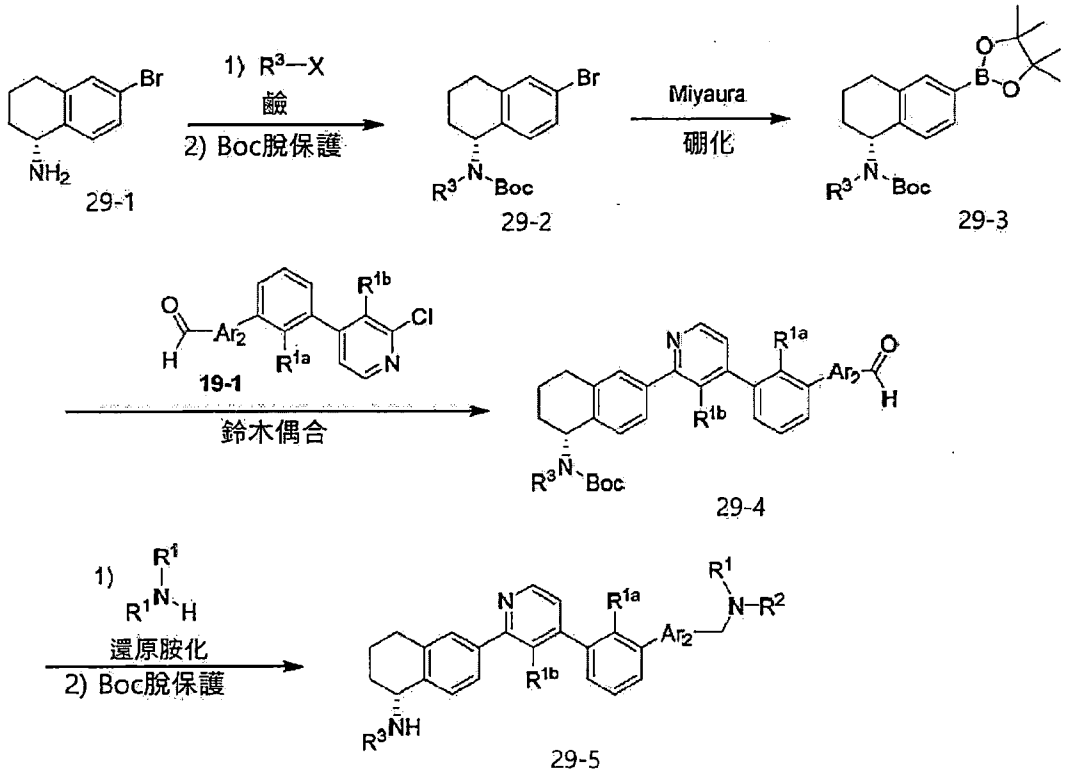
流程26.


26-3 Z = CH, N
19-1
鈴木偶合
27-1
還原胺化
27-2

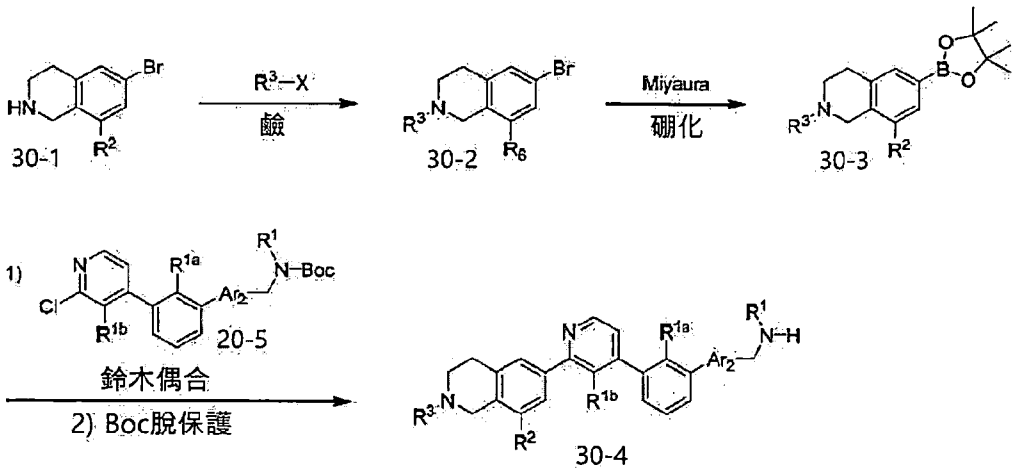
流程27.


Br
NH2
28-1
R2—X
鹼
Br
R2NH
28-2
Miyaura
硼化
O
B
O
R2NH
28-3
1)
N
Cl
R1b
R1a
Ar2
R1
N—Boc
20-5
鈴木偶合
2) Boc脫保護
R1
N—H
N
R1a
R1b
Ar2
R2NH
28-4

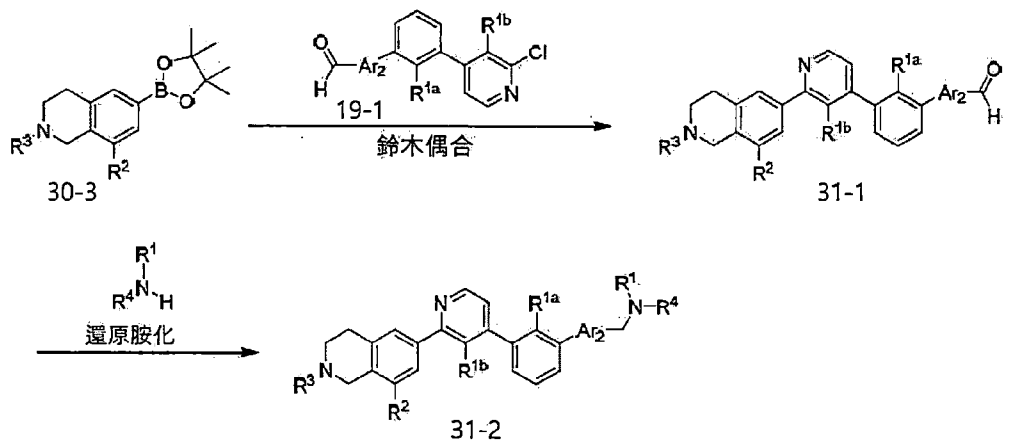
流程28.


Br
NH2
29-1
1) R3—X
鹼
2) Boc脫保護
Br
R3N
Boc
29-2
Miyaura
硼化
O
B
O
R3N
Boc
29-3
O
H
Ar2
R1a
R1b
Cl
N
19-1
鈴木偶合
N
R1a
R1b
Ar2
O
H
R3N
Boc
29-4
1)
R1
R1N
H
還原胺化
2) Boc脫保護
N
R1a
R1b
Ar2
R1
N—R2
R3NH
29-5

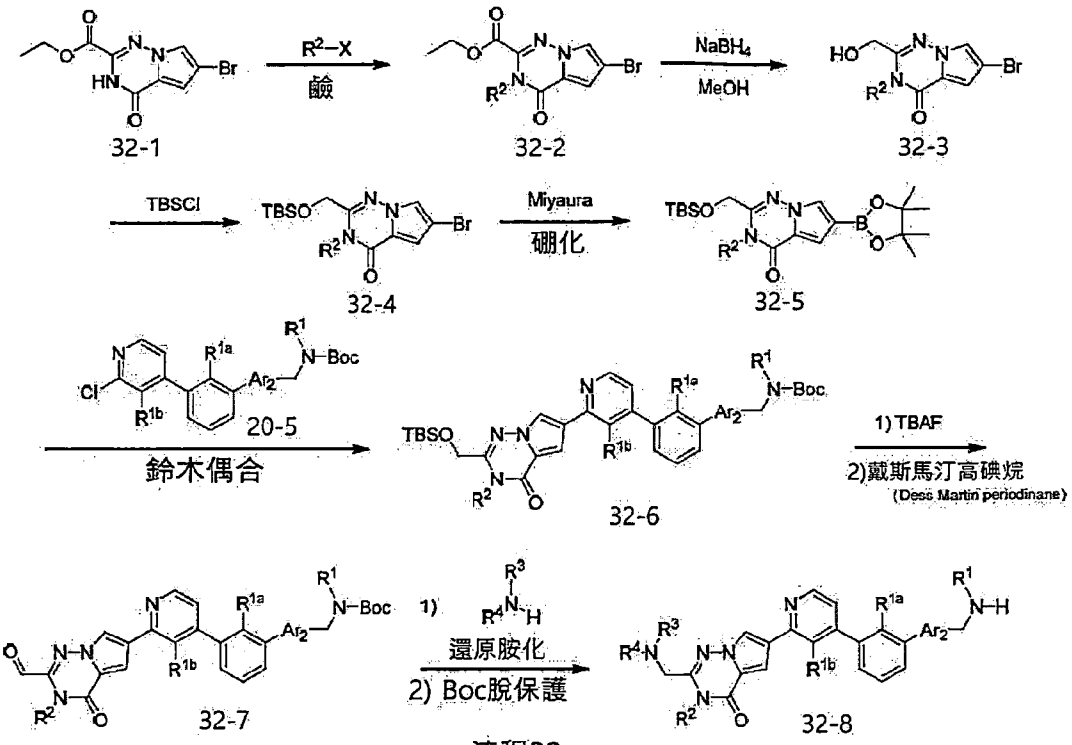
流程29.


30-1
R3—X
鹼
30-2
Miyaura
硼化
30-3
1)
20-5
鈴木偶合
2) Boc脫保護
30-4

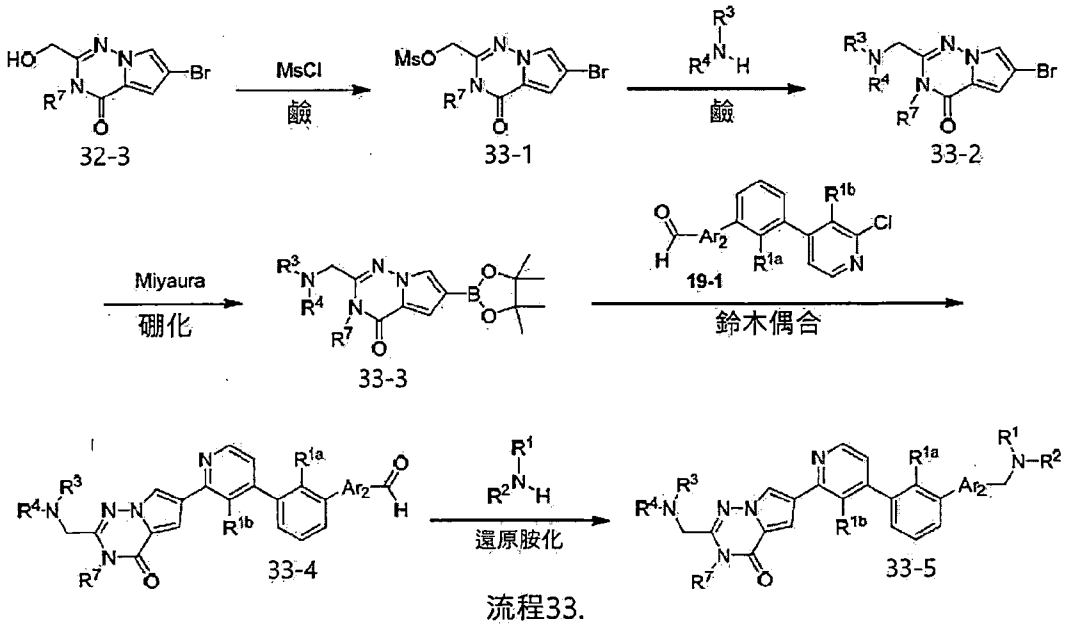
流程30.


30-3
19-1
鈴木偶合
31-1
還原胺化
31-2

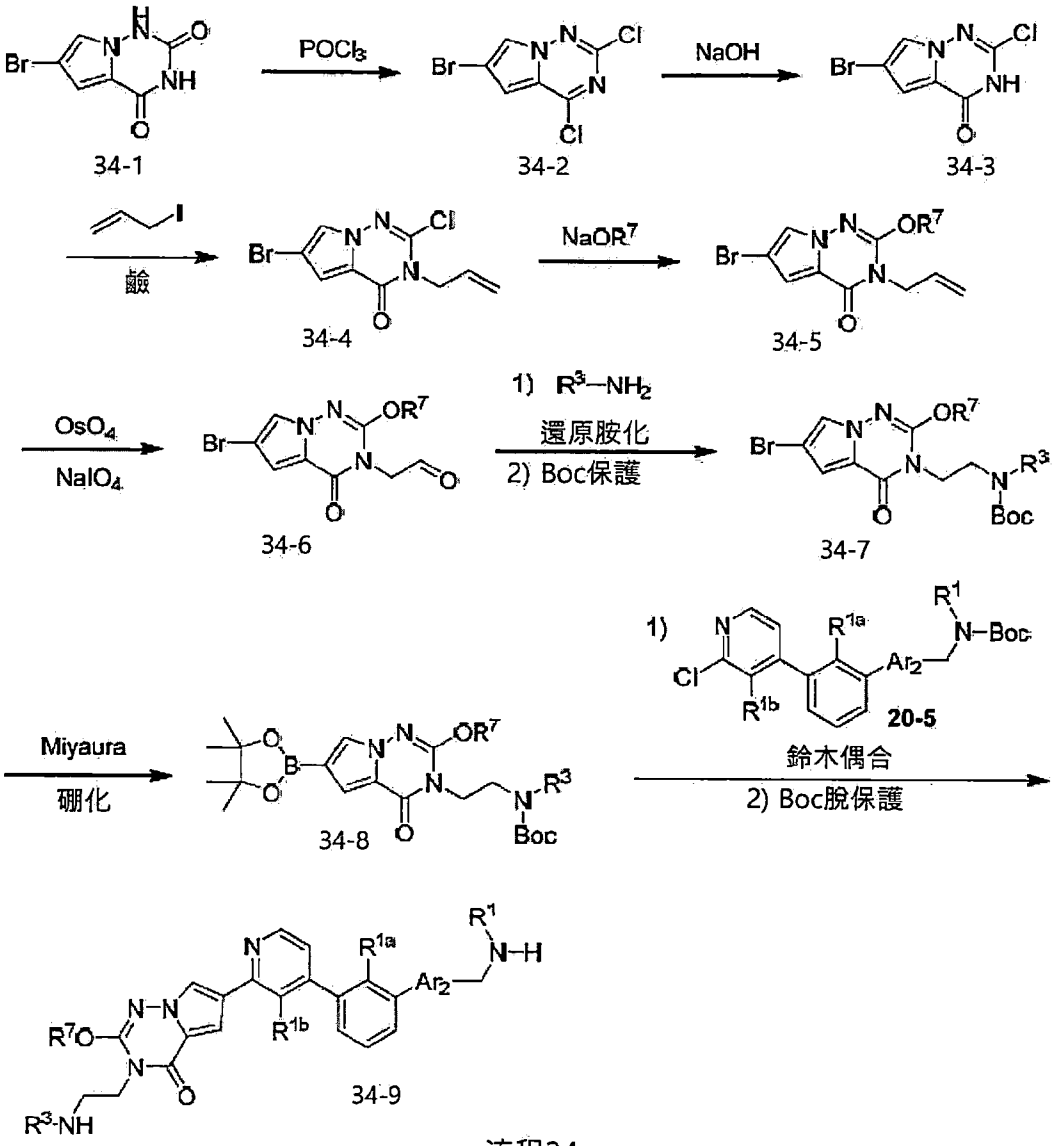
流程31.


32-1
R2–X
鹼
32-2
NaBH4
MeOH
32-3
TBSCl
32-4
Miyaura
硼化
32-5
20-5
鈴木偶合
32-6
1) TBAF
2)戴斯馬汀高碘烷
(Dess Martin periodinane)
32-7
1)
還原胺化
2) Boc脫保護
32-8

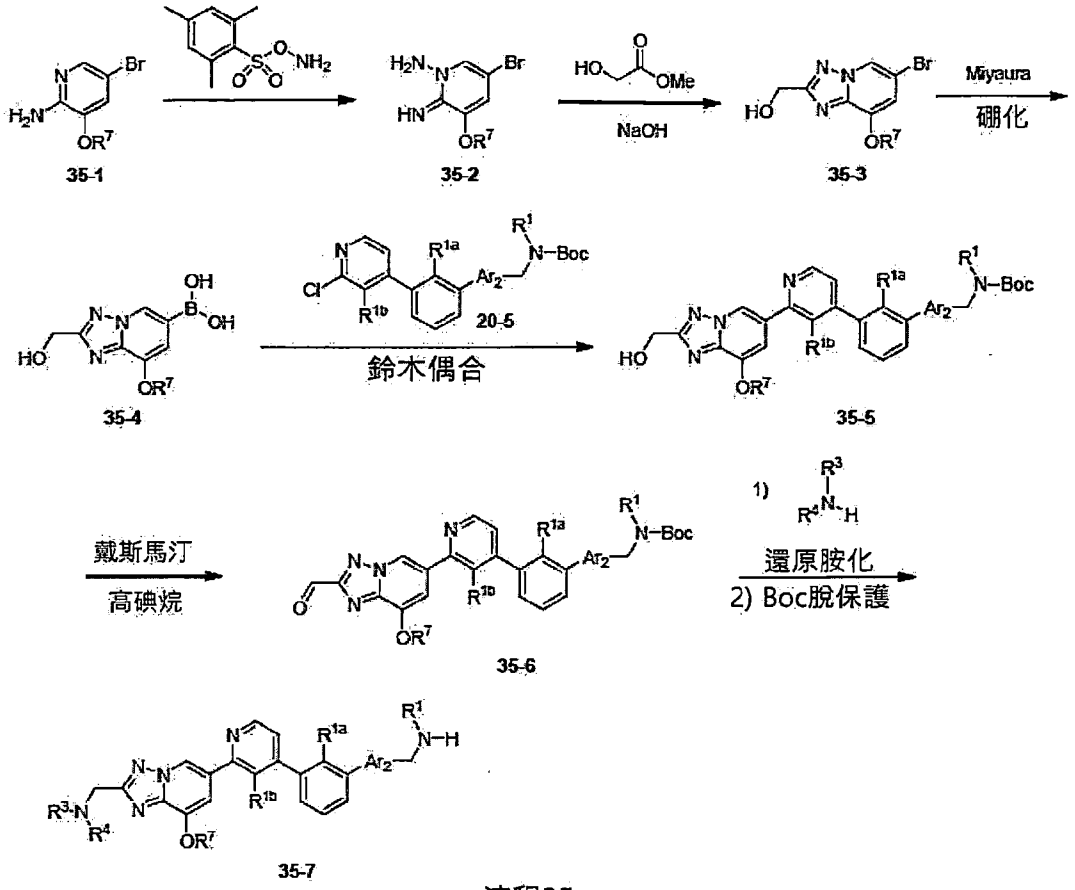
流程32.


32-3
MsCl
鹼
33-1
鹼
33-2
Miyaura
硼化
33-3
19-1
鈴木偶合
33-4
還原胺化
33-5

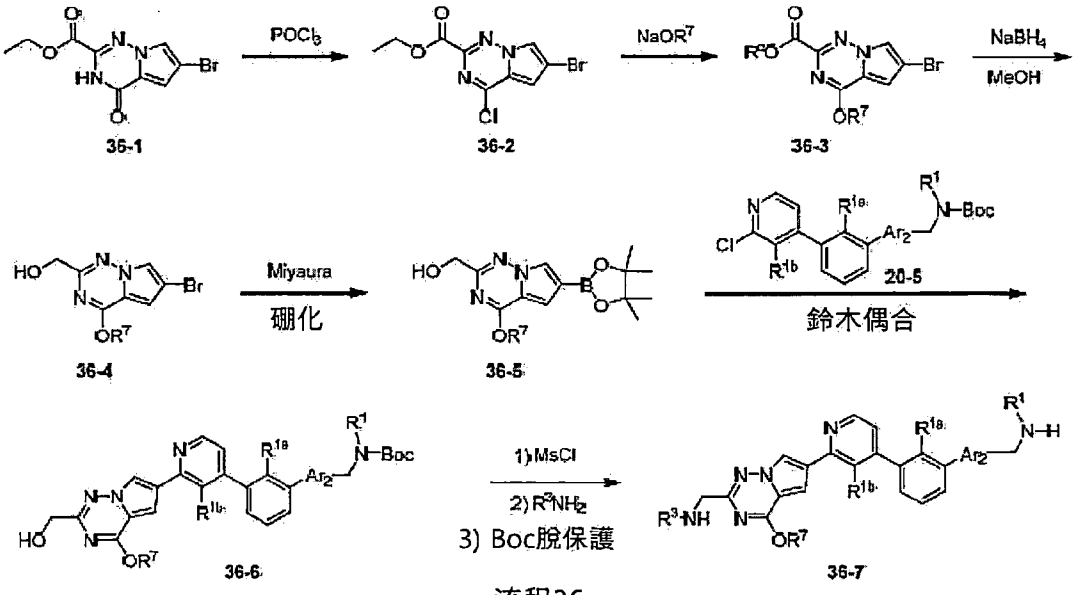
流程33.


POCl3
NaOH
34-1
34-2
34-3
鹼
NaOR7
34-4
34-5
OsO4
NaIO4
1) R3–NH2
還原胺化
2) Boc保護
34-6
34-7
Miyaura
硼化
34-8
1)
20-5
鈴木偶合
2) Boc脫保護
34-9

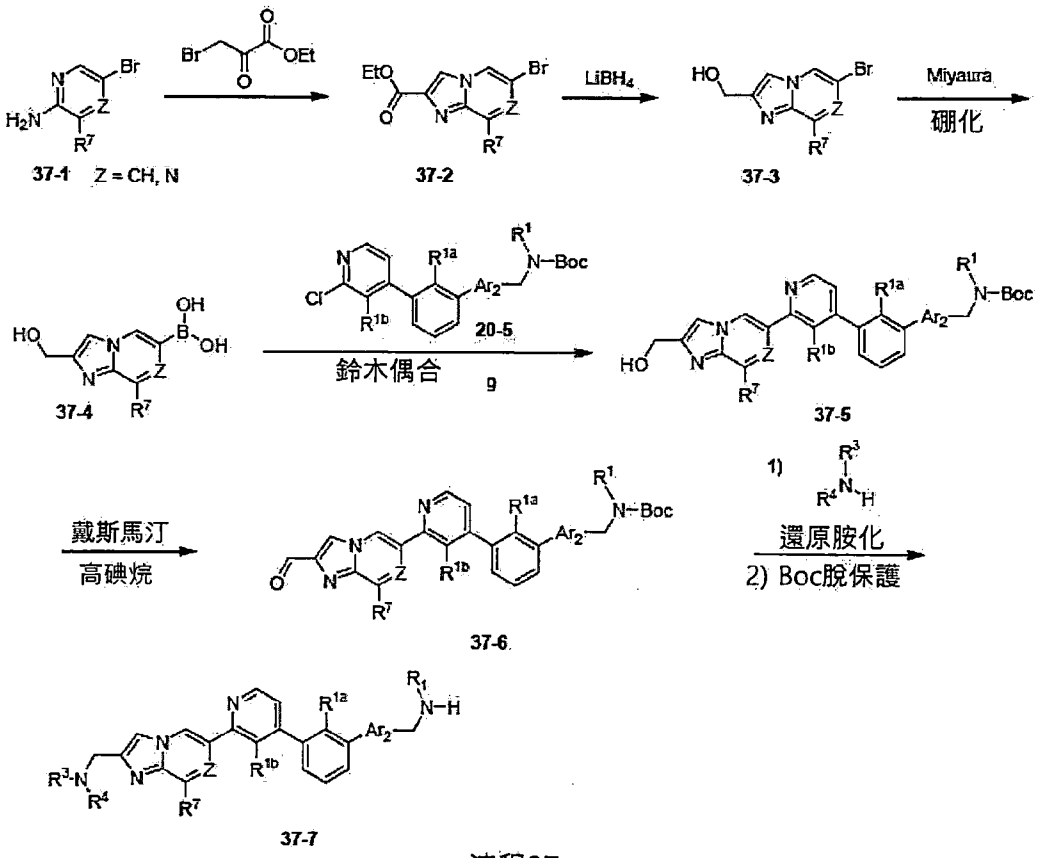
流程34.


35-1
35-2
35-3
Miyaura
硼化
NaOH
35-4
20-5
鈴木偶合
35-5
戴斯馬汀
高碘烷
35-6
1)
還原胺化
2) Boc脫保護
35-7

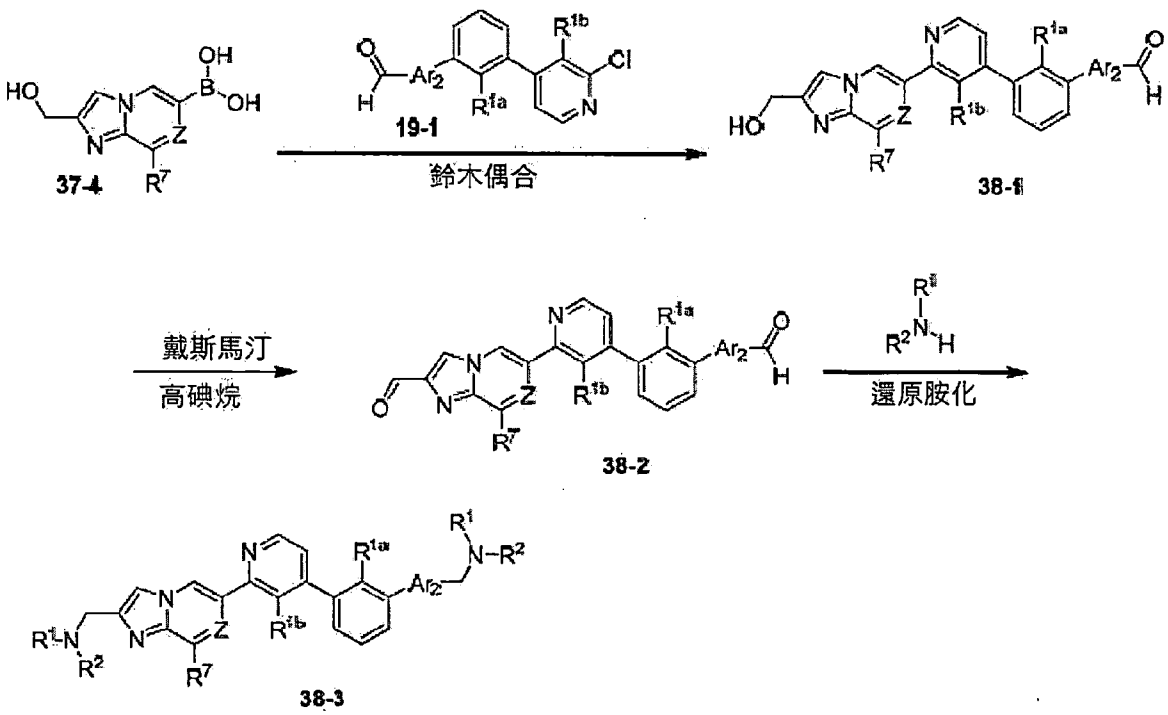
流程35.


POCl3
NaOR7
NaBH4
MeOH
36-1
36-2
36-3
Miyaura
硼化
36-4
36-5
20-5
鈴木偶合
1)MsCl
2)R3NH2
3) Boc脫保護
36-6
36-7

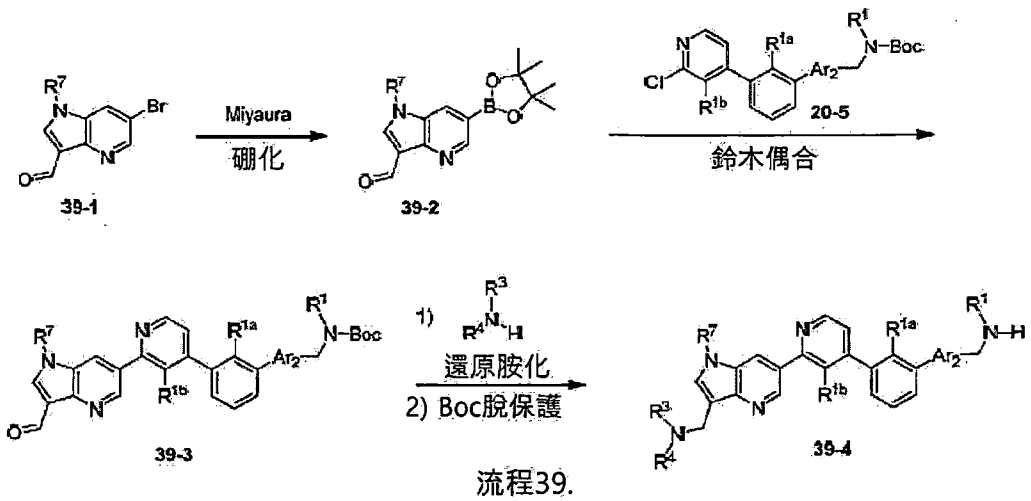
流程36.


37-1 Z = CH, N
37-2
37-3
37-4
20-5
鈴木偶合
9
37-5
戴斯馬汀
高碘烷
37-6
1)
還原胺化
2) Boc脫保護
37-7

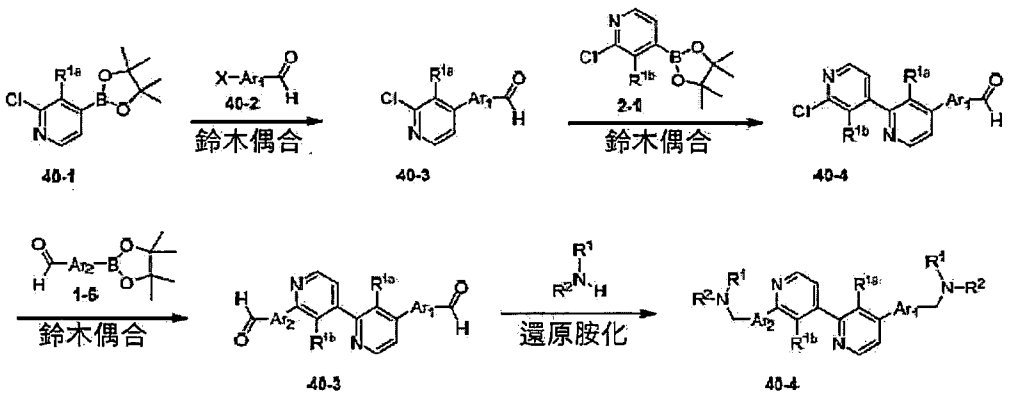
流程37.


37-4
19-1
鈴木偶合
38-1
戴斯馬汀
高碘烷
38-2
還原胺化
38-3

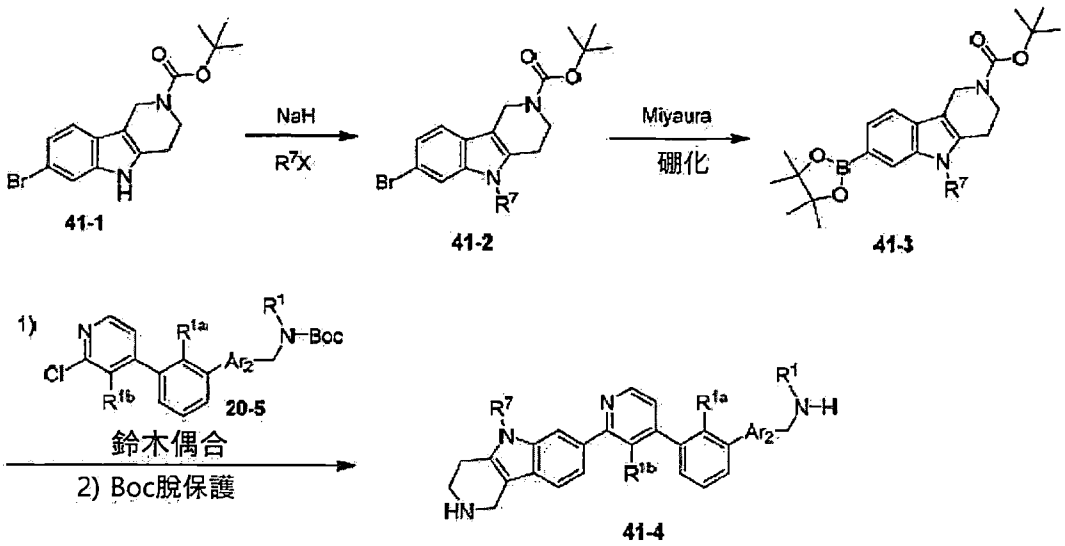
流程38.



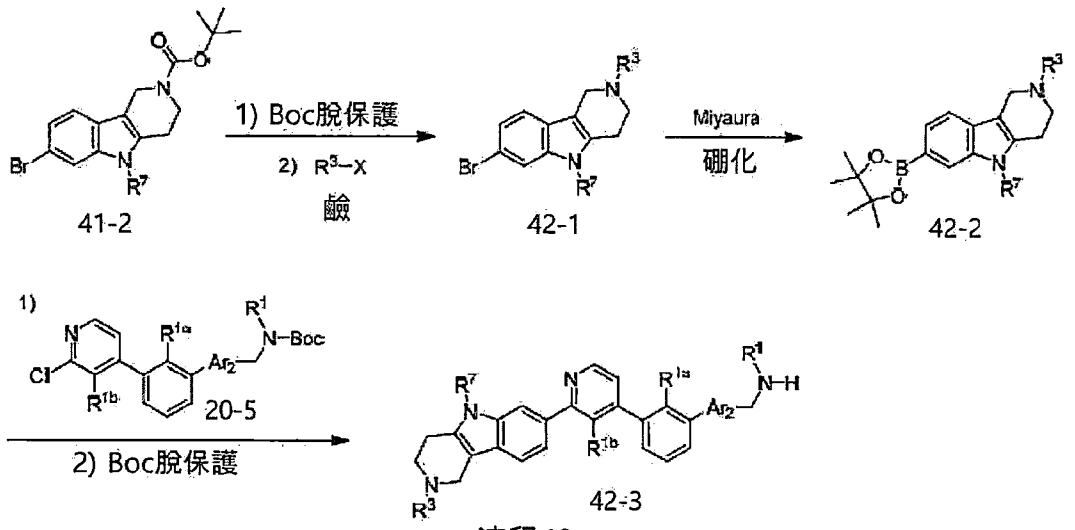
流程39.



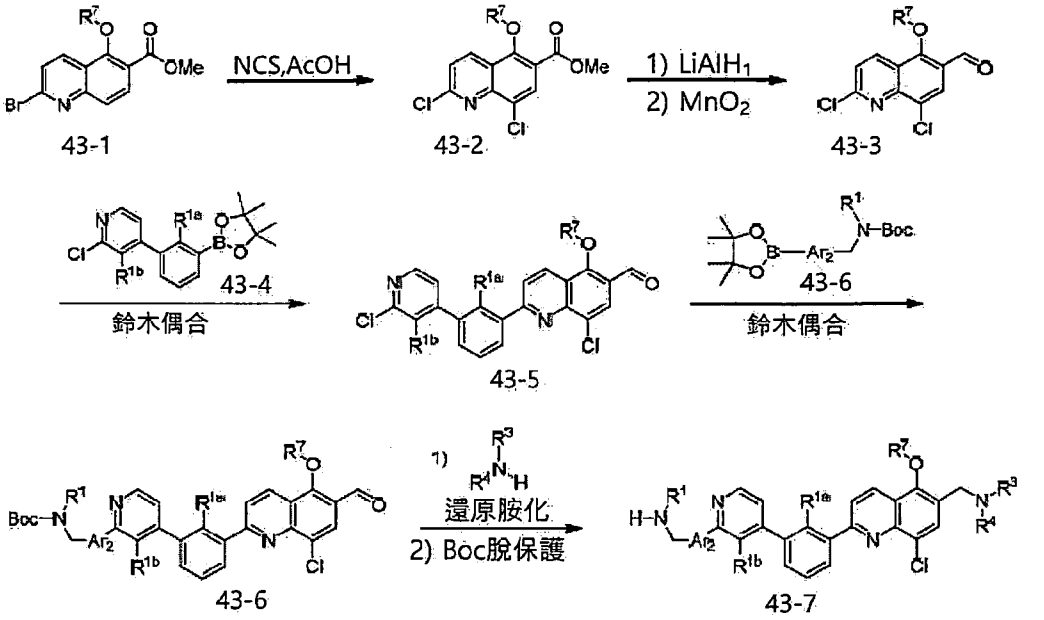
流程40.


NaH
R7X
Miyaura
硼化
41-1
41-2
41-3
1)
20-5
鈴木偶合
2) Boc脫保護
41-4

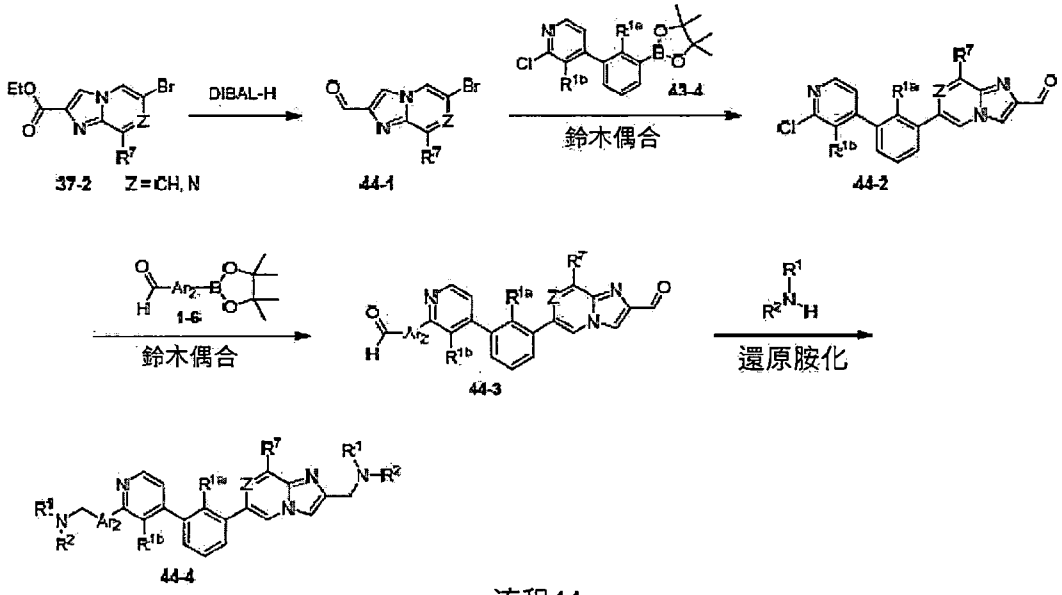
流程41.


1) Boc脫保護
2) R3–X
鹼
Miyaura
硼化
41-2
42-1
42-2
1)
20-5
2) Boc脫保護
42-3

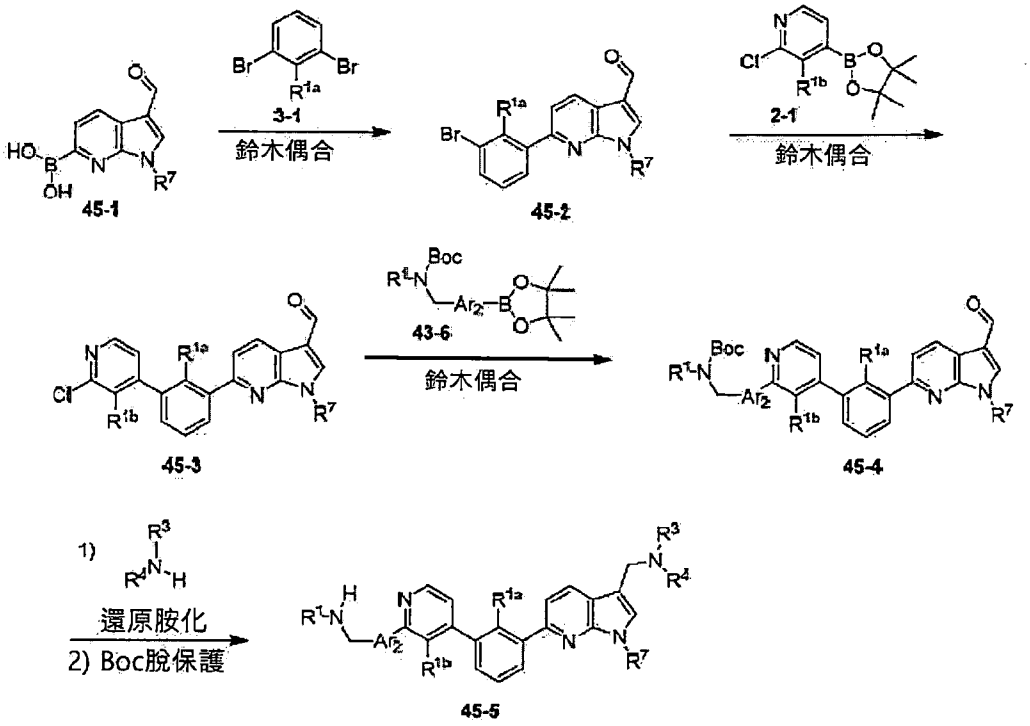
流程42.


NCS,AcOH
1) LiAlH1
2) MnO2
43-1
43-2
43-3
43-4
鈴木偶合
43-5
43-6
鈴木偶合
43-6
1)
還原胺化
2) Boc脫保護
43-7

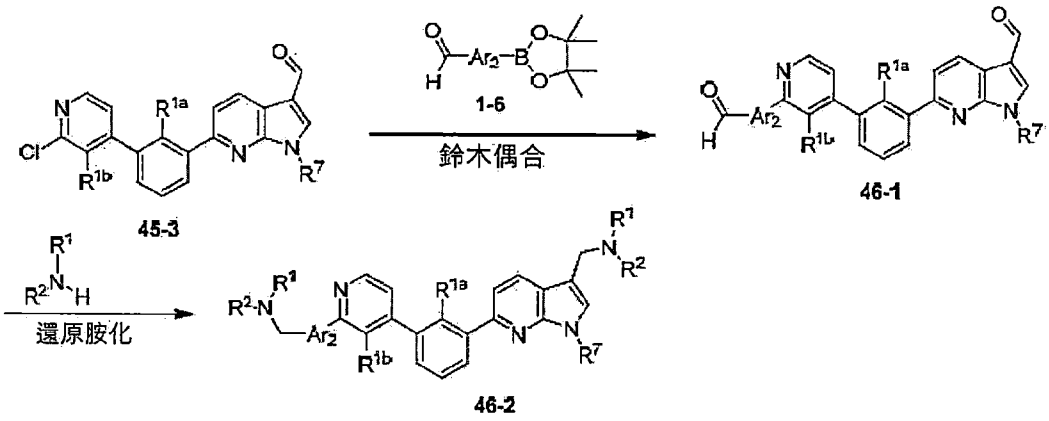
流程43.


DIBAL-H
37-2 Z=CH, N
44-1
43-4
鈴木偶合
44-2
1-6
鈴木偶合
44-3
還原胺化
44-4

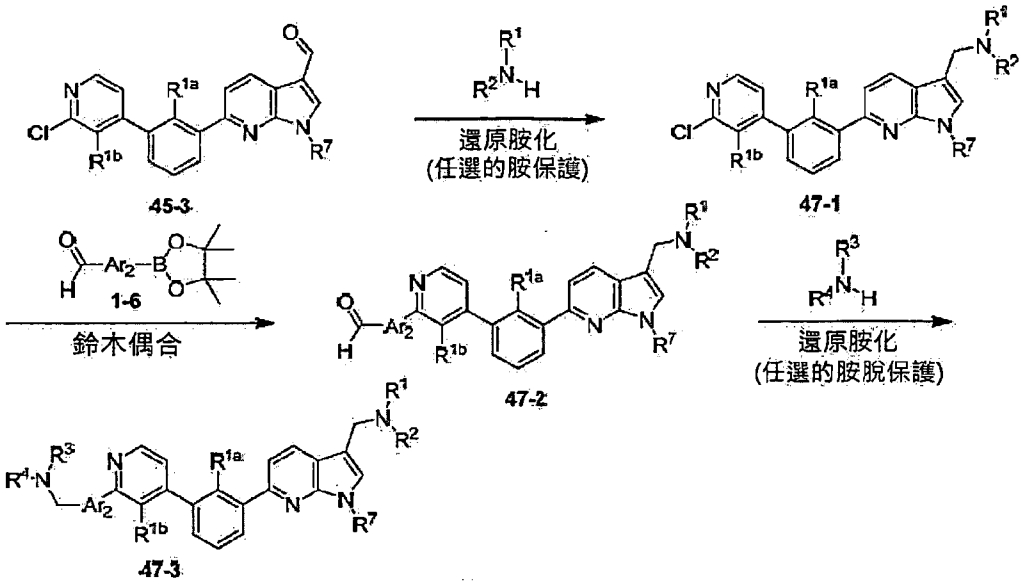
流程44.


45-1
3-1
鈴木偶合
45-2
2-1
鈴木偶合
45-3
43-6
鈴木偶合
45-4
1)
還原胺化
2) Boc脫保護
45-5

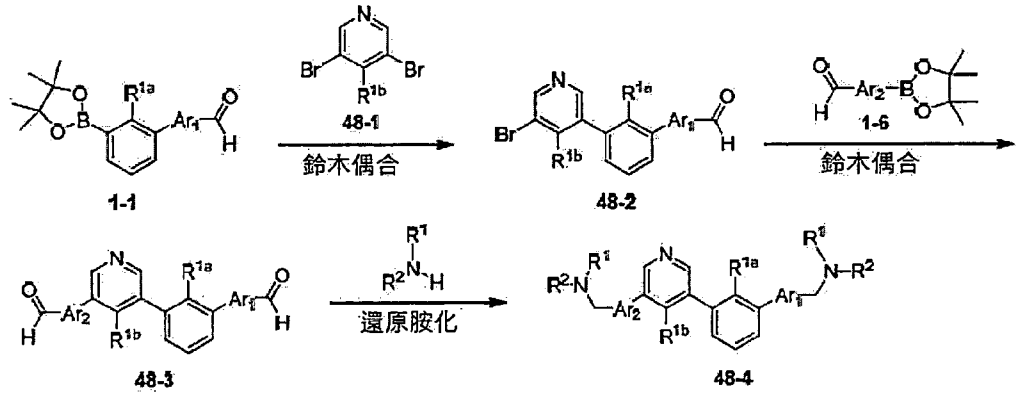
流程45.


45-3
1-6
鈴木偶合
46-1
還原胺化
46-2

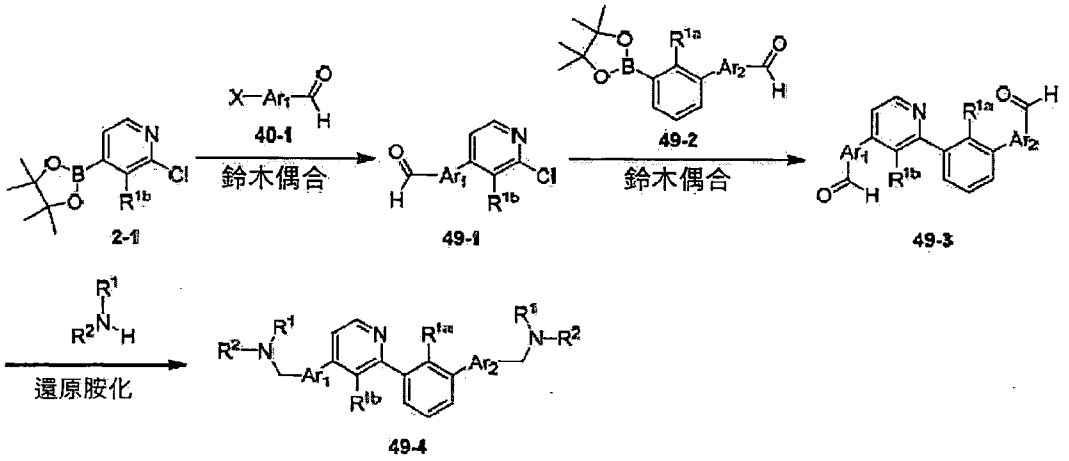
流程46.


45-3
還原胺化
(任選的胺保護)
47-1
1-6
鈴木偶合
47-2
還原胺化
(任選的胺脫保護)
47-3

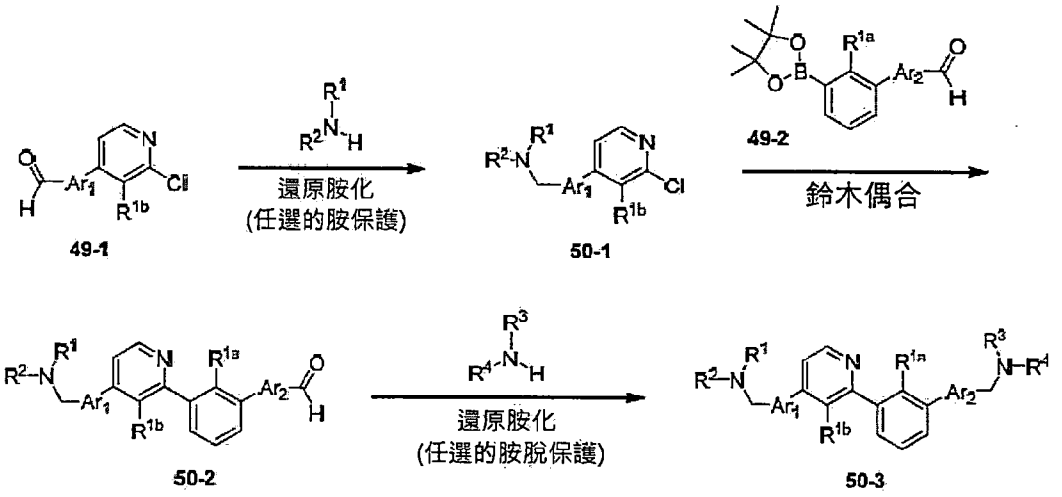
流程47.


1-1
48-1
鈴木偶合
48-2
1-6
鈴木偶合
48-3
還原胺化
48-4

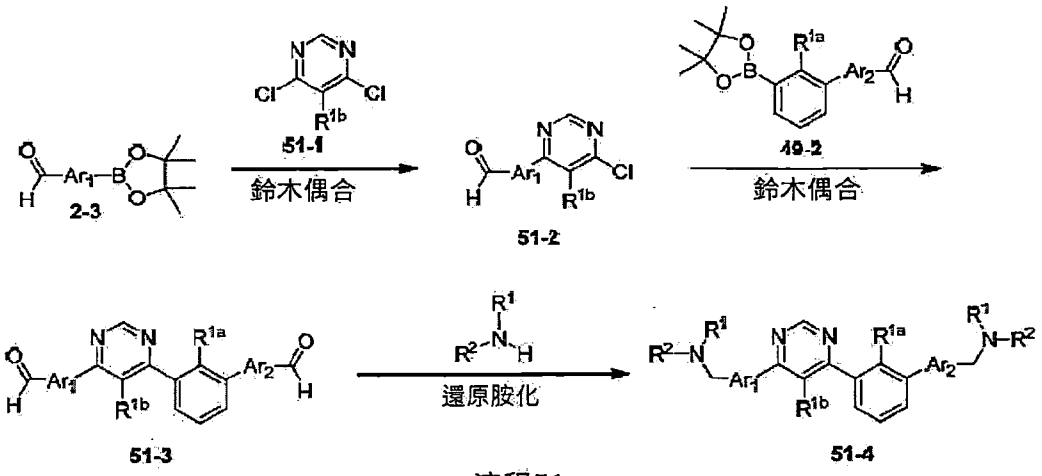
流程48.


2-1
40-1
鈴木偶合
49-1
49-2
鈴木偶合
49-3
還原胺化
49-4

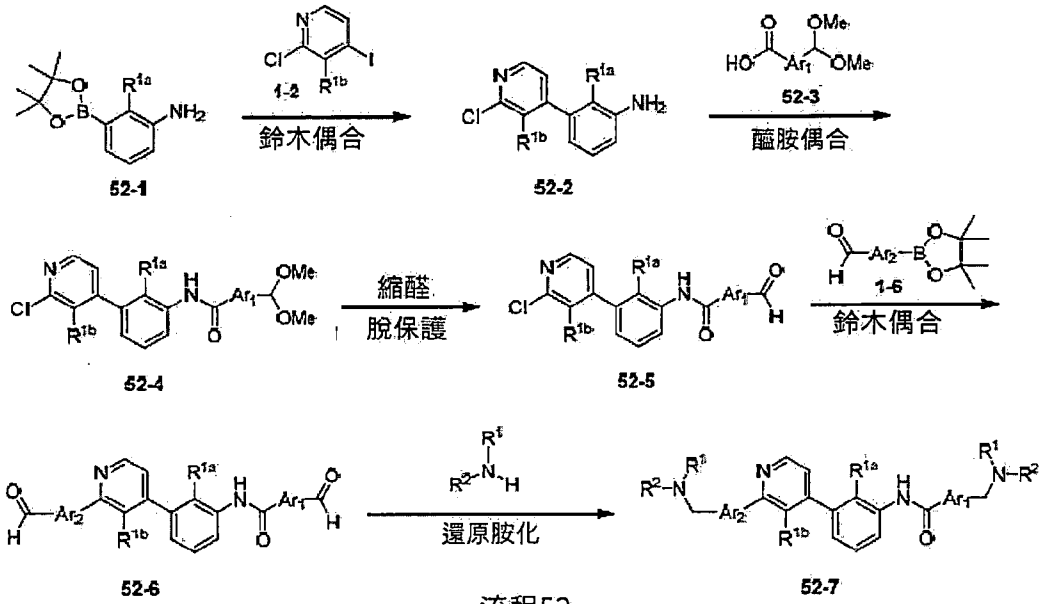
流程49.


49-1
還原胺化
(任選的胺保護)
50-1
49-2
鈴木偶合
50-2
還原胺化
(任選的胺脫保護)
50-3

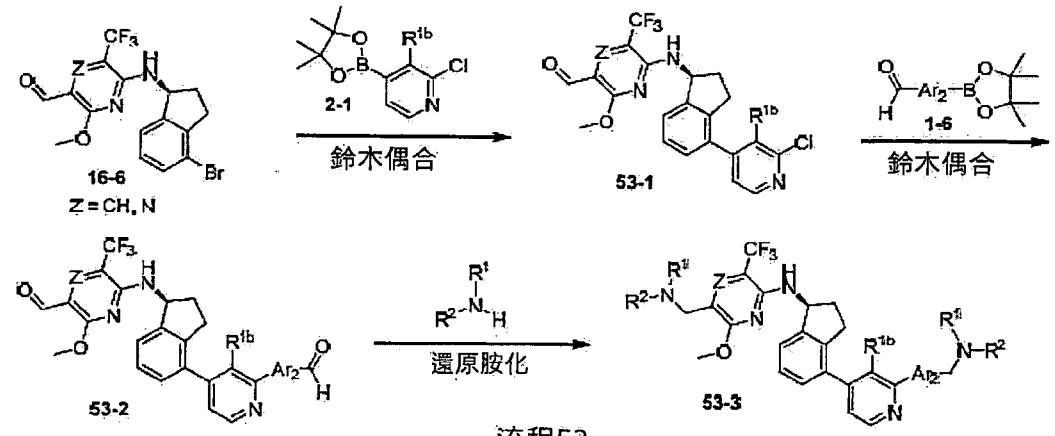
流程50.


51-1
鈴木偶合
2-3
51-2
19-2
鈴木偶合
還原胺化
51-3
51-4

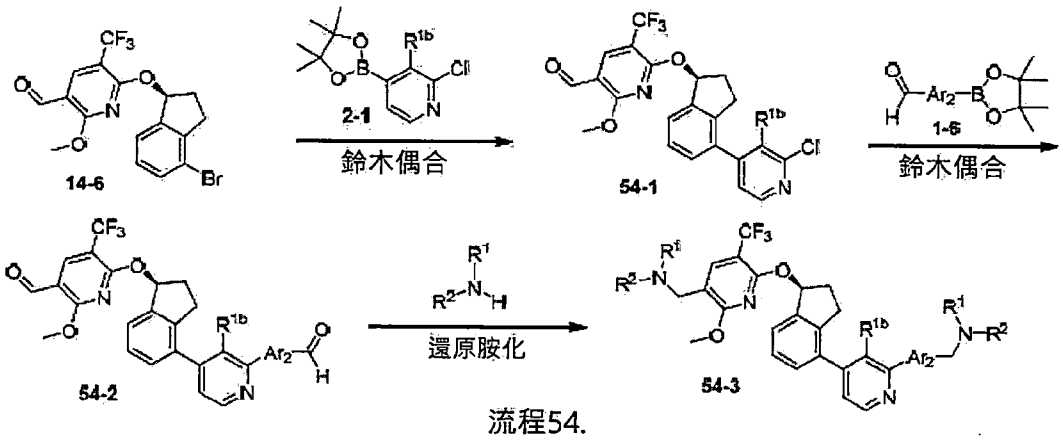
流程51.


1-2
鈴木偶合
52-1
52-2
52-3
醯胺偶合
縮醛
脫保護
52-4
52-5
1-5
鈴木偶合
還原胺化
52-6
52-7

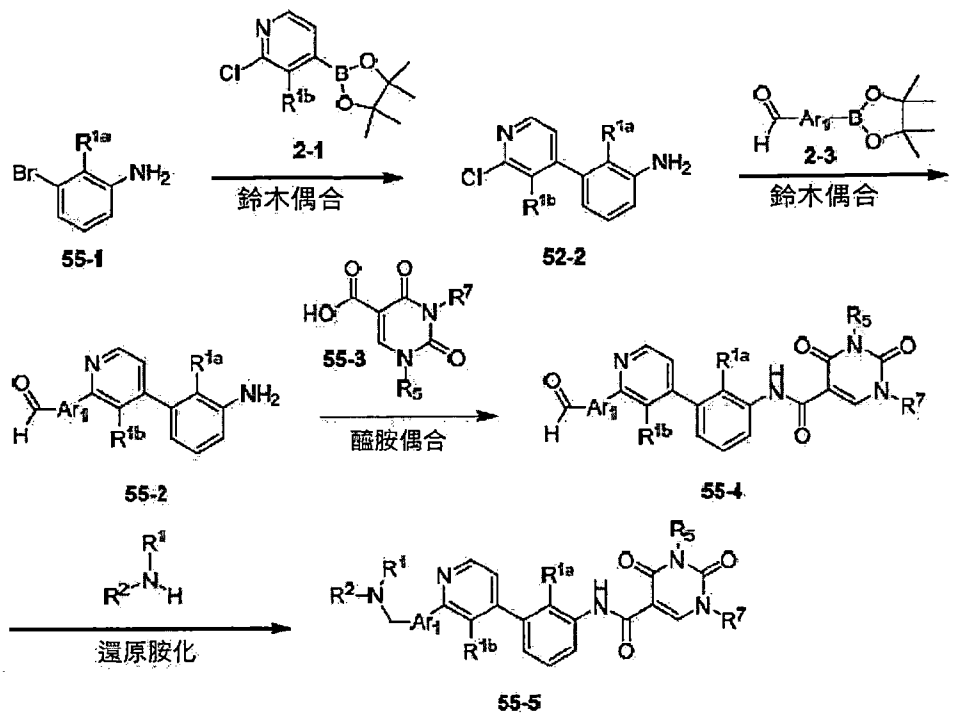
流程52.


16-6
Z = CH, N
2-1
鈴木偶合
53-1
1-6
鈴木偶合
53-2
還原胺化
53-3

流程53.


14-6
2-1
鈴木偶合
54-1
1-6
鈴木偶合
54-2
還原胺化
54-3

流程54.



流程55.

方法

【0191】 本揭示提供了治療、改善、及/或預防受試者中的肝炎病毒感染的方法。在某些實施方式中，感染包括 B 型肝炎病毒（HBV）及/或 D 型肝炎病毒（HDV）感染。在其它實施方式中，感染包括 B 型肝炎病毒（HBV）感染。在又其它實施方式中，感染包括 D 型肝炎病毒（HDV）感染。在又其它實施方式中，方法包括向有需要的受試者施用治療有效量的至少一種本揭示的化合物。在又其它實施方式中，本揭示的化合物是向受試者施用的唯一抗病毒劑。在又其它實施方式中，向受試者施用在醫藥上可接受的組成物中的該至少一種化合物。在又其它實施方式中，進一步向受試者施用用於治療肝炎病毒感染的至少一種其它劑。在又其它實施方式中，該至少一種其它劑包括選自以下中的至少一種：反轉錄酶抑制劑；衣殼抑制劑；cccDNA 形成抑制劑；RNA 去穩定劑；靶向 HBV 基因體的寡聚核苷酸；免疫刺激劑；靶向 HBV 基因轉錄物的 GalNAc-siRNA 綴合物；和治療疫苗。在又其它實施方式中，向受試者共同施用該至少一種化合物和該至少一種其它劑。在又其它實

施方式中，該至少一種化合物與該至少一種其它劑共同配製。

【0192】 本揭示進一步提供了治療、改善、及/或預防受試者中的癌症的方法。在某些實施方式中，方法包括向有需要的受試者施用治療有效量的至少一種本揭示的化合物。在其它實施方式中，本揭示的化合物是向受試者施用的唯一抗癌劑。在又其它實施方式中，向受試者施用在醫藥上可接受的組成物中的該至少一種化合物。在又其它實施方式中，進一步向受試者施用用於治療、改善、及/或預防癌症的至少一種其它劑或療法。在又其它實施方式中，其它抗癌劑或療法包括納武單抗（nivolumab）、派姆單抗（pembrolizumab）、阿特珠單抗（atezolizumab）、伊匹單抗（ipilimumab）、化學療法、放射療法、及/或切除療法。在又其它實施方式中，該其它抗癌劑或療法包括利妥昔單抗（rituxan）、多柔比星（doxorubicin）、吉西他濱（gemcitabine）、納武單抗、派姆單抗、及/或伊匹單抗。

【0193】 在某些實施方式中，癌症可順應通過抑制 PD-1、PD-L1、或 PD-1/PD-L1 相互作用的治療。在其它實施方式中，癌症是以下中的至少一種：胰腺癌、膀胱癌、結直腸癌、乳腺癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS 癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、或結腸癌。在又其它實施方式中，癌症是以下中的至少一種：淋巴瘤、多發性骨髓瘤、或白血病。在又其它實施方式中，癌症是以下中的至少一種：急性淋巴細胞白血病（ALL）、急性髓細胞性白血病（AML）、慢性淋巴細胞白血病（CLL）、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、骨髓增生異常綜合征（MDS）、骨髓增生性疾病（MPD）、慢性髓細胞性白血病（CML）、多發性骨髓瘤（MM）、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）、套細胞淋巴瘤（MCL）、濾泡淋巴瘤、巨球蛋白血症（WM）、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤和彌漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）。

【0194】 在某些實施方式中，受試者是哺乳動物。在其它實施方式中，哺乳動物是人。

醫藥組成物和製劑

【0195】 本揭示提供了包括至少一種本揭示的化合物或其鹽或溶劑化物的醫藥組成物，其用於實踐本揭示的方法。這樣的醫藥組成物可由適合施用至受試者的形式的至少一種本揭示的化合物或其鹽或溶劑化物組成，或醫藥組成物可以包括至少一種本揭示的化合物或其鹽或溶劑化物以及一種或多種醫藥上可接受的載劑、一種或多種另外的成分、或這些的某種組合。如本領域公知，至少一種本揭示的化合物可以以生理學上可接受的鹽的形式，如與生理學上可接受的陽離子或陰離子組合存在於醫藥組成物中。

【0196】 在某些實施方式中，可以施用用於實踐本揭示的方法的醫藥組成物遞送 1 ng/kg/天和 100 mg/kg/天之間的劑量。在其它實施方式中，可以施用用於實踐本揭示的醫藥組成物遞送 1 ng/kg/天和 1,000 mg/kg/天之間的劑量。

【0197】 本揭示的醫藥組成物中的活性成分、醫藥上可接受的載劑、和任何另外的成分的相對量將會變化，這取決於所治療的受試者的身份、體型（size）和狀況，並且進一步取決於組成物將被施用的途徑。舉例而言，組成物可以包括 0.1%和 100%（w/w）之間的活性成分。

【0198】 用於本揭示的方法中的醫藥組成物可以適當地開發用於經鼻、吸入、口服、直腸、陰道、胸膜、腹膜、腸胃外、局部、經皮、經肺、鼻內、含服、眼內、硬膜外、鞘內、靜脈內、或其它施用途徑。可以將在本揭示的方法中使用的組成物直接施用至哺乳動物或鳥類的中樞神經系統的大腦、腦幹、或任何其它部分。其它考慮的製劑包括經設計（projected）的奈米顆粒、微球、脂質體製劑、包被的顆粒、聚合物綴合物、含有活性成分的重新密封的紅細胞、和基於免疫學的製劑。

【0199】 在某些實施方式中，本揭示的組成物是藥物基質的一部分，其允許處理不溶性物質並改善其生物利用度、開發控制釋放或緩釋產品、和產生均質組成物。舉例而言，可以使用熱熔擠出、固溶體、固

體分散體、尺寸減小技術、分子複合物（例如，環糊精等）、微粒、和顆粒與製劑包衣工藝來製備藥物基質。非晶相或結晶相可用於這種工藝中。

【0200】 施用途徑（一種或多種）對技術人員來說是顯而易見的，並且將取決於許多因素，包括所治療的疾病的類型和嚴重程度、所治療的獸醫或人類患者的類型和年齡等。

【0201】 本文描述的醫藥組成物的製劑可以通過藥理學和製藥學領域中已知的或以後開發的任何方法來製備。通常，這種製備方法包括以下步驟：使活性成分與載劑或一種或多種其它輔助成分結合，然後，若需要或期望，將產品成型或包裝成所需的單劑量或多劑量單位。

【0202】 如本文所使用的，「單位劑量」是包括預定量的活性成分的離散量的醫藥組成物。活性成分的量通常等於將被施用至受試者的活性成分的劑量或這樣的劑量的方便部分，如，例如這樣的劑量的一半或三分之一。單位劑型可以是單次日劑量或多次日劑量之一（例如，每天約 1 至 4 次或更多次）。當使用多次日劑量時，每次給藥的單位劑型可以相同或不同。

【0203】 儘管本文提供的醫藥組成物的描述主要針對適合於對人類進行倫理施用的醫藥組成物，但是技術人員將理解，這種組成物通常適合於施用至各種動物。為了使組成物適合於向各種動物施用，適合於向人施用的醫藥組成物的改進是眾所周知的，並且普通技術的獸醫藥理師可以僅通過普通的實驗來設計和進行這種改進。所考慮向其施用本揭示的醫藥組成物的受試者包括但不限於人類和其它靈長類動物、哺乳動物，包括與商業相關的哺乳動物，如牛、豬、馬、綿羊、貓、和狗。

【0204】 在某些實施方式中，使用一種或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑配製本揭示的組成物。在某些實施方式中，本揭示的醫藥組成物包括治療有效量的至少一種本揭示的化合物和醫藥上可接受的載劑。有用的醫藥上可接受的載劑包括但不限於甘油、水、鹽水、乙醇、重組人類白蛋白（例如，RECOMBUMIN®）、可溶凝膠（例如，

GELOFUSINE®）、和其它醫藥上可接受的鹽溶液，如磷酸鹽和有機酸的鹽。在 Remington's Pharmaceutical Sciences（1991, Mack Publication Co., New Jersey）中描述了這些和其它醫藥上可接受的載劑的實例。

【0205】 載劑可以是溶劑或分散介質，其包含例如水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇、和液體聚乙二醇等）、重組人白蛋白、可溶明膠、其合適的混合物，以及植物油。例如，可以通過使用包衣如卵磷脂，通過在分散體存在的情況下維持所需的粒徑以及通過使用表面活性劑來維持合適的流動性。可以通過各種抗細菌劑和抗真菌劑，例如，對羥基苯甲酸酯、三氯三級丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞等防止微生物的作用。在許多情況下，組成物中包含等滲劑，例如，糖、氯化鈉、或多元醇如甘露糖醇和山梨糖醇。可以通過在組成物中包含延遲吸收的劑，例如，單硬脂酸鋁或明膠來實現可注射組成物的延長吸收。

【0206】 製劑可以與常規賦形劑混合使用，即，適合於口服、腸胃外、經鼻、吸入、靜脈內、皮下、經皮腸內、或本領域已知的任意其它合適的施用方式的醫藥上可接受的有機或無機載劑物質。可以對藥物製劑進行滅菌，並且若需要，可以與輔助劑，例如，潤滑劑、防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、用於影響滲透壓緩衝劑的鹽、著色劑、調味劑、及/或賦予香氣的物質等混合。在需要時，它們也可以與其它活性劑，例如，其它鎮痛劑、抗焦慮劑或催眠劑組合。如本文所使用的，「另外的成分」包括但不限於可用作藥物載劑的一種或多種成分。

【0207】 本揭示的組成物可以包括按組成物的總重量計約 0.005% 至 2.0%的防腐劑。在暴露於環境中的污染物的情況下，防腐劑用於防止變質。根據本揭示有用的防腐劑的實例包括但不限於選自苄醇、山梨酸、對羥基苯甲酸、咪脲及其任意組合的防腐劑。一種這樣的防腐劑是約 0.5%至 2.0%的苄醇和 0.05 至 0.5%的山梨酸的組合。該組成物可以包括抑制化合物降解的抗氧化劑和螯合劑。對於某些化合物，抗氧化劑是 BHT、BHA、α-生育酚和抗壞血酸，按組成物的總重量計，其示例

性範圍為按重量計約 0.01%至 0.3%，或 BHT 範圍為按重量計 0.03%至 0.1%。按組成物的總重量計，螯合劑存在的量可以是按重量計 0.01%至 0.5%。按組成物的總重量計，示例性螯合劑包括在約 0.01%至 0.20%的重量範圍內或在按重量計 0.02%至 0.10%的範圍內的乙二胺四乙酸鹽（例如乙二胺四乙酸二鈉）和檸檬酸。螯合劑可用於螯合組成物中的金屬離子，這可能對製劑的保存期限有害。對於某些化合物，儘管 BHT 和乙二胺四乙酸二鈉分別是示例性的抗氧化劑和螯合劑，但是如本領域技術人員所知，可以用其它合適的和等同的抗氧化劑和螯合劑替代。

【0208】 可以使用常規方法製備液體懸浮液，以使活性成分懸浮在水性或油性媒劑中。水性媒劑包括例如水和等滲鹽水。油性媒劑包括例如杏仁油、油性酯、乙醇、植物油（如花生油、橄欖油、芝麻油、或椰子油）、分餾的植物油和礦物油，如液體石蠟。液體懸浮液可以進一步包括一種或多種另外的成分，包括但不限於懸浮劑、分散劑或潤濕劑、乳化劑、緩和劑、防腐劑、緩衝劑、鹽、調味劑、著色劑、和甜味劑。油性懸浮液可以進一步包括增稠劑。已知的懸浮劑包括但不限於山梨糖醇糖漿劑、氫化可食用脂肪、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃蓍樹膠、阿拉伯樹膠、和纖維素衍生物，如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙甲基纖維素。已知的分散劑或潤濕劑包括但不限於天然存在的磷脂，如卵磷脂，烯化氧與脂肪酸、與長鏈脂族醇、與源自脂肪酸和己糖醇的偏酯、或與源自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯（例如，分別是聚氧乙烯硬脂酸酯、十七碳亞乙氧基鯨蠟醇、聚氧乙烯山梨醇單油酸酯、和聚氧乙烯山梨聚糖單油酸酯）的縮合產物。已知的乳化劑包括但不限於卵磷脂、阿拉伯膠、和離子或非離子表面活性劑。已知的防腐劑包括但不限於對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯、抗壞血酸、和山梨酸。已知的甜味劑包括例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、蔗糖、和糖精。

【0209】 可以以與液體懸浮液基本相同的方式製備活性成分在水性或油性溶劑中的液體溶液，主要區別在於活性成分是溶解而不是懸浮

在溶劑中的。如本文所使用的，「油性」液體是包括含碳液體分子並且展現出比水小的極性的液體。本揭示的醫藥組成物的液體溶液可包含關於液體懸浮液描述的組分中的每一種，應當理解，懸浮劑不一定會幫助活性成分溶解在溶劑中。水性溶劑包括例如水和等滲鹽水。油性溶劑包括例如杏仁油、油性酯、乙醇、植物油（如花生油、橄欖油、芝麻油、或椰子油）、分餾的植物油、和礦物油，如液體石蠟。

【0210】 可以使用已知方法製備本揭示的藥物製劑的粉末狀和顆粒製劑。這樣的製劑可以直接施用至受試者，例如，用於形成片劑、填充膠囊，或通過向其中添加水性或油性媒劑來製備水性或油性懸浮液或溶液。這些製劑中的每一種可以進一步包括分散劑或潤濕劑、懸浮劑、離子和非離子表面活性劑、和防腐劑中的一種或多種。這些製劑中還可以包括另外的賦形劑，比如填充劑和甜味劑、調味劑、或著色劑。

【0211】 本揭示的醫藥組成物也可以水包油乳劑或油包水乳劑的形式製備、包裝、或出售。油相可以是植物油（如橄欖油或花生油）、礦物油（如液體石蠟）、或這些的組合。這樣的組成物可以進一步包含一種或多種乳化劑，如天然存在的樹膠（如阿拉伯樹膠或黃蓍樹膠）；天然存在的磷脂，如大豆或卵磷脂；源自脂肪酸和己糖醇酐的組合的酯或偏酯，如山梨聚糖單油酸酯，以及這種偏酯與環氧乙烷的縮合產物，如聚氧乙烯山梨聚糖單油酸酯。這些乳劑還可以包含另外的成分，包括例如甜味劑或調味劑。

【0212】 用化學組成物浸漬或塗覆材料的方法在本領域中是已知的，並且包括但不限於將化學組成物沉積或結合到表面上的方法、在合成材料（即，如使用生理學上可降解的材料）期間將化學組成物結合到材料結構中的方法、以及將水性或油性溶液或懸浮液吸收到吸收性材料中，隨後進行乾燥或不進行乾燥的方法。將組分混合的方法包括本領域技術人員已知的物理研磨、在固體和懸浮液製劑中使用丸粒以及在透皮貼劑中混合。

施用/給藥

【0213】 施用方案可能會影響有效量的構成。可以在疾病或病症發作之前或之後將治療製劑施用至患者。此外，可以每天或順序施用幾種分開的劑量以及交錯劑量，或者可以連續輸注該劑量，或者可以是彈丸注射。此外，治療製劑的劑量可以根據治療或預防情況的緊急程度成比例地增加或減少。

【0214】 可以使用已知的程序，以有效治療本文考慮的疾病或病症的劑量和時間段將本揭示的組成物施用至患者，如哺乳動物，如人。實現治療效果所必需的治療化合物的有效量可以根據以下因素而變化，如所採用的特定化合物的活性；施用時間；該化合物的排泄速率；治療的持續時間；與該化合物組合使用的其它藥物、化合物或材料；疾病或病症的狀態，所治療患者的年齡、性別、體重、狀況、一般健康狀況以及既往病史，以及醫學領域公知的類似因素。可以調整劑量方案以提供最佳的治療反應。例如，如治療狀況的緊急情況所指示，可以每天施用數個分開的劑量或可以成比例地減少劑量。本揭示的治療化合物的有效劑量範圍的非限制性實例為每天約 0.01 mg/kg 至 100 mg/kg 體重。本領域普通技術人員將能夠研究相關因素並確定治療化合物的有效量而無需過度實驗。

【0215】 可以將該化合物每天幾次頻繁地施用至動物，或者可以較不頻繁地施用，如每天一次、每週一次、每兩週一次、每月一次、或甚至較不頻繁地，如每幾個月一次，或甚至一年一次或更低。應當理解，在非限制性實例中，每天給藥的化合物的量可以每天、每隔一天、每 2 天、每 3 天、每 4 天、或每 5 天施用一次。例如，每隔一天施用一次，可以在星期一開始 5 mg 的每日劑量，在星期三施用第一個隨後 5 mg 的每日劑量，在星期五施用第二個隨後 5 mg 的每日劑量等等。劑量的頻率對技術人員而言是顯而易見的，並且取決於許多因素，諸如但不限於所治療的疾病的類型和嚴重程度以及動物的類型和年齡。

【0216】 可以改變本揭示的醫藥組成物中活性成分的實際劑量水平，以便獲得有效實現特定患者、組成物、和給藥方式所需的治療反應

的活性成分的量，而對患者是無毒的。

【0217】 具有本領域普通技術的醫生，例如，醫師或獸醫，可以容易地確定和開處方所需的有效量的醫藥組成物。例如，醫師或獸醫可以以低於所需要的水平開始在醫藥組成物中使用的本揭示化合物的劑量，以便獲得所需的治療效果並逐漸增加劑量，直到獲得所需的效果。

【0218】 在具體實施方式中，以劑量單位形式配製化合物對於施用的容易性和劑量的均勻性是特別有利的。如本文所使用的劑量單位形式是指適合作為待治療患者的單位劑量的物理上離散的單位；每個單位都包含預定量的治療化合物，該化合物經計算可與所需的藥物媒劑結合以產生所需的治療效果。本揭示的劑量單位形式由以下決定並直接取決於（a）治療化合物的獨特特徵和要實現的特定治療效果，以及（b）在複配/配製用於治療患者的疾病或病症的這種治療化合物的領域中固有的局限性。

【0219】 在某些實施方式中，本揭示的組成物以每天一至五次或更多次的範圍內的劑量施用至患者。在其它實施方式中，本揭示的組成物以包括但不限於每天一次、每兩天一次、每三天一次至一週一次、以及每兩週一次的劑量範圍施用至患者。對於本領域技術人員而言顯而易見的是，本揭示的各種組合組成物的施用頻率將因受試者而異，這取決於許多因素，包括但不限於年齡、待治療的疾病或病症、性別、整體健康狀況、和其它因素。因此，本揭示不應被解釋為限於任何特定的劑量方案，並且將由主治醫師考慮到患者的所有其它因素來確定要施用至任何患者的精確劑量和組成。

【0220】 供施用的本揭示的化合物可以在以下範圍內：約 1 μg 至約 7,500 mg、約 20 μg 至約 7,000 mg、約 40 μg 至約 6,500 mg、約 80 μg 至約 6,000 mg、約 100 μg 至約 5,500 mg、約 200 μg 至約 5,000 mg、約 400 μg 至約 4,000 mg、約 800 μg 至約 3,000 mg、約 1 mg 至約 2,500 mg、約 2 mg 至約 2,000 mg、約 5 mg 至約 1,000 mg、約 10 mg 至約 750 mg、約 20 mg 至約 600 mg、約 30 mg 至約 500 mg、約

40 mg 至約 400 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 60 mg 至約 250 mg、約 70 mg 至約 200 mg、約 80 mg 至約 150 mg，和它們之間的任意完整增量和部分增量。

【0221】 在一些實施方式中，本揭示的化合物的劑量為約 0.5 μg 和約 5,000 mg。在一些實施方式中，本文描述的組成物中使用的本揭示的化合物的劑量小於約 5,000 mg、或小於約 4,000 mg、或小於約 3,000 mg、或小於約 2,000 mg、或小於約 1,000 mg、或小於約 800 mg、或小於約 600 mg、或小於約 500 mg、或小於約 200 mg、或小於約 50 mg。類似地，在一些實施方式中，如本文描述的第二化合物的劑量小於約 1,000 mg、或小於約 800 mg、或小於約 600 mg、或小於約 500 mg、或小於約 400 mg、或小於約 300 mg、或小於約 200 mg、或小於約 100 mg、或小於約 50 mg、或小於約 40 mg、或小於約 30 mg、或小於約 25 mg、或小於約 20 mg、或小於約 15 mg、或小於約 10 mg、或小於約 5 mg、或小於約 2 mg、或小於約 1 mg、或小於約 0.5 mg，和其任意完全增量和部分增量。

【0222】 在某些實施方式中，本揭示涉及包裝的醫藥組成物，其包含容納治療有效量的單獨的或與第二藥物劑組合的本文所述化合物的容器；以及使用該化合物治療、預防、或減輕患者中的疾病或病症的一種或多種症狀的說明書。

【0223】 術語「容器」包括用於容納醫藥組成物或用於管理穩定性或水吸收的任何接受器（receptacle）。例如，在某些實施方式中，容器是包含醫藥組成物的包裝，如存在於雙室中的液體（溶液和懸浮液）、半固體、凍乾固體、溶液和粉末或凍乾製劑。在其它實施方式中，容器不是包含醫藥組成物的包裝，即，容器是接受器，如包含包裝的醫藥組成物或未包裝的醫藥組成物以及醫藥組成物使用說明書的盒子或小瓶。此外，包裝技術是本領域公知的。應當理解，醫藥組成物的使用說明書可以包含在含有醫藥組成物的包裝上，因此說明書與包裝的產品形成增加的功能關係。然而，應當理解，說明書中可能包含有關該化合物執行

其預期功能的能力，例如，治療、預防、及/或減輕患者中的疾病或病症的信息。

施用

【0224】 本揭示任何組成物的施用途徑包括吸入、口服、經鼻、直腸、腸胃外、舌下、經皮、經黏膜（例如，舌下、舌、（經）含服、（經）尿道、陰道（例如，經陰道和陰道周圍）、鼻（內）、和（經）直腸）、膀胱內、肺內、十二指腸內、胃內、鞘內、硬膜外、胸膜內、腹膜內、皮下、肌內、皮內、動脈內、靜脈內、支氣管內、吸入、和局部施用。

【0225】 合適的組成物和劑型包括例如錠劑、膠囊、囊片、丸劑、軟膠囊、口含錠、乳劑、分散劑、懸浮劑、溶液、糖漿劑、顆粒劑、珠劑、透皮貼劑、凝膠劑、粉末、丸粒、乳漿劑（magma）、菱形錠、乳膏、糊劑、膏藥、洗劑、片劑（discs）、栓劑、用於經鼻或口服施用的液體噴霧劑、用於吸入的乾粉或霧化製劑、用於膀胱內施用的組成物和製劑等。應當理解，可用於本揭示的製劑和組成物不限於本文描述的特定製劑和組成物。

口服施用

【0226】 對於口服施用，特別地合適的是錠劑、糖衣錠、液體、滴劑、膠囊、囊片和軟膠囊。其它適合口服施用的製劑包括但不限於粉末或顆粒製劑、水性或油性懸浮劑、水性或油性溶液、糊劑、凝膠劑、牙膏、漱口劑、包衣劑、口腔沖洗劑、或乳劑。可以根據本領域已知的任何方法來製備預期用於口服使用的組成物，並且這種組成物可以包含選自適合用於製造片劑的惰性，無毒，通常被認為是安全的（GRAS）醫藥上的賦形劑的一種或多種試劑。這種賦形劑包括例如惰性稀釋劑，如乳糖；製粒劑和崩解劑，如玉米澱粉；黏合劑，如澱粉；和潤滑劑，如硬脂酸鎂。

【0227】 片劑可以是未被塗覆的，或者可以使用已知方法塗覆，以在受試者的胃腸道中實現延遲崩解，從而提供活性成分的持續釋放和吸

收。舉例而言，可以使用如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的材料塗覆片劑。進一步舉例而言，可以使用在美國專利號 4,256,108；4,160,452；和 4,265,874 中描述的方法塗覆片劑以形成滲透控制釋放片劑。片劑可以進一步包含甜味劑、調味劑、著色劑、防腐劑、或這些的某種組合，以提供醫藥上美味且可口的製劑。包含活性成分的硬膠囊可以使用生理學上可降解的組成物，如明膠來製備。膠囊包含活性成分，並且可以進一步包含另外的成分，包括例如惰性固體稀釋劑，如碳酸鈣、磷酸鈣、或高嶺土。

【0228】 包含活性成分的硬膠囊可以使用生理學上可降解的組成物，如明膠來製備。這種硬膠囊包含活性成分，並且可以進一步包含另外的成分，包括例如惰性固體稀釋劑，如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土。

【0229】 包含活性成分的軟膠囊可以使用生理學上可降解的組成物，如來自動物膠原或羥丙甲纖維素（纖維素的改性形式）的明膠來製備，並使用明膠、水和增塑劑，如山梨糖醇或甘油的可選擇的混合物製造。這樣的軟膠囊包括可以與水或油介質，如花生油、液體石蠟或橄欖油混合的活性成分。

【0230】 對於口服施用，本揭示的化合物可以是通過常規手段與醫藥上可接受的賦形劑，如黏合劑；填充劑；潤滑劑；崩解劑；或潤濕劑製備的片劑或膠囊的形式。若需要，可以使用合適的方法和包衣材料，如可獲得自 Colorcon, West Point, Pa.（例如，OPADRY® OY 型、OYC 型、有機腸溶型 OY-P 型、水性腸溶型 OY-A 型、OY-PM 型和 OPADRY® White, 32K18400）的 OPADRY®膜包衣系統塗覆片劑。應當理解，可以使用其它公司的類似類型的膜塗層或聚合產物。

【0231】 包含活性成分的錠劑可以例如通過將活性成分可選擇地與一種或多種另外的成分一起壓製或模製來製備。製備壓製錠劑可以通過在合適的裝置中壓製自由流動形式的活性成分，如粉末或顆粒製劑，可選擇地與黏合劑、潤滑劑、賦形劑、表面活性劑和分散劑中的一種或多種混合。模製錠劑可以通過在合適的裝置中模製活性成分、醫藥上可

接受的載劑、和至少足以潤濕混合物的液體的混合物來製備。用於製造錠劑的醫藥上可接受的賦形劑包括但不限於惰性稀釋劑、製粒劑和崩解劑、黏合劑和潤滑劑。已知的分散劑包括但不限於馬鈴薯澱粉和羥甲基澱粉鈉。已知的表面活性劑包括但不限於月桂基硫酸鈉。已知的稀釋劑包括但不限於碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、微晶纖維素、磷酸鈣、磷酸氫鈣、和磷酸鈉。已知的製粒劑和崩解劑包括但不限於玉米澱粉和藻酸。已知的黏合劑包括但不限於明膠、阿拉伯膠、預糊化的玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮、和羥丙基甲基纖維素。已知的潤滑劑包括但不限於硬脂酸鎂、硬脂酸、二氧化矽、和滑石。

【0232】 製粒技術在製藥領域是公知的，用於改性活性成分的起始粉末或其它顆粒材料。通常將粉末與黏合劑材料混合成較大的永久性自由流動的附聚物或顆粒，稱為「製粒」。例如，使用溶劑的「濕法」製粒工藝的一般特徵是，將粉末與黏合劑材料混合，並在一定條件下用水或有機溶劑潤濕，形成濕的粒狀物料，然後必須將溶劑從中蒸發。

【0233】 熔融製粒通常包括使用在室溫下為固體或半固體的材料（即，具有相對較低的軟化或熔點範圍），在基本上沒有添加水或其它液體溶劑的情況下促進粉末或其它材料的製粒。當加熱到熔點範圍內的溫度時，低熔點固體液化以充當黏合劑或製粒介質。液化的固體將其自身散佈在與之接觸的粉末狀材料的表面上，並在冷卻後形成固體顆粒狀物質，在其中將初始物質黏合在一起。然後可以將所得的熔融製粒提供給壓片機或封裝以製備口服劑型。熔融製粒通過形成固體分散體或固溶體來改善活性物質（即，藥物）的溶解速率和生物利用度。

【0234】 美國專利號 5,169,645 公開了具有改善的流動特性的可直接壓縮的含蠟顆粒。當蠟在熔體中與某些改善流動性的添加劑混合，然後將混合物冷卻並製粒時，可得到顆粒。在某些實施方式中，在蠟（一種或多種）和添加劑（一種或多種）的熔融組成物中只有蠟本身熔融，並且在其它情況下，蠟（一種或多種）和添加劑（一種或多種）二者都將熔融。

【0235】 本揭示還包括多層錠劑，其包括提供用於延遲釋放在本揭示的方法中有用的一種或多種化合物的層，和提供用於立即釋放在本揭示的方法中有用的一種或多種化合物的其它層。使用蠟/pH 敏感的聚合物混合物，可以獲得胃不溶性組成物，其中捕獲（entrap）了活性成分，從而確保了其延遲釋放。

【0236】 用於口服施用的液體製劑可以是溶液、糖漿劑或懸浮劑的形式。液體製劑可以通過常規手段用醫藥上可接受的添加劑，如懸浮劑（例如，山梨糖醇糖漿劑、甲基纖維素或氫化可食用脂肪）；乳化劑（例如，卵磷脂或阿拉伯膠）；非水性媒劑（例如，杏仁油、油性酯或乙醇）；和防腐劑（例如，對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸）製備。適用於口服施用的本揭示的醫藥組成物的液體製劑可以以液體形式或乾燥產物的形式製備、包裝、和出售，該乾燥產物旨在在使用前用水或另一種合適的媒劑重構。

腸胃外施用

【0237】 如本文所使用的，醫藥組成物的「腸胃外施用」包括特徵在於對受試者的組織進行物理破壞和通過組織中的缺口施用醫藥組成物的任何施用途徑。因此腸胃外施用包括但不限於通過注射組成物施用醫藥組成物、通過外科切口施用組成物、通過穿透組織的非外科傷口施用組成物等方式施用醫藥組成物。具體地，預期腸胃外施用包括但不限於皮下、靜脈內、腹膜內、肌內、胸骨內注射、和腎透析輸注技術。

【0238】 適用於腸胃外施用的醫藥組成物的製劑包括與醫藥上可接受的載劑，如無菌水或無菌等滲鹽水組合的活性成分。這樣的製劑可以以適合於彈丸施用或連續施用的形式製備、包裝、或出售。可注射製劑可以以單位劑型，如在含有防腐劑的安瓿或多劑量容器中製備、包裝、或出售。還可以在裝置，如患者自控的鎮痛（PCA）裝置中製備、包裝、或出售可注射製劑。腸胃外施用的製劑包括但不限於混懸劑、溶液、在油性或水性媒劑中的乳劑、膏劑、和可植入的緩釋或生物可降解的製劑。這樣的製劑可以進一步包含一種或多種另外的成分，包括但不限於懸浮

劑、穩定劑、或分散劑。在用於腸胃外施用的製劑的一個實施方式中，活性成分以乾燥（即，粉末或顆粒）形式提供，以與合適的媒劑（例如，無菌無熱原水）重構，然後腸胃外施用重構的組成物。

【0239】 醫藥組成物可以以無菌可注射的水性或油性懸浮液或溶液的形式製備、包裝、或出售。該懸浮液或溶液可以根據已知技術配製，並且除了活性成分外還可以包含另外的成分，如本文所述的分散劑、潤濕劑、或懸浮劑。可以使用無毒的腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑，如，例如水或 1,3-丁二醇來製備這種無菌可注射製劑。其它可接受的稀釋劑和溶劑包括但不限於林格氏溶液、等滲氯化鈉溶液、和不揮發性油，如合成的甘油單酯或甘油二酯。有用的其它可腸胃外施用的製劑包括包含活性成分的那些製劑，該活性成分為重組人白蛋白、流化明膠、脂質體製劑、或生物可降解的聚合物體系的組分中的微晶形式。用於持續釋放或植入的組成物可以包含醫藥上可接受的聚合物或疏水材料，如乳劑、離子交換樹脂、微溶聚合物、或微溶鹽。

局部施用

【0240】 局部施用藥物製劑的病症是表皮的角質層。角質層是由蛋白質、膽固醇、鞘脂、游離脂肪酸和各種其它脂質組成的高抗蝕層，並且包括角質化細胞和活細胞。限制化合物穿過角質層的滲透率（通量）的因素之一是可以負載或施加到皮膚表面上的活性物質的量。每單位皮膚面積施加的活性物質的量越大，皮膚表面與皮膚下層之間的濃度梯度越大，進而活性物質穿過皮膚的擴散力越大。因此，與濃度較低的製劑相比，含有較高濃度的活性物質的製劑更可能導致更多的活性物質以更一致的速率滲透穿過皮膚，並且不止是皮膚，所有其它內容都是一樣的。

【0241】 適用於局部施用的製劑包括但不限於液體或半液體製劑，如擦劑、洗劑、水包油或油包水乳劑，如乳膏、藥膏或糊劑，以及溶液或懸浮液。儘管活性成分的濃度可以與活性成分在溶劑中的溶解度極限相同，但是可局部施用的製劑可以例如包括約 1%至約 10%（w/w）的活性成分。用於局部施用的製劑可以進一步包括一種或多種本文所述的

另外的成分。

【0242】 可以使用滲透促進劑。這些材料增加了藥物穿過皮膚的滲透率。本領域中典型的促進劑包括乙醇、單月桂酸甘油酯、PGML（聚乙二醇單月桂酸酯）、二甲基亞碸等。其它促進劑包括油酸、油醇、乙氧基乙二醇、月桂氮酮、鏈烷羧酸、二甲基亞碸、極性脂質、或 N-甲基-2-吡咯啶酮。

【0243】 用於局部遞送本揭示的一些組成物的一種可接受的媒劑可以包含脂質體。脂質體的組成及其用途是本領域已知的（即，美國專利號 6,323,219）。

【0244】 在可選的實施方式中，局部活性醫藥組成物可以可選擇地與其它成分，如佐劑、抗氧化劑、螯合劑、表面活性劑、發泡劑、潤濕劑、乳化劑、增黏劑、緩衝劑、防腐劑等組合。在其它實施方式中，滲透或滲透促進劑包含在組成物中，並且相對於缺乏滲透促進劑的組成物，對於改善活性成分滲透到皮膚中和穿過角質層是有效的。各種滲透促進劑，包括油酸、油醇、乙氧基乙二醇、月桂氮酮、鏈烷羧酸、二甲基亞碸、極性脂質、或 N-甲基-2-吡咯啶酮是本領域技術人員已知的。另一方面，組成物可以進一步包含水溶助劑，其起到增加角質層結構的病症的作用，並因此允許增加穿過角質層的運輸。各種水溶助劑，如異丙醇、丙二醇、或二甲苯磺酸鈉是本領域技術人員已知的。

【0245】 局部活性醫藥組成物應以有效影響所需變化的量施用。如本文所使用的「有效量」是指足以覆蓋需要改變的皮膚表面區域的量。活性化合物應該以按組成物的重量體積計約 0.0001%至約 15%的量存在。例如，它應該以組成物的約 0.0005%至約 5%的量存在；例如，它應該以組成物的約 0.001%至約 1%的量存在。這樣的化合物可源自合成或天然。

含服施用

【0246】 本揭示的醫藥組成物可以適合於含服施用的製劑來製備、包裝、或出售。這樣的製劑可以例如為使用常規方法製備的錠劑或菱形

錠的形式，並且可以包含例如 0.1 至 20%（w/w）的活性成分，餘量包括口腔可溶解的或可降解的組成物，以及可選擇地本文所述的一種或多種另外的成分。可選地，適合含服施用的製劑可以包括包含活性成分的粉末狀或氣霧化（aerosolized）或噴霧化（atomized）溶液或懸浮液。當分散時，這種粉末狀，氣霧化，或噴霧化的製劑可具有在約 0.1 至約 200 奈米範圍內的平均顆粒或液滴尺寸，並且可以進一步包括一種或多種本文所述的另外的成分。本文描述的製劑的實例不是窮舉的，並且應當理解，本揭示包括本文未描述但本領域技術人員已知的這些和其它製劑的另外的變型。

直腸施用

【0247】 本揭示的醫藥組成物可以以適於直腸施用的製劑製備、包裝、或出售。這樣的組成物可以是例如栓劑、保留灌腸製劑、和用於直腸或結腸灌洗的溶液的形式。

【0248】 栓劑製劑可通過將活性成分與無刺激性的醫藥上可接受的賦形劑混合來製備，該賦形劑在正常室溫（即，約 20℃）下呈固體，並且在受試者的直腸溫度（即，在健康人體內約 37℃）下呈液體。合適的醫藥上可接受的賦形劑包括但不限於可可脂、聚乙二醇、和各種甘油酯。栓劑製劑可以進一步包含各種另外的成分，包括但不限於抗氧化劑和防腐劑。

【0249】 用於直腸或結腸灌洗的保留灌腸製劑或溶液可通過將活性成分與醫藥上可接受的液體載劑混合來製備。如本領域公知的，可以使用適合於受試者的直腸解剖結構的遞送裝置來施用灌腸製劑，並且可以將灌腸製劑包裝在遞送裝置內。灌腸製劑可以進一步包含各種另外的成分，包括但不限於抗氧化劑和防腐劑。

另外的施用形式

【0250】 本揭示的其它劑型包括如在美國專利號 6,340,475、6,488,962、6,451,808、5,972,389、5,582,837、和 5,007,790 中描述的劑型。本揭示的其它劑型還包括如在美國專利申請號 20030147952、

20030104062、20030104053、20030044466、20030039688、和20020051820中描述的劑型。本揭示的其它劑型還包括如在PCT申請號WO 03/35041、WO03/35040、WO 03/35029、WO 03/35177、WO 03/35039、WO 02/96404、WO 02/32416、WO 01/97783、WO 01/56544、WO 01/32217、WO 98/55107、WO 98/11879、WO 97/47285、WO 93/18755、和WO 90/11757中描述的劑型。

控制釋放製劑和藥物遞送系統：

【0251】 在某些實施方式中，本揭示的組成物及/或製劑可以是但不限於短期的、快速起效的(rapid-onset)及/或快速失效(rapid-offset)的，以及受控的，例如，持續釋放、延遲釋放和脈衝釋放製劑。

【0252】 術語持續釋放在其常規意義上是指可在延長的時間段內逐漸釋放藥物的藥物製劑，儘管不一定，但在延長的時間段內可導致藥物的血液水平基本恒定。該時間段可以長達一個月或更長時間，並且應該是長於以彈丸形式施用相同量的釋放。

【0253】 為了持續釋放，可以將化合物與合適的聚合物或疏水材料一起配製，聚合物或疏水材料為化合物提供持續釋放特性。由此，用於本揭示方法的化合物可以以微粒形式，通過例如注射施用，或者以晶片或圓盤形式通過植入施用。在本揭示的某些實施方式中，使用緩釋製劑將本揭示中有用的化合物單獨或與另一種藥物製劑組合施用至受試者。

【0254】 術語延遲釋放在本文中在其常規意義上是指在藥物施用後的一定延遲之後提供藥物的初始釋放的藥物製劑，並且儘管不是必須的，但是可以包括從約10分鐘直至約12小時。術語脈衝釋放在本文中在其常規意義上是指以藥物施用後產生脈衝血漿分佈的方式提供藥物釋放的藥物製劑。術語立即釋放在其常規意義上是指在藥物施用後立即提供釋放藥物的藥物製劑。

【0255】 如本文所使用的，短期指在藥物施用之後的任何時間段，至多並且包括在藥物施用之後約8小時、約7小時、約6小時、約5小

時、約 4 小時、約 3 小時、約 2 小時、約 1 小時、約 40 分鐘、約 20 分鐘、或約 10 分鐘和其任意或所有完整增量或部分增量。

【0256】 如本文所使用的，快速失效指在藥物施用之後的任何時間段，至多並且包括在藥物施用之後約 8 小時、約 7 小時、約 6 小時、約 5 小時、約 4 小時、約 3 小時、約 2 小時、約 1 小時、約 40 分鐘、約 20 分鐘、或約 10 分鐘，和其任意完整增量和部分增量。

【0257】 僅使用常規實驗，本領域技術人員將認識到或能夠確定本文所述的具體程序、實施方式、申請專利範圍、和實施例的許多等同方案。這樣的等同方案被認為在本揭示的範圍內，並由所附申請專利範圍涵蓋。例如，應當理解，利用本領域公認的可選方案並且僅使用常規實驗，包括但不限於反應時間、反應規格（size）/體積、和實驗試劑，如溶劑、催化劑、壓力、大氣條件，例如氮氣氣氛、以及還原劑/氧化劑的反應條件的修改均在本申請的範圍內。

【0258】 應當理解，無論在本文何處提供數值和範圍，範圍格式的描述僅是為了方便和簡潔，而不應被解釋為對本揭示範圍的死板限制。因此，這些值和範圍所涵蓋的所有值和範圍意在被涵蓋在本揭示的範圍內。此外，本申請還考慮了落入這些範圍內的所有值以及該值的範圍的上限或下限。範圍的描述應被認為已明確公開了所有可能的子範圍以及該範圍內的單個數值，以及在合適時該範圍內的數值的部分整數。例如，對範圍從 1 到 6 的描述應被視為已明確公開了 1 到 3、1 到 4、1 到 5、2 到 4、2 到 6、3 到 6 等的子範圍，以及該範圍內的單個數值，例如 1、2、2.7、3、4、5、5.3 和 6。無論該範圍的廣度如何，這都適用。

【0259】 以下實施例進一步示例了本揭示的方面。然而，它們決不是對本文所述的本揭示的教導或公開內容的限制。

實施例

【0260】 現在參考以下實施例描述本揭示。提供這些實施例僅出於示例的目的，並且本揭示不限於這些實施例，而是涵蓋由於本文提供的教導而顯而易見的所有變型。

LCMS 方法

【0261】 **LCMS 方法 A**：Waters Acquity UPLC 系統，採用 Waters Acquity UPLC BEH C18,1.7 μm, 50 x 2.1 mm 管柱，其中水性乙腈基（aqueous acetonitrile based）溶劑梯度為 9.5 min 內 2-98%的 CH_3CN/H_2O（0.05% TFA）。流速=0 .8 mL/min。

【0262】 **LCMS 方法 B**：Waters Acquity UPLC 系統，採用 Waters Acquity UPLC BEH C18, 1.7 μm, 50 x 2.1 mm 管柱，其中水性乙腈基溶劑梯度為 1.0 min 內 2-98%的 CH_3CN/H_2O（0.05% TFA）。流速=0.8 mL/min。

【0263】 **LCMS 方法 C**：Shimadzu UFLC 系統，採用 ACE UltraCore Super PhenylHexyl, 2.5 μm, 50 x 2.1 mm 管柱，其中水性乙腈基溶劑梯度為 5.0 min 內 5-100%的 CH_3CN/H_2O（0.05%甲酸）。流速=1.0 mL/min。

【0264】 **LCMS 方法 D**：Waters Acquity UPLC 系統，採用 Waters Acquity UPLC BEH C18, 1.7 μm, 50 x 2.1 mm 管柱，其中水性乙腈基溶劑梯度為 5.0 min 內 2-98%的 CH_3CN/H_2O（0.05% TFA）。流速=0.8 mL/min。

一般程序

鈴木偶合程序 A

【0265】 用芳基鹵、芳基硼酸酯/芳基硼酸（aryl boronic ester/acid）（1.0 當量）、碳酸鉀（3.0 當量）、$Pd(PPh_3)_4$（0.1 當量）和二氧六環/水（6:1, 0.3 M）對裝備有攪拌棒的反應小瓶進料（1.0 當

量）。將混合物脫氣 20 分鐘，用襯有 TFE 的矽酮隔墊帽（TFE lined silicone septa cap）加蓋並在加熱塊（heating block）中於 95℃下攪拌 1 小時。一冷卻到室溫，就加入水並將反應混合物萃取到 EtOAc 三次。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮。在矽膠柱上用己烷中的 EtOAc（0 至 60%梯度）作為洗脫液純化粗物質。

鈴木偶合程序 B

【0266】 用芳基鹵（1.0 當量）、芳基硼酸酯/芳基硼酸（1.0 當量）、碳酸鉀（3.0 當量）、$Pd(PPh_3)_4$（0.1 當量）和二氧六環/水（6:1, 0.3 M）對裝備有攪拌棒的反應小瓶進料。將反應混合物脫氣 20 分鐘，用襯有 TFE 的矽酮隔墊帽加蓋並在加熱塊（heating block）中於 95℃下攪拌 2 小時。冷卻到室溫後，在矽膠柱上用 CH_2Cl_2 中的 MeOH（0 至 5%梯度）作為洗脫液直接純化混合物。

還原胺化程序 A

【0267】 在室溫下將雙醛（bis-aldehyde）（1.0 當量）、胺（4.0 當量）和乙酸（2.0 當量）在 MeOH/THF（1:1）中的混合物攪拌 2 小時。分次、緩慢地加入 $NaBH_3CN$（4.0 當量），將混合物再攪拌 1 小時或更久（通過 LCMS 監測），用水猝滅並萃取到 DCM 中三次。合併的有機層經無水硫酸鎂乾燥，過濾並真空濃縮。通過反相層析法（5 至 100%的在水中的乙腈梯度，含 0.05%甲酸）純化粗物質並將純的合併的級分冷凍乾燥以提供作為甲酸鹽的產物。

還原胺化程序 B

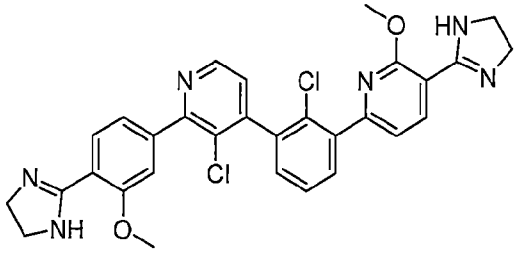
【0268】 在室溫下將醛（1.0 當量）、胺（2.0 當量）和乙酸（1.0 當量）在 MeOH/THF（1:1）中的混合物攪拌 2 小時。分次、緩慢地加入 $NaBH_3CN$（2.0 當量），將混合物再攪拌 1 小時或更久（通過 LCMS 監測），用水猝滅並萃取到 DCM 中三次。合併的有機層經無水硫酸鎂

乾燥，過濾，真空濃縮並用於接下來的步驟中而無需純化。

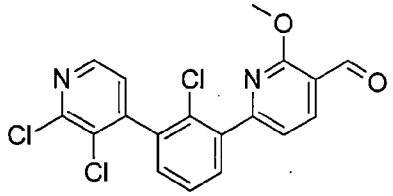
一般 Boc 脫保護程序

【0269】 在 CH_2Cl_2/TFA（1:1）中攪拌還原胺化或鈴木偶合產物的溶液 30 分鐘並在真空下濃縮至乾燥。通過反相層析法（5 至 100%的在水中的乙腈梯度，含 0.05%甲酸）純化粗物質並將純的合併的級分冷凍乾燥以提供作為甲酸鹽的產物。

實施例 1: 3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶 (106)



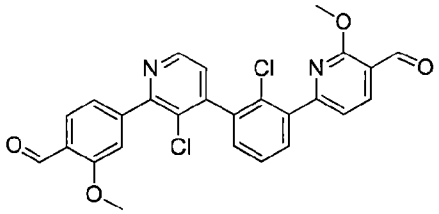
(a) 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0270】 向 6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（5.00 g, 13.4 mmol）和 2,3-二氯-4-碘-吡啶（4.40 g, 16.1 mmol）在二氧六環/H_2O（6:1 (*v*/*v*), 70 mL）中的混合物加入碳酸鉀（5.55 g, 40.1 mmol）和[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（546 mg, 0.67 mmol）。在 N_2 下於 95°C 下將混合物攪拌 1 小時。向反應混合物中加入水（30 mL）並用乙酸乙酯（2 x 100 ml）萃取。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。所得的殘留物通過正相 SiO_2 層析法（0-10%乙酸乙酯/石油醚）純化以提供呈白色固體的 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（3.2 g, 61%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.30 (s,

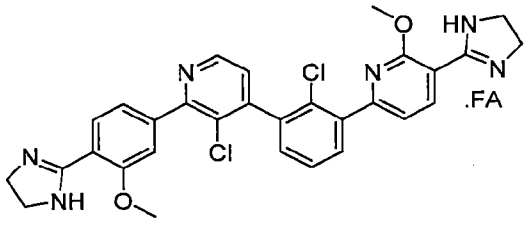
1H), 8.53 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.49 (d, 1H) 4.07 (s, 1H).

(b) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0271】 向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（1.50 g, 3.81 mmol）和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（1.30 g, 4.95 mmol）在 THF/H_2O（5:1 *v/v*, 24 mL）中的混合物加入磷酸鉀（2.43 g, 11.4 mmol）和[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（248 mg, 0.38 mmol）。在 N_2 下於 80°C 下將混合物攪拌 1 小時。將混合物過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由快速層析法（SiO_2, 0-50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（1.17 g, 40%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.68-7.59 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).

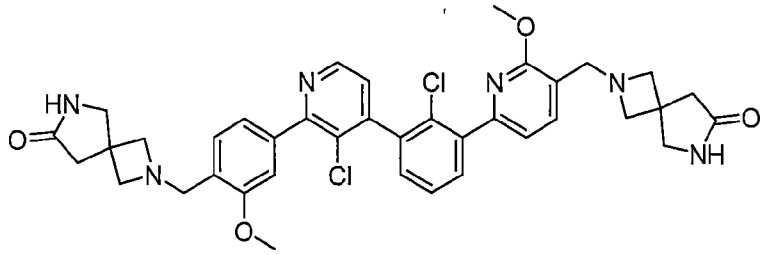
(c) 3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶



【0272】 向 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-

基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(200 mg, 0.41 mmol)和乙烷-1,2-聯胺(0.47 ml, 7.04 mmol)在DMA(3 mL)中的混合物加入碳酸鉀(560 mg, 4.05 mmol)和碘(617 mg, 2.43 mmol)。在氮氣氛下於室溫下將混合物攪拌12小時。向混合物中加入另外的部分的乙烷-1,2-聯胺(2.66 ml, 39.78 mmol),然後在N_2下於室溫下將混合物攪拌12小時。向反應混合物中加入水(10 mL),然後用乙酸乙酯(2 x 20 ml)萃取。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥,過濾並在減壓下濃縮。通過逆相HPLC純化所得的殘留物以提供作為甲酸鹽(為白色固體)的3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶(2 mg, 0.73%產率)。MS: m/z found 573 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ 8.62 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 4H), 4.08 (s, 3H), 4.00-3.95 (m, 11H).

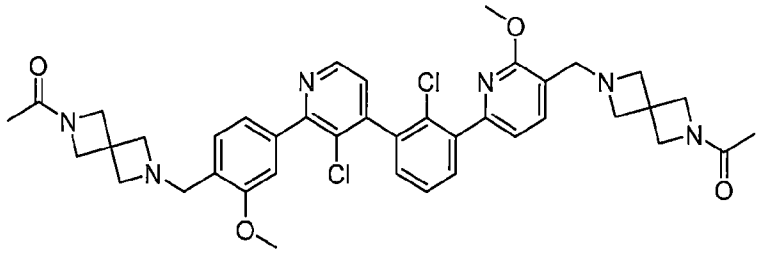
實施例2: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (89)



【0273】 向6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(200 mg, 0.41 mmol)和2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮(204 mg, 1.62 mmol)在亞甲基氯(10 mL)中的混合物加入三乙醯氧基硼氫化鈉(344 mg, 1.62 mmol)和乙酸鈉(133 mg, 1.62 mmol)。在N_2下於20°C下將混合物攪拌3小時。將混合物濃縮。通過逆相HPLC純化殘留物以提供作為甲酸鹽(為白色固體)的2-((6-(2-

氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（37.6 mg, 12%產率）。LCMS: m/z 實測值 713.1 [M+H]+, RT = 2.54 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.59-7.55 (m,1H), 7.51 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.07 (s, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.64 (d, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.65 (s, 2H).

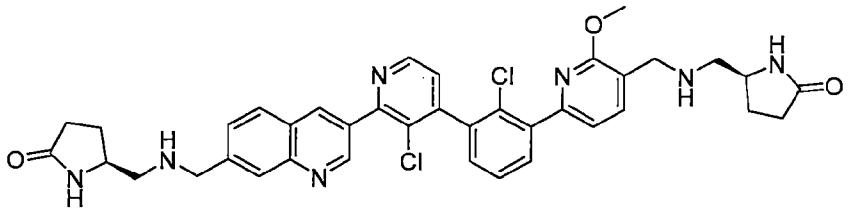
實施例 3: 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烯酮 (90)



【0274】 向 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（90 mg, 0.18mmol ）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮三氟乙酸酯（120 mg, 0.47 mmol）在亞甲基氯（10 mL）中的混合物加入三乙醯氧基硼氫化鈉（154 mg, 0.73 mmol）和乙酸鈉（60 mg, 0.73 mmol）。在 N_2 下於 20°C 下將混合物攪拌 5 小時。將混合物濃縮。通過逆相 HPLC 純化所得的殘留物以提供作為甲酸鹽(為白色固體)的 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮（16.2 mg, 12%）。LCMS: m/z 實測值 741.0 $[M+H]^+$, RT = 2.76 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65-8.64 (m, 1H), 8.39 (s, 1H),

7.75 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.35 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.12 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (s, 5H), 3.81 (s, 4H), 1.84 (s, 6H).

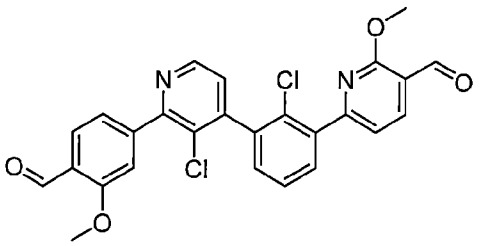
實施例 4: (5S)-5-[[[3-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-7-喹啉基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (52)



【0275】 按照鈴木偶合程序 A，由 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)喹啉-7-甲醛（30 mg, 0.11 mmol）和 6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（42 mg, 0.11 mmol）提供 3-[3-氯-4-[2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基-2-吡啶基)苯基]-2-吡啶基]喹啉-7-甲醛（40 mg, 73%）。MS: m/z 實測值 514.1 $[M+H]^+$。按照還原胺化程序 A，由 3-[3-氯-4-[2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基-2-吡啶基)苯基]-2-吡啶基]喹啉-7-甲醛（30 mg, 0.06 mmol）和(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮 (27 mg, 0.23 mmol）提供作為甲酸鹽的(5S)-5-[[[3-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-7-喹啉基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（42 mg, 91%）。MS: m/z 實測值 710.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.19 (d, 1H), 8.79 – 8.70 (m, 2H), 8.49 (s, 2H), 8.13 – 8.02 (m, 2H), 7.80 – 7.69 (m, 3H), 7.57 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.96 – 3.83 (m, 4H), 2.86 – 2.70 (m, 4H), 2.42 – 2.22 (m, 6H), 1.91 – 1.78 (m, 2H).

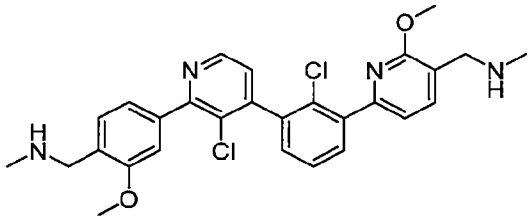
(a) 6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-

甲氧基-吡啶-3-甲醛



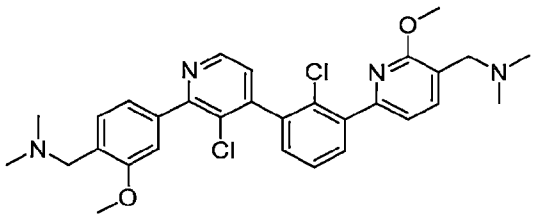
【0276】 按照鈴木偶合程序 A，由 6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（300 mg, 0.76 mmol）和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（200 mg, 0.76 mmol）製備此中間物。81%產率。MS: m/z 實測值 493.1 $[M+H]^+$.

實施例 5: 1-[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-(甲基胺基甲基)-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]-N-甲基-甲胺 (136)



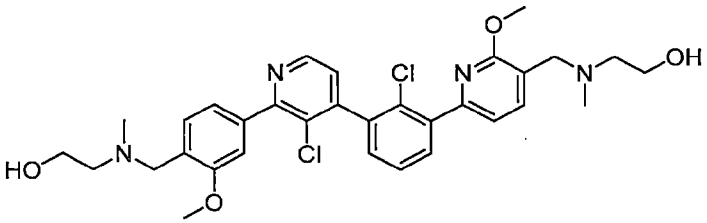
【0277】 1-[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-(甲基胺基甲基)-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]-N-甲基-甲胺按照還原胺化程序 A，由 6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（40 mg, 0.08 mmol）和甲胺溶液（在乙醇中 33% wt, 0.32 mmol）製備成甲酸鹽。59%產率。MS: m/z 實測值 523.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.74 (s, 6H).

實施例 6: 1-[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[5-[(二甲胺基)甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]-N,N-二甲基-甲胺 (137)



【0278】 1-[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[5-[(二甲胺基)甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]-N,N-二甲基-甲胺按照還原胺化程序 A，由 6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（40 mg, 0.08 mmol）和 N-甲基甲胺（在乙醇中的 2.0 M 溶液, 0.32 mmol）製備成甲酸鹽。67%產率。MS: m/z 實測值 551.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (dd, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.82 (d1H), 7.74 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.05 (d, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.61 (s, 6H).

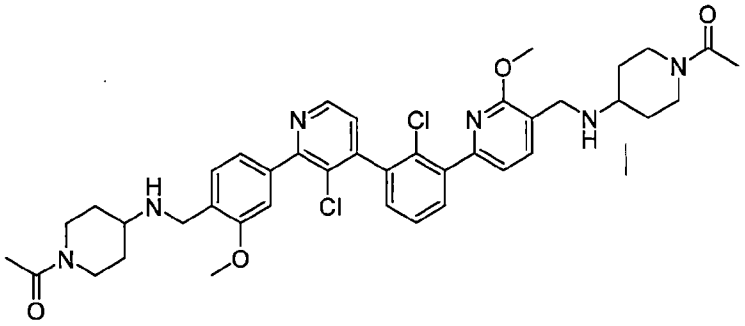
實施例 7: 2-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[5-[[2-羥乙基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基-甲基-胺基]乙醇 (138)



【0279】 2-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[5-[[2-羥乙基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基-甲基-胺基]乙醇按照還原胺化程序 A，由 6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（40 mg, 0.08 mmol）和 2-(甲胺基)乙醇（24 mg, 0.32 mmol）製備成甲酸鹽。70%產率。MS: m/z 實測值 611.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.86 (d1H), 7.73 (dd, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H),

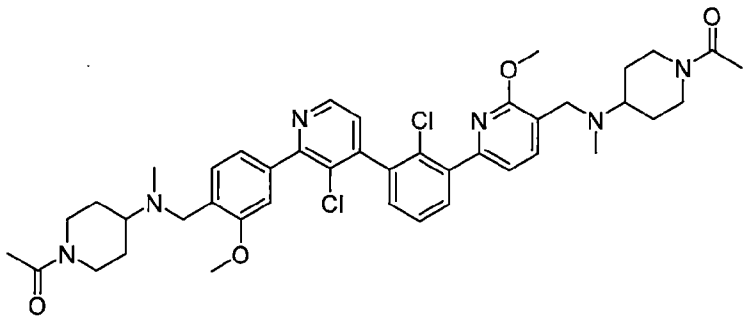
7.48 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.00 – 3.93 (m, 5H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (t2H), 3.19 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

實施例 8: 1-[4-[[4-[4-[3-[5-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]-1-哌啶基]乙烷酮 (139)



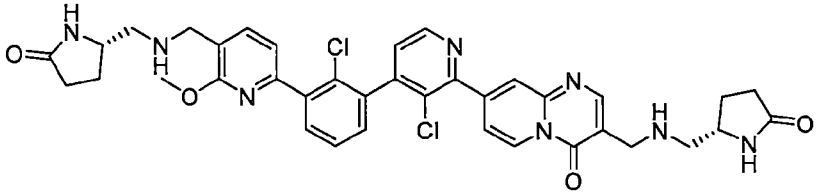
【0280】 1-[4-[[4-[4-[3-[5-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]-1-哌啶基]乙烷酮按照還原胺化程序 A，由 6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（30 mg, 0.06 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（34 mg, 0.24 mmol）製備成甲酸鹽。77%產率。MS: m/z 實測值 745.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (dd, 1H), 8.50 – 8.43 (m, 2H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (td, 2H), 4.65 (t, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.12 – 4.01 (m, 5H), 3.99 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.30 – 2.17 (m, 3H), 2.17 – 2.06 (m, 9H), 1.71 – 1.37 (m, 4H).

實施例 9: 1-[4-[[4-[4-[3-[5-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)-甲基-胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基-甲基-胺基]-1-哌啶基]乙烷酮 (140)

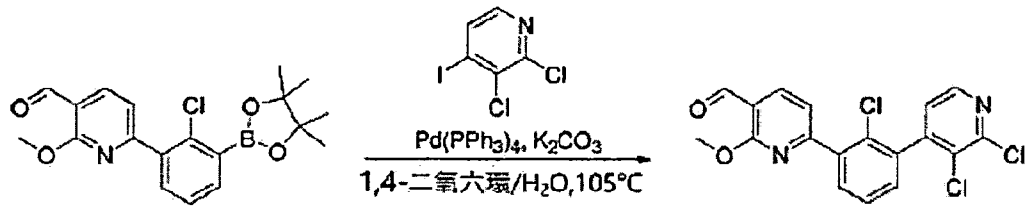


【0281】 1-[4-[[4-[4-[3-[5-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)-甲基-胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基-甲基-胺基]-1-哌啶基]乙烷酮按照還原胺化程序 A，由 6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（30 mg, 0.06 mmol）和 1-[4-(甲胺基)-1-哌啶基]乙烷酮（38 mg, 0.24 mmol）製備成甲酸鹽。30%產率。MS: m/z 實測值 773.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.49 – 8.42 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.31 – 4.04 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.91 – 3.84 (m, 2H), 3.24 – 3.10 (m, 2H), 2.76 – 2.59 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.24 – 2.11 (m, 10H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.92 – 1.52 (m, 4H).

實施例 10: 8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-胺基)甲基)-吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (2)

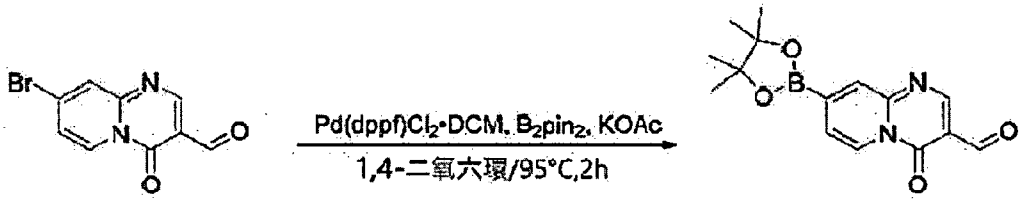


(a) 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0282】 將 $Pd(PPh_3)_4$（309 mg, 0.27 mmol）、碳酸鉀（554 mg, 4.01 mmol）、2,3-二氯-4-碘-吡啶（476 mg, 1.74 mmol）、和 6-[2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（500 mg, 1.34 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 15 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 15 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相 SiO_2 層析法（0-30% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈棕褐色固體的 6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（373 mg, 71 %產率）。MS: *m/z* 實測值 393, 395 $[M+H]^+$.

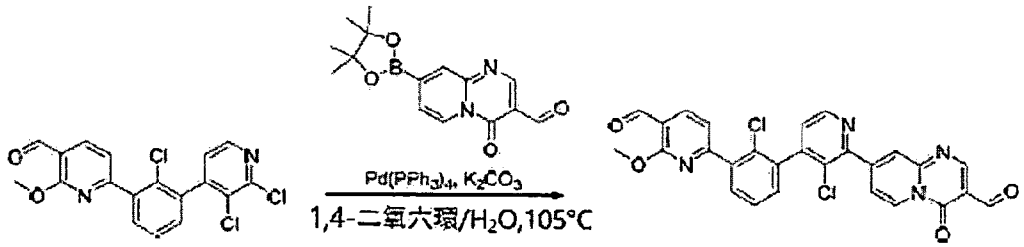
(b) 4-側氧基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛



【0283】 在密封管中將 8-溴-4-側氧基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛（500 mg, 1.78 mmol）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（587 mg, 2.31 mmol）、1,1'-雙(聯苯基膦基)-二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（145 mg, 0.18 mmol）、和乙酸鉀（488 mg, 4.98 mmol）懸浮在 10 mL 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容器密封並在 95℃下加熱 2 小時。使反應冷卻至室溫並通過 CELITE 過濾粗混合物。進一步用 10 mL 1,4-二氧六環和 30 mL EtOAc 洗滌 CELITE 填塞物。隨後

通過用甲醇（30 mL）洗滌，從 CELITE 填塞物中去除不溶的固體（所期望的產物）。然後在減壓下濃縮甲醇溶液並用 EtOAc/己烷將粗製油狀物磨碎。將沉澱物過濾以提供呈棕褐色固體的 4-側氧基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛（551 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 301 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

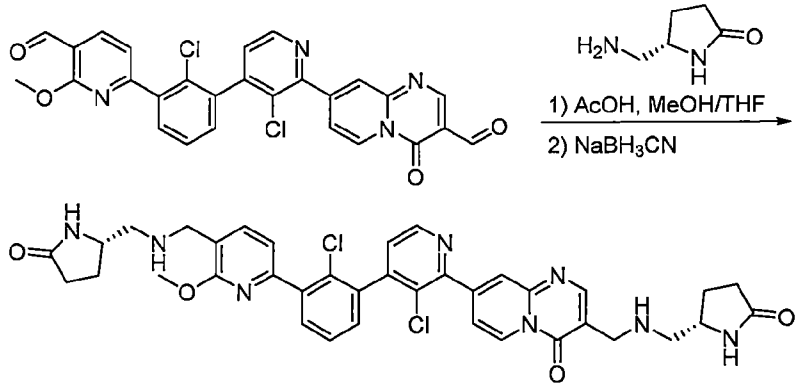
(c) 8-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-4-側氧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛



【0284】 將 $Pd(PPh_3)_4$（41 mg, 0.04 mmol）、碳酸鉀（74 mg, 0.53 mmol）、6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（70 mg, 0.18 mmol）、和 4-側氧基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛（69 mg, 0.23 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 4 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 3 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並使粗樣品通過短的 SiO_2 柱（5-100% EtOAc/己烷）以去除某些雜質。在減壓下濃縮乾淨的級分以提供呈黃色泡沫的 8-[3-氯-4-[2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基-2-吡啶基)苯基]-2-吡啶基]-4-側氧基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛（38 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 531, 533 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

(d) 8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-胺基)甲基)-吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯

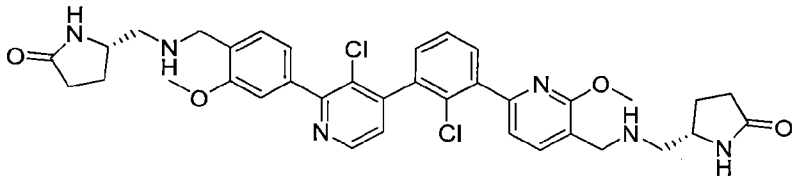
啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (2)



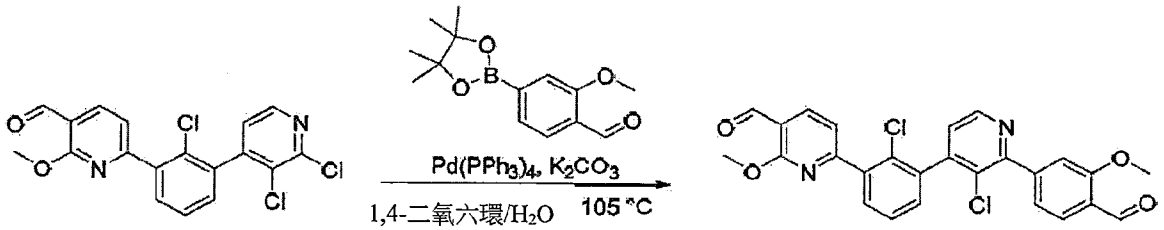
【0285】 將 8-[3-氯-4-[2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基-2-吡啶基)苯基]-2-吡啶基]-4-側氧基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛（38 mg, 0.01 mmol, 粗製的）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮 (5 mg, 0.04 mmol）、和乙酸（2 mg, 0.03 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 2 小時。加入 $NaBH_3CN$（2 mg, 0.03 mmol）並在 25°C 下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供作為棕褐色泡沫的 8-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-3-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (6 mg, 11 %產率）。MS: *m/z* 實測值 727.4, 729.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.97 min. (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.16 – 9.09 (m, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 – 8.13 (m, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.03 (d, 3H), 3.87 (d, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 2.81 (dt, 2H), 2.62 – 2.51 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 0.85 (d, 1H).

實施例 11: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-甲基)苯基)-吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡

啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (8)

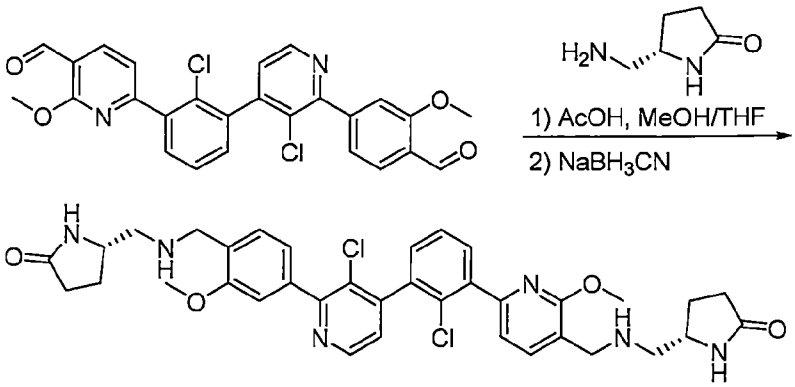


(a) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



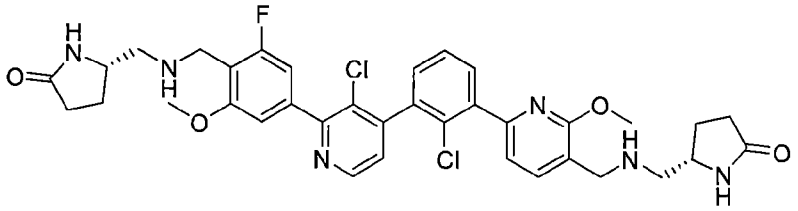
【0286】 將 $Pd(PPh_3)_4$（23 mg, 0.02 mmol）、碳酸鉀（42 mg, 0.30 mmol）、6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（40 mg, 0.10 mmol）、和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（35 mg, 0.13 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 2 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 3 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相 SiO_2 層析法（5-90% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（37 mg, 73 %產率）。MS: *m/z* 實測值 493, 495 $[M+H]^+$.

(b) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-甲基)苯基)-吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

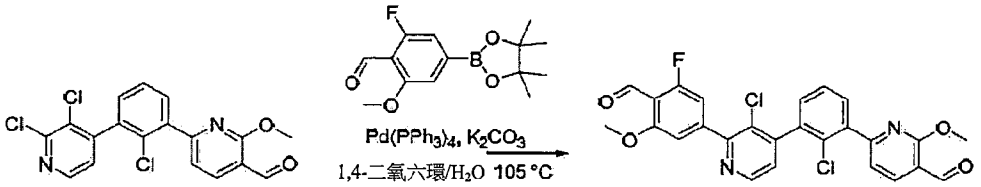


【0287】 將 6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（37 mg, 0.04 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（15 mg, 0.13 mmol）、和乙酸（5 mg, 0.09 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 2 mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 2 小時。加入 $NaBH_3CN$（8 mg, 0.13 mmol）並在 25°C 下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 (5S)-5-[[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]-甲胺基]-甲基]吡咯啶-2-酮（27 mg, 86 %產率）。LCMS: *m/z* 實測值 689.4, 691 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.04 min. (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.71 (dt, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 4.27 (d, 2H), 4.10 (d, 2H), 4.05 (d, 3H), 3.99 (d, 5H), 3.18 – 3.06 (m, 2H), 3.06 – 2.92 (m, 2H), 2.45 – 2.28 (m, 6H), 1.94 – 1.81 (m, 2H).

實施例 12: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)-甲基)-胺基)-甲基)-苯基)-吡啶-4-基)-苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-胺基)甲基)-吡咯啶-2-酮 (10)

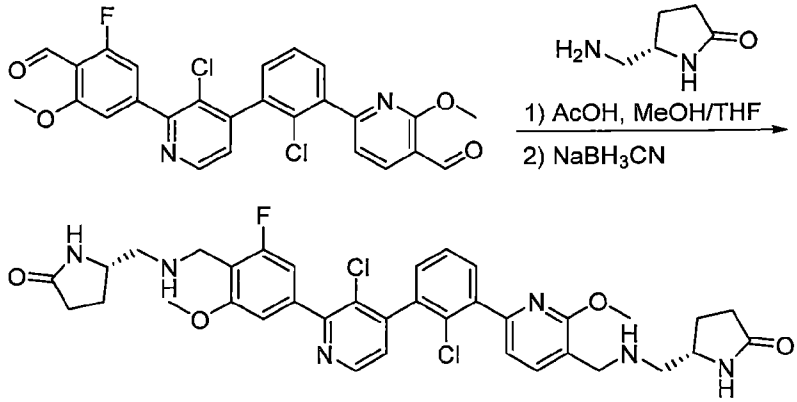


(a) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)-吡啶-4-基)-苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



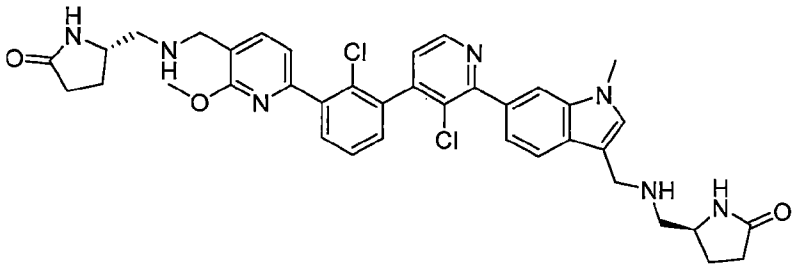
【0288】 將 $Pd(PPh_3)_4$（23 mg, 0.02 mmol）、碳酸鉀（42 mg, 0.30 mmol）、6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛(40 mg, 0.10 mmol)、和 2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（37 mg, 0.13 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 2 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 3 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相 SiO_2 層析法（5-90% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（51 mg, 73%產率）。MS: *m/z* 實測值 511, 513 $[M+H]^+$.

(b) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)-甲基)-胺基)-甲基)-苯基)-吡啶-4-基)-苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-胺基)甲基)-吡咯啶-2-酮



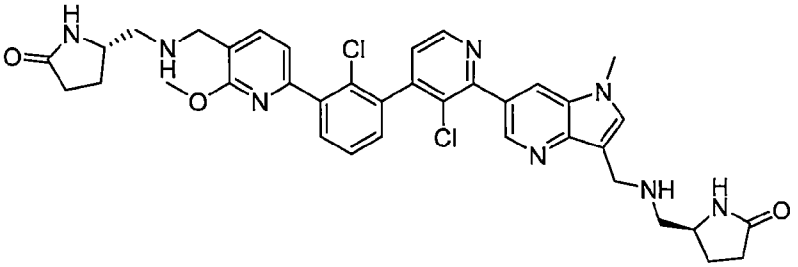
【0289】 將 6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（51 mg, 0.06 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（20 mg, 0.18 mmol）、和乙酸（7 mg, 0.12 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 2 mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（11 mg, 0.18 mmol）並在 25°C 下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-氟-5-甲氧基-4-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]苯基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (21 mg, 49 %產率）。MS: *m/z* 實測值 707.3, 709 $[M+H]^+$, LC 保留時間 = 2.03 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 (d, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.07 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.40 – 2.30 (m, 6H), 1.91 – 1.80 (m, 2H).

實施例 13: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-胺基)-甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (11)



【0290】 以與關於化合物 **8** 描述的相同的方式，利用中間物 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛製備化合物。用 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-甲醛代替 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LCMS: *m/z* 實測值 712.4, 714 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.14 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.77 (t, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.93 – 3.82 (m, 6H), 3.11 (d, 2H), 2.84 – 2.70 (m, 2H), 2.42 – 2.23 (m, 6H), 1.92 – 1.76 (m, 2H).

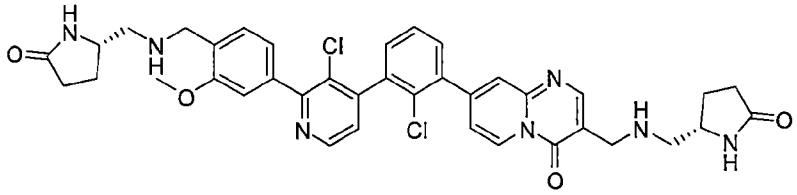
實施例 14: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (13)



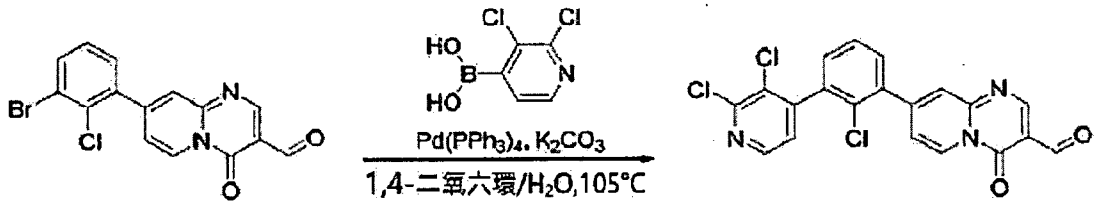
【0291】 以與關於化合物 **8** 描述的相同的方式，利用中間物 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛製備化合物。用 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛代替 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛。獲得呈白色固體的產物。LCMS: *m/z* 實測值 713.3, 715 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.97 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.79

(d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.56 – 4.42 (m, 2H), 4.03 (d, 6H), 3.96 (s, 4H), 3.26 – 3.11 (m, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 2H), 2.42 – 2.29 (m, 6H), 1.94 – 1.78 (m, 2H).

實施例 15: 8-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-胺基)甲基)-苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (1)

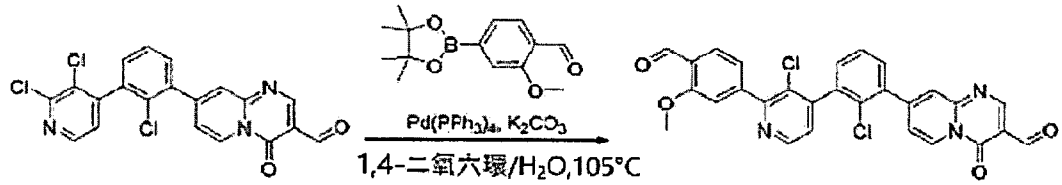


(a) 8-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-4-側氧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛



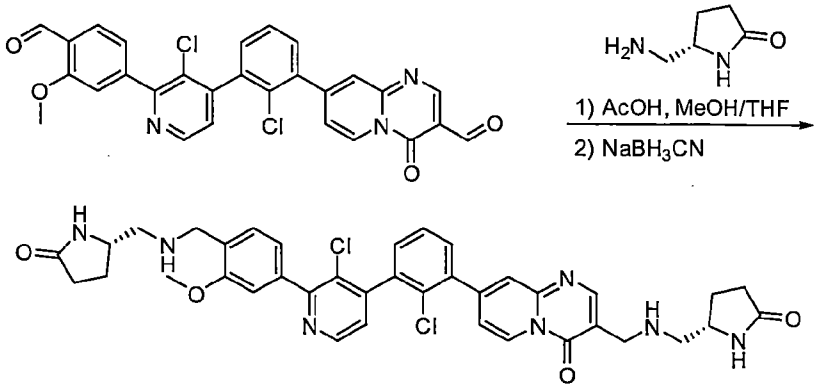
【0292】 將 $Pd(PPh_3)_4$（120 mg, 0.10 mmol）、碳酸鉀（216 mg, 1.56 mmol）、(2,3-二氯-4-吡啶基)硼酸（100 mg, 0.52 mmol）、和 8-(3-溴-2-氯-苯基)-4-側氧基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛（265 mg, 0.73 mmol）懸浮在 1,4-1,4-1,4-1,4-二氧六環/水（4:1, 5 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並藉由快速層析法（SiO_2, 5-90% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 8-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-4-側氧基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛（74 mg, 33 %產率）。MS: *m/z* 實測值 430, 432 $[M+H]^+$.

(b) 8-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-4-側氧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛



【0293】 將 $Pd(PPh_3)_4$（19 mg, 0.02 mmol）、碳酸鉀（34 mg, 0.24 mmol）、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（25 mg, 0.10 mmol）、和 8-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-4-側氧基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛（35 mg, 0.08 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 1 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 3 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相 SiO_2 層析法（5-100% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 8-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-4-側氧基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛（43 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 530, 532 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

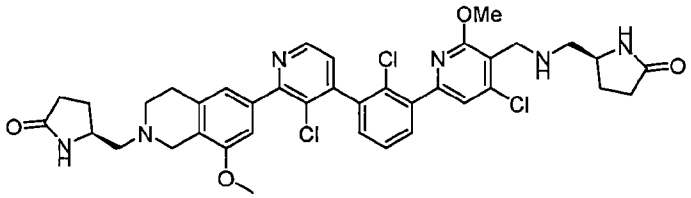
(c) 8-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-胺基)甲基)-苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮



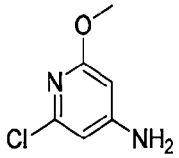
【0294】 將 8-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-4-側氧基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛（43 mg, 0.08 mmol）、

(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（28 mg, 0.24 mmol）、和乙酸（10 mg, 0.16 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入 $NaBH_3CN$ (10 mg, 0.16 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色泡沫（甲酸鹽）的 8-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-甲氧基-4-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]苯基]-4-吡啶基]苯基]-3-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (7 mg, 12 %產率）。MS: *m/z* 實測值 726.4, 728.4 $[M+H]^+$, LC 保留時間 = 1.97 min. (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.09 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.91 (d, 3H), 3.88 – 3.70 (m, 6H), 2.79 (ddd, 2H), 2.54 (ddd, 2H), 2.39 – 2.32 (m, 4H), 2.30 – 2.15 (m, 2H), 1.75 (dt, 2H).

實施例 16: (S)-5-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮 (37)



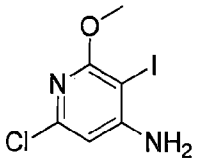
(a) 2-氯-6-甲氧基吡啶-4-胺



【0295】 在 140°C 下將 2,6-二氯吡啶-4-胺（150 g, 0.92 mol）和甲醇鈉（60 g, 1.1 mol）在 NMP（600 mL）中的溶液攪拌 12 小時。向混合物中加入水（2 L）並用 EtOAc（2 x 3 L）萃取。合併的有機相

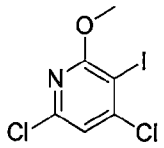
經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過快速 SiO_2 層析法（0-20% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 2-氯-6-甲氧基吡啶-4-胺（77.4 g）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.16 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.20-4.02 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).

(b) 6-氯-3-碘-2-甲氧基吡啶-4-胺



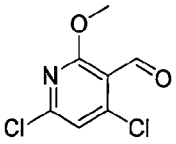
【0296】 在室溫下將 2-氯-6-甲氧基吡啶-4-胺（50 g, 315 mmol）和 N-碘代琥珀醯亞胺（74.5 g, 331 mmol）在 DMF（300 mL）中的混合物攪拌 1 小時。用水（200 mL）稀釋混合物並用 EtOAc（300 mL）萃取。合併的有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過快速 SiO_2 層析法（0-20% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 6-氯-3-碘-2-甲氧基-吡啶-4-胺（90 g）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.51-6.41 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.79 (s, 3H).

(c) 4,6-二氯-3-碘-2-甲氧基吡啶



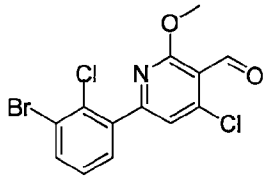
【0297】 在 0°C 下向氯化銅（5.67 g, 42.2 mmol）和亞硝酸三級丁酯（5.44 g, 52.7 mmol）在 CH_3CN（80 mL）中的溶液逐滴加入 CH_3CN（40 mL）中的 6-氯-3-碘-2-甲氧基吡啶-4-胺（10 g, 35.2 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。然後用水（50 mL）稀釋反應混合物並用 EtOAc（2 x 100 ml）萃取。用無水硫酸鈉乾燥合併的有機相，過濾並濃縮。通過快速 SiO_2 層析法（0-3% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 4,6-二氯-3-碘-2-甲氧基吡啶（9 g, 84% 產率）。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.45 (s, 1H), 3.92 (s, 3H).

(d) 4,6-二氯-2-甲氧基煙鹼醛



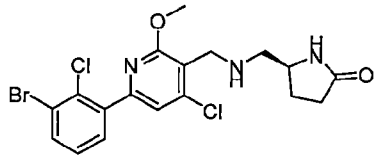
【0298】 在-70°C 下向 4,6-二氯-3-碘-2-甲氧基吡啶（4.5 g, 14.8 mmol）在 THF（60 mL）中的溶液加入正 BuLi（11.85 ml, 2.5 mol/L）。在-70°C 下將混合物攪拌 0.5 小時，之後加入甲酸乙酯（2.19 g, 29.6 mmol）。在-70°C 下將反應攪拌 0.5 小時。將混合物與同規模的另一批料合併。用水（50 mL）稀釋反應混合物並用 EtOAc（2 x 200 ml）萃取。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過快速 SiO_2 層析法（0-5% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 4,6-二氯-2-甲氧基煙鹼醛（5 g, 82%產率）。NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.32 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.01 (s, 3H).

(f) 6-(3-溴-2-氯苯基)-4-氯-2-甲氧基煙鹼醛



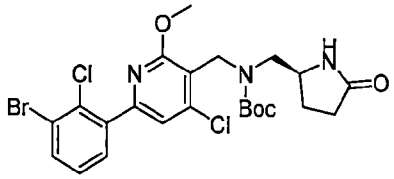
【0299】 向 4,6-二氯-2-甲氧基煙鹼醛（4.9 g, 23.8 mmol）、2-(3-溴-2-氯苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（7.17 g, 22.6 mmol）在二氧六環/H_2O（5:1, 60 mL）中的混合物加入碳酸銫（23.3 g, 71.4 mmol）和四(三苯基膦)鈀（1.37 g, 1.19 mmol）。在氮氣氛下，在 100°C 下將混合物攪拌 2 小時。用水（50 mL）稀釋反應混合物並用 EtOAc（2 x 200 ml）萃取。用無水硫酸鈉乾燥合併的有機相，過濾並濃縮。在室溫下用 EtOAc/石油醚（1/5, 60mL）磨碎殘留物 0.5 h 以提供呈白色固體的 6-(3-溴-2-氯苯基)-4-氯-2-甲氧基煙鹼醛（5.3 g, 62%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.36 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 4.02 (s, 3H).

(g) (S)-5-((((6-(3-溴-2-氯苯基)-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0300】 向 6-(3-溴-2-氯苯基)-4-氯-2-甲氧基煙鹼醛（13.8 g, 38.2 mmol）、(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮、HCl（11.5 g, 76.4 mmol）在亞甲基氯/原甲酸三甲酯（15:1 (*v*/*v*), 160 mL）中的混合物加入乙酸鈉（12.5 g, 153 mmol）。在氮氣氛下，在室溫下將混合物攪拌 1 小時。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（24.3 g, 115 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮以提供(S)-5-((((6-(3-溴-2-氯苯基)-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（17.5 g, 粗製的, m/z: 458 $[M+H]^+$）。直接使用粗產物而無需進一步純化。

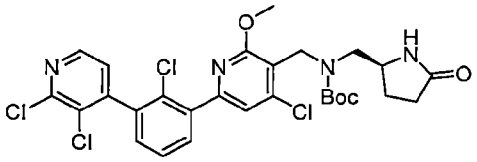
(h) (S)-((6-(3-溴-2-氯苯基)-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0301】 向(S)-5-((((6-(3-溴-2-氯苯基)-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（17.5 g, 38.1 mmol）和三級丁氧基羰基碳酸三級丁酯（*tert*-butoxycarbonyl *tert*-butyl carbonate）（26.6 g, 122 mmol）在亞甲基氯（150 mL）中的混合物加入 TEA（13.3 ml, 95.3 mmol）。在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物過濾，並濃縮濾液。藉由快速層析法（SiO_2, 0-80% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-((6-(3-溴-2-氯苯基)-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（15 g, 70%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.95 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 4.74-4.58 (m, 2H), 3.82 (s,

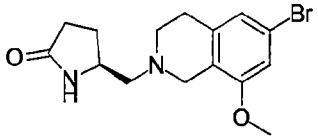
3H), 3.82-3.77 (s, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 3H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 9H).

(j) (S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0302】 向(S)-((6-(3-溴-2-氯苯基)-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(8 g, 14.3 mmol)、碳酸鉀（5.93 g, 42.9 mmol）、[1,1-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（584 mg, 0.72 mmol）在二氧六環/H_2O（6:1, 140 mL）中的混合物加入(2,3-二氯吡啶-4-基)硼酸（3.02 g, 15.7 mmol）。在 N_2 下於 95°C 下將混合物攪拌 2 小時。用水（100 mL）稀釋反應混合物並用 EtOAc（2 x 200 ml）萃取。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-3% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁基（8.5 g）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.57 (d, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.73-4.62 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.81-3.80 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.19-2.07 (m, 3H), 1.73 (s, 1H), 1.46-1.32 (m, 9H).

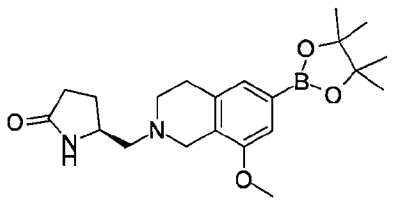
(k) (S)-5-((6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0303】 向 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉、HCl（500 mg, 1.79 mmol）在 MeCN（100 mL）中的混合物加入(5S)-5-(溴甲基)吡

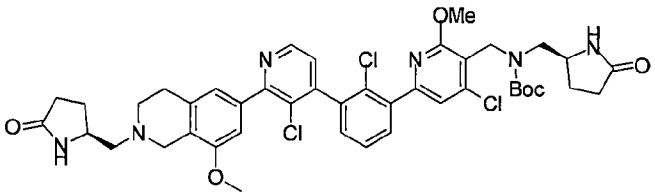
咯啶-2-酮（415 mg, 2.33 mmol）和碳酸鉀（744 mg, 5.38 mmol）。在 N_2 下於 100°C 下將混合物攪拌 12 小時。向此混合物中加入(5S)-5-(溴甲基)吡咯啶-2-酮（63.9 mg, 0.36 mmol）並在 100°C 下將混合物再攪拌 12 小時。用水（100 mL）稀釋反應混合物並用 EtOAc（200 ml）萃取。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-10% THF/EtOAc）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-5-((6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮（0.6 g, 98%產率, m/z: 339, 341 $[M+H]^+$）。

(l) (S)-5-((8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮



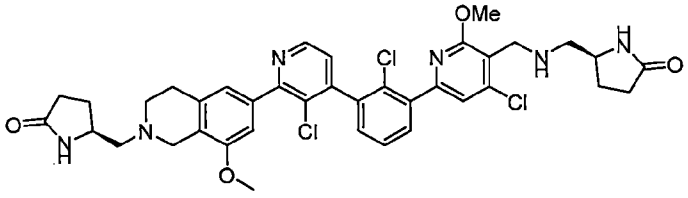
【0304】 向(S)-5-((6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮（460 mg, 1.36 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼烷)（1.03 g, 4.07 mmol）在二氧六環（8 mL）中的混合物加入乙酸鉀（266 mg, 2.71 mmol）和[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（111 mg, 0.14 mmol）。在 N_2 下於 130°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物過濾並用 EtOAc（20 mL）洗滌並濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-100%的在 THF (20%) 中的 EtOAc/石油醚梯度）純化殘留物以提供(S)-5-((8-甲氧基-6-(4,4,5,5 -四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮（0.49 g, 65.48%產率, m/z: 387 $[M+H]^+$, 觀察到的）。

(m) (4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0305】 向(S)-5-((8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮（250 mg, 0.65 mmol）、(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（324 mg, 0.52 mmol）在二氧六環/H_2O（6:1, 7 mL）中的混合物加入碳酸鉀（268 mg, 1.94 mmol）和[1,1-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（52.8 mg, 0.06 mmol）。在 N_2 下於 110°C 下將混合物攪拌 0.5 小時。用水（10 mL）稀釋反應混合物並用 EtOAc（2 x 30 mL）萃取。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（250 mg, 45%產率, m/z: 849 $[M+H]^+$, 觀察到的）。

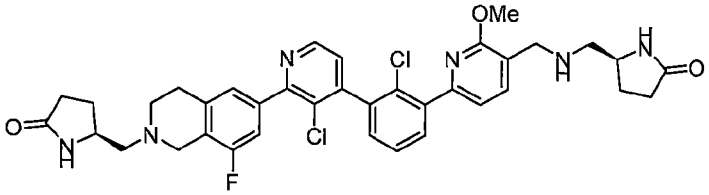
(n) (S)-5-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮



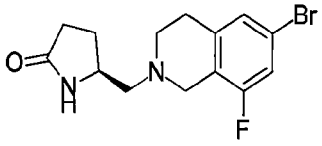
【0306】 向((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（240 mg, 0.28 mmol）在亞甲基氯（10 mL）中的溶液加入 TFA

（5 ml, 67.53 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-5-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮（74.8 mg, 32%產率, 觀察到的 m/z: 749 $[M+H]^+$）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ8.74 (d, 1H), 7.77-7.75 (m, 3H), 7.66-7.54 (m, 4H), 7.19 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.43-4.14 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.89-3.70 (m, 3H), 3.27-3.10 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 6H), 1.82-1.79 (m, 2H).

實施例 17: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (61)



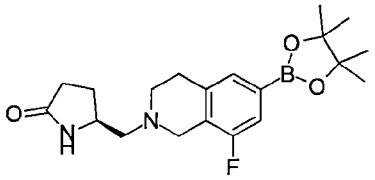
(a) (S)-5-((6-溴-8-氟-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0307】 向 6-溴-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.35 g, 1.52 mmol）和(S)-5-(溴甲基)吡咯啶-2-酮（0.35 g, 1.98 mmol）在 MeCN （10 mL）中的混合物加入碳酸鉀（0.63 g, 4.56 mmol）。在 100°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物過濾，並濃縮濾液。藉由快速層析法（SiO_2, 50-100%乙酸乙酯/石油醚至 10% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供呈黃色固體的(5S)-5-[(6-溴-8-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)甲基]吡咯啶-2-酮（0.32 g, 61%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 7.17 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.76-3.58 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.70-2.58

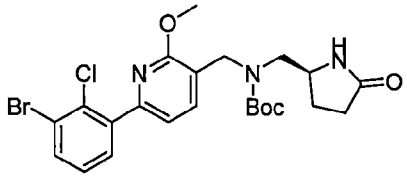
(m, 2H), 2.42-2.26 (m, 3H), 1.91-1.83 (m, 1H).

(b) (S)-5-((8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0308】 向(S)-5-((6-溴-8-氟-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮（0.27 g, 0.84 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼（bis(pinacolato)diboron）（0.64 g, 2.52 mmol）在二氧六環（4 mL）中的混合物加入乙酸鉀（0.25 g, 2.52 mmol）和 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.07 g, 0.08 mmol）。在 130°C 下將混合物攪拌 12 小時。將溶劑蒸發，並藉由快速層析法（SiO_2, 50-100%乙酸乙酯/石油醚至 10% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供(S)-5-((8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮（0.3 g, 95%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 3H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.76-2.61 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 3H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.36 (m, 12H).

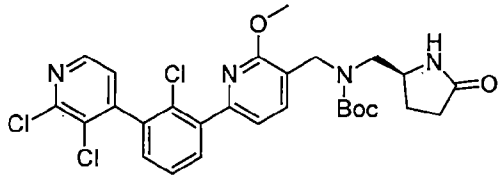
(c) (S)-((6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0309】 在室溫下將 6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（20 g, 61 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮、HCl（14 g, 92 mmol）和乙酸鈉（13 g, 153 mmol）在亞甲基氯/三甲氧基甲烷（5:1, 300 mL）中的混合物攪拌 4 小時。向混合物中加入三乙醯氧基硼氫化鈉（26g,

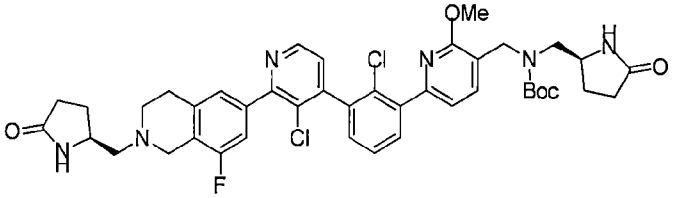
122 mmol）並在 N_2 下於室溫下攪拌 2 小時。向此溶液中加入亞甲基氯（80 mL）中的二碳酸二三級丁酯（di-*tert*-butyl decarbonate）（42 ml, 183 mmol）和三乙胺（30 ml, 214 mmol）。在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1 小時。將反應混合物過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由快速層析法（SiO_2, 0-20%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-((6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 g, 62%產率, 觀察到的 526 $[M+H]^+$）。

(d) (S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



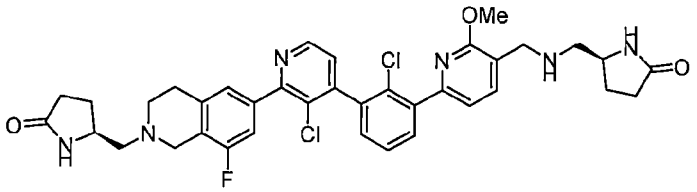
【0310】 向(S)-((6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（12 g, 23 mmol）、1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.93 g, 1.14 mmol）和碳酸鉀（9.5 g, 68 mmol）在二氧六環/H_2O 混合物（6:1, 140 mL）中的混合物加入二氧六環（150 mL）中的(2,3-二氯-4-吡啶基)硼酸（3.5 g, 18 mmol）。在氮氣氛下，在 95°C 下將混合物攪拌 1 小時。用水（50 mL）稀釋混合物並用 EtOAc（2 x 200mL）萃取。用無水硫酸鈉乾燥合併的有機層，過濾並濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-15% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（7 g, 觀察到的 m/z: 591 $[M+H]^+$）。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ. 8.51 (d, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.22-2.04 (m, 3H), 1.73-1.72 (m, 1H), 1.44-1.30 (m, 9H).

(e) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



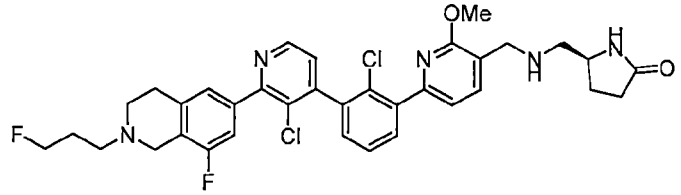
【0311】 向(S)-5-((8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮（0.24 g, 0.63 mmol）和(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.25 g, 0.42 mmol）在二氧六環/H_2O 混合物（25:1, 5.2 mL）中的混合物加入 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.02 g, 0.02 mmol）和碳酸鉀（0.18 g, 1.27 mmol）。在 110°C 下將混合物攪拌 2.5 小時。向混合物中加入水（15 mL）。用乙酸乙酯（2 x 15 mL）萃取混合物。用鹽水（2 x 15 mL）洗滌合併的有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 50-100%乙酸乙酯/石油醚，然後至 10% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（50 mg, 6%產率, 觀察到的 m/z: 803 $[M+H]^+$）。

(f) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

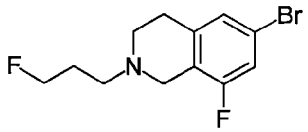


【0312】 向((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.04 g, 0.05 mmol）在 CH_2Cl_2（0.5 mL）中的混合物加入三氟乙酸（0.8 mL）。在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（8.1 mg, 18%產率, 觀察到的 m/z: 703 [M+H]+）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.71 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75-7.65 (m, 3H), 7.60 (t, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.84-3.63 (m, 6H), 2.93 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.61-2.56 (m, 4H), 2.23-2.08 (m, 6H), 1.79-1.67 (m, 2H).

實施例 18: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (65)



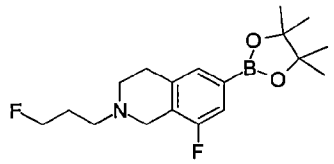
(a) 6-溴-8-氟-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉



【0313】 向 6-溴-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.29 g, 1.26 mmol）和 1-溴-3-氟-丙烷（0.27 g, 1.89 mmol）在 MeCN （10 mL）中的混

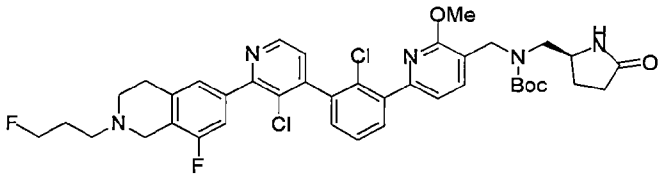
合物加入碳酸鉀（0.52 g, 3.78 mmol）。在 100°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物過濾，並濃縮濾液。藉由快速層析法（SiO_2, 0-10%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的 6-溴-8-氟-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.23 g, 48%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.00 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.54 (t, 1H), 4.42 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 4H), 1.97-1.86 (m, 2H).

(b) 8-氟-2-(3-氟丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉



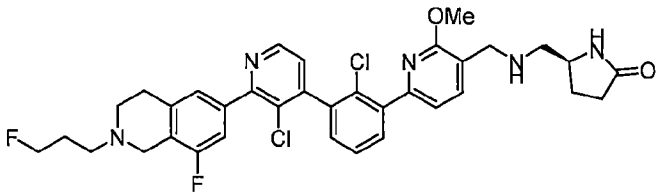
【0314】 向 6-溴-8-氟-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.21 g, 0.72 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼（0.55 g, 2.17 mmol）在二氧六環（4 mL）中的混合物加入 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.03 g, 0.036 mmol）和乙酸鉀（0.21 g, 2.17 mmol）。在 120°C 下將混合物攪拌 12 小時。將溶劑蒸發，並藉由快速層析法（SiO_2, 0-10%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的 8-氟-2-(3-氟丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.2 g, 81%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.43 (t, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 4H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.27 (s, 12H).

(c) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0315】 向 8-氟-2-(3-氟丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.18 g, 0.55 mmol）和(S)-((6-(2-氯-3-（2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.18 g, 0.3 mmol）在二氧六環/H_2O 混合物（40:3, 4.3 mL）中的混合物加入 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.025 g, 0.03 mmol）和碳酸鉀（0.13 g, 0.91 mmol）。在 110°C 下將混合物攪拌 4 小時。用水（50 mL）稀釋混合物並用乙酸乙酯（2 x 50 mL）萃取。用無水硫酸鈉乾燥合併的有機相，過濾並濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(0.14 g, 40%產率, 觀察到的 m/z: 766 $[M+H]^+$）。

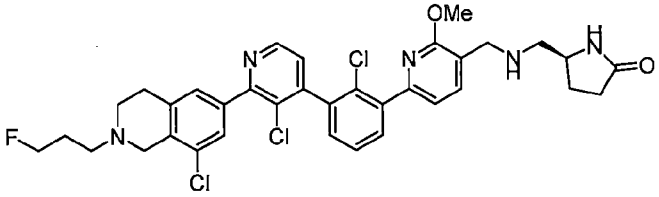
(d)(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



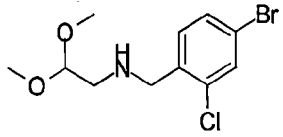
【0316】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.13 g, 0.17 mmol）在 CH_2Cl_2（0.5 mL）中的混合物加入三氟乙酸（2 ml, 27 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮，並通過逆相 HPLC 純化殘

留物以提供(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（25.1 mg, 19%產率, 觀察到的 m/z: 666 $[M+H]^+$）。^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.71 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 3H), 4.60 (t, 1H), 4.48 (t, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 3H), 2.92-2.90 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.58 (d, 2H), 2.16-2.09 (m, 3H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 1H).

實施例 19: (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯 (72)

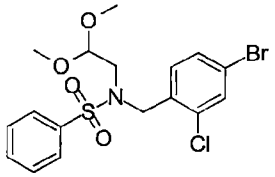


(a) N-(4-溴-2-氯苄基)-2,2-二甲氧基乙胺



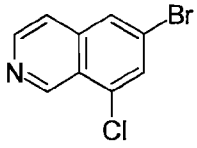
【0317】 向 4-溴-2-氯-苯甲醛（34 g, 155 mmol）和 2,2-二甲氧基乙胺（16.28 g, 155 mmol）在乙醇（500 mL）中的混合物加入氰基硼氫化鈉（7.04 g, 186 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。向混合物中加入水性氯化銨溶液（200 mL）。用乙酸乙酯（2 x 100 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過快速 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 N-[(4-溴-2-氯-苯基)甲基]-2,2-二甲氧基-乙胺。（42 g, 觀察到的 307 $[M+H]^+$）。

(b) N-(4-溴-2-氯苄基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)苯磺醯胺



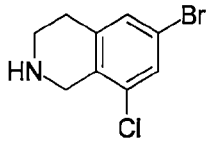
【0318】 向 N-[(4-溴-2-氯-苯基)甲基]-2,2-二甲氧基-乙胺（46 g, 149 mmol）和三乙胺（37 ml, 268 mmol）在 CH_2Cl_2（350 mL）中的混合物加入 4-二甲胺基吡啶（0.92 g, 7.45 mmol）和苯磺醯氯（31.6 g, 179 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 16 小時。用水（500 mL）稀釋混合物並用乙酸乙酯（2 x 250 mL）萃取。用鹽水（2 x 250 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 N-[(4-溴-2-氯-苯基)甲基] -N-(2,2-二甲氧基乙基)苯磺醯胺（57 g, 85%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 7.81-7.80 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.29-3.21 (m, 7H).

(c) 6-溴-8-氯異喹啉



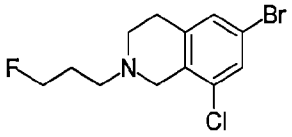
【0319】 在-5°C 下向氯化鋁（28 g, 212 mmol）在 CH_2Cl_2（150 mL）中的混合物一次性加入 CH_2Cl_2（150 mL）中的 N-[(4-溴-2-氯-苯基)甲基]-N-(2,2-二甲氧基乙基)苯磺醯胺（19 g, 42.3 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。在-10°C 下用 1 N 水性 HCl 溶液（200 mL）使混合物猝滅並用 CH_2Cl_2（400 mL）萃取。用鹽水（300 mL）洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮。通過快速 SiO_2 層析法（0-15%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 6-溴-8-氯-異喹啉（5.5 g, 18%產率, 觀察到的 243 $[M+H]^+$）。

(d) 6-溴-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉



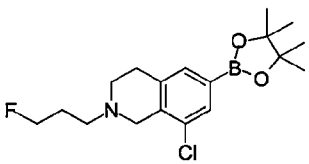
【0320】 在 N_2 下向 6-溴-8-氯-異喹啉（2 g, 8.25 mmol）在冰乙酸（50 mL）中的混合物分次加入氰基硼氫化鈉（1.09 g, 28.9 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 3 小時。向混合物中逐滴加入飽和水性碳酸氫鈉溶液（50 mL）和碳酸鈉溶液（50 mL）。用乙酸乙酯（2 x 50 mL）萃取混合物。用鹽水（2 x 25 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮以提供 6-溴-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉（1.5 g, 粗製的, 60%產率）。使用該材料而無需任何純化。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.47 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.71-2.69 (m, 2H).

(e) 6-溴-8-氯-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉



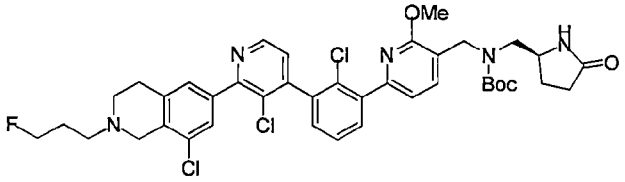
【0321】 向 6-溴-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.4 g, 1.62 mmol）和 1-溴-3-氟-丙烷（0.46 g, 3.25 mmol）在乙腈（25 mL）中的混合物加入碳酸鉀（0.67 g, 4.87 mmol）。在 100°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物過濾，並濃縮濾液。通過快速 SiO_2 層析法（0-50% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供 6-溴-8-氯-2-(3-氟丙基)-3,4-二氫-1H-異喹啉（0.26 g, 44%產率, 觀察到的 308 $[M+H]^+$）。

(f) 8-氯-2-(3-氟丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉



【0322】 向 6-溴-8-氯-2-(3-氟丙基)-3,4-二氫-1H-異喹啉(0.22 g, 0.72 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼（0.55 g, 2.15 mmol）在二氧六環（10 mL）中的混合物加入乙酸鉀（0.21 g, 2.15 mmol）和 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.06 g, 0.07 mmol）。在 120°下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮，並藉由快速層析法（SiO_2, 0-15%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的 8-氯-2-(3-氟丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉（0.1 g, 39%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.55 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 3.64-3.52 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.27 (s, 12H).

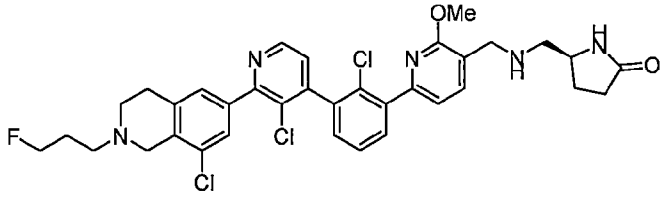
(g) N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[8-氯-2-(3-氟丙基)-3,4-dihydro -1H-異喹啉-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯



【0323】 向 8-氯-2-(3-氟丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉（0.07 g, 0.2 mmol）和 N-[[6-[2-氯-3-（2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（0.09 g, 0.15 mmol）在二氧六環/H_2O 混合物（10:1, 1.1 mL）中的混合物加入碳酸鉀（0.06 g, 0.45 mmol）和 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.02 g, 0.02 mmol）。在 110°C 下將混合物攪拌 5 小時。將溶劑蒸發並通過製備 TLC（矽膠, EtOAc: MeOH = 3:1）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[8-氯-2-(3-氟丙基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（0.04 g,

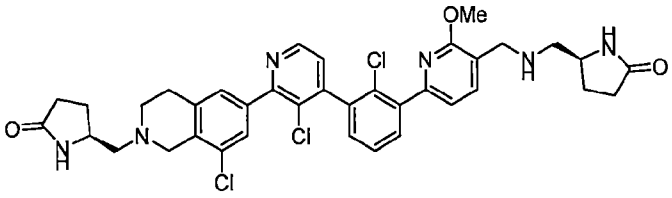
23%產率, 觀察到的 781 $[M+H]^+$）。

(h) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯

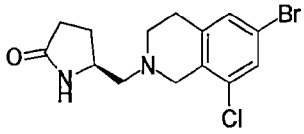


【0324】 向 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[8-氯-2-(3-氟丙基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（0.06 g, 0.77 mmol）在 CH_2Cl_2（0.2 mL）中的混合物加入三氟乙酸（0.75 ml, 10 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮，並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供(5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[8-氯-2-(3-氟丙基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（2.5 mg, 5%產率, 觀察到的 682 $[M+H]^+$）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.12-4.11 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.07-2.87 (m, 8H), 2.40-2.33 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 1H).

實施例 20: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (67)

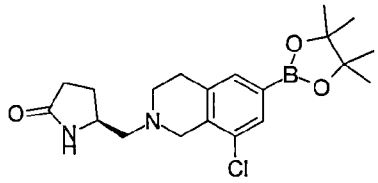


(a) (S)-5-((6-溴-8-氯-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0325】 向 6-溴-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.5 g, 2 mmol）和(5S)-5-(溴甲基)吡咯啶-2-酮（0.47 g, 2.64 mmol）在 MeCN（25 mL）中的混合物加入碳酸鉀（0.84 g, 6.08 mmol）。在 100°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物過濾，並濃縮濾液。藉由快速層析法（SiO_2, 50-100%乙酸乙酯/石油醚至 10% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-5-((6-溴-8-氯-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮（420 mg, 60%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 3H), 1.74-1.69 (m, 1H).

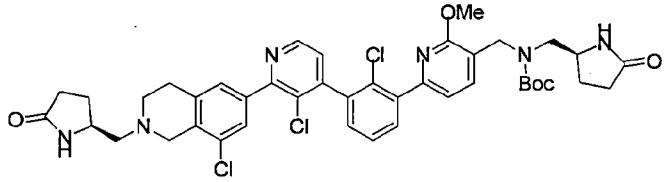
(b) (S)-5-((8-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0326】 向(S)-5-((6-溴-8-氯-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮（0.37 mg, 1.08 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼（0.82 g, 3.23 mmol）在二氧六環 （10 mL）中的混合物加入乙酸鉀（0.32 g, 3.23 mmol）和 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.09 g, 0.11 mmol）。在 120°下將混合物攪拌 12 小時。將溶劑蒸發，並藉由快速層析法（SiO_2, 50-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的(S)-5-((8-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮(0.28 g, 66%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 7.38 (s, 1H), 7.33 (s, 1H),

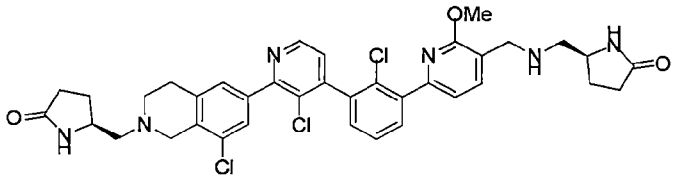
3.90 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 4H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 3H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.23 (s, 12H).

(c) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



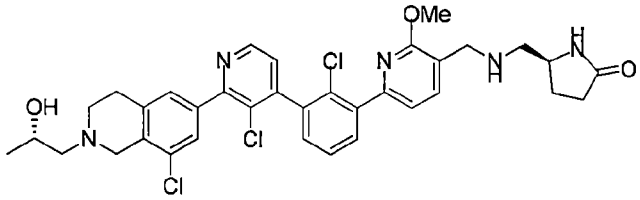
【0327】 向(S)-5-((8-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮（0.24 g, 0.61 mmol）和(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.18 g, 0.3 mmol）在二氧六環/H_2O 混合物（25:2，5.4 mL）中的混合物加入 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.025 g, 0.03 mmol）和碳酸鉀（0.13 g, 0.91 mmol）。在 110°C 下將混合物攪拌 3 小時。用水（10 mL）和鹽水（10 mL）稀釋混合物。用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 20 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。藉由快速層析法(SiO_2, 50-100%乙酸乙酯/石油醚至 10% MeOH/乙酸乙酯）以純化殘留物提供((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.16 g, 39%產率, m/z: 819 $[M=H]^+$）。

(d) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

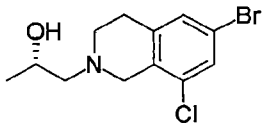


【0328】 向((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.15 g, 0.18 mmol）在 CH_2Cl_2（0.5 mL）中的混合物加入三氟乙酸（2 mL）。在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（9.3 mg, 6%產率, 觀察到的 m/z: 719 $[M+H]^+$）。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.74-7.46 (m, 7H), 7.28 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 5H), 2.93 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.61-2.56 (m, 4H), 2.23-2.08 (m, 6H), 1.76-1.66 (m, 2H).

實施例 21: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((S)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (69)



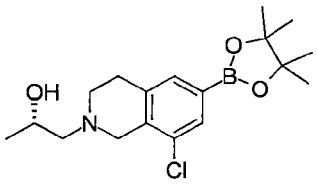
(a) (S)-1-(6-溴-8-氯-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇:



【0329】 向 6-溴-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉（400 mg, 1.62 mmol）和(2S)-2-甲基環氧乙烷（1.14 ml, 16.2 mmol）在 EtOH（40 mL）中的溶液加入三乙胺（0.67 ml, 4.87 mmol）。在 50°C 下將混合物攪拌

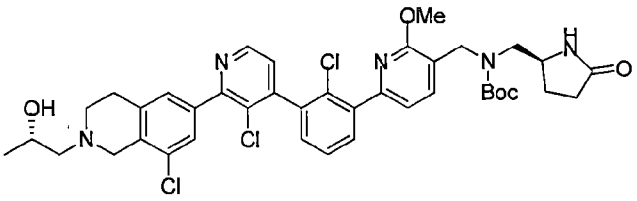
3 小時。在減壓下濃縮反應混合物。通過快速 SiO_2 層析法（10-20% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的(S)-1-(6-溴-8-氯-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（349 mg, 71%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.36 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 3.99-3.96 (m, 1 H), 3.76 (d1 H), 3.55 (d, 1 H), 2.93-2.88 (m, 3 H), 2.67-2.65 (m, 1 H), 2.57-2.47 (m, 2 H), 1.19 (d, 3 H).

(b)(S)-1-(8-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇:



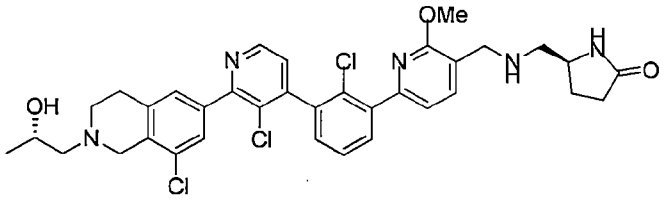
【0330】 向(S)-1-(6-溴-8-氯-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（279 mg, 0.92 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼烷)（698 mg, 2.75 mmol）和乙酸鉀（270 mg, 2.75 mmol）在二氧六環（8 mL）中的混合物加入 1,1'-雙(聯苯基 膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物(74.8 mg, 0.09 mmol)。在氮氣氛下，在 110°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 10-15% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供(S)-1-(8-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（180 mg, 56%產率, m/z: 352 $[M+H]^+$）。

(c)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((S)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0331】 對(S)-1-(8-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（115 mg, 328 umol）、(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（97 mg, 164 umol）、碳酸鉀（68.0 mg, 492 umol）在 H_2O（0.3 mL）和二氧六環（3 mL）中的混合物脫氣。向此混合物中加入 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（13.4 mg, 16.4 umol）。在氮氣氛下，在 110°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮並通過製備 TLC（SiO_2, 10% MeOH/亞甲基氯）純化殘留物以提供((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((S)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（60 mg, 44%產率, 觀察到的 m/z: 780 $[M+H]^+$）。

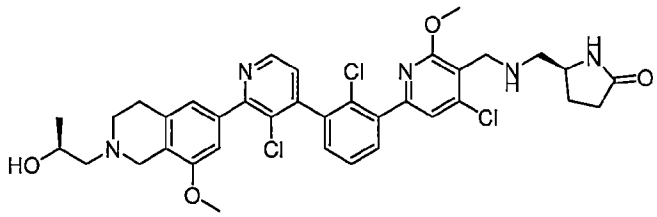
(d)(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((S)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



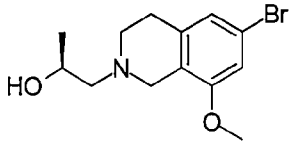
【0332】 向((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((S)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（90 mg, 0.12 mmol）在亞甲基氯（10 mL）中的溶液加入三氟乙酸（6.5 ml, 87.8 mmol）。在 25°C 下將混合物攪拌 30 分鐘。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-（8-氯-2-((S)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮(11.6 mg, 14%產率, m/z: 680 $[M+H]^+$）。^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.71 (d, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.74-7.69 (m, , 2 H), 7.63-7.50 (m, 4 H), 7.46 (s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 3.95-3.87 (m, 6 H), 3.72 (s, 3 H), 2.94-2.92 (m, 2 H), 2.80-2.67 (m, 4 H), 2.59-2.56 (m, 2 H), 2.18-2.09 (m, 3 H), 1.76-1.72 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H).

實施例 22: (S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (86)

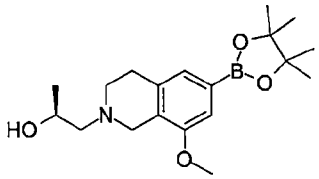


(a) (S)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇



【0333】 向 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉、HCl（0.25 g, 0.9 mmol）在 EtOH（4 mL）中的混合物加入 N-乙基-N-異丙基丙烷-2-胺（0.94 ml, 5.38 mmol）和(2S)-2-甲基環氧乙烷（0.38 ml, 5.38 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮以提供(S)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.35 g, 粗製的, m/z: 300 $[M+H]^+$）。

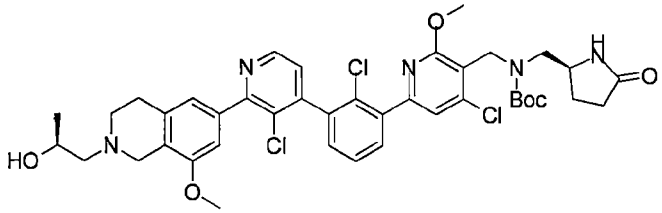
(b) (S)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇



【0334】 向(S)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.3 g, 1 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼（0.63 g, 2.5 mmol）

在二氧六環（6 mL）中的混合物加入乙酸鉀（0.2 g, 2 mmol）和 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.04 g, 0.05 mmol）。在 115°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮，並藉由快速層析法（SiO_2, 0-15%乙酸乙酯/石油醚至 20% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供(S)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.17 g, 45%產率, 觀察到的 m/z: 348 $[M+H]^+$）。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 7.23 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 1.37 (s, 12H), 1.27-1.25 (m, 3H).

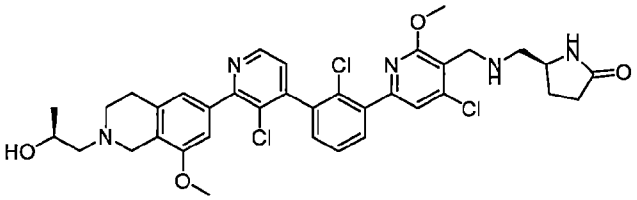
(c) ((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基 -1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0335】 向(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.17 g, 0.27 mmol）和(S)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.095 g, 0.27 mmol）在二氧六環/H_2O 混合物（8:1, 4.5 mL）中的混合物加入碳酸鉀（0.11 g, 0.82 mmol）和 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.022 g, 0.03 mmol）。在 110°C 下將混合物攪拌 5 小時。用水（5 mL）和鹽水（5 mL）稀釋混合物。用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 10 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過製備 TLC（矽膠, 乙酸乙酯:MeOH = 2:1）純化殘留物以提供呈黃色固體的((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-

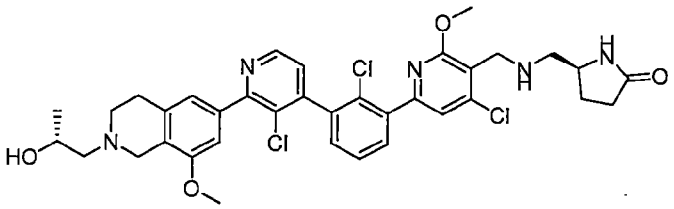
1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.13 g, 29%產率, m/z: 810 $[M+H]^+$）。

(d)(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

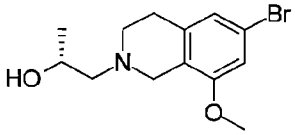


【0336】 向((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.13 g, 0.15 mmol）在 CH_2Cl_2（0.3 mL）中的混合物加入三氟乙酸（1.5 mL）。在室溫下將混合物攪拌 10 分鐘。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（26.4 mg, 22%產率, 觀察到的 m/z: 710 $[M+H]^+$）。^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.70 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92-3.87 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.66-3.57 (m, 3H), 2.87-2.86 (m, 2H), 2.78-2.77 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.45-2.43 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 3H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.10 (d, 3H).

實施例 23: (S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (104)

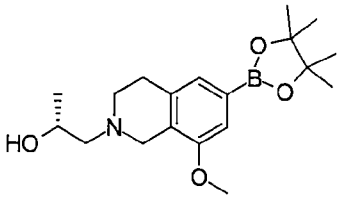


(a) (R)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇



【0337】 向 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉、HCl（0.5 g, 1.8 mmol）在 EtOH（6 mL）中的混合物加入 N-乙基-N-異丙基丙烷-2-胺（1.9 ml, 10.8 mmol）和(2R)-2-甲基環氧乙烷（1 ml, 14.4 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮以提供(R)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.6 g, 粗製的, m/z: 300 $[M+H]^+$）。

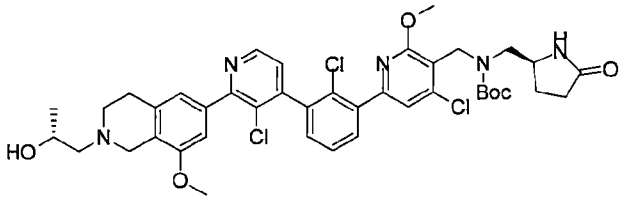
(b) (R)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇



【0338】 向(R)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.6 g, 2 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼（1.02 g, 4 mmol）在二氧六環（15 mL）中的混合物加入 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.065 g, 0.08 mmol）和乙酸鉀（0.39 g, 4 mmol）。在 115°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮，並藉由快速層析法（SiO_2, 0-100%的在乙酸乙酯/石油醚中的 30% THF 至 5% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供(R)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.45 g, 55%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 7.20 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.24-2.90 (m, 6H),

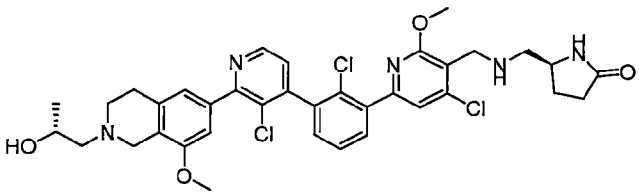
2.82-2.80 (m, 2H), 1.36 (s, 12H), 1.24-1.22 (m, 3H).

(c) ((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基 -1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



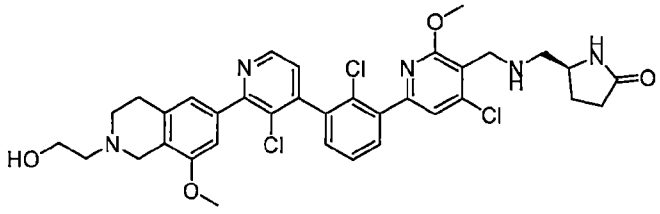
【0339】 向(R)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.16 g, 0.46 mmol）和(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(0.13 g, 0.21 mmol）在二氧六環/H_2O 混合物（10:1, 3.3 mL）中的混合物加入 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.017 g, 0.021 mmol）和碳酸鉀（0.086 g, 0.62 mmol）。在 110°C 下將混合物攪拌 9 小時。用水（5 mL）和鹽水（5 mL）稀釋混合物。用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 10 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過製備 TLC（矽膠, 乙酸乙酯: MeOH = 2:1）純化殘留物以提供呈褐色固體的((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.06 g, 29% 產率, m/z: 810 $[M+H]^+$).

(d) (S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

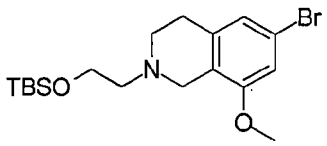


【0340】 向((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.055 g, 0.068 mmol）在 CH_2Cl_2（0.3 mL）中的混合物加入三氟乙酸（1 mL）。在室溫下將混合物攪拌 10 分鐘。將混合物濃縮，並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（14.3 mg, 26%產率, m/z: 710 $[M+H]^+$）。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70 (d, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86-3.82 (m, 6H), 3.58-3.52 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 4H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.09 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.09 (d, 3H).

實施例 24: (S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (124)

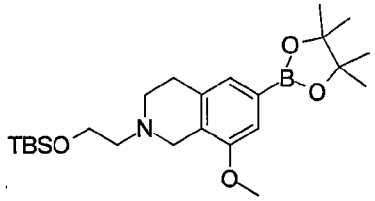


(a) 6-溴-2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉



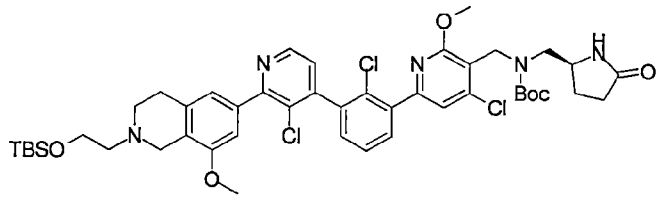
【0341】 向 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.4 g, 1.65 mmol）和 2-溴乙氧基-三級丁基-二甲基-矽烷（0.59 g, 2.48 mmol）在 MeCN（8 mL）中的混合物加入三乙胺（1.4 ml, 9.91 mmol）。在 100°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮，並向殘留物中加入水（5 mL）和鹽水（5 mL）。用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 20 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-30% 乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供 6-溴-2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基 -1,2,3,4-四氫異喹啉（0.45 g, 62%產率）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

(b) 2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉



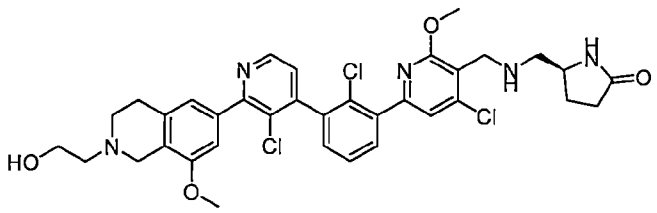
【0342】 向 6-溴-2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.42 g, 1.05 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼（0.45 g, 1.78 mmol）在二氧六環（5 mL）中的混合物加入乙酸鉀（0.21 g, 2.1 mmol）和 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.04 g, 0.05 mmol）。在 110°C 下將混合物攪拌 12 小時。通過快速 SiO_2 層析法（0-30%的在乙酸乙酯/石油醚中的 30% THF）純化殘留物以提供 2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.4 g, 78%產率）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.85-3.71 (m, 5H), 3.67-3.58 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 4H), 1.27 (s, 12H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

(c) (S)-((6-(3-(2-(2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



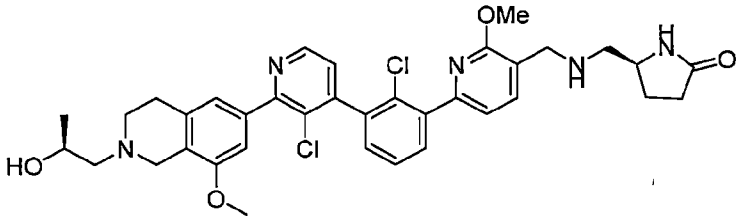
【0343】 向 2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.21 g, 0.46 mmol）和(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.16 g, 0.26 mmol）在二氧六環/H_2O 混合物（10:1, 4.4 mL）中的混合物加入 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.01 g, 0.015 mmol）和碳酸鉀（0.11 g, 0.77 mmol）。在 110°C 下將混合物攪拌 8 小時。用水（5 mL）和鹽水（5 mL）稀釋混合物。用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 10 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過製備 TLC（矽膠, 乙酸乙酯: MeOH =5:1）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-((6-(3-(2-(2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.1 g, 23%產率, 觀察到的 m/z: 912 $[M+H]^+$）。

(d) (S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

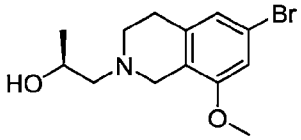


【0344】 向(S)-((6-(3-(2-(2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.095 g, 0.1 mmol）在 CH_2Cl_2（0.5 mL）中的混合物加入三氟乙酸（2.5 mL）。在室溫下將混合物攪拌 8 小時。將混合物濃縮，並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（28.1 mg, 35%產率, 觀察到的 m/z: 696 $[M+H]^+$）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 4.15-3.92 (m, 7H), 3.86 (s, 3H), 3.76-3.68 (m, 3H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.68-2.67 (m, 2H), 2.53-2.52 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 3H), 1.75-1.67 (m, 1H).

實施例 25: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (50)



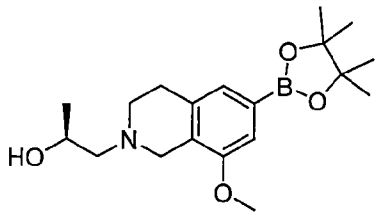
(a) (S)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇



【0345】 向 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽（0.15 g,

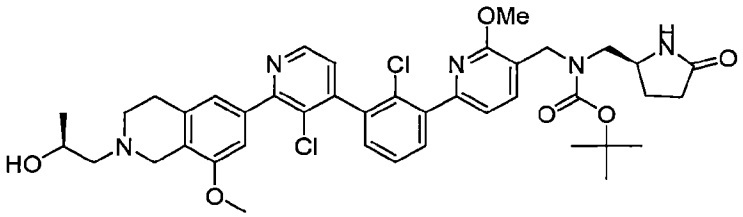
0.54 mmol）和(S)-2-甲基環氧乙烷（0.63 g, 10.77 mmol）在乙醇（7 mL）中的溶液加入 N,N-二異丙基乙胺（0.19 ml, 1.08 mmol）。在 85°C 下將混合物攪拌 1 小時，然後在減壓下濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 用 0-5%的 MeOH/亞甲基氯線性梯度洗脫）純化殘留物以提供(S)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.094 g, 58%）。LCMS: m/z 實測值 300 $[M+H]^+$, RT = 0.59 min (方法 B).

(b) (S)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇



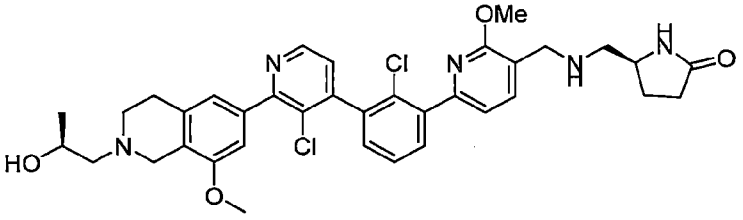
【0346】 用(S)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.10 g, 0.32 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼（0.09 g, 0.35 mmol）、乙酸鉀（0.09g，0.89 mmol）、和 $Pd(dppf)_2Cl_2$-CH_2Cl_2（0.03 g, 0.03 mmol）對壓力容器進料。用氮氣吹掃容器 5 分鐘，然後加入 7 mL 乾燥的二氧六環，並用氮氣對混合物鼓泡 5 分鐘。在 90°C 下將混合物攪拌 1 h 並使其冷卻至室溫。通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 20 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液並藉由快速層析法純化殘留物（SiO_2, 用 0-10%的甲醇/亞甲基氯線性梯度洗脫）以提供(S)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.08 g, 73%產率）。LCMS: m/z 實測值 348 $[M+H]^+$, RT = 0.70 min (方法 B).

(c) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0347】 用(S)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.08 g, 0.23 mmol）、(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.14 g, 0.23 mmol）、碳酸銫（0.23 g 0.69 mmol）、和 $Pd(PPh_3)_4$（0.03 g, 0.02 mmol）對壓力容器進料並用氮氣沖洗容器。加入二氧六環（6 mL），並用氮氣對混合物鼓泡，然後加入 0.75 mL 的水。在 90°C 下將混合物攪拌 1 小時。使混合物冷卻至室溫，通過 CELITE®過濾並用乙酸乙酯（3 x 15 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液並藉由快速層析法（SiO_2, 用 0-5%的甲醇/亞甲基氯線性梯度洗脫）純化殘留物以提供((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.09 g, 50%產率）。LCMS: m/z 實測值 776 $[M+H]^+$, RT = 0.83 min (方法 B).

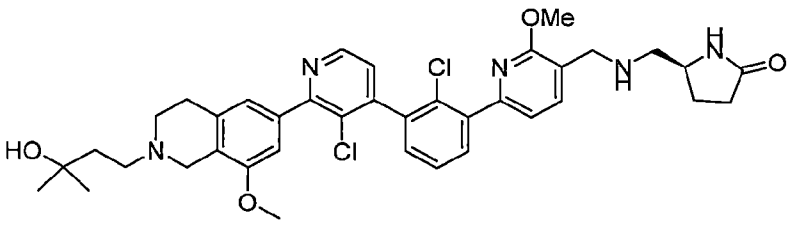
(d)(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0348】 用((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.10 g, 0.12

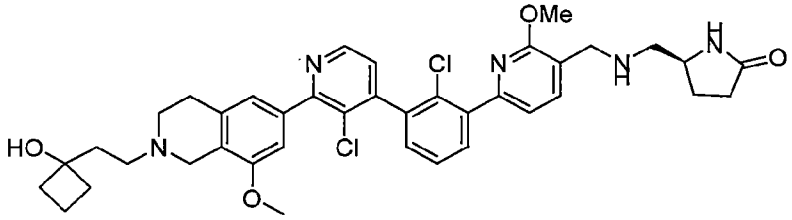
mmol）對閃爍管進料，並加入 5 mL 的 1:1（*v*/*v*）TFA/亞甲基氯，並在室溫下將混合物攪拌 10 分鐘。然後濃縮混合物，並通過半製備 HPLC 純化殘留物以提供 59 mg（66%）的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮雙甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 676 $[M+H]^+$, RT = 1.68 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.14 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.04 – 3.95 (m, 5H), 3.89 (d, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.21 – 3.04 (m, 4H), 2.93 – 2.79 (m, 2H), 2.40 – 2.24 (m, 3H), 1.87 – 1.75 (m, 1H), 1.24 (d, 3H).

實施例 26: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (49)



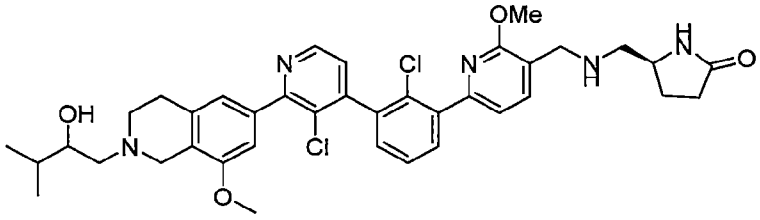
【0349】 以類似於化合物 **50** 的方式，由 4-溴-2-甲基丁烷-2-醇和 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: m/z 實測值 704 $[M+H]^+$, RT = 1.77 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.13 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.04 – 3.95 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.35 – 3.24 (m, 3H), 3.15 (t, 2H), 2.93 – 2.78 (m, 2H), 2.40 – 2.22 (m, 3H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), 1.27 (s, 6H).

實施例 27: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丁基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (51)



【0350】 以類似於化合物 **50** 的方式，由 1-(2-溴乙基)環丁烷-1-醇和 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丁基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: m/z 實測值 716 $[M+H]^+$, RT = 1.84 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.14 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.07 – 3.93 (m, 5H), 3.90 (s, 4H), 3.45 (t, 2H), 3.35 – 3.25 (m, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.96 – 2.82 (m, 2H), 2.41 – 2.23 (m, 3H), 2.15 – 2.04 (m, 7H), 1.90 – 1.69 (m, 1H), 1.67 – 1.52 (m, 1H).

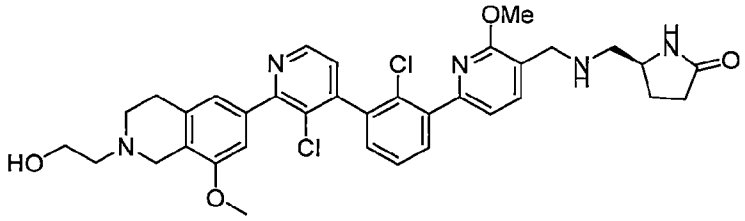
實施例 28: (5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (53)



【0351】 以類似於化合物 **50** 的方式由 1-溴-3-甲基丁烷-2-醇和 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽製備(5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡

啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: m/z 實測值 704 $[M+H]^+$, RT = 1.84 min, (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.13 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.91 – 3.86 (m, 5H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 3.48 – 3.36 (m, 2H), 3.24 – 3.06 (m, 5H), 2.85 – 2.70 (m, 2H), 2.39 – 2.20 (m, 3H), 1.85 – 1.74 (m, 1H), 1.77 – 1.64 (m, 1H), 0.97 (d, 6H).

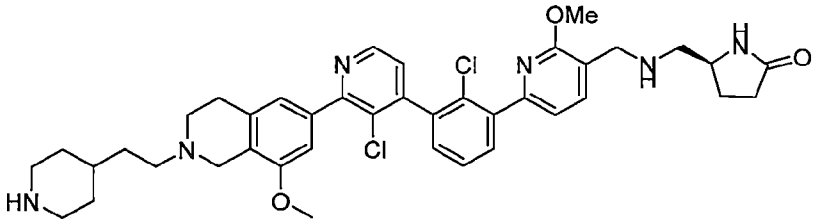
實施例 29: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (54)



【0352】 以類似於化合物 **50** 的方式，由 2-溴乙醇和 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: m/z 實測值 662 $[M+H]^+$, RT = 1.60 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.14 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.11 – 3.98 (m, 5H), 3.98 – 3.87 (m, 6H), 3.49 (t, 2H), 3.31 (d, 1H), 3.18 (t, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 2H), 2.41 – 2.23 (m, 3H), 1.91 – 1.77 (m, 1H).

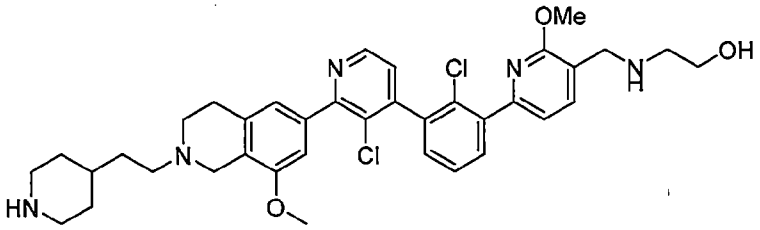
實施例 30: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)

甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (64)



【0353】 以類似於化合物 **50** 的方式用三級丁基 4-(2-溴乙基)哌啶-1-羧酸酯和 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: m/z 實測值 729 $[M+H]^+$, RT = 1.58 min, (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.10 (s, 2H), 4.09 – 3.95 (m, 7H), 3.88 (d, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.19 – 3.10 (m, 4H), 3.01 – 2.92 (m, 6H), 2.39 – 2.24 (m, 3H), 1.99 (d, 2H), 1.81 – 1.64 (m, 4H), 1.45 (t, 2H).

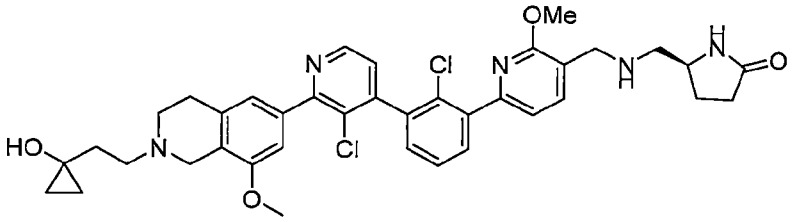
實施例 31: 2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇 (85)



【0354】 以類似於化合物 **50** 的方式，在初始轉化中用 2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇，並在最終轉化中用 2-胺基乙醇製備三級丁基 4-(2-溴乙基)哌啶-1-羧酸酯和 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽。LCMS: m/z 實測值 676 $[M+H]^+$ at 1.58 min, (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.57

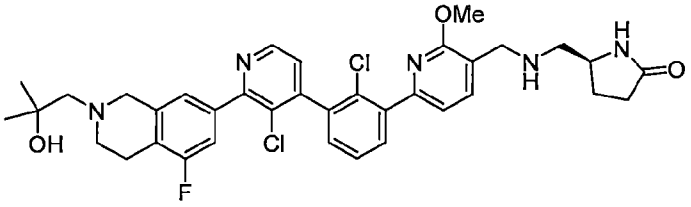
(d, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 4.04 (d, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (t, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.35 (d, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 5H), 2.79 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.97 (d, 3H), 1.71 – 1.52 (m, 3H), 1.41 (t, 2H).

實施例 32: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (74)



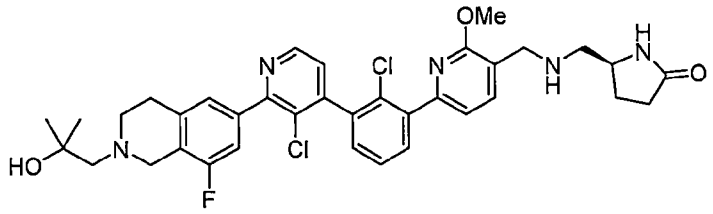
【0355】 以類似於化合物 **50** 的方式，用 1-(2-溴乙基)環丙烷-1-醇和 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-HCl 製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: m/z 實測值 702 $[M+H]^+$, RT = 1.82 min, (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.57 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.92 – 3.76 (m, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.00 – 2.87 (m, 4H), 2.86 – 2.75 (m, 4H), 2.76 – 2.61 (m, 2H), 2.52 (q, 2H), 2.37 – 2.18 (m, 3H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.02 (t, 3H).

實施例 33: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (47)



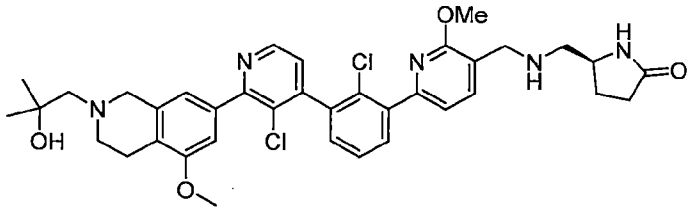
【0356】 以類似於化合物 **50** 的方式，在第一步驟中於 70°C 下的 EtOH 中用 2,2-二甲基環氧乙烷和 7-溴-5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-HCl 製備 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: m/z 實測值 678 $[M+H]^+$, RT = 1.73 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 7.74-7.19 (m, 8H), 4.01 (s, 3H), 3.85 -3.82 (m, 4H), 2.95-2.85 (m, 4H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 3H), 1.84-1.76 (m, 1H),1.23 (s, 6H) 和 0.09 (d, 1H).

實施例 34: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (46)



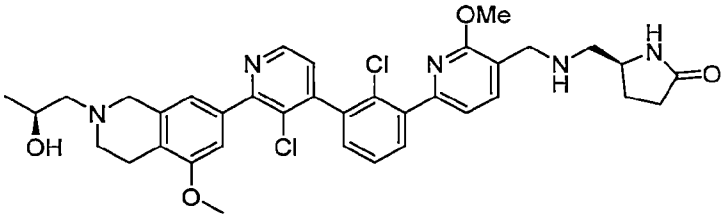
【0357】 以類似於化合物 **50** 的方式，在第一步驟中於 70°C 下的 EtOH 中用 2,2-二甲基環氧乙烷和 6-溴-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-HCl 製備 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: m/z 實測值 678 $[M+H]^+$, RT = 1.70 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (dd, 1H), 7.74-7.16 (m, 8H), 4.01 (s, 3H), 3.85 -3.80 (m, 5H), 3.00-2.94 (m, 4H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 3H), 1.85-1.76 (m, 1H) 和 1.24 (s, 6H).

實施例 35: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (45)



【0358】 以類似於化合物 **50** 的方式，在第一步驟中於 70°C 下的 EtOH 中用 2,2-二甲基環氧乙烷和 7-溴-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-HCl 製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: m/z 實測值 690 $[M+H]^+$, RT = 1.76 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (dd, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.76-7.23 (m, 6H), 7.03 (s,1H), 6.95 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.87 -3.81 (m, 7H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 3H), 1.84-1.75 (m, 1H) 和 1.24 (s, 6H).

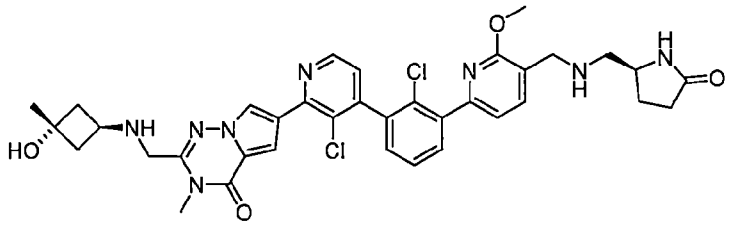
實施例 36: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (44)



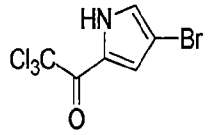
【0359】 以類似於化合物 **50** 的方式，在第一步驟中於 70°C 下的 EtOH 中用(S)-2-甲基環氧乙烷和 7-溴-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-HCl 製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-5-甲氧基-

1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: m/z 實測值 676 $[M+H]^+$, RT =1.71 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (dd, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.76-7.35 (m, 5H), 7.24 (dd, 1H), 7.08 (s,1H), 7.02 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.01 -3.81 (m, 11H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 3H), 2.76-2.65 (m, 5H), 2.35-2.23 (m, 3H), 1.84-1.77 (m, 1H) 和 1.20 (dd, 1H).

實施例 37: 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮 (102)

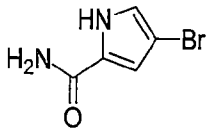


(a) 1-(4-溴-1H-吡咯-2-基)-2,2,2-三氯乙烷酮



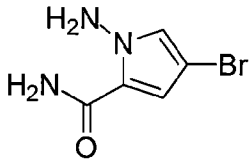
【0360】 向 2,2,2-三氯-1-(1H-吡咯-2-基)乙烷酮(20 g, 94 mmol)在 ACN(100 mL)中的冷卻的溶液(0°C)分次加入 NBS(16.8 g, 94 mmol)。在 25°C 下將反應攪拌 1.5 小時。通過緩慢加入水(15 ml, 15.0 mL/g)使反應混合物猝滅並冷卻至 0°C。使固體減小飽和度再 1 小時。將固體過濾,用水(15 ml, 5.0 mL/g)洗滌,並真空乾燥以提供呈黑色固體的 1-(4-溴-1H-吡咯-2-基)-2,2,2-三氯乙烷酮(25 g, 91% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.84 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H).

(b) 4-溴-1H-吡咯-2-甲醯胺



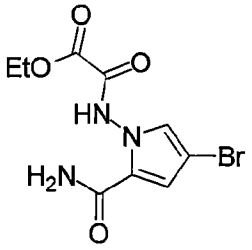
【0361】 向 1-(4-溴-1H-吡咯-2-基)-2,2,2-三氯乙烷酮(25 g, 85.8 mmol）在 ACN（125 mL）中的混合物加入 30%的 $NH_3.H_2O$（75.00 mL）。在 25°C 下將反應攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以提供呈黑色固體的 4-溴-1H-吡咯-2-甲醯胺（15 g, 92%產率）。使用該材料而無需任何純化。

(c) 1-胺基-4-溴-1H-吡咯-2-甲醯胺



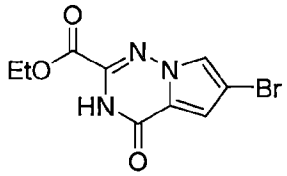
【0362】 向 0℃下 NaH（1.59 g, 39.7 mmol）懸浮在 DMF（15 mL）中的混合物緩慢加入 4-溴-1H-吡咯-2-甲醯胺（5 g, 26.4 mmol）。在 0℃下攪拌 1 小時後，將 O-(2,4-二硝基苯基)羥胺（8.43 g, 42.3 mmol）在 DMF（3 mL）中的溶液逐滴加入達 30 分鐘。在 0℃下攪拌所得的反應混合物 1.5 小時。通過緩慢加入飽和硫代硫酸鈉水溶液(120 mL)使反應終止。用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取所得的混合物。用 10%氯化鋰水溶液（3 x 60 mL）洗滌有機層，用硫酸鈉乾燥，並過濾。濃縮濾液，並藉由快速層析法（SiO_2, 0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供產物 1-胺基-4-溴-1H-吡咯-2-甲醯胺（3 g, 55%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.93 (br, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.74 (d, 1H).

(d) 2-((4-溴-2-胺基甲醯基-1H-吡咯-1-基)胺基)-2-乙醛酸乙酯



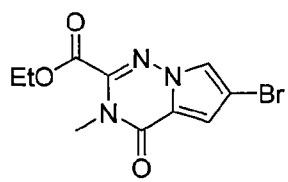
【0363】 向 1-胺基-4-溴-1H-吡咯-2-甲醯胺（3 g, 12.5 mmol）和吡啶（0.99 g, 12.5 mmol）在 THF （10 mL）中的混合物加入 2-氯-2-乙醛酸乙酯（1.71 g, 12.5 mmol）。在 25°C 下將所得的反應混合物攪拌 3 小時。在減壓下濃縮混合物。使殘留物懸浮在亞甲基氯（10 mL）中並通過過濾收集固體以提供呈黃色固體的 2-((4-溴-2-胺基甲醯基-1H-吡咯-1-基)胺基)-2-乙醛酸乙酯（2.5 g, 65%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.16 (s, 1H), 7.59 (br, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.08 (br, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.31 (q, 2H), 1.31 (t, 3H).

(e) 6-溴-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-羧酸乙酯



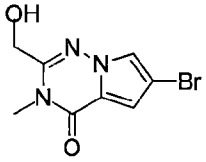
【0364】 在 110°C 下將 2-((4-溴-2-胺基甲醯基-1H-吡咯-1-基)胺基)-2-乙醛酸乙酯（2.1 g, 6.9 mmol）、三甲基氯矽烷（16.6 g, 152 mmol）和 TEA（21.2 ml, 152 mmol）在 DCE（210 mL）中的混合物加熱 1 小時。將反應混合物過濾，並濃縮濾液。用水（80 mL）稀釋反應混合物並用 EtOAc（3 x 60 ml）萃取。用鹽水（50 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過快速 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 6-溴-4-側氧基-3,4-二氫吡咯並 [2,1-f][1,2,4]三吩-2-羧酸乙酯（1.1 g）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.31 (br, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.39 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).

(f) 6-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-羧酸乙酯



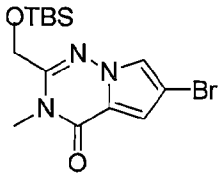
【0365】 向 6-溴-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呯-2-羧酸乙酯（1.5 g, 5.24 mmol）和碳酸鉀（0.72 g, 5.24 mmol）在 DMF（20 mL）中的混合物逐滴加入碘甲烷（0.74 g, 5.24 mmol）。在 25°C 下將混合物攪拌 1 小時。用水（30 mL）和飽和氯化銨（50 mL）水溶液稀釋反應混合物。用 EtOAc（3 x20 mL）萃取水層。用鹽水（20 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 6-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f] [1,2,4]三呯-2-羧酸乙酯（1.02 g, 64%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.95 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.40 (q, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).

(g) 6-溴-2-(羥甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呯-4(3H)-酮



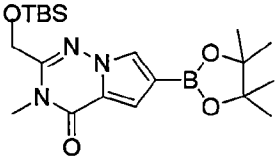
【0366】 在 0°C 下向 6-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f] [1,2,4]三呯-2-羧酸乙酯（0.5 g, 1.67 mmol）在 THF/MeOH（10:11，21 mL）中的混合物加入硼氫化鈉（0.19 g, 5 mmol）。在 20°C 下將混合物攪拌 2 小時。通過加入水（20 mL）使反應混合物猝滅，然後用 EtOAc（3 x 30 ml）萃取。用鹽水（20 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過快速 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 6-溴-2-(羥甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呯-4(3H)-酮（0.35 g, 81%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.83 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.88 (t, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.50 (s, 3H).

(h) 6-溴-2-(((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呯-4(3H)-酮



【0367】 向 6-溴-2-(羥甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮（3 g, 11.6 mmol）在 DMF（45 mL）中的溶液加入三級丁基二甲基氯矽烷（2.14 ml, 17.4 mmol）和咪唑（1.58 g, 23.3 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 3 小時。使反應混合物分配在 H_2O（80 mL）和 EtOAC（60 mL）之間。分離有機相，用鹽水（30 mL x 2）洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-50% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 6-溴-2-(((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f] [1,2,4]三咔-4(3H)-酮（3.98 g, 92%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7.29 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

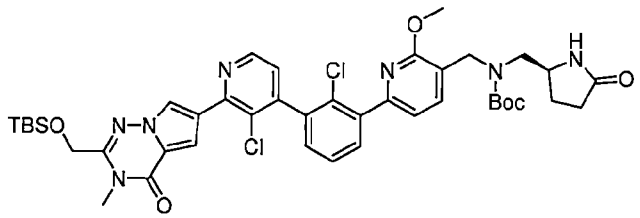
(i) 2-(((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮



【0368】 向 6-溴-2-(((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f] [1,2,4]三咔-4(3H)-酮（3.88 g, 10.4 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼烷)（5.29 g, 20.8 mmol）、乙酸鉀（2.05 g, 20.84 mmol）在二氧六環（80 mL）中的混合物加入 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（851 mg, 1.04 mmol）。在 110°C 下將混合物攪拌 12 小時。使反應混合物分配在 H_2O（50 mL）和 EtOAC（70 mL）之間。分離有機相，用鹽水（40 mL）洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-10% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 2-(((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-甲基-6-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮（2.4 g, 54.9%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.34 (s, 12H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

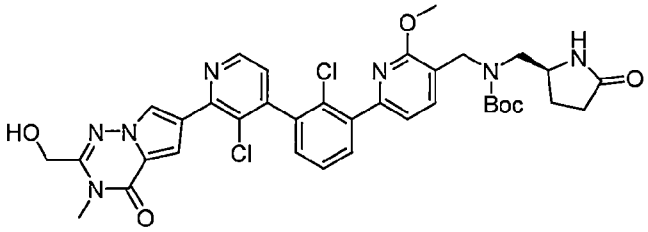
(j) (S)-((6-(3-(2-(2-(((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0369】 向 2-(((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮（200 mg, 0.48 mmol）和(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（282 mg, 0.48 umol）在 THF/H_2O（7 ml, 6/1）中的混合物加入碳酸鉀（198 mg, 1.43 mmol）和四(三苯基膦)鈀(0)（55.1 mg, 0.48 mmol）。在 80°C 下攪拌反應 12 小時。用 H_2O（30 mL）稀釋混合物並用 EtOAc（120 mL）萃取。分離有機層，經硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-100% EtOAc/石油醚至 0-100% MeOH/EtOAc）純化殘留物以提供(S)-((6-(3-(2-(2-(((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。(1.2 g, m/z: 848 $[M+H]^+$).

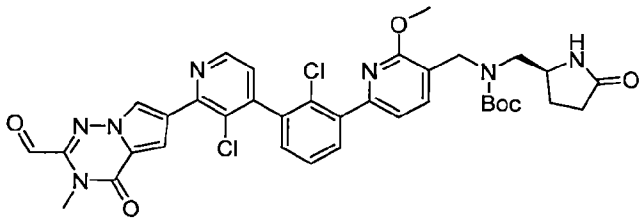
(k) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫

吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



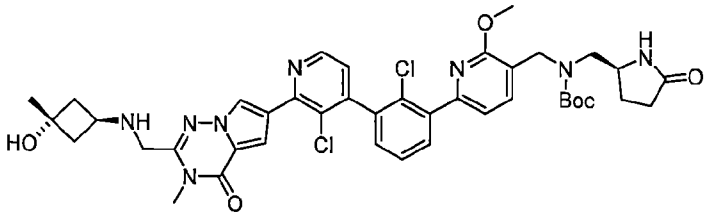
【0370】 向(S)-((6-(3-(2-(2-(((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（1.1 g, 1.30 mmol）在 THF（5 mL）中的混合物加入 TBAF（1.94 mL,1.94 mmol, 在 THF 中 1M）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮並藉由快速層析法（SiO_2, 0-100% EtOAc/石油醚，然後 0 -100% MeOH/EtOAc）純化殘留物以提供(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（660 mg, 52%產率. m/z: 734 $[M+H]^+$）。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.62 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.03 (s, 3 H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 3H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.42 (s, 19H).

(l) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0371】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（540 mg, 0.74 mmol）在亞甲基氯 （10 mL）中的混合物加入戴斯-馬丁高碘烷（Dess-Martin periodinane）（624 mg, 1.47 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將溶劑蒸發並藉由快速層析法（SiO_2, 0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（420 mg, 78%產率）。

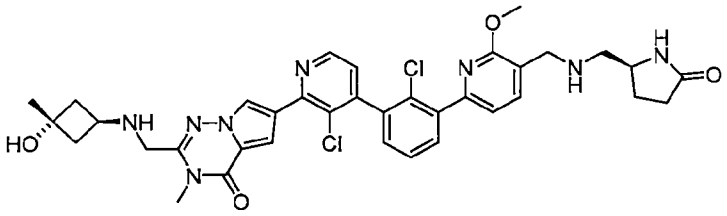
(m) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0372】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-3-甲基-4-側氧基-3,4 -二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（150 mg, 0.2 mmol）在亞甲基氯（5 mL）中的混合物加入乙酸鈉（50.4 mg, 0.61 mmol）和 3-胺基-1-甲基-環丁醇，HCl（31.1 mg, 0.23 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。向混合物中加入氰基硼氫化鈉（38.6

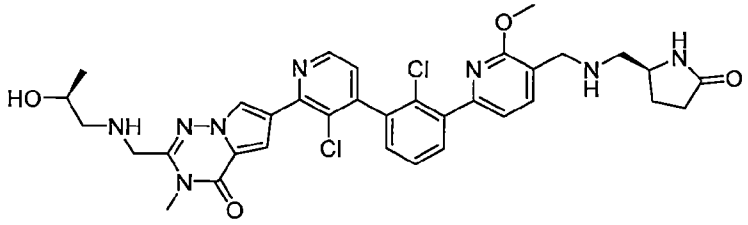
mg, 0.61 mmol）並將混合物再攪拌 1 小時。通過製備 TLC（20% MeOH/EtOAc）純化殘留物以提供呈白色固體的((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯 （100 mg, 49%產率). m/z: 717 $[M+H]^+$）。

(n) 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮

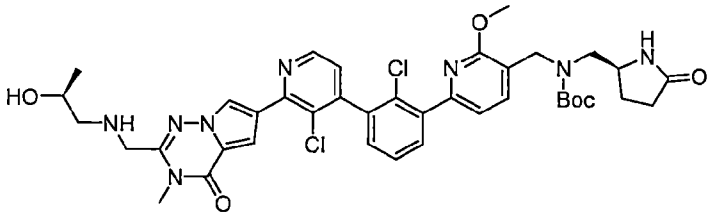


【0373】 向((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯 (100 mg, 0.12 mmol）在亞甲基氯（1 mL）中的混合物加入 2,2,2-三氟乙酸（2 ml, 27.0 mmol）並在室溫下攪拌 0.5 小時。在減壓下將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮（22.9 mg, 24%產率）。m/z: 717 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.67 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.26-3.25 (m, 5H), 2.16-2.08 (m, 5H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.23 (s, 3H).

實施例 38: 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮 (91)



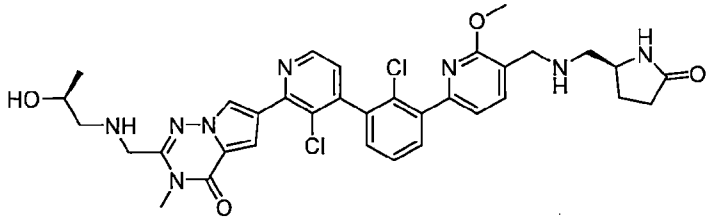
(a) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0374】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-3-甲基-4-側氧基-3,4-di hydro 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）在亞甲基氯（2 mL）中的混合物加入乙酸鈉（10.1 mg, 0.12 mmol）和(S)-1-胺基丙烷-2-醇（4.61 mg, 0.06 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 11 小時。向混合物中加入氰基硼氫化鈉（7.72 mg, 0.12 mmol）並再攪拌 1 小時。通過製備 TLC（20% MeOH/EtOAc）純化混合物以提供呈白色固體的((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯並 [2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（17 mg, 52%產率）。

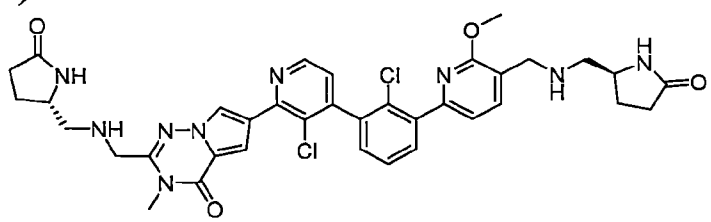
(b) 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲

基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮

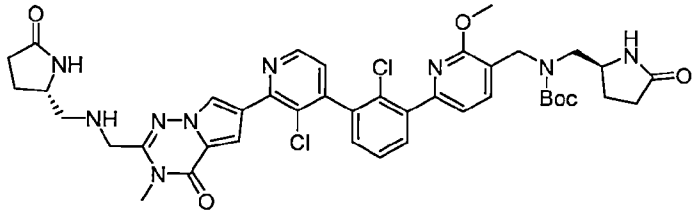


【0375】 向((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（17 mg, 21.5 umol）在亞甲基氯（0.3 mL）中的混合物加入 2,2,2-三氟乙酸（0.3 ml, 4.05 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。直接在減壓下將混合物濃縮。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮（7 mg, 9.42 umol, 43.8%產率）。m/z: 691 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.69 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87-3.82 (m, 3H), 3.75-3.64 (m, 6H), 3.55 (s, 4H), 2.16-2.08 (m, 3H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.05 (d, 3H).

實施例 39: 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮 (103)

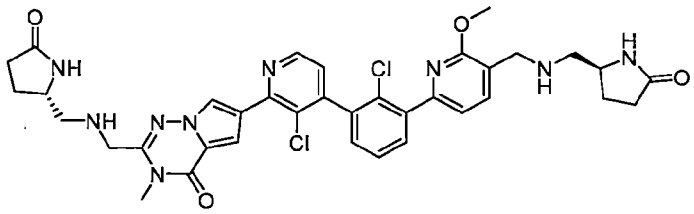


(a)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲基-4-側氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0376】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（150 mg, 0.2 mmol）在亞甲基氯（2 mL）中的混合物加入乙酸鈉（50.4 mg, 0.61 mmol）和(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮，HCl（34.0 mg, 0.23 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。向混合物中加入氰基硼氫化鈉（38.6 mg, 0.61 mmol）並使攪拌持續 1 小時。通過製備 TLC（20% MeOH/EtOAc）純化殘留物以提供呈白色固體的((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲基-4-側氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（70 mg, 30%產率, m/z: 830 $[M+H]^+$）

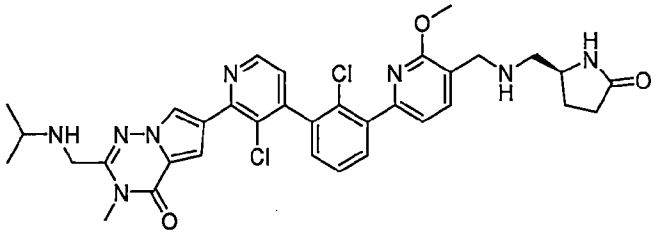
(b)6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮



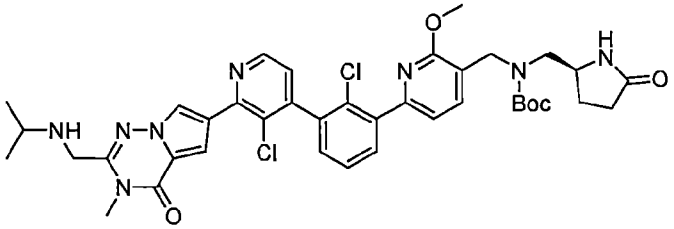
【0377】 向((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲基-4-側氧基-2-(((((S)-5-oxo 吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩

-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯 (70 mg, 0.08 mmol）在亞甲基氯（1 mL）中的混合物加入 2,2,2-三氟乙酸（2 mL g, 27.0 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。在真空下濃縮反應混合物。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮（20.1 mg, 30%產率）。m/z: 730 $[M+H]^+$). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.66 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.60 (d, 2H), 2.56 (d, 2H), 2.13-2.04 (m, 6H), 1.69-1.66 (m, 2H).

實施例 40: 6-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-[(異丙基胺基)甲基]-3-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-酮 (111)



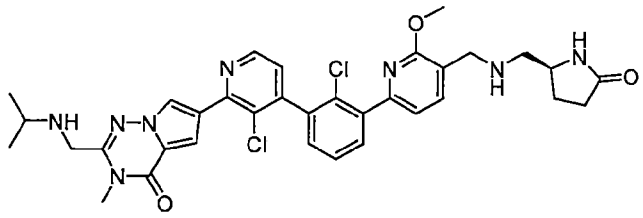
(a) N-[[6-[2-氯-3-[2-氯-3-[2-[(異丙基胺基)甲基]-3-甲基-4-側氧基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-6-基]苯基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯



【0378】 向 N-[[6-[2-氯-3-[2-氯-3-[2-(羥甲基)-3-甲基-4-側氧基

-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-6-基]苯基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）在亞甲基氯（0.4 mL）中的溶液加入甲磺醯氯（2.53 uL，0.03 mmol）和三乙胺（11 uL，0.08 mmol）。在室溫下攪拌反應 1 小時。將溶劑蒸發，並取殘留物於 DMF（0.4 mL）中，之後加入丙烷-2-胺（22 uL, 0.27 mmol）。在室溫下攪拌反應 12 小時。將溶劑蒸發，並使殘留物懸浮在水中。收集形成的沉澱物以提供 N-[[6-[2-氯-3-[2-氯-3-[2-[(異丙基胺基)甲基]-3-甲基-4-側氧基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-6-基]苯基] 苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（14 mg, 75.8%）。該材料按原樣使用而無需任何純化。m/z: $[M+H]^+$ 776.1

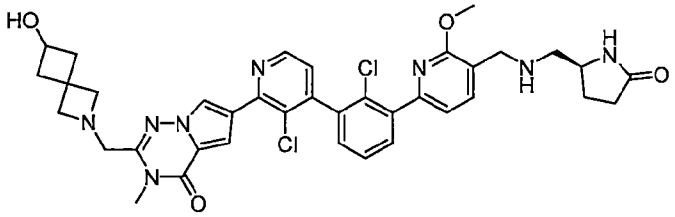
(b) 6-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-[(異丙基胺基)甲基]-3-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-酮



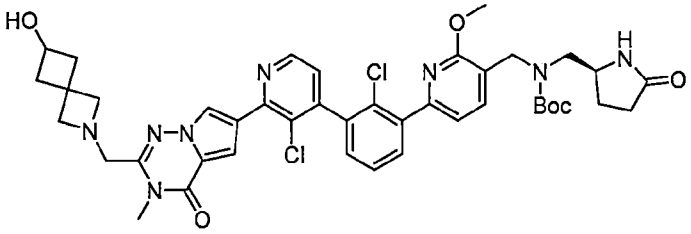
【0379】 向 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[2-[(異丙基胺基)甲基]-3-甲基-4-側氧基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（14 mg, 0.02 mmol）在亞甲基氯（0.4 mL）中的溶液加入 TFA（69 uL, 0.90 mmol）。在室溫下將反應攪拌 30 分鐘。將溶劑蒸發並通過逆相 HPLC（乙腈:水）純化殘留物以提供 6-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-[(異丙基胺基)甲基]-3-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4-酮（8 mg, 65.6%）。m/z: $[M+H]^+$ = 677.1. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.75 (d, 1H),

7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.27 (dd, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.92 – 3.81 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.16 (p, 1H), 2.81 – 2.68 (m, 2H), 2.41 – 2.22 (m, 3H), 1.89 – 1.74 (m, 1H), 1.25 (d, 6H).

實施例 41: 6-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-[(6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基]-3-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-酮 (48)



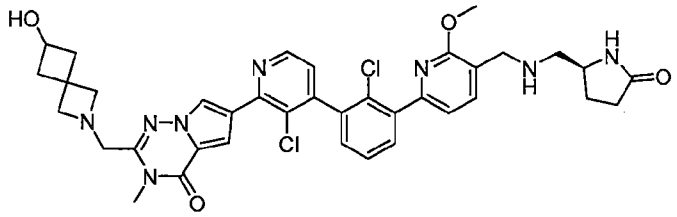
(a) N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[2-[(6-羥基-2-氮雜螺 [3.3]庚烷-2-基)甲基]-3-甲基-4-側氧基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯



【0380】 向 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[2-(羥甲基)-3-甲基-4-側氧基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（16 mg, 0.02 mmol）在亞甲基氯（0.3 mL）中的溶液加入甲磺醯氯（3 uL, 0.04 mmol）和 TEA（15 uL, 0.11 mmol）。在室溫下將反應攪拌 1 小時。將溶劑蒸發，並使殘留物懸浮在 DMF（0.5 mL）中。向此懸浮液中加入碳酸鉀（8 mg, 0.07 mmol）和 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇、HCL（9 mg, 0.07 mmol）並在室溫下攪拌反應 72 小時。將溶劑蒸發，並使殘留物懸浮在水中。收集形成的沉澱物以提供 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-

2-[2-[(6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基]-3-甲基-4-側氧基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（13 mg, 88%）。該材料用於接下來的步驟。m/z: $[M+H]^+$ = 829.2

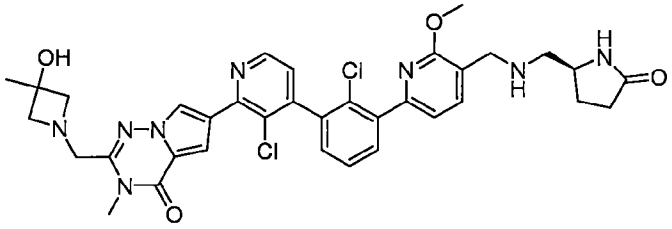
(b) 6-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-[(6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基]-3-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-酮



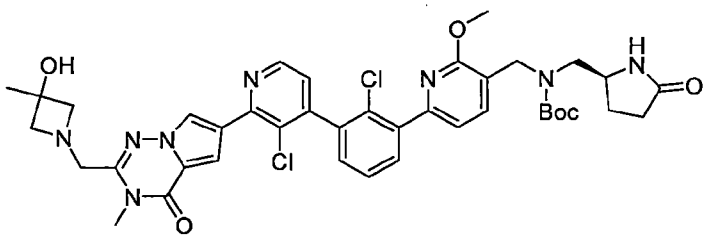
【0381】 向 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[2-[(6-羥基-2-氮雜螺 [3.3]庚烷-2-基)甲基]-3-甲基-4-側氧基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（ 15 mg ，0.02 mmol）在亞甲基氯（0.3 mL）中的溶液加入 TFA（69 uL, 0.90 mmol）。在室溫下將反應攪拌 1 小時。將溶劑蒸發並通過逆相 HPLC（乙腈:水）純化殘留物以提供 6-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-[(6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基]-3-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-酮（5 mg, 37.9 %）。m/z: $[M+H]^+$ = 729.3. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.31 (dd, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.90 (d, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.36 (s, 2H), 2.14 (d, 2H), 1.87 (s, 1H).

實施例 42： 6-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-[(3-羥基-3-甲基-四

氫吖唉-1-基)甲基]-3-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呻-4-酮 (110)



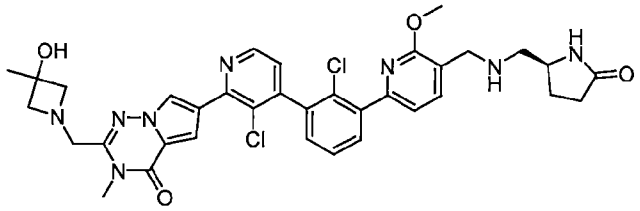
(a) N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[2-[(3-羥基-3-甲基-四氫吖唉-1-基)甲基]-3-甲基-4-側氧基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呻-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯



【0382】 向 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[2-(羥甲基)-3-甲基-4-側氧基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呻-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（23 mg, 0.03 mmol）在亞甲基氯（0.4 mL）中的溶液加入甲磺醯氯（3 uL, 0.04 mmol）和三乙胺（13 uL, 0.09 mmol）。在室溫下將反應攪拌 1h。將溶劑蒸發，並取殘留物於 DMF（0.4 mL）中。向此混合物中加入碳酸鉀（12 mg, 0.09 mmol）和 3-甲基四氫吖唉-3-醇、HCl（11 mg, 0.09 mmol）並在室溫下將反應攪拌 12 小時。將溶劑蒸發，並使殘留物懸浮在水中。收集形成的沉澱物以提供 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[2-[(3-羥基-3-甲基-四氫吖唉-1-基)甲基]-3-甲基-4-側氧基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呻-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（13 mg, 51.7%）。該材料按原樣使用而無需任何純化。$[M+H]^+$ = 804.2

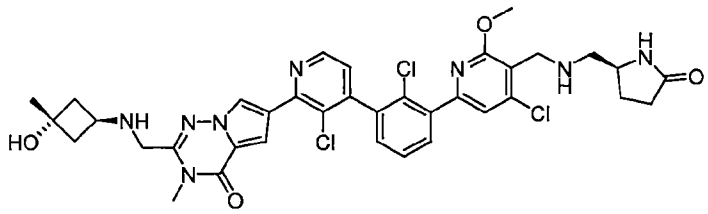
(b) 6-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-[(3-羥基-3-甲基-四氫吖唉-

1-基)甲基]-3-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呯-4-酮



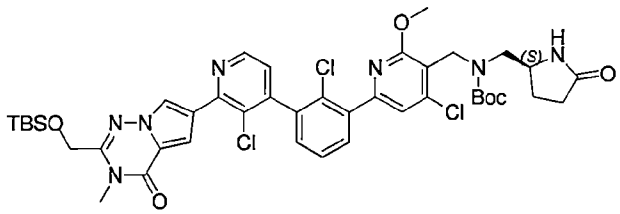
【0383】 向 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[2-[(3-羥基-3-甲基-四氫吖唉-1-基)甲基]-3-甲基-4-側氧基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呯-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（13 mg, 0.02 mmol）在亞甲基氯（0.4 mL）中的溶液加入 TFA（61 uL, 0.81 mmol）。在室溫下將反應攪拌 30 分鐘。將溶劑蒸發並通過逆相 HPLC（乙腈:水）純化殘留物以提供 6-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5 -側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-[(3-羥基-3-甲基-四氫吖唉-1-基)甲基]-3-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呯-4-酮（10 mg, 53.6%）。m/z: $[M+H]^+$ = 704.4. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (d, 2H), 3.93 (q, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.56 – 3.52 (m, 2H), 2.89 (h, 2H), 2.42 – 2.26 (m, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.49 (s, 3H).

實施例 43: 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呯-4(3H)-酮 (87)



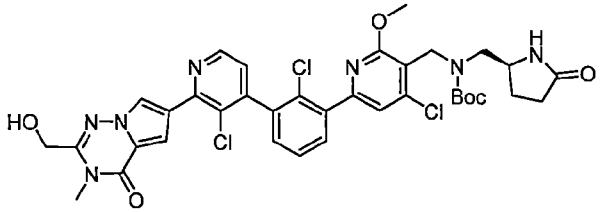
(a) (S)-((6-(3-(2-(2-(((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呯-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-

2-氯苯基)-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0384】 向(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（200 mg, 319 umol）和2-(((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4(3H)-酮（201 mg, 479 umol）在 THF/H_2O（6:1, 7 mL）中的混合物加入碳酸鉀（132 mg, 958 umol）和四(三苯基膦)鉑（36.9 mg, 31.9 umol）。在 N_2 下於 80°C 下將混合物攪拌 2 小時。將混合物過濾，並濃縮濾液。藉由快速層析法（SiO_2, 0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供(S)-((6-(3-(2-(2-(((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（200 mg, 70%產率，882 $[M+H]^+$).

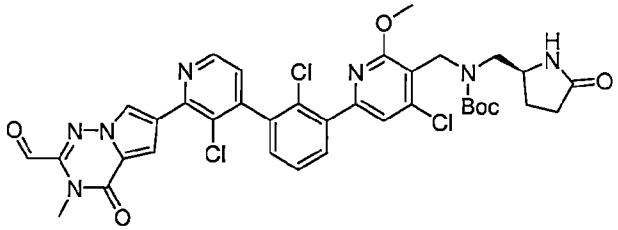
(b)(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0385】 向(S)-((6-(3-(2-(2-(((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡

咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（180 mg, 204 umol）在 THF （10 mL）中的混合物加入四丁基氟化銨（在 THF 中 1 mol/L, 0.31 mL）。在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 4 小時。將混合物與 100 mg 規模的另一批料合併。將混合物濃縮並通過製備 TLC（SiO_2, EtOAc: MeOH = 9:1）純化殘留物以提供(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（155 mg, 768 $[M+H]^+$, 觀察到的）。

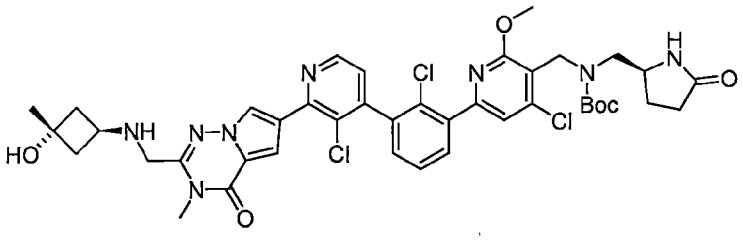
(c) (S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0386】 向(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（150 mg, 195 umol）在亞甲基氯（5 mL）中的溶液加入戴斯-馬丁高碘烷（165 mg, 390 umol）。在氮氣氛下，在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。將混合物過濾，並濃縮濾液。藉由快速層析法（SiO_2, 0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（85 mg, 57%產率, 766 $[M+H]^+$, 觀察到的）。

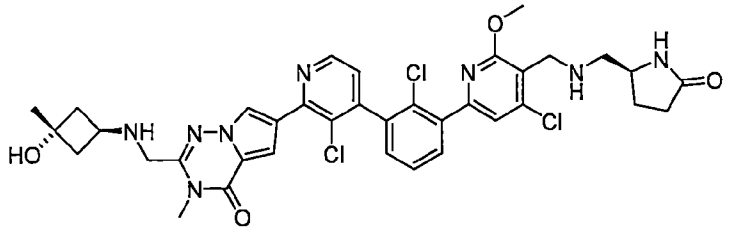
(d) ((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)

吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0387】 向(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（80 mg, 104 umol）和(1r,3r)-3-胺基-1-甲基環丁醇，HCl（28.7 mg, 209 umol）在 MeOH（5 mL）中的混合物加入乙酸鈉（42.8 mg, 521 umol）。在將混合物攪拌 5 小時後，加入氰基硼氫化鈉（13.1 mg, 209 umol）。在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮，並通過製備 TLC（SiO_2, EtOAc: MeOH = 4:1）純化殘留物以提供((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（75 mg, 57%產率, 851 $[M+H]^+$）。

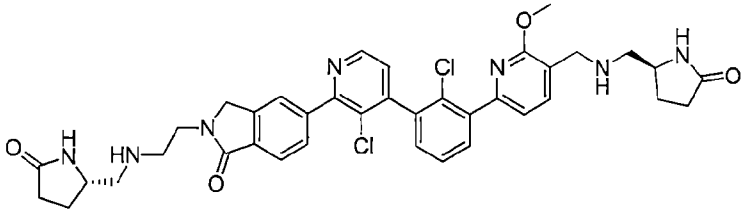
(e) 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮



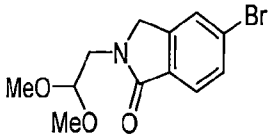
【0388】 向((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基

吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯 (70 mg, 0.08 mmol）在亞甲基氯（3 mL）中的溶液加入 TFA（3 ml, 40.5 mmol）。在氮氣氛下，在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮（15 mg, 23%產率, 觀察到的 m/z: 690 $[M+H]^+$）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.66 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.65 (d, 2H), 2.13-2.04 (m, 5H), 1.71-1.64 (m, 3H), 1.23 (s, 3H).

實施例 44: 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮 (66)



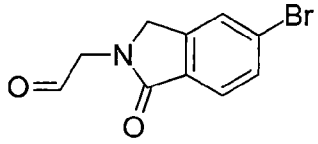
(a) 5-溴-2-(2,2-二甲氧基乙基)異吲哚啉-1-酮



【0389】 在氮氣氛下，向 4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯（3 g, 9.74 mmol）在 MeOH（60 mL）中的混合物一次性加入 2,2-二甲氧基乙胺（5.31 ml, 48.7 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。將混合物濃縮。向殘留物中加入水（30 mL）和飽和水性鹽水溶液（30 mL）。用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 100 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥

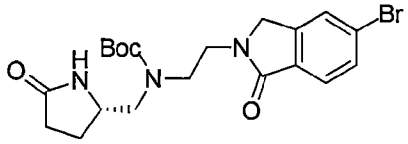
有機相，過濾並濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-50% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 5-溴-2-(2,2-二甲氧基乙基)異吲哚啉-1-酮（2.7 g, 92%）。

(b) 2-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醛



【0390】 向 5-溴-2-(2,2-二甲氧基乙基)異吲哚啉-1-酮 (1.3 g, 4.33 mmol）在亞甲基氯（30 mL）中的混合物一次性加入 TFA（6.50 ml, 87.8 mmol）和 H_2O（1 mL）。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。在真空下濃縮混合物以提供作為三氟乙酸鹽(為黃色油狀物)的 2-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醛（1.8 g），其用於接下來的步驟而無需進一步純化。

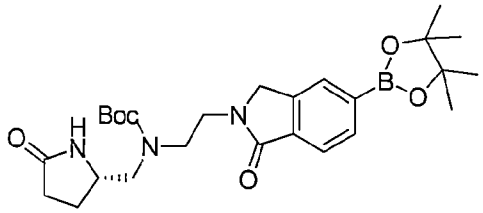
(c) (S)-(2-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0391】 向 2-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醛（1.8 g, 7.08 mmol）在亞甲基氯/MeOH（1/1, 40 mL）中的混合物加入 TEA（9.86 ml, 70.8 mmol），之後加入(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮、HCl（1.07 g, 7.08 mmol）和氰基硼氫化鈉（1.34 g, 21.2 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。向此混合物中加入二碳酸二三級丁酯（3.10 g, 14.2 mmol）並在室溫下攪拌 2 小時。在真空下濃縮混合物並用 H_2O（30 mL）稀釋，用 THF/EtOAc（1/3, 100 mL）萃取並經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾液，並藉由快速層析法（SiO_2, 0-100% EtOAc/石油醚至 0-20% MeOH/EtOAc）純化殘留物以提供呈淡黃色油狀物的(S)-(2-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲

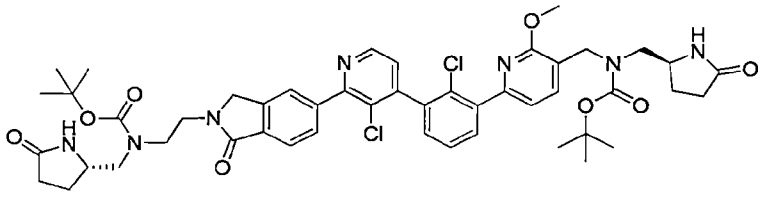
基)胺基甲酸三級丁酯（1.5 g, 44%）。

(d) (S)-(2-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



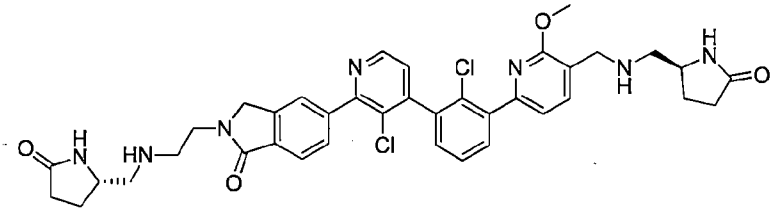
【0392】 向(S)-(2-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（1 g, 2.21 mmol）和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼烷)（1.68 g, 6.63 mmol）在二氧六環（20 mL）中的混合物加入乙酸鉀（434 mg, 4.42 mmol），之後加入1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（181 mg, 0.22 mmol）。在130°C下將反應攪拌3小時。冷卻後，將混合物過濾並用EtOAc（100 mL）洗滌。在減壓下濃縮濾液。藉由快速層析法（SiO_2, 0-100% EtOAc/石油醚，然後0-20% MeOH/EtOAc）純化殘留物以提供呈橙色固體的(S)-(2-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（410 mg, 37%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 7.93 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 4.61 (d, 2 H), 3.98 (s, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.68-3.57 (m, 2 H), 3.37 (s, 2 H), 2.40-2.24 (m, 3 H), 1.84 (br, 1 H), 1.39 (s, 12 H), 1.22 (s, 9 H).

(e) 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮



【0393】 向(S)-(2-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（10 mg, 20 umol）和(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（12 mg, 20 umol）在二氧六環/H_2O（100/1, 2.02 mL）中的混合物加入磷酸鉀（4 mg, 20 umol）和二三級丁基(環戊基)膦;二氯鈀;鐵（1.3 mg, 2.0 umol）。在 110°C 下將反應攪拌 3 小時。冷卻後，向與 50 mg 規模的另一批料合併的混合物中加入 H_2O（10 mL）並用 EtOAc（20 mL）萃取。在真空下濃縮有機層。通過製備 TLC（20% MeOH/EtOAc）純化殘留物以提供呈白色固體的 N-[[6-[3-[2-[2-[2-[三級丁氧基羰基-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基]乙基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（32 mg, 28%）。

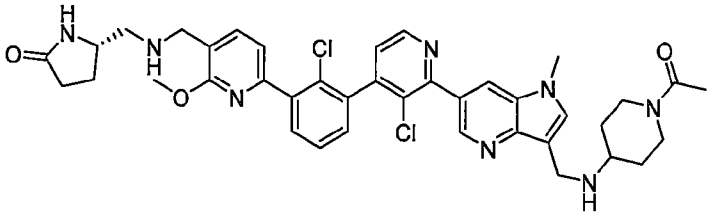
(f) 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮



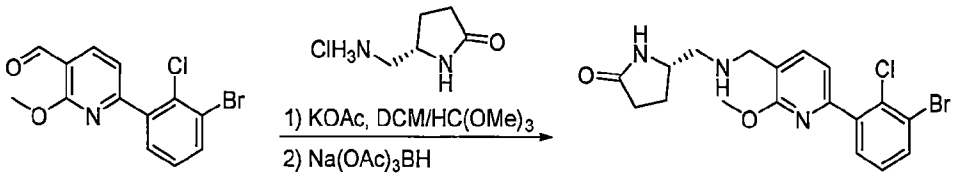
【0394】 向 N-[[6-[3-[2-[2-[2-[三級丁氧基羰基-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基]乙基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（50 mg, 54 umol）在亞甲基氯（0.3 mL）

中的混合物加入 TFA（3.00 ml, 40.5 mmol）並在室溫下攪拌 0.5 小時。在減壓下濃縮反應並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮。m/z: 728 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.75 (d, 1 H), 8.16 (s, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.80 (s, 2 H), 7.75-7.73 (m, 1 H), 7.68 (d, 2 H), 7.61 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.73 (d, 2 H), 3.69-3.57 (m, 6 H), 2.86-2.83 (m, 3 H), 2.15-2.05 (m, 7 H), 1.72-1.66 (m, 2 H).

實施例 45: (S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)-甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (21)



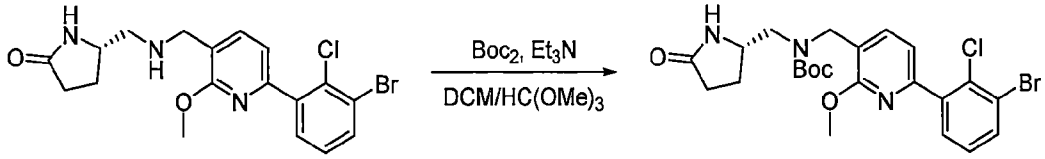
(a) (S)-5-((((6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0395】 在室溫下將 6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（20 g, 61 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)-吡咯啶-2-酮鹽酸化物(14 g, 92 mmol)、和乙酸鈉（13 g, 153 mmol）在亞甲基氯/三甲氧基甲烷混合物（5:1 (*v*/*v*), 300 mL）中的混合物攪拌 4 小時。逐部分加入三乙醯氧基硼氫化鈉（26 g, 122 mmol）並在 N_2 下於室溫下攪拌反應 2 小時。隨後用水（500 mL）稀釋反應並用亞甲基氯（3 x 300 mL）萃取。用鹽水（300

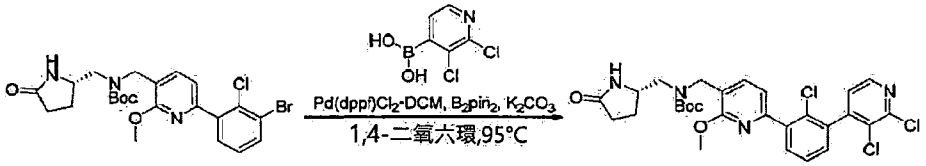
mL）進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈透明油狀物的(S)-5-((((6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基-)-胺基)-甲基)-吡咯啶-2-酮（26 g，粗製的，觀察到的 *m/z*: 426 $[M+H]^+$）。直接使用粗產物而無需進一步純化。

(b) (S)-((6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0396】 向(S)-5-((((6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮在 DCM/三甲氧基甲烷混合物（5:1，300 mL）中的溶液加入 DCM（80 mL）中的二碳酸二三級丁酯（42 ml, 183 mmol）和三乙胺（30 ml, 214 mmol）。在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1 小時。過濾反應混合物以提供濾液。在減壓下濃縮濾液並通過正相 SiO_2 層析法（0-20 %乙酸乙酯/石油醚）純化粗殘留物以提供呈黃色固體的(S)-((6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 g，62 %產率，觀察到的 m/z: 526 $[M+H]^+$）。

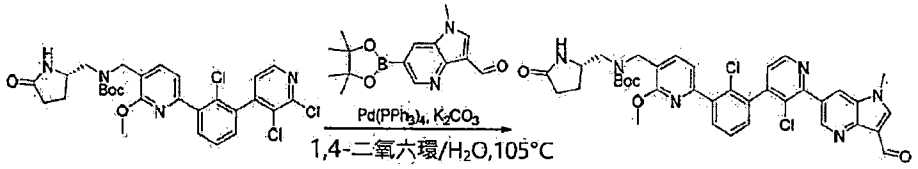
(c) (S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0397】 將(S)-((6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（12 g, 23 mmol）、1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.93 g, 1.14 mmol）和碳酸鉀（9.5 g, 68 mmol）在 1,4-二氧六環/H_2O 混合

物（6:1, 140 mL）中的混合物脫氣並用 N_2 吹掃 3 次，然後在 95°C 下於 2 小時內向混合物中逐滴加入 1,4-二氧六環（150 mL）中的(2,3-二氯-4-吡啶基)硼酸（3.5 g, 18 mmol）。在 N_2 下於 95°C 下將混合物進一步攪拌 1 小時。用水（250 mL）稀釋反應並用 EtOAc（2 x 200 mL）萃取。用無水硫酸鈉乾燥合併的有機物，過濾，並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-15% EtOAc/石油醚）純化粗殘留物以提供呈黃色固體的(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（7 g, 觀察到的 *m/z*: 591 $[M+H]^+$）。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ. 8.51 (d, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.22-2.04 (m, 3H), 1.73-1.72 (m, 1H), 1.44-1.30 (m, 9H).

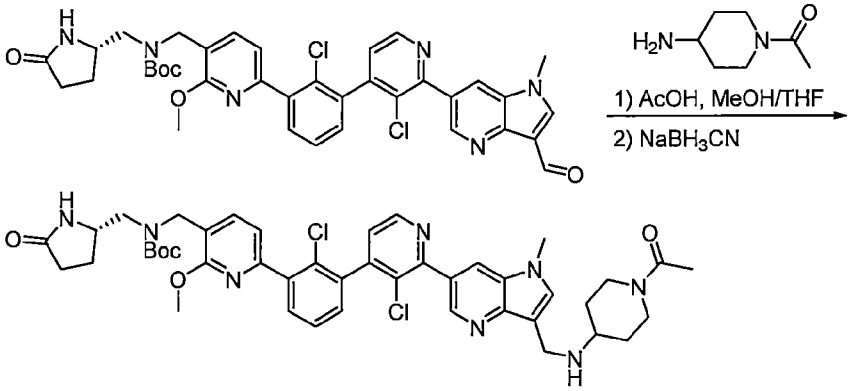
(d)(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0398】 將 $Pd(PPh_3)_4$（31 mg, 0.03 mmol）、碳酸鉀（56 mg, 0.41 mmol）、N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（80 mg, 0.14 mmol）、和 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛（58 mg, 0.20 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1 (*v*/*v*), 2 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 4 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 3 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相 SiO_2 層析法（0-6%

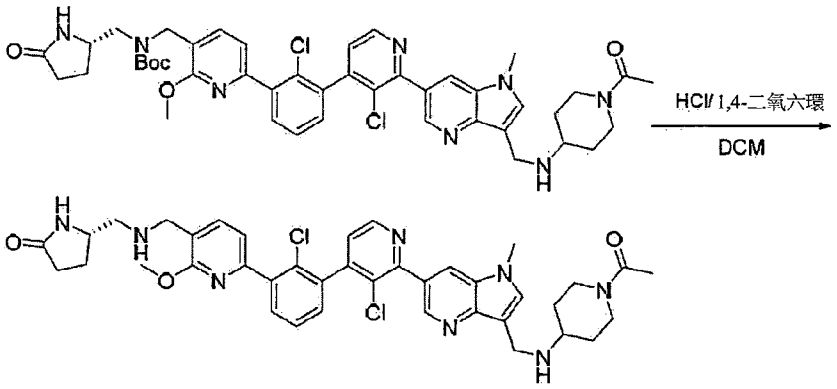
MeOH/DCM）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（37 mg, 39 %產率）。MS: *m/z* 實測值 715.3, 717 $[M+H]^+$.

(e) N-[[6-[3-[2-[3-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯



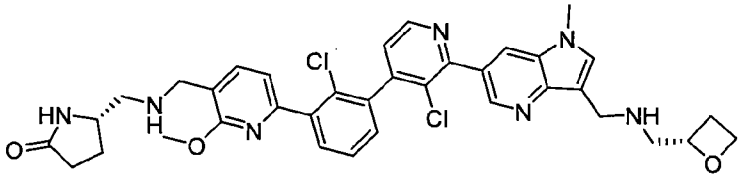
【0399】 將 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（18 mg, 0.03 mmol）、1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（5 mg, 0.04 mmol）、和乙酸（2 mg, 0.03 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 2 小時。加入 $NaBH_3CN$（3 mg, 0.05 mmol）並在 25°C 下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水（3 mL）進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色油狀物的 N-[[6-[3-[2-[3-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（21 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 841.4，843 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

(f) (S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



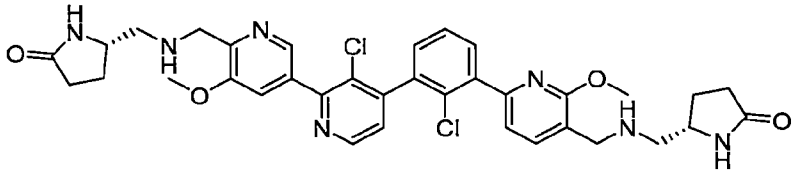
【0400】 將 N-[[6-[3-[2-[3-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（21 mg, 0.02 mmol, 粗製的）溶解在 1 mL DCM 中並加入 1,4-二氧六環中的 4M HCl 溶液（25 μL, 0.10 mmol）。在室溫下將反應攪拌 20 分鐘並在減壓下去除溶劑。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(5S)-5-[[[6-[3-[2-[3-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（12 mg, 65 %產率）。MS: *m/z* 實測值 741.4, 743.3 $[M+H]^+$, LC 保留時間 = 2.02 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.77 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.02 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (d, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.17 (t, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 3H), 2.37 – 2.19 (m, 5H), 2.12 (s, 3H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.63 – 1.50 (m, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 1H).

實施例 46: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-甲基)-胺基)-甲基)-吡咯啶-2-酮 (22)



【0401】 以與關於化合物 **21** 描述的相同的方式，利用中間物(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-甲基)-胺基)-甲基)-吡咯啶-2-酮。用(S)-氧雜環丁烷-2-基甲胺代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮。獲得呈黃色固體的產物。MS: *m/z* 實測值 686.3, 688 $[M+H]^+$, LC 保留時間 = 2.01 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.80 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (dd, 3H), 3.62 (q, 1H), 3.57 – 3.42 (m, 2H), 3.38 (d, 1H), 2.84 – 2.68 (m, 2H), 2.39 – 2.15 (m, 4H), 2.04 (s, 1H), 1.82 (m, 1H).

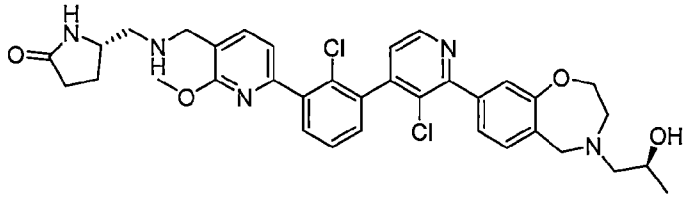
實施例 47: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)-甲基)-胺基)-甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (23)



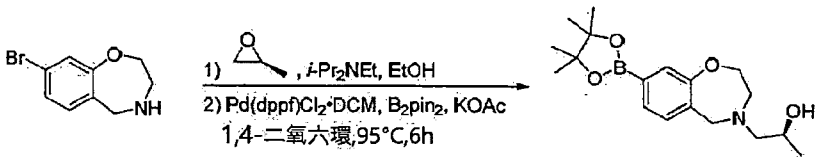
【0402】 以與關於化合物 **21** 描述的相同的方式，利用中間物(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-

側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)-甲基)-胺基)-甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。用 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)皮考啉醛代替 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛。獲得呈淡黃色固體的（甲酸鹽）產物。MS: *m/z* 實測值 690.3, 693 $[M+H]^+$, LC 保留時間 = 1.98 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.70 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.04 (d, 3H), 4.03 – 3.95 (m, 6H), 3.91 (s, 1H), 3.17 – 2.99 (m, 2H), 2.99 – 2.74 (m, 2H), 2.34 (t, 6H), 2.01 – 1.75 (m, 2H).

實施例 48: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]-氧氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (25)



(a) (S)-1-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]氧氮雜䓬-4(5H)-基)丙烷-2-醇

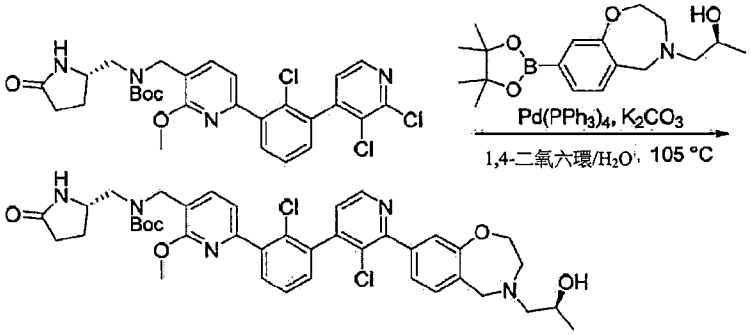


【0403】 將(2S)-2-甲基環氧乙烷（127 mg, 2.19 mmol）、8-溴-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮雜䓬（8-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine）（50 mg, 0.22 mmol）、和 DIEA（38 µL, 0.22 mmol）懸浮在 2 mL EtOH 中並在 85°C 下將混合物攪拌 1 小時。使反應濃縮並將殘留物溶解在 2 mL EtOAc 中。用水（2 x 2 mL）、鹽水（2 x 2

mL）洗滌有機溶液，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以提供透明油（46 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 286, 288 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

【0404】 在密封管中將(2S)-1-(8-溴-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮雜䓬-4-基)丙烷-2-醇（46 mg, 0.16 mmol, 粗製的），4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（53 mg, 0.21 mmol）、1,1'-雙(聯苯基膦基)-二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（13 mg, 0.02 mmol）、和乙酸鉀（47 mg, 0.48 mmol）懸浮在 2 mL 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容器密封並在 95°C 下加熱 6 小時。使反應冷卻至室溫並通過 CELITE 過濾混合物。在減壓下濃縮濾液並通過正相 SiO_2 層析法（0-5% MeOH/DCM）純化粗製油狀物以提供呈褐色油狀物的(2S)-1-[8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮雜䓬-4-基]丙烷-2-醇（25 mg, 47 %產率）。MS: *m/z* 實測值 334 $[M+H]^+$.

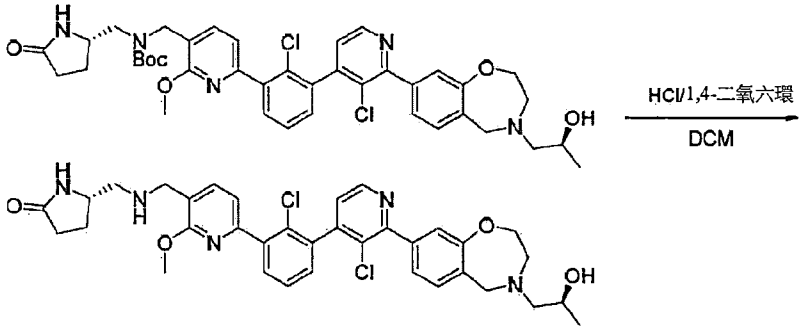
(b)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0405】 將 $Pd(PPh_3)_4$（17 mg, 0.02 mmol）、碳酸鉀（31 mg, 0.23 mmol）、N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（53 mg, 0.09 mmol）、和(2S)-1-[8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼

烷-2-基)-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮雜萜-4-基]丙烷-2-醇（25 mg, 0.08 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 1 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 3 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並藉由快速層析法（SiO_2, 0-6% MeOH/DCM）純化粗樣品以提供呈白色泡沫的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[4-[(2S)-2-羥丙基]-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮雜萜-8-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（15 mg, 27 %產率）。MS: *m/z* 實測值 762.3，764 $[M+H]^+$.

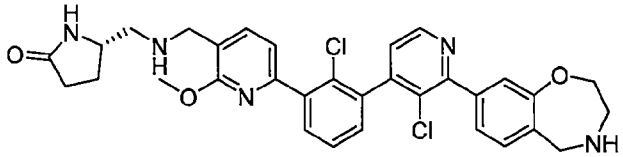
(c) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]-氧氮雜萜-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0406】 將 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[4-[(2S)-2-羥丙基]-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮雜萜-8-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（13 mg, 0.02 mmol）溶解在 0.5 mL DCM 中並加入 1,4-二氧六環中的 4M HCl 溶液（17 µL, 0.07 mmol）。在室溫下將反應攪拌 20 分鐘並在減壓下去除溶劑。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[4-[(2S)-2-羥丙基]-3,5-二氫-2H-1,4-苯并氧氮雜萜-8-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（10 mg, 94 %產率）。MS: *m/z* 實測值 662.2, 664 $[M+H]^+$, LC 保留時間 = 2.01 min. (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)

δ 8.61 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.18 (dd, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.03 (d, 6H), 3.92 (s, 1H), 3.33 (d, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 2H), 2.71 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 3H), 1.92 – 1.77 (m, 1H), 1.16 (d, 3H).

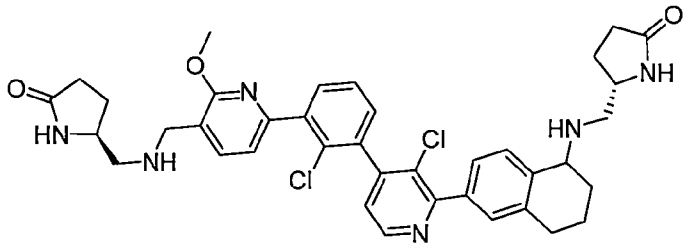
實施例 49: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (26)



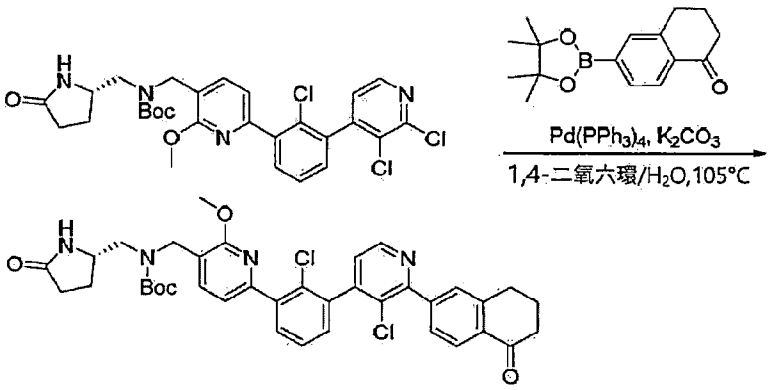
【0407】 以與關於化合物 **25** 描述的相同的方式，利用中間物 N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯製備 S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。用 8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-4(5H)-羧酸三級丁酯代替(S)-1-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-4(5H)-基)丙烷-2-醇。獲得呈白色固體的產物。MS: *m/z* 實測值 604.3, 606.1 $[M+H]^+$, LC 保留時間 = 1.98 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 5H), 7.29 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.31 – 4.23 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (d, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.55 (dd, 2H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 2.41 – 2.22 (m, 3H), 1.92 – 1.78 (m, 1H).

實施例 50: (5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶

-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (非對映異構混合物) (112)

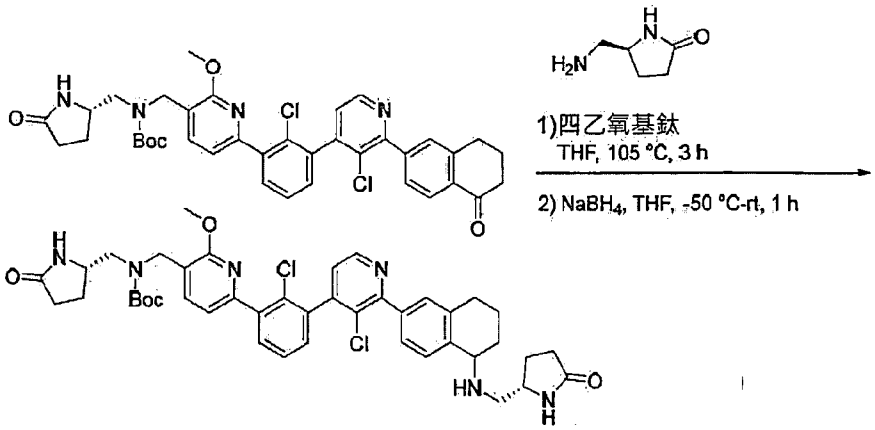


(a) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0408】 將 N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（200 mg, 0.34 mmol）、$Pd(PPh_3)_4$（78 mg, 0.07 mmol）、碳酸鉀（140 mg, 1.01 mmol）、和 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘滿-1-酮（138 mg, 0.51 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 4 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相 SiO_2 層析法（0-4% MeOH/DCM）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 N-[2-[3-[3-[5-[[三級丁氧基羰基-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-氯-苯基]-5,6,7,8-四氫喹啉-5-基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（226 mg, 56 %）。MS: *m/z* 實測值 701, 703 $[M+H]^+$。

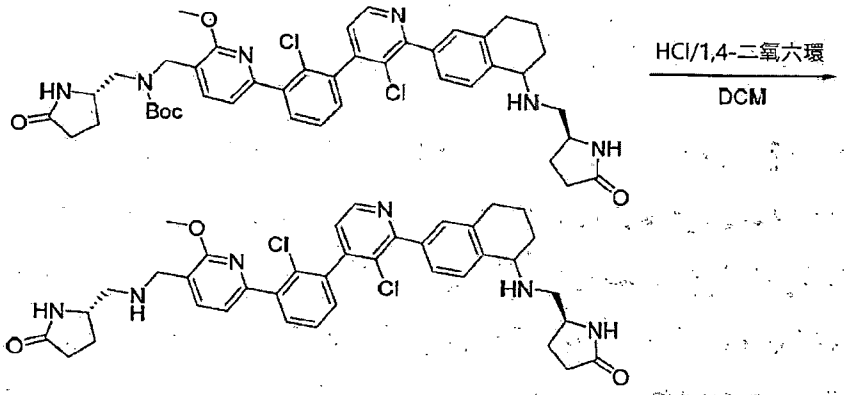
(b) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0409】 將 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(1-側氧基萘滿-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（65 mg, 0.09 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮 (21 mg, 0.19 mmol）、和四乙氧基鈦（63 mg, 0.28 mmol）懸浮在 1 mL 無水 THF 中。在密封管中，在 105°C 下將反應混合物加熱 3 小時。使反應冷卻至-50°C 並在氮氣流下加入硼氫化鈉(7 mg, 0.19 mmol），然後在 1 小時內將混合物溫熱至室溫。隨後將反應逐滴加入冰水溶液（5 mL）中並還加入 5 mL EtOAc。通過 CELITE 過濾所得的漿液。濾液用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取並用鹽水（5 mL）進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供呈黃色泡沫的 N-[[6-[2-氯-3-[2-氯-3-[5-[[(2S)-2-羥丙基]胺基]-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基]苯基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（21 mg, 粗製的, 外消旋混合物）。MS: *m/z* 實測值 799, 801 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

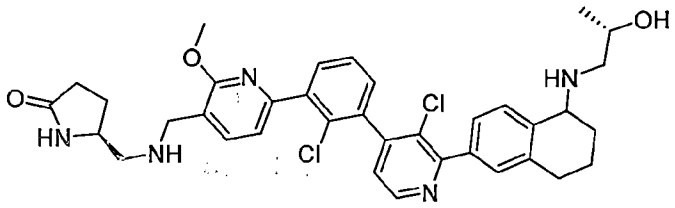
(c) (5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)

甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



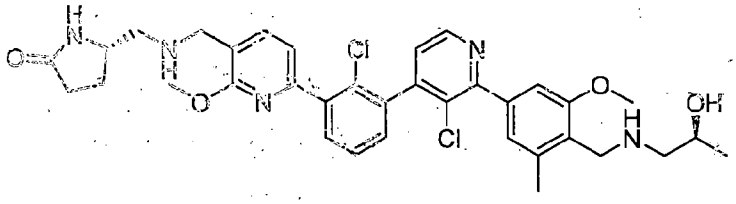
【0410】 將 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[1-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]萘滿-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（34 mg, 0.04 mmol）溶解在 1 mL DCM 中並加入 1,4-二氧六環（39 μL, 0.16 mmol）中的 4 M HCl 溶液。在室溫下將反應攪拌 20 分鐘並在減壓下去除溶劑。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供作為甲酸鹽的(5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[1-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]萘滿-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（21 mg, 75 %產率, 非對映異構混合物）。LCMS: *m/z* 實測值 699, 701 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.03 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.54 (t, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.96 – 3.78 (m, 4H), 2.82 (m, 6H), 2.39 – 2.25 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.92 – 1.75 (m, 3H).

實施例 51: (5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-(((S)-2-羥丙基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (非對映異構混合物) (113)



【0411】 以與關於化合物 **112** 描述的相同的方式，利用中間物(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯製備化合物。用(S)-1-胺基丙烷-2-醇代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: *m/z* 實測值 660, 662 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.12 min. (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.88 (dd, 3H), 3.18 – 3.05 (m, 1H), 3.02 – 2.84 (m, 3H), 2.82 – 2.69 (m, 2H), 2.38 – 2.25 (m, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.02 (d, 1H), 1.97 – 1.77 (m, 2H), 1.25 (dd, 3H).

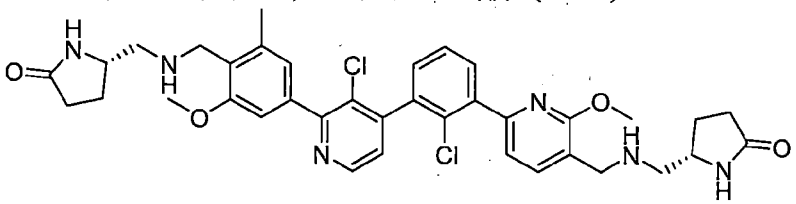
實施例 52：(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (114)



【0412】 以與關於化合物 21 描述的相同的方式，利用中間物(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。用 2-甲氧基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-苯甲醛代替 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[3,2-b]吡啶

-3-甲醛。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LCMS: *m/z* 實測值 664, 666 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.07 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.22 (s, 2H), 4.44 – 4.30 (m, 2H), 4.10 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (dd, 3H), 3.16 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.84 – 2.71 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.39 – 2.24 (m, 3H), 1.82 (dd, 1H), 1.25 (d, 3H).

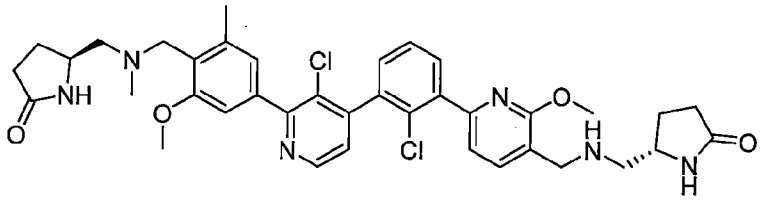
實施例 53: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (115)



【0413】 以與關於化合物 **21** 描述的相同的方式，利用中間物(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。用 2-甲氧基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-苯甲醛代替 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。MS: *m/z* 實測值 703, 705 $[M+H]^+$, LC 保留時間 = 2.04 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.02 – 3.94 (m, 6H), 3.90 (d, 1H), 3.08 (dd, 2H), 2.82 (h, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.43 – 2.28

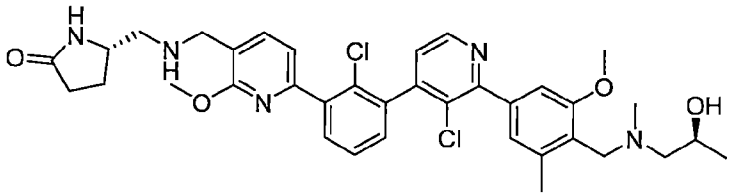
(m, 6H), 1.95 – 1.78 (m, 2H).

實施例 54: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (117)



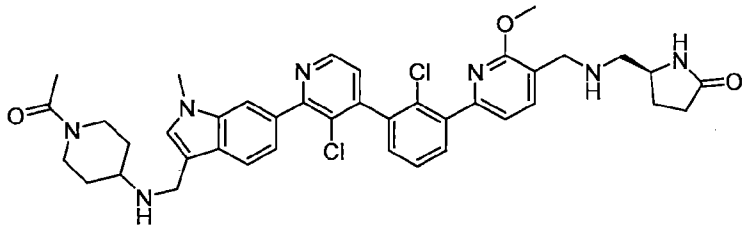
【0414】 以與關於化合物 **21** 描述的相同的方式，利用中間物(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。用 2-甲氧基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-苯甲醛代替 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。MS: *m/z* 實測值 717, 719 $[M+H]^+$, LC 保留時間 = 2.07 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.14 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (d, 2H), 3.97 – 3.85 (m, 6H), 3.75 (d, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.65 (d, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.43 – 2.23 (m, 9H), 1.92 – 1.77 (m, 1H), 1.73 (s, 1H).

實施例 55: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (118)

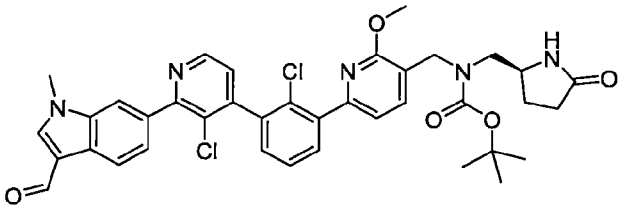


【0415】 以與關於化合物 **21** 描述的相同的方式，利用中間物(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。用2-甲氧基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-苯甲醛代替 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。MS: *m/z* 實測值 678, 680 $[M+H]^+$, LC 保留時間 = 2.10 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.01 (t, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.89 – 3.77 (m, 3H), 2.69 (dd, 5H), 2.50 (d, 3H), 2.30 (m, 3H), 1.80 (d, 1H), 1.21 (d, 3H).

實施例 56: (5S)-5-[[[6-[3-[2-[3-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (28)

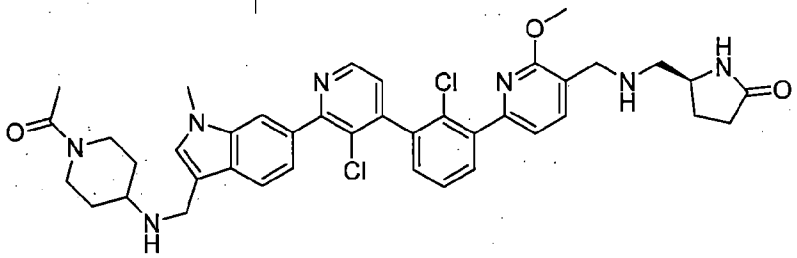


(a) N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯



【0416】 按照鈴木偶合程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（300 mg, 0.51 mmol）和 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吲哚-3-甲醛（144 mg, 0.51 mmol）製備 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯。80%產率。MS: m/z 實測值 714.2 $[M+H]^+$.

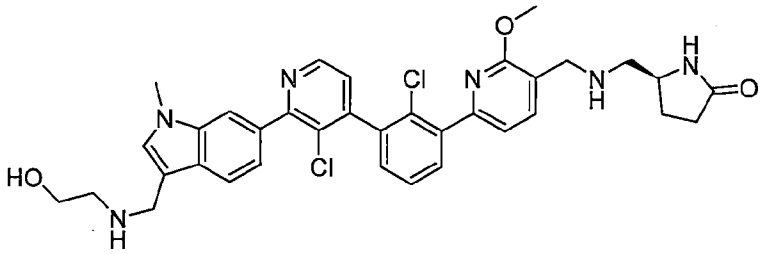
(b) (5S)-5-[[[6-[3-[2-[3-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮



【0417】 利用還原胺化程序 B，由起始材料 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（25 mg, 0.03 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（10 mg, 0.07 mmol）提供作為粗物質的 N-[[6-[3-[2-[3-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，75% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 840.3 $[M+H]^+$。通過一般 Boc 脫保護程序對粗物質脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。脫保護步驟 96% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 740.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲

醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.09 – 4.00 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.88 – 3.78 (m, 3H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 2.79 – 2.62 (m, 3H), 2.39 – 2.17 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.66 – 1.40 (m, 2H).

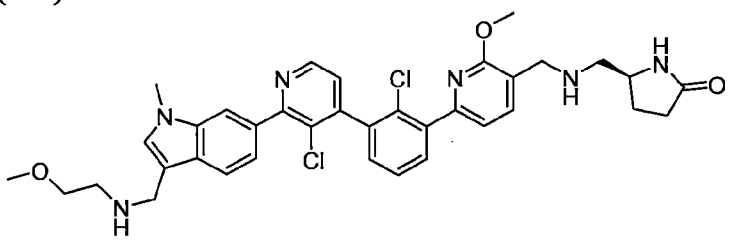
實施例 57: (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[(2-羥乙基胺基)甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (29)



【0418】 利用還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）和 2-胺基乙醇（4 mg, 0.06 mmol）提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[(2-羥乙基胺基)甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，73% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 759.3 $[M+H]^+$。通過一般 Boc 脫保護程序對粗物質脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。脫保護步驟 97% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 659.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.88 – 3.81 (m, 3H), 3.81 – 3.77 (m, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 2.39 – 2.21 (m, 3H), 1.88 –

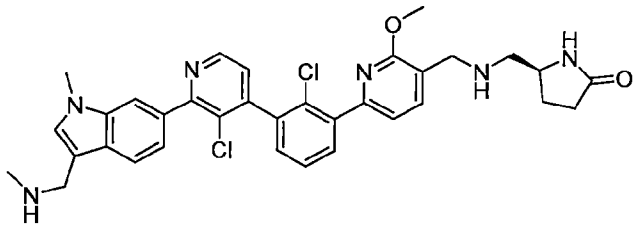
1.75 (m, 1H).

實施例 58: (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[(2-甲氧基乙胺基)甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (30)



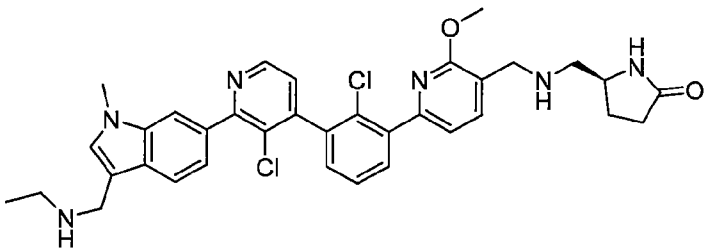
【0419】 利用還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）和 2-甲氧基乙胺（4 mg, 0.06 mmol）提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[(2-甲氧基乙胺基)甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，74% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 773.3 $[M+H]^+$。用一般 Boc 脫保護程序對粗物質脫保護並純化以提供終產物作為甲酸鹽。脫保護步驟 98% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 673.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.88 – 3.77 (m, 3H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.39 – 2.22 (m, 3H), 1.83 (td, 1H).

實施例 59: (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[1-甲基-3-(甲基胺基甲基)吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (31)



【0420】 利用還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）和甲胺溶液（在乙醇中 33% wt, 0.06 mmol）提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[1-甲基-3-(甲基胺基甲基)吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，73% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 729.3 $[M+H]^+$。通過一般 Boc 脫保護程序對粗物質脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。脫保護步驟 96% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 629.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 3H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 – 3.75 (m, 3H), 2.77 – 2.62 (m, 5H), 2.39 – 2.23 (m, 3H), 1.89 – 1.74 (m, 1H).

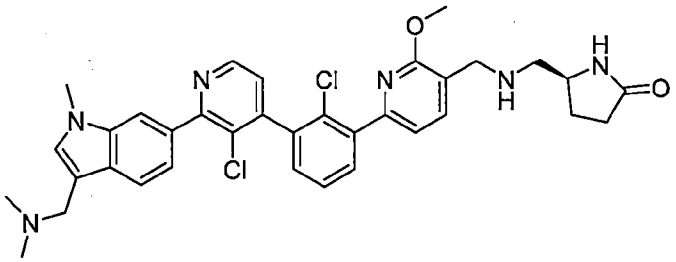
實施例 60: (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-(ethyl 胺基甲基)-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (32)



【0421】 利用還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03

mmol）和乙胺溶液（在 THF 中 2.0 M, 0.06 mmol）提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-(乙基胺基甲基)-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，72% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 743.3 $[M+H]^+$。通過一般 Boc 脫保護程序對粗物質脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。脫保護步驟 95% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 643.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.79 – 7.77 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 – 3.77 (m, 3H), 3.12 (q, 2H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 2.39 – 2.22 (m, 3H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), 1.33 (t, 3H).

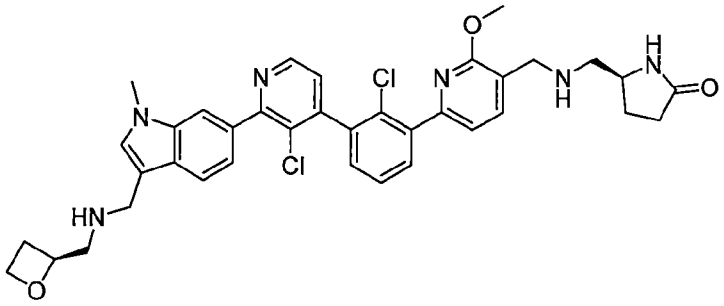
實施例 61: (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[(二甲胺基)甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (33)



【0422】 利用還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）和 N-甲基甲胺溶液（在乙醇中 2.0 M, 0.06 mmol 提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[(二甲胺基)甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，77% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 743.3 $[M+H]^+$。通過一般 Boc 脫保護程序對粗物質脫保護並純化以

提供作為甲酸鹽的終產物。脫保護步驟 96% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 643.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 – 3.78 (m, 3H), 2.77 – 2.61 (m, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.37 – 2.24 (m, 3H), 1.87 – 1.76 (m, 1H).

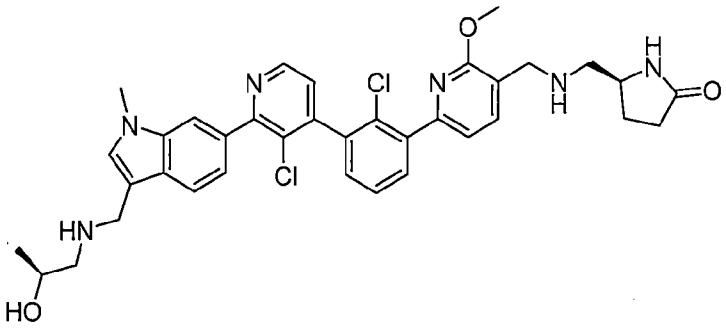
實施例 62: (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[1-甲基-3-[[[(2S)-氧雜環丁烷-2-基]甲胺基]甲基]吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (34)



【0423】 利用還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）和[(2S)-氧雜環丁烷-2-基]甲胺（5 mg, 0.06 mmol）提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[1-甲基-3-[[[(2S)-氧雜環丁烷-2-基]甲胺基]甲基]吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，73% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 785.3 $[M+H]^+$。按照一般 Boc 脫保護程序由粗物質提供作為甲酸鹽的終產物。脫保護步驟 96% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 685.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 4H), 7.26 (d, 1H), 5.03 (dd, 1H),

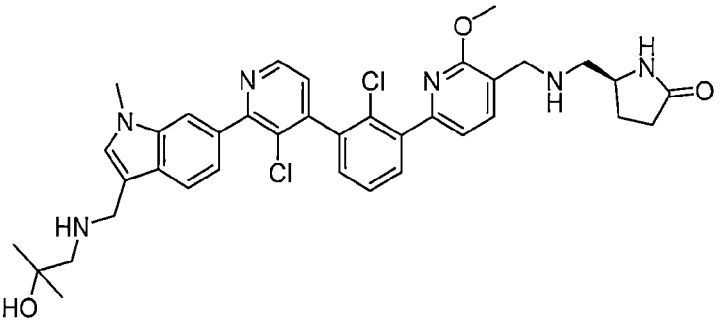
4.75 – 4.66 (m, 1H), 4.57 (dt, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.86 – 3.76 (m, 3H), 3.21 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 2.82 – 2.62 (m, 3H), 2.54 – 2.42 (m, 1H), 2.37 – 2.23 (m, 3H), 1.89 – 1.75 (m, 1H).

實施例 63: (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[[[(2S)-2-羥丙基]胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (35)



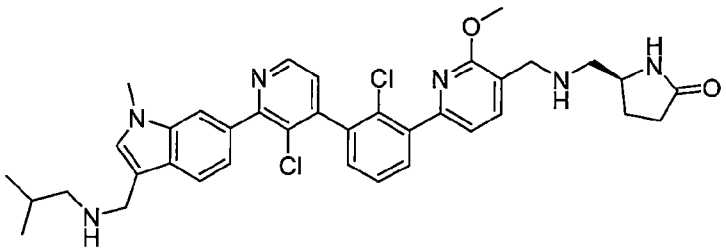
【0424】 利用還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）和(2S)-1-胺基丙烷-2-醇（4 mg, 0.06 mmol）提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[[[(2S)-2-羥丙基]胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（83.1% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 773.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。96% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 673.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.07 – 3.99 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.87 – 3.78 (m, 3H), 3.03 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.38 – 2.20 (m, 3H), 1.83 (td, 1H), 1.20 (d, 3H).

實施例 64: (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[[(2-羥基-2-甲基-丙基)胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (36)



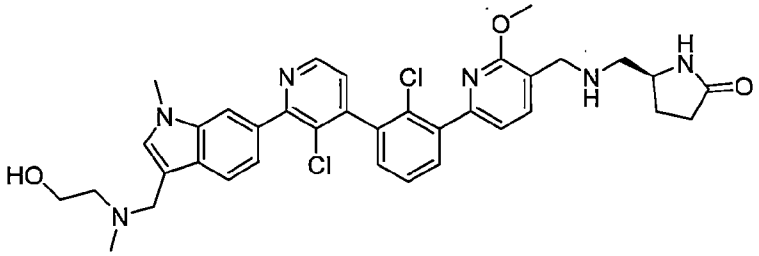
【0425】 利用還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（25 mg, 0.03 mmol）和 1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇（6 mg, 0.07 mmol）提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[[(2-羥基-2-甲基-丙基)胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（90% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 787.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。97% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 687.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.79 – 7.78 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 – 3.79 (m, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.78 – 2.62 (m, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 3H), 1.88 – 1.74 (m, 1H), 1.25 (s, 6H).

實施例 65: (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[(異丁基胺基)甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (38)



【0426】 利用還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（25 mg, 0.03 mmol）和 2-甲基丙烷-1-胺（5 mg, 0.07 mmol）提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[(異丁基胺基)甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（74% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 771.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。96% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 671.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d1H), 8.54 (s, 2H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 – 3.77 (m, 3H), 2.89 (d, 2H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.38 – 2.23 (m, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 1H), 1.02 (d, 6H).

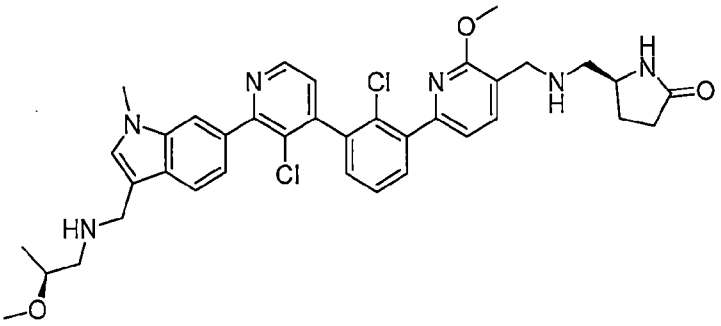
實施例 66: (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[[2-羥乙基(甲基)胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (39)



【0427】 利用還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯

基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（25 mg, 0.03 mmol）和 2-(甲胺基)乙醇（5 mg, 0.07 mmol）提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[[2-羥乙基(甲基)胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（81% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 773.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。97% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 673.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (dd, 5H), 3.10 (t, 2H), 2.76 – 2.63 (m, 5H), 2.37 – 2.22 (m, 3H), 1.87 – 1.75 (m, 1H).

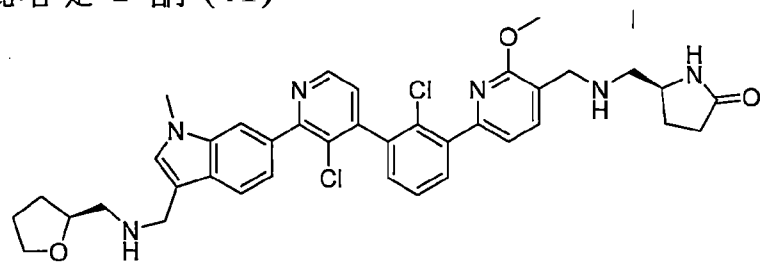
實施例 67: (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[[[(2S)-2-甲氧基丙基]胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (40)



【0428】 利用還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（25 mg, 0.03 mmol）和(2S)-2-甲氧基丙烷-1-胺（6 mg, 0.07 mmol）提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[[[(2S)-2-甲氧基丙基]胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-

5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（62% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 787.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。96% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 687.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 3H), 7.55 (t, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 4H), 7.26 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 – 3.78 (m, 3H), 3.62 (ddd, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.98 (dd, 1H), 2.86 (dd, , 1H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 3H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), 1.16 (d, 3H).

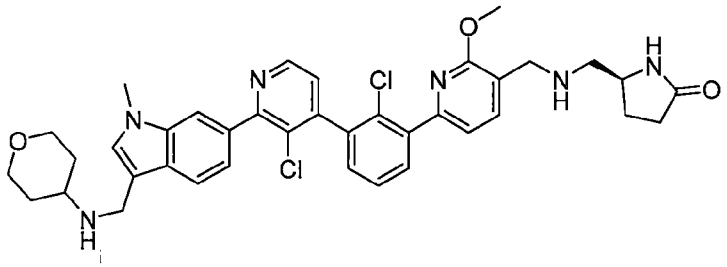
實施例 68: (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[1-甲基-3-[[[(2S)-四氫呋喃-2-基]甲胺基]甲基]吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (41)



【0429】 還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（25 mg, 0.03 mmol）和[(2S)-四氫呋喃-2-基]甲胺（7 mg, 0.07 mmol）提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[1-甲基-3-[[[(2S)-四氫呋喃-2-基]甲胺基]甲基]吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（78% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 799.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。96% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 699.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.85 – 7.79 (m, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 3H), 7.55 (t,

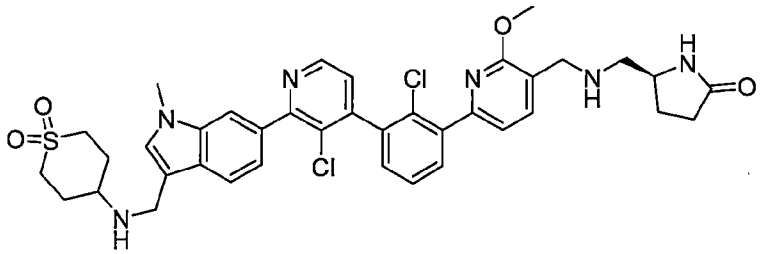
1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.43 – 4.29 (m, 2H), 4.14 (dtd, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.93 – 3.76 (m, 8H), 3.09 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 2H), 2.38 – 2.21 (m, 3H), 2.15 – 2.02 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.58 (m, 1H).

實施例 69: (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[1-甲基-3-[(四氫哌喃-4-基胺基)甲基]吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (42)



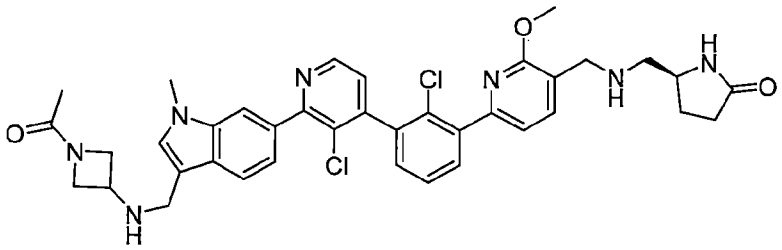
【0430】 還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（25 mg, 0.03 mmol）和四氫哌喃-4-胺（7 mg, 0.07 mmol）提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[1-甲基-3-[(四氫哌喃-4-基胺基)甲基]吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（75% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 799.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。97% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 699.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (dd, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 4H), 7.26 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.05 – 3.97 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.88 – 3.78 (m, 3H), 3.44 (td, 2H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.37 – 2.23 (m, 3H), 2.12 – 2.00 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 1H), 1.63 (m, 2H).

實施例 70: (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[[(1,1-二側氧基噻烷-4-基)胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (43)



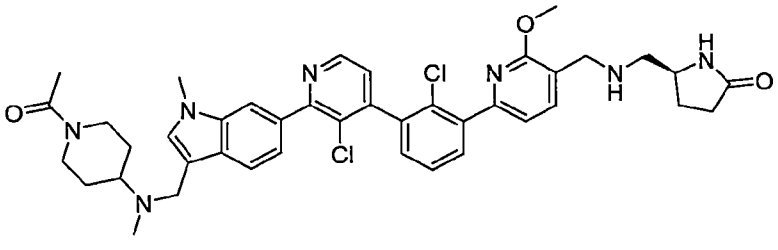
【0431】 還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（25 mg, 0.03 mmol）和 1,1-二側氧基噻烷-4-胺（10 mg, 0.07 mmol）提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[[(1,1-二側氧基噻烷-4-基)胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（84% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 847.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。98% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 747.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.71 (dd 1H), 7.55 (t, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 4H), 7.27 (d, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.94 – 3.78 (m, 6H), 3.25 – 3.07 (m, 5H), 2.82 – 2.67 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.37 – 2.23 (m, 3H), 2.19 – 2.08 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 1H).

實施例 71: (5S)-5-[[[6-[3-[2-[3-[[(1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (55)



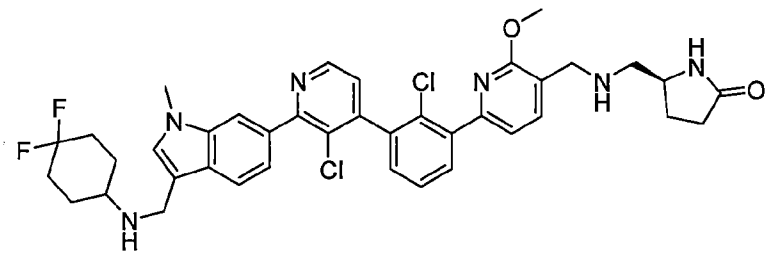
【0432】 還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和 1-(3-胺基四氫吖唉-1-基)乙烷酮（10 mg, 0.08 mmol）提供作為粗物質的 N-[[6-[3-[2-[3-[[(1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（88% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 812.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。84% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 712.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.62 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.79 – 7.77 (m, 1H), 7.77 – 7.74 (m, 1H), 7.71 (td, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.31 (dd, 1H), 4.09 (dd, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.90 – 3.87 (m, 2H), 3.87 – 3.83 (m, 4H), 3.79 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 2.82 – 2.68 (m, 2H), 2.38 – 2.24 (m, 3H), 1.90 – 1.77 (m, 4H).

實施例 72: (5S)-5-[[[6-[3-[2-[3-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)-甲基-胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (56)



【0433】 還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（40 mg, 0.06 mmol）和 1-[4-(甲胺基)-1-哌啶基]乙烷酮 (17 mg, 0.11 mmol）提供作為粗物質的 N-[[6-[3-[2-[3-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)-甲基-胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（83% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 854.4 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。97% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 754.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.15 – 3.95 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 3.89 – 3.79 (m, 3H), 3.15 (t, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.38 – 2.22 (m, 3H), 2.21 – 2.09 (m, 5H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 1H).

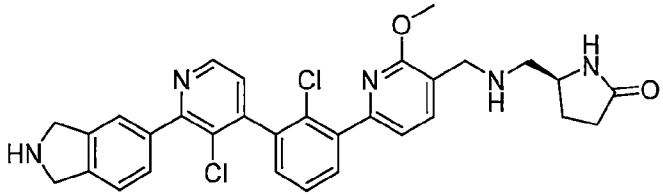
實施例 73: (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[[(4,4-二氟環己基)胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (73)



【0434】 還原胺化程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）和 4,4-二氟環己胺（8 mg, 0.06 mmol）提供作為粗物質的 N-

[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-[[(4,4-二氟環己基)胺基]甲基]-1-甲基-吲哚-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（60% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 833.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。97% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 733.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 – 3.78 (m, 3H), 3.38 – 3.19 (m, 1H), 2.79 – 2.64 (m, 2H), 2.38 – 2.25 (m, 5H), 2.25 – 2.13 (m, 2H), 2.02 – 1.67 (m, 5H).

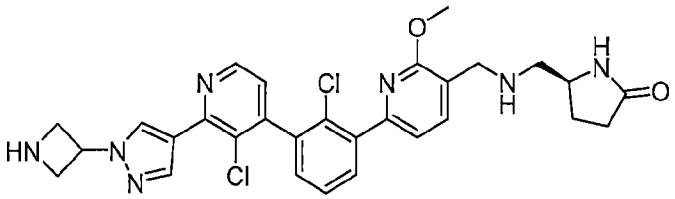
實施例 74: (5S)-5-[[[6-[2-氯-3-(3-氯-2-異吲哚啉-5-基-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (116)



【0435】 按照鈴木偶合程序 B，由 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯（30 mg, 0.09 mmol）和 N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（51 mg, 0.09 mmol）提供 5-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯（55 mg, 81.7%）。MS: m/z 實測值 774.3 $[M+H]^+$。對鈴木產物 Boc 脫保護和純化提供作為甲酸鹽的終產物。脫保護步驟 98%產率，但分離後甲酸鹽形式的產率為 21%。MS: m/z 實測值 574.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.51 (br s, 2H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 3H), 7.55 (t,

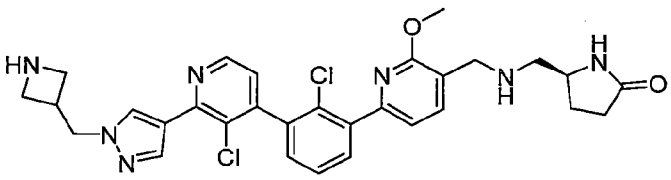
2H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.68 (s, 4H), 4.03 (s, 3H), 3.96 – 3.82 (m, 3H), 2.85 – 2.70 (m, 2H), 2.39 – 2.23 (m, 3H), 1.89 – 1.76 (m, 1H).

實施例 75: (5S)-5-[[[6-[3-[2-[1-(四氫吖唉-3-基)吡唑-4-基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (119)



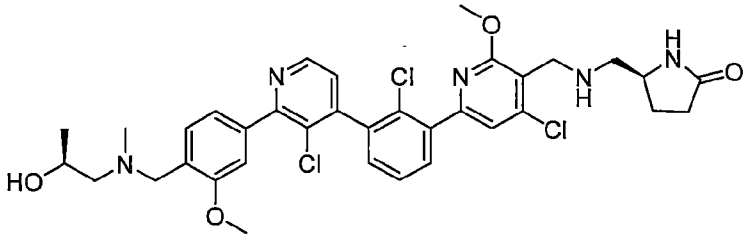
【0436】 按照鈴木偶合程序 B，由 3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡唑-1-基]四氫吖唉-1-羧酸三級丁酯（30 mg, 0.09 mmol）和 N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（51 mg, 0.09 mmol）提供 3-[4-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]吡唑-1-基]四氫吖唉-1-羧酸三級丁酯（55 mg, 82%）。MS: m/z 實測值 778.3 $[M+H]^+$。對鈴木產物 Boc 脫保護和純化提供作為甲酸鹽的終產物。脫保護步驟 97%產率，但分離後甲酸鹽形式的產率為 56%。MS: m/z 實測值 578.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.58 (d, 1H), 8.50 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 5.52 (p, 1H), 4.63 – 4.45 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.02 – 3.83 (m, 3H), 2.93 – 2.72 (m, 2H), 2.42 – 2.23 (m, 3H), 1.93 – 1.77 (m, 1H).

實施例 76: (5S)-5-[[[6-[3-[2-[1-(四氫吖唉-3-基甲基)吡唑-4-基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (120)

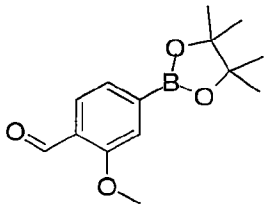


【0437】 按照鈴木偶合程序 B，由 3-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡唑-1-基]甲基]四氫吖唉-1-羧酸三級丁酯（30 mg, 0.08 mmol）和 N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（49 mg, 0.08 mmol）提供 3-[[4-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]吡唑-1-基]甲基]四氫吖唉-1-羧酸三級丁酯(56 mg, 84.0%）。MS: m/z 實測值 792.3 $[M+H]^+$。對鈴木產物 Boc 脫保護和純化提供作為甲酸鹽的終產物。保護步驟 98%產率脫，但分離後甲酸鹽形式的產率為 67%。MS: m/z 實測值 592.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.57 (d, 1H), 8.46 (d, 3H), 8.26 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 4.55 – 4.43 (m, 2H), 4.19 – 4.05 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (d, 2H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.49 (p, 1H), 2.96 – 2.79 (m, 2H), 2.43 – 2.27 (m, 3H), 1.94 – 1.77 (m, 1H).

實施例 77: (S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (71)

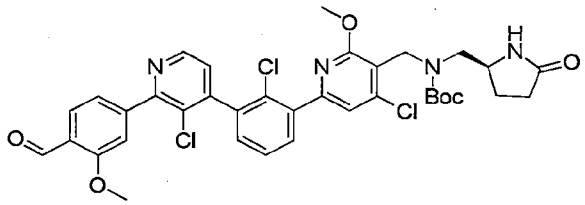


(a) 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛



【0438】 向 4-溴-2-甲氧基-苯甲醛（5.0 g, 23.2 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼（11.8 g, 46.50 mmol）在二氧六環（50 mL）中的混合物加入乙酸鉀（6.85 g, 69.7 mmol）和[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（1.9 g, 2.33 mmol）。在氮氣氛下，在 95°C 下將混合物攪拌 5 小時。將混合物過濾。通過正相 SiO_2 層析法（8-50%乙酸乙酯/石油醚）純化濃縮後的濾液以提供呈黃色固體的 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（4.4 g, 72%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.40 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

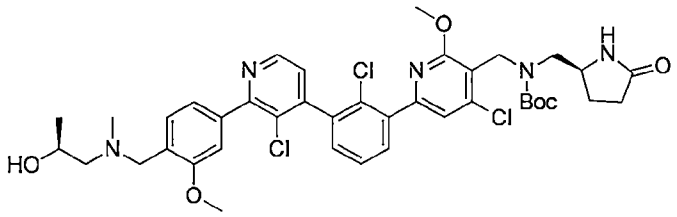
(b)(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0439】 向(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（如關於化合物 **37** 描述的（500 mg, 0.80 mmol）和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（314 mg, 1.20 mmol）在 THF/H_2O（6:1 *v/v*, 28 mL）中的混合物加入磷酸鉀（508 mg, 2.39 mmol）和[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（52 mg, 0.08 mmol）。在氮氣氛下，在 80°C 下將混合物攪拌 1 小時。用水（20 mL）稀釋反應混合物並用乙酸乙酯（2 x 50 mL）萃取混合物。合併的有機物經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-3%乙酸乙酯

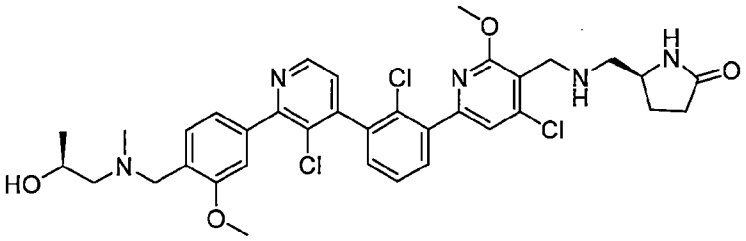
/石油醚）純化粗材料以提供呈黃色固體的(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（360 mg）。MS: m/z 實測值 725 $[M+H]^+$.

(c) ((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



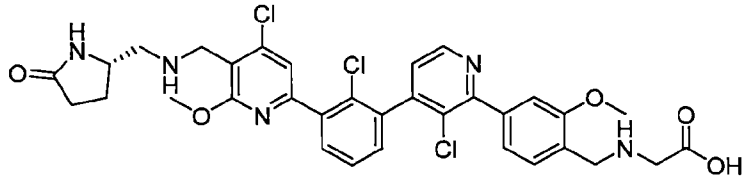
【0440】 向(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（200 mg, 0.28 mmol）和(S)-1-(甲胺基)丙烷-2-醇（49.1 mg, 0.55 mmol）在亞甲基氯（10 mL）中的混合物加入乙酸鈉（67.8 mg, 0.83 mmol）。在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 12 小時。加入氰基硼氫化鈉（51.9 mg, 0.83 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮，並通過製備 TLC（SiO_2, 4:1 乙酸乙酯:MeOH）純化所得的粗材料以提供呈白色固體的((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（110 mg, 50%）。MS: m/z 實測值 798 $[M+H]^+$.

(d)(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



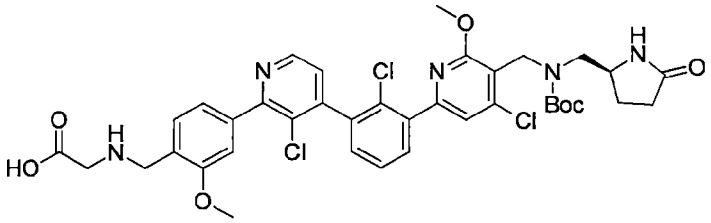
【0441】 向((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯 (100 mg, 0.12 mmol) 在亞甲基氯 (5 mL) 中的溶液加入 TFA (5 ml, 67.5 mmol)。在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 20 分鐘。將混合物濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗產物以提供作為甲酸鹽(為白色固體)的(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (14.5 mg, 15%產率)。LCMS: m/z 實測值 700.1 $[M+H]^+$, RT = 2.98 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 2H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.42-4.41 (m, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 5H), 4.02 (s, 3H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.38-2.27 (m, 3H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6 Hz, 3H).

實施例 78: (S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸 (105)



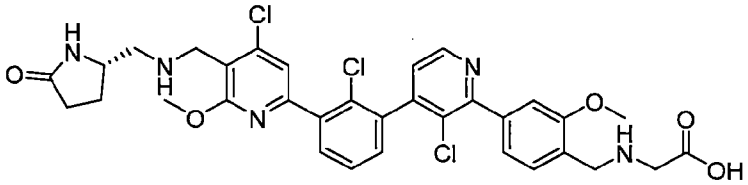
(a) (S)-2-((4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-

2-甲氧基苄基)胺基)乙酸



【0442】 在 N_2 氣氛下向(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(75 mg, 0.1 mmol)和甘胺酸(15 mg, 0.21 mmol)在亞甲基氯(2 mL)中的混合物一次性加入乙酸鈉(25 mg, 0.31 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 3 小時。加入氰基硼氫化鈉(20 mg, 0.31 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。加入甲醇(2 mL),並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮。通過製備 TLC(矽膠, 3:1 乙酸乙酯: MeOH)純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-2-((4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙酸(15 mg, 16%產率)。MS: m/z 實測值 784 [M+H]+.

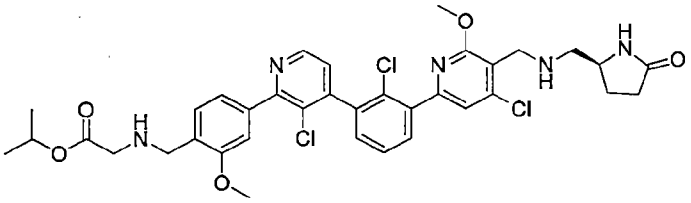
(b) (S)-2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙酸



【0443】 向(S)-2-((4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙酸(14 mg, 0.018 mmol)在亞甲基氯(0.1 mL)中的混合物一次性加入三氟乙酸(0.7 mL)。在室溫下將混合物攪拌 5 分鐘。將混合物濃縮。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供

作為甲酸鹽(為白色固體)的(S)-2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙酸（3.1 mg, 23%產率）。MS: m/z 實測值 684 [M+H]+; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4): δ 8.55 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.30-7.29 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H).

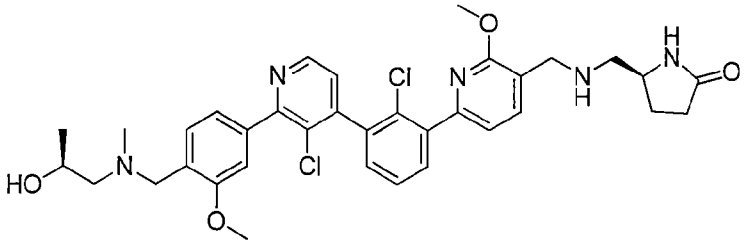
實施例 79: (S)-2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙酸異丙酯 (123)



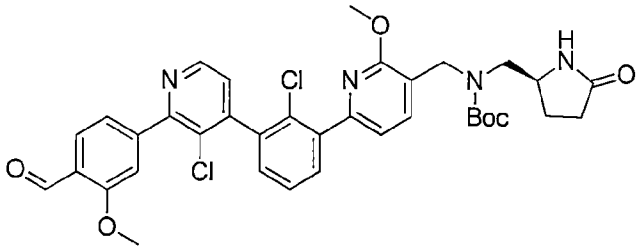
【0444】 以類似於化合物 **105** 的方式，用(S)-((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和 2-胺基乙酸異丙酯製備(S)-2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙酸異丙酯。LCMS: m/z 實測值 728.0 [M+H]+, RT = 3.32 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4): δ 8.64 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 2H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 5H), 3.94 (s, 3H), 3.88-3.83 (m, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.27 (d, 6H).

實施例 80: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺

基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (75)

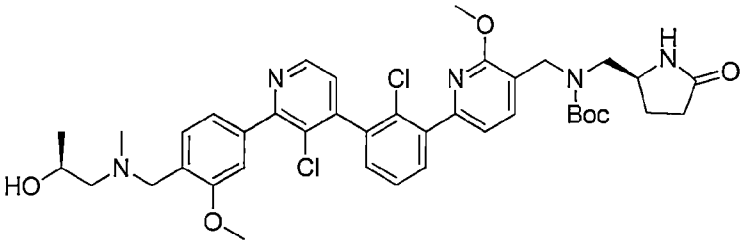


(a) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



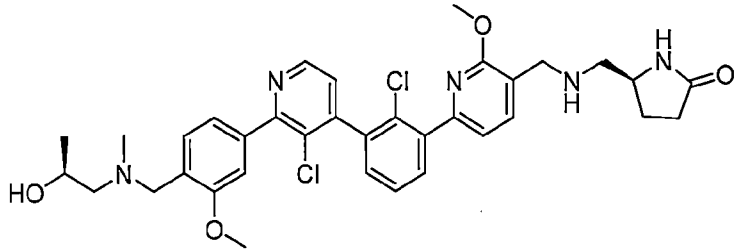
【0445】 向(S)-三級丁基((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（2.00 g, 3.38 mmol）、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛)（1.51 g, 5.74 mmol）在 THF（40 mL）和 H_2O（6 mL）中的混合物加入磷酸鉀（2.20 g, 10 mmol）和[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（0.22 g, 0.33 mmol）。在 N_2 下於 80°C 下將混合物攪拌 2 小時。將混合物過濾並濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-8%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（1.80 g, 2.60 mmol）。

(b) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0446】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（200 mg, 0.29 mmol）和(2S)-1-(甲胺基)丙烷-2-醇（75 mg, 0.87 mmol）在亞甲基氯 （10 mL）中的混合物加入乙酸鈉(71 mg, 0.87 mmol)和三乙醯氧基硼氫化鈉(54.5mg, 0.87 mmol)。在 N_2 下於 20°C 下將混合物攪拌 4 小時。濃縮濾液。通過製備 TLC（SiO_2, 25% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供呈白色固體的((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（130 mg, 59%產率）。觀察到的 MS: m/z: 764 $[M+H]^+$。

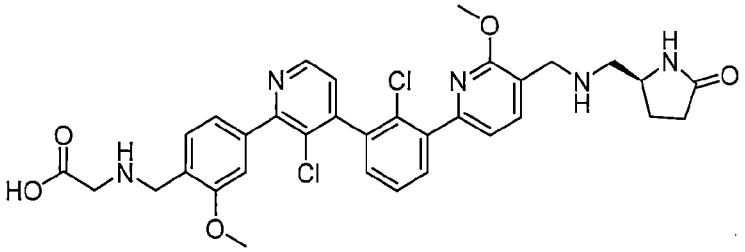
(c) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0447】 向((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（115 mg, 0.15 mmol）在亞甲基氯（9 mL）中的溶液加入三氟乙酸（2 ml, 27 mmol）。在 N_2 下於 20°C 下將混合物攪拌 20 分鐘。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC

純化所得的殘留物以提供作為甲酸鹽(為白色固體)的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（6.4 mg, 5.7%產率）。LCMS: m/z 實測值 664.0 [M+H]+, RT = 2.79 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.43-7.42 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.52-4.51 (m, 2H), 4.23-4.21 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 3.90-3.89 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 5H), 2.38-2.23 (m, 3H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.23 (d, 3H).

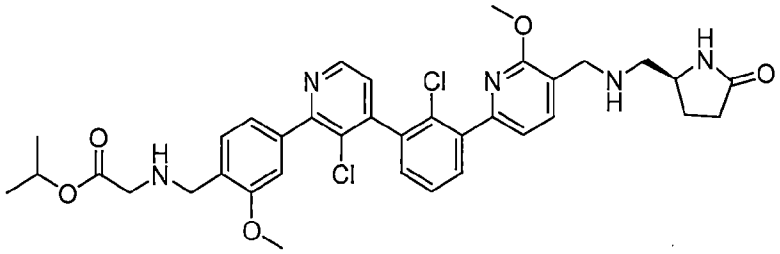
實施例 81: (S)-2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙酸 (107)



【0448】 以類似於化合物 **105** 的方式，用(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和甘胺酸製備(S)-2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙酸甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 650.1 [M+H]+, RT = 2.67 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4): δ 8.67 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.45-2.32 (m,

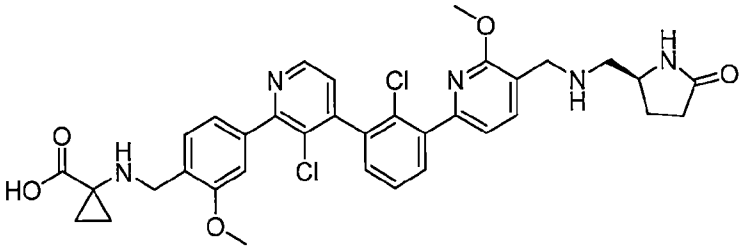
3H), 1.92-1.85 (m, 1H).

實施例 82: (S)-2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙酸異丙酯 (108)



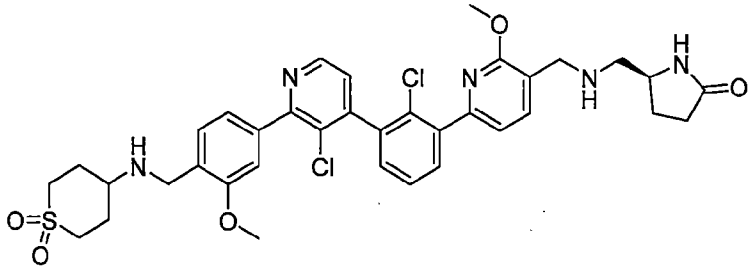
【0449】 以類似於化合物 **105** 的方式，用(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和 2-胺基乙酸異丙酯鹽酸化物製備(S)-2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙酸異丙酯。觀察到的 MS: m/z: 692 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ8.54 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.46 (t,1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 3H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 3H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.18 (d, 6H).

實施例 83: (S)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷羧酸 (121)



【0450】 以類似於化合物 **105** 的方式，用(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和 1-胺基環丙烷羧酸將(S)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷羧酸製備成甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 676.0 [M+H]+, RT = 2.67 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ8.66 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.38-4.31 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.26-3.21 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 3H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 2H).

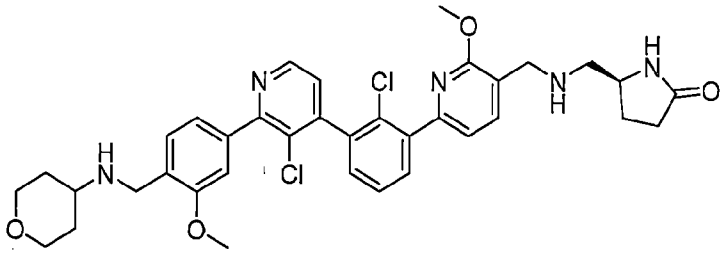
實施例 84: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (126)



【0451】 以類似於化合物 **105** 的方式，用(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和 1,1-二氧化 4-胺基四氫-2H-噻哌喃鹽酸化物製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: m/z 實測值 723.9 [M+H]+, RT = 2.66 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H),

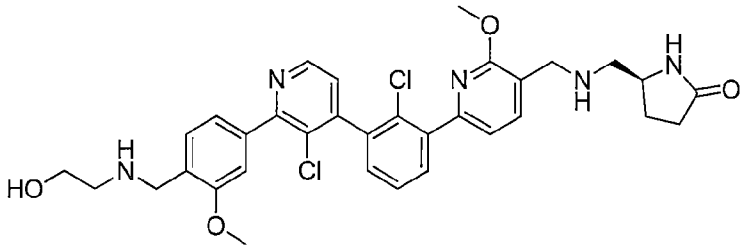
7.60-7.53 (m, 3H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 4.37-4.30 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 4.04-4.02 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 5H), 2.60 (m, 2H), 2.43 -2.27 (m, 6H), 1.94-1.89 (m, 1H).

實施例 85: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (127)

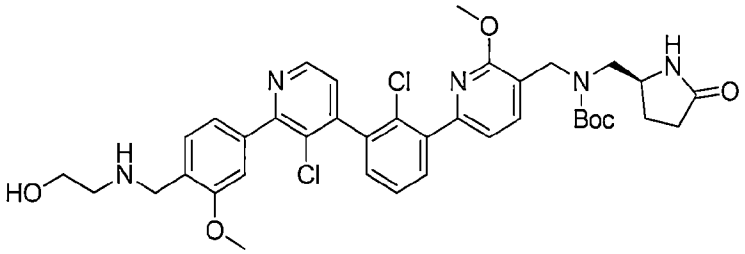


【0452】 以類似於化合物 **105** 的方式，用(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和四氫哌喃-4-胺製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: m/z 實測值 676.1 [M+H]+, RT = 2.77 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d,1H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.28- 7.25 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.07-3.91 (m, 11H), 3.46 (t, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.36-2.30 (m, 3H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 3H).

實施例 86: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (70)

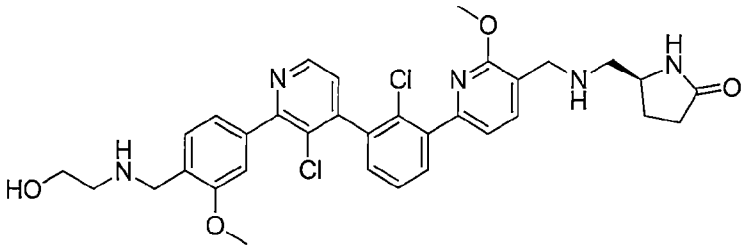


(a) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



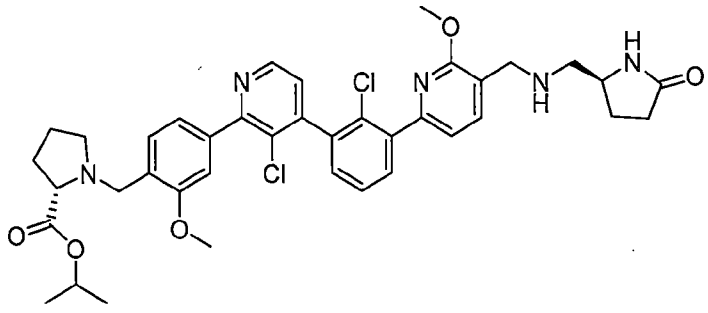
【0453】 在 15°C 下將(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（250 mg, 0.36 mmol）和 2-胺基乙醇（33.1 mg, 0.54 mmol）在亞甲基氯（4 mL）和 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇（1 mL）中的溶液攪拌 2 小時。向混合物中加入氰基硼氫化鈉（45 mg, 0.72 mmol）。在 15°C 下將混合物攪拌 2 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化所得的殘留物以提供呈黃色固體的(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（200 mg, 75%產率）。MS: m/z 實測值 736 [M+H]+.

(c) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



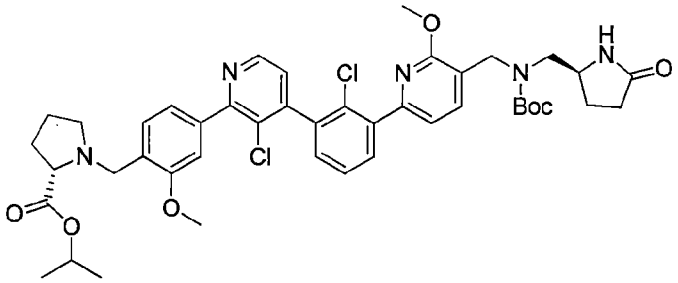
【0454】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（200 mg, 0.27 mmol）在 DCM（5 mL）中的溶液加入三氟乙酸（0.9 ml, 12.2 mmol）。在 15°C 下攪拌混合物 0.5 小時。將反應混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化以提供作為甲酸鹽(為白色固體)的化合物(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（57 mg, 33%產率）。LCMS: m/z 實測值 636.1 [M+H]+, RT = 2.53 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.68 (d, 1 H), 8.45 (s, 1H), 7.82 (d, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.60-7.53 (m, 2 H), 7.49 (d, 1 H), 7.45-7.42 (m, 2 H), 7.37 (d, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 4.35 (s, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 4.02-3.93 (m, 6 H), 3.86 (t, 2 H), 3.18 (t, 2 H), 2.95-2.85 (m, 2 H), 2.43-2.31 (m, 3 H), 1.89-1.82 (m, 1 H).

實施例 87: (S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-2-羧酸異丙酯 (68)



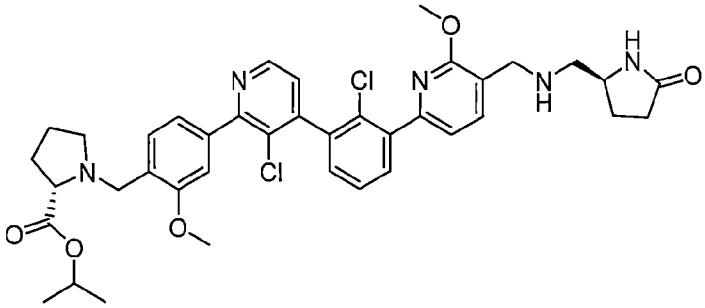
(a)(S)-1-(4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)

甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-2-羧酸異丙酯



【0455】 在 N_2 氣氛下向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.20 g, 0.29 mmol）和(S)-吡咯啶-2-羧酸異丙酯鹽酸化物（0.08 g, 0.43 mmol）在亞甲基氯（3 mL）中的混合物一次性加入乙酸鈉（95 mg, 1.16 mmol）和三乙醯氧基硼氫化鈉（0.18 g, 0.87 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。通過製備 TLC（矽膠, 乙酸乙酯:MeOH = 5:1）純化混合物以提供呈淡黃色固體的(S)-1-(4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-2-羧酸異丙酯（70 mg, 21%產率）。MS: m/z 實測值 832 [M+H]+.

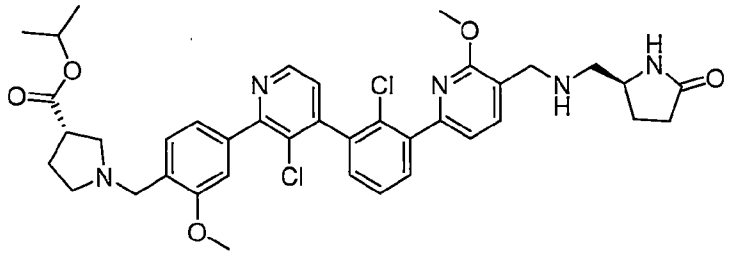
(b) (S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-2-羧酸異丙酯



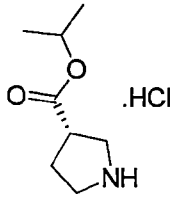
【0456】 向(S)-1-(4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡

啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-2-羧酸異丙酯（70 mg, 0.08 mmol）在亞甲基氯（0.3 mL）中的混合物一次性加入三氟乙酸（1.2 mL）。在室溫下將混合物攪拌 10 分鐘。將混合物濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗產物以提供作為甲酸鹽(為白色固體)的(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-2-羧酸異丙酯（25.5 mg, 37%產率）。LCMS: m/z 實測值 732.0 [M+H]+, RT = 3.36 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.35-7.32 (m, 3H), 5.07-4.88 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.14-4.06 (m, 5H), 3.96-3.94 (m, 4H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 3H), 2.44-2.34 (m, 4H), 2.03-1.87 (m, 4H), 1.28-1.25 (m, 6H).

實施例 88: (S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯 (76)



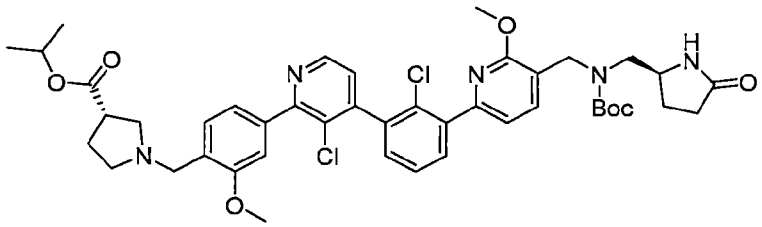
(a) (S)-吡咯啶-3-羧酸異丙酯



【0457】 在 N_2 氣氛下向(3S)-吡咯啶-3-羧酸（0.3 g, 2.61 mmol）在丙烷-2-醇（3 mL）中的混合物一次性加入亞硫醯氯（0.28 ml, 3.91 mmol）。在 95°C 下將混合物攪拌 24 小時。將混合物濃縮以提供作為鹽酸鹽(為黃色膠狀物)的(S)-吡咯啶-3-羧酸異丙酯（0.5 g, 99%產率）。

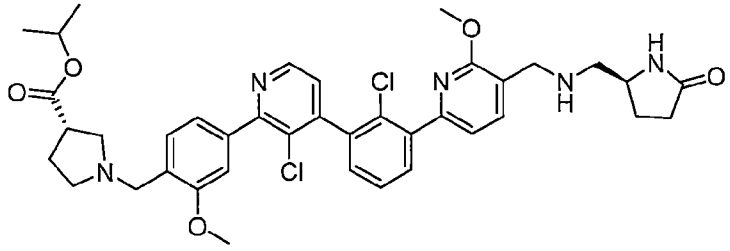
^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 4.98-4.89 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 3H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 6H).

(b)(S)-1-(4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯



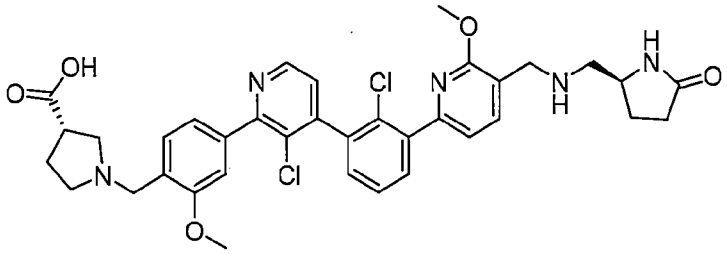
【0458】 在 N_2 氣氛下向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.25 g, 0.36 mmol）和(S)-吡咯啶-3-羧酸異丙酯鹽酸化物（0.14 g, 0.72 mmol）在亞甲基氯（3 mL）中的混合物一次性加入乙酸鈉（90 mg, 1.08 mmol）和三乙醯氧基硼氫化鈉（0.23 g, 1.08 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。通過製備 TLC（矽膠, 乙酸乙酯: MeOH = 3:1）純化混合物以提供呈淡黃色固體的(S)-1-(4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯（140 mg, 40%產率）。MS: m/z 實測值 832 [M+H]+.

(c) (S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯

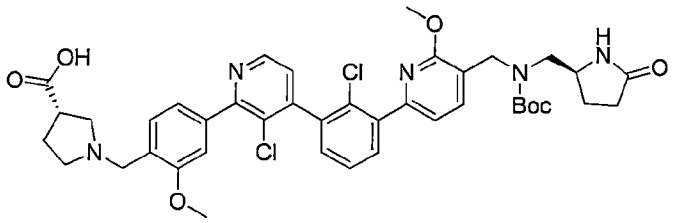


【0459】 向(S)-1-(4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯（0.135 g, 0.16 mmol）在亞甲基氯（0.5 mL）中的混合物一次性加入三氟乙酸（1.5 mL）。在室溫下將混合物攪拌 10 分鐘。將混合物濃縮。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供作為甲酸鹽(為白色固體)的(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯（59.1 mg, 46%產率）。LCMS: m/z 實測值 732.1 [M+H]+, RT = 3.24 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.35-4.33 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.00-3.92 (m, 6H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.30 (m, 3H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.42-2.23 (m, 5H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.29-1.25 (m, 6H).

實施例 89: (S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸 (77)

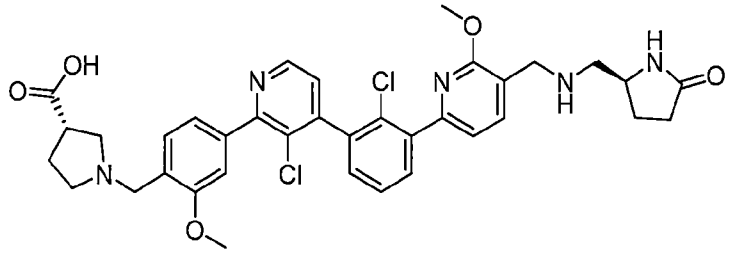


(a)(S)-1-(4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸



【0460】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（200 mg, 0.36 mmol）和(S)-吡咯啶-3-羧酸 (66.6 mg, 0.58 mmol）在亞甲基氯 （10 mL）中的混合物加入乙酸鈉（71.2 mg, 0.86 mmol），三乙醯氧基硼氫化鈉（184 mg, 0.87 mmol），並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 5 小時。將混合物濃縮並通過製備 TLC（SiO_2, 3:1 乙酸乙酯:MeOH）純化粗產物以提供呈白色固體的(S)-1-(4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸 （75 mg, 32%）。MS: m/z 實測值 790 $[M+H]^+$.

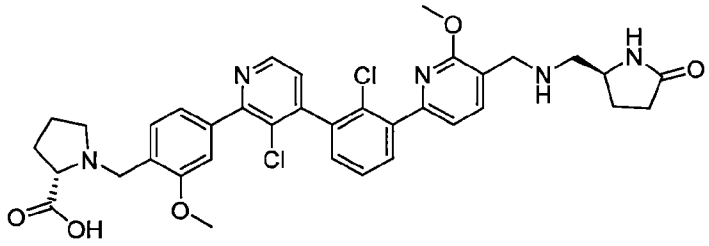
(b) (S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸



【0461】 向(S)-1-(4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸（70 mg, 0.09 mmol）在亞甲基氯（4 mL）中的溶液加入 TFA（4 ml, 54 mmol），並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 20 分鐘。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化粗產物以提供作為甲酸鹽(為白色固體)的(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)

吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸（15 mg, 23%）。LCMS: m/z 實測值 690.0 $[M+H]^+$, RT = 2.69 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.12 (d, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 3H), 3.16-3.15 (m, 1H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.42-2.29 (m, 5H), 1.92-1.85 (m, 1H).

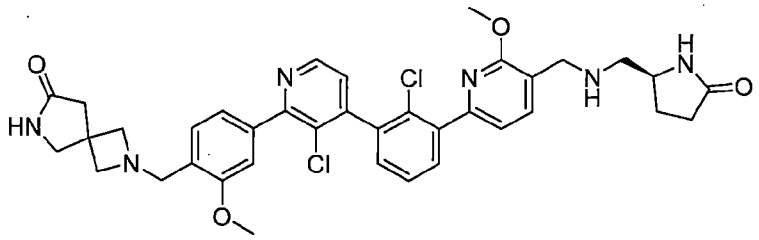
實施例 90: (S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-2-羧酸 (78)



【0462】 以類似於化合物 **77** 的方式，用(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和(S)-吡咯啶-2-製備(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-2-羧酸甲酸鹽 LCMS: m/z 實測值 690.3 $[M+H]^+$, RT = 2.77 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.45-7.44 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 3H), 2.48-2.38 (m, 5H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 2H).

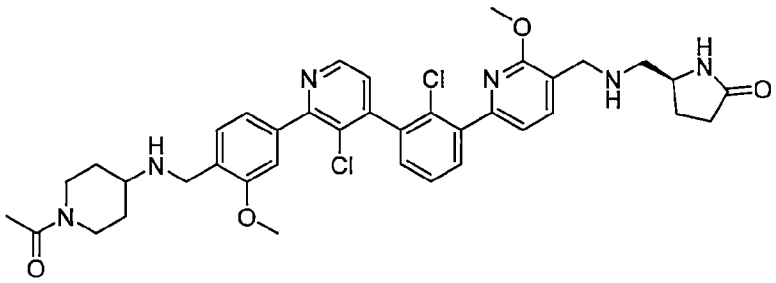
實施例 91: (S)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-

2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (88)



【0463】 以類似於化合物 **68** 的方式，用(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮將(S)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮製備成甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 700.1 [M+H]+, RT = 2.55 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 4.07 (s, 3H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.41-2.33 (m, 3H), 1.90-1.86 (m, 1H).

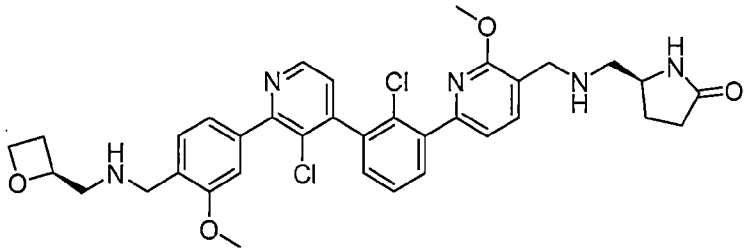
實施例 92: (S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (109)



【0464】 以類似於化合物 **68** 的方式，用(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和 1-乙醯基-4-胺

基哌啶將(S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮製備成甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 718.3 [M+H]+, RT = 2.60 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.56 (d, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.95-3.82 (m, 10H), 3.38-3.22 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.29-2.11 (m, 5H), 2.04 (s, 3H), 1.57-1.54 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 2H).

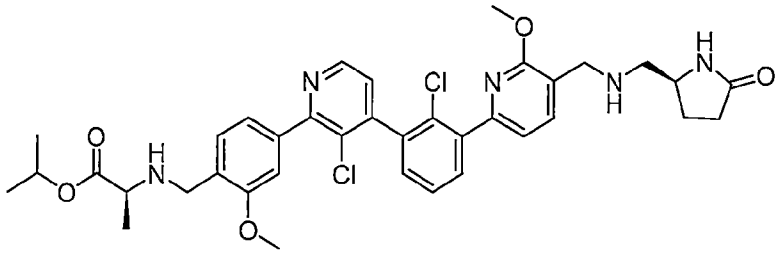
實施例 93: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((S)-氧雜環丁烷-2-基甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (122)



【0465】 以類似於化合物 **68** 的方式，用(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和(S)-氧雜環丁烷-2-基甲胺將(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((S)-氧雜環丁烷-2-基甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮製備成甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 662.1 [M+H]+, RT = 2.69 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 4.06-4.05 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.26-3.24 (m, 3H),

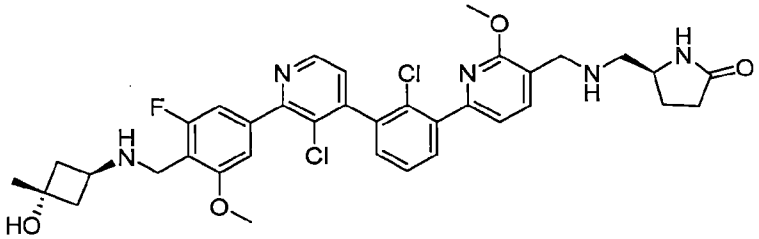
2.86-2.83 (m, 1H), 2.54-2.36 (m, 4H), 1.95-1.89 (m, 1H).

實施例 94: (S)-2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸異丙酯 (125)

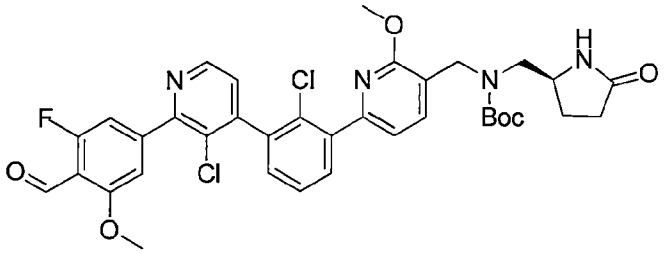


【0466】 以類似於化合物 **68** 的方式，用(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和(S)-2-胺基丙酸異丙酯鹽酸化物將(S)-2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸異丙酯製備成甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 706.2 [M+H]+, RT = 3.21 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) : δ 8.57 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.42-7.41 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.26 (m, 4H), 4.04-3.95 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.34-2.27 (m, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.24-1.22 (m, 6H).

實施例 95: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (79)

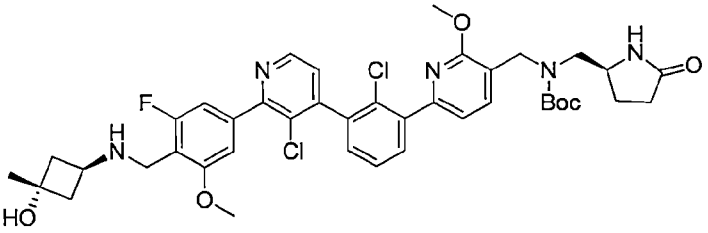


(a)(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0467】 在 N_2 氣氛下於 85°C 下將 N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（0.46 g, 0.78 mmol）、2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（如關於化合物 **91** 描述的（0.44 g, 1.6 mmol）、[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（0.05 g, 0.08 mmol）和磷酸鉀（0.50 g, 2.4 mmol）在 H_2O/THF（1:5, 12 mL）中的混合物攪拌 4 小時。將反應混合物過濾並用 H_2O（2 x 50 mL）稀釋並用乙酸乙酯（2 x 100 mL）萃取。合併的有機層用 H_2O（2 x 100 mL）洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。所得的殘留物藉由快速層析法（SiO_2, 0-80%乙酸乙酯/石油醚）純化以提供呈褐色固體的(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.80 g）。

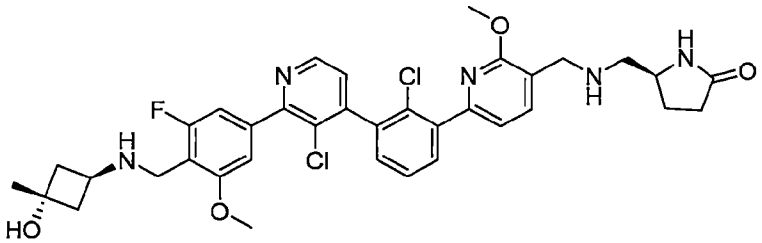
(b)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0468】 向 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基-苯

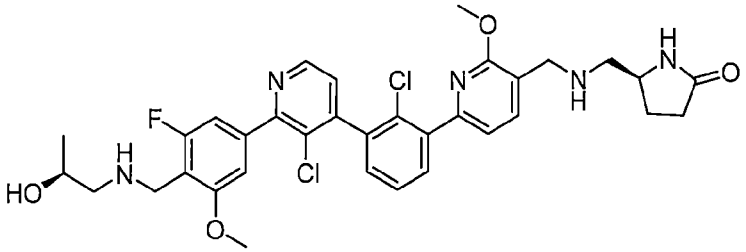
基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（0.25 g, 0.35 mmol）和 3-胺基-1-甲基-環丁醇鹽酸化物（0.06 g, 0.40 mmol）在亞甲基氯/MeOH（1:2, 6 mL）中的混合物加入乙酸鈉（86 mg, 1.00 mmol）和 4 Å 分子篩（50 mg, 0.35 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。向混合物中加入三乙醯氧基硼氫化鈉（0.2 g, 0.9 mmol）。在室溫下攪拌 1 小時後，粗反應混合物供後續使用（ carried forward）。

(c) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



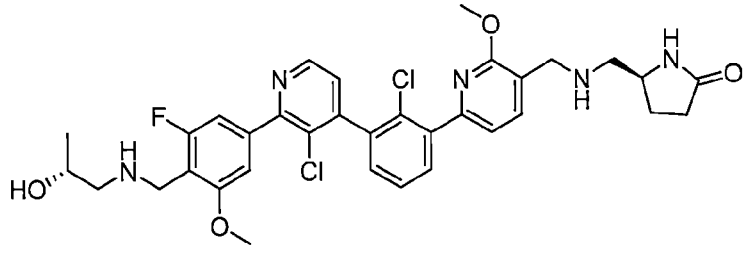
【0469】 向 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-氟-4-[[(3-羥基-3-甲基-環丁基)胺基]甲基]-5-甲氧基-苯基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸酯在亞甲基氯（4 mL）中的上述溶液加入三氟乙酸 （10 mL）。在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將反應混合物過濾以提供殘留物。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（31.9 mg, 12%）。LCMS: m/z 實測值 695.4 [M+H]+, RT = 2.77 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 5H), 2.26-2.21 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.41 (s, 3H).

實施例 96: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (80)

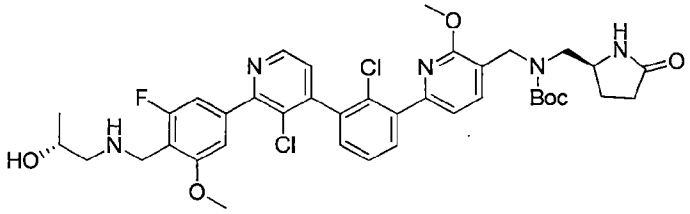


【0470】 以類似於化合物 **79** 的方式，用((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.3 g,0.42 mmol）和(S)-1-胺基丙烷-2-醇將(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮製備成甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 668.0 [M+H]+, RT = 2.57 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ. 8.66 (d, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.07-3.95 (m, 10H), 3.10 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 3H), 2.40-2.31 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

實施例 97: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (81)

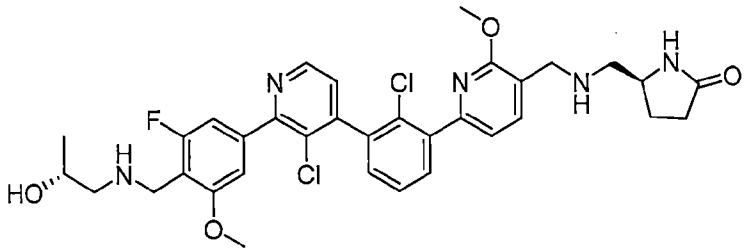


(a) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0471】 在 N_2 下於室溫下將 (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.25 g, 0.35 mmol）、(R)-1-胺基丙烷-2-醇鹽酸化物（51 mg, 0.46 mmol）和乙酸鈉（87 mg, 1 mmol）在亞甲基氯/三甲氧基甲烷混合物（5:1, 12 mL）中的混合物攪拌 12 小時。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（0.15 g, 0.70 mmol）。在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物過濾，並濃縮濾液。通過製備 TLC（SiO_2, 2:1 乙酸乙酯: MeOH）純化所得的殘留物以提供呈黃色固體的((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.25 g, 77%產率）。

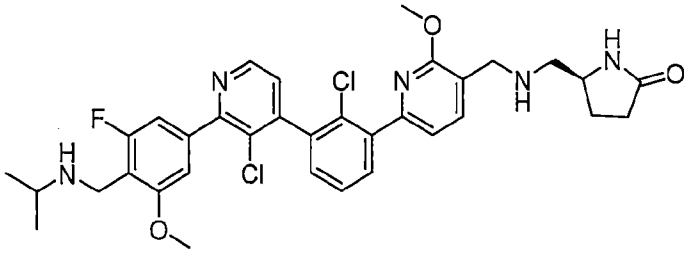
(b) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0472】 在 N_2 下於室溫下將((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.18

g, 0.23 mmol）在亞甲基氯/三氟乙酸混合物（4:5, 9 mL）中的混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮。通過逆相 HPLC 純化所得的殘留物以提供作為甲酸鹽(為白色固體)的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（52.5 mg, 31%產率）。LCMS: m/z 實測值 668.1 [M+H]+, RT = 2.65 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 7.69 (d, 1H), 8.43 (br s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.13-4.04 (m, 9H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 3H), 2.41-2.33 (m, 3H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.26 (d, 3H).

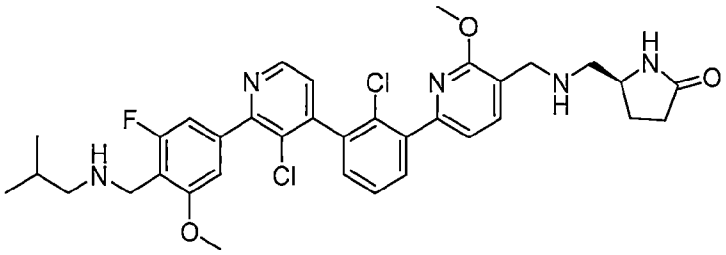
實施例 98: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丙基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (82)



【0473】 以類似於化合物 **81** 的方式，用((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和丙烷-2-胺將(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丙基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮製備成甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 652.1 [M+H]+, RT = 2.78 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 4.35

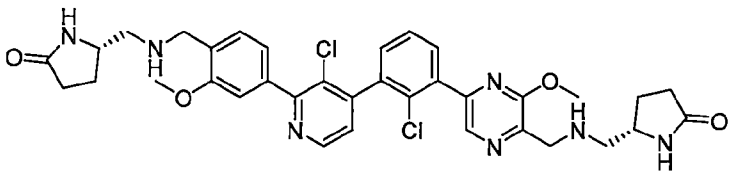
(s, 2H), 4.15-4.04 (m, 9H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.38 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.45 (d, 6H).

實施例 99: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丁基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (83)

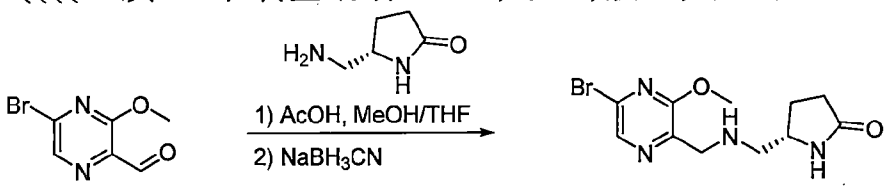


【0474】 以類似於化合物 **81** 的方式，用((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和 2-甲基丙烷-1-胺將(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丁基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮製備成甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 666.1 [M+H]+, RT = 3.06min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.86-7.74 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.03 (m, 8H), 3.93 (br s, 1H), 2.95-2.92 (m, 4H), 2.37-2.31 (m, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.85 (br s, 1H), 1.06 (d, 6H).

實施例 100: (S)-5-((((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)-甲基)-胺基)-甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (20)

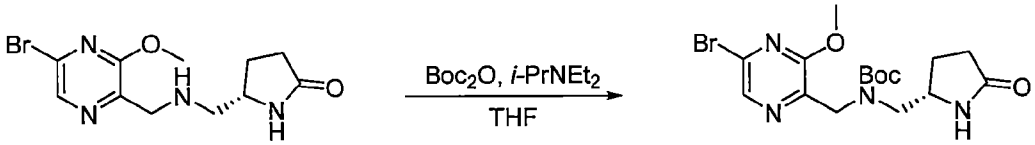


(a) (S)-5-((((5-溴-3-甲氧基吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0475】 將 5-溴-3-甲氧基-吡啡-2-甲醛（200 mg, 0.92 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（137 mg, 1.20 mmol）、和乙酸（66 mg, 1.11 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 5 mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 2 小時。加入 $NaBH_3CN$（87 mg, 1.38 mmol）並在 25°C 下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（10 mL）稀釋反應並用 DCM（3 x 5 mL）萃取。用鹽水（5 mL）進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 5-20% MeOH/DCM）純化粗樣品以提供(5S)-5-[[(5-溴-3-甲氧基-吡啡-2-基)甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（205 mg, 71 %產率）。MS: *m/z* 實測值 315，317 $[M+H]^+$.

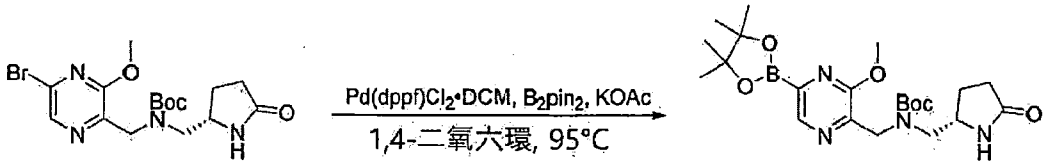
(b)(S)-((5-溴-3-甲氧基吡啡-2-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0476】 將(5S)-5-[[(5-溴-3-甲氧基-吡啡-2-基)甲胺基]-甲基]吡咯啶-2-酮（162 mg, 0.44 mmol）、*N,N*-二異丙基乙胺（0.3 ml, 1.75 mmol）、和二碳酸二三級丁酯（0.19 g, 0.87 mmol）溶解在 6 mL THF 中，然後在室溫下將混合物攪拌 12 小時。用 EtOAc（10 mL）稀釋反應並用飽和水性 $NaHCO_3$（5 mL × 2）洗滌所得的溶液，之後用鹽水（5 mL × 2）洗滌。在減壓下濃縮有機層並藉由快速層析法（SiO_2, 0-5% MeOH/DCM）純化粗樣品以提供 N-[(5-溴-3-甲氧基-吡啡-2-基)甲

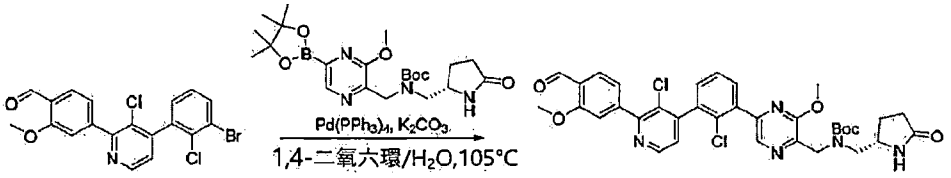
基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（175 mg, 96 %產率）。MS: *m/z* 實測值 415，417 $[M+H]^+$.

(c) (S)-((3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啉-2-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)-甲基)-胺基甲酸三級丁酯



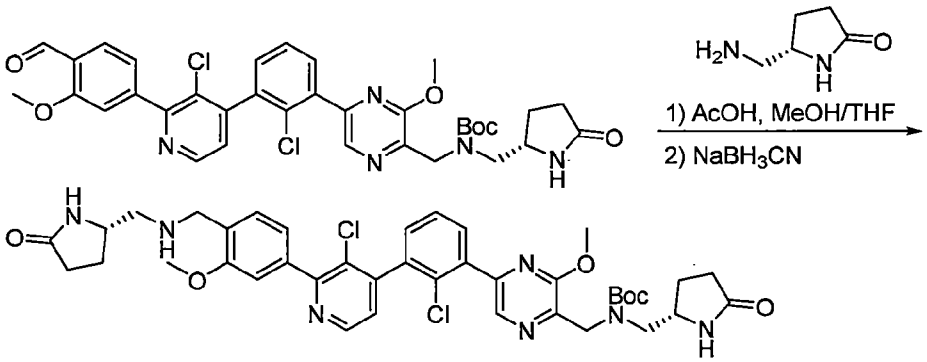
【0477】 在密封管中將 N-[(5-溴-3-甲氧基-吡啉-2-基)甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（156 mg, 0.38 mmol）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（0.13 g, 0.53 mmol）、1,1'-雙(聯苯基膦基)-二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（31 mg, 0.04 mmol）、和乙酸鉀（0.11 g, 1.13 mmol）懸浮在 4 mL 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容器密封並在 95°C 下加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫並通過 CELITE®過濾。在減壓下濃縮濾液並將粗製油狀物溶解在 2 mL EtOAc 中。在劇烈攪拌下逐滴加入己烷直至深色固體從溶液中沉澱出來。將固體過濾並在減壓下濃縮濾液以提供呈褐色油狀物的 N-[[3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啉-2-基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（0.21 g, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 381 $[M+H]^+$（硼酸碎片）。

(d) (S)-((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啉-2-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0478】 將 $Pd(PPh_3)_4$（12 mg, 0.01 mmol）、碳酸鉀（21 mg, 0.15 mmol）、4-[4-(3-溴-2-氯-苯基)-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯甲醛（22 mg, 0.05 mmol）、和 N-[[3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咪-2-基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.07 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 1 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 3 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並藉由快速層析法（SiO_2, 0-4% MeOH/DCM）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 N-[[5-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-3-甲氧基-吡咪-2-基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（18 mg, 52 %產率）。MS: *m/z* 實測值 692.3，694.3 $[M+H]^+$.

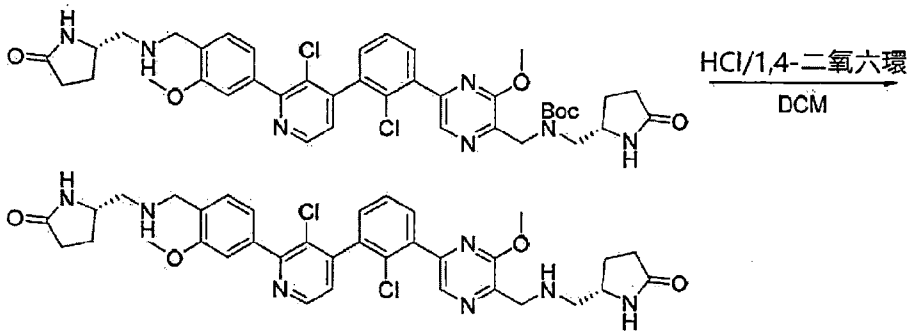
(e) ((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡咪-2-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0479】 將 N-[[5-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-3-甲氧基-吡咪-2-基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]-胺基甲酸三級丁酯（18 mg, 0.03 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（4 mg, 0.04 mmol）、和乙酸（2 mg, 0.03 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 2 小時。加入 $NaBH_3CN$（3 mg, 0.05 mmol）並在 25°C 下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 3 mL）萃取。

用鹽水（3 mL）進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供 N-[[5-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-甲氧基-4-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]苯基]-4-吡啶基]苯基]-3-甲氧基-吡咔-2-基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 790.4, 792 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

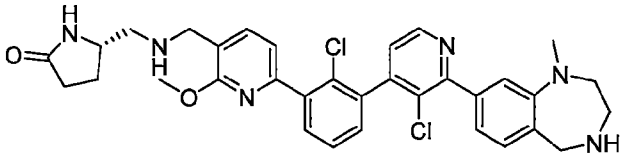
(f) (S)-5-((((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)-甲基)-胺基)-甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡咔-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



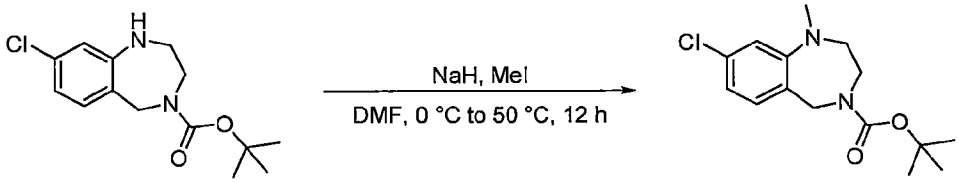
【0480】 將 N-[[5-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-甲氧基-4-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]-甲基]苯基]-4-吡啶基]苯基]-3-甲氧基-吡咔-2-基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol, 粗製的）溶解在 1 mL DCM 中並加入 1,4-二氧六環（25 μL, 0.10 mmol）中的 4 M HCl 溶液。在室溫下將反應攪拌 20 分鐘並在減壓下去除溶劑。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈淡黃色固體（甲酸鹽）的(5S)-5-[[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]吡咔-2-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（8 mg, 47 %產率）。LCMS: *m/z* 實測值 690.5, 692 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.90 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 2H), 4.15 (d, 2H), 4.08 (s, 3H),

3.98 (s, 5H), 3.10 – 3.01 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.44 – 2.27 (m, 6H), 1.95 – 1.78 (m, 2H).

實施例 101: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (3)

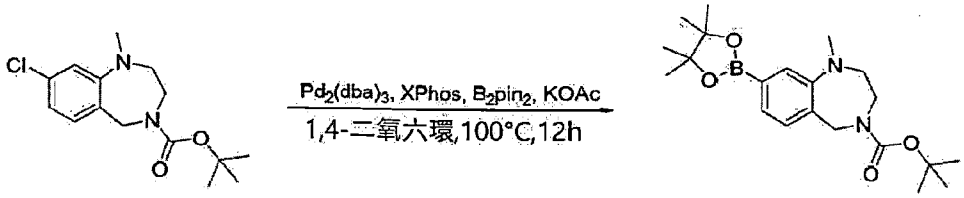


(a) 8-氯-1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯



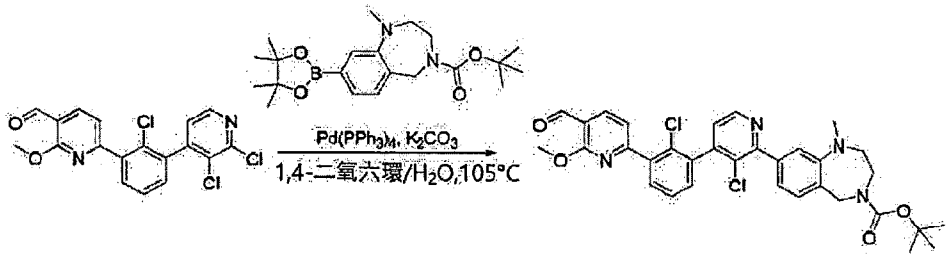
【0481】 將氫化鈉（55 mg, 在油懸浮液中 60 %, 1.38 mmol）懸浮在 6 mL 無水 DMF 中並將溶液冷卻至 0°C。在 2 分鐘內緩慢加入 8-氯-1,2,3,5-四氫-1,4-苯并二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯（300 mg, 1.06 mmol）在 3 mL DMF 中的溶液。使所得的混合物溫熱至室溫並攪拌 30 分鐘，然後冷卻回到 0°C。逐滴加入碘甲烷（92 µL, 1.49 mmol），然後將反應混合物溫熱至 50°C 並攪拌 12 小時。用 20 mL 的水稀釋混合物並用 EtOAc（3 x 20 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並藉由快速層析法（SiO_2, 0-40% EtOAc/己烷）純化殘留物以提供 8-氯-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯（321 mg, 82 %產率）。MS: *m/z* 實測值 297.1，299.2 $[M+H]^+$.

(b) 1-甲基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯



【0482】 在密封管中將 8-氯-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯 (100 mg, 0.34 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (128 mg, 0.51 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (31 mg, 0.03 mmol)、Xphos (30 mg)、和乙酸鉀 (92 mg, 0.94 mmol) 懸浮在 3 mL 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容器密封並在 100°C 下加熱 12 小時。將混合物冷卻至室溫並通過 CELITE®過濾混合物。在減壓下濃縮濾液並藉由快速層析法 (SiO_2, 0-20% EtOAc/己烷) 純化殘留物以提供 1-甲基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯 (71 mg, 43 %產率)。MS: *m/z* 實測值 389.2 $[M+H]^+$.

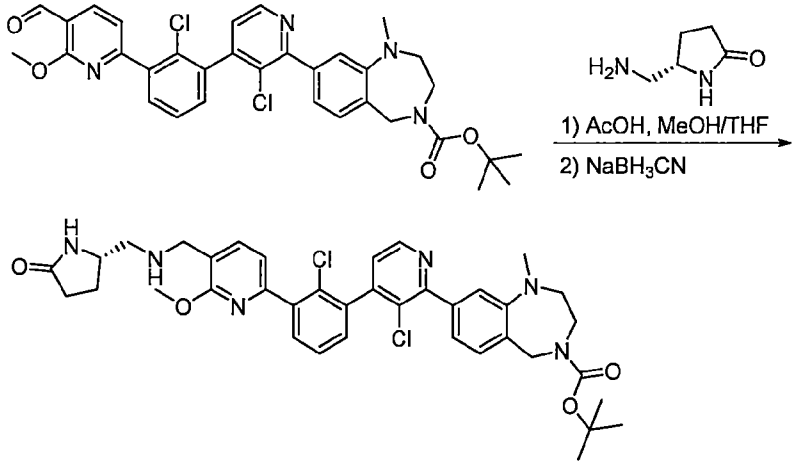
(c) 8-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯



【0483】 將 $Pd(PPh_3)_4$ (41 mg, 0.04 mmol)、碳酸鉀 (74 mg, 0.53 mmol)、6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛 (70 mg, 0.18 mmol)、和 1-甲基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯 (90 mg, 0.23 mmol) 懸浮在 1,4-二氧六環/水 (4:1, 3 mL) 中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 5 mL 水稀釋，

並用 EtOAc（3 x 3 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並藉由快速層析法（SiO_2, 5-60% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 8-[3-氯-4-[2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基-2-吡啶基)苯基]-2-吡啶基]-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯（88 mg, 79 % 產率）。MS: *m/z* 實測值 619.3, 621 $[M+H]^+$.

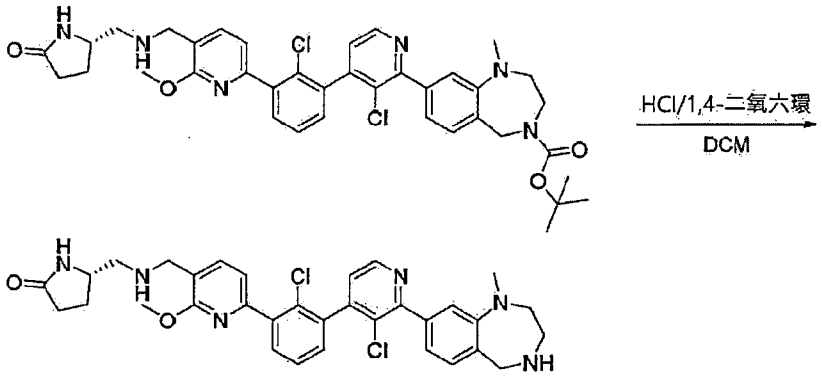
(d)(S)-8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯



【0484】 將 8-[3-氯-4-[2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基-2-吡啶基)苯基]-2-吡啶基]-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯（40 mg, 0.06 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（11 mg, 0.10 mmol）、和乙酸（4 mg, 0.06 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1(v/v), 2 mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（8.11 mg, 0.13 mmol）並在 25°C 下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（3 mL）稀釋反應並用亞甲基氯（3 x 2 mL）萃取。用鹽水（3 mL）進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈白色泡沫的(S)-8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯（41 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 717.5，719 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步

純化。

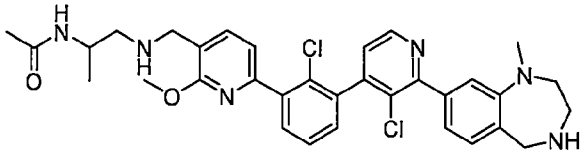
(e) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0485】 將 8-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜萘-4-羧酸三級丁酯（41 mg, 0.06 mmol）溶解在 1 mL 的亞甲基氯中並加入 1,4-二氧六環（57 μL, 0.23 mmol）中的 4 M HCl 溶液。在室溫下將反應攪拌 20 分鐘並在減壓下去除溶劑。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供(5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并二氮雜萘-8-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（26 mg, 73 %產率）（甲酸鹽）。LCMS: *m/z* 實測值 617.3. 619.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.08 min. (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.98 – 3.83 (m, 3H), 3.37 (q, 2H), 3.28 (d, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.86 – 2.75 (m, 2H), 2.41 – 2.24 (m, 3H), 1.83 (tt, 1H).

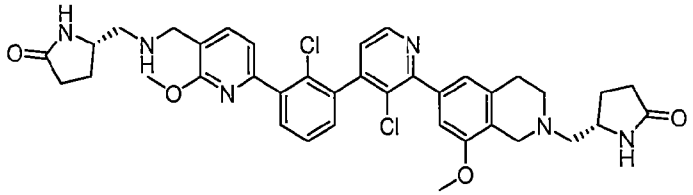
實施例 102: N-(1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

胺基)丙烷-2-基)乙醯胺 (5)

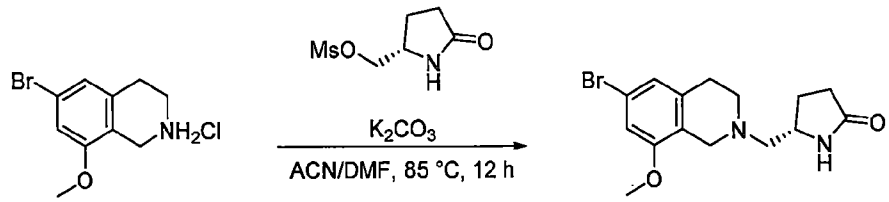


【0486】 以與關於化合物 **3** 描述的相同的方式，利用中間物 8-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯製備化合物。用 N-(1-胺基丙-2-基)乙醯胺代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: *m/z* 實測值 619.3, 621.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.13 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (dd, 1H), 8.51 (s, 3H), 7.83 – 7.78 (m, 1H), 7.71 (dt, 1H), 7.56 (td, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (ddd, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.16 – 4.02 (m, 5H), 3.37 (d, 1H), 3.32 – 3.25 (m, 3H), 3.02 (d, 3H), 3.00 – 2.94 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H), 1.97 (d, 3H), 1.21 (dd, 3H).

實施例 103: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (6)



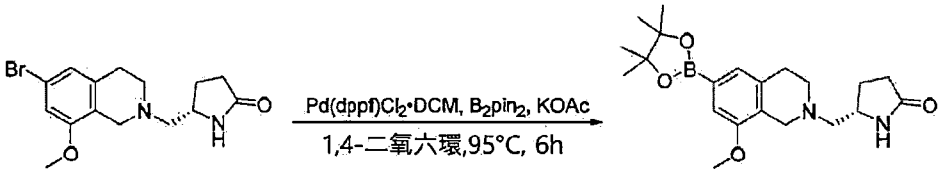
(a) (S)-5-((6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0487】 將 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽（100 mg, 0.36 mmol）、[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基 甲磺酸酯（90 mg, 0.47

mmol）、和碳酸鉀（149 mg, 1.08 mmol）懸浮在 3 mL 乙腈/0.3 mL DMF 中。然後在 85°C 下將混合物加熱 12 小時。使反應冷卻至室溫，用水（6 mL）稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 ml）萃取。用水（5 mL）、鹽水（5 mL）洗滌合併的有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供作為淡褐色油的(5S)-5-[(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)甲基]吡咯啶-2-酮（118 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 339, 341 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

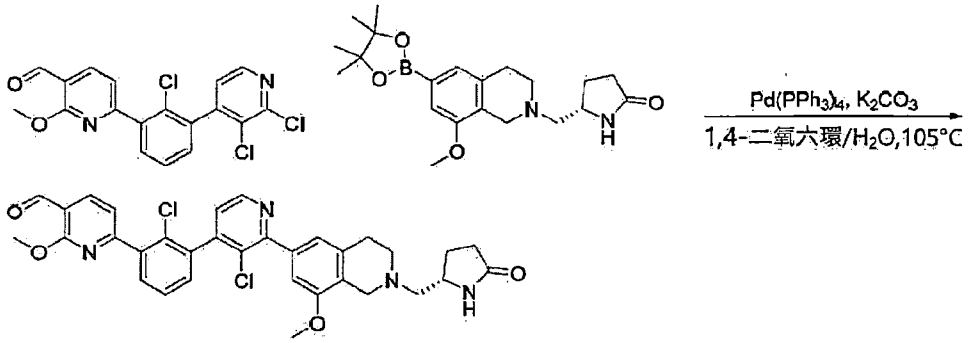
(b) (S)-5-((8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0488】 在密封管中將(5S)-5-[(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)甲基]吡咯啶-2-酮 (50 mg, 0.15 mmol）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（52 mg, 0.21 mmol）、1,1'-雙(聯苯基膦基)-二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（12 mg, 0.01 mmol）、和乙酸鉀（40 mg, 0.41 mmol）懸浮在 2 mL 的 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容器密封並在在 95°C 下加熱 6 小時。使反應冷卻至室溫並通過 CELITE® 過濾混合物。在減壓下濃縮濾液並將粗製油狀物溶解在 2 mL 的 EtOAc 中。在劇烈攪拌下逐滴加入己烷直至深色固體從溶液中沉澱出來。將固體過濾並在減壓下濃縮濾液以提供作為淡褐色油的(5S)-5-[[8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]甲基]吡咯啶-2-酮（56 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 387 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

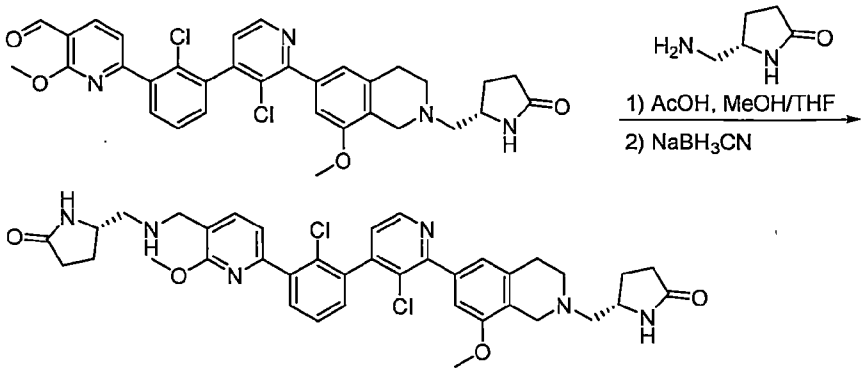
(c) (S)-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲

基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0489】 將 $Pd(PPh_3)_4$（33 mg, 0.03 mmol）、碳酸鉀（60 mg, 0.43 mmol）、6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（74 mg, 0.19 mmol）和(5S)-5-[[8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]甲基]吡咯啶-2-酮（56 mg, 0.14 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使混合物冷卻至室溫，用 3 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。濃縮合併的有機萃取物在減壓下並藉由快速層析法（SiO_2, 0-6% MeOH/亞甲基氯）純化粗樣品以提供 6-[2-氯-3-[3-氯-2-[8-甲氧基-2-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛(25 mg, 28 %產率）。MS: *m/z* 實測值 617, 619 $[M+H]^+$.

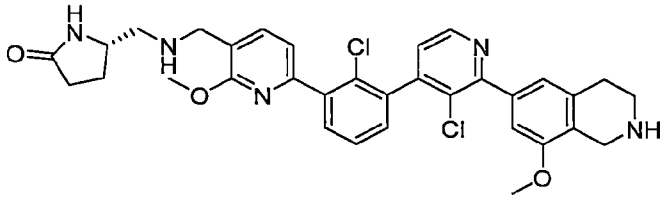
(d) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



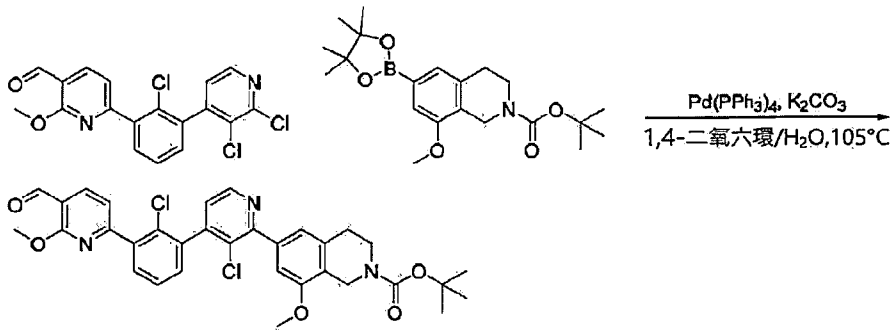
【0490】 將 6-[2-氯-3-[3-氯-2-[8-甲氧基-2-[[(2S)-5-側氧基吡咯

啶-2-基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（25 mg, 0.04 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（14 mg, 0.12 mmol）、和乙酸（5 mg, 0.08 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（8 mg, 0.12 mmol）並在 25°C 下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋混合物並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供(5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[8-甲氧基-2-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]-甲胺基]-甲基]-吡咯啶-2-酮（8 mg, 27 %產率）。LCMS: *m/z* 實測值 715.3, 717.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.01 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.97 (d, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.77 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 2.98 (t, 2H), 2.95 – 2.59 (m, 6H), 2.33 (tt, 6H), 1.91 – 1.79 (m, 2H).

實施例 104: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (7)

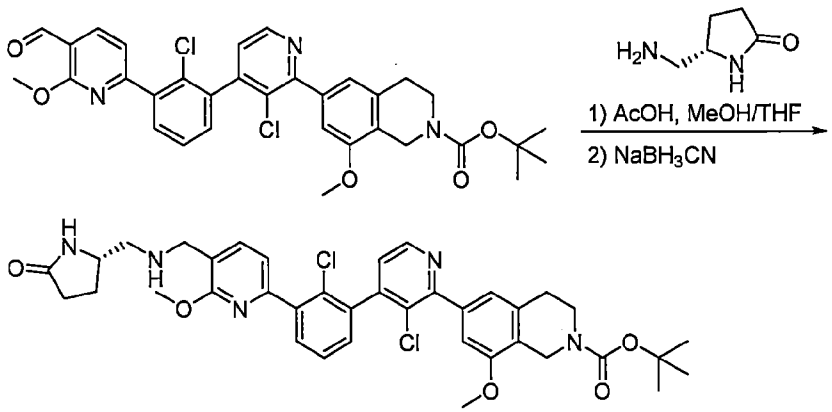


(a) 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯



【0491】 將 $Pd(PPh_3)_4$（23 mg, 0.02 mmol）、碳酸鉀(42 mg, 0.30 mmol）、6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（40 mg, 0.10 mmol）、和 8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸三級丁酯（47 mg, 0.12 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 5 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 3 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並藉由快速層析法（SiO_2, 0-6% MeOH/DCM）純化粗樣品以提供 6-[3-氯-4-[2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基-2-吡啶基)苯基]-2-吡啶基]-8-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸三級丁酯（44 mg, 70 %產率）。MS: *m/z* 實測值 620.2，622 $[M+H]^+$.

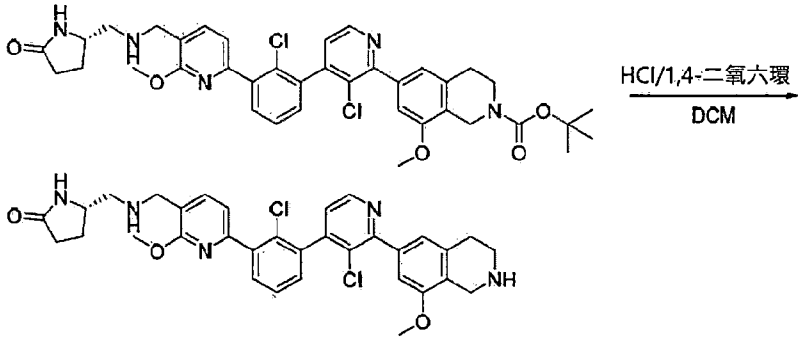
(b) (S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯



【0492】 將 6-[3-氯-4-[2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基-2-吡啶基)苯基]-2-吡啶基]-8-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸三級丁酯（44

mg, 0.07 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（24 mg, 0.21 mmol）、和乙酸（9 mg, 0.14 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 2 mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（13 mg, 0.21 mmol）並在 25°C 下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋混合物並用亞甲基氯（3 x 2 mL）萃取。進一步用鹽水（3 mL）洗滌合併的有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供 6-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]-甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-8-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸三級丁酯（50 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 719 $[M+H]^+$.

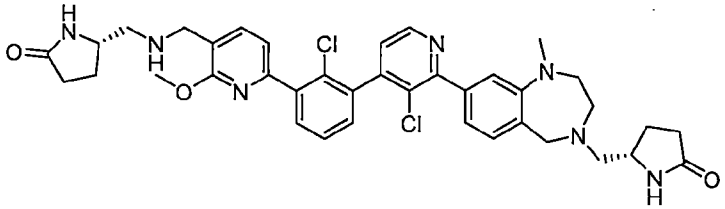
(c) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0493】 將 6-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-8-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸三級丁酯（50 mg, 0.07 mmol, 粗製的）溶解在 1 mL 的亞甲基氯中並加入 1,4-二氧六環（70 µL, 10 mg, 0.28 mmol）中的 4 M HCl 溶液。在室溫下將混合物攪拌 20 min 並在減壓下去除溶劑。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供(5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（11 mg, 26 %產率）（甲酸鹽）。LCMS: *m/z* 實測值 618.25, 620 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.12 min. (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (dt, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.44 – 7.37

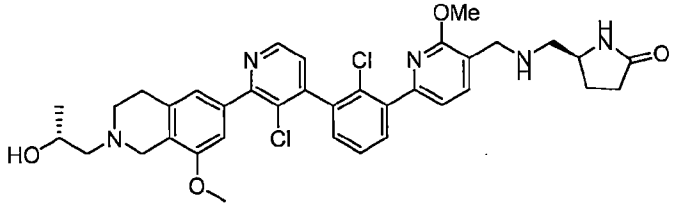
(m, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.02 (d, 3H), 3.92 (d, 3H), 3.87 (dd, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.82 – 2.69 (m, 2H), 2.39 – 2.23 (m, 3H), 1.82 (dt, 1H).

實施例 105: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)-吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (19)

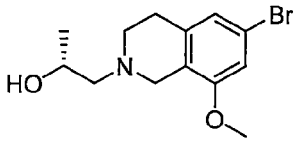


【0494】 以與關於化合物 **6** 描述的類似的方式，利用中間物 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛製備化合物。用(S)-5-((1-甲基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-4-基)甲基)吡咯啶-2-酮代替(S)-5-((8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: *m/z* 實測值 714.4, 716 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.08 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.30 (dd, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 4.04 (d, 4H), 3.96 (d, 4H), 3.04 (t, 4H), 2.93 (d, 5H), 2.56 (h, 2H), 2.35 (td, 5H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 1.90 – 1.70 (m, 2H).

實施例 106: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (27)

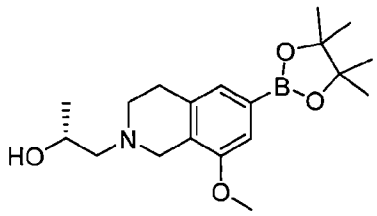


(a) (R)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇



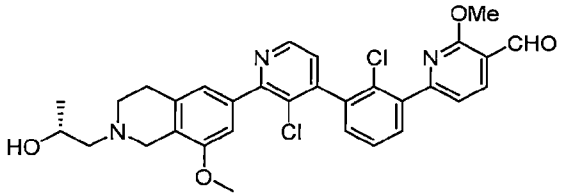
【0495】 向 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽（0.25 g, 0.90 mmol）和(R)-2-甲基環氧乙烷（0.52 g, 8.97 mmol）在乙醇（7 mL）中的溶液加入 N,N-二異丙基乙胺（0.01 g, 0.01 mmol）。在 85°C 下將混合物攪拌 1 小時，然後在減壓下濃縮。藉由快速層析法，採用梯度（SiO_2, 0-5% MeOH/亞甲基氯）純化殘留物以提供(R)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.18 g, 67%產率）。LCMS: m/z 實測值 300 $[M+H]^+$, RT = 0.58 min, (方法 B).

(b) (R)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇:



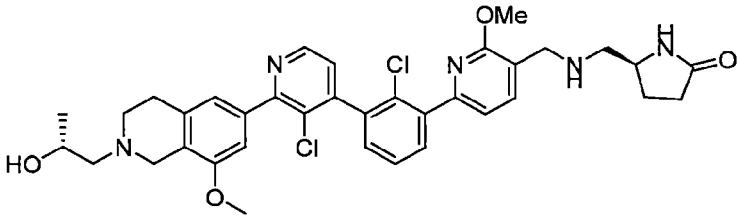
【0496】 用 (R)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.18 g, 0.60 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼（0.17 g, 0.66 mmol）、乙酸鉀（0.16g, 1.68 mmol）、和 $Pd(dppf)_2Cl_2$-CH_2Cl_2（0.05 g, 0.06 mmol）對壓力容器進料。用氮氣吹掃燒瓶 5 分鐘，然後加入 7 mL 乾燥的二氧六環，並用氮氣將反應再鼓泡 5 分鐘。將容器密封，並在 90°C 下將混合物攪拌 1 小時。然後使混合物冷卻至室溫，通過 CELITE®過濾並用乙酸乙酯（3 x 20 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液並藉由快速層析法，採用梯度（SiO_2, 0-10% 甲醇/亞甲基氯）純化殘留物以提供(R)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.15 g, 75%產率）。LCMS: m/z 實測值 348 $[M+H]^+$, RT = 0.68 min (方法 B).

(c) (R)-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛:



【0497】 用(R)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.15 g, 0.43 mmol）、6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.17 g, 0.43 mmol）、Cs_2CO_3（0.42 g 1.30 mmol）、和 $Pd(PPh_3)_4$（0.05 g, 0.04 mmol）對壓力容器進料。然後用氮氣吹掃容器。加入二氧六環（6 ml），並用氮氣使反應鼓泡，然後加入 0.75 mL 的水。將容器密封並在 90°C 下將混合物攪拌 1 小時。使混合物冷卻至室溫，通過 CELITE®過濾並用乙酸乙酯（3 x 15 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液並藉由快速層析法（SiO_2, 採用 0-10% 甲醇/亞甲基氯的線性梯度洗脫）純化殘留物以提供(R)-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.22 g, 90%產率）。LCMS: m/z 實測值 578 $[M+H]^+$, RT = 0.81 min (方法 B).

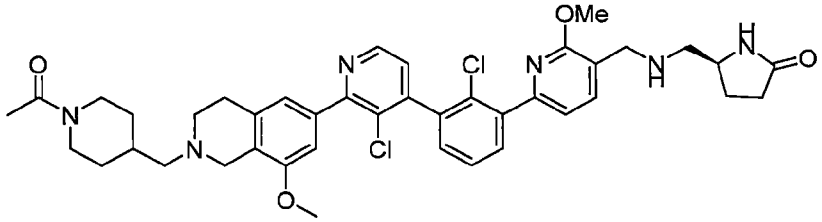
(d) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0498】 向(R)-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.22 g, 0.39 mmol, 1 eq）和(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（0.09 g, 0.77 mmol）在 1:1（*v*/*v*）THF/MeOH（6 mL）中的混合物加入乙酸（0.05

g, 0.77 mmol）和 4 Å 分子篩（1 g）。然後在室溫下將混合物攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（0.06 g, 0.97 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 10 分鐘。用水（2 mL）使反應猝滅，然後用 50 mL 的乙酸乙酯稀釋，並用飽和鹽水洗滌，然後在減壓下濃縮。通過半製備 HPLC 純化殘留物以提供 55 mg（21%）的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮雙甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 676 $[M+H]^+$, RT = 1.64 min, 方法 D. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.13 (s, 2H), 4.34 – 4.17 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.98 – 3.86 (m, 6H), 3.49 – 3.39 (m, 2H), 3.20 – 3.00 (m, 4H), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 2.40 – 2.21 (m, 3H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), 1.23 (d, 3H).

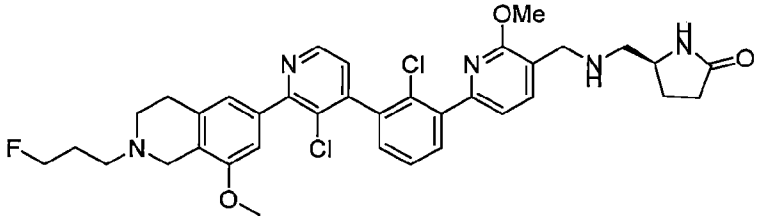
實施例 107: (S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (62)



【0499】 以類似於化合物 **27** 的方式，用 1-(4-(溴甲基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮和 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-鹽酸鹽製備(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮，即化合物 **62**。LCMS: m/z 實測值 757 $[M+H]^+$, RT = 1.74 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 4.51 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99

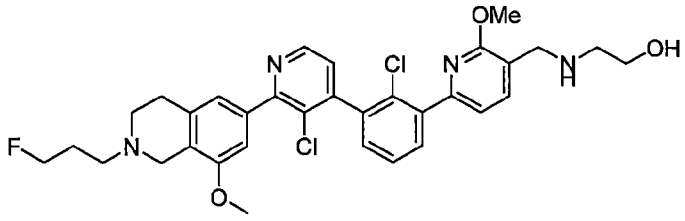
– 3.81 (m, 7H), 3.78 (s, 2H), 3.14 (t, 1H), 2.97 (dd, 4H), 2.85 – 2.71 (m, 2H), 2.70 – 2.59 (m, 3H), 2.39 – 2.20 (m, 3H), 2.13 – 1.96 (m, 4H), 1.93 – 1.79 (m, 3H), 1.28 – 1.10 (m, 2H).

實施例 108: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (63)



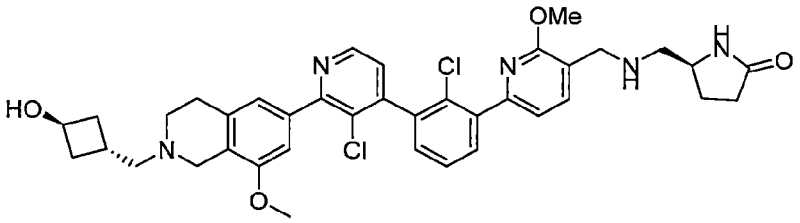
【0500】 以類似於化合物 **27** 的方式，用 1-溴-3-氟丙烷和 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-鹽酸鹽製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: m/z 實測值 678 $[M+H]^+$ RT = 1.74 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.69 (dd, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 4.58 (t, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.94 – 3.79 (m, 6H), 3.75 (s, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.78 – 2.64 (m, 2H), 2.39 – 2.19 (m, 3H), 2.13 – 1.96 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 1H).

實施例 109: 2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇 (84)



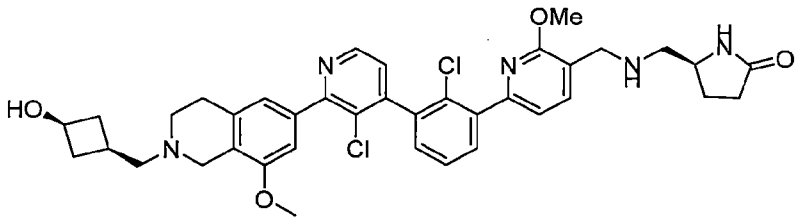
【0501】 以類似於化合物 **27** 的方式，用 1-溴-3-氟丙烷和 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-鹽酸鹽製備 2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇。LCMS: m/z 實測值 625 $[M+H]^+$, RT = 1.72 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.57 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 4.57 (t, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 – 3.74 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.10 – 3.02 (m, 2H), 2.98 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.83 – 2.74 (m, 2H), 2.11 – 1.93 (m, 2H).

實施例 110: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1r,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (133)



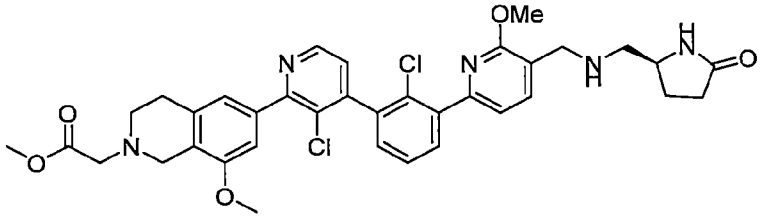
【0502】 以類似於化合物 **27** 的方式，用(1r,3r)-3-(溴甲基)環丁烷-1-醇和 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-鹽酸鹽製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1r,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: m/z 實測值 702 $[M+H]^+$, RT =1.74 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.57 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 4.31 (t1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (d, 6H), 3.75 (d, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.90 (d, 2H), 2.81 (d, 2H), 2.76 – 2.61 (m, 3H), 2.35 – 2.20 (m, 3H), 2.18 – 2.09 (m, 4H), 1.84 – 1.73 (m, 1H).

實施例 111: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1s,3s)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (134)



【0503】 以類似於化合物 **27** 的方式，用(1s,3s)-3-(溴甲基)環丁烷-1-醇和 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-鹽酸鹽製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1s,3s)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。LCMS: 在 1.74 min 處 m/z 實測值 702 $[M+H]^+$ (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.57 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 4.14 – 4.02 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (d, 6H), 3.77 (s, 2H), 2.96 (dd, 4H), 2.82 (d, 2H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 2.56 – 2.45 (m, 2H), 2.38 – 2.18 (m, 3H), 2.13 (q, 1H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 2H).

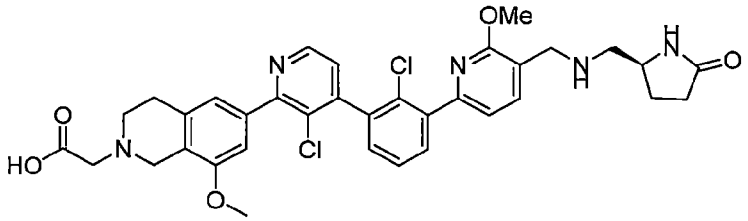
實施例 112: (S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸甲酯 (150)



【0504】 以類似於化合物 **27** 的方式，用 2-溴乙酸甲酯和 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-鹽酸鹽製備(S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)

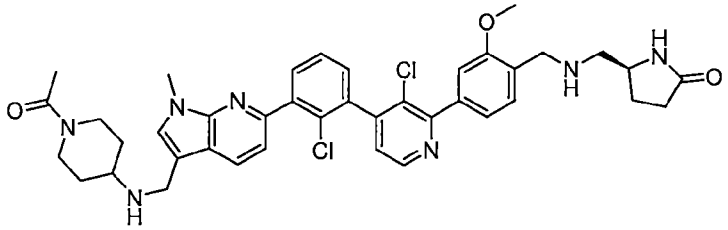
吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸甲酯。LCMS: m/z 實測值 690 $[M+H]^+$, RT = 1.75 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.56 (d, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86 – 3.74 (m, 6H), 3.73 (d, 5H), 3.47 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.74 – 2.60 (m, 2H), 2.38 – 2.17 (m, 3H), 1.84 – 1.72 (m, 1H).

實施例 113: (S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸 (151)

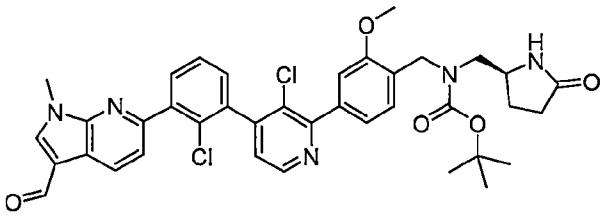


【0505】 向(S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸甲酯（0.03 g, 0.04 mmol）在二氧六環（1.5 mL）中的溶液加入一水合氫氧化鋰（0.003 g, 0.07 mmol）在水（0.5 mL）中的溶液。在室溫下將混合物攪拌 5 分鐘，然後直接通過半製備 HPLC 純化以提供 22 mg（92%）的(S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸雙甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 676 $[M+H]^+$, RT = 1.63 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.95 – 3.79 (m, 6H), 3.79 (s, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.83 – 2.68 (m, 2H), 2.41 – 2.20 (m, 3H), 1.88 – 1.74 (m, 1H).

實施例 114: (5S)-5-[[[4-[4-[3-[3-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (57)

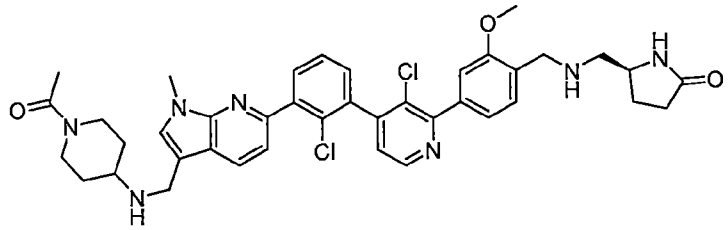


(a)N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯



【0506】 按照鈴木偶合程序 B，由 N-[[4-[4-(3-溴-2-氯-苯基)-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（315 mg, 0.50 mmol）和(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)硼酸（101 mg, 0.50 mmol）製備 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯。320 mg, 90%產率。MS: m/z 實測值 714.2 $[M+H]^+$.

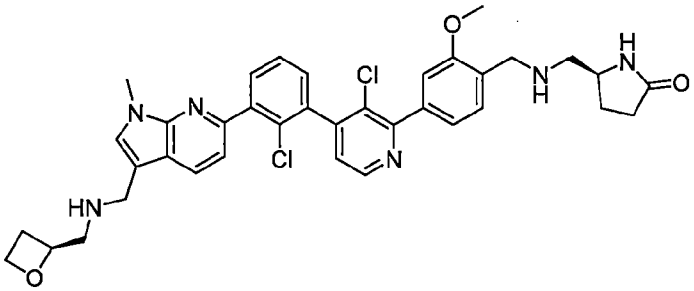
(b)(5S)-5-[[[4-[4-[3-[3-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮



【0507】 還原胺化程序 B，由 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-

1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（12 mg, 0.08 mmol）提供作為粗物質的 N-[[4-[4-[3-[3-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（88% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 840.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。98%產率。MS: m/z 實測值 740.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.24 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 4H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 4.63 (d, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.09 – 3.84 (m, 11H), 3.19 (t, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 2H), 2.70 (t, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 3H), 2.22 (t, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.86 – 1.76 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.46 (m, 1H).

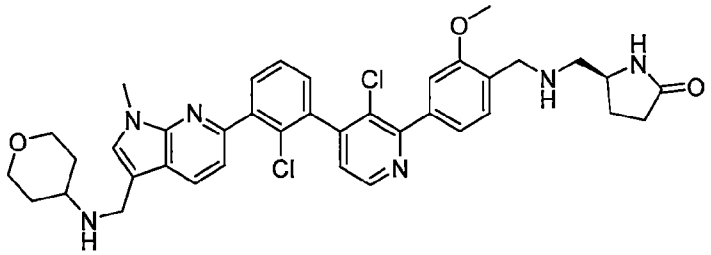
實施例 115: (5S)-5-[[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[1-甲基-3-[[[(2S)-氧雜環丁烷-2-基]甲胺基]甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (58)



【0508】 還原胺化程序 B，由 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和[(2S)-氧雜環丁烷-2-基]甲胺（7 mg, 0.08 mmol）提供作為粗物質的 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[1-甲基-3-[[[(2S)-氧雜環丁烷-2-基]甲胺基]甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基

-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（88% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 785.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。97%產率。MS: m/z 實測值 685.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.24 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 4H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 1H), 4.61 (dt, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 2H), 4.02 – 3.89 (m, 8H), 3.87 (t, 1H), 3.39 – 3.32 (m, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.86 – 2.70 (m, 3H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 3H), 1.87 – 1.75 (m, 1H).

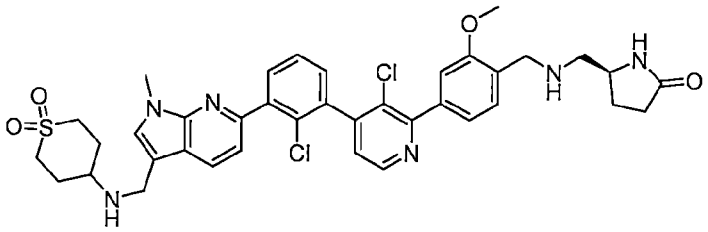
實施例 116: (5S)-5-[[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[1-甲基-3-[(四氫哌喃-4-基胺基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (59)



【0509】 還原胺化程序 B，由 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和四氫哌喃-4-胺（9 mg, 0.08 mmol）提供作為粗物質的 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[1-甲基-3-[(四氫哌喃-4-基胺基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（89% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 799.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。97%產率。MS: m/z 實測值 699.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.25 (d,

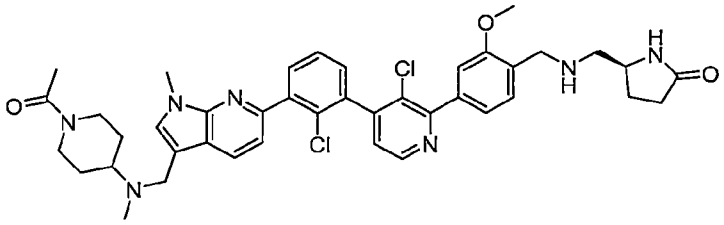
1H), 7.72 (dd, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 4H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.06 (dd, 2H), 4.02 – 3.96 (m, 2H), 3.96 – 3.93 (m, 6H), 3.88 (t, 1H), 3.53 – 3.35 (m, 3H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 2.39 – 2.26 (m, 3H), 2.13 (d, *2*H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.70 (m, 2H).

實施例 117: (5S)-5-[[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[3-[[(1,1-二側氧基噻烷-4-基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (60)



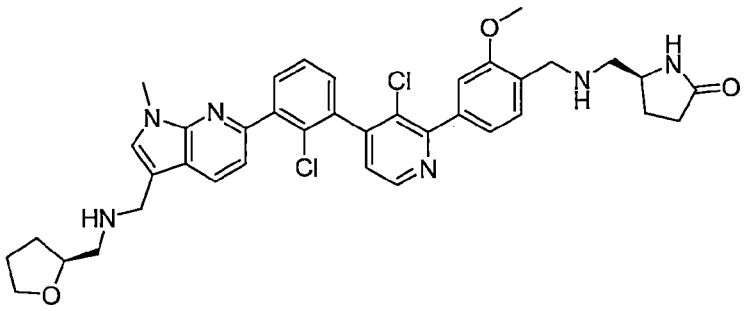
【0510】 還原胺化程序 B，由 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和 1,1-二側氧基噻烷-4-胺（9 mg, 0.08 mmol）提供作為粗物質的 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[3-[[(1,1-二側氧基噻烷-4-基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（87% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 847.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。98%產率。MS: m/z 實測值 747.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.20 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.12 – 4.01 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 – 3.90 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.24 – 3.06 (m, 5H), 2.97 – 2.83 (m, 2H), 2.43 – 2.27 (m, 5H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 1H).

實施例 118: (5S)-5-[[[4-[4-[3-[3-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)-甲基-胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (92)



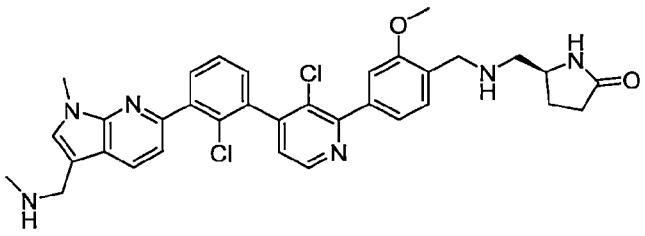
【0511】 還原胺化程序 B，由 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和 1-[4-(甲胺基)-1-哌啶基]乙烷酮 (13 mg, 0.08 mmol) 提供作為粗物質的 N-[[4-[4-[3-[3-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)-甲基-胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（61% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 754.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.20 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.09 – 3.98 (m, 3H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.14 (t, 2H), 2.89 – 2.76 (m, 2H), 2.68 – 2.58 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.40 – 2.23 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.11 – 2.05 (m, 2H), 1.86 – 1.55 (m, 2H).

實施例 119: (5S)-5-[[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[1-甲基-3-[[[(2S)-四氫呋喃-2-基]甲胺基]甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (93)



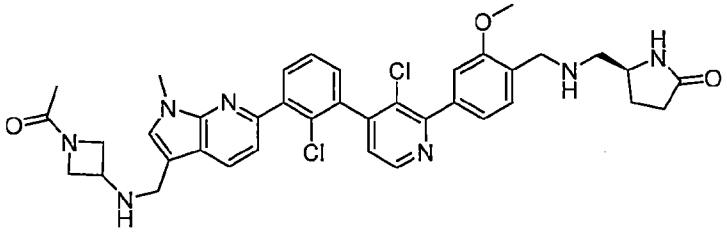
【0512】 還原胺化程序 B，由 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和[(2S)-四氫呋喃-2-基]甲胺（9 mg, 0.08 mmol）提供作為粗物質的 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[1-甲基-3-[[[(2S)-四氫呋喃-2-基]甲胺基]甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯(77% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 799.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。97% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 699.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.23 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.46 (dt, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 4.44 – 4.31 (m, 2H), 4.21 – 4.09 (m, 1H), 3.97 – 3.76 (m, 11H), 3.11 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.78 – 2.63 (m, 2H), 2.38 – 2.23 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.85 – 1.73 (m , 1H), 1.67 – 1.51 (m, 1H).

實施例 120: (5S)-5-[[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[1-甲基-3-(甲基胺基甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (94)



【0513】 還原胺化程序 B，由 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和甲胺溶液（在乙醇中 33% wt, 0.08 mmol）提供作為粗物質的 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[1-甲基-3-(甲基胺基甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯 (78% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 729.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。97% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 629.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.25 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 4H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.01 – 3.95 (m, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.87 (m, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 2H), 2.37 – 2.23 (m, 3H), 1.86 – 1.74 (m, 1H).

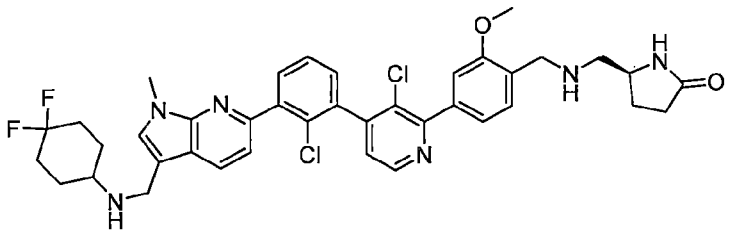
實施例 121: (5S)-5-[[[4-[4-[3-[3-[[(1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (95)



【0514】 還原胺化程序 B，由 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和 1-(3-胺基四氫吖唉-1-基)乙烷酮（10 mg, 0.08 mmol）提供作為粗物質的 N-[[4-[4-[3-[3-[[(1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三

級丁酯（73% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 812.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。96% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 712.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.19 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 4H), 7.38 (d, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 4.34 (t, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 3H), 4.01 – 3.90 (m, 7H), 3.89 (s, 3H), 3.81 – 3.72 (m, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 2H), 2.41 – 2.28 (m, 3H), 1.92 – 1.76 (m, 1H), 1.84 (s, 3H).

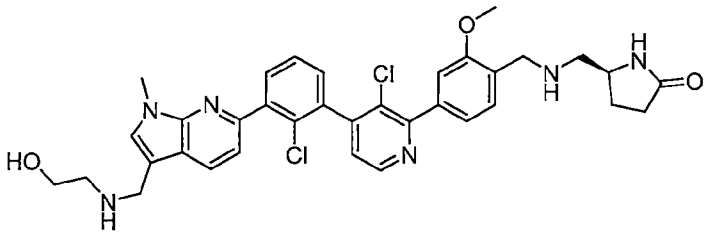
實施例 122: (5S)-5-[[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[3-[[(4,4-二氟環己基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基] 吡咯啶-2-酮 (96)



【0515】 還原胺化程序 B，由 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和 4,4-二氟環己胺（10 mg, 0.08 mmol）提供作為粗物質的 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[3-[[(4,4-二氟環己基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（74% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 833.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。97% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 733.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.22 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 4H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 – 3.89 (m, 8H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 3.19 – 3.06 (m, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 2H),

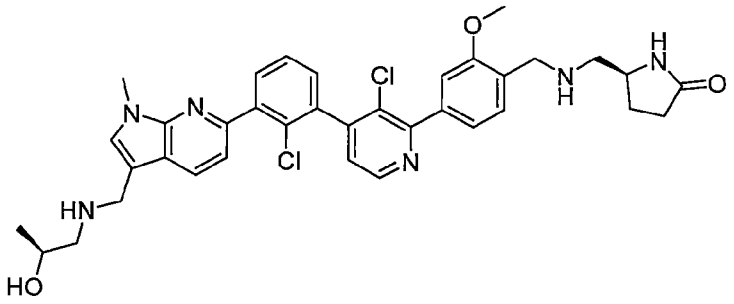
2.37 – 2.25 (m, 3H), 2.24 – 2.10 (m, 4H), 2.00 – 1.76 (m, 3H), 1.73 – 1.57 (m, 2H).

實施例 123: (5S)-5-[[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[3-[(2-羥乙基胺基)甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (97)



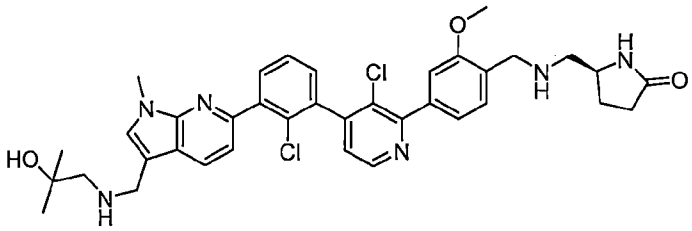
【0516】 還原胺化程序 B，由 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和 2-胺基乙醇（5 mg, 0.08 mmol）提供作為粗物質的 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[3-[(2-羥乙基胺基)甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（88% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 759.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。97%產率。MS: m/z 實測值 659.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.25 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.98 – 3.89 (m, 8H), 3.90 – 3.84 (m, 1H), 3.83 – 3.79 (m, 2H), 3.18 – 3.08 (m, 2H), 2.80 – 2.67 (m, 2H), 2.40 – 2.24 (m, 3H), 1.85 – 1.75 (m, 1H).

實施例 124: (5S)-5-[[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[3-[[[(2S)-2-羥丙基]胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (98)



【0517】 還原胺化程序 B，由 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和(2S)-1-胺基丙烷-2-醇（6 mg, 0.08 mmol）提供作為粗物質的 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[3-[[[(2S)-2-羥丙基]胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（86% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 773.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。98% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 673.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.24 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (dd, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 8H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.76 – 2.67 (m, 2H), 2.38 – 2.22 (m, 3H), 1.89 – 1.73 (m, 1H), 1.21 (d, 3H).

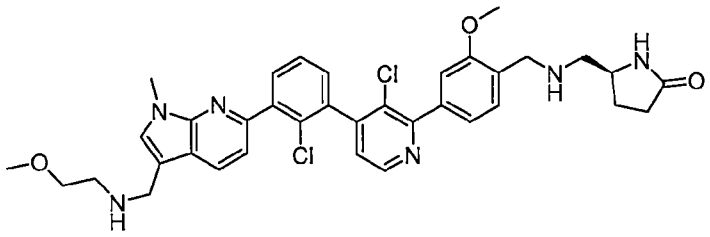
實施例 125: (5S)-5-[[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[3-[[(2-羥基-2-甲基-丙基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (99)



【0518】 還原胺化程序 B，由 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-

1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和 1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇（7 mg, 0.08 mmol）提供作為粗物質的 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[3-[[(2-羥基-2-甲基-丙基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（87% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 787.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。96% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 687.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.25 (d, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.90 (d, 2H), 3.87 – 3.81 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.77 – 2.67 (m, 2H), 2.38 – 2.22 (m, 3H), 1.79 (dd, 1H), 1.25 (s, 6H).

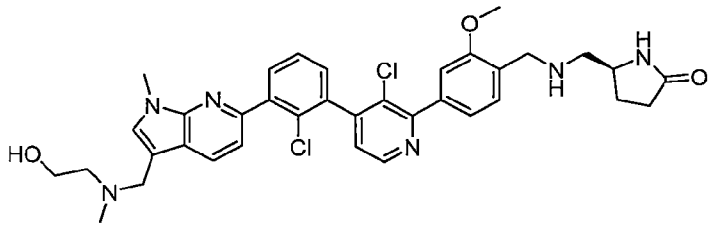
實施例 126: (5S)-5-[[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[3-[(2-甲氧基乙胺基)甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮 (100)



【0519】 還原胺化程序 B，由 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和 2-甲氧基乙胺（6 mg, 0.08 mmol）提供作為粗物質的 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[3-[(2-甲氧基乙胺基)甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（83% LCMS 產率），MS:

m/z 實測值 773.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。96% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 673.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.24 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.97 – 3.90 (m, 8H), 3.90 – 3.83 (m, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 2.80 – 2.67 (m, 2H), 2.38 – 2.22 (m, 3H), 1.87 – 1.74 (m, 1H).

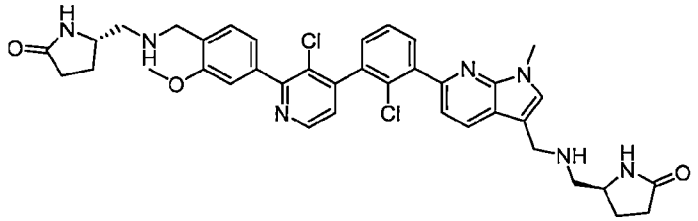
實施例 127: (5S)-5-[[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[3-[[2-羥乙基(甲基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基] 吡咯啶-2-酮 (101)



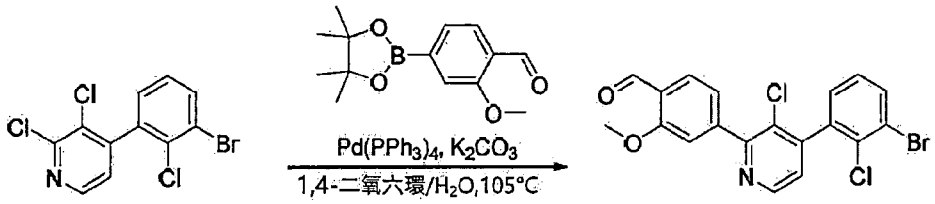
【0520】 還原胺化程序 B，由 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和 2-(甲胺基)乙醇（6 mg, 0.08 mmol）提供作為粗物質的 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[3-[[2-羥乙基(甲基)胺基]甲基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（80% LCMS 產率），MS: m/z 實測值 773.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。97% LCMS 產率。MS: m/z 實測值 673.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.23 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 4H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 8H), 3.89 – 3.84 (m, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.02 – 2.91 (m, 2H), 2.77 –

2.68 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.37 – 2.22 (m, 3H), 1.80 (m, 1H).

實施例 128: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)-甲基)-胺基)-甲基)-苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (17)

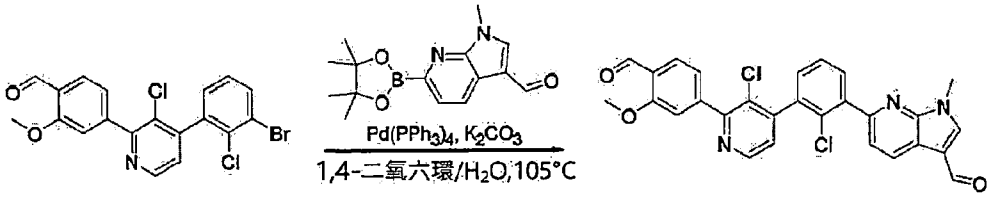


(a) 4-(4-(3-溴-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛



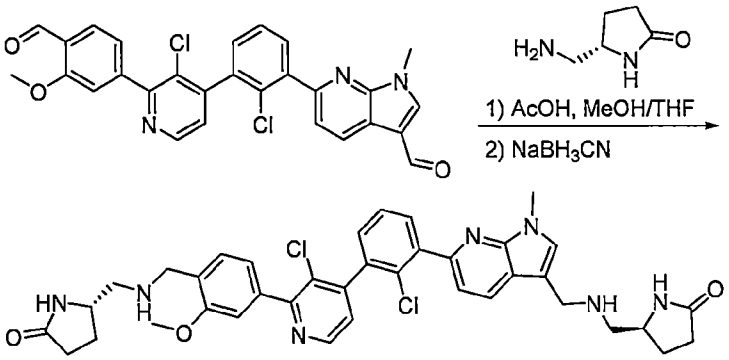
【0521】 將 $Pd(PPh_3)_4$（121 mg, 0.10 mmol）、碳酸鉀（0.22 g, 1.56 mmol）、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛(0.14 g, 0.52 mmol)、和 4-(3-溴-2-氯-苯基)-2,3-二氯-吡啶(0.18 g, 0.52 mmol)懸浮在 1,4-二氧六環/水(4:1, 4 mL)中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 6 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 4 mL）萃取。將合併的有機萃取物濃縮在減壓下並藉由快速層析法（SiO_2, 0-60% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 4-[4-(3-溴-2-氯-苯基)-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯甲醛（155 mg, 68 %產率）。MS: *m/z* 實測值 437, 439 $[M+H]^+$.

(b) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛



【0522】 將 $Pd(PPh_3)_4$（28 mg, 0.02 mmol）、碳酸鉀（51 mg, 0.37 mmol），4-[4-(3-溴-2-氯-苯基)-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯甲醛（53 mg, 0.12 mmol）、和 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（35 mg, 0.12 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 2 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 3 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並藉由快速層析法（SiO_2, 0-10% MeOH/亞甲基氯）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（25 mg, 40 %產率）。MS: *m/z* 實測值 516, 518 $[M+H]^+$.

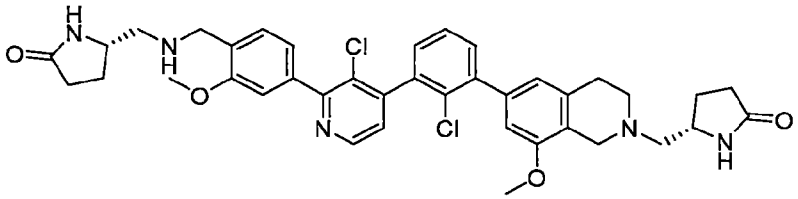
(c) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)-甲基)-胺基)-甲基)-苯基)-吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0523】 將 6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（25 mg, 0.03 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（10 mg, 0.09 mmol）、和乙酸（4 mg, 0.06 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（6 mg, 0.09 mmol）並在 25°C 下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(5S)-5-[[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[1-甲基-3-[[[(2S)-5-側氧

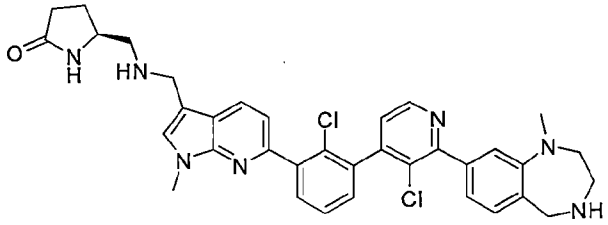
基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（9 mg, 43 %產率）。LCMS: *m/z* 實測值 712.35, 714 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.05 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 4H), 7.34 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 2H), 4.17 – 4.06 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 5H), 3.07 – 2.88 (m, 4H), 2.41 – 2.29 (m, 6H), 1.91 – 1.78 (m, 2H).

實施例 129: (S)-5-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮 (18)

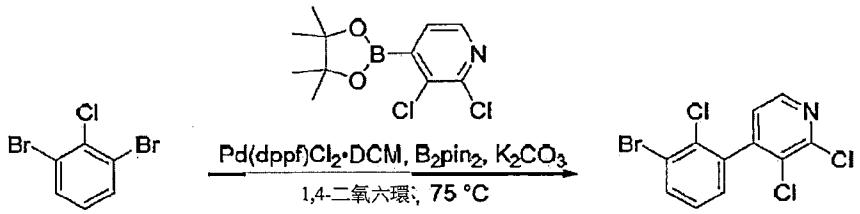


【0524】 以與關於化合物 **17** 描述的相同的方式，利用中間物 4-(4-(3-溴-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛製備化合物。用(S)-5-((8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮代替 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛。獲得呈黃色固體（甲酸鹽）的產物。LCMS: *m/z* 實測值 714.3, 716.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.10 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 – 8.59 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.42 (dd, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 6.80 (s, 2H), 4.07 – 3.96 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (t, 1H), 3.83 (d, 3H), 3.74 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 2.94 (d, 2H), 2.91 – 2.65 (m, 5H), 2.61 (dd, 1H), 2.34 (qd, 6H), 1.81 (dd, 2H).

實施例 130: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (9)

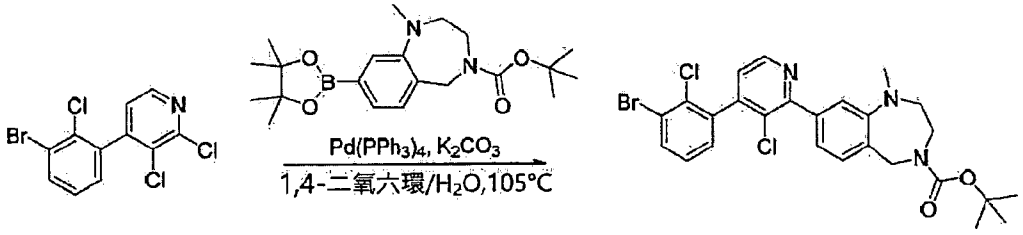


(a) 4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氯吡啶



【0525】 在密封管中將 1,3-二溴-2-氯-苯（0.55 g, 2.04 mmol）、2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-吡啶（0.40 g, 1.46 mmol）、1,1'-雙(聯苯基膦基)-二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.12 g, 0.15 mmol）、和碳酸鉀（0.56 g, 4.09 mmol）懸浮在 10 mL 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容器密封並在 75°C 下加熱 12 小時。使混合物冷卻至室溫並通過 CELITE®過濾。在減壓下濃縮濾液並藉由快速層析法（SiO_2, 0-20% EtOAc/己烷）純化粗製油狀物以提供 4-(3-溴-2-氯-苯基)-2,3-二氯-吡啶（225 mg, 46 %產率）。MS: *m/z* 實測值 337.8, 339.8 $[M+H]^+$.

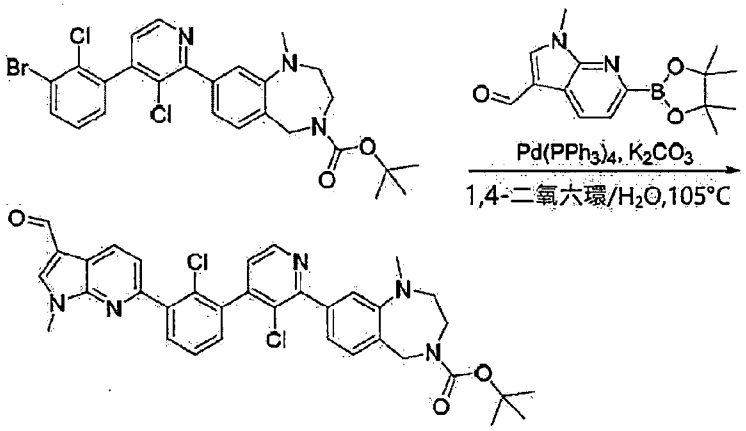
(b) 8-(4-(3-溴-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯



【0526】 將 $Pd(PPh_3)_4$（26 mg, 0.02 mmol）、碳酸鉀（46 mg,

0.33 mmol)、4-(3-溴-2-氯-苯基)-2,3-二氯-吡啶(37 mg, 0.11 mmol)、和 1-甲基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯（43 mg, 0.11 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使混合物冷卻至室溫，用 3 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機萃取物並藉由快速層析法（SiO_2, 5-40% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供 8-[4-(3-溴-2-氯-苯基)-3-氯-2-吡啶基]-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯（18 mg, 29 %產率）。MS: *m/z* 實測值 564.3 $[M+H]^+$.

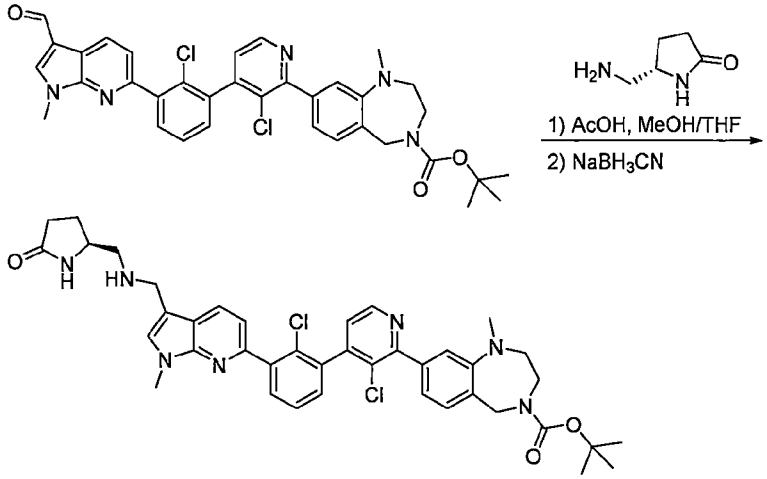
(c)8-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯



【0527】 將 $Pd(PPh_3)_4$（7 mg, 0.01 mmol）、碳酸鉀（13 mg, 0.10 mmol）、1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（9 mg, 0.03 mmol）、和 8-[4-(3-溴-2-氯-苯基)-3-氯-2-吡啶基]-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯（18 mg, 0.03 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 1 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使混合物冷卻至室溫，用 3 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機萃取物並藉由快速層析法（SiO_2, 5-80% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供

8-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯（17 mg, 61 %產率）。MS: *m/z* 實測值 642，644 $[M+H]^+$.

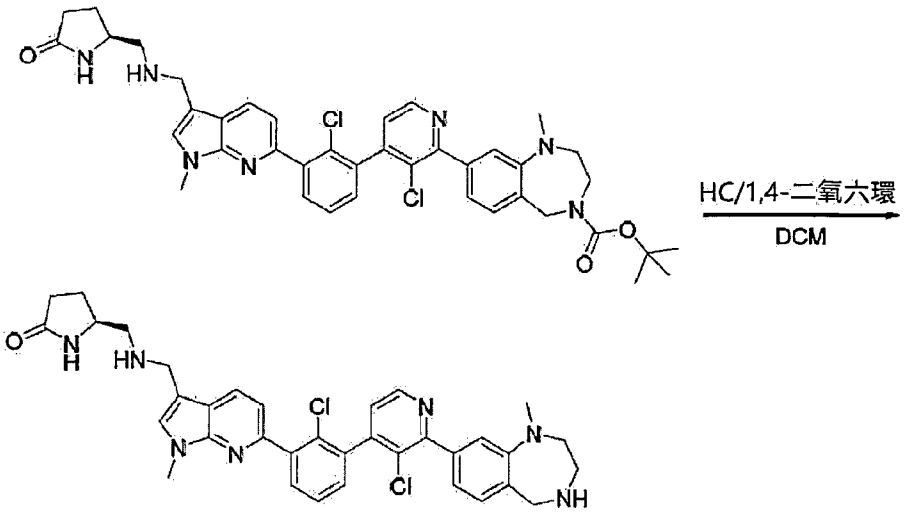
(d) (S)-8-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯



【0528】 將 8-[3-氯-4-[2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]-2-吡啶基]-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯（17 mg, 0.03 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（6 mg, 0.05 mmol）、和乙酸（3 mg, 0.05 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 2 mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（5 mg, 0.08 mmol）並在 25°C 下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋混合物並用亞甲基氯（3 x2 mL）萃取。用鹽水（3 mL）進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色泡沫的 8-[3-氯-4-[2-氯-3-[1-甲基-3-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯（19 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 740.4, 742 $[M+H]^+$.

(e) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并

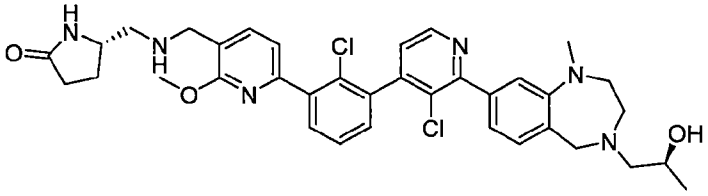
[e][1,4]-二氮雜萘-8-基)-吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基)-胺基)-甲基)-吡咯啶-2-酮



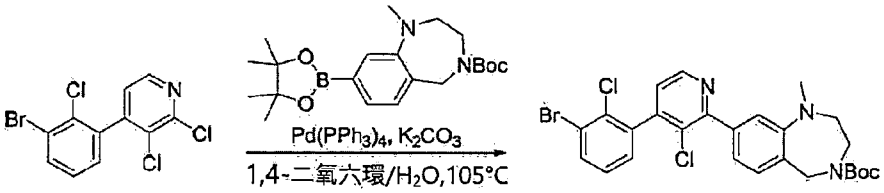
【0529】 將 8-[3-氯-4-[2-氯-3-[1-甲基-3-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]-甲基]-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]苯基]-2-吡啶基]-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜萘-4-羧酸三級丁酯（19 mg, 0.03 mmol）溶解在 0.5 mL DCM 中並加入 1,4-二氧六環（26 μL, 0.10 mmol）中的 4 M HCl 溶液。在室溫下將混合物攪拌 20 分鐘並在減壓下去除溶劑。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供(5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并二氮雜萘-8-基)-4-吡啶基]苯基]-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（8 mg, 48 %產率）（甲酸鹽）。LCMS: *m/z* 實測值 640, 642 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.17 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.22 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.22 (d, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.40 – 3.35 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.38 – 2.27 (m, 3H), 1.89 – 1.78 (m, 1H).

實施例 131: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]-二氮雜萘-8-基)-吡啶-4-基)-苯基)-2-

甲氧基吡啶-3-基)-甲基)-胺基)-甲基)-吡咯啶-2-酮 (24)



(a) 8-(4-(3-溴-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯



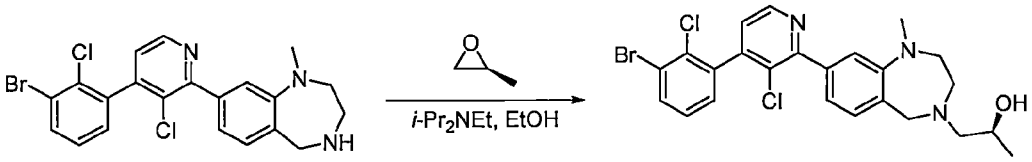
【0530】 將 $Pd(PPh_3)_4$（45 mg, 0.04 mmol）、碳酸鉀（80 mg, 0.58 mmol）、1-甲基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯（75 mg, 0.19 mmol）、和 4-(3-溴-2-氯-苯基)-2,3-二氯-吡啶(65 mg, 0.19 mmol)懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 2 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使混合物冷卻至室溫，用 3 mL 的水稀釋，並用 EtOAc（3 x 3 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機萃取物並藉由快速層析法（SiO_2, 0-40% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供 8-[4-(3-溴-2-氯-苯基)-3-氯-2-吡啶基]-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯（75 mg, 69 %產率）。MS: *m/z* 實測值 564.1 $[M+H]^+$.

(b) 8-(4-(3-溴-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并-[e][1,4]二氮雜䓬

【0531】 將 8-[4-(3-溴-2-氯-苯基)-3-氯-2-吡啶基]-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-羧酸三級丁酯（75 mg, 0.13 mmol）溶解在 2 mL 亞甲基氯中並加入 1,4-二氧六環（133 µL, 0.53 mmol）溶液中的 4 M HCl 溶液。在室溫下將混合物攪拌 3 小時，然後將沉澱物

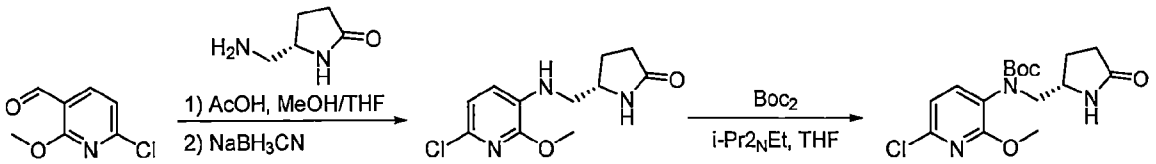
過濾並用亞甲基氯（5 mL）洗滌。在真空下進一步乾燥固體以提供 8-[4-(3-溴-2-氯-苯基)-3-氯-2-吡啶基]-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并二氮雜䓬（51 mg, 82 %產率）（HCl salt）。MS: *m/z* 實測值 464 $[M+H]^+$.

(c) (S)-1-(8-(4-(3-溴-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-4-基)丙烷-2-醇



【0532】 將 8-[4-(3-溴-2-氯-苯基)-3-氯-2-吡啶基]-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并二氮雜䓬鹽酸化物（25 mg, 0.05 mmol）、(2S)-2-甲基環氧乙烷（29 mg, 0.50 mmol）、和 DIEA（26 μL, 0.15 mmol）懸浮在 1 mL 的 EtOH 中並在 85°C 下將混合物攪拌 1 小時。使反應濃縮並殘留物溶解在 2 mL EtOAc 中。有機溶液用水（2 x 2 mL）、鹽水（2 x 2 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮以提供呈淡黃色油狀物的(2S)-1-[8-[4-(3-溴-2-氯-苯基)-3-氯-2-吡啶基]-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-基]丙烷-2-醇（20 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 522 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

(d) (S)-((6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯

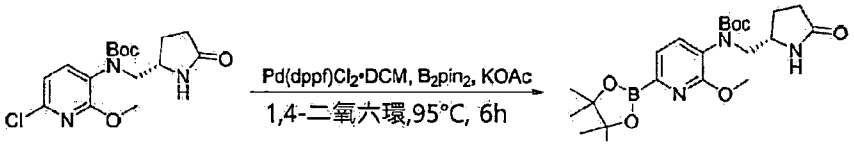


【0533】 將 6-氯-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（400 mg, 2.33 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（0.35 g, 3.03 mmol）、和乙酸（0.17 g, 2.80 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 10 mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（0.22 g, 3.50 mmol）並在 25°C 下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（20 mL）稀釋反應並用亞甲

基氯（3 x 10 mL）萃取。用鹽水（20 mL）進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色油狀物的(5S)-5-[[(6-氯-2-甲氧基-3-吡啶基)甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（0.63 g, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 270 $[M+H]^+$.

【0534】 將(5S)-5-[[(6-氯-2-甲氧基-3-吡啶基)甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮(628 mg, 2.33 mmol, 粗製的)、DIEA(1619 μL, 9.31 mmol)、和二碳酸二三級丁酯（1016 mg, 4.66 mmol）溶解在 10 mL THF 中，然後在室溫下將混合物攪拌 12 小時。用 EtOAc（15 mL）稀釋反應並用飽和水性 $NaHCO_3$（10 mL × 2）洗滌所得的溶液，之後用鹽水（10 mL × 2）洗滌。在減壓下濃縮有機層並藉由快速層析法（SiO_2, 0-5% MeOH/DCM）純化粗樣品以提供 N-[(6-氯-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（788 mg, 92%產率）。MS: *m/z* 實測值 370 $[M+H]^+$.

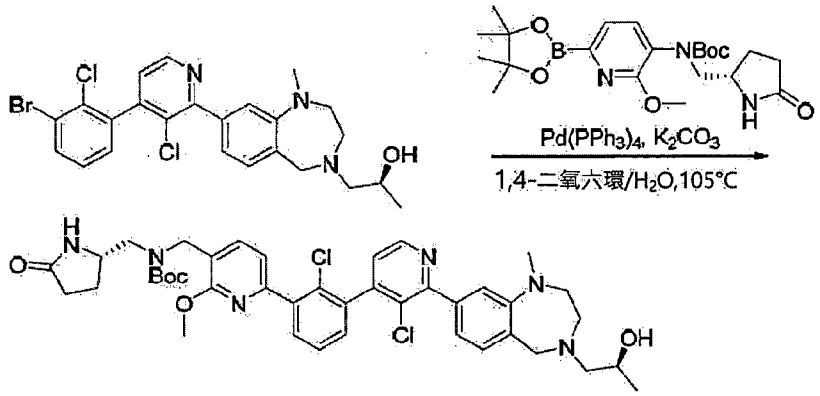
(e) (S)-((2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0535】 在密封管中將 N-[(6-氯-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（0.35 g, 0.94 mmol）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（0.34 g, 1.32 mmol）、1,1'-雙(聯苯基膦基)-二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物(77 mg, 0.09 mmol)、和乙酸鉀(0.28 g, 2.82 mmol）懸浮在 10 mL 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容器密封並在 95°C 下加熱 6 小時。使反應冷卻至室溫並通過 CELITE 過濾混合物。在減壓下濃縮濾液並將粗製油狀物溶解在 3 mL EtOAc 中。在劇烈攪拌下逐滴加入己烷直至深色固體從溶液中沉澱出來。將固體過濾並在減壓下濃縮濾液以提供 N-[[2-甲氧基

-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（434 mg，粗製的）。該材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

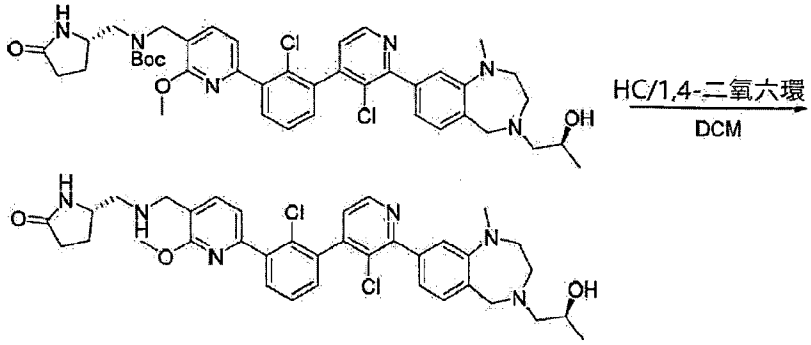
(f) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0536】 將 $Pd(PPh_3)_4$（9 mg, 0.01 mmol）、碳酸鉀（16 mg, 0.11 mmol）、(2S)-1-[8-[4-(3-溴-2-氯-苯基)-3-氯-2-吡啶基]-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-4-基]丙烷-2-醇（20 mg, 0.04 mmol）、和 N-[[2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（26 mg, 0.06 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1 (*v*/*v*), 1 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使混合物冷卻至室溫，用 3 mL 的水稀釋，並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並藉由快速層析法（SiO_2, 0-8% MeOH/DCM）純化粗樣品以提供 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[4-[(2S)-2-羥丙基]-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜䓬-8-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（13 mg, 45 %產率）。MS: *m/z* 實測值 775.4, 777 $[M+H]^+$.

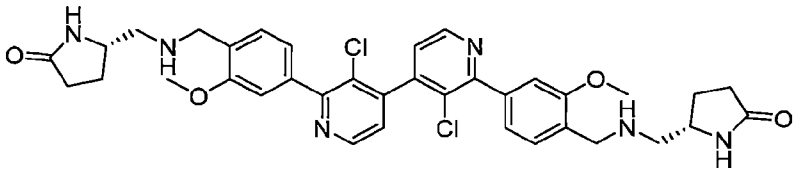
(g) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1-甲基-2,3,4,5-四

氫-1H-苯并[e][1,4]-二氮雜萘-8-基)-吡啶-4-基)-苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-甲基)-胺基)-甲基)-吡咯啶-2-酮

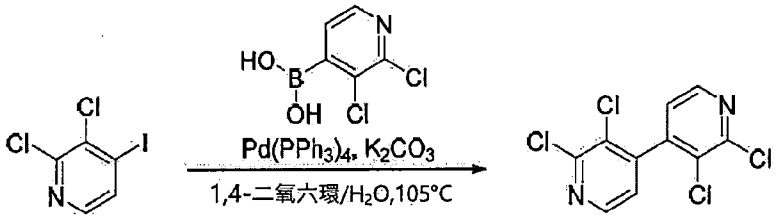


【0537】 將 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[4-[(2S)-2-羥丙基]-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜萘-8-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（13 mg, 0.02 mmol）溶解在 0.5 mL 的亞甲基氯中並加入 1,4-二氧六環（17 μL, 0.07 mmol）中的 4 M HCl 溶液。在室溫下將混合物攪拌 20 分鐘並在減壓下去除溶劑。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供(5S)-5-[[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[4-[(2S)-2-羥丙基]-1-甲基-3,5-二氫-2H-1,4-苯并二氮雜萘-8-基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（2 mg, 17 %產率）（甲酸鹽）。LCMS: *m/z* 實測值 675.3, 677 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.07 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.49 (s, 3H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (t, 2H), 4.33 (q, 2H), 4.15 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (dd, 3H), 3.41 – 3.31 (m, 4H), 2.99 (s, 4H), 2.89 – 2.71 (m, 3H), 2.40 – 2.19 (m, 3H), 1.90 – 1.70 (m, 1H), 1.21 (d, 3H).

實施例 132: (5S,5'S)-5,5'-((((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-甲氧基-4,1-亞苯基))-雙(亞甲基))-雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮) (4)

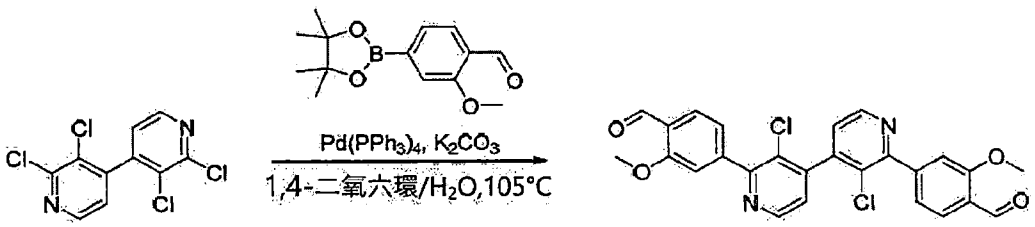


(a) 2,2',3,3'-四氯-4,4'-聯吡啶



【0538】 將 $Pd(PPh_3)_4$（0.24 g, 0.21 mmol）、碳酸鉀（0.43 g, 3.13 mmol）、(2,3-二氯-4-吡啶基)硼酸（0.20 g, 1.04 mmol）、和 2,3-二氯-4-碘-吡啶(0.37 g, 1.36 mmol)懸浮在 1,4-二氧六環/水(4:1, 10 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使混合物冷卻至室溫，用 10 mL 的水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相 SiO_2 層析法（5-60% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈棕褐色固體的 2,3-二氯-4-(2,3-二氯-4-吡啶基)吡啶（96 mg, 44 %產率）。MS: *m/z* 實測值 295, 297 $[M+H]^+$.

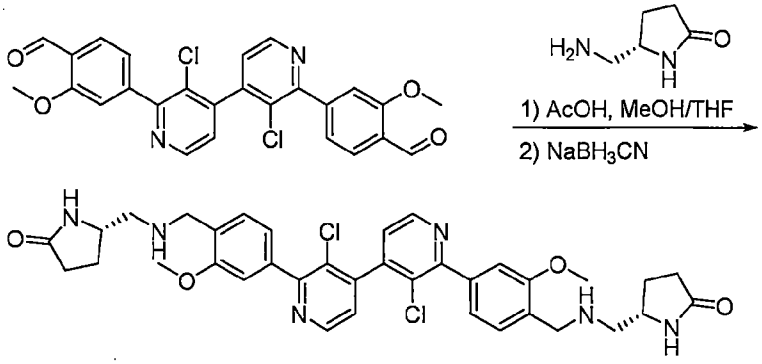
（b） 4,4'-(3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-甲氧基苯甲醛)



【0539】 將 $Pd(PPh_3)_4$（35 mg, 0.03 mmol）、碳酸鉀（63 mg, 0.46 mmol）、2,3-二氯-4-(2,3-二氯-4-吡啶基)吡啶（45 mg, 0.15 mmol）、和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛 (100 mg, 0.38 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 2 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使混合物冷卻至室溫，用 3 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。濃縮合併的有機物，並使粗樣品通過短的 SiO_2 柱（5-90% EtOAc/己烷）以去除某些雜質。合併乾淨

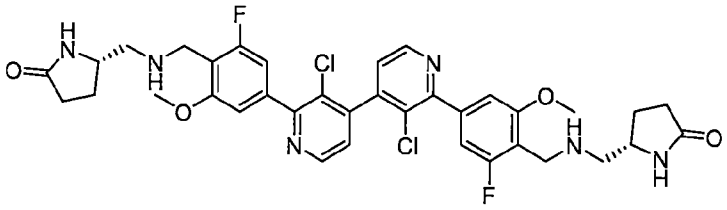
的級分並在減壓下濃縮以提供呈黃色泡沫的 4-[3-氯-4-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯甲醛（75 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 493, 495 $[M+H]^+$.

(c) (5S,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-甲氧基-4,1-亞苯基))-雙(亞甲基))-雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)



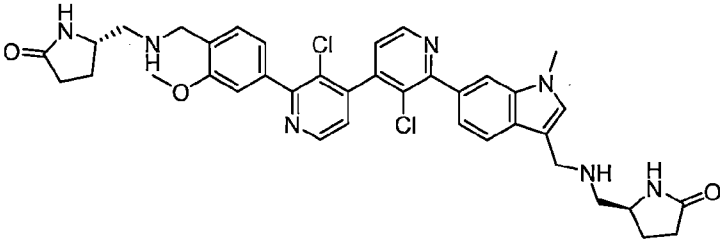
【0540】 將 4-[3-氯-4-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯甲醛（75 mg, 0.09 mmol, 粗製的）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（31 mg, 0.27 mmol）、和乙酸（11 mg, 0.18 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 2 mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（17 mg, 0.27 mmol）並在 25°C 下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（3 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(5S)-5-[[[4-[3-氯-4-[3-氯-2-[3-甲氧基-4-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]苯基]-4-吡啶基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（6 mg, 10 %產率）。LCMS: *m/z* 實測值 689.4, 691 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.94 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.70 (d, 2H), 8.49 (s, 2H), 7.54 – 7.42 (m, 4H), 7.38 – 7.22 (m, 4H), 4.12 – 4.02 (m, 4H), 3.96 (s, 6H), 3.92 (q, 2H), 2.89 (h, 4H), 2.41 – 2.27 (m, 6H), 1.91 – 1.76 (m, 2H).

實施例 133: (5S,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))-雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮) (12)

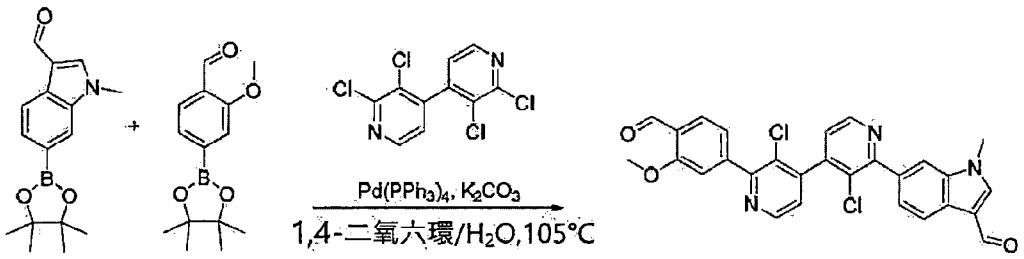


【0541】 以與關於化合物 **4** 描述的類似的方式，利用中間物 2,2',3,3'-四氯-4,4'-聯吡啶製備(5S,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))-雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)。用 2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛代替 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LCMS: *m/z* 實測值 725.3, 727.2 $[M+H]^+$，保留時間 = 1.90 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.72 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.15 (dd, 2H), 4.11 (s, 4H), 3.98 (s, 6H), 3.91 (s, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 4H), 2.41 – 2.26 (m, 6H), 1.89 – 1.76 (m, 2H).

實施例 134: (S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (14)

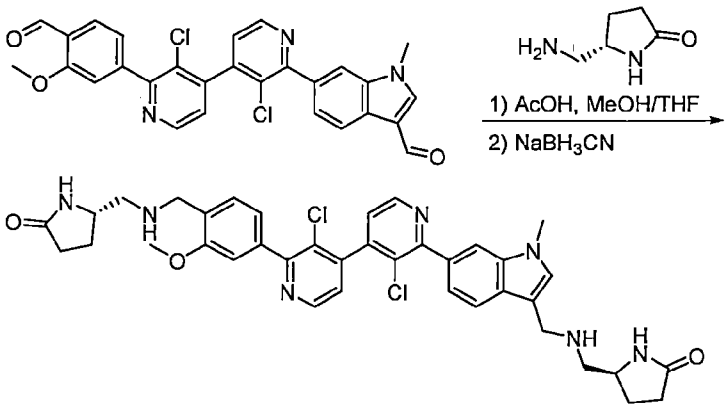


(a) 6-(3,3'-二氯-2'-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-甲醛



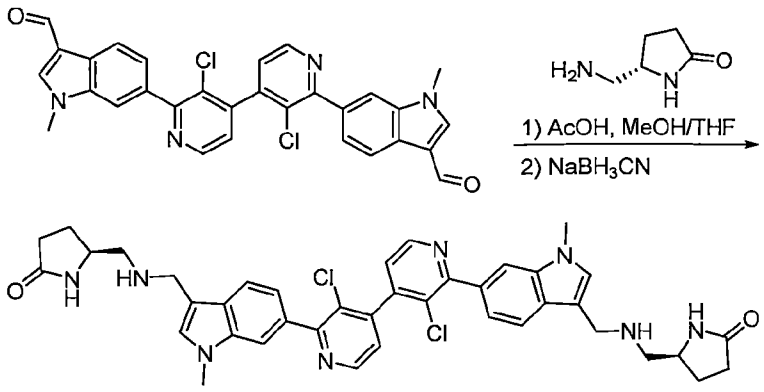
【0542】 將 $Pd(PPh_3)_4$（24 mg, 0.02 mmol）、碳酸鉀（42 mg, 0.31 mmol）、2,3-二氯-4-(2,3-二氯-4-吡啶基)吡啶（30 mg, 0.10 mmol）、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（29 mg, 0.11 mmol）、和 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吲哚-3-甲醛（32 mg, 0.11 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 2 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使混合物冷卻至室溫，用 3 mL 的水稀釋，並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並藉由快速層析法（SiO_2, 0-50% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供作為灰色固體的所期望的產物 6-[3-氯-4-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]-2-吡啶基]-1-甲基-吲哚-3-甲醛（27 mg, 51 %產率）。MS: *m/z* 實測值 516.1, 518.1 $[M+H]^+$。分離同二聚體產物：呈棕褐色固體的 6-[3-氯-4-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]-2-吡啶基]-1-甲基-吲哚-3-甲醛（8.60 mg, 15.6%產率, m/z 實測值 540 $[M+H]^+$），呈白色固體的 4-[3-氯-4-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯甲醛（6.00 mg, 11.9%產率, m/z 實測值 494 $[M+H]^+$）。

(b)(S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



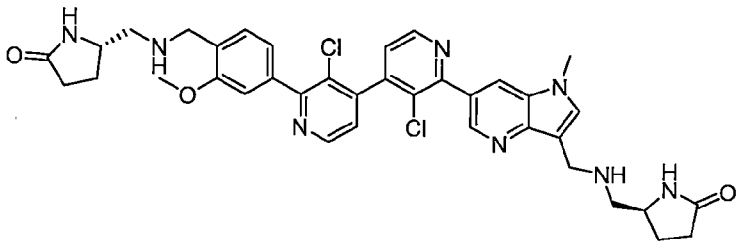
【0543】 將 6-[3-氯-4-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]-2-吡啶基]-1-甲基-吲哚-3-甲醛（27 mg, 0.05 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮 (18 mg, 0.16 mmol)、和乙酸（6 mg, 0.10 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（9.86 mg, 0.16 mmol）並在 25°C 下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋混合物並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(5S)-5-[[[4-[3-氯-4-[3-氯-2-[1-甲基-3-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]-甲胺基]-甲基]-吲哚-6-基]-4-吡啶基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（14 mg, 37 %產率）。LCMS: *m/z* 實測值 712.35, 714 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.95 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.70 (dd, 2H), 8.48 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.38 (d, 2H), 4.11 – 4.01 (m, 2H), 3.96 (s, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.09 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.42 – 2.25 (m, 6H), 1.92 – 1.78 (m, 2H).

實施例 135: (5S,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(1-甲基-1H-吲哚-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮) (15)



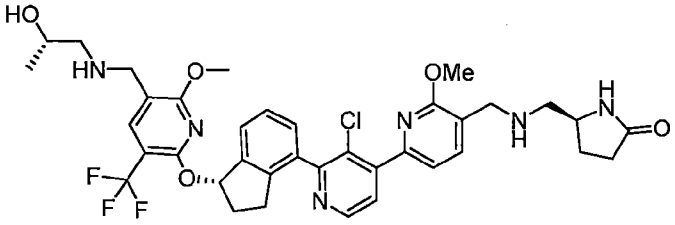
【0544】 將 6-[3-氯-4-[3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-吲哚-6-基)-4-吡啶基]-2-吡啶基]-1-甲基-吲哚-3-甲醛（9 mg, 0.02 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（(5 mg, 0.05 mmol）、和乙酸（2 mg, 0.03 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）並在 25°C 下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋混合物並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(5S)-5-[[[6-[3-氯-4-[3-氯-2-[1-甲基-3-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]吲哚-6-基]-4-吡啶基]-2-吡啶基]-1-甲基-吲哚-3-基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（7 mg, 50 %產率）。LCMS: *m/z* 實測值 736.6 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.01 min. (方法 C ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.68 (dd, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 4H), 7.37 (s, 2H), 4.22 – 4.04 (m, 4H), 3.93 – 3.82 (m, 8H), 2.88 (q, 4H), 2.38 – 2.21 (m, 6H), 1.88 – 1.74 (m, 2H).

實施例 136: (S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (16)

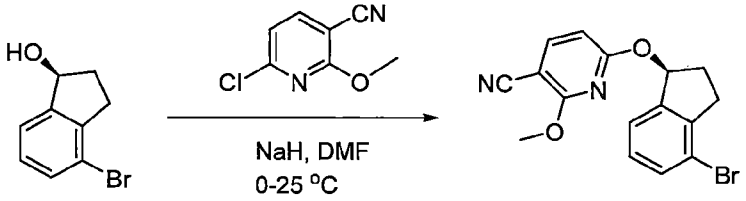


【0545】 以與關於化合物 **14** 描述的相同的方式，利用中間物 2,2',3,3'-四氯-4,4'-聯吡啶製備化合物。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LCMS: *m/z* 實測值 713.35, 715.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.89 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.77 (d, 2H), 8.71 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 4.44 – 4.27 (m, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 2H), 3.95 (d, 8H), 3.06 (qd, 2H), 2.87 (h, 2H), 2.42 – 2.28 (m, 6H), 1.92 – 1.77 (m, 2H).

實施例 137: (S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (128)



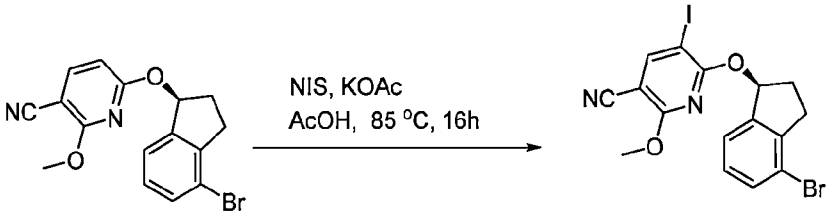
(a) (S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基菸鹼甲腈



【0546】 將氫化鈉（在油懸浮液中 60 %）（0.15 g, 3.86 mmol）懸浮在 6 mL 無水 DMF 中並將溶液冷卻至 0°C。在 2 分鐘內緩慢加入 (1S)-4-溴二氫茚-1-醇（0.63 g, 2.97 mmol）在 2 mL DMF 中的溶液。使所得的混合物溫熱至室溫並攪拌到 30 分鐘，然後冷卻回到 0°C。逐

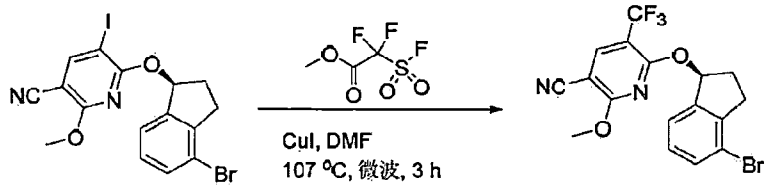
滴加入 3 ml DMF 中的 6-氯-2-甲氧基-吡啶-3-腈（500 mg, 2.97 mmol），然後將反應混合物溫熱至 25°C 並攪拌 3 小時。然後用 20 mL 的水稀釋混合物並用 EtOAc（3 x 20 mL）萃取。合併的有機萃取物用水（30 mL）、鹽水（30 mL）洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-10% EtOAc/己烷）純化殘留物以提供 6-[(1S)-4-溴二氫茚-1-基]氧-2-甲氧基-吡啶-3-腈（735 mg, 72 % 產率）。MS: *m/z* 實測值 345, 347 $[M+H]^+$.

(b) (S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-碘-2-甲氧基菸鹼甲腈



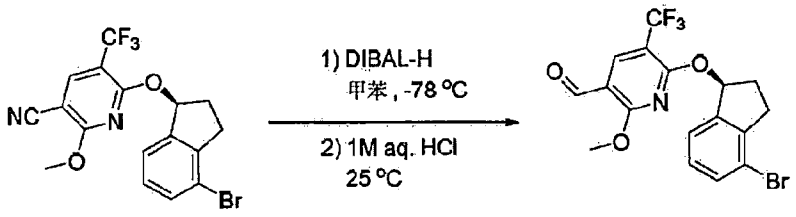
【0547】 將 6-[(1S)-4-溴二氫茚-1-基]氧-2-甲氧基-吡啶-3-腈（0.30 g, 0.87 mmol）、1-碘吡咯啶-2,5-二酮（0.22 g, 0.96 mmol）、和乙酸鉀（0.85 g, 8.69 mmol）懸浮在 6 mL 的乙酸中並在 85°C 下將混合物攪拌 16 小時。然後用 20 mL 的 EtOAc 和 20 mL 的水稀釋混合物。將溶液冷卻至 0°C 並緩慢加入 2 M NaOH 溶液，直到溶液達到約 pH 9。用 EtOAc（3 x 20 mL）萃取混合物並用鹽水洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-10% EtOAc/己烷）純化殘留物以提供 6-[(1S)-4-溴二氫茚-1-基]氧-5-碘-2-甲氧基-吡啶-3-腈（218 mg, 53 %產率）。MS: *m/z* 實測值 472 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.10 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.56 – 6.47 (m, 1H), 4.07 (d, 3H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.32 – 2.18 (m, 1H).

(c) (S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)-菸鹼甲腈



【0548】 在微波小瓶中，將 6-[(1S)-4-溴二氫茚-1-基]氧-5-碘-2-甲氧基-吡啶-3-腈（150 mg, 0.32 mmol）和碘化亞銅（90 mg, 0.47 mmol）懸浮在 4 mL 的 DMF 中。加入 2,2-二氟-2-氟磺醯基-乙酸甲酯（122 mg, 0.63 mmol），並用氮氣吹掃混合物 5 分鐘。然後將混合物經歷微波輻射，維持 107°C 的反應溫度 3 小時。將混合物冷卻至室溫，用 5 mL 的 EtOAc 稀釋，並通過過濾去除不溶的銅鹽。用水（3 x 10 mL）洗滌濾液並在減壓下濃縮有機溶液。藉由快速層析法（SiO_2, 0-10% EtOAc/己烷）純化殘留物以提供 6-[(1S)-4-溴二氫茚-1-基]氧-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-腈（84 mg, 64 %產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.63 (dd, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 1H), 2.26 (m, 1H).

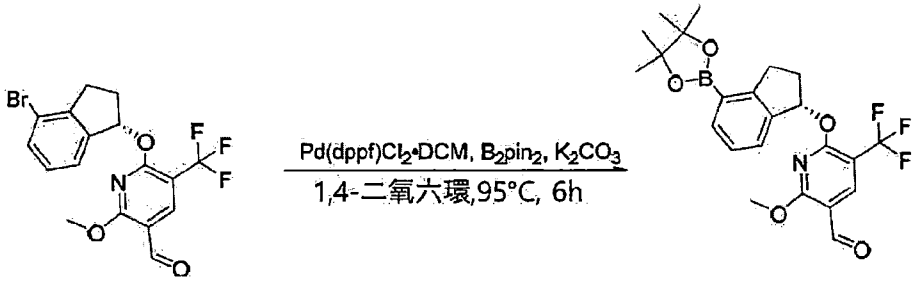
(d) (S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)-煙鹼醛



【0549】 在氮氣氛下將 6-[(1S)-4-溴二氫茚-1-基]氧-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-腈（84 mg, 0.20 mmol）溶解在 2 mL 的甲苯中，並將混合物冷卻至-78°C。在 15 分鐘內逐滴加入 DIBAL-H（0.41 ml, 0.41 mmol, 在亞甲基氯中 1 M）的溶液，然後將混合物溫熱至室溫並再攪拌 30 分鐘。隨後將混合物冷卻至 0°C 並加入 1 M 水性 HCl 與 MeOH（1:1 (*v*/*v*), 10 mL）的混合物以使反應猝滅。將所得的溶液溫

熱至室溫並劇烈攪拌 1 小時，然後用 EtOAc（10 mL）稀釋並用水性 2 M NaOH 溶液鹼化。用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取混合物並用鹽水（5 mL）進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，然後過濾並在減壓下濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-10% EtOAc/己烷）純化殘留物以提供 6-[(1S)-4-溴二氫茚-1-基]氧-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛（30 mg, 36 %產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.23 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.67 (t, 1H), 4.15 (d, 3H), 3.28 – 3.10 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 2.28 (m, 1H).

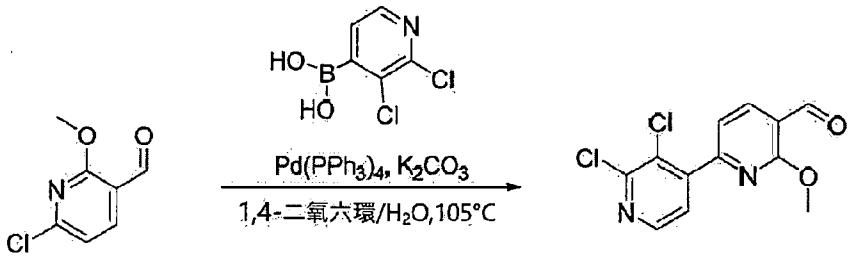
(e) (S)-2-甲氧基-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛



【0550】 在密封管中將 6-[(1S)-4-溴二氫茚-1-基]氧-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛（87 mg, 0.21 mmol）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（106 mg, 0.42 mmol）、1,1'-雙(聯苯基膦基)-二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（17 mg, 0.02 mmol）、和碳酸鉀（81 mg, 0.59 mmol）懸浮在 4 mL 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容器密封並在 95°C 下加熱 6 小時。然後使混合物冷卻至室溫並通過 CELITE® 過濾。在減壓下濃縮濾液並藉由快速層析法（SiO_2, 0-10% EtOAc/己烷）純化殘留物以提供 2-甲氧基-6-[(1S)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)二氫茚-1-基]氧-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛（80 mg, 83 %產率）。MS: *m/z* 實測值 464 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.22 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.23 (d,

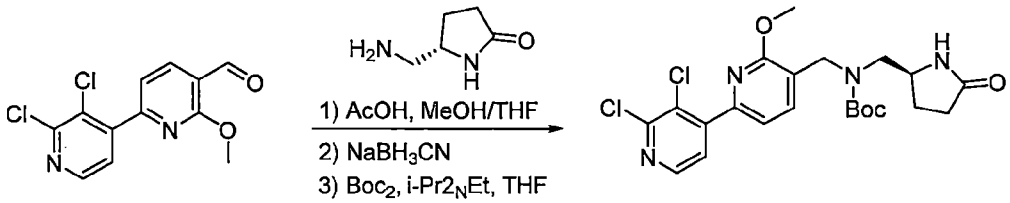
1H), 6.62 (dd, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.21 – 3.08 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.31 – 2.10 (m, 1H), 1.34 (s, 12H).

(f) 2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛



【0551】 將 $Pd(PPh_3)_4$（0.24 g, 0.21 mmol）、6-氯-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（0.72 g, 4.17 mmol）、碳酸鉀（0.86 g, 6.26 mmol）、和（2,3-二氯-4-吡啶基)硼酸（0.40 g, 2.09 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1 (*v*/*v*), 10 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使混合物冷卻至室溫，用 20 mL 的水稀釋，並用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並藉由快速層析法（SiO_2, 0-30% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供 N-[2-[3-[3-[5-[[三級丁氧基羰基-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-氯-苯基]-5,6,7,8-四氫喹啉-5-基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（186 mg, 32 %產率）。MS: *m/z* 實測值 283, 285 $[M+H]^+$.

(g) (S)-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-甲基)-((5-側氧基吡咯啶-2-基)-甲基)-胺基甲酸三級丁酯

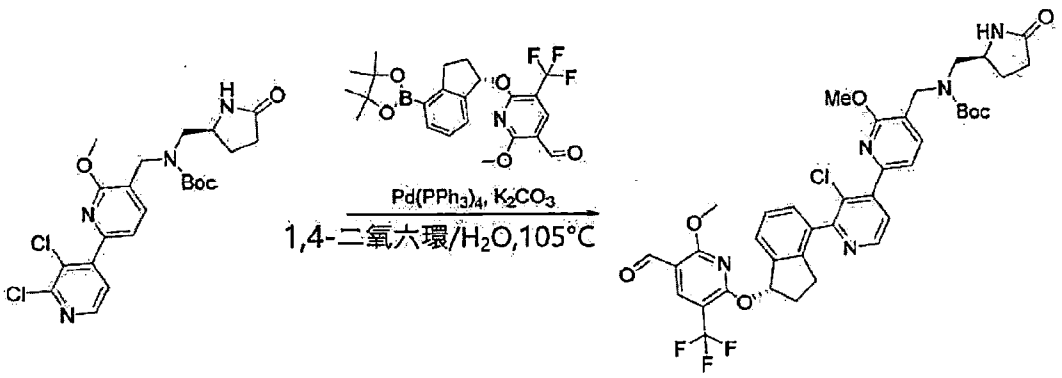


【0552】 將 6-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（186 mg, 0.66 mmol）、乙酸（39 mg, 0.66 mmol）、和(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮(113 mg, 0.99 mmol 溶解在 MeOH/THF（1:1 (*v*/*v*), 5

mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（83 mg, 1.31 mmol）並在 25°C 下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（10 mL）稀釋混合物並用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供(5S)-5-[[[6-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮（250 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 381, 383 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

【0553】 將(5S)-5-[[[6-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲氧基-3-吡啶基]-甲胺基]-甲基]吡咯啶-2-酮（0.25 g, 0.66 mmol, 粗製的）和 *N,N*-二異丙基乙胺（0.23 ml, 1.31 mmol）溶解在 5 mL 的 THF 中，然後逐部分加入二碳酸二三級丁酯（0.22 g, 0.98 mmol）。在室溫下攪拌所得的混合物 4 小時。將 EtOAc（15 ml）加入到反應混合物中並用飽和水性 $NaHCO_3$ 溶液（10 mL × 2）和鹽水（10 mL × 2）洗滌所得的溶液。在減壓下濃縮有機相並藉由快速層析法（SiO_2, 0-5% MeOH/DCM）純化殘留物以提供 N-[[6-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（0.30 g, 96 %產率）。MS: *m/z* 實測值 481, 483 $[M+H]^+$.

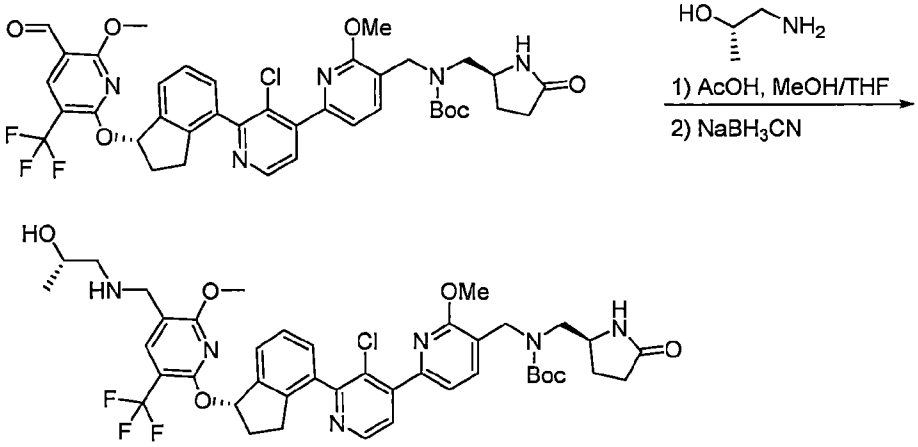
(h) ((3'-氯-2'-((S)-1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0554】 將 $Pd(PPh_3)_4$（24 mg, 0.02 mmol）、碳酸鉀（43 mg,

0.31 mmol）、2-甲氧基-6-[(1S)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)二氫茚-1-基]氧-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛(48 mg, 0.10 mmol)、和 N-[[6-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（75 mg, 0.16 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1 (*v*/*v*), 2 mL）中，並在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使混合物冷卻至室溫，用 10 mL 的水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並藉由快速層析法（SiO_2, 0-4% MeOH/DCM）純化殘留物以提供 N-[[6-[3-氯-2-[(1S)-1-[[5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]二氫茚-4-基]-4-吡啶基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（45 mg, 56 %產率）。MS: *m/z* 實測值 782, 784 $[M+H]^+$.

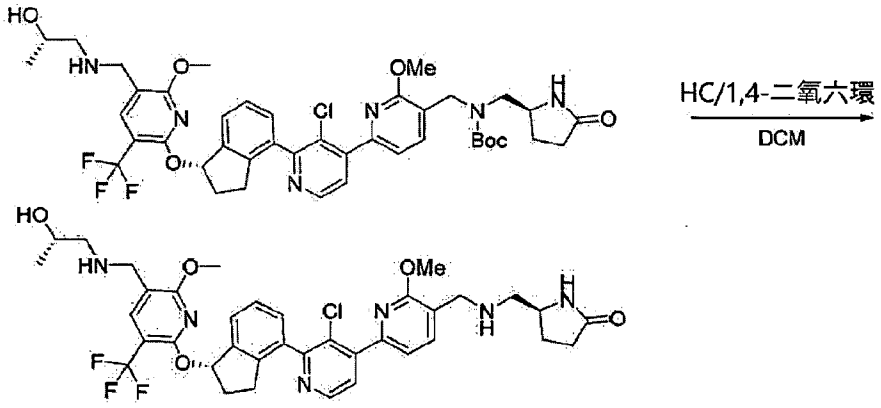
(i) ((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0555】 將 N-[[6-[3-氯-2-[(1S)-1-[[5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]二氫茚-4-基]-4-吡啶基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（15 mg, 0.02 mmol）、乙酸（2 mg, 0.04 mmol）、和(2S)-1-胺基丙烷-2-醇（4 mg, 0.06 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1 (*v*/*v*), 1 mL）中並在 25°C

下攪拌所得的溶液 6 小時。加入氰基硼氫化鈉（2 mg, 0.04 mmol）並在 25°C 下攪拌所得的混合物 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋混合物並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供呈黃色油狀物的 N-[[6-[3-氯-2-[(1S)-1-[[5-[[[(2S)-2-羥丙基]胺基]甲基]-6-甲氧基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]二氫茚-4-基]-4-吡啶基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（16 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 841, 843 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

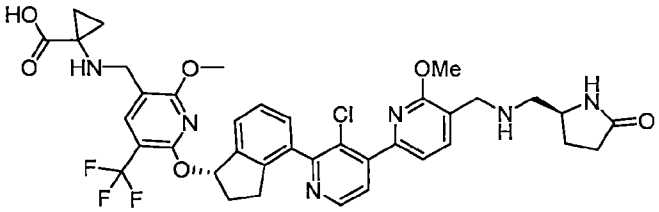
(j) (S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0556】 將 N-[[6-[3-氯-2-[(1S)-1-[[5-[[[(2S)-2-羥丙基]胺基]甲基]-6-甲氧基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]二氫茚-4-基]-4-吡啶基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（16 mg, 0.02 mmol, 粗製的）溶解在 1 mL MeOH 並加入 1,4-二氧六環（19 μL, 0.08 mmol）中的 4 M HCl 溶液。在室溫下將混合物攪拌 1 小時並在減壓下去除溶劑。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(5S)-5-[[[6-[3-氯-2-[(1S)-1-[[5-[[[(2S)-2-羥丙基]胺基]甲基]-6-甲氧基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧]二氫茚-4-基]-4-吡啶基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]甲基]吡咯啶-2-酮

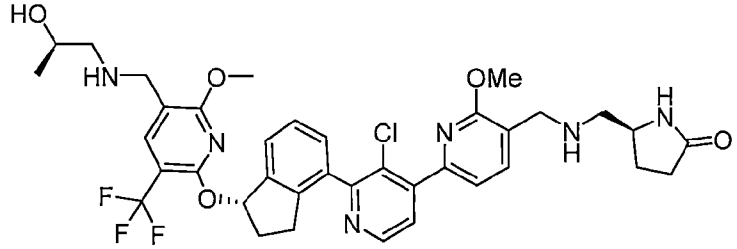
（8 mg, 56 %產率）LCMS: *m/z* 實測值 741, 744 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.28 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 4.21 (d, 2H), 4.17 (t, 3H), 4.05 (t, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.14 – 2.97 (m, 2H), 2.92 – 2.70 (m, 5H), 2.35 (d, 4H), 1.84 (s, 1H), 1.24 (d, 3H).

實施例 138: 1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-胺基)-甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸 (129)



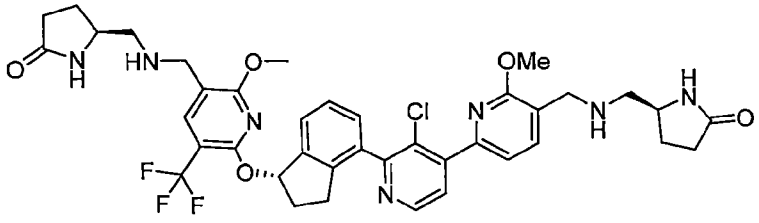
【0557】 以與關於化合物 **128** 描述的類似的方式，利用中間物((3'-氯-2'-((S)-1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯製備 1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-胺基)-甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸。用 1-胺基環丙烷-1-羧酸代替(S)-1-胺基丙烷-2-醇。LCMS: *m/z* 實測值 767, 769 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.30 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.91 (d, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.89 – 2.66 (m, 4H), 2.38 – 2.14 (m, 4H), 1.84 (s, 1H), 1.39 (s, 2H), 1.18 (s, 2H).

實施例 139: (S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (165)



【0558】 以與關於化合物 **128** 描述的類似的方式，利用中間物((3'-氯-2'-((S)-1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯製備(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。用(R)-1-胺基丙烷-2-醇代替(S)-1-胺基丙烷-2-醇。LCMS: *m/z* 實測值 741, 743 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.27 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, 3H), 6.71 (s, 1H), 4.18 (d, 5H), 4.04 (s, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.03 (d, 2H), 2.80 (d, 5H), 2.28 (d, 4H), 1.84 (s, 1H), 1.24 (s, 3H).

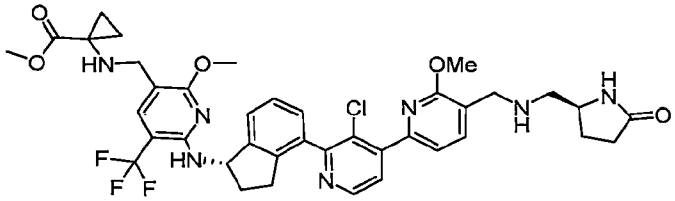
實施例 140: (S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (166)



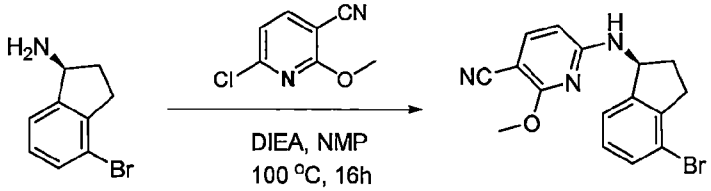
【0559】 以與關於化合物 **128** 描述的類似的方式，利用中間物

((3'-氯-2'-((S)-1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯製備(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。用(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮代替(S)-1-胺基丙烷-2-醇。MS: *m/z* 實測值 780, 782 $[M+H]^+$, LC 保留時間 = 2.25 min. (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (dd, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.13 (d, 3H), 4.06 (d, 3H), 3.98 (d, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.94 – 2.68 (m, 6H), 2.35 (q, 6H), 2.22 (s, 1H), 1.85 (t, 2H).

實施例 141: 1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸甲酯 (149)



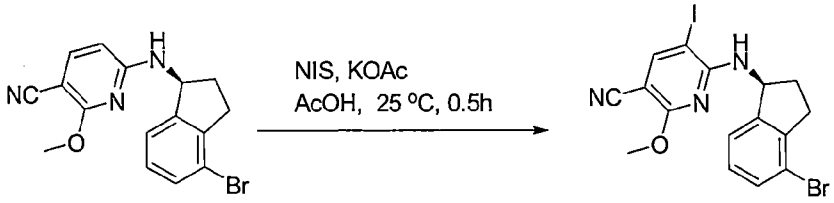
(a) (S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基菸鹼甲腈



【0560】 將(1S)-4-溴二氫茚-1-胺;鹽酸化物（0.60 g, 2.41 mmol）、6-氯-2-甲氧基-吡啶-3-腈（0.41 g, 2.41 mmol）、和 *N,N*-二異丙基乙胺(624 mg, 4.83 mmol)懸浮在 10 mL 的 NMP 中並在 100°C 下將混合物攪拌 16 小時。使混合物冷卻至室溫，用 30 ml EtOAc 稀釋

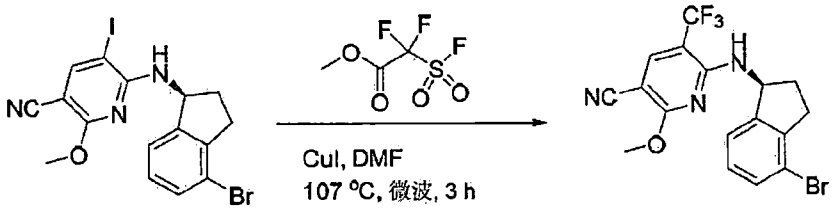
並用水（2 x 30mL）、鹽水（2 x 20 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-30% EtOAc/己烷）純化殘留物以提供 6-[[(1S)-4-溴二氫茚-1-基]胺基]-2-甲氧基-吡啶-3-腈（224 mg, 27 %產率）。MS: *m/z* 實測值 344, 346 $[M+H]^+$.

(b) (S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-5-碘-2-甲氧基菸鹼甲腈



【0561】 將 6-[[(1S)-4-溴二氫茚-1-基]胺基]-2-甲氧基-吡啶-3-腈（0.22 g, 0.65 mmol）、1-碘吡咯啶-2,5-二酮（0.16 g, 0.72 mmol）、和乙酸鉀（0.64 g, 6.51 mmol）懸浮在 4 ml 的乙酸中並在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。然後用 50 mL 的水稀釋混合物並通過過濾收集沉澱物。進一步用水（2 x 50 mL）洗滌濾餅，然後乾燥以提供 6-[[(1S)-4-溴二氫茚-1-基]胺基]-5-碘-2-甲氧基-吡啶-3-腈（0.29 g, 95 %產率）。MS: *m/z* 實測值 470, 472 $[M+H]^+$.

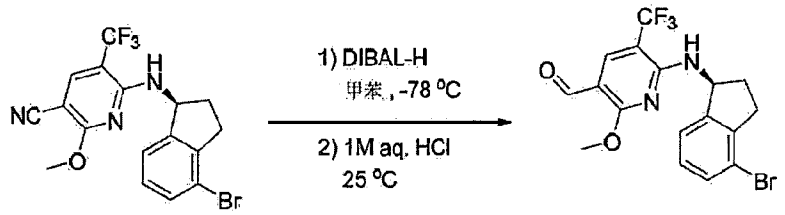
(c) (S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)-菸鹼甲腈



【0562】 在微波小瓶中將 6-[[(1S)-4-溴二氫茚-1-基]胺基]-5-碘-2-甲氧基-吡啶-3-腈（0.29 g, 0.61 mmol）和碘化亞銅（0.18 g, 0.92 mmol）懸浮在 8 mL DMF 中。加入 2,2-二氟-2-氟磺醯基-乙酸甲酯（0.24 g, 1.23 mmol），並用氮氣吹掃混合物 5 分鐘。然後使混合物經歷維持 107°C 的反應溫度的微波輻射 3 小時。使混合物冷卻至室溫，用 10 mL 的 EtOAc 稀釋，並通過過濾去除不溶的銅鹽。用水（3 x 20

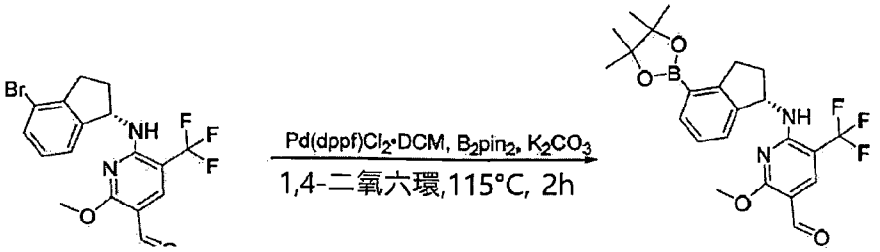
mL）洗滌濾液並在減壓下濃縮有機溶液。藉由快速層析法（SiO_2, 0-10% EtOAc/己烷）純化殘留物以提供 6-[[(1S)-4-溴二氫茚-1-基]胺基]-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-腈（235 mg, 93 %產率）。MS: *m/z* 實測值 412, 414 $[M+H]^+$.

(d) (S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)-煙鹼醛



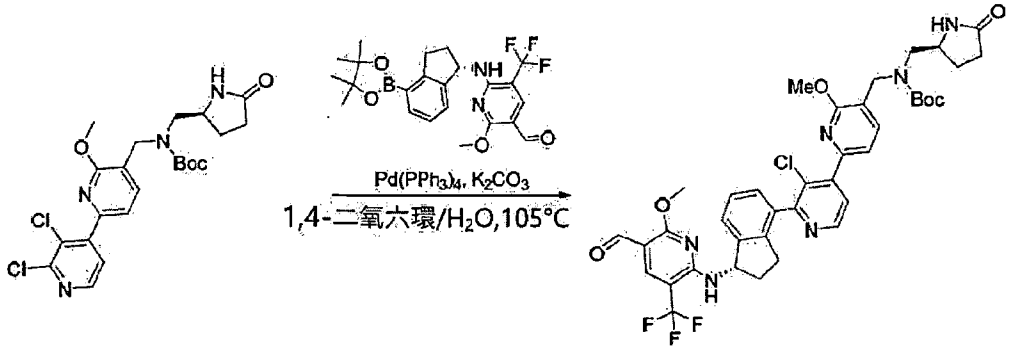
【0563】 在氮氣氛下將 6-[[(1S)-4-溴二氫茚-1-基]-胺基]-2-甲氧基-5-(三氟甲基)-吡啶-3-腈（0.24 g, 0.57 mmol）溶解在 5 mL 的甲苯中並將溶液冷卻至-78°C。在 15 分鐘內逐滴加入 DIBAL-H（1.14 ml, 1.14 mmol, 在亞甲基氯中 1 M）的溶液，然後使反應溫熱至室溫並再攪拌 30 分鐘。隨後將混合物冷卻至 0°C 並加入 1 M 水性 HCl 與 MeOH（1:1 (*v/v*), 10 mL）的混合物以使反應猝滅。將所得的溶液溫熱至室溫並劇烈攪拌 1 小時，然後用 EtOAc（10 mL）稀釋並用水性 2 M NaOH 溶液鹼化。然後用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取混合物並用鹽水（10 mL）進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，然後過濾並在減壓下濃縮。藉由快速層析法（SiO_2, 0-10% EtOAc/己烷）純化殘留物以提供 6-[[(1S)-4-溴二氫茚-1-基]胺基]-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛（97 mg, 41 %產率）。MS: m/z 實測值 415, 417 $[M+H]^+$.

(e) (S)-2-甲氧基-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛



【0564】 在密封管中將 6-[[(1S)-4-溴二氫茚-1-基]胺基]-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛（30 mg, 0.07 mmol）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(37 mg, 0.14 mmol)、1,1'-雙(聯苯基膦基)-二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（6 mg, 0.01 mmol）、和碳酸鉀（28 mg, 0.20 mmol）懸浮在 2 mL 的 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容器密封並在微波中於 115°C 下加熱 2 小時。使反應冷卻至室溫並通過 CELITE®過濾混合物。在減壓下濃縮濾液並藉由快速層析法（SiO_2, 0-10% EtOAc/己烷）純化殘留物以提供 2-甲氧基-6-[[(1S)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)二氫茚-1-基]胺基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛（21 mg, 63 %產率）。MS: m/z 實測值 463 $[M+H]^+$.

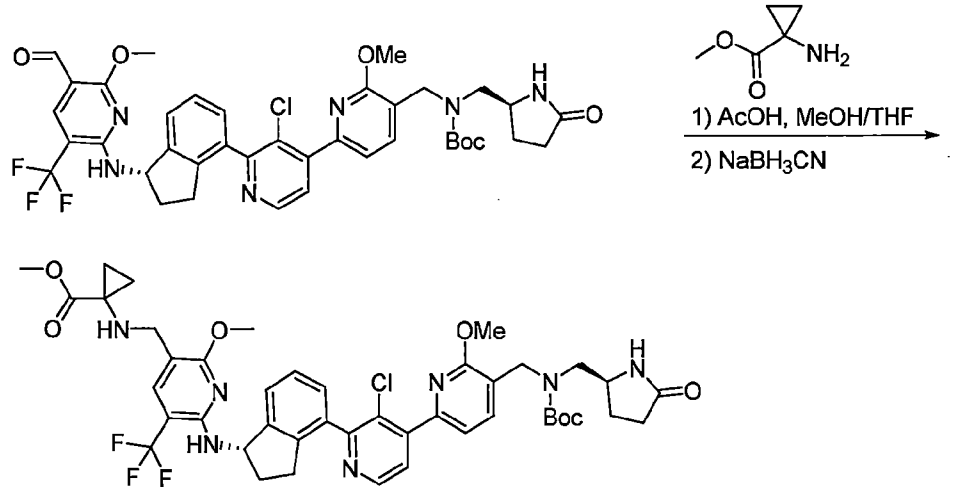
(f) ((3'-氯-2'-((S)-1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)-吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0565】 將 $Pd(PPh_3)_4$（15 mg, 0.01 mmol）、碳酸鉀（26 mg, 0.19 mmol）、2-甲氧基-6-[[(1S)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)二氫茚-1-基]胺基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛（29 mg, 0.06

mmol）、和 N-[[6-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（45 mg, 0.09 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1 (*v*/*v*), 2 mL），然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使混合物冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並藉由快速層析法（SiO_2, 0-4% MeOH/亞甲基氯）純化殘留物以提供 N-[[6-[3-氯-2-[(1S)-1-[[5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]胺基]二氫茚-4-基]-4-吡啶基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（25 mg, 51 %產率）。MS: *m/z* 實測值 781, 783 $[M+H]^+$.

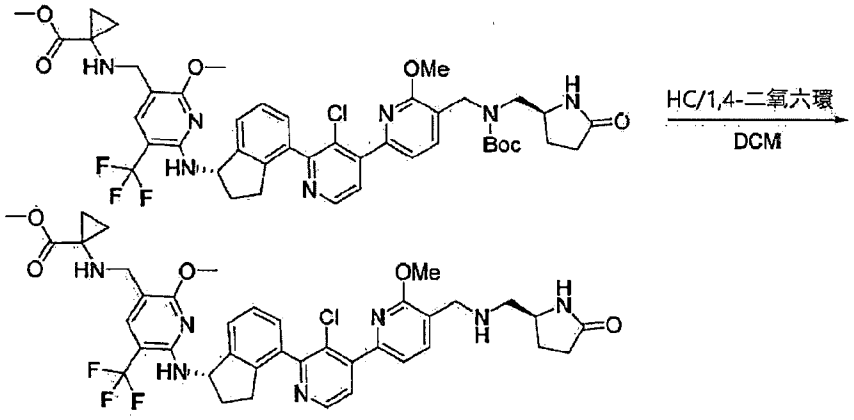
(g) 1-(((6-(((S)-4-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸甲酯



【0566】 將 N-[[6-[3-氯-2-[(1S)-1-[[5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]胺基]二氫茚-4-基]-4-吡啶基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（25 mg, 0.03 mmol）、乙酸（2 mg, 0.03 mmol）、和 1-胺基環丙烷羧酸甲酯（15 mg, 0.10 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1 (*v*/*v*), 1 mL）中，然後在 25°C 下將溶液攪拌 16 小時。加入氰基硼氫化鈉（4 mg, 0.06

mmol）並在 25°C 下攪拌所得的混合物 3 小時。隨後用水（2 mL）稀釋混合物並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供呈黃色油狀物的 1-[[6-[[(1S)-4-[4-[5-[[三級丁氧基羰基-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-3-氯-2-吡啶基]二氫茚-1-基]胺基]-2-甲氧基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲胺基]環丙烷羧酸甲酯（32 mg，粗製的）。MS: m/z 實測值 880, 882 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

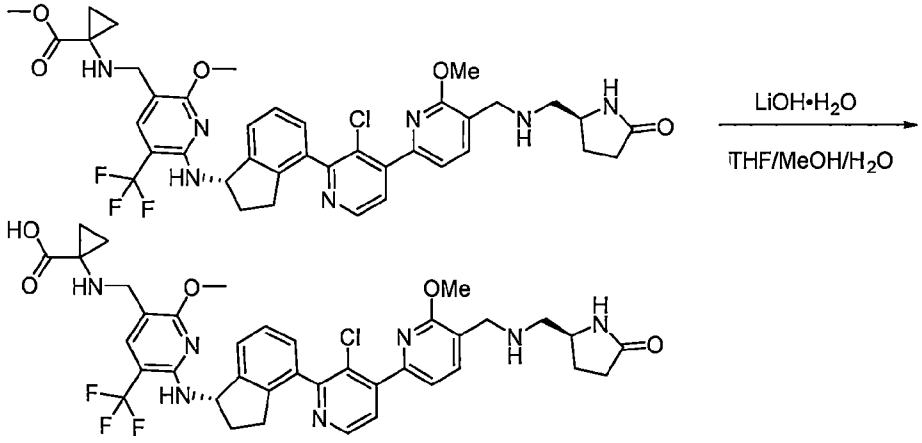
(h) 1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)-甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸甲酯



【0567】 將 1-[[6-[[(1S)-4-[4-[5-[[三級丁氧基羰基-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-3-氯-2-吡啶基]二氫茚-1-基]胺基]-2-甲氧基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲胺基]環丙烷羧酸甲酯（32 mg, 0.02 mmol, 粗製的）溶解在 1 mL MeOH 中並加入 1,4-二氧六環（19 μL, 0.08 mmol）中的 4 M HCl 溶液。在室溫下將混合物攪拌 1 h 並在減壓下去除溶劑。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供 1-[[6-[[(1S)-4-[3-氯-4-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]-2-吡啶基]二氫茚-1-基]胺基]-2-甲氧基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲胺基]-環丙烷羧酸甲酯（5 mg, 35 %產率）（甲

酸鹽）MS: *m/z* 實測值 780, 782 $[M+H]^+$, LC 保留時間 = 2.40 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 5.86 (q, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (t, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.83 (dd, 2H), 2.67 (m, 3H), 2.37 – 2.22 (m, 3H), 2.11 – 1.98 (m, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 1H), 1.24 (q, 2H), 1.03 (q, 2H).

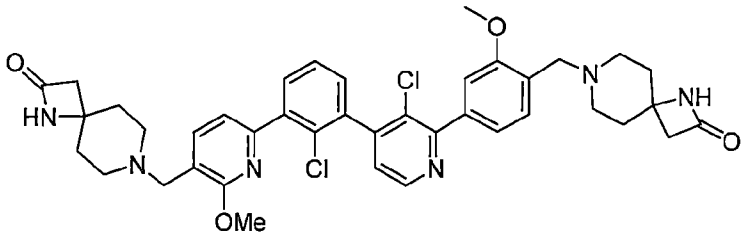
實施例 142: 1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸 (164)



【0568】 將 1-[[6-[[(1S)-4-[3-氯-4-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]-2-吡啶基]二氫茚-1-基]胺基]-2-甲氧基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲胺基]環丙烷羧酸甲酯（3 mg, 0.004 mmol）溶解在 THF/MeOH/水（3:1:1, 0.5 mL）中並加入一水合氫氧化鋰（1 mg, 0.02 mmol）。在室溫下將反應攪拌 16 小時並在減壓下去除溶劑。通過逆相 HPLC 純化粗材料以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-[[6-[[(1S)-4-[3-氯-4-[6-甲氧基-5-[[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲胺基]甲基]-2-吡啶基]-2-吡啶基]二氫茚-1-基]胺基]-2-甲氧基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲胺基]環丙烷羧酸（1.6 mg, 54 %產率）MS:

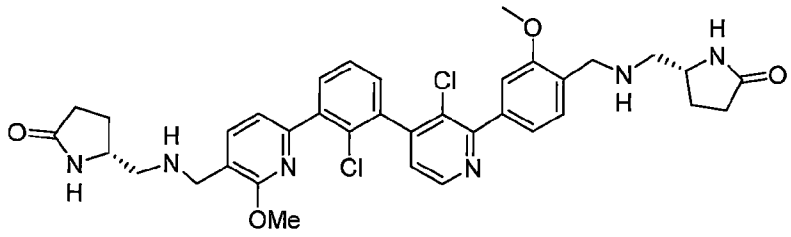
m/z 實測值 766, 768 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.30 min (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.73 – 7.65 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (s, 3H), 6.13 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.03 (t, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.83 (d, 2H), 2.76 – 2.57 (m, 3H), 2.39 – 2.21 (m, 3H), 2.16 – 2.00 (m, 1H), 1.81 (d, 1H), 1.33 (s, 2H), 1.11 (s, 2H).

實施例 143: 7-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((2-側氧基-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-酮 (353)



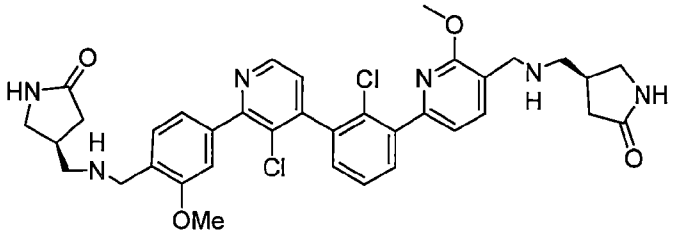
【0569】 以與關於實施例 11 描述的類似的方式，在步驟(b)中用1,7-二氮雜螺[3.5]-壬烷-2-酮代替(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備7-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((2-側氧基-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-酮。獲得呈白色固體(甲酸鹽)的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 741, 743 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.08 min (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.00 (t, 3H), 3.94 (d, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.01 (s, 4H), 2.75 (d, 4H), 2.69 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.98 (s, 4H), 1.89 (s, 4H).

實施例 144: (R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (354)



【0570】 以與關於實施例 11 描述的類似的方式，在步驟(b)中用(5R)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮代替(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。獲得呈白色固體(甲酸鹽)的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 689, 691 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.01 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.67 – 8.62 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.43 – 7.40 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.18 (d, 2H), 4.03 (d, 3H), 3.97 (t, 6H), 3.91 (d, 1H), 3.02 (d, 2H), 2.92 – 2.78 (m, 2H), 2.43 – 2.27 (m, 6H), 1.85 (s, 2H).

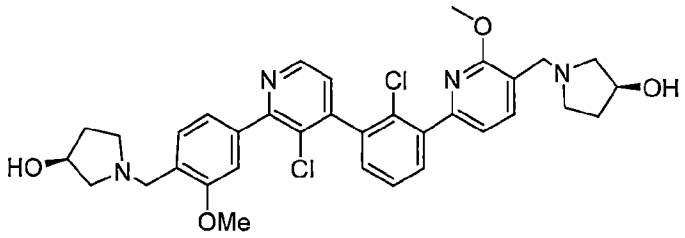
實施例 145: (S)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (405)



【0571】 以與關於實施例 11 描述的類似的方式，在步驟(b)中用(S)-4-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮代替(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備(S)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 689, 691 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.98 min (方法 C). ^{1}H NMR

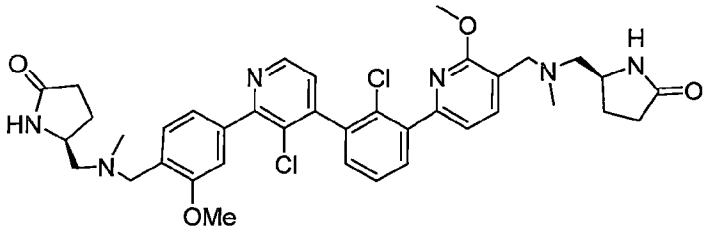
(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (dd, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (dd, 2H), 4.24 (d, 2H), 4.05 (d, 5H), 3.98 (d, 3H), 3.64 – 3.53 (m, 2H), 3.20 – 3.10 (m, 4H), 2.97 (d, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.26 – 2.13 (m, 2H).

實施例 146: (S)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((S)-3-hydroxy 吡咯啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇 (435)



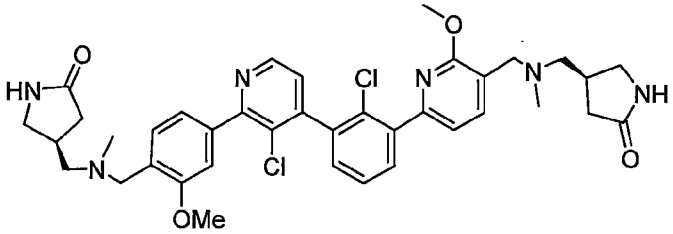
【0572】 以與關於實施例 11 描述的類似的方式，在步驟(b)中用(3S)-3-甲基吡咯啶代替(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備(S)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 635, 637 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.07 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.68 – 8.61 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.08 – 4.01 (m, 5H), 4.00 – 3.96 (m, 3H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 3.34 (d, 2H), 3.15 (t, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.88 (d, 1H), 2.33 – 2.15 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.88 (d, 1H).

實施例 147: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (472)



【0573】 以與關於實施例 11 步驟(b)描述的類似的方式，通過先使 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛與(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮反應，之後與甲醛反應（1 鍋反應）來製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 717, 719 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.04 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 4.02 – 3.93 (m, 5H), 3.92 (d, 3H), 3.80 (d, 1H), 3.73 – 3.61 (m, 2H), 3.54 (d, 1H), 2.68 – 2.45 (m, 4H), 2.39 – 2.21 (m, 12H), 1.78 (d, 2H).

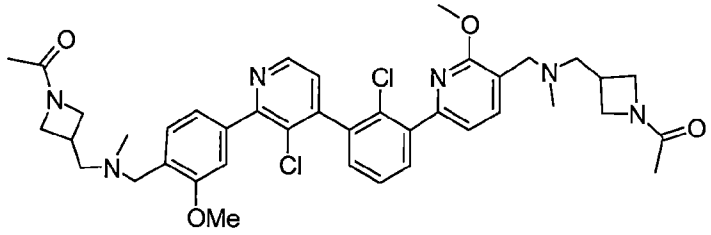
實施例 148: (R)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (473)



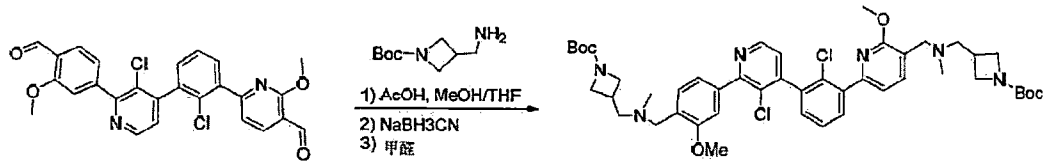
【0574】 以與關於實施例 11 步驟(b)描述的類似的方式，通過先使 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛與(4S)-4-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮反應，之後與甲醛反應（1 鍋反應）來製備(R)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基

吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。獲得呈白色固體(甲酸鹽)的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 717, 719 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.00 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.00 (t, 3H), 3.96 (d, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.55 (dd, 2H), 3.15 (d, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.92 – 2.80 (m, 1H), 2.66 – 2.44 (m, 7H), 2.35 (s, 3H), 2.24 – 2.10 (m, 2H).

實施例 149: 1-(3-((((6-(3-(2-(4-((((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)四氫吖唉-1-基)乙烷-1-酮 (499)



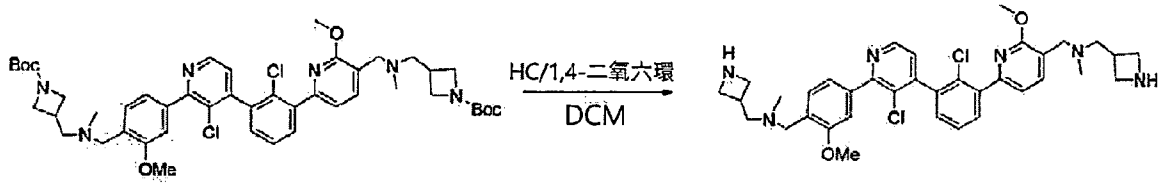
(a) 3-((((6-(3-(2-(4-((((1-(三級丁氧基羰基)四氫吖唉-3-基)-甲基)(甲基)胺基)-甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)四氫吖唉-1-羧酸三級丁酯



【0575】 將 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（40 mg, 0.08 mmol）、乙酸（10 mg, 0.16 mmol）、和 3-(胺基甲基)四氫吖唉-1-羧酸三級丁酯（39 mg, 0.21 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 2 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（8 mg, 0.13 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。然後加入甲醛（37% 水溶液）（0.03 ml, 0.32 mmol）並在室溫下攪拌所得的混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應並使

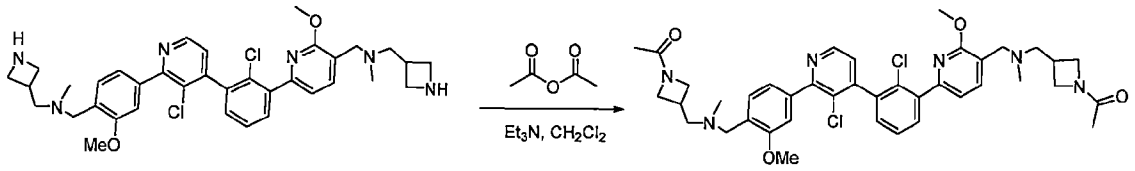
殘留物懸浮在 5 mL 水中，然後用二氯甲烷（3 x 3 mL）萃取。合併的有機物經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供呈白色泡沫的 3-((((6-(3-(2-(4-((((1-(三級丁氧基羰基)四氫吖唉-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)四氫吖唉-1-羧酸三級丁酯(70 mg, 粗製的)。MS: *m/z* 實測值 861, 863 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

(b) 1-(四氫吖唉-3-基)-N-((6-(3-(2-(4-(((四氫吖唉-3-基甲基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-N-甲基甲胺



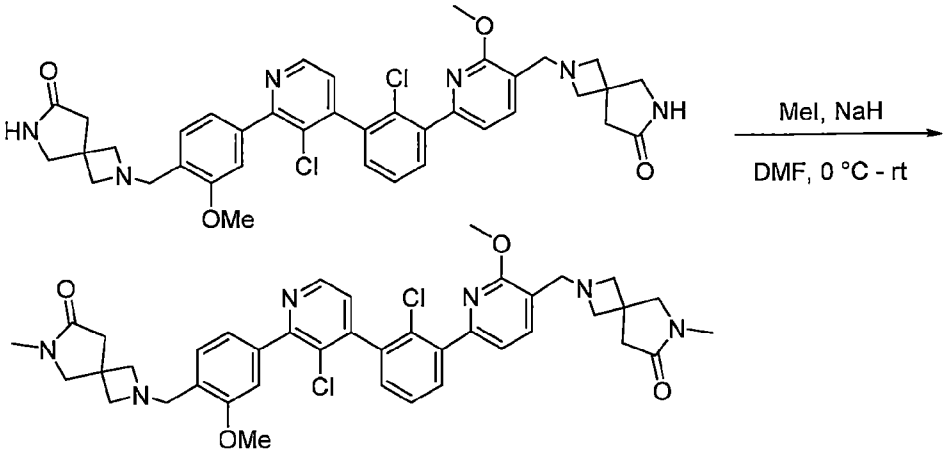
【0576】 將 3-((((6-(3-(2-(4-((((1-(三級丁氧基羰基)四氫吖唉-3-基)-甲基)(甲基)-胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)四氫吖唉-1-羧酸三級丁酯（70 mg, 0.08 mmol, 粗製的）溶解在 1 mL MeOH 中並加入 1,4-二氧六環中的 4M HCl 溶液（81 μL, 0.32 mmol）。在室溫下攪拌反應 60 分鐘並在減壓下去除溶劑以提供呈黃色油狀物的 N-(四氫吖唉-3-基甲基)-1-[4-[4-[3-[5-[[四氫吖唉-3-基甲基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]-N-甲基-甲胺（53 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 661, 663 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

(c) 1-(3-((((6-(3-(2-(4-((((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)四氫吖唉-1-基)乙烷-1-酮



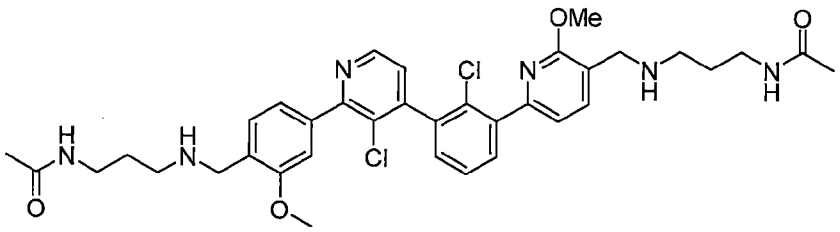
【0577】 將 N-(四氫吖唉-3-基甲基)-1-[4-[4-[3-[5-[[四氫吖唉-3-yl甲基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]-N-甲基-甲胺（53 mg, 0.08 mmol, 粗製的）和三乙胺（40.mg, 0.40 mmol）懸浮在 2 mL 二氯甲烷中，然後將溶液冷卻至 0℃。在 2 分鐘內逐滴加入乙酸酐（41 mg, 0.40 mmol），然後將所得的混合物溫熱至室溫並攪拌 18 小時。用水（7 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取溶液。在減壓下濃縮合併的有機物並通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供作為白色粉末（甲酸鹽）的 1-(3-((((6-(3-(2-(4-((((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)四氫吖唉-1-基)乙烷-1-酮（17 mg, 28 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 745, 747 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.09 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.54 (dd, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.20 – 4.05 (m, 4H), 4.01 (d, 3H), 3.97 (d, 4H), 3.89 (dd, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.75 – 3.69 (m, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 3.27 (d, 2H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 3.06 – 2.95 (m, 1H), 2.90 (d, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.84 (d, 6H).

實施例 150: 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-甲基-7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-6-甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (571)



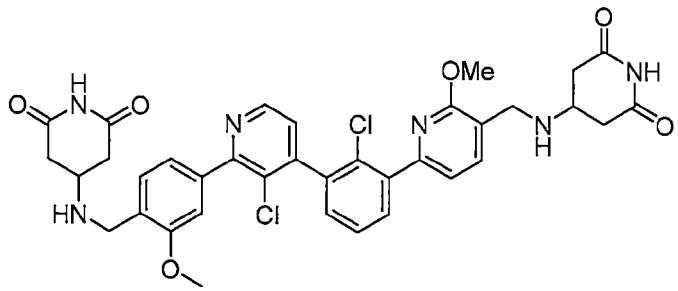
【0578】 將 2-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[(6-側氧基-2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮（實施例 2）（25 mg, 0.04 mmol）溶解在 1 mL DMF 中並將溶液冷卻至 0℃。加入氫化鈉（在礦物油中的 60%分散液）（15 mg, 0.14 mmol），並將溶液攪拌 30 分鐘。隨後加入碘甲烷（11 mg, 0.08 mmol）並在室溫下攪拌反應 3 小時。用 3 mL 水稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物，並通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供作為白色粉末（甲酸鹽）的 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-甲基-7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-6-甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（6 mg, 23 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 741, 743 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.13 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.09 – 4.03 (m, 3H), 4.03 – 4.00 (m, 4H), 3.97 (d, 5H), 3.73 (dd, 6H), 3.67 (s, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.76 (s, 2H), 2.70 (s, 2H).

實施例 151: N-(3-(((6-(3-(2-(4-(((3-乙醯胺基丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙基)乙醯胺 (358)



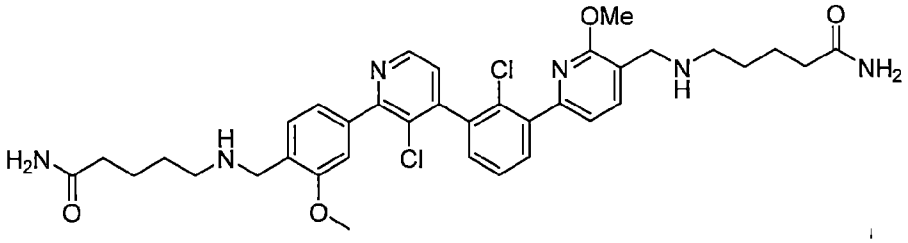
【0579】 以類似於實施例 11 的方式，在步驟(b)中用 N-(3-胺基丙基)乙醯胺代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備 N-(3-(((6-(3-(2-(4-(((3-乙醯胺基丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙基)乙醯胺。MS: m/z 實測值 693 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.67 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.58 – 7.25 (m, 7H), 4.20 (s, 2H), 4.05 (d, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.25 – 3.20 (m, 3H), 2.96 (m, 4H), 1.92 (d, 8H), 1.88 – 1.77 (m, 3H).

實施例 152: 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,6-二側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2,6-二酮 (359)



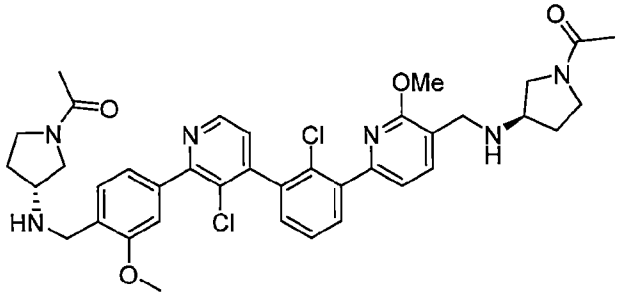
【0580】 以類似於實施例 11 的方式，在步驟(b)中用 4-胺基哌啶-2,6-二酮代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,6-二側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2,6-二酮。MS: m/z 實測值 717 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.60 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.22 (d, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (d, 5H), 3.80 (s, 2H), 2.79 (dd, 5H), 2.58 (dd, 5H).

實施例 153: 5-(((6-(3-(2-(4-(((5-胺基-5-側氧基戊基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)戊醯烷 (373)



【0581】 以類似於實施例 11 的方式，在步驟(b)中用 5-胺基戊醯烷代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備 5-(((6-(3-(2-(4-(((5-胺基-5-側氧基戊基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)戊醯烷。MS: m/z 實測值 693 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.64 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (d, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.57 – 7.23 (m, 7H), 4.17 (s, 3H), 4.01 (d, 5H), 3.94 (s, 3H), 2.97 (t, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.29 – 2.19 (m, 4H), 1.66 (q, 4H), 1.25 (s, 2H).

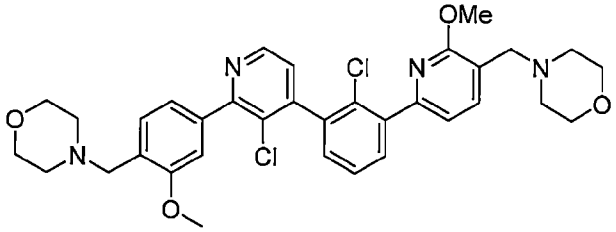
實施例 154: 1-((R)-3-(((6-(3-(2-(4-((((R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-1-基)乙烷-1-酮 (374)



【0582】 以類似於實施例 11 的方式，在步驟(b)中用(R)-1-(3-胺基吡咯啶-1-基)乙烷-1-酮代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備 1-((R)-3-(((6-(3-(2-(4-((((R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡

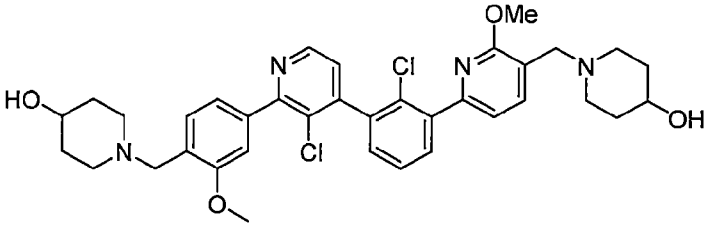
咯啶-1-基)乙烷-1-酮。MS: m/z 實測值 717 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.64 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 3H), 7.30 – 7.19 (m, 3H), 4.02 – 3.88 (m, 8H), 3.83 (s, 2H), 3.77 – 3.56 (m, 4H), 3.59 – 3.48 (m, 4H), 3.45 – 3.32 (m, 2H), 2.30 – 2.08 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 7H), 1.91 – 1.79 (m, 1H).

實施例 155: 4-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(嗎啉代甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嗎啉 (411)



【0583】 以類似於實施例 11 的方式，在步驟(b)中用嗎啉代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備 4-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(嗎啉代甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嗎啉。MS: m/z 實測值 635 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.07 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.20 (m, 5H), 4.03 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (t, 4H), 3.74 – 3.67 (m, 6H), 2.94 (t, 4H), 2.67 (t, 4H).

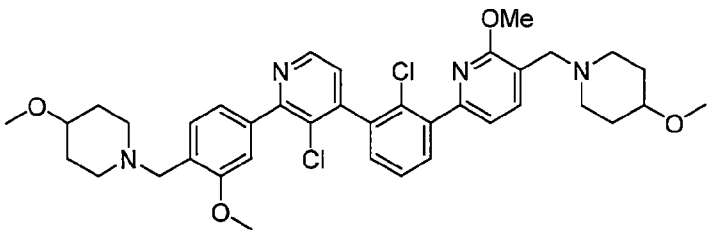
實施例 156: 1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-醇 (412)



【0584】 以類似於實施例 11 的方式，在步驟(b)中用哌啶-4-醇代

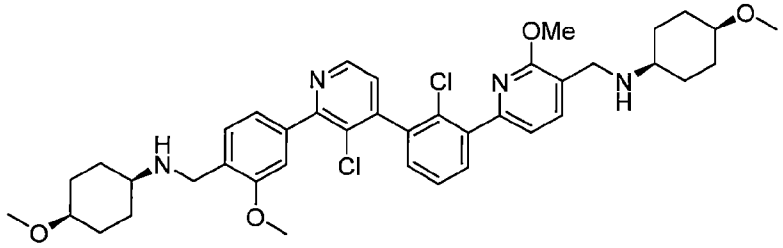
替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備 1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-醇。MS: m/z 實測值 663 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.05 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.54 (t, 2H), 7.47 – 7.28 (m, 5H), 4.30 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.97 – 3.89 (m, 4H), 3.84 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 4H), 1.79 – 1.74 (m, 4H).

實施例 157: 3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苯基)吡啶 (447)



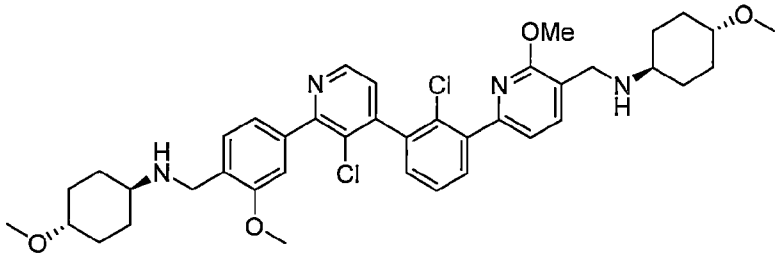
【0585】 以類似於實施例 11 的方式，在步驟(b)中用 4-甲氧基哌啶代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備 3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苯基)吡啶。MS: m/z 實測值 691 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.83 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 8.52 (s, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (d, 3.62 (s, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 6H), 2.96 (d, 2H), 2.84 (d, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.38 (t, 2H), 1.93 (s, 4H), 1.73 – 1.57 (m, 5H).

實施例 158: (1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺 (448)



【0586】 以類似於實施例 11 的方式，在步驟(b)中用(1s,4s)-4-甲氧基環己烷-1-胺代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺。MS: m/z 實測值 719 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.00 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 3H), 4.22 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.03 (d, 3.94 (d, 4H), 3.45 (q, 3H), 3.33 – 3.23 (m, 4H), 3.18 – 3.00 (m, 1H), 2.05 (d, 5H), 1.89 (m, 5H), 1.70 (m, 5H), 1.56 – 1.43 (m, 5H), 0.69 (s, 1H).

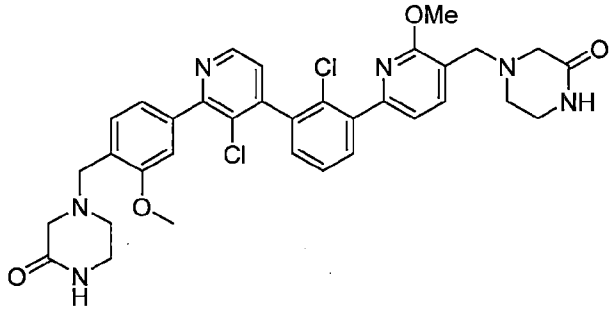
實施例 159: (1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺 (450)



【0587】 以類似於實施例 11 的方式，在步驟(b)中用(1r,4r)-4-甲氧基環己烷-1-胺代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺。MS: m/z 實測值 719 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.87 min (方法 D).

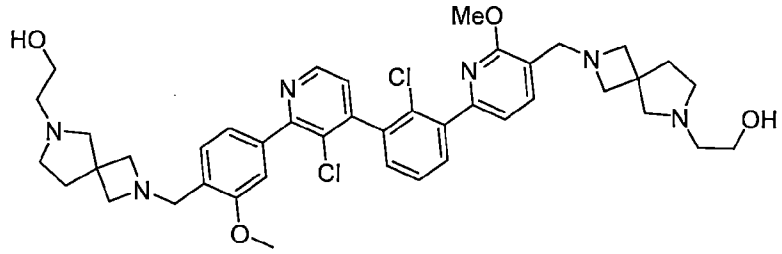
^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 3H), 7.31 – 7.19 (m, 3H), 3.98 (d, 5H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.33 – 3.28 (m, 9H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 9H), 1.36 – 1.11 (m, 6H).

實施例 160: 4-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((3-側氧基哌啡-1-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啡-2-酮 (457)

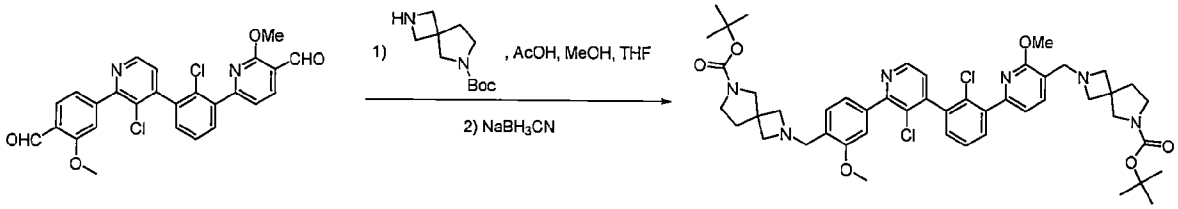


【0588】 以類似於實施例 11 的方式，在步驟(b)中用哌啡-2-酮代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備 4-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((3-側氧基哌啡-1-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啡-2-酮。MS: m/z 實測值 661 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.51 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.29 – 7.21 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.88 (d, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 4H), 3.35 – 3.25 (m, 2H), 3.16 (d, 3H), 2.80 – 2.69 (m, 4H).

實施例 161: 2-(2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-(2-羥乙基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-醇 (670)

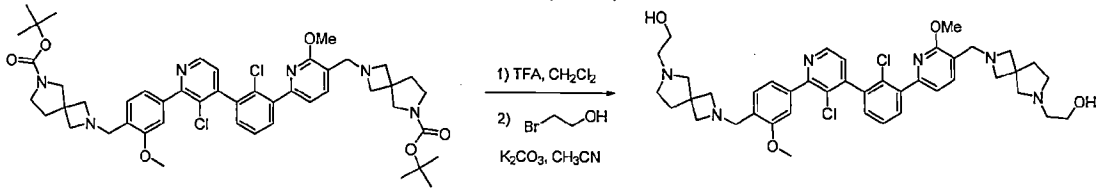


(a) 2-((6-(3-(2-(4-((6-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羧酸三級丁酯



【0589】 以類似於實施例 11 的方式，在步驟(b)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羧酸三級丁酯代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備 2-((6-(3-(2-(4-((6-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羧酸三級丁酯。MS: m/z 實測值 885 $[M+H]^+$.

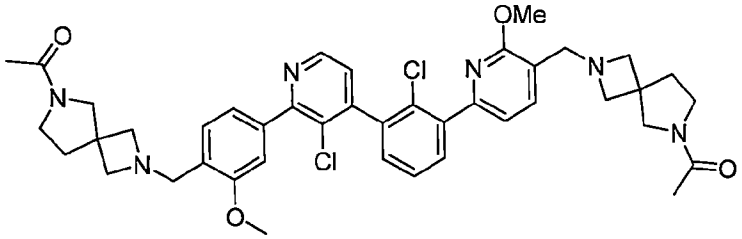
(b) 2-(2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-(2-羥乙基)-2,6-二氮雜螺 [3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-ol



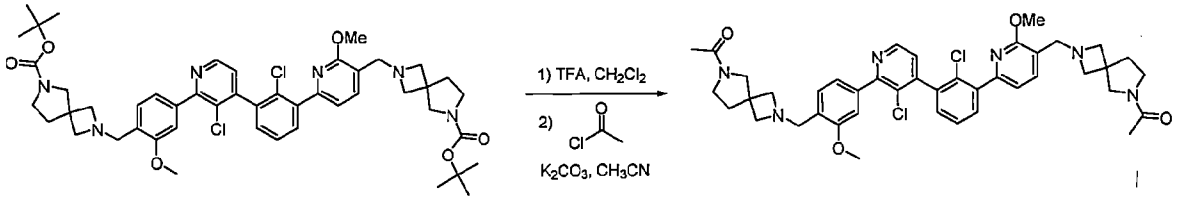
【0590】 用 2-((6-(3-(2-(4-((6-(三級丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羧酸三級丁酯(0.05 g, 0.06 mmol）對小瓶進料，然後加入二氯甲烷（3 ml），之後加入三氟乙酸（1 ml）並在室溫下攪拌反應 30 分鐘，然後在減壓下蒸發，並經

高真空泵使殘留物乾燥 2 小時。向所得的 TFA 鹽中加入碳酸鉀（0.04 g 0.30 mmol）、2-溴乙醇（0.03 g, 0.25 mmol）和乙腈（3 mL），並在 90°C 下將混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 15 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮合併的濾液並通過逆相 HPLC（含 0.05%甲酸改性劑）純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 2-(2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-(2-羥乙基)-2,6-二氮雜螺 [3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-醇（6.8 mg, 12%產率）。MS: m/z 實測值 773 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 1H), 7.48 – 7.19 (m, 6H), 4.24 (s, 2H), 4.13 – 3.83 (m, 11H), 3.72 – 3.82 (m, 11H), 3.47 (d, 4H), 3.31 – 3.03 (m, 6H), 2.33 (t, 3H), 1.32 – 1.21 (m, 1H).

實施例 162: 1-(2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮 (671)



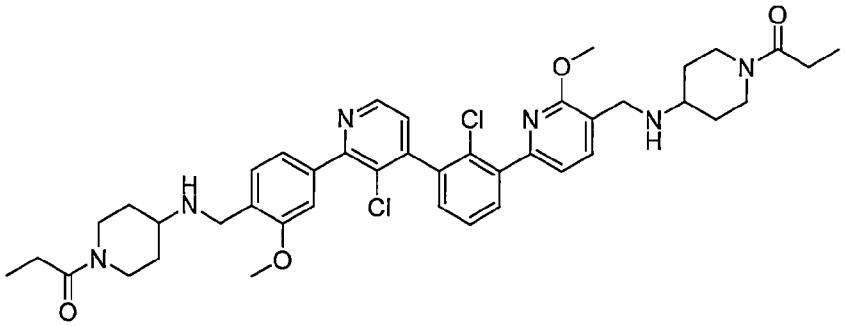
(a) 1-(2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮



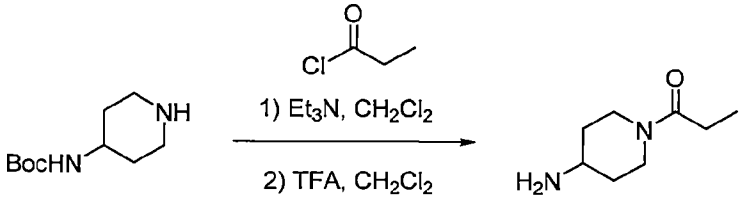
【0591】 以與關於實施例 161 描述的類似的方式，在步驟(b)中用

乙醯氯代替 2-溴乙醇製備 1-(2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮。MS: m/z 實測值 769 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (d, 8.34 (s, 2H), 7.84 – 7.76 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.43 – 7.25 (m, 5H), 4.41 (d, 2H), 4.25 – 4.09 (m, 4H), 4.04 – 3.84 (m, 9H), 3.72 (dd, 2H), 3.63 (d, 3H), 3.53 (t 3H), 3.41 (t, 2H), 2.33 – 2.11 (m, 5H), 2.01 (d, 6H).

實施例 163: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-丙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮 (344)



(a) 1-(4-胺基哌啶-1-基)丙烷-1-酮

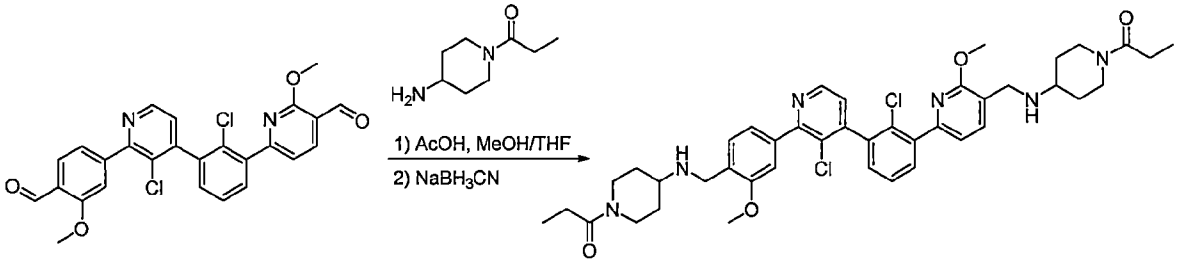


【0592】 在冰浴中使 N-(4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯（0.80 g, 3.99 mmol）在 32 mL DCM 中的溶液冷卻。加入三乙胺（1.11 ml, 7.99 mmol）。緩慢加入丙醯氯（0.38 ml, 4.39 mmol）在 8 mL DCM 中的溶液。15 分鐘後，用 30 mL DCM 稀釋反應混合物並用飽和碳酸氫鈉溶液（10 mL）、0.3 M HCl （10 mL）、以及飽和碳酸氫鈉溶液（10 mL）洗滌。有機物經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供呈白色固體的粗製的(1-丙醯基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（1.01 g, 99%）。^1H

NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.44 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.35 (q, 2H), 1.98 (d, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.35 – 1.23 (m, 2H), 1.27 – 1.10 (m, 3H).

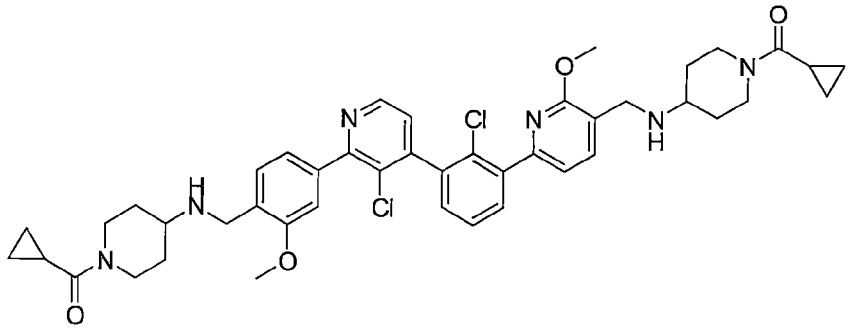
【0593】 向(1-丙醯基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（0.75 g, 2.93 mmol）在 10 mL DCM 中的溶液加入三氟乙酸（7.84 ml, 102.40 mmol）。3 小時後，真空去除揮發物。向所得的油中加入飽和碳酸氫鈉（15 mL）。用 7 x 15 mL 的在 DCM 中的 10% MeOH 萃取混合物。蒸發合併的有機物以提供 1-(4-胺基哌啶-1-基)丙烷-1-酮;（0.12 g, 26%）。MS: m/z 實測值 157.1 $[M+H]^+$.

(b) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-丙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮

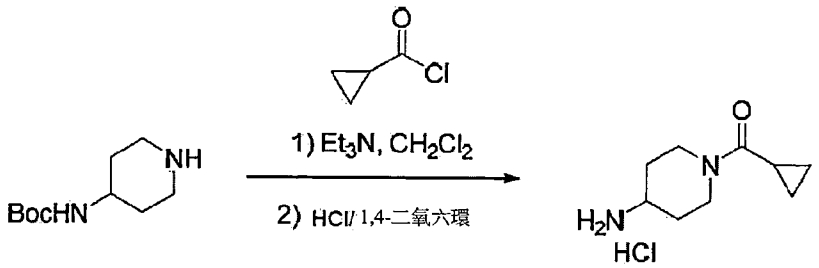


【0594】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（25 mg, 0.05 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)丙烷-1-酮（32 mg, 0.20 mmol）將 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-丙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮（37%產率）製備成甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 773.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.03 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (m, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 7.32 – 7.22 (m, 4H), 4.52 (t, 2H), 3.96 (d, 7H), 3.88 (s, 2H), 3.18 – 3.04 (m, 3H), 2.97 – 2.77 (m, 2H), 2.69 (q, 2H), 2.45 – 2.37 (m, 5H), 2.04 (s, 6H), 1.53 – 1.23 (m, 4H), 1.11 (t, 6H).

實施例 164: (4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮（345)



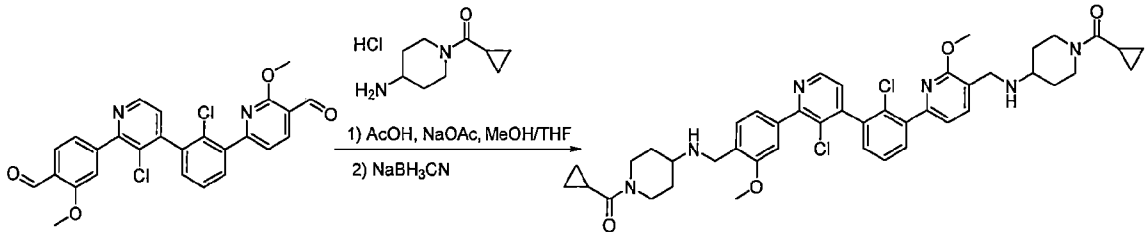
(a) (4-胺基哌啶-1-基)(環丙基)甲酮



【0595】 在冰浴中使 N-(4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯（0.20 g, 1.00 mmol）在 8 mL DCM 中的溶液冷卻。加入三乙胺（0.28 ml, 2.00 mmol）。緩慢加入環丙烷甲醯氯（cyclopropanecarbonyl chloride）（0.10 ml, 1.05 mmol）在 3 mL DCM 中的溶液。5 分鐘後，用 30 mL DCM 稀釋反應混合物並用飽和碳酸氫鈉溶液（10 mL）、0.3 M HCl（10 mL）、和飽和碳酸氫鈉溶液（10 mL）洗滌。有機物經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供粗製的(1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（0.26 g, 97%）。MS: m/z 實測值 269.1 $[M+H]^+$.

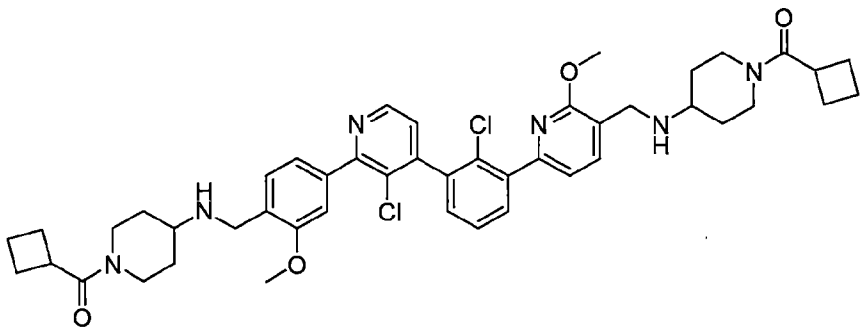
【0596】 向(1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(0.26 g, 0.97 mmol）加入 4 M 在 1,4-二氧六環中的氯化氫（2.42 ml, 9.69 mmol）。在室溫下攪拌 6 小時後，真空去除揮發物。粗材料用 2 x 5 mL 無水二乙醚磨碎，並在真空下乾燥以提供(4-胺基哌啶-1-基)(環丙基)甲酮鹽酸化物（0.20 g, 100%）。MS: m/z 實測值 169.1 $[M+H]^+$.

(b) (4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮

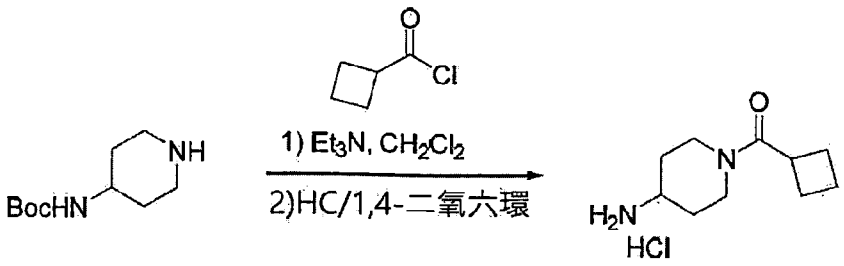


【0597】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和(4-胺基哌啶-1-基)(環丙基)甲酮鹽酸化物（34 mg, 0.24 mmol）將(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮(77%產率)製備成甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 797.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.20 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 – 7.38 (m, 4H), 7.38 – 7.25 (m, 3H), 4.67 – 4.35 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (s, 5H), 3.28 – 3.18 (m, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.25 – 1.96 (m, 6H), 1.59 – 1.29 (m, 4H), 0.85 (d, 8H).

實施例 165: (4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丁烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丁基)甲酮 (352)



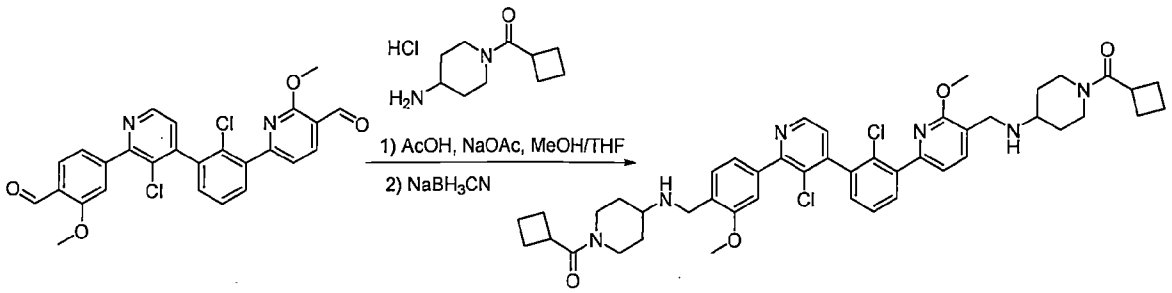
(a) (4-胺基哌啶-1-基)(環丁基)甲酮



【0598】 在冰浴中使 N-(4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯（0.80 g, 3.99 mmol）在 32 mL DCM 中的溶液冷卻。加入三乙胺（1.11 ml, 7.99 mmol）。緩慢加入環丁烷甲醯氯（0.50 ml, 4.39 mmol）在 8 mL DCM 中的溶液。5 分鐘後，用 30 mL DCM 稀釋反應混合物並用飽和碳酸氫鈉溶液（10 mL）、0.3 M HCl（10 mL）、以及飽和碳酸氫鈉溶液（10 mL）洗滌。有機物經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供粗製的(1-(環丁烷羰基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（1.06 g, 94.0 %產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.47 (d, 2H), 3.65 (d, 2H), 3.30 – 3.17 (m, 1H), 3.00 (t, 1H), 2.72 (t, 1H), 2.40 – 2.28 (m, 2H), 2.32 – 2.19 (m, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 1H), 1.97 – 1.78 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.23 (s, 2H).

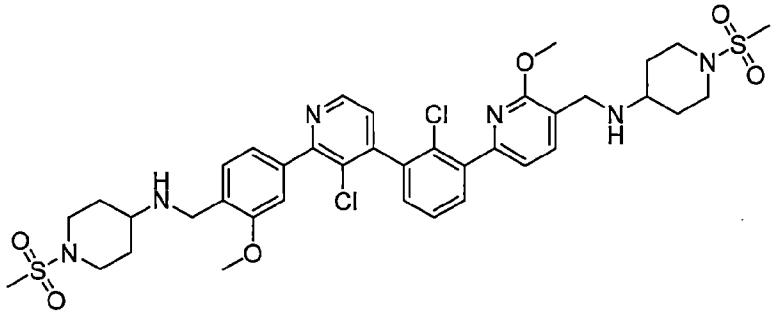
【0599】 向(1-(環丁烷羰基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(0.26 g, 0.97 mmol）加入 4 M 在 1,4-二氧六環中的氯化氫（2.42 ml, 9.69 mmol）。在室溫下攪拌 6 小時後，真空去除揮發物。用 2 x 5 mL 無水二乙醚磨碎粗材料，並在真空下乾燥以提供(4-胺基哌啶-1-基)(環丁基)甲酮鹽酸化物（0.20 g, 94%產率）。MS: m/z 實測值 183.1 $[M+H]^+$.

(b) (4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丁烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丁基)甲酮

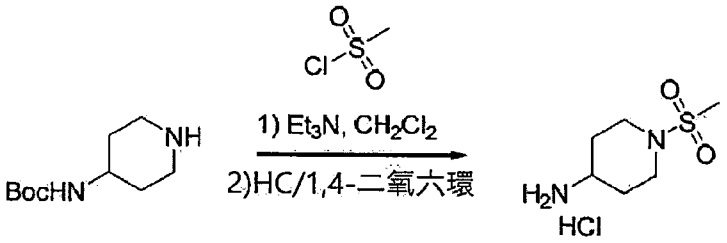


【0600】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和(4-胺基哌啶-1-基)(環丁基)甲酮鹽酸化物（34 mg, 0.24 mmol）將(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丁烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丁基)甲酮(37%產率)製備成甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 824.6 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.51 min, (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 3H), 7.36 – 7.23 (m, 3H), 4.59 – 4.45 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.97 – 3.75 (m, 9H), 3.49 – 3.36 (m, 2H), 3.15 – 2.99 (m, 4H), 2.96 – 2.76 (m, 1H), 2.74 – 2.63 (m, 3H), 2.41 – 1.95 (m, 9H), 1.83 (d, 3H), 1.47 – 1.24 (m, 4H).

實施例 166: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲磺醯)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(甲磺醯)哌啶-4-胺 (372)



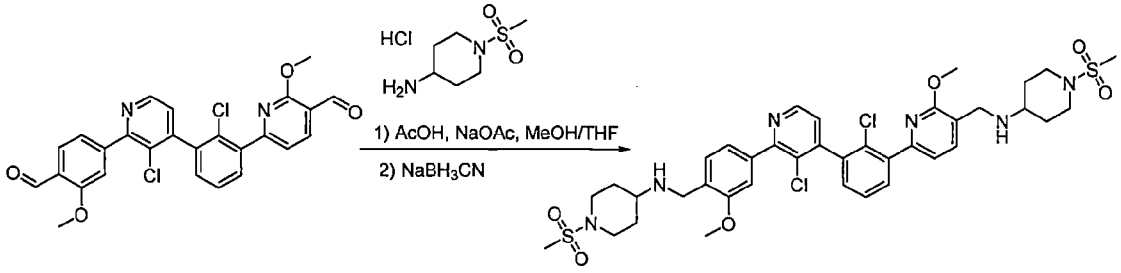
(a) 1-(甲磺醯)哌啶-4-胺



【0601】 在冰浴中使 N-(4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯（0.80 g, 3.99 mmol）在 32 mL DCM 中的溶液冷卻。加入三乙胺（1.11 ml, 7.99 mmol）。緩慢加入甲磺醯氯（0.34 ml, 4.39 mmol）在 8 mL DCM 中的溶液。3h 後，用 10 mL DCM 稀釋反應混合物並用 0.3 M HCl（10 mL），以及飽和碳酸氫鈉溶液（10 mL）洗滌。有機物經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供呈白色固體的粗製的(1-(甲磺醯)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（1.04 g, 94%產率）。 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.75 (d, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.84 – 2.73 (m, 2H), 2.05 (dd, 2H), 1.57 – 1.44 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

【0602】 向(1-(甲磺醯)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（0.40 g, 1.44 mmol）加入 4M 在 1,4-二氧六環中的氯化氫（3.59 ml, 14.37 mmol）。在室溫下攪拌 6 小時後，真空去除揮發物。用 2 x 5 mL 無水二乙醚磨碎粗材料，並在真空下乾燥以提供 1-(甲磺醯)哌啶-4-胺鹽酸化物（0.30 g, 97% 產率）。MS: m/z 實測值 179.1 $[M+H]^+$.

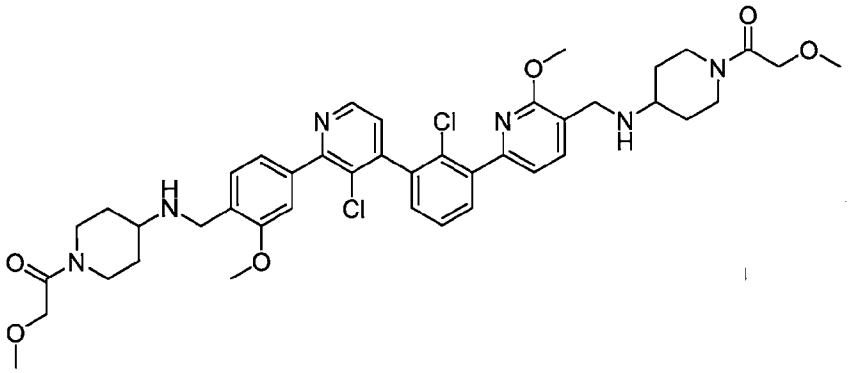
(b)N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲磺醯)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(甲磺醯)哌啶-4-胺



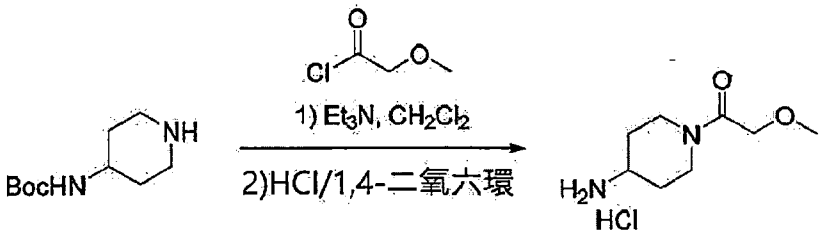
【0603】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（23 mg, 0.05 mmol）

和 1-(甲磺醯)哌啶-4-胺鹽酸化物（35 mg, 0.17 mmol）將 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲磺醯)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(甲磺醯)哌啶-4-胺（56%產率）製備成甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 817.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.05 min, (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 7.80 – 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.35 – 7.23 (m, 3H), 4.01 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.73 (m, 5H), 2.87 – 2.66 (m, 12H), 2.23 – 1.98 (m, 4H), 1.63 – 1.44 (m, 4H).

實施例 167: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮 (397)



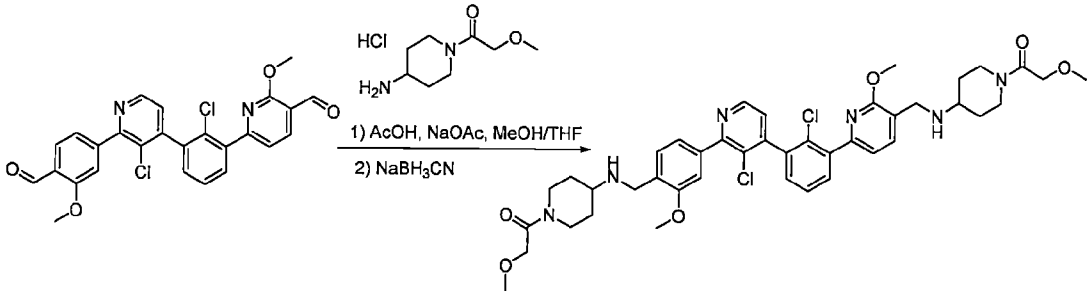
(a) 1-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮



【0604】 在冰浴中使 N-(4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯（0.80 g, 3.99 mmol）在 32 mL DCM 中的溶液冷卻。加入三乙胺（1.11 ml, 7.99 mmol）。緩慢加入 2-甲氧基乙醯氯（0.40 ml, 4.39 mmol）在 8 mL DCM 中的溶液。10 分鐘後，30 mL DCM 稀釋反應混合物用並用飽和碳酸氫鈉溶液（10 mL）、0.3 M HCl（10 mL）、以及飽和碳酸氫鈉

溶液（10 mL）洗滌。有機物經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供呈白色固體的粗製的(1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（1.06 g, 97%產率）。MS: m/z 實測值 273.1 $[M+H]^+$。向(1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（0.60 g, 2.20 mmol）加入 4 M 在 1,4-二氧六環中的氯化氫（8.26 ml, 33.05 mmol）。在室溫下攪拌 6 小時後，真空去除揮發物。用 2 x 5 mL 無水二乙醚磨碎粗材料，並在真空下乾燥以提供 1-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮鹽酸化物（0.35 g, 76%產率）。MS: m/z 實測值 173.1 $[M+H]^+$。

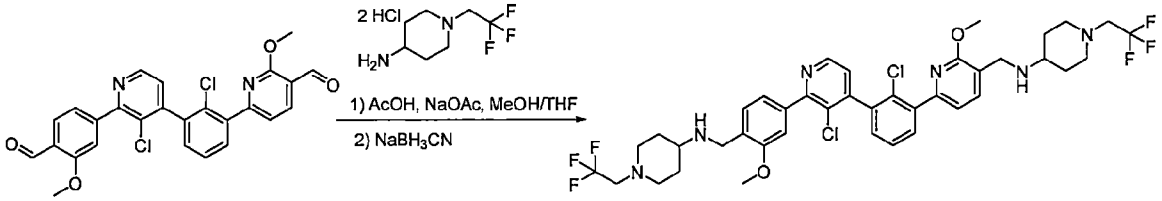
(b) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮



【0605】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（28 mg, 0.06 mmol）和 1-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮鹽酸化物（42 mg, 0.20 mmol）將 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮（49%產率）製備成甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 805.0 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.66 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 4.55 – 4.46 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.16 – 4.06 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 3.98 – 3.86 (m, 7H), 3.40 (d, 6H), 3.08 (m, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.16 – 2.04 (m, 4H), 1.53

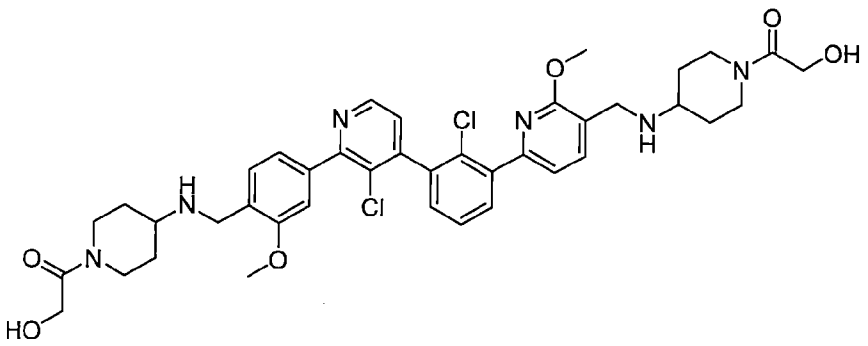
– 1.27 (m, 4H).

實施例 168: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺 (437)

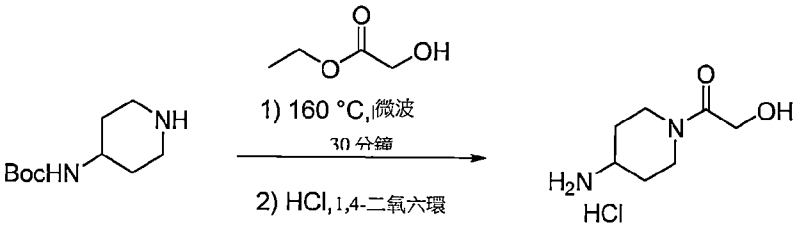


【0606】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（29 mg, 0.06 mmol）和 1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺二鹽酸化物（53 mg, 0.21 mmol）將 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺（46%產率）製備成甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 825.0 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.71 min, (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 7.34 – 7.22 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.02 (s, 5H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.41 (t, 4H), 1.98 (t, 4H), 1.65 – 1.42 (m, 4H).

實施例 169: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮 (443)

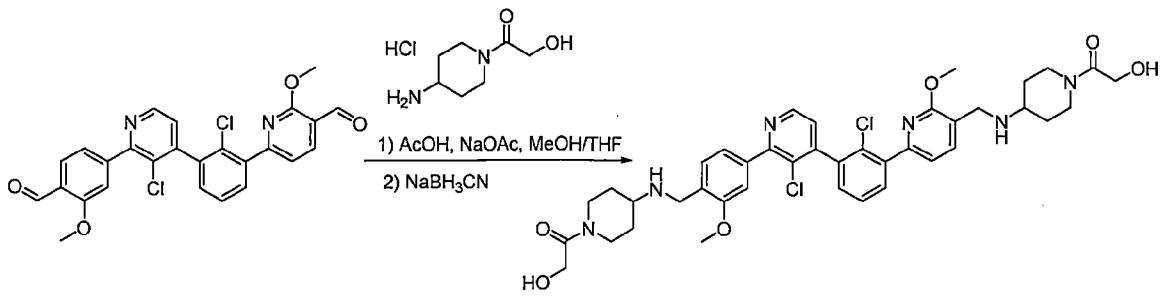


(a) 1-(4-胺基哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮



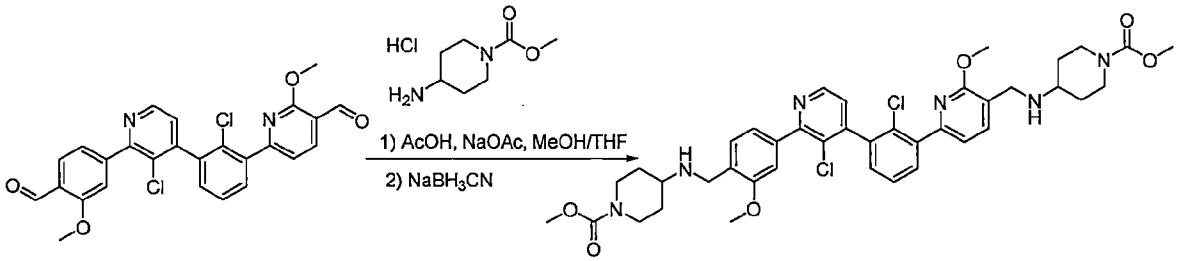
【0607】在 Biotage Initiator 微波儀（Biotage Initiator microwave）中將 2-羥基乙酸乙酯（0.91 ml, 9.53 mmol）和 N-(4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯（2.12 g, 10.59 mmol）的混合物輻射至 160°C 30 分鐘。真空去除揮發物，並通過正相 SiO_2 層析法（20-100%乙酸乙酯/石油醚，用碘染色使級分可視化）純化殘留物以提供呈白色固體的(1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（1.01 g, 37%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.48 (d, 2H), 4.15 (d, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 1H), 2.92 – 2.80 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.38 – 1.33 (m, 2H)。向(1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（0.38 g, 1.47 mmol）加入 4 M 在 1,4-二氧六環中的氯化氫（5.52 ml, 22.1 mmol）。在室溫下攪拌 3 小時後，真空去除揮發物。用 2 x 4 mL 無水二乙醚磨碎粗材料，並在真空下乾燥以提供粗製的 1-(4-胺基哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮鹽酸化物（0.35 g）。MS: m/z 實測值 159.1 $[M+H]^+$.

(b)1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮



【0608】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（29 mg, 0.06 mmol）和 1-(4-胺基哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮鹽酸化物（40 mg, 0.21 mmol）將 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮（49%產率）製備成甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 777.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.36 min, (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 3H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 4.59 – 4.44 (m, 2H), 4.31 – 4.16 (m, 4H), 4.13 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (d, 5H), 3.85– 3.77 (m, 2H), 3.17 – 3.03 (m, 3H), 2.93 (s, 1H), 2.77 (q, 2H), 2.16– 2.04 (m, 4H), 1.54 – 1.27 (m, 4H).

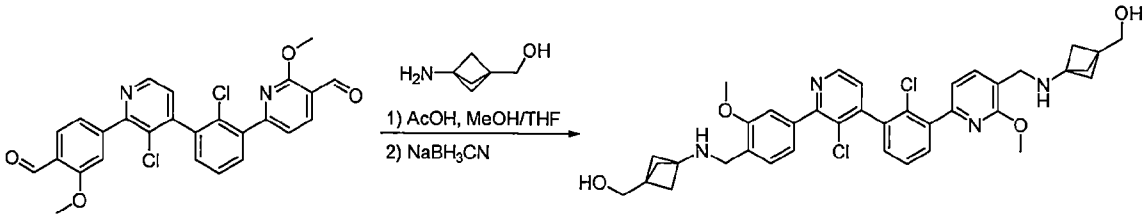
實施例 170: 甲基 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲氧基羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-羧酸酯 (465)



【0609】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（29 mg, 0.06 mmol）

和 4-胺基哌啶-1-羧酸甲酯鹽酸化物（40 mg, 0.21 mmol）將 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲氧基羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-羧酸甲酯（43%產率）製備成甲酸鹽。LCMS: m/z 實測值 777.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.08 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 4.13 (s, 4H), 4.01 (m, 5H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.68 (d, 6H), 2.95 – 2.72 (m, 6H), 2.00 (m, 4H), 1.45 – 1.26 (m, 4H).

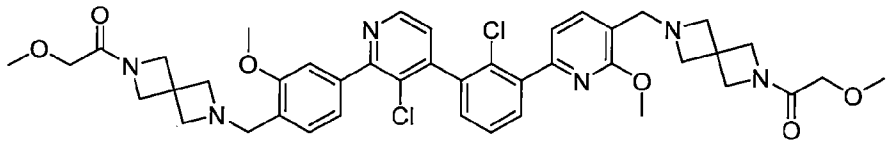
實施例 171: (3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇(591)



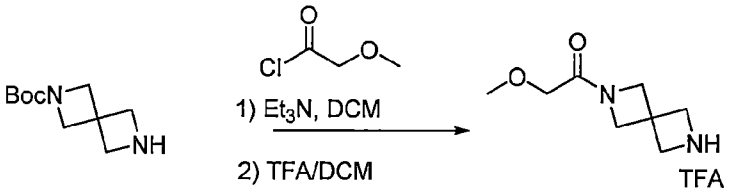
【0610】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和(3-胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇（24 mg, 0.21 mmol）將(3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇（45%產率）製備成甲酸鹽。45%產率。LCMS: m/z 實測值 687.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.81 min, (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.62 (d, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.30 – 7.20 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (d, 5H), 3.81 (s, 2H), 3.60 (d, 4H), 1.81 – 1.71 (m, 12H).

實施例 172: 1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((6-(2-甲氧基乙

醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮 (594)



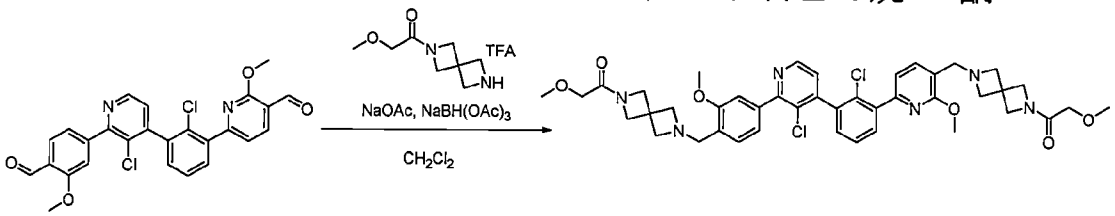
(a) 2-甲氧基-1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮



【0611】 向 2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁基酯半草酸鹽（2,6-diazaspiro[3.3]heptane-2-carboxylic acid tert-butyl ester hemioxylate）（1.50 g, 3.08 mmol）在 40 mL DCM 中的混合物加入三乙胺（1.89 ml, 13.56 mmol）。在冰浴中使混合物冷卻。緩慢加入 2-甲氧基乙醯氯（0.62 ml, 6.78 mmol）在 10 mL DCM 中的溶液。3 小時後，用 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液、20 mL 0.2 M HCl、以及 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液洗滌混合物。有機物經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，並通過正相 SiO_2 層析法（15%至 100% EtOAc/己烷）純化以提供 6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯（0.59 g, 71%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.37 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.17 – 4.03 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

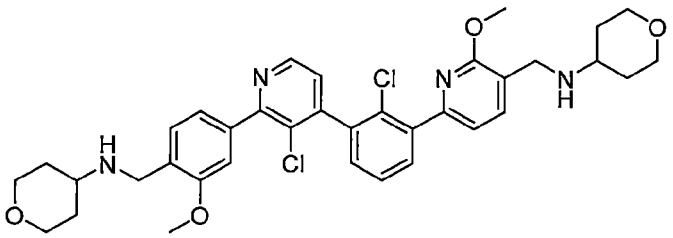
【0612】 向 6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯（0.20 g, 0.74 mmol）在 7 mL DCM 中的 0°C 溶液加入三氟乙酸（1.85 ml, 7.40 mmol）在 3 mL DCM 中的溶液。10 min 後，去除冰浴。30 min 後，真空去除揮發物。使所得的油與 5 mL 甲苯共沸兩次以提供作為 TFA 鹽粗製的 2-甲氧基-1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（0.22 g）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 4.47 (s, 2H), 4.23 (d, 6H), 3.97 (s, 2H), 3.37 (s, 3H). MS: m/z 實測值 171.1 $[M+H]^+$.

(b) 1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮



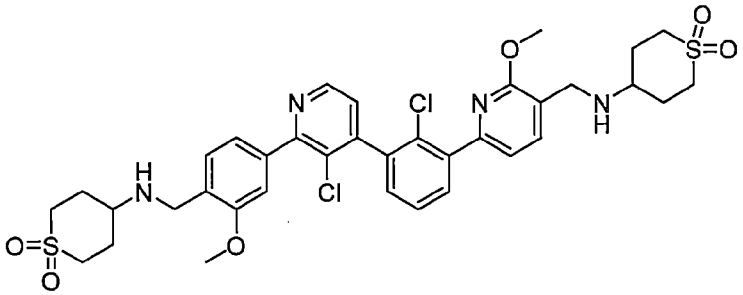
【0613】 在室溫下將 2-甲氧基-1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 TFA 鹽（43 mg, 0.15 mmol）和乙酸鈉（17 mg, 0.20 mmol）在 0.45 mL DCM 中的混合物攪拌 10 分鐘。加入 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（25 mg, 0.05 mmol）後，將混合物攪拌 5 分鐘。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（32 mg, 0.15 mmol）。在室溫下攪拌過夜後，用 2 mL MeOH 稀釋反應混合物並通過注射器式過濾器過濾。通過反相層析法（在水中 5 至 65%乙腈梯度, 含 0.05%甲酸）純化粗產物並將合併的純級分冷凍乾燥以提供作為甲酸鹽的 1-[6-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[2-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基]-2-甲氧基-乙烷酮（12 mg, 28%）。LCMS: m/z 實測值 801.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.70 min, (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 3H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 4.41 (d, 4H), 4.20 – 4.11 (m, 6H), 4.05–4.01 (m, 7H), 3.96 (s, 7H), 3.85 (s, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.36 (s, 6H).

實施例 173: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (298)



【0614】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和四氫哌喃-4-胺（25 mg, 0.24 mmol）將 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺製備成甲酸鹽。75%產率。LCMS: m/z 實測值 663.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.80 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.02 – 3.97 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.43 (t, 4H), 3.15 – 3.00 (m, 1H), 2.91 – 2.78 (m, 1H), 2.08 – 1.87 (m, 4H), 1.68 – 1.39 (m, 4H).

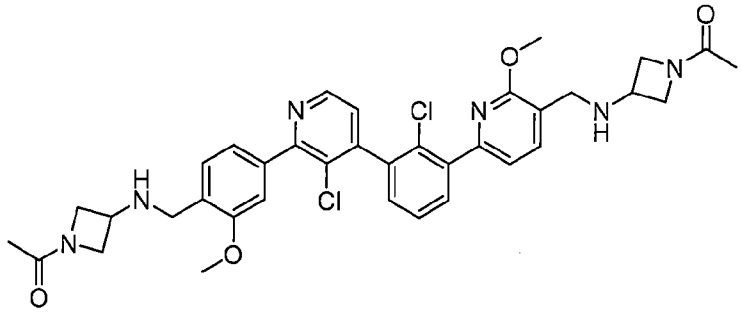
實施例 174: 1,1-二氧化 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2H-噻哌喃 (299)



【0615】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和 1,1-二側氧基噻烷-4-胺（36 mg, 0.24 mmol）將 1,1-二氧化 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四

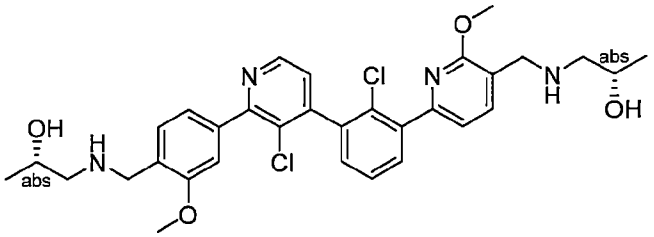
氫-2H-噻哌嗪製備成甲酸鹽。80%產率。LCMS: m/z 實測值 759.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.68 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.26 – 3.14 (m, 7H), 3.13 – 3.04 (m, 2H), 3.01 – 2.93 (m, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 2H), 2.23 – 2.04 (m, 4H).

實施例 175: 1-(3-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫吖唉-1-基)乙烷-1-酮 (300)



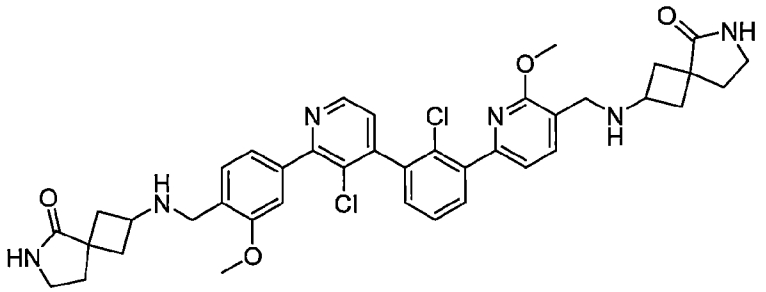
【0616】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和 1-(3-胺基四氫吖唉-1-基)乙烷酮（28 mg, 0.24 mmol）將 1-(3-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫吖唉-1-基)乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。83%產率。LCMS: m/z 實測值 689.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.59 min (方法 D). 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4): δ 8.68 – 8.59 (m, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 4.39 – 4.28 (m, 2H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.00 – 3.90 (m, 7H), 3.87 – 3.67 (m, 6H), 1.86 (s, 6H).

實施例 176: (S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇 (301)



【0617】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和(2S)-1-胺基丙烷-2-醇（18 mg, 0.24 mmol）將(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇製備成甲酸鹽。85%產率。LCMS: m/z 實測值 611.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.70 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (t, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.20 – 4.13 (m, 2H), 4.10 – 4.01 (m, 5H), 3.99 (s, 3H), 3.05 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.90 – 2.74 (m, 2H), 1.23 (dd, 6H).

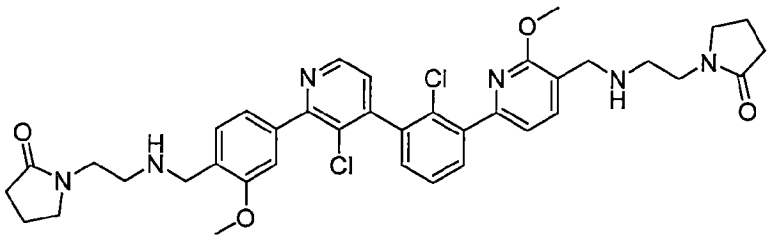
實施例 177: 2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((5-側氧基-6-氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-6-氮雜螺[3.4]辛烷-5-酮 (302)



【0618】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）

和 2-胺基-6-氮雜螺[3.4]辛烷-5-酮（34 mg, 0.24 mmol）將 2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((5-側氧基-6-氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-6-氮雜螺[3.4]辛烷-5-酮製備成甲酸鹽，即為同分異構物（軸向手性）的混合物。88%產率。LCMS: m/z 實測值 741.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.73 min, 1.78 min 和 1.85 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.76 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.07 – 4.01 (m, 4H), 4.01 – 3.95 (m, 3H), 3.91 – 3.80 (m, 2H), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.60 – 3.45 (m, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 4H), 2.66 – 2.52 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 2H), 2.33 – 2.17 (m, 6H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 1H).

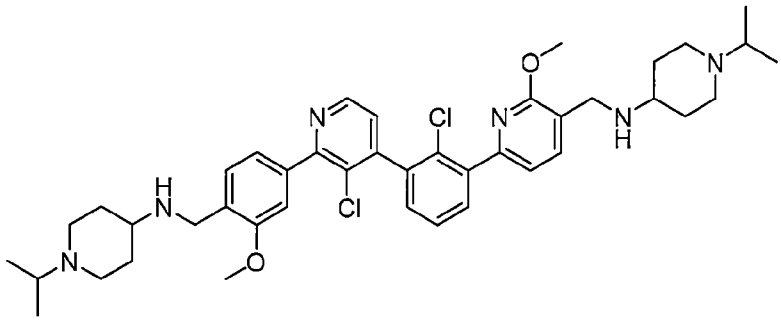
實施例 178: 1-(2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙基)吡咯啶-2-酮 (303)



【0619】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和 1-(2-胺基乙基)吡咯啶-2-酮（31 mg, 0.24 mmol）將 1-(2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙基)吡咯啶-2-酮製備成甲酸鹽。87%產率。LCMS: m/z 實測值 717.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.75 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 – 7.28 (m,

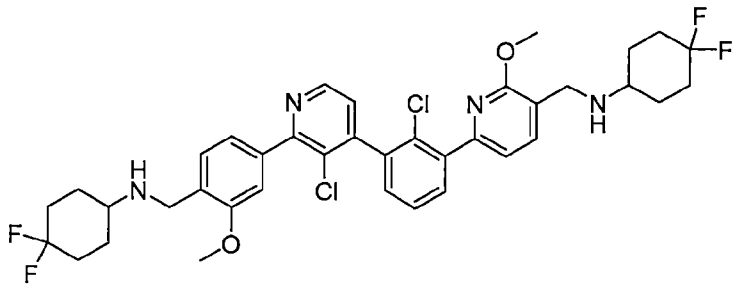
2H), 4.28 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.50 (t, 4H), 3.23 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 4H), 2.14 – 2.02 (m, 4H).

實施例 179: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-異丙基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-異丙基哌啶-4-胺 (326)



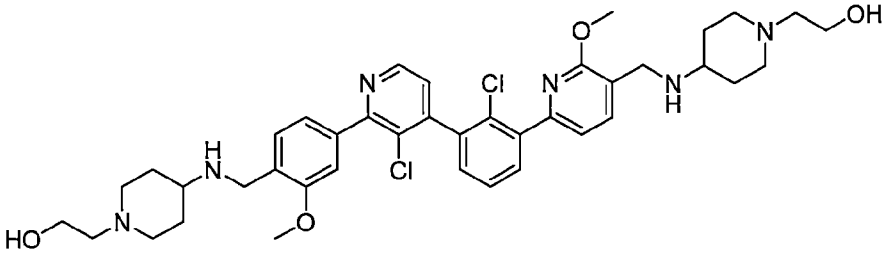
【0620】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（25 mg, 0.05 mmol）和 1-異丙基哌啶-4-胺（29 mg, 0.20 mmol）將 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-異丙基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-異丙基哌啶-4-胺製備成甲酸鹽。73% 產率。LCMS: m/z 實測值 745.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.51 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.47 (s, 4H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.99 – 3.91 (m, 5H), 3.46 – 3.33 (m, 5H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.14 – 3.05 (m, 1H), 3.03 – 2.91 (m, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.31 – 2.15 (m, 4H), 1.89 – 1.67 (m, 4H), 1.31 (d, 6H), 1.27 (d, 6H).

實施例 180: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,4-二氟環己烷-1-胺（327)



【0621】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（25 mg, 0.05 mmol）和 4,4-二氟環己胺（27 mg, 0.20 mmol）將 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,4-二氟環己烷-1-胺製備成甲酸鹽。80%產率。LCMS: m/z 實測值 731.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.27 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69 – 8.64 (m, 1H), 8.51 – 8.46 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.57 (td, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (t, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.17 – 3.05 (m, 1H), 2.30 – 2.11 (m, 8H), 2.05 – 1.82 (m, 4H), 1.80 – 1.60 (m, 4H).

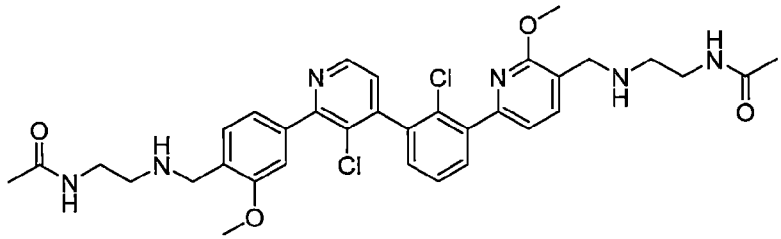
實施例 181: 2-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2-羥乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇 (328)



【0622】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（25 mg, 0.05 mmol）和 2-(4-胺基-1-哌啶基)乙醇（29 mg, 0.20 mmol）將 2-(4-(((6-(2-氯

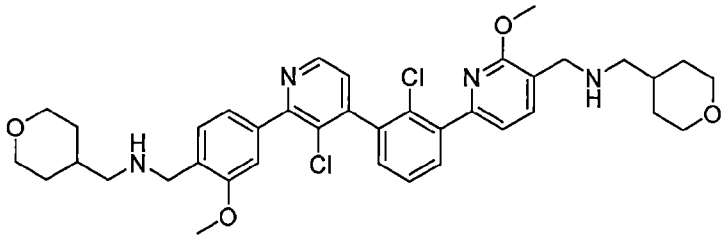
-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2-羥乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇製備成甲酸鹽。84%產率。LCMS: m/z 實測值 749.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.38 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69 – 8.63 (m, 1H), 8.40 (s, 4H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (dt, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (t, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.83 – 3.72 (m, 4H), 3.45 – 3.32 (m, 4H), 3.23 – 3.03 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.27 – 2.15 (m, 4H), 1.90 – 1.72 (m, 4H).

實施例 182: N-(2-(((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯胺基乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙基)乙醯胺 (329)



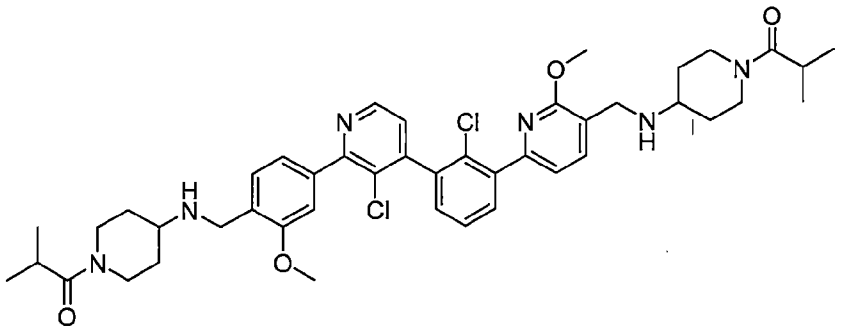
【0623】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和 N-(2-胺基乙基)乙醯胺（25 mg, 0.24 mmol）將 N-(2-(((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯胺基乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙基)乙醯胺製備成甲酸鹽。74%產率。LCMS: m/z 實測值 665.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.63 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.55 – 3.46 (m, 4H), 3.23 – 3.09 (m, 4H), 2.03 – 1.95 (m, 6H).

實施例 183: 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)甲胺（330)



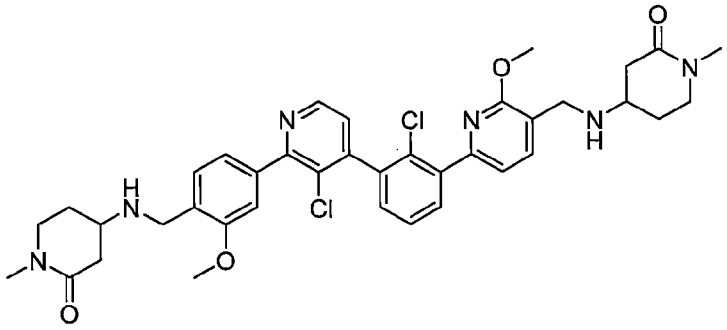
【0624】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和四氫哌喃-4-基甲胺（28 mg, 0.24 mmol）將 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)甲胺製備成甲酸鹽。76%產率。LCMS: m/z 實測值 691.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.88 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (dd, 1H), 8.53 – 8.48 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.01 – 3.90 (m, 7H), 3.51 – 3.37 (m, 4H), 2.94 (d, 2H), 2.83 (d, 2H), 2.08 – 1.90 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 4H), 1.43 – 1.25 (m, 4H).

實施例 184: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-異丁醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮 (346)



【0625】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)-2-甲基-丙烷-1-酮（41 mg, 0.24 mmol）將 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-異丁醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮製備成甲酸鹽。72%產率。LCMS: m/z 實測值 801.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.00 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (t, 2H), 4.68 (t, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.27 – 4.15 (m, 4H), 4.07 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.38 – 3.32 (m, 1H), 3.20 (t, 2H), 2.99 (p, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.35 – 2.14 (m, 5H), 1.67 – 1.39 (m, 4H), 1.17 – 1.00 (m, 12H).

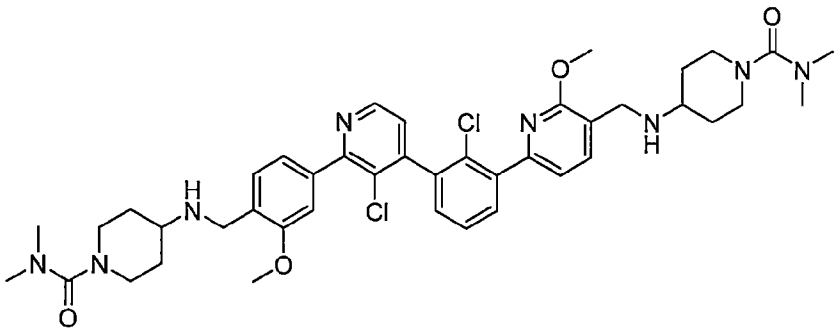
實施例 185: 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮 (418)



【0626】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-

3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和 4-胺基-1-甲基-哌啶-2-酮（31 mg, 0.24 mmol）將 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮製備成甲酸鹽。83%產率。LCMS: m/z 實測值 717.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.55 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.96 – 3.92 (m, 2H), 3.51 – 3.36 (m, 5H), 3.23 – 3.14 (m, 1H), 2.99 – 2.89 (m, 6H), 2.82 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.46 – 2.16 (m, 4H), 1.97 – 1.75 (m, 2H).

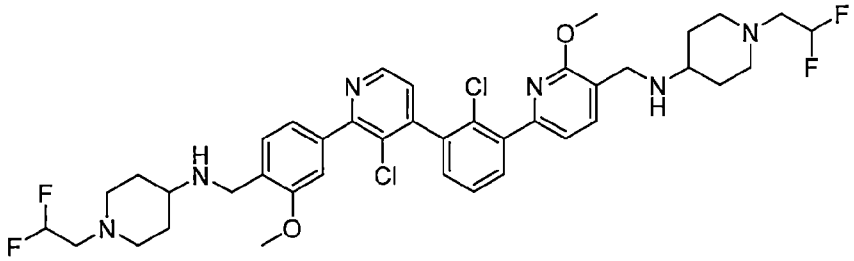
實施例 186: 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(二甲基胺基甲醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲醯胺 (419)



【0627】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和 4-胺基-N,N-二甲基-哌啶-1-甲醯胺（42 mg, 0.24 mmol）將 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(二甲基胺基甲醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲醯胺製備成甲酸鹽。82%產率。LCMS: m/z 實測值 803.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.82 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz,

甲醇-d_4): δ 8.68 – 8.61 (m, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.79 – 3.63 (m, 4H), 3.10 – 3.00 (m, 1H), 2.92 – 2.73 (m, 17H), 2.13 – 1.93 (m, 4H), 1.63 – 1.38 (m, 4H).

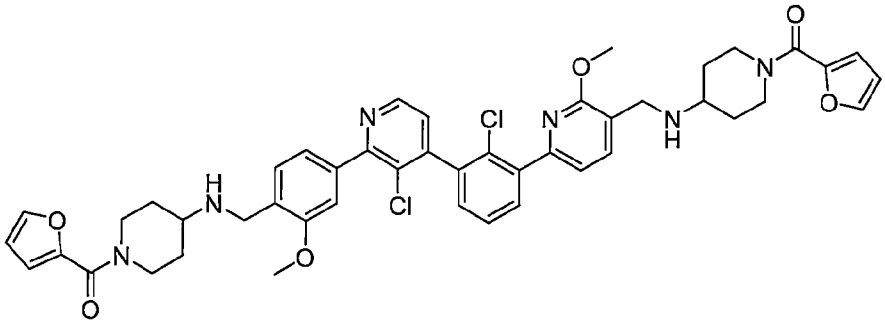
實施例 187: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-胺 (420)



【0628】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和 1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-胺（40 mg, 0.24 mmol）將 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-胺製備成甲酸鹽。63%產率。LCMS: m/z 實測值 789.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.29 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 5.96 (tt, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.11 – 2.95 (m, 5H), 2.84 – 2.68 (m, 5H), 2.38 – 2.21 (m, 4H), 2.14 – 1.96 (m, 4H), 1.76 – 1.48 (m, 4H).

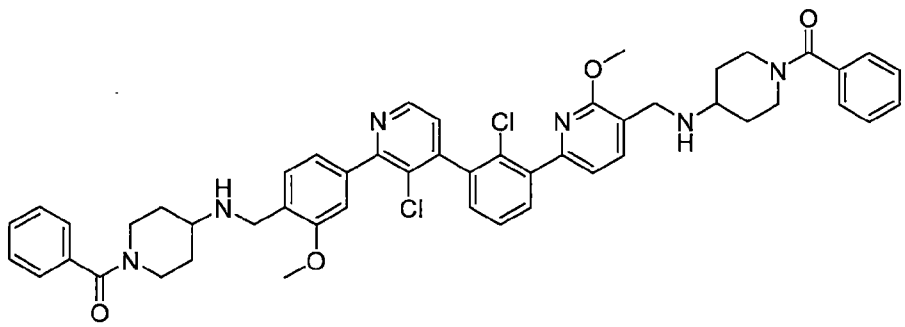
實施例 188: (4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

胺基)哌啶-1-基)(呋喃-2-基)甲酮 (421)



【0629】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和(4-胺基-1-哌啶基)-(2-呋喃基)甲酮（47 mg, 0.24 mmol）將(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(呋喃-2-基)甲酮製備成甲酸鹽。46%產率。LCMS: m/z 實測值 849.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.93 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 – 8.59 (m, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 3H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 7.02 (t, 2H), 6.59 (dq, 2H), 4.60 – 4.42 (m, 4H), 4.09 – 3.99 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.28 – 2.82 (m, 6H), 2.21 – 2.04 (m, 4H), 1.58 – 1.37 (m, 4H).

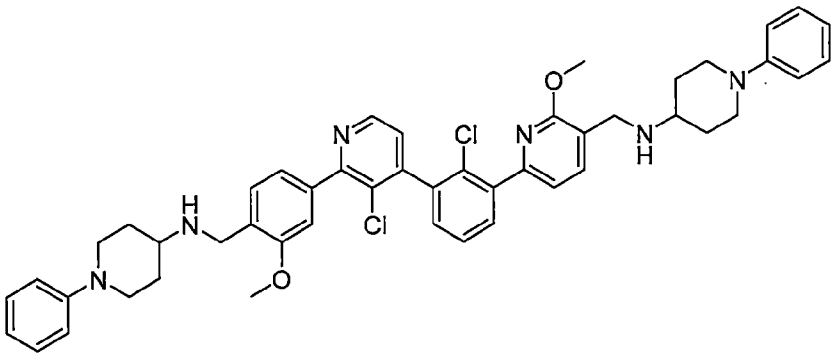
實施例 189: (4-(((6-(3-(2-(4-(((1-苯甲醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮 (422)



【0630】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-

3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和(4-胺基-1-哌啶基)-苯基-甲酮（50 mg, 0.24 mmol）將(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-苯甲醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮製備成甲酸鹽。45%產率。LCMS: m/z 實測值 869.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.42 min (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 7H), 7.03 – 6.95 (m, 4H), 6.83 (dt, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.73 (t, 4H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.74 (t, 5H), 2.18 – 2.05 (m, 4H), 1.75 – 1.52 (m, 4H).

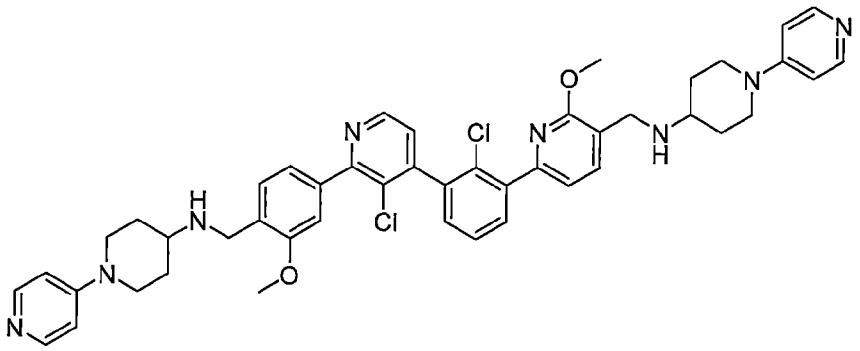
實施例 190: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-苯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-苯基哌啶-4-胺 (423)



【0631】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和 1-苯基哌啶-4-胺（43 mg, 0.24 mmol）將 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-苯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-苯基哌啶-4-胺製備成甲酸鹽。60%產率。LCMS: m/z 實測值 813.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.81 min (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 13H), 7.33 – 7.22

(m, 3H), 4.73 – 4.54 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 3.21 – 3.07 (m, 2H), 3.01 – 2.79 (m, 4H), 2.22 – 2.06 (m, 2H), 2.03 – 1.90 (m, 2H), 1.56 – 1.31 (m, 4H).

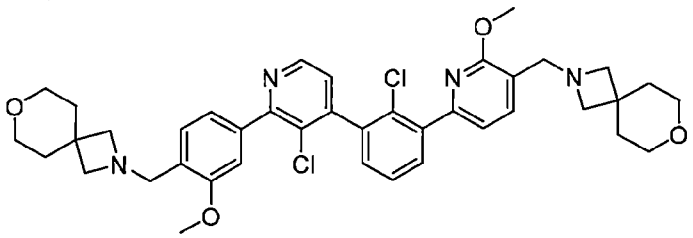
實施例 191: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(吡啶-4-基)哌啶-4-胺 (424)



【0632】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和 1-(4-吡啶基)哌啶-4-胺（43 mg, 0.24 mmol）將 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(吡啶-4-基)哌啶-4-胺製備成甲酸鹽。59%產率。LCMS: m/z 實測值 815.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.10 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.13 (t, 4H), 7.83 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.10 (t, 4H), 4.38 – 4.16 (m, 6H), 4.05 (s, 5H), 3.98 (s, 3H), 3.45 – 3.34 (m, 1H), 3.21 (q, 5H), 2.34 – 2.17 (m, 4H), 1.76 – 1.44 (m, 4H).

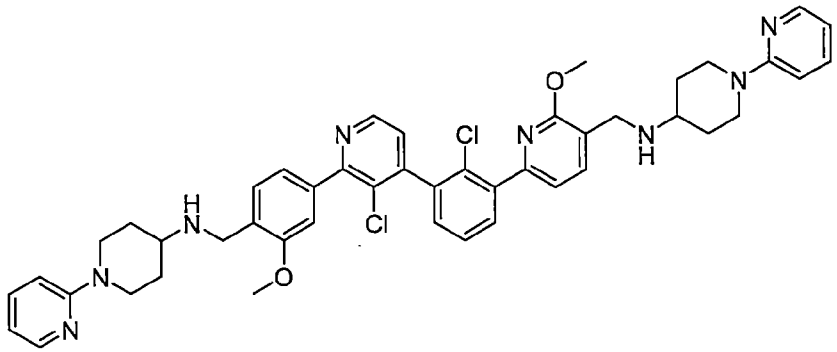
實施例 192: 2-((6-(3-(2-(4-((7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-

7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷 (470)



【0633】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和 7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷（31 mg, 0.24 mmol）將 2-((6-(3-(2-(4-((7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷製備成甲酸鹽。69%產率。LCMS: m/z 實測值 715.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.79 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.06 – 3.99 (m, 5H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 4H), 3.66 – 3.58 (m, 8H), 3.56 (s, 4H), 1.92 – 1.77 (m, 8H).

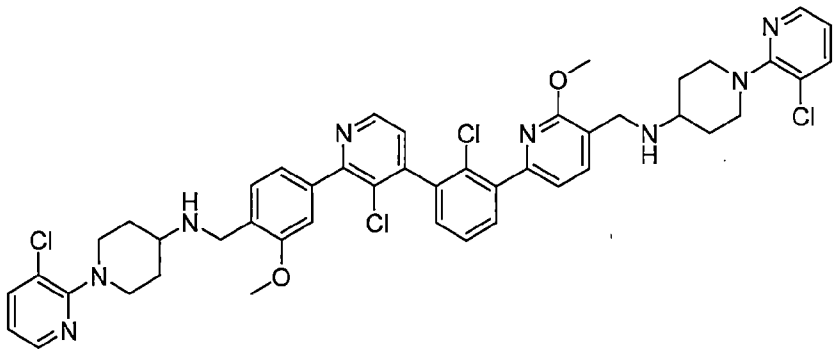
實施例 193: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-胺 (444)



【0634】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和 1-(2-吡啶基)哌啶-4-胺（43 mg, 0.24 mmol）將 N-((6-(2-氯-3-(3-

氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-胺製備成甲酸鹽。61%產率。LCMS: m/z 實測值 815.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.43 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (dd, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.09 (t, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 3H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 6.88 (t, 2H), 6.73 – 6.62 (m, 2H), 4.49 – 4.28 (m, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.11 – 4.00 (m, 5H), 3.98 (s, 3H), 3.11 – 3.00 (m, 1H), 2.93 (t, 4H), 2.26 – 2.08 (m, 4H), 1.72 – 1.47 (m, 4H).

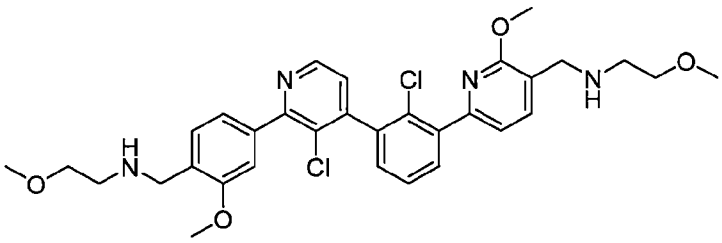
實施例 194: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-胺 (445)



【0635】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和 1-(3-氯-2-吡啶基)哌啶-4-胺（51 mg, 0.24 mmol）將 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-胺製備成甲酸鹽。56%產率。LCMS: m/z 實測值 883.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.49 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (dt, 1H), 8.56 – 8.49 (m, 2H), 8.21 – 8.13 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 3H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (dt, 1H), 7.45 – 7.40

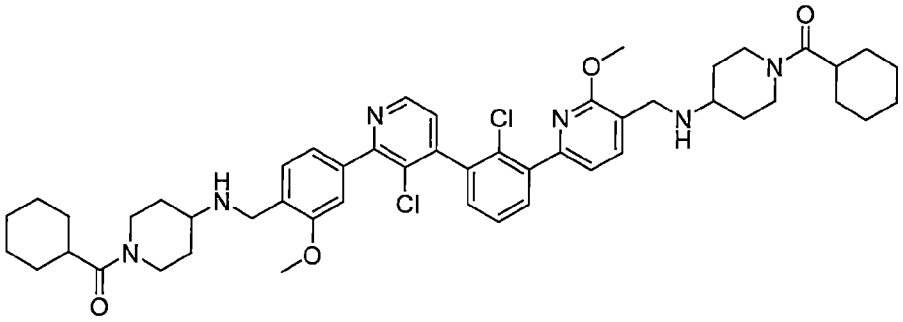
(m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.11 – 4.03 (m, 5H), 3.99 (t, 3H), 3.96 – 3.80 (m, 4H), 3.21 (d, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.90 (q, 4H), 2.23 (d, 2H), 2.16 (d, 2H), 1.90 – 1.62 (m, 4H).

實施例 195: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基乙烷-1-胺 (446)



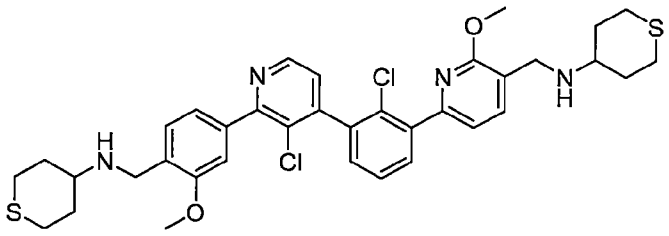
【0636】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和 2-甲氧基乙胺（18 mg, 0.24 mmol）將 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基乙烷-1-胺製備成甲酸鹽。54%產率。LCMS: m/z 實測值 611.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.67 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.72 – 8.63 (m, 1H), 8.57 – 8.49 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.08 – 4.03 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.70 – 3.57 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.08 (t, 2H).

實施例 196: (4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環己烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環己基)甲酮 (456)



【0637】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和(4-胺基-1-哌啶基)-環己基-甲酮（51 mg, 0.24 mmol）將(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環己烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環己基)甲酮製備成甲酸鹽。75%產率。LCMS: m/z 實測值 881.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.31 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (dd, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.35 – 7.19 (m, 3H), 4.52 (t, 2H), 4.12 – 4.03 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.87 – 2.78 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 4H), 2.19 – 1.89 (m, 4H), 1.88 – 1.62 (m, 10H), 1.55 – 1.16 (m, 14H).

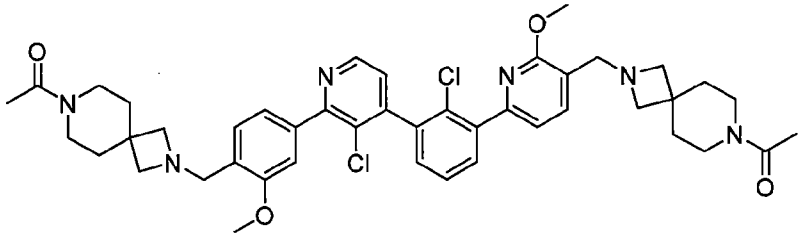
實施例 197: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-噻哌喃-4-胺 (484)



【0638】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）

和四氫噻哌喃-4-胺（29 mg, 0.24 mmol）將 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-噻哌喃-4-胺製備成甲酸鹽。71%產率。LCMS: m/z 實測值 695.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.12 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.78 – 2.59 (m, 9H), 2.58 – 2.49 (m, 1H), 2.35 – 2.20 (m, 4H), 1.71 – 1.46 (m, 4H).

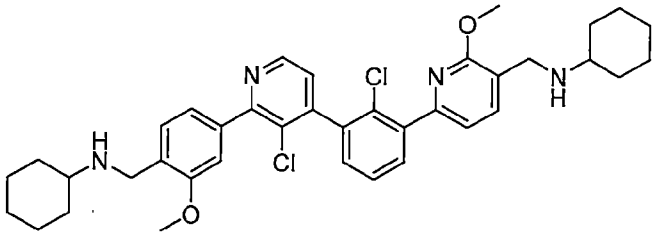
實施例 198: 1-(2-((6-(3-(2-(4-((7-乙醯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙烷-1-酮 (485)



【0639】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和 1-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙烷酮（41 mg, 0.24 mmol）將 1-(2-((6-(3-(2-(4-((7-乙醯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。82%產率。LCMS: m/z 實測值 797.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.77 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 – 8.61 (m, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.03 – 3.97 (m, 3H), 3.96 – 3.90 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.62 – 3.41 (m, 12H), 3.38 – 3.32 (m, 4H), 2.13 – 2.04 (m, 6H), 1.90 – 1.80 (m, 4H), 1.81 – 1.73

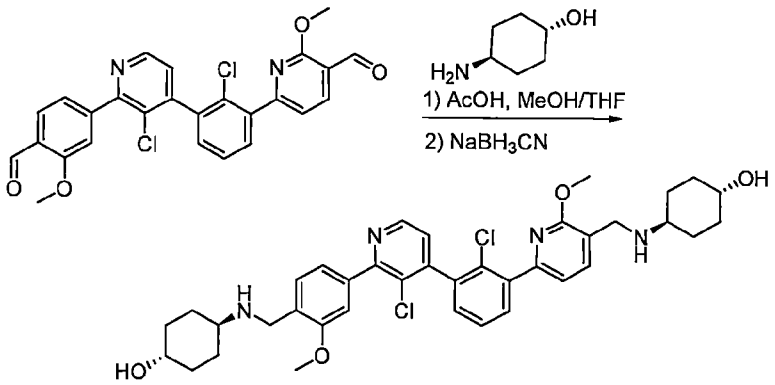
(m, 4H).

實施例 199: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((環己基胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)環己胺 (524)



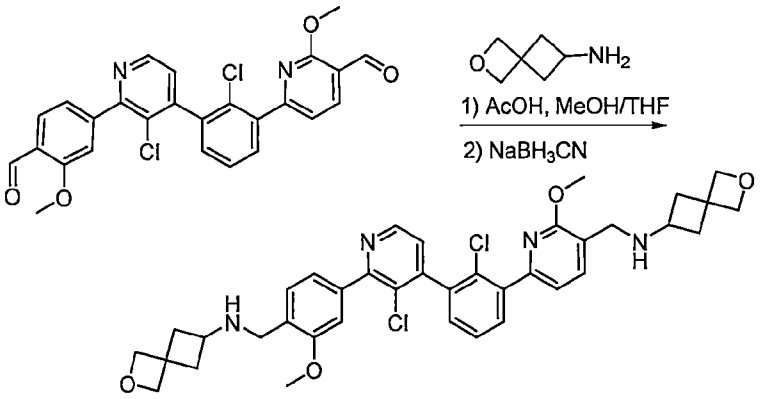
【0640】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和環己胺（24 mg, 0.24 mmol）將 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((環己基胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)環己胺製備成甲酸鹽。62%產率。LCMS: m/z 實測值 659.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.37 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.73 (dd, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.35 – 7.20 (m, 3H), 4.03 (s, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 2.78 – 2.67 (m, 1H), 2.63 – 2.48 (m, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 4H), 1.87 – 1.74 (m, 4H), 1.74 – 1.61 (m, 2H), 1.40 – 1.10 (m, 10H).

實施例 200: (1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇 (364)



【0641】 利用還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（20 mg, 0.04 mmol）、乙酸（5 uL, 0.08 mmol）、4-胺基環己醇（18 mg, 0.16 mmol）和氰基硼氫化鈉（7 mg, 0.12 mmol）製備(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇。13 mg, 48%產率。MS: m/z 實測值 691.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.69 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (m, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 3H), 7.34 – 7.21 (m, 3H), 4.02 (q, 5H), 3.94 (t, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.16 – 1.90 (m, 8H), 1.41 – 1.19 (m, 8H).

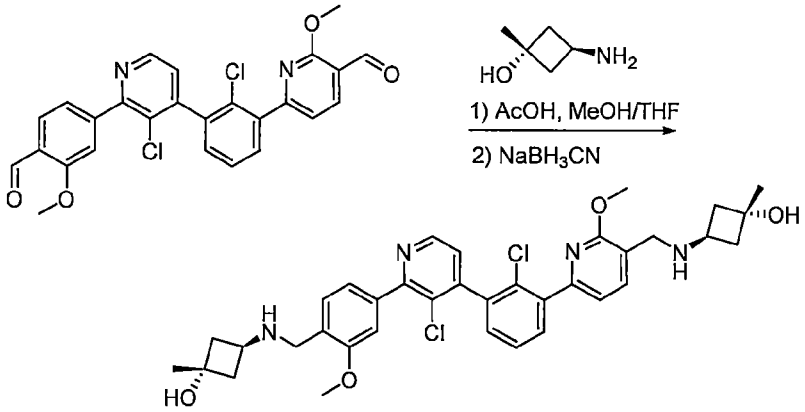
實施例 201: N-(4-(4-(3-(5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺 (365)



【0642】 利用還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(20 mg, 0.04 mmol)、乙酸（5 uL, 0.08 mmol）、2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺;鹽酸化物（24 mg, 0.16 mmol）和氰基硼氫化鈉（7 mg, 0.12 mmol）製備 N-(4-(4-(3-(5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺。7.3 mg, 27%產率。MS: m/z 實測值 687.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.77 min (方

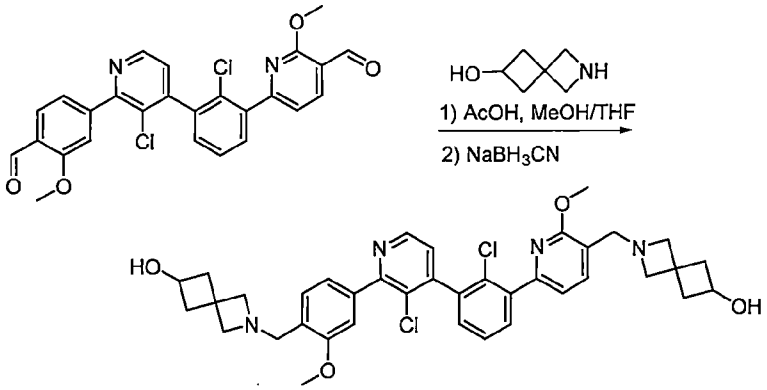
法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (m, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 3H), 7.28 – 7.19 (m, 3H), 4.69 (d, 4H), 4.58 (s, 4H), 4.00 (t, 3H), 3.92 (t, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.25 – 3.11 (m, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.01 (q, 4H).

實施例 202: (1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇 (385)



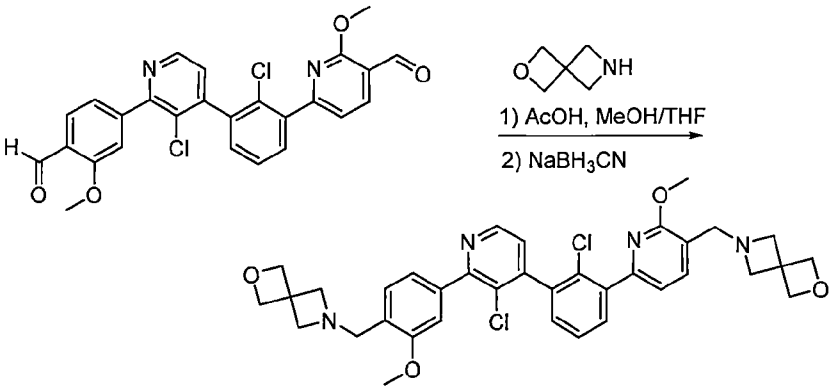
【0643】 利用還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(20 mg, 0.04 mmol)、乙酸（5 uL, 0.08 mmol）、3-胺基-1-甲基-環丁醇;鹽酸化物（22 mg, 0.16 mmol）和氰基硼氫化鈉（7 mg, 0.12 mmol）製備(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇。8.5 mg, 33%產率。MS: m/z 實測值 663.2 $[M+H]^+$，保留時間 = 1.69 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.06 – 4.01 (m, 5H), 3.97 (d, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (t, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 2.39 – 2.24 (m, 4H), 2.09 (t, 2H), 1.95 (t, 2H), 1.35 (dd, 6H).

實施例 203: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇 (386)



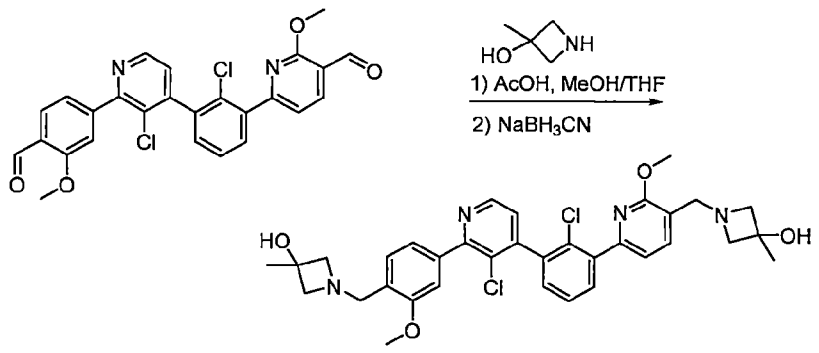
【0644】 利用還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(20 mg, 0.04 mmol)、乙酸(5 uL, 0.08 mmol)、2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇(18 mg, 0.16 mmol)和氰基硼氫化鈉（7 mg, 0.12 mmol）製備 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇。4.3mg, 16%產率。MS: m/z 實測值 687.2 $[M+H]^+$，保留時間 = 1.71 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 4.04 – 4.01 (m, 5H), 4.00 (s, 4H), 3.96 (t, 3H), 3.74 (d, 4H), 2.67 – 2.50 (m, 4H), 2.19 – 2.00 (m, 4H).

實施例 204: 6-((6-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷 (387)



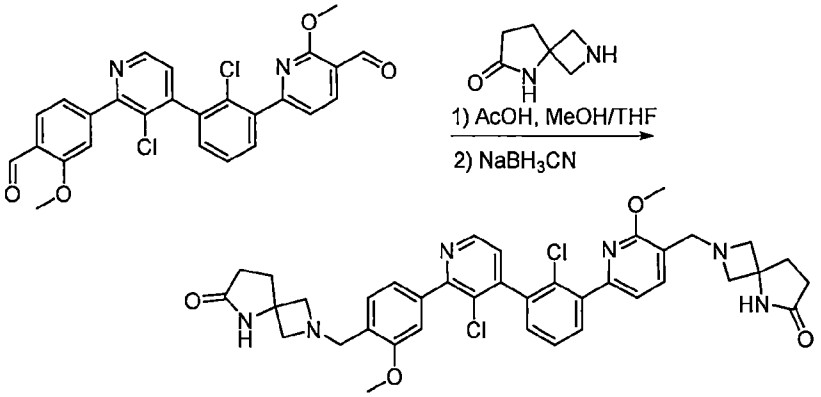
【0645】 利用還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（20 mg, 0.04 mmol）\乙酸（5 uL, 0.08 mmol）、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷（16 mg, 0.16 mmol）和氰基硼氫化鈉（7 mg, 0.12 mmol）製備 6-((6-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷。6.2 mg, 24%產率。MS: m/z 實測值 659.2 $[M+H]^+$，保留時間 = 1.70 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (dd, 1H), 7.67 (dd, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 3H), 4.74 (dd, 8H), 3.98 (t, 3H), 3.89 (d, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.53 (s, 4H).

實施例 205: 1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇 (396)



【0646】 利用還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（20 mg, 0.04 mmol）、乙酸（5 uL, 0.08 mmol）、3-甲基四氫吖唉-3-醇;鹽酸化物（19 mg, 0.16 mmol）和氰基硼氫化鈉（7 mg, 0.12 mmol）製備 1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇。4.7 mg, 19%產率。MS: m/z 實測值 635.1 $[M+H]^+$，保留時間 = 0.65 min (方法 B). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4). δ 8.65 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (dd, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.06 – 4.00 (m, 5H), 3.97 (t, 3H), 3.90 (d, 2H), 3.79 (d, 2H), 3.62 (d, 2H), 1.51 (q, 6H).

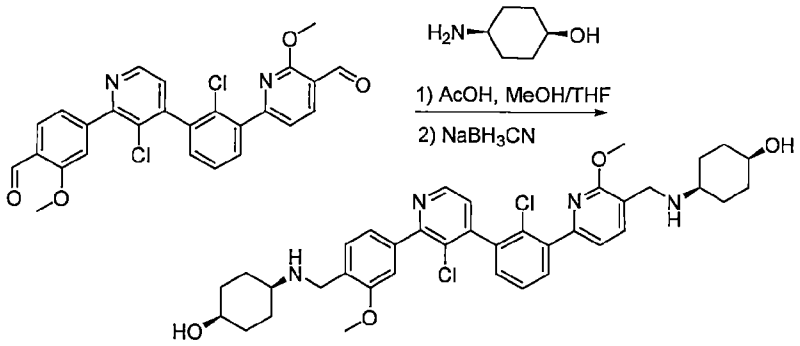
實施例 206: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮 (398)



【0647】 利用還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（20 mg, 0.04 mmol）、乙酸（5 uL, 0.08 mmol）、2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮（20 mg, 0.16 mmol）和氰基硼氫化鈉（7 mg, 0.12 mmol）製備 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮。5.7 mg, 20%產率。MS: m/z 實測值 715.1 $[M+H]^+$，保留時間 =

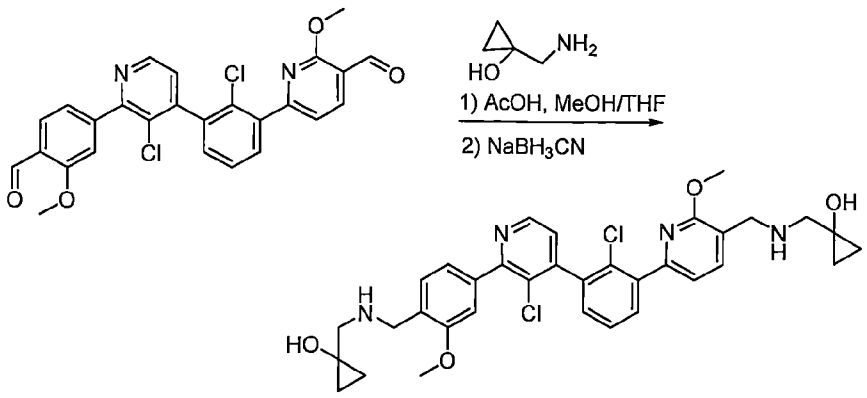
1.57 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.99 (t, 1H), 9.07 (t, 2H), 8.91 (t, 1H), 8.84 – 8.74 (m, 3H), 8.70 – 8.60 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 5.37 (t, 3H), 5.30 (d, 3H), 5.21 (d, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.10 (d, 2H), 5.01 (d, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.80 (d, 4H), 3.73 (d, 4H).

實施例 207: (1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇 (410)



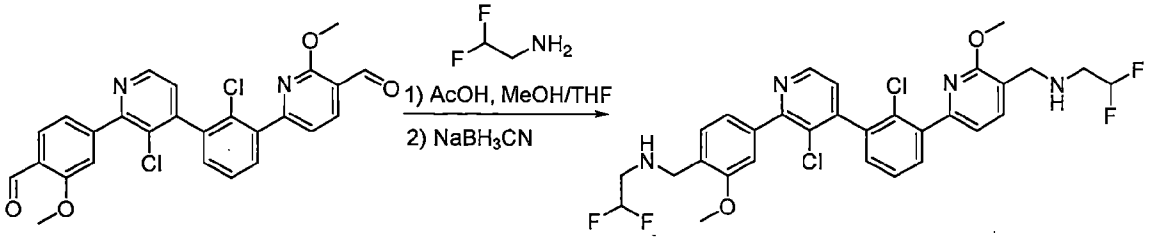
【0648】 利用還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（20 mg, 0.04 mmol）、乙酸（5 uL, 0.08 mmol）、4-胺基環己醇（18 mg, 0.16 mmol）和氰基硼氫化鈉（7 mg, 0.12 mmol）製備(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇。21 mg, 77%產率。MS: m/z 實測值 691.2 $[M+H]^+$，保留時間 = 1.75 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.45 (dd, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (dd, 2H), 4.29 (d, 4H), 4.08 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.20 (q, 2H), 2.05 – 1.82 (m, 14H), 1.71 – 1.51 (m, 4H).

實施例 208: 1-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)環丙烷-1-醇 (504)



【0649】 利用還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(20 mg, 0.04 mmol)、乙酸（5 uL, 0.08 mmol）、1-(胺基甲基)環丙醇（14 mg, 0.16 mmol）和氰基硼氫化鈉（7 mg, 0.12 mmol）製備 1-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)環丙烷-1-醇。6.5 mg, 26%產率。MS: m/z 實測值 635.3 $[M+H]^+$，保留時間 = 1.73 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 4.38 (d, 4H), 4.08 (t, 3H), 3.99 (t, 3H), 3.19 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 0.90 (d, 4H), 0.73 (d, 4H).

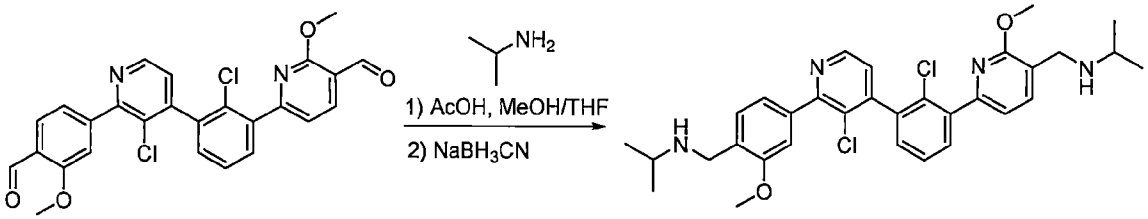
實施例 209: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,2-二氟乙烷-1-胺 (505)



【0650】 利用還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(20 mg, 0.04 mmol)、乙酸（5 uL, 0.08 mmol）、2,2-二氟乙胺（13 mg, 0.16 mmol）和氰

基硼氫化鈉(8 mg, 0.12 mmol)製備 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,2-二氟乙烷-1-胺。11.6 mg, 46%產率。MS: m/z 實測值 623.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.78 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 – 8.59 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.26 (dd, 1H), 6.39 – 5.67 (m, 1H), 4.66 – 4.59 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.01 (m, 3H), 3.94 (t, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.59 (q, 1H), 3.16 (dd, 2H), 3.09 – 2.95 (m, 1H).

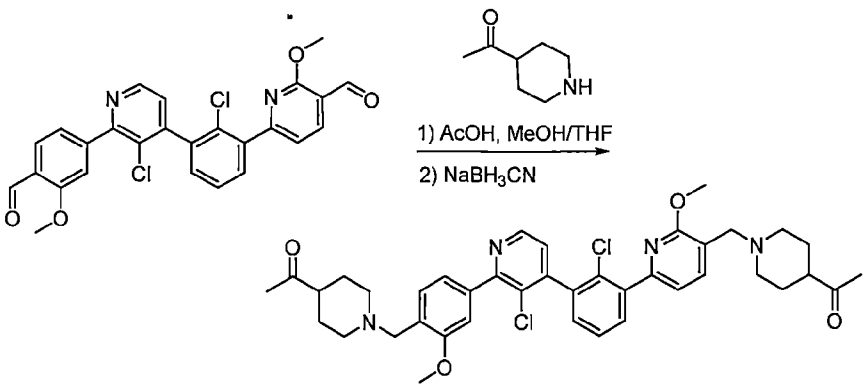
實施例 210: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((異丙基胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-胺 (514)



【0651】 利用還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(20 mg, 0.04 mmol)、乙酸（5 uL, 0.08 mmol）、丙烷-2-胺（13 mg, 0.16 mmol）和氰基硼氫化鈉（8 mg, 0.12 mmol）製備 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((異丙基胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-胺。9.8 mg, 42%產率。MS: m/z 實測值 579.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.67 min (方法 B). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (dd, 2H), 4.26 (d, 4H), 4.08 (d, 3H), 3.99 (d, 3H), 3.48 (s, 2H), 1.42 (m, 12H).

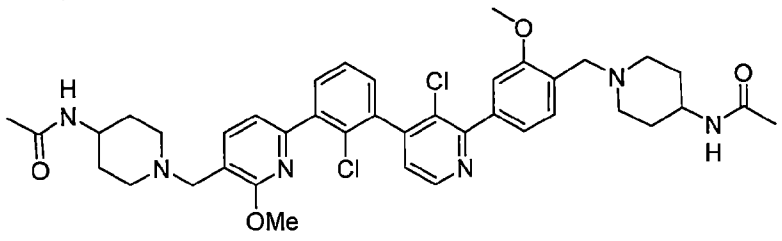
實施例 211: 1-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)

乙烷-1-酮 (536)



【0652】 利用還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(20 mg, 0.04 mmol)、乙酸（5 uL, 0.08 mmol）、1-(4-哌啶基)乙烷酮（21 mg, 0.16 mmol）和氰基硼氫化鈉（8 mg, 0.12 mmol）製備 1-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙烷-1-酮。5.3 mg, 18%產率。MS: m/z 實測值 717.3 $[M+H]^+$，保留時間 = 2.33 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.67 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.06 (d, 3H), 3.98 (d, 3H), 3.63 – 3.41 (m, 4H), 3.21 – 2.97 (m, 4H), 2.75 (d, 1H), 2.20 (t, 5H), 2.13 (t, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.57 (s, 1H).

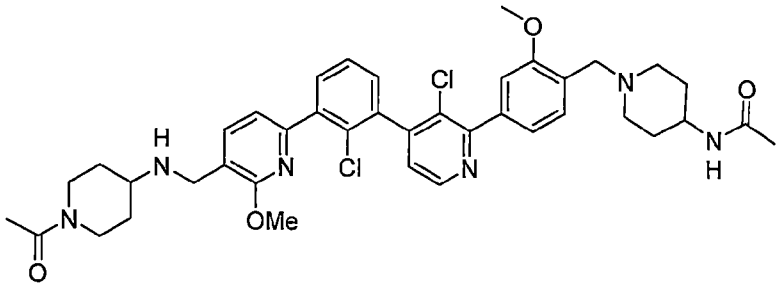
實施例 212: N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺 (322)



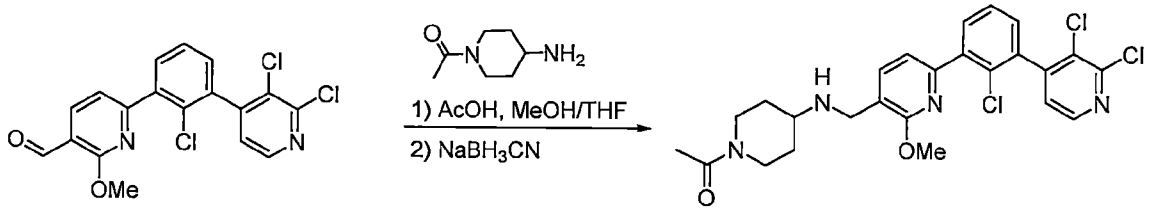
【0653】 以與關於實施例 11 描述的類似的方式，在步驟(b)中用

N-(4-哌啶基)-乙醯胺代替(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備 N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 745, 747 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.12 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.00 (d, 3H), 3.95 (d, 3H), 3.87 – 3.63 (m, 4H), 3.06 (d, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 8H), 1.79 – 1.45 (m, 4H).

實施例 213: N-(1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺 (325)



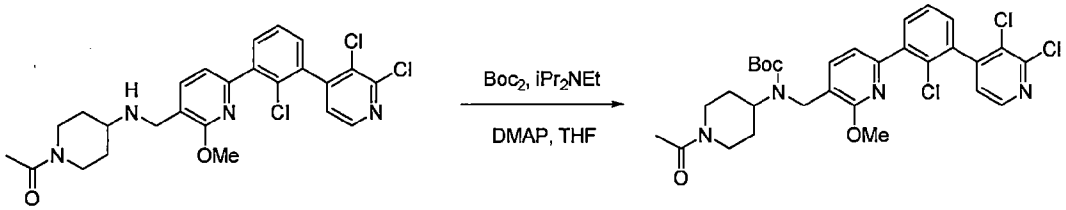
(a) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【0654】 將 6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（100 mg, 0.25 mmol）、乙酸 (15 mg, 0.25 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（51 mg, 0.36 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 3 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（24

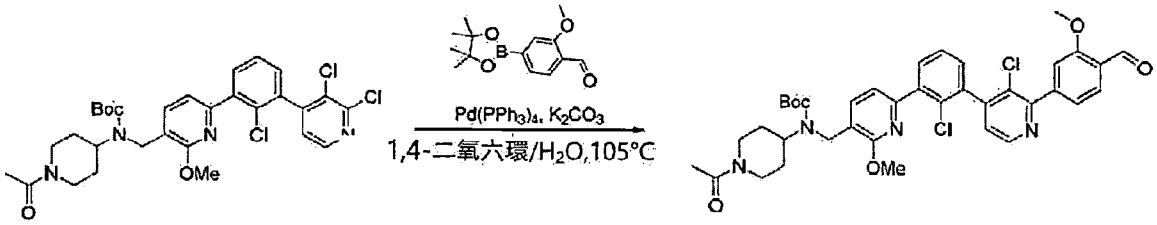
mg, 0.38 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（10 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供呈黃色油狀物的 1-(4-(((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（132 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 519, 521 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

(b) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



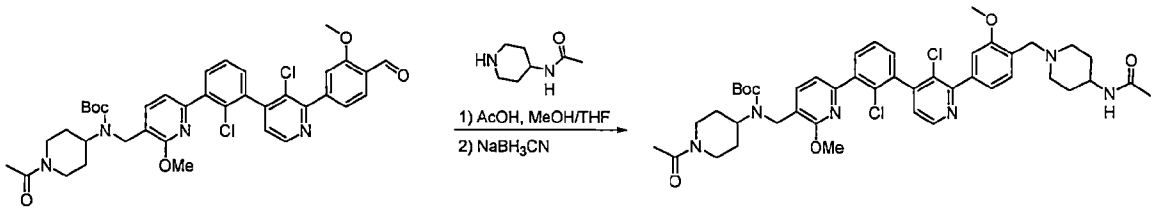
【0655】 將 1-(4-(((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（132 mg, 粗製的）、DMAP（6 mg, 0.05 mmol）、和二異丙基乙胺（66 mg, 0.51 mmol）溶解在 5 ml THF 中，然後逐部分加入三級丁氧基羰基碳酸三級丁酯（111 mg, 0.51 mmol）。在室溫下將所得的混合物攪拌 18 小時。用水（10 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取水溶液。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈白色泡沫的(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（114 mg, 72 %產率）。MS: *m/z* 實測值 619, 621 $[M+H]^+$.

(c) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-吡啶-4-基)-苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0656】 將四(三苯基膦)鈀(0)（43 mg, 0.04 mmol）、碳酸鉀（76 mg, 0.55 mmol）、(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（114 mg, 0.18 mmol）、和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（72 mg, 0.28 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 4 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-50% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-吡啶-4-基)-苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（114 mg, 86 %產率）。MS: *m/z* 實測值 719, 721 $M+H]^+$.

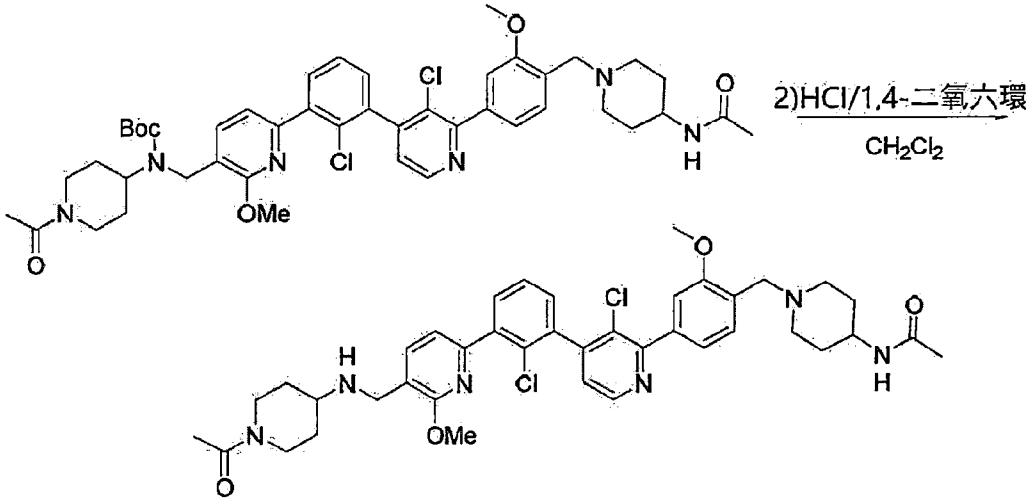
(d) ((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【0657】 將(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-吡啶-4-基)-苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 mg, 0.06 mmol）、和 N-(4-哌啶基)乙醯胺（8 mg, 0.06 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（7 mg, 0.11 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀

釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供呈透明油狀物的((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（23 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 845, 847 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

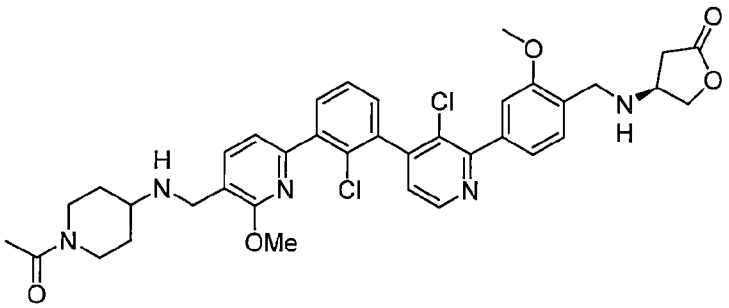
(e) N-(1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺



【0658】 將((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（23 mg, 0.03 mmol, 粗製的）溶解在 1 mL MeOH 中並加入 1,4-二氧六環（27 μL, 0.11 mmol）中的 4M HCl 溶液。在室溫下將反應攪拌 60 分鐘並在減壓下去除溶劑。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 N-(1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺（10 mg, 49 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 745, 747 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.12 min (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.67 – 8.61 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 (dd,

2H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 4.58 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.05 (t, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 1H), 3.25 – 3.12 (m, 4H), 2.80 – 2.64 (m, 3H), 2.23 – 2.06 (m, 5H), 1.98 (d, 2H), 1.92 (t, 3H), 1.67 (d, 2H), 1.47 (dd, 2H).

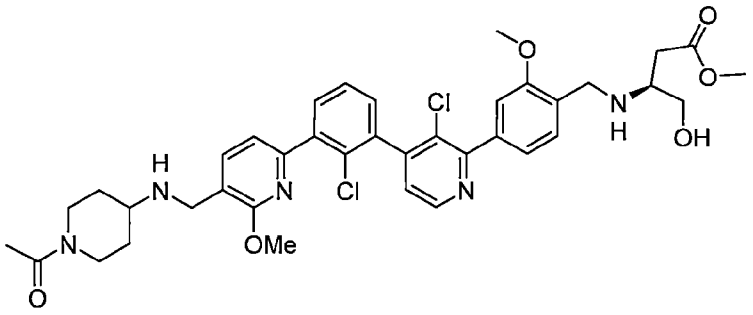
實施例 214: (S)-4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮 (338)



【0659】 以與關於實施例 213 描述的類似的方式，在步驟(d)中利用中間物 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]胺基甲酸三級丁酯並用(S)-4-胺基二氫呋喃-2(3H)-酮代替 N-(4-哌啶基)-乙醯胺製備(S)-4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮。獲得呈棕褐色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 704, 706 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.13 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (d, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.42 (t, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 4.60 (d, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.07 – 3.97 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (d, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.18 (t, 2H), 2.83 – 2.64 (m, 2H), 2.44 (d, 1H), 2.12 (s, 5H), 1.48 (dd, 2H).

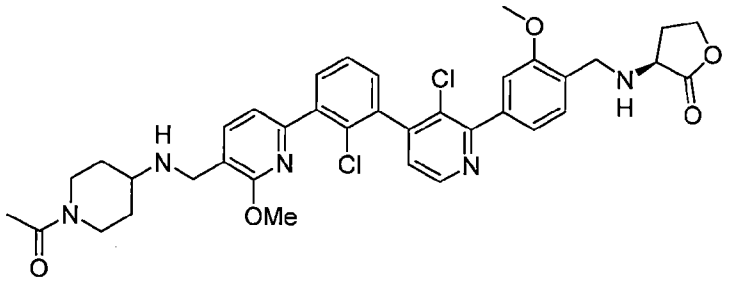
實施例 215: 甲基(S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲

基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸酯 (339)



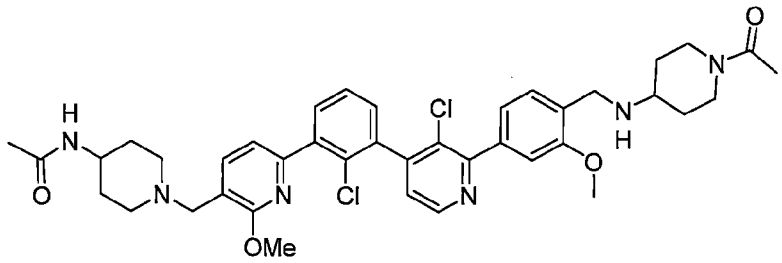
【0660】 以與關於實施例 213 描述的相同的方式，在步驟(d)中利用中間物 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]胺基甲酸三級丁酯並用(S)-3-胺基-4-羥基丁酸甲酯代替 N-(4-哌啶基)-乙醯胺製備(S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸甲酯。獲得呈棕褐色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 736, 738 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.17 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.38 – 7.25 (m, 3H), 4.58 (d, 1H), 4.24 (d, 2H), 4.13 (d, 2H), 4.05 (d, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.95 – 3.81 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.18 (t, 3H), 2.81 – 2.64 (m, 3H), 2.12 (s, 5H), 1.58 – 1.36 (m, 2H).

實施例 216: (S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮 (340)

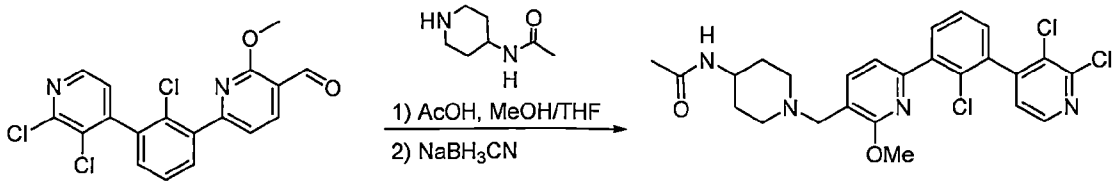


【0661】 以與關於實施例 213 描述的相同的方式，在步驟(d)中利用中間物 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]胺基甲酸三級丁酯並用(S)-3-胺基二氫呋喃-2(3H)-酮代替 N-(4-哌啶基)-乙醯胺製備(S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮。獲得呈棕褐色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 704, 706 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.13 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43 (d, 3H), 7.28 (s, 3H), 4.41 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 – 3.92 (m, 7H), 3.62 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.10 (s, 6H).

實施例 217: N-(1-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺 (341)

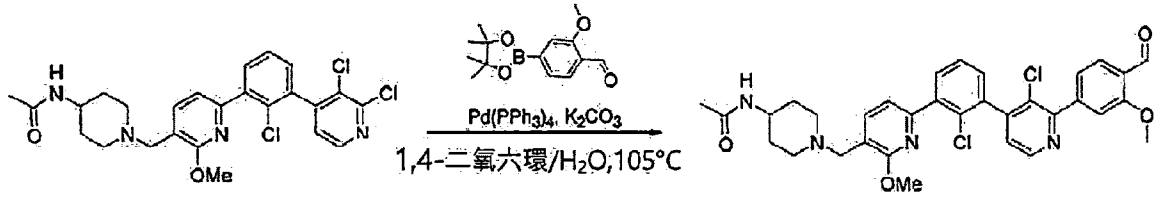


(a) N-(1-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺



【0662】 將 6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（150 mg, 0.38 mmol）、N-(4-哌啶基)乙醯胺（108 mg, 0.76 mmol）、和乙酸（23 mg, 0.38 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 5 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（48 mg, 0.76 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（10 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供呈黃色泡沫的 N-(1-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺（198 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 519, 521 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

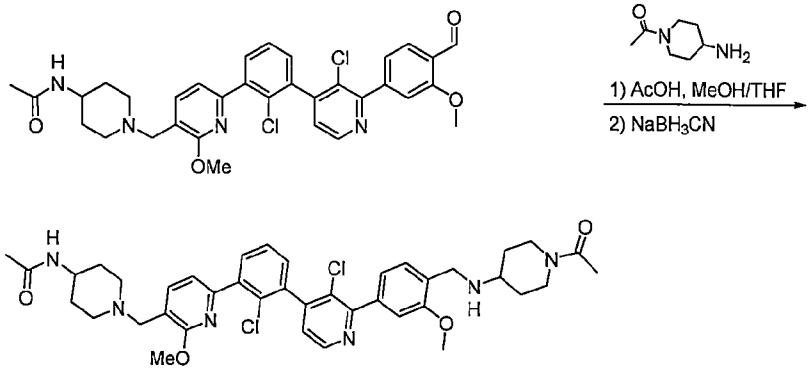
(b) N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺



【0663】 將四(三苯基膦)鈀(0)（88 mg, 0.08 mmol）、碳酸鉀（158 mg, 1.14 mmol）、N-(1-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-乙醯胺（198 mg, 0.38 mmol, 粗製的）、和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（150 mg, 0.57 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 6 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-50% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提高純度，從而提供呈黃色固體的 N-[1-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯

基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-4-哌啶基]乙醯胺（235 mg, 粗製的）。MS: m/z 實測值 619, 621 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

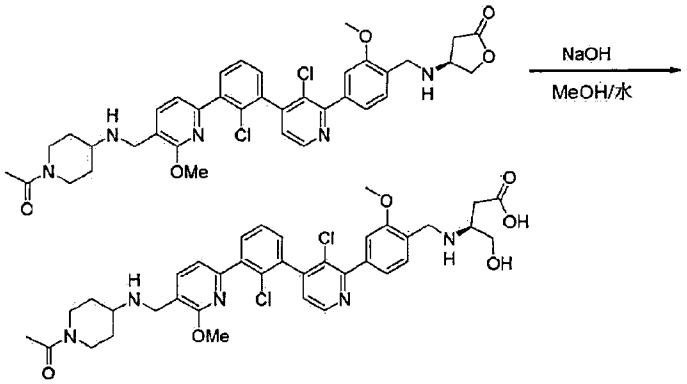
(c) N-(1-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺



【0664】 將 N-[1-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-4-哌啶基]乙醯胺（25 mg, 0.04 mmol, 粗製的）、乙酸（5 mg, 0.08 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮 (12 mg, 0.08 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（5 mg, 0.08 mmol)並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水(2 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 N-(1-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺（8 mg, 26 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 745, 747 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.13 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.06 (d, 1H),

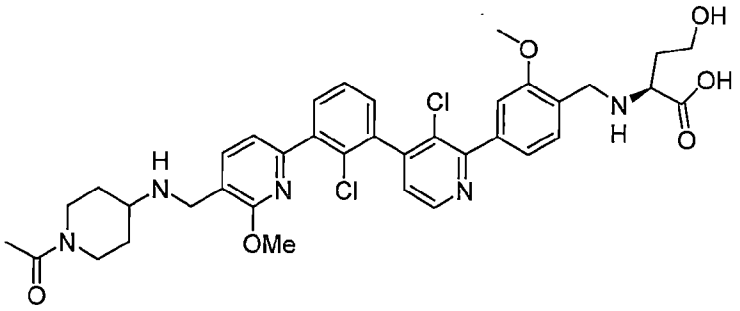
3.99 (d, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.19 (t, 2H), 3.04 (d, 2H), 2.70 (d, 1H), 2.41 (t, 2H), 2.22 (t, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.91 (s, 5H), 1.68 – 1.44 (m, 4H).

實施例 218: (S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸 (342)



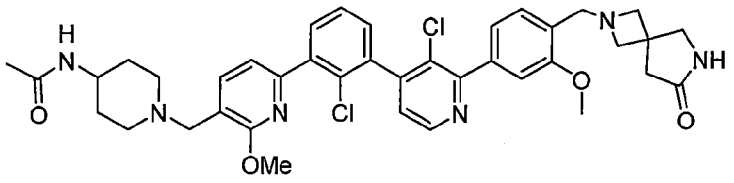
【0665】 將(S)-4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮（實施例 214)（5 mg, 0.01 mmol）溶解在水/MeOH（1:1, 0.5 mL）中並加入氫氧化鈉（71 uL, 0.07 mmol, 1M 水溶液）。在室溫下將反應攪拌 60 分鐘並在減壓下去除溶劑。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸（2 mg, 29 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 722, 724 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.10 min (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.67 – 8.62 (m, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (t, 2H), 4.62 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.07 (d, 3H), 4.00 (s, 4H), 3.94 (d, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.19 (t, 2H), 2.70 (t, 1H), 2.63 – 2.41 (m, 2H), 2.16 (d, 5H), 1.51 (d, 2H).

實施例 219: (4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-高絲胺酸 (343)



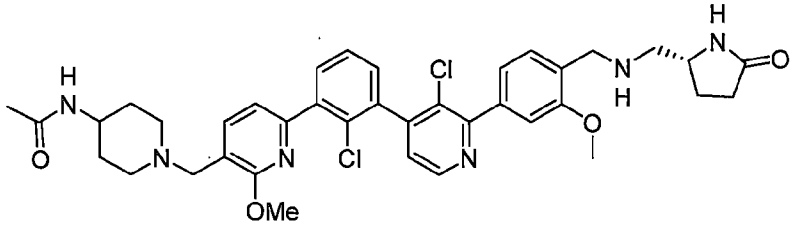
【0666】 以與關於實施例 218 描述的類似的方式，用(S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸甲酯（實施例 215）代替(S)-4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-胺基)-二氫呋喃-2(3H)-酮製備(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-高絲胺酸。獲得呈棕褐色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 722, 724 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.12 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 4.61 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.02 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.19 (t, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.15 (d, 6H).

實施例 220: N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺 (355)



【0667】 以與關於實施例 217 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 N-[1-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-4-哌啶基]乙醯胺並用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮製備 N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 729, 731 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.06 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.43 (dd, 3H), 7.35 – 7.23 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.00 (t, 3H), 3.94 (d, 3H), 3.80 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, 2H), 3.05 (d, 2H), 2.64 (d, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.91 (t, 5H), 1.58 (d, 2H).

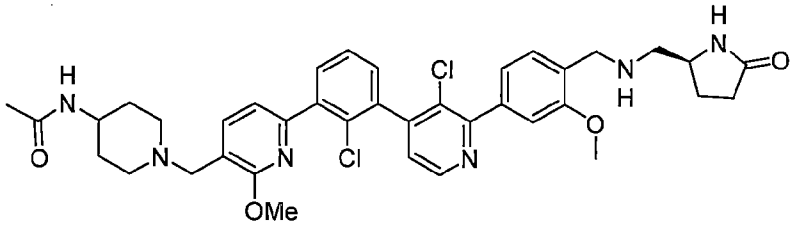
實施例 221: (R)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺 (356)



【0668】 以與關於實施例 217 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 N-[1-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-4-哌啶基]乙醯胺並用(5R)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮製備(R)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-

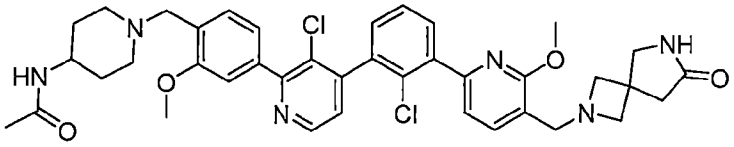
基)乙醯胺。獲得呈白色固體(甲酸鹽)的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 717, 719 [M+H]$^+$, 保留時間 = 2.07 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.67 – 8.61 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.32 (dd, 3H), 4.14 (s, 2H), 4.01 (d, 3H), 3.97 (d, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.12 (d, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.92 (d, 5H), 1.85 (s, 1H), 1.61 (d, 2H).

實施例 222: (S)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺 (357)

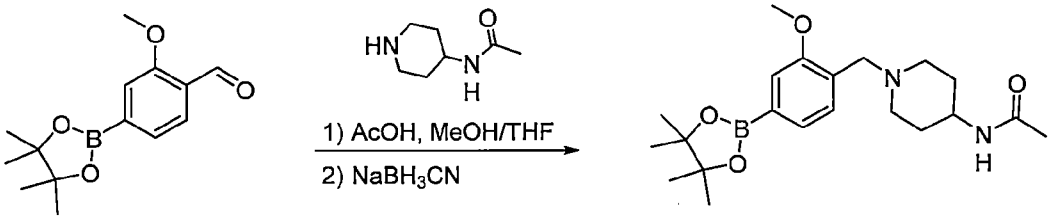


【0669】 以與關於實施例 217 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 N-[1-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-4-哌啶基]-乙醯胺並用(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮製備(S)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺。獲得呈白色固體(甲酸鹽)的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 717, 719 [M+H]$^+$, 保留時間 = 2.08 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 4.12 (d, 2H), 4.01 (d, 3H), 3.96 (d, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.09 (d, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.34 (d, 3H), 1.92 (s, 5H), 1.85 (s, 1H), 1.60 (d, 2H).

實施例 223: N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]-辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺 (400)

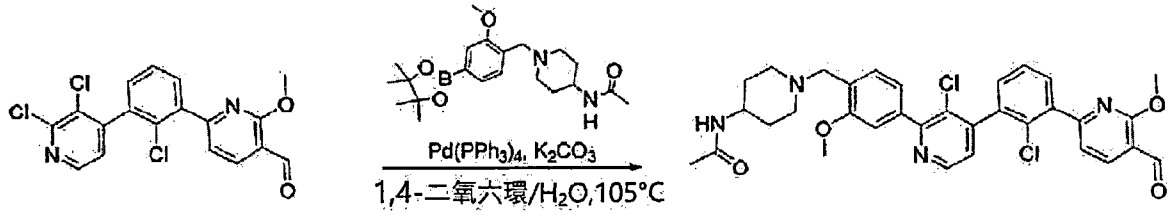


(a) N-(1-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)哌啶-4-基)乙醯胺



【0670】 將 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（200 mg, 0.76 mmol）、乙酸（46 mg, 0.76 mmol）、和 N-(4-哌啶基)乙醯胺（141 mg, 0.99 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 6 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。逐部分加入氰基硼氫化鈉（67 mg, 1.07 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（15 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供呈黃色油狀物的 N-(1-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)哌啶-4-基)乙醯胺（182 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 389 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

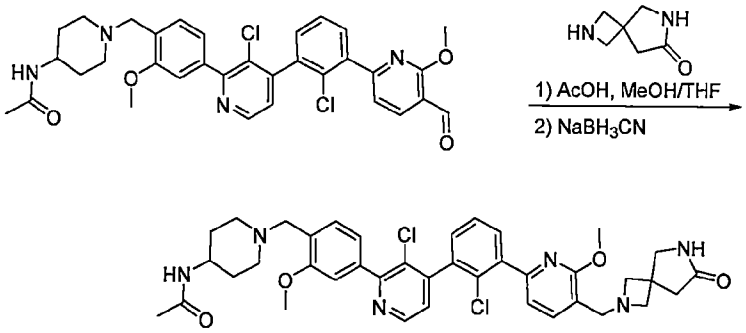
(b) N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺



【0671】 將四(三苯基膦)鈀(0)（70 mg, 0.06 mmol）、碳酸鉀（126

mg, 0.91 mmol）、6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（120mg, 0.30 mmol）、和 N-(1-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)哌啶-4-基)乙醯胺（178 mg, 0.46 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 5 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-10% MeOH/DCM）純化粗樣品以提供作為淡黃色泡沫的 N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺（82 mg, 43 %產率）。MS: *m/z* 實測值 619, 621 $[M+H]^+$.

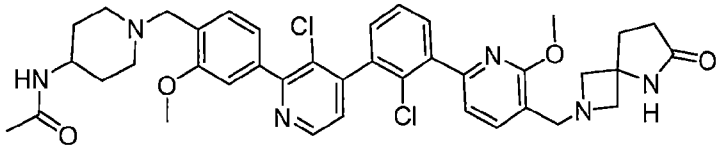
(c) N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]-辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺



【0672】 將N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（4 mg, 0.06 mmol）、和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（8 mg, 0.06 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（4 mg, 0.06 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基

-2,6-二氮雜螺[3.4]-辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺（10 mg, 42 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 729, 731 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.08 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.44 (s, 4H), 3.09 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.91 (s, 5H), 1.59 (d, 2H).

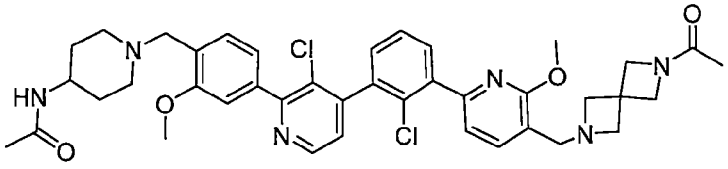
實施例 224: N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]-辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺 (401)



【0673】 以與關於實施例 223 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺並用 2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮代替 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮製備 N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]-辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 729, 731 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.09 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 3.99 (t, 3H), 3.92 (d, 5H), 3.73 (s, 4H), 3.57 (d, 2H), 3.38 (d, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.38 (dd, 4H), 2.07 – 1.89 (m, 6H), 1.62 (d, 1H).

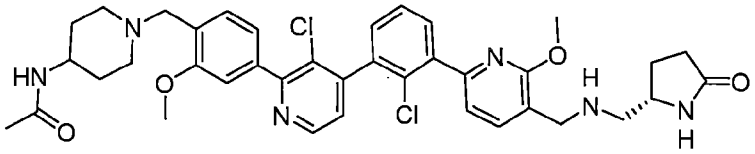
實施例 225: N-(1-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-

基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺 (402)



【0674】 以與關於實施例 223 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺並用 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-乙烷酮代替 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮製備 N-(1-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 743, 745 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.10 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.99 (t, 4H), 3.92 (d, 5H), 3.73 (s, 4H), 3.58 (s, 5H), 3.16 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 5H), 1.84 (d, 3H), 1.63 (d, 1H).

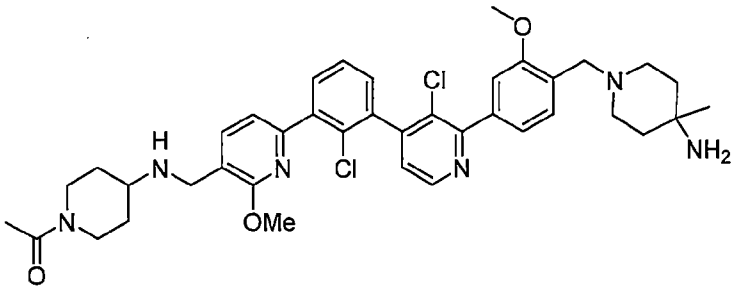
實施例 226: (S)-N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺 (403)



【0675】 以與關於實施例 223 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺並用(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮代替 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮製備(S)-N-(1-(4-(3-

氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 717, 719 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.08 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 4.02 (t, 3H), 3.94 – 3.88 (m, 5H), 3.85 (d, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.15 (d, 2H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.30 (dd, 3H), 2.03 – 1.90 (m, 6H), 1.62 (d, 2H).

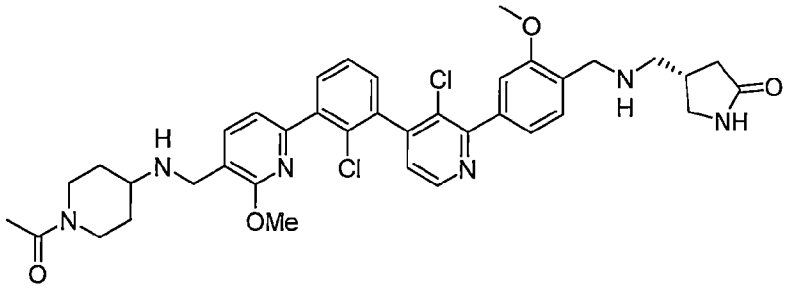
實施例 227: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-甲基)-胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (406)



【0676】 以與關於實施例 213 描述的類似的方式，在步驟(d)中利用中間物 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]胺基甲酸三級丁酯並用 4-甲基哌啶-4-胺代替 N-(4-哌啶基)-乙醯胺製備 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-甲基)-胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。獲得呈棕褐色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 717, 719 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.07 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 3H), 7.29 (q, 3H), 4.58 (d, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.05 (d, 3H), 4.01 (d, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.18

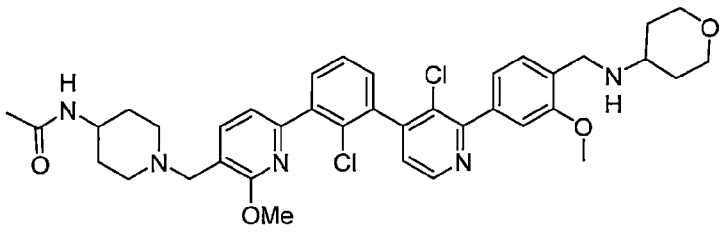
(t, 2H), 2.83 (d, 2H), 2.70 (t, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.21 – 2.06 (m, 5H), 1.98 – 1.70 (m, 4H), 1.58 – 1.38 (m, 2H), 1.36 (d, 3H).

實施例 228: (S)-4-(((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (407)



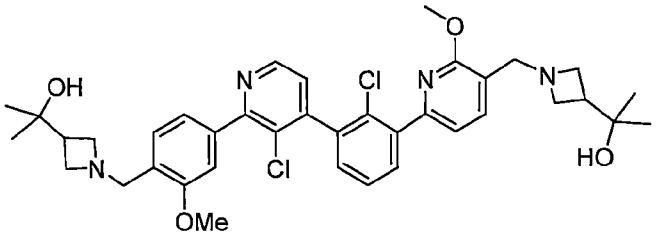
【0677】 以與關於實施例 213 描述的類似的方式，在步驟(d)中利用中間物 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]胺基甲酸三級丁酯並用(4S)-4-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮代替 N-(4-哌啶基)-乙醯胺製備(S)-4-(((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。獲得呈棕褐色固體(甲酸鹽)的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 717, 719 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.06 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.67 – 8.61 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 3H), 7.32 (dd, 3H), 4.55 (d, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.04 (d, 5H), 3.97 (d, 4H), 3.57 (t, 1H), 3.17 (t, 2H), 3.02 (d, 3H), 2.92 – 2.79 (m, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.22 – 2.04 (m, 6H), 1.43 (dd, 2H).

實施例 229: N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺 (432)



【0678】 以與關於實施例 217 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 N-[1-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-4-哌啶基]乙醯胺乙醯胺並用四氫哌喃-4-胺代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮製備 N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 704, 706 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.12 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 – 8.62 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.99 (d, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.63 (d, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.95 (d, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.91 (d, 3H), 1.86 (d, 2H), 1.57 (dd, 4H).

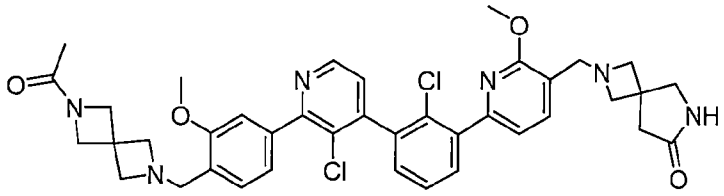
實施例 230: 2-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-(2-羥基丙烷-2-基)四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫吖唉-3-基)丙烷-2-醇 (471)



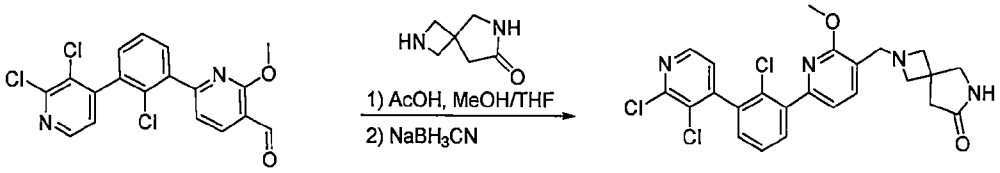
【0679】 以與關於實施例 11 描述的類似的方式，在步驟(b)中利用中間物 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用 2-(四氫吖唉-3-基)丙烷-2-醇代替(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備 2-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-(2-羥基丙烷-2-

基)四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫吖唉-3-基)丙烷-2-醇。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 691, 693 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.25 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.35 (dd, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.13 – 4.03 (m, 7H), 3.98 (d, 7H), 2.83 (m, 2H), 1.13 (t, 12H).

實施例 231: 2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (493)



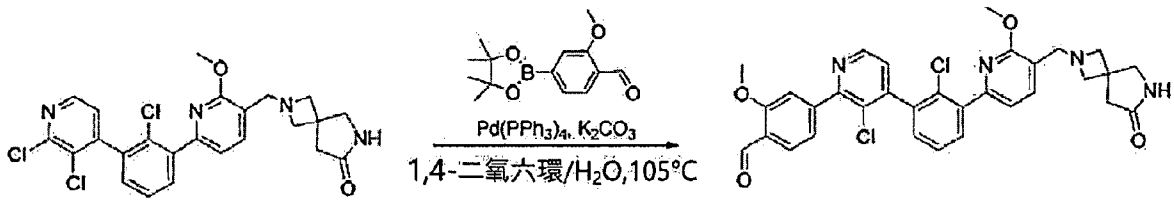
(a) 2-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



【0680】 將 6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（400 mg, 1.02 mmol）\乙酸（61 mg, 1.02 mmol）、和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（179 mg, 1.42 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 10 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。使反應冷卻至 0℃並在 3 分鐘內逐部分加入氰基硼氫化鈉（89 mg, 1.42 mmol）。將所得的混合物溫熱至 25℃並再攪拌 1 小時。用 15 mL 水稀釋反應並用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取。用水、鹽水洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色油狀物的 2-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛

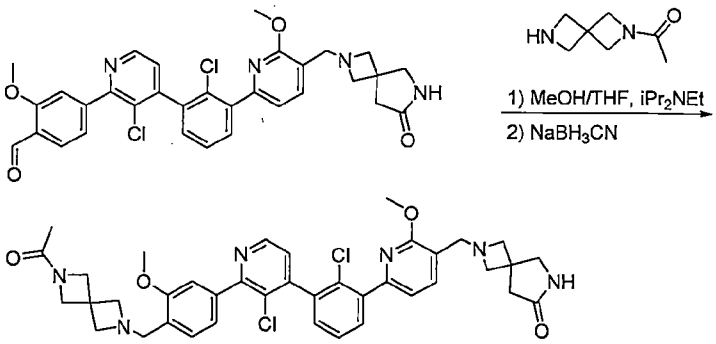
烷-7-酮（520 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 503, 505 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

(b) 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛



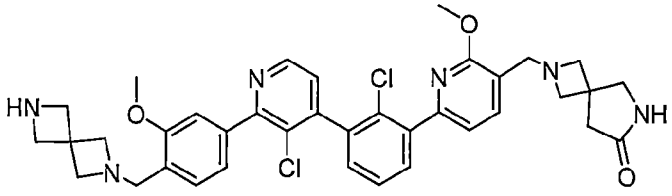
【0681】 將四(三苯基膦)鈀(0)（115 mg, 0.10 mmol）、碳酸鉀（205 mg, 1.49 mmol）、2-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（250 mg, 0.50 mmol, 粗製的）、和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（169 mg, 0.65 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 12 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 20 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-10% DCM/MeOH）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（157 mg, 52 %產率）。MS: *m/z* 實測值 603, 605 $[M+H]^+$.

(c) 2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



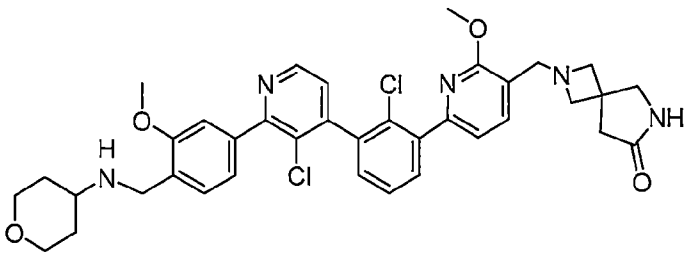
【0682】 將 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（19 mg, 0.03 mmol）、1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烯酮鹽酸化物（11 mg, 0.06 mmol）、和 N,N-二異丙基乙胺（12 mg, 0.09 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 18 小時。加入氰基硼氫化鈉（6 mg, 0.09 mmol），並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供作為白色粉末（甲酸鹽）的 2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（8 mg, 33 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 727, 729 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.09 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, 1H), 7.72 (dd, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (s, 5H), 4.01 (d, 3H), 3.96 (d, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.68 – 3.62 (m, 4H), 3.61 (t, 2H), 2.62 (d, 2H), 1.84 (s, 3H).

實施例 232: 2-((6-(3-(2-(4-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]-辛烷-7-酮 (494)



【0683】 2-((6-(3-(2-(4-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]-辛烷-7-酮作為實施例 231 中的反應（c）的副產物得以分離。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的化合物。LC/MS: *m/z 實測值* 685, 687 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.19 min (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.39 (s, 4H), 7.78 (d, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.29 (d, 3H), 4.19 (s, 4H), 4.03 (d, 5H), 3.96 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (d, 8H), 3.63 (s, 2H), 2.64 (s, 2H)

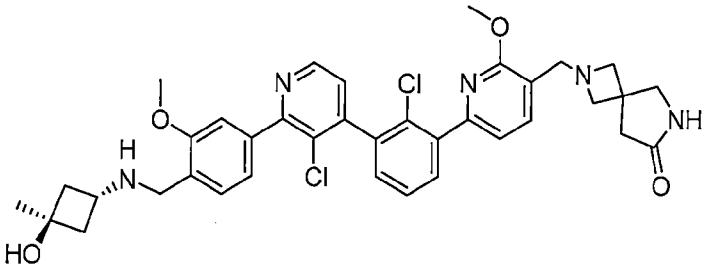
實施例 233: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (495)



【0684】 以與關於實施例 231 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛並用四氫哌喃-4-胺代替 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烯酮鹽酸化物製備 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 688, 690 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.13 min (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.04 (d, 2H), 3.99 (t, 6H), 3.75 (s,

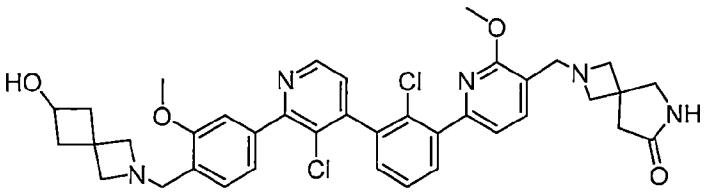
2H), 3.58 (d, 2H), 3.46 (d, 6H), 3.40 (d, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.10 (d, 2H), 1.70 (d, 2H).

實施例 234: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (496)



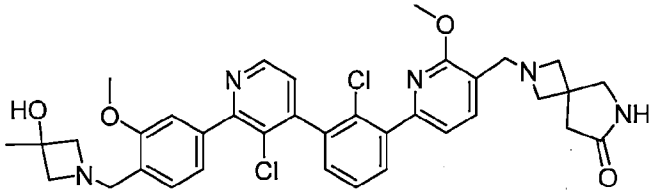
【0685】 以與關於實施例 231 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛並用 3-胺基-1-甲基-環丁醇代替 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烯酮鹽酸化物製備 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 688, 690 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.06 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.71 (t, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.17 (d, 2H), 3.99 (t, 6H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.55 (s, 4H), 2.60 (s, 2H), 2.43 – 2.33 (m, 2H), 2.19 (t, 2H), 1.38 (d, 3H).

實施例 235: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (497)



【0686】 以與關於實施例 231 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛並用 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇代替 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烯酮鹽酸化物製備 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 700, 702 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.08 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.72 (dd, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.14 (d, 5H), 4.02 – 3.99 (m, 3H), 3.97 (d, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.61 (d, 6H), 2.61 (s, 4H), 2.15 (t, 2H).

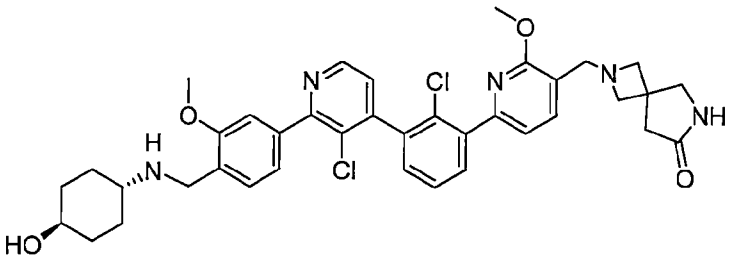
實施例 236: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (498)



【0687】 以與關於實施例 231 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛並用 3-甲基四氫吖唉-3-醇代替 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烯酮鹽酸化物製備 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-

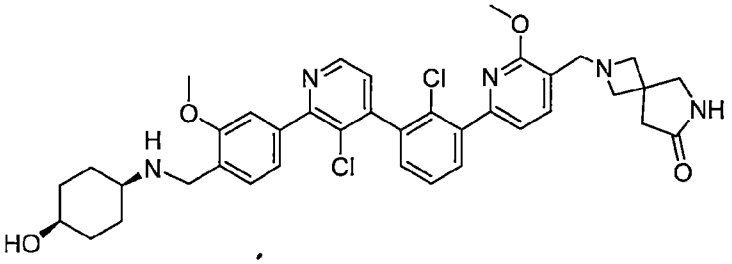
2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 674, 676 [M+H] $^+$, 保留時間 = 2.08 min (方法C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.71 (t, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.05 (d, 2H), 4.00 (t, 3H), 3.98 – 3.91 (m, 5H), 3.82 (d, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.55 (s, 4H), 2.60 (s, 2H), 1.52 (d, 3H).

實施例 237: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)-胺基)-甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (502)



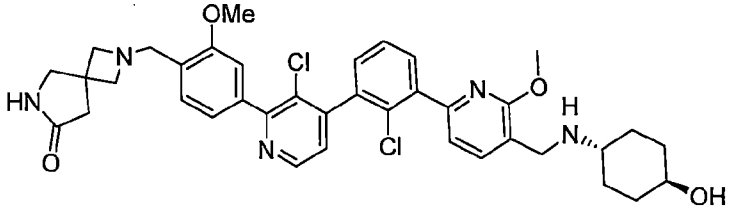
【0688】 以與關於實施例 231 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛並用(1r,4r)-4-胺基環己烷-1-醇代替 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烯酮鹽酸化物製備 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)-胺基)-甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體(甲酸鹽)的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 702, 704 [M+H] $^+$, 保留時間 = 2.07 min (方法C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.71 (t, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.99 (dd, 6H), 3.85 (s, 2H), 3.59 (d, 7H), 3.15 (s, 1H), 2.60 (d, 2H), 2.23 (d, 2H), 2.07 (d, 2H), 1.53 (q, 2H), 1.38 (t, 2H).

實施例 238: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)-胺基)-甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (503)

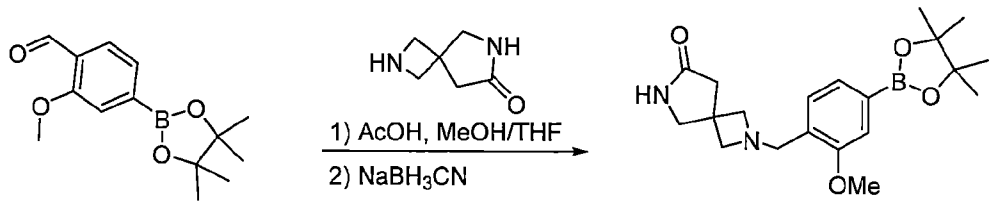


【0689】 以與關於實施例 231 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛並用(1s,4s)-4-胺基環己烷-1-醇代替 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烯酮鹽酸化物製備 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)-胺基)-甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體(甲酸鹽)的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 702, 704 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.13 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.54 (dd, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.03 – 3.94 (m, 7H), 3.84 – 3.78 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.53 (s, 4H), 3.18 (s, 1H), 2.59 (s, 2H), 1.92 (d, 6H), 1.64 (d, 2H).

實施例 239: 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4r)-4-羥基環己基)-胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (515)

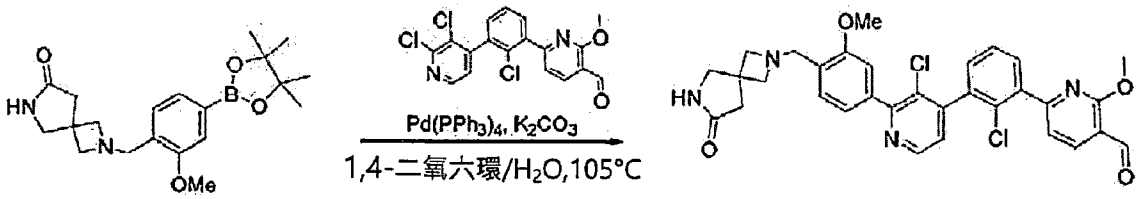


(a) 2-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



【0690】 將 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（300 mg, 1.14 mmol）、乙酸（69 mg, 1.14 mmol）、和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（188 mg, 1.49 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 10 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。使反應冷卻至 0℃並在 3 分鐘內逐部分加入氰基硼氫化鈉（144 mg, 2.29 mmol）。將所得的混合物溫熱至 25℃並再攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應並將殘留物溶解在 15 mL DCM 中。用水（2 x 15 mL）和鹽水溶液洗滌有機溶液，然後經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮溶液以提供呈黃色油狀物的 2-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（423 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 373 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

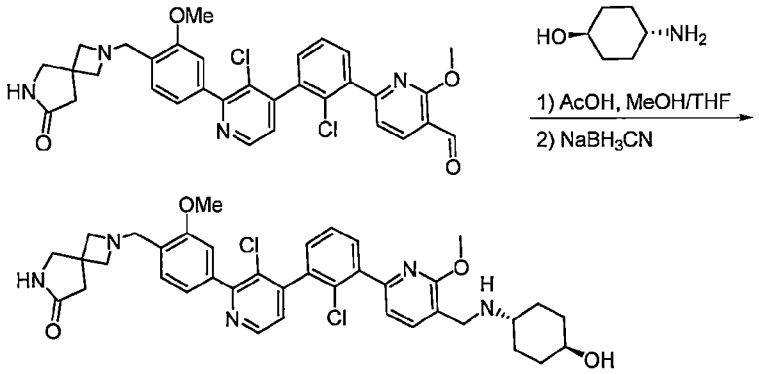
(b) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)-甲基)-苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0691】 將四(三苯基膦)鈀(0)（176 mg, 0.15 mmol）、碳酸鉀（316 mg, 2.29 mmol）、6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（300 mg, 0.76 mmol）、和 2-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（369 mg, 0.99 mmol, 粗製的）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 10 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 15 mL

水稀釋，並用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（2-20% DCM/MeOH）純化粗樣品以提供呈黃色油狀物的 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)-甲基)-苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（119 mg, 26 %產率）。MS: *m/z* 實測值 603, 605 $[M+H]^+$.

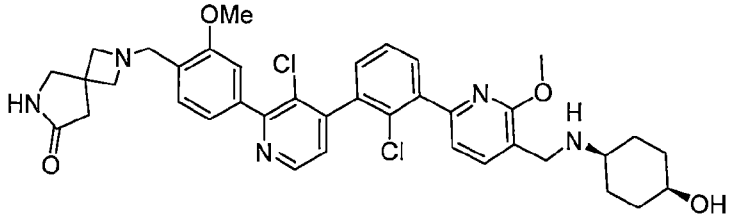
(c) 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4r)-4-羥基環己基)-胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



【0692】 將 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)-甲基)-苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（19 mg, 0.03 mmol）、乙酸（2 mg, 0.03 mmol）、和(1r,4r)-4-胺基環己烷-1-醇（8 mg, 0.06 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（4 mg, 0.06 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4r)-4-羥基環己基)-胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（13 mg, 60 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 702, 704 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.05 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.43 (t, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.07

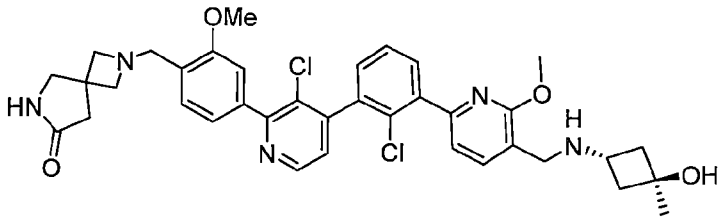
(d, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.92 (d, 3H), 3.71 (s, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 2.62 (d, 2H), 2.21 (d, 2H), 2.07 (d, 2H), 1.50 (q, 2H), 1.38 (t, 2H).

實施例 240: 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)-甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (516)



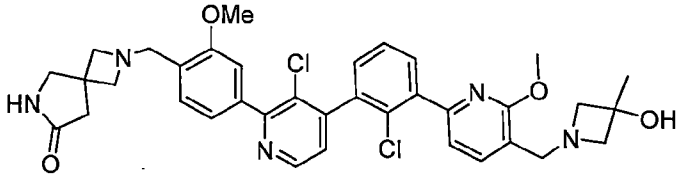
【0693】 以與關於實施例 239 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)-甲基)-苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用(1s,4s)-4-胺基環己烷-1-醇代替(1r,4r)-4-胺基環己烷-1-醇製備 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)-甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 702, 704 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.10 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.43 (dd, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.08 (d, 3H), 3.98 (d, 3H), 3.92 (d, 3H), 3.65 (s, 4H), 3.59 (d, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.60 (d, 2H), 1.91 (d, 6H), 1.64 (d, 2H).

實施例 241: 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)-胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (517)



【0694】 以與關於實施例 239 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)-甲基)-苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用 3-胺基-1-甲基-環丁醇代替(1r,4r)-4-胺基環己烷-1-醇製備 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 688, 690 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.04 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (t, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 7.35 – 7.24 (m, 3H), 4.06 (t, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.92 (d, 3H), 3.80 (d, 1H), 3.69 – 3.51 (m, 6H), 2.61 (d, 2H), 2.34 (d, 2H), 2.11 (d, 2H), 1.41 – 1.29 (m, 3H).

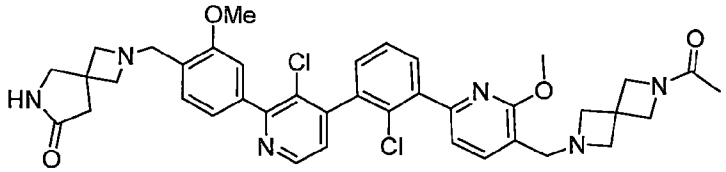
實施例 242: 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (518)



【0695】 以與關於實施例 239 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)-甲基)-苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用 3-甲基四氫吖唉-3-醇代替(1r,4r)-4-胺基環己烷-1-醇製備 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)

苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 674, 676 [M+H] $^+$, 保留時間 = 2.06 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (m, 1H), 8.46 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 3H), 7.33 (dd, 3H), 4.21 (s, 4H), 4.04 (t, 3H), 3.97 – 3.87 (m, 9H), 3.76 (d, 2H), 3.64 (d, 2H), 2.67 (d, 2H), 1.51 (d, 3H).

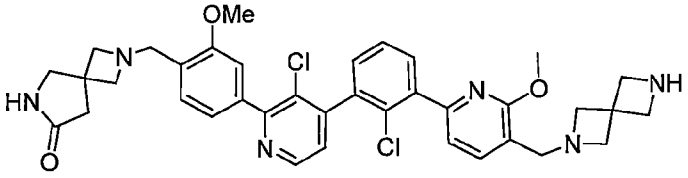
實施例 243: 2-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (519)



【0696】 以與關於實施例 239 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)-甲基)-苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮代替(1r,4r)-4-胺基環己烷-1-醇製備 2-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 727, 729 [M+H] $^+$, 保留時間 = 2.06 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.05 – 4.00 (m, 7H), 3.97 – 3.94 (m, 5H), 3.84 (s, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.69 (d, 2H), 1.84 (d, 3H).

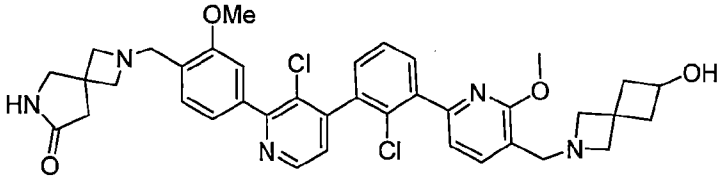
實施例 244: 2-(4-(4-(3-(5-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲

氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (520)



【0697】 2-(4-(4-(3-(5-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮作為實施例 243 中的反應（c）的副產物得以分離。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的化合物。LC/MS: *m/z 實測值* 685, 687 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.10 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (t, 1H), 8.39 (s, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.18 (d, 4H), 4.09 (d, 4H), 3.98 (dd, 6H), 3.75 (d, 2H), 3.65 (dd, 6H), 2.70 (d, 2H).

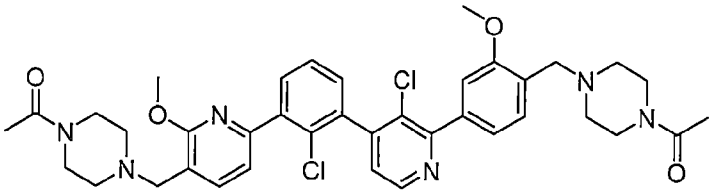
實施例 245: 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (521)



【0698】 以與關於實施例 239 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)-甲基)-苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇代替(1r,4r)-4-胺基環己烷-1-醇製備 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 700, 702 [M+H]

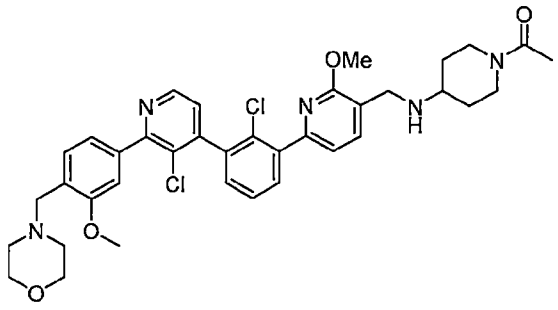
$^{+}$, 保留時間 = 2.07 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.36 – 7.25 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.15 – 4.09 (m, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 5H), 4.01 – 3.91 (m, 7H), 3.78 (s, 4H), 3.62 (d, 2H), 2.66 – 2.55 (m, 4H), 2.13 (d, 2H).

實施例 246: 1-(4-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯基哌啡-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)乙烷-1-酮 (655)

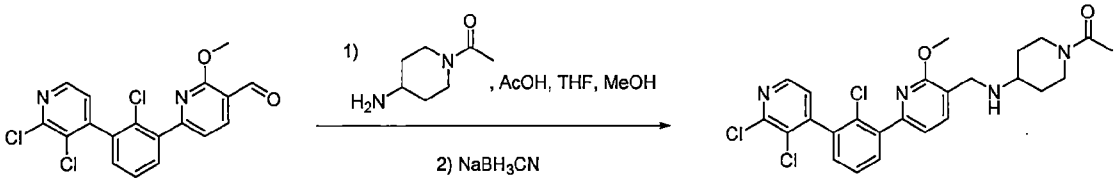


【0699】 以與關於實施例 11 描述的類似的方式，在步驟(b)中用 1-(哌啡-1-基)乙烷-1-酮代替(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮製備 1-(4-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯基哌啡-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)乙烷-1-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 717 [M+H]$^{+}$, 保留時間 = 2.57 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.40 (brs), 7.80 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.63 – 3.55 (m, 8H), 2.70 – 2.48 (m, 8H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

實施例 247: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(嗎啉代甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (458)

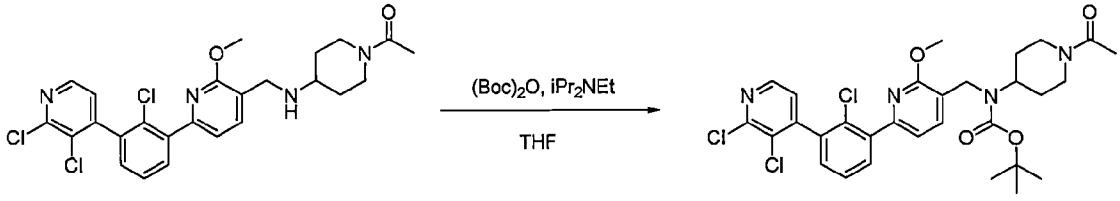


(a) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮:



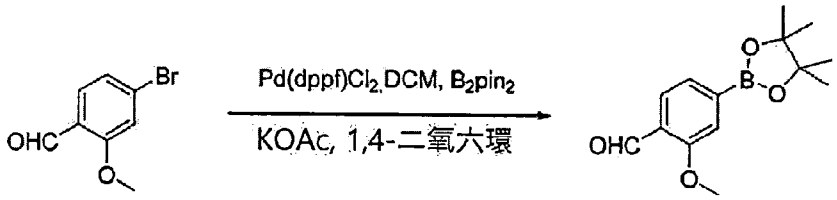
【0700】 向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.30 g, 0.76 mmol）、和 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮（0.22 g, 1.52 mmol）在 1:1 THF/MeOH（10 mL）中的混合物加入乙酸（0.09 g, 1.52 mmol）和 4 A 分子篩（1 g）。在室溫下將混合物攪拌 3 hrs。加入氰基硼氫化鈉（0.12 g, 1.91 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。通過加入水（1 mL）使反應猝滅。用乙酸乙酯（50 mL）稀釋混合物，然後用飽和水性鹽水溶液（30 mL）洗滌，用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取水層，然後合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用線性梯度（0-5% MeOH/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供 1-(4-(((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（0.36 g, 90%產率）。MS: m/z 實測值 519 $[M+H]^+$.

(b) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0701】 用 1-(4-(((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（0.72 g, 1.39 mmol）和二碳酸二三級丁酯（0.60 g, 2.77 mmol）對圓底燒瓶進料。用氮氣吹掃燒瓶 5 分鐘，然後通過注射器加入乾燥的 THF（30 mL），之後加入 N,N-二異丙基乙胺（0.72 ml, 5.54 mmol）。在室溫下攪拌反應 3 hrs。用乙酸乙酯（50 mL）稀釋混合物，然後用飽和水性鹽水溶液（30 mL）洗滌，然後用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取水層，合併的有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用線性梯度（0-5% MeOH/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(0.86 g, 100%產率)。MS: m/z 實測值 619 $[M+H]^+$.

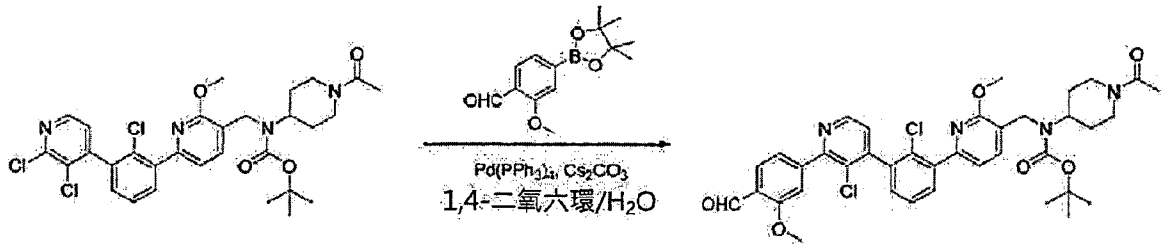
(c) 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛



【0702】 用 4-溴-2-甲氧基苯甲醛（1 g, 4.65 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（1.30 g, 5.12 mmol）、乙酸鉀（1.28g，13.02 mmol）、和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.38 g, 0.47 mmol）對微波小瓶進料。用氮氣吹掃燒瓶 5 分鐘，然後加入乾燥的 1,4-二氧六環（2 mL），並用氮氣使反應鼓泡 5 分鐘。然後在 90°C 下將混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 40 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮合併的有機層並通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-10% 甲醇/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（0.92 g, 75%產率）。MS: m/z 實測值 263 $[M+H]^+$.

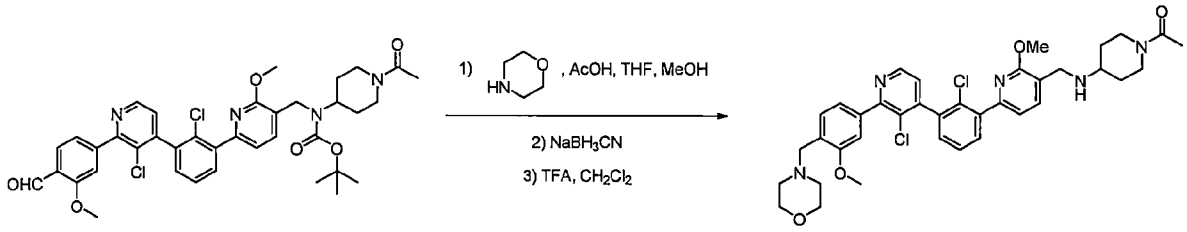
(d)(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)

吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯:



【0703】 用 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（0.22 g, 0.83 mmol）、(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.47 g, 0.76 mmol）、碳酸銫（0.74 g 2.27 mmol）、和四(三苯基膦)鈀(0)（0.09 g, 0.08 mmol）對微波小瓶進料。加入 1,4-二氧六環（2 mL），並用氮氣使反應鼓泡，然後加入水（0.3 ml）。在 90°C 下將混合物熱攪拌 30 分鐘，然後通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 15 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液並通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-10% 甲醇/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.53 g, 96%產率）。MS: m/z 實測值 719 $[M+H]^+$.

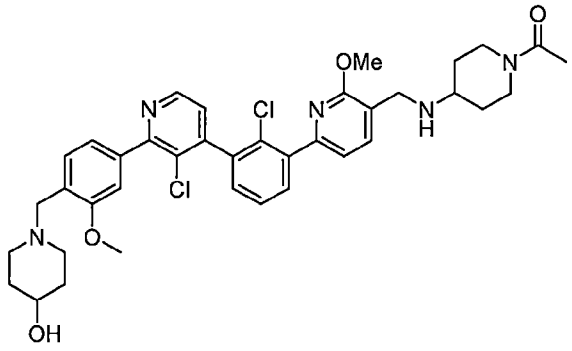
(e) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(嗎啉代甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【0704】 向(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.06 g, 0.08 mmol）和嗎啉（0.01 g, 0.17 mmol）在 1:1 THF/MeOH（10 mL）中的混合物加入乙酸（0.01 g, 0.17 mmol）和 4 A 分子篩（1 g）。在室溫下將混合物攪拌 3 hrs。加入氰基硼氫化鈉

（0.01 g, 0.211 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。通過加入水（1 mL）使反應猝滅。用乙酸乙酯（50 ml）稀釋混合物，然後用飽和水性鹽水溶液（30 mL）洗滌，用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取水層，然後合併的有機相經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用線性梯度（0-5% MeOH/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(嗎啉代甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯 MS: m/z 實測值 790 $[M+H]^+$。然後用二氯甲烷（3 ml）稀釋經保護的胺，加入三氟乙酸（1 ml）並將反應攪拌 20 分鐘，然後在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC（含 0.05%甲酸改性劑）純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(嗎啉代甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 6.8 mg（12%）。MS: m/z 實測值 690 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 4.60 (d, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 – 3.67 (m, 6H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 5H), 2.23 – 2.07 (m, 5H), 1.63 – 1.39 (m, 2H).

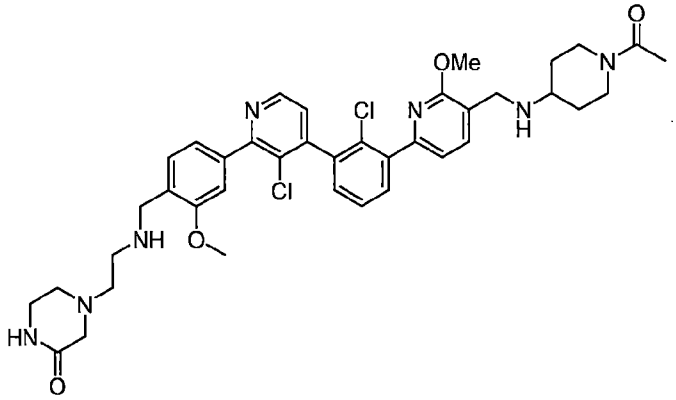
實施例 248: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (459)



【0705】 以類似於實施例 247 的方式，在步驟(e)中用哌啶-4-醇代

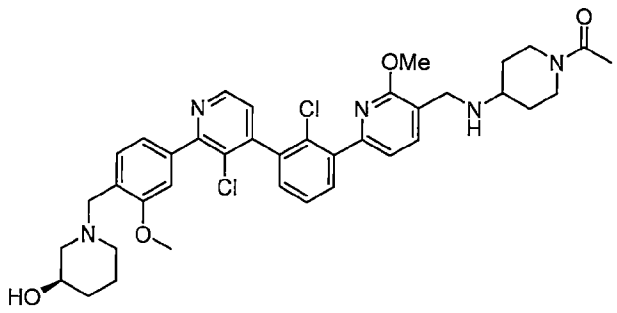
替嗎啉製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。MS: m/z 實測值 704 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.32 – 7.20 (m, 3H), 4.47 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.89 (d, 6H), 3.71 (s, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.08 – 3.03 (m, 2H), 2.87 – 2.82 (m, 2H), 2.68 (t, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (d, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.69 – 1.64 (m, 2H), 1.46 – 1.24 (m, 2H).

實施例 249: 4-(2-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙基)哌啡-2-酮 (479)



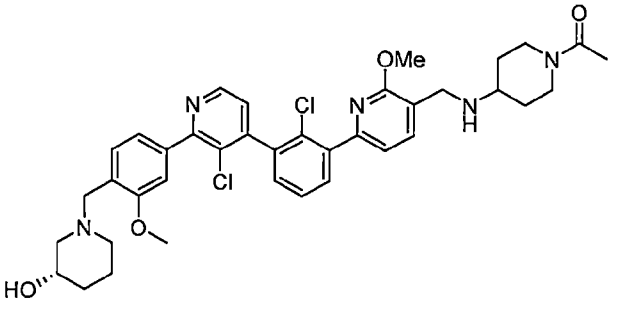
【0706】 以類似於實施例 247 的方式，在步驟(e)中用 4-(2-胺基乙基)哌啡-2-酮代替嗎啉製備 4-(2-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙基)哌啡-2-酮。MS: m/z 實測值 746 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 3H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 4.60 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.99 (d, 7H), 3.36 – 3.27 (m, 3H), 3.18 – 3.11 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.75 – 2.61 (m, 3H), 2.24 – 2.07 (m, 5H), 1.64 – 1.39 (m, 2H).

實施例 250: (R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (489)



【0707】 以類似於實施例 247 的方式，在步驟(e)中用(R)-哌啶-3-醇代替嗎啉製備(R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。MS: m/z 實測值 704 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 4.53 (d, 1H), 4.02 (d, 7H), 3.92 (s, 4H), 3.86 (s, 1H), 3.20 – 2.98 (m, 6H), 2.68 (t, 3H), 2.09 (s, 4H), 1.97 (s, 1H), 1.83 (d, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.54 – 1.25 (m, 2H).

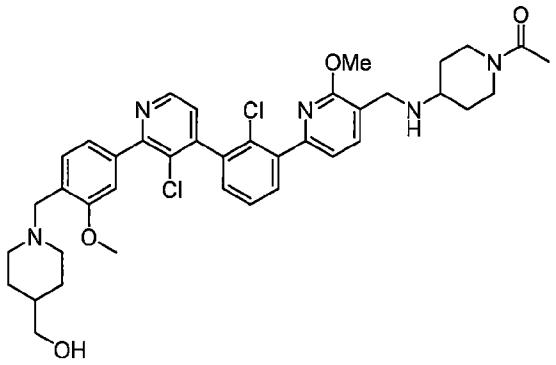
實施例 251: (S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (507)



【0708】 以類似於實施例 247 的方式，在步驟(e)中用(S)-哌啶-3-

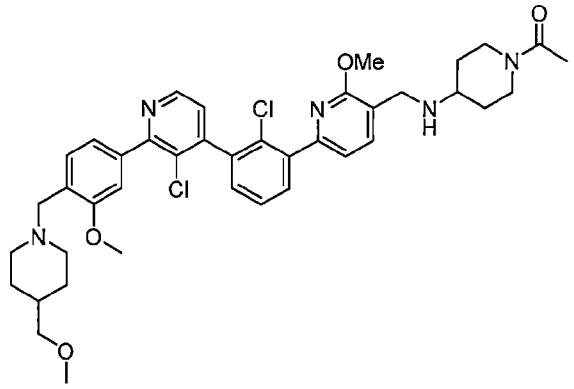
醇代替嗎啉製備(S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。MS: m/z 實測值 704 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.27 (m, 5H), 4.61 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.07 – 3.92 (m, 7H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.27 (d, 3H), 3.16 (t, 4H), 2.96 (s, 1H), 2.67 (t, 1H), 2.19 (t, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.78 – 1.67 (m, 1H), 1.66 – 1.52 (m, 1H), 1.54 – 1.41 (m, 1H).

實施例 252: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-(羥甲基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (508)



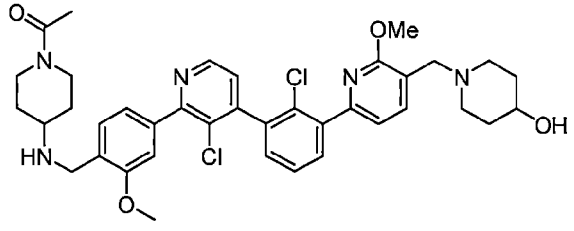
【0709】 以實施例 247 類似於的方式，在步驟(e)中用哌啶-4-基代替嗎啉甲醇製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-(羥甲基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。MS: m/z 實測值 718 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.47 – 7.30 (m, 4H), 7.30 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.06 – 3.92 (m, 7H), 3.46 (dd, 4H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.67 (t, 1H), 2.09 (s, 5H), 1.94 (d, 2H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.63 – 1.37 (m, 4H).

實施例 253: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (509)

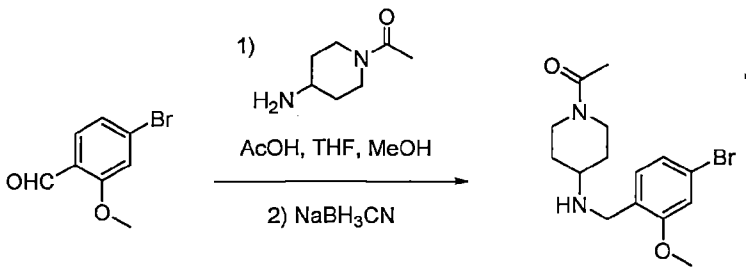


【0710】 以類似於實施例 247 的方式，在步驟(e)中用 4-(甲氧基甲基)哌啶代替嗎啉製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。MS: m/z 實測值 732 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.24 (m, 5H), 4.55 (d, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.98 (dd, 7H), 3.44 (d, 2H), 3.31 – 3.28 (m, 4H), 3.14 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.67 (t, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 5H), 1.89 (t, 3H), 1.56 – 1.33 (m, 4H).

實施例 254: 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (487)

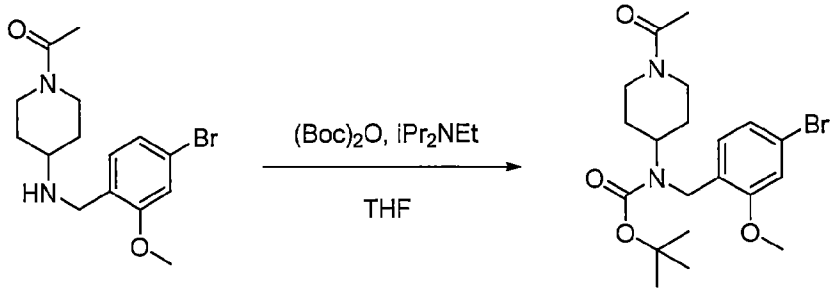


(a) 1-(4-((4-溴-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【0711】 用 4-溴-2-甲氧基苯甲醛（0.20 g, 0.93 mmol）、1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮（0.26 g, 1.86 mmol）對閃爍管進料，之後加入 1:1 THF/MeOH 溶液（6 mL）、乙酸（0.11 g, 1.86 mmol）和 4 A 分子篩（1 g）。在室溫下將混合物攪拌 3 hrs。加入氰基硼氫化鈉（0.15 g, 2.33 mmol），在室溫下將混合物攪拌 1 小時，然後通過加入水（1 ml）使反應猝滅。用乙酸乙酯（50 ml）稀釋混合物，然後用飽和水性鹽水溶液（30 mL）洗滌，然後用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取水層，並使合併的有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用線性梯度（0-10% MeOH/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供 1-(4-((4-溴-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。MS: m/z 實測值 341 $[M+H]^+$.

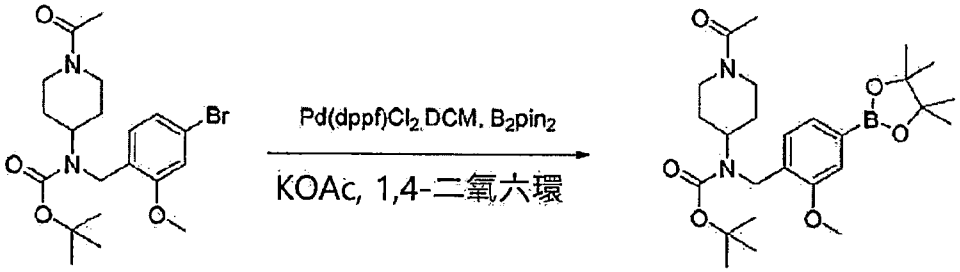
(b) (1-乙醯基哌啶-4-基)(4-溴-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯



【0712】 用 1-(4-((4-溴-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（0.59 g, 1.73 mmol）和二碳酸二三級丁酯（0.75 g, 3.46 mmol）對圓底燒瓶進料。用氮氣吹掃燒瓶 5 分鐘，然後通過注射器加入乾燥的 THF（20 mL），之後加入 N,N-二異丙基乙胺（1.2 ml, 6.92 mmol）。在室溫下攪拌反應 3 hrs。用乙酸乙酯（50 ml）稀釋混合物，然後用飽和水性鹽水溶液（30 mL）洗滌，並用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取水

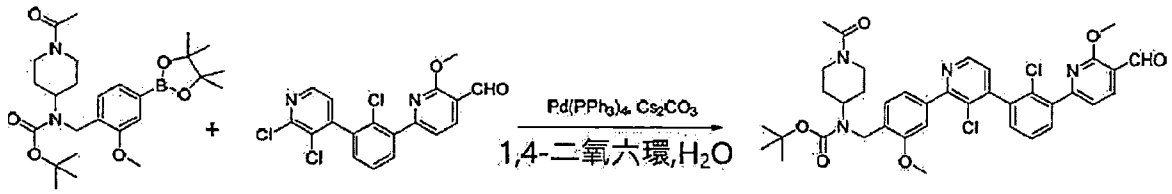
層，合併的有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用線性梯度（0-5% $MeOH/CH_2Cl_2$）純化殘留物以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-溴-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（0.68 g, 89%產率）。MS: m/z 實測值 441 $[M+H]^+$.

(c) (1-乙醯基哌啶-4-基)(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸三級丁酯



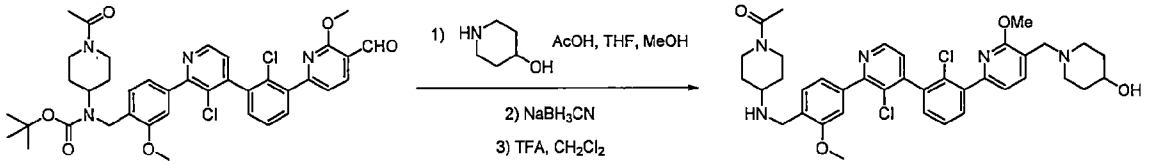
【0713】 用(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-溴-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（0.68 g, 1.54 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（0.43 g, 1.69 mmol）、乙酸鉀（0.42 g, 4.31 mmol）、和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.13 g, 0.15 mmol）對微波小瓶進料。用氮氣吹掃燒瓶 5 分鐘，然後加入 5 mL 乾燥的 1,4-二氧六環，並用氮氣使反應鼓泡 5 分鐘。在 90°C 下將混合物攪拌 1 hr 然後通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 40 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液並通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-5% 甲醇/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸三級丁酯（0.75 g, 100%產率）。MS: m/z 實測值 489 $[M+H]^+$.

(d) (1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯



【0714】 用(1-乙醯基哌啶-4-基)(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸三級丁酯(0.40 g, 0.82 mmol)、6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.40 g, 0.74 mmol）、碳酸銫（0.72 g 2.22 mmol）、和四(三苯基膦)鈀(0)（0.09 g, 0.07 mmol）對微波小瓶進料。加入 1,4-二氧六環（4 ml），並用氮氣使反應鼓泡，然後加入水（1 ml）。在 90°C 下將混合物攪拌 30 min 然後通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 15 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液並通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-10% 甲醇/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（0.70 g, 95%產率）。MS: m/z 實測值 719 $[M+H]^+$.

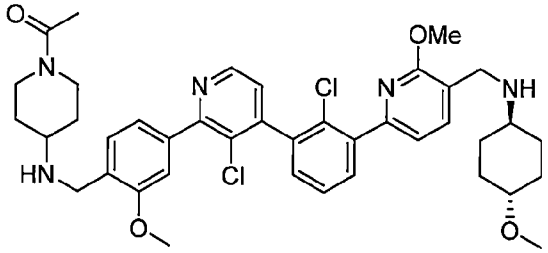
(e) 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



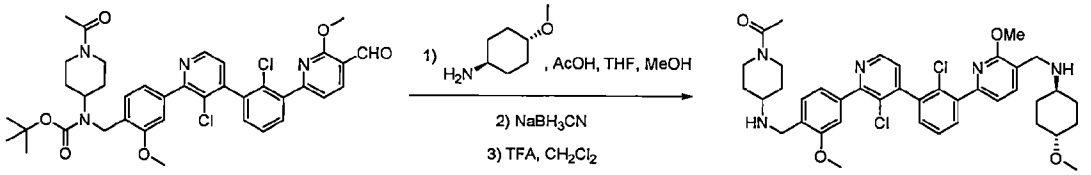
【0715】 向(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（0.12 g, 0.17 mmol）和哌啶-4-醇（0.03 g, 0.33 mmol）在 1:1 THF/MeOH（6 mL）中的混合物加入乙酸（0.02 g, 0.3 mmol）和 4 A 分子篩（1 g）。在室溫下將混合物攪拌 3 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（0.03 g, 0.42 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。然後通過加入水（1 mL）使反應猝滅。用乙酸乙酯（50 ml）稀釋混合物，然後用飽和水性鹽水溶液（30 mL）洗滌，並用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取水層，合併的有機相經硫酸鈉乾燥，乾燥並在減壓下濃縮。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用線性梯度（0-5% MeOH/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲

酸三級丁酯。MS: m/z 實測值 804 $[M+H]^+$。然後用二氯甲烷（3 ml）稀釋經保護的胺，加入三氟乙酸（1 ml）並將反應混合物攪拌 20 分鐘，然後在減壓下濃縮，並通過逆相 HPLC（含 0.05%甲酸改性劑）純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 8.9 mg（34%）。MS: m/z 實測值 804 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.59 – 7.37 (m, 4H), 7.38 – 7.24 (m, 3H), 4.60 (d, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.06 – 3.94 (m, 7H), 3.79 – 3.66 (m, 3H), 3.28 – 3.11 (m, 2H), 3.04 – 2.96 (m, 2H), 2.68 (t, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.18 (d, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.91 (d, 2H), 1.67 – 1.63 (m, 3H), 1.67 – 1.51 (m, 1H), 1.52 – 1.38 (m, 1H).

實施例 255: 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (488)



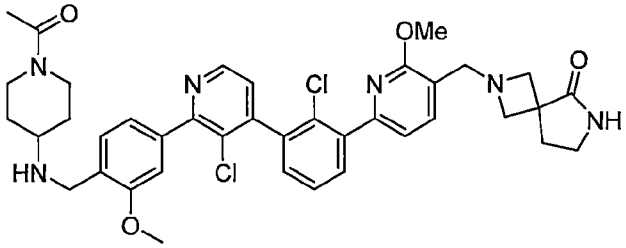
1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【0716】 以類似於實施例 254 的方式，在步驟(e)中用(1r,4r)-4-甲氧基環己烷-1-胺代替哌啶-4-醇製備 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-

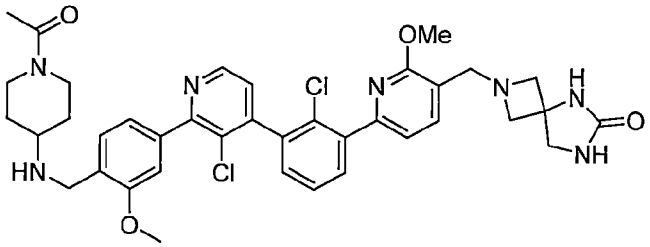
2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。MS: m/z 實測值 732 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.27 (t, 3H), 4.49 (d, 1H), 4.02 – 3.86 (m, 11H), 3.23 – 3.06 (m, 2H), 2.92 – 2.87 (m, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.15 – 1.97 (m, 10H), 1.28 (m, 5H).

實施例 256: 2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4] 辛烷-5-酮 (525)



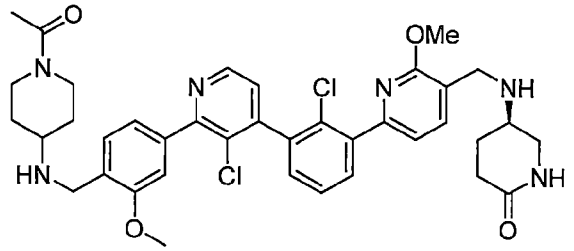
【0717】 以類似於實施例 254 的方式，在步驟(e)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-5-酮代替哌啶-4-醇製備 2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-5-酮。MS: m/z 實測值 729 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 3H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 7.57 – 7.21 (m, 6H), 4.63 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.09 – 3.97 (m, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 7H), 3.79 (d, 2H), 3.66 (d, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 3.30 (d, 1H), 3.17 (t, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.48 (t, 2H), 2.21 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.67 – 1.42 (m, 2H), 1.26 (s, 1H).

實施例 257: 2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5,7-三氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮 (526)



【0718】 以類似於實施例 254 的方式，在步驟(e)中用 2,5,7-三氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮代替哌啶-4-醇製備 2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5,7-三氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮。MS: m/z 實測值 730 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.05 (d, 1H), 3.97 (d, 6H), 3.79 (s, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 4H), 3.52 – 3.37 (m, 2H), 3.18 (t, 1H), 2.67 (t, 1H), 2.22 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.69 – 1.55 (m, 1H), 1.58 – 1.44 (m, 1H).

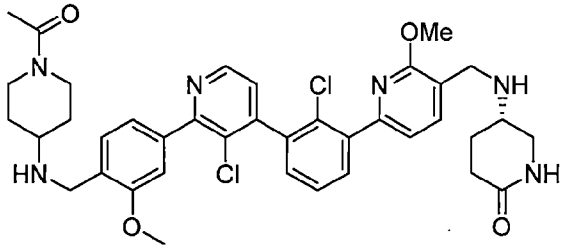
實施例 258: (R)-5-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2-酮 (541)



【0719】 以類似於實施例 254 的方式，在步驟(e)中用(R)-5-胺基哌啶-2-酮代替哌啶-4-醇製備(R)-5-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2-酮。MS: m/z 實測值 717 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 3H),

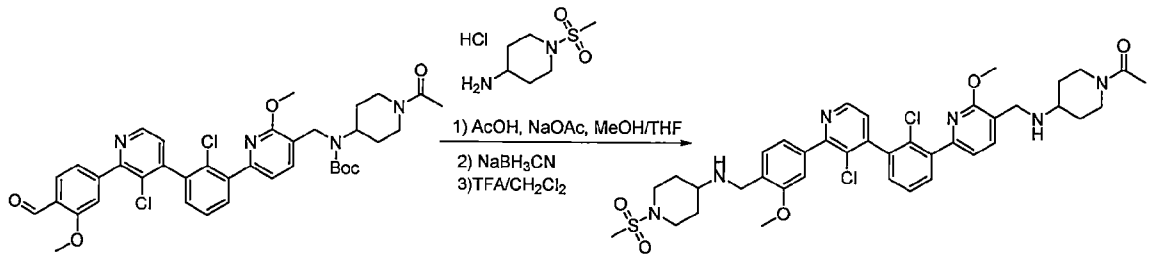
7.21 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.96 (d, 7H), 3.85 (q, 2H), 3.46 (dd, 1H), 3.20 – 3.05 (m, 2H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.65 (t, 1H), 2.49 – 2.36 (m, 1H), 2.37 – 2.23 (m, 1H), 2.18 – 2.02 (m, 7H), 1.83 – 1.71 (m, 1H), 1.58 – 1.41 (m, 2H).

實施例 259: (S)-5-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2-酮 (542)



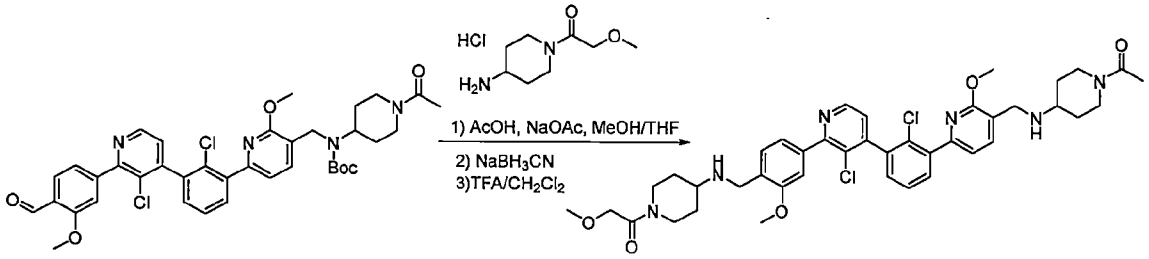
【0720】 以類似於實施例 254 的方式，在步驟(e)中用(S)-5-胺基哌啶-2-酮代替哌啶-4-醇製備(S)-5-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2-酮。MS: m/z 實測值 717 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 4.62 (s, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 4H), 4.06 (s, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.78 – 3.66 (m, 2H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 3.27 (d, 2H), 3.18 (t, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.47 (t, 2H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 2.22 (t, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.70 – 1.43 (m, 2H).

實施例 260: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲磺醯)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (383)



【0721】 按照由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（31 mg, 0.04 mmol）和 1-(甲磺醯)哌啶-4-胺 HCl（23 mg, 0.11 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲磺醯)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。27%產率。LCMS: m/z 實測值 781.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.91 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 3H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 4.50 (d, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (d, 5H), 3.78 (d, 2H), 3.17 (d, 1H), 3.01 – 2.65 (m, 9H), 2.21 – 1.99 (m, 7H), 1.59 (dd, 2H), 1.49 – 1.23 (m, 2H).

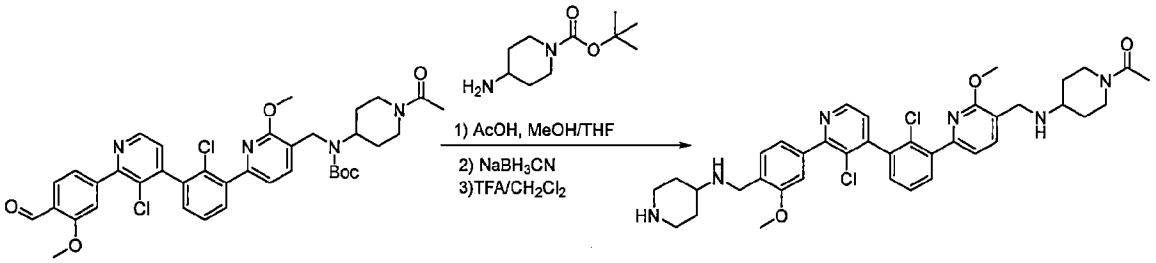
實施例 261: 1-(4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮 (413)



【0722】 按照由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（31 mg, 0.04 mmol）和 1-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基乙

烷-1-酮 HCl（22 mg, 0.11 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序將 1-(4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。50%產率。LCMS: m/z 實測值 775.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.62 min, (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 2H), 4.65 – 4.49 (m, 2H), 4.26 – 4.08 (m, 5H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (d, 5H), 3.40 (s, 3H), 3.27 – 3.05 (m, 4H), 2.98 (s, 1H), 2.72 (q, 2H), 2.11 (s, 8H), 1.69 – 1.25 (m, 4H).

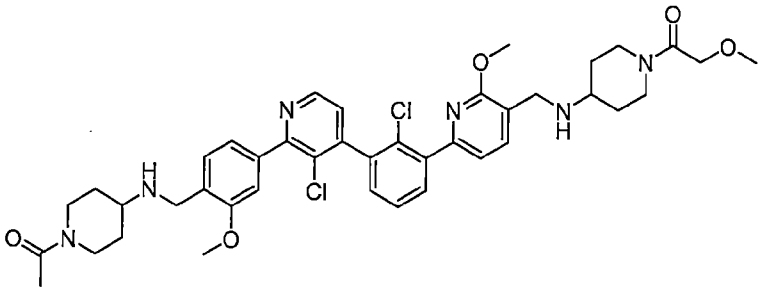
實施例 262: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((哌啶-4-基胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (417)



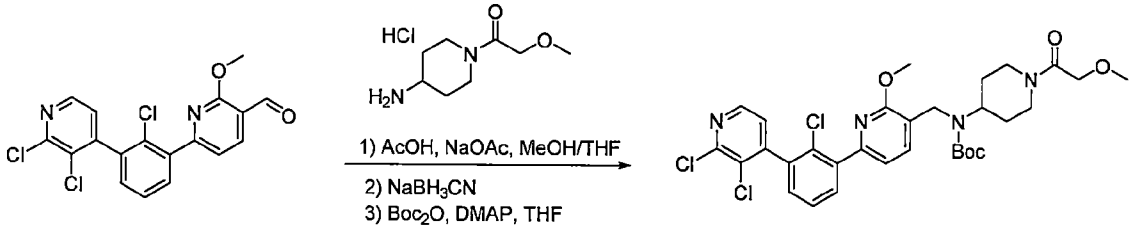
【0723】 按照由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（32 mg, 0.04 mmol）和 4-胺基哌啶-1-羧酸三級丁酯（15 mg, 0.07 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((哌啶-4-基胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。35%產率。LCMS: m/z 實測值 703.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.97 min, (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 4.60 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.06

(d, 6H), 3.95 (s, 3H), 3.48 – 3.40 (m, 2H), 3.31 – 3.14 (m, 2H), 3.12 – 2.94 (m, 3H), 2.77 – 2.65 (m, 1H), 2.22 (t, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 1H), 1.50 – 1.42 (m, 1H).

實施例 263: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮 (481)



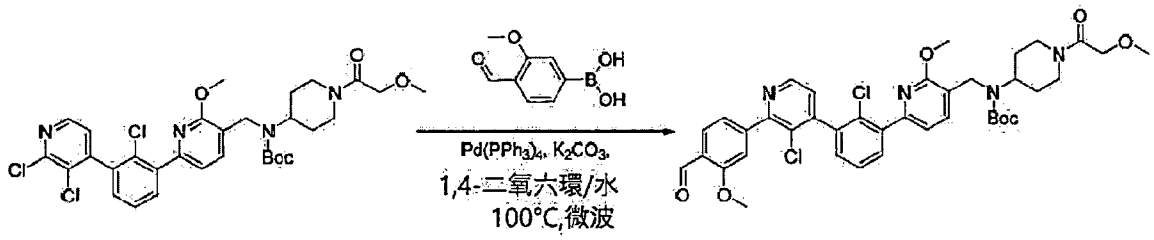
(a) N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[1-(2-甲氧基乙醯基)-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯



【0724】 向乙酸鈉（73 mg, 0.89 mmol）、1-(4-胺基-1-哌啶基)-2-甲氧基-乙烷酮鹽酸化物（186 mg, 0.89 mmol）和 6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（250 mg, 0.64 mmol）在 1 mL THF 與 1 mL MeOH 中的混合物加入乙酸（36 µL, 0.64 mmol）。在室溫下攪拌 3 小時後，在冰浴中使混合物冷卻並分 2 個部分加入氰基硼氫化鈉（80 mg, 1.27 mmol）。3 小時後，混合物分配在 EtOAc（20 mL）與水（15 mL）之間。將層分離，並用 2 x 10 mL EtOAc 萃取水層。用鹽水（20 mL）洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮以提供粗製的 1-[4-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]-1-哌啶基]-2-甲氧基-乙烷酮（346 mg）。MS: m/z 實測值 549.0 $[M+H]^+$.

【0725】 將粗製的 1-[4-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]-1-哌啶基]-2-甲氧基-乙烷酮（346 mg, 0.63 mmol）、4-二甲胺基吡啶（15 mg, 0.13 mmol）和 N,N-二異丙基乙胺（219 μL, 1.26 mmol）溶解在 8 ml THF 中。逐部分加入二碳酸二三級丁酯（192 mg, 0.88 mmol）。在室溫下將所得的混合物攪拌 16 小時。用水（7 mL）稀釋反應混合物並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取混合物。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈白色泡沫的 N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[1-(2-甲氧基乙醯基)-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯（250 mg, 61%產率）。MS: m/z 實測值 649.1 $[M+H]^+$.

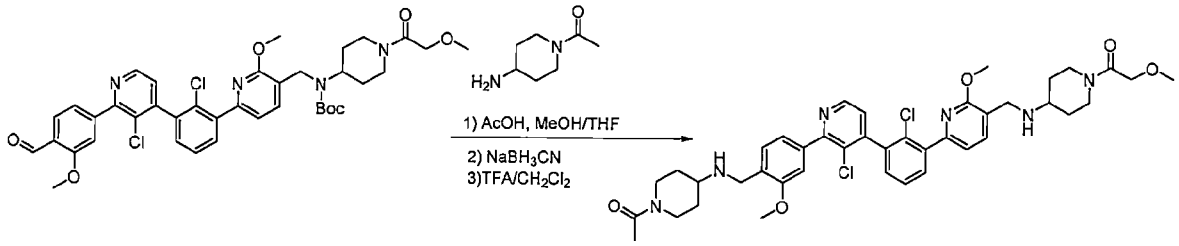
(b) N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[1-(2-甲氧基乙醯基)-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯



【0726】 將四(三苯基膦)鈀(0)（26 mg, 0.02 mmol）、碳酸鉀（116 mg, 0.84 mmol）、N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[1-(2-甲氧基乙醯基)-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯（182 mg, 0.28 mmol）、和(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)硼酸（55 mg, 0.31 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 2 mL）中。在 Biotage Initiator 微波儀中使溶液輻射至 100°C 達 30 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相矽膠層析法（0-8% MeOH/DCM）純化粗樣品以提供呈白色泡沫的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[1-(2-甲氧基乙醯

基)-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯（168 mg, 80%產率）。MS: m/z 實測值 749.2 M+H]$^+$.

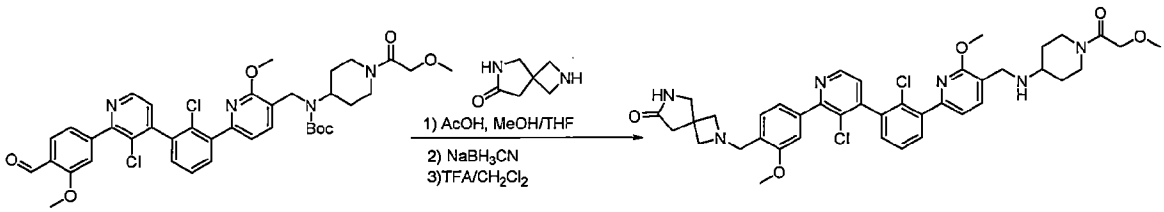
(c) 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮



【0727】 按照由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（32 mg, 0.04 mmol）和 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (13 mg, 0.09 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。35%產率。LCMS: m/z 實測值 775.2 [M+H]$^+$, 保留時間 = 2.78 min, (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (dd, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.03 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.40 (d, 1H), 3.34 – 3.28 (m, 1H), 3.21 – 3.07 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.81 – 2.64 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (d, 3H), 1.55 – 1.27 (m, 4H).

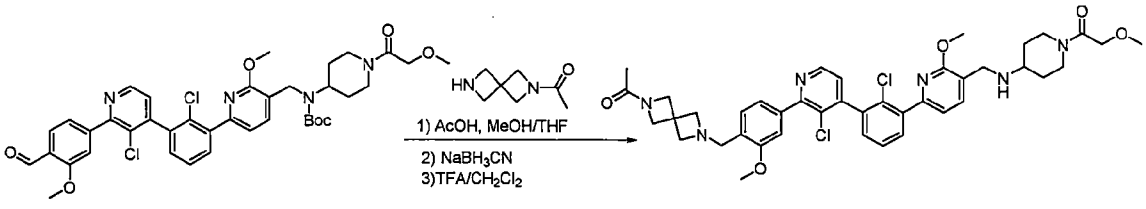
實施例 264: 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-

二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (490)



【0728】 按照由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（11 mg, 0.09 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序將 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮製備成甲酸鹽。43%產率。LCMS: m/z 實測值 759.0 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.66 min, (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.62 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.28 (dd, 3H), 4.49 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (d, 5H), 3.84 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.51 (s, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.32 (1H, obscured by CD_3OD), 3.09 (t, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.07 (d, 2H), 1.47 – 1.37 (m, 1H), 1.39 – 1.27 (m, 1H).

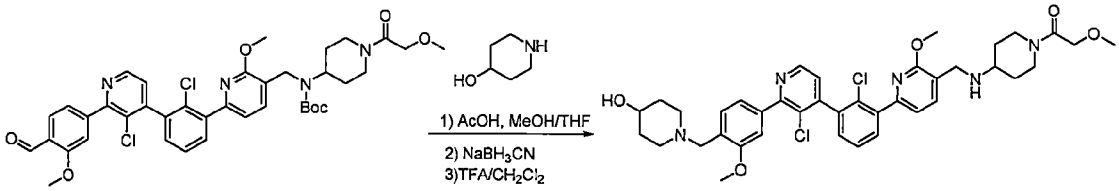
實施例 265: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮 (491)



【0729】 按照由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]

庚烷-2-基)乙烷酮（14 mg, 0.10 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。22%產率。LCMS: m/z 實測值 773.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.74 min, (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.34 – 7.26 (m, 3H), 4.55 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.22 (d, 1H), 4.17 – 3.96 (m, 11H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 2.75 (t, 1H), 2.14 (d, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.57 – 1.38 (m, 2H).

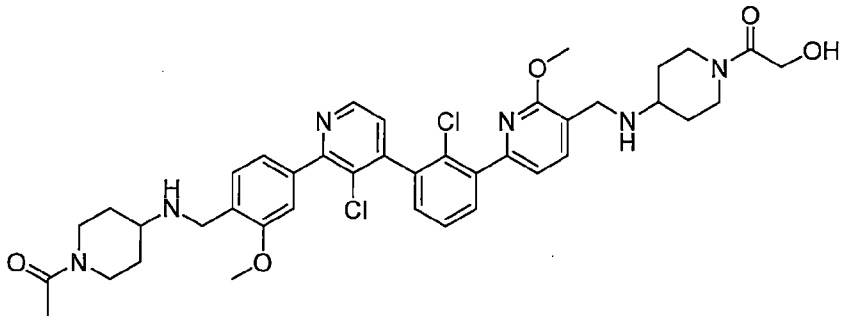
實施例 266: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮 (510)



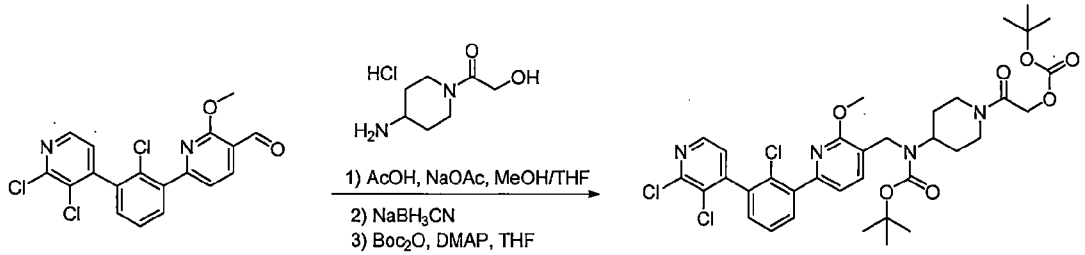
【0730】 按照由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（31 mg, 0.04 mmol）和哌啶-4-醇（9 mg, 0.09 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。33%產率。LCMS: m/z 實測值 734.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.74 min, (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.60 – 7.38 (m, 4H), 7.37 – 7.24 (m, 3H), 4.49 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.80 (s, 1H), 3.40 (s, 3H),

3.17 (s, 2H), 3.09 (t, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 3H), 2.07 (d, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.47 – 1.29 (m, 4H).

實施例 267: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮 (533)



(a) (1-(2-((三級丁氧基羰基)氧基)乙醯基)哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯

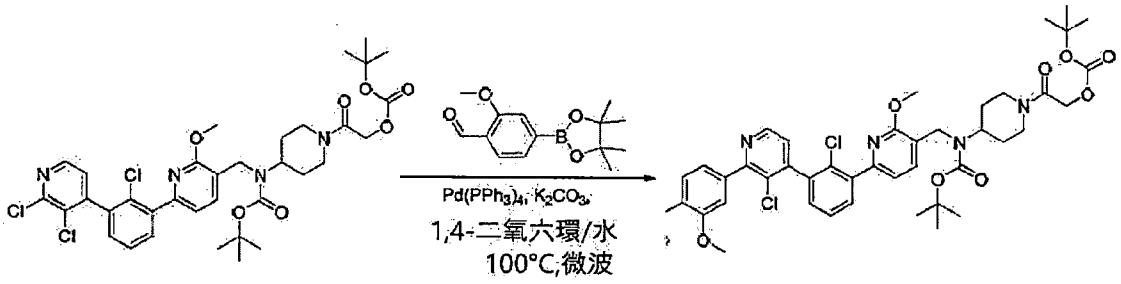


【0731】 向乙酸鈉（58 mg, 0.71 mmol）、1-(4-胺基哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮（138 mg, 0.71 mmol）和 6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（200 mg, 0.51 mmol）在 1 mL THF 與 1 mL MeOH 中的混合物加入乙酸（29 µL, 0.51 mmol）。在室溫下攪拌過夜後，在冰浴中使混合物冷卻並分 2 個部分加入氰基硼氫化鈉（64 mg, 1.02 mmol）。3 小時後，混合物分配在 EtOAc（20 mL）與水（15 mL）之間。將層分離，並用 2 x 10 mL EtOAc 萃取水層。用鹽水（20 mL）洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。用二乙醚（3 x 20 mL）磨碎粗材料，之後進行正相矽膠層析法（1%至 10% MeOH/DCM）以提供 1-[4-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯

基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]-1-哌啶基]-2-羥基-乙烷酮（85 mg, 31%）。MS: m/z 實測值 537.1 $[M+H]^+$.

【0732】 將 1-[4-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]-1-哌啶基]-2-羥基-乙烷酮（80 mg, 0.15 mmol）、4-二甲胺基吡啶（4 mg, 0.03 mmol）、和 N,N-二異丙基乙胺 (52 μL, 0.30 mmol）溶解在 2 ml THF 中並逐部分加入二碳酸二三級丁酯（46 mg, 0.21 mmol）。在室溫下將所得的混合物攪拌 72 小時。用水（7 mL）稀釋反應混合物並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取混合物。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供(1-(2-((三級丁氧基羰基)氧基)乙醯基)哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（90 mg, 82%產率）。MS: m/z 實測值 737.2 $[M+H]^+$.

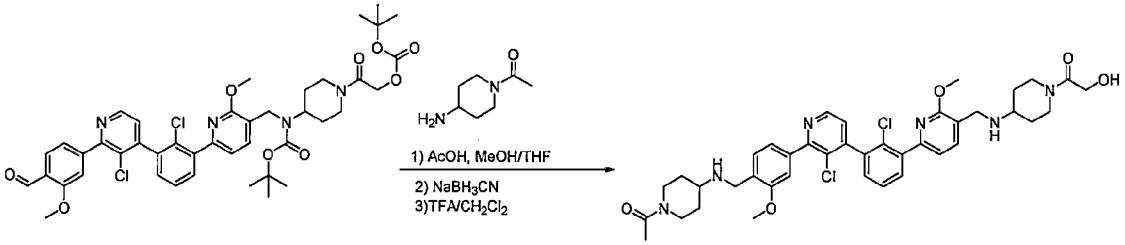
(b)(1-(2-((三級丁氧基羰基)氧基)乙醯基)哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0733】 將四(三苯基膦)鈀(0)（7 mg, 0.01 mmol）、碳酸鉀（34 mg, 0.24 mmol）、N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[1-(2-甲氧基乙醯基)-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯（60 mg, 0.08 mmol）、和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（24 mg, 0.09 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 1 mL）中。在 Biotage Initiator 微波儀中使溶液輻射至 100°C 達 30 分鐘。用 5 mL 水稀釋反應混合物，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相矽膠層析法（20%至 98% EtOAc/

己烷)純化粗樣品以提供(1-(2-((三級丁氧基羰基)氧基)乙醯基)哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（56 mg, 82%產率）。MS: m/z 實測值 835.1 $[M+H]^+$.

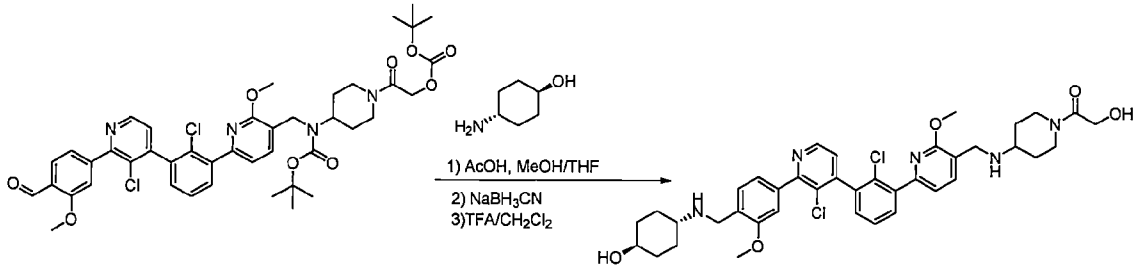
(c) 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮



【0734】 按照由(1-(2-((三級丁氧基羰基)氧基)乙醯基)哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（27 mg, 0.03 mmol）和 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮（11 mg, 0.08 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。52%產率。LCMS: m/z 實測值 761.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.69 min, (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.23 (d, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.78 (d, 1H), 3.17 (d, 1H), 3.06 (t, 2H), 2.93 – 2.63 (m, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 8H), 1.56 – 1.27 (m, 4H).

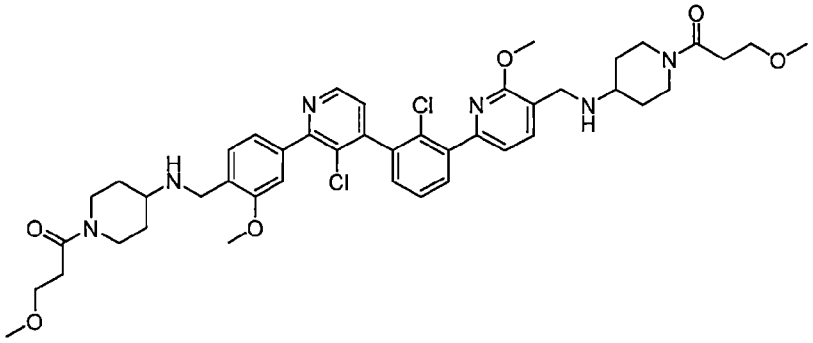
實施例 268: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮 (539)

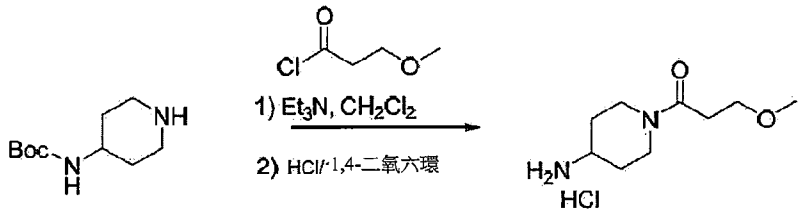


【0735】 按照由(1-(2-((三級丁氧基羰基)氧基)乙醯基)哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（28 mg, 0.03 mmol）和反式-4-胺基環己醇（10 mg, 0.03 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。37%產率。LCMS: m/z 實測值 734.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.69 min, (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 – 7.26 (m, 7H), 4.63 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.26 (d, 3H), 4.23 (s, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 8H), 3.82 (d, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.13 – 3.02 (m, 3H), 2.78 (t, 1H), 2.23 (d, 2H), 2.09 (t, 4H), 1.60 – 1.27 (m, 5H).

【0736】 **實施例 269: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮 (546)**

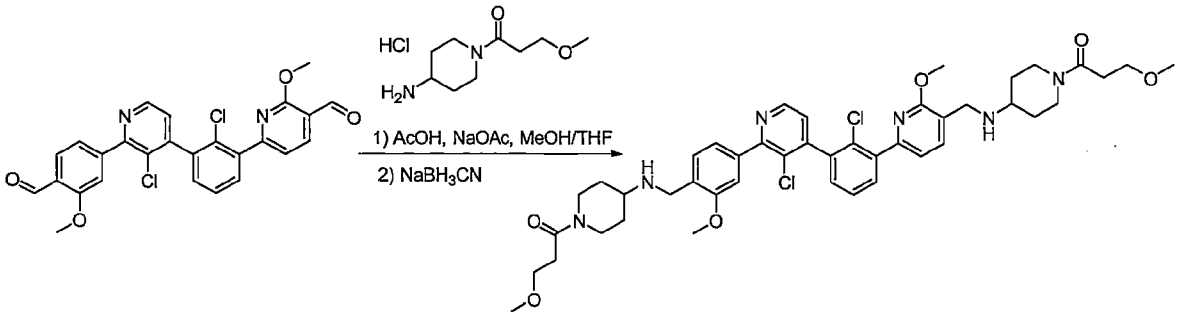


(a) 1-(4-胺基哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮鹽酸化物



【0737】 在冰浴中使 N-(4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯（0.80 g, 3.99 mmol）在 32 mL DCM 中的溶液冷卻。加入三乙胺（1.11 ml, 7.99 mmol）。緩慢加入 2-甲氧基乙醯氯（0.45 ml, 4.39 mmol）在 8 mL DCM 中的溶液。30 分鐘後，用 30 mL DCM 稀釋反應混合物並用飽和碳酸氫鈉溶液（10 mL）、0.3M HCl （10 mL）、以及飽和碳酸氫鈉溶液（10 mL）洗滌。有機物經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供呈白色固體的粗製的 N-[1-(3-甲氧基丙醯基)-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯（1.04 g, 91%產率）。MS: m/z 實測值 287.2 $[M+H]^+$。向 N-[1-(3-甲氧基丙醯基)-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯（0.58 g, 2.03 mmol）加入 4M 在 1,4-二氧六環中的氯化氫（5.06 ml, 20.25 mmol）。在室溫下攪拌 2 小時後，真空去除揮發物。用 3 x 10 mL 無水二乙醚磨碎粗材料，並在真空下乾燥以提供 1-(4-胺基哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮鹽酸化物（0.45 g） MS: m/z 實測值 187.1 $[M+H]^+$.

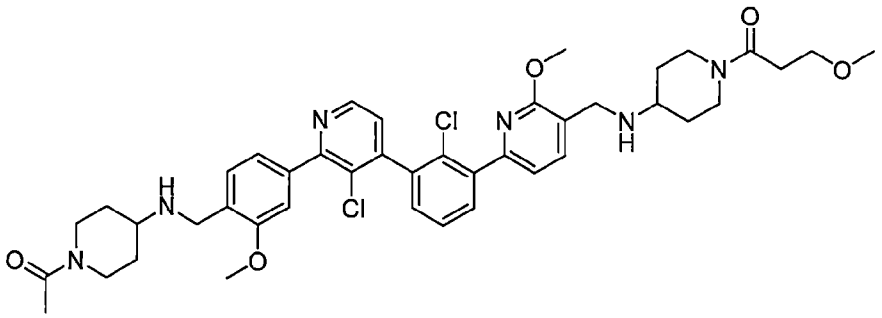
(b) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮



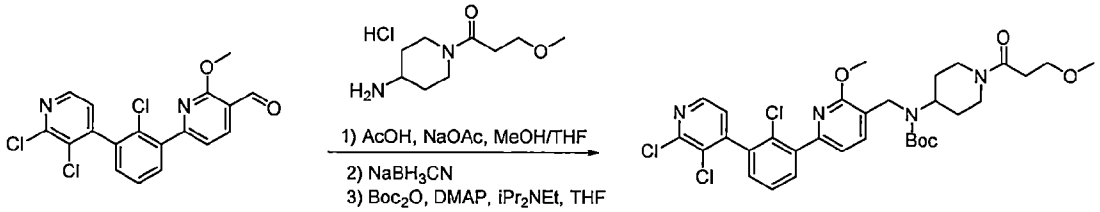
【0738】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）

和 1-(4-胺基哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮鹽酸化物（44 mg, 0.21 mmol）將 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮製備成甲酸鹽。44%產率。LCMS: m/z 實測值 833.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.93 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 – 7.39 (m, 4H), 7.39 – 7.26 (m, 3H), 4.72 – 4.48 (m, 3H), 4.21 (s, 2H), 4.04 (m, 6H), 4.00 (d, 5H), 3.68 – 3.64 (m, 4H), 3.34 (dd, 6H), 3.26 (d, 1H), 3.21 – 3.10 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.80 – 2.56 (m, 5H), 2.25 – 1.98 (m, 4H), 1.67 – 1.26 (m, 3H).

實施例 270: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮 (607)



(a) N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[1-(3-甲氧基丙醯基)-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯

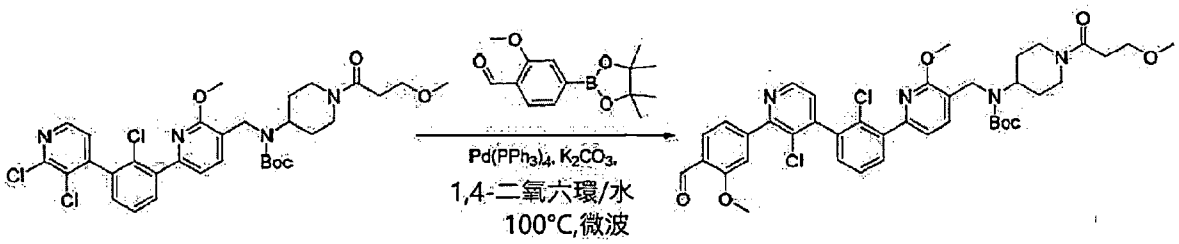


【0739】 向乙酸鈉（64 mg, 0.78 mmol）、1-(4-胺基-1-哌啶基)-3-甲氧基-丙烷-1-酮鹽酸化物(173 mg, 0.78 mmol)和 6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（218 mg, 0.55 mmol）在

1 mL THF 與 1 mL MeOH 中的混合物加入乙酸（32 μL, 0.55 mmol）。在室溫下攪拌過夜後，在冰浴中使混合物冷卻並分 2 個部分加入氰基硼氫化鈉（70 mg, 1.11 mmol）。在室溫下 3 小時後，混合物分配在 EtOAc（20 mL）與水（15 mL）之間。將層分離，並用 2 x 10 mL EtOAc 萃取水層。用鹽水（20 mL）洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮以提供粗製的 1-[4-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]-1-哌啶基]-3-甲氧基-丙烷-1-酮（330 mg）。MS:實測值 563.2 M+H]$^+$.

【0740】 向 1-[4-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]-1-哌啶基]-3-甲氧基-丙烷-1-酮（0.33 g, 0.59 mmol）、4-二甲胺基吡啶（14.30 mg, 0.12 mmol）、和 N,N-二異丙基乙胺（0.20 ml, 1.17 mmol）在 6 mL THF 中的混合物逐部分加入二碳酸二三級丁酯（0.19 g, 0.88 mmol）。在室溫下攪拌過夜後，將混合物溶解在 20 mL EtOAc 中，並用水（15 mL）和鹽水（15 mL）洗滌。有機物經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。通過正相矽膠層析法（15%至 100% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供 N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[1-(3-甲氧基丙醯基)-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯（0.25 g, 64%）。MS:實測值 664.3 M+H]$^+$.

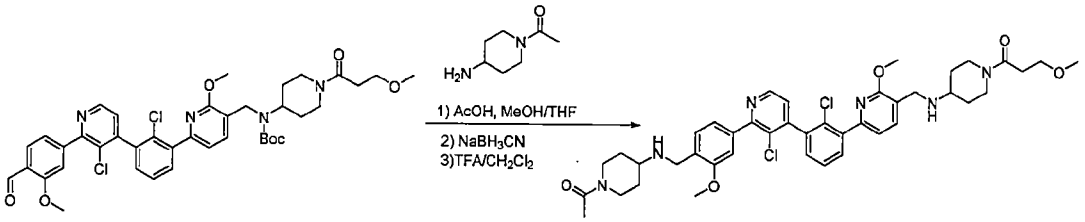
(b) N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[1-(3-甲氧基丙醯基)-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯



【0741】 將四(三苯基膦)鈀(0)（27 mg, 0.02 mmol）、碳酸鉀（120 mg, 0.87 mmol）、N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基

-3-吡啶基]甲基]-N-[1-(3-甲氧基丙醯基)-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯（192 mg, 0.29 mmol）、和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛(82 mg, 0.31 mmol)懸浮在 1,4-二氧六環/水(4:1, 2 mL）中。在 Biotage Initiator 微波儀中使溶液輻射至 100°C 達 30 分鐘。用 10 mL 水稀釋反應混合物，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相矽膠層析法（20-100% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈白色泡沫的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[1-(3-甲氧基丙醯基)-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯（200 mg, 91%）。MS: m/z 實測值 763.3 M+H]$^+$.

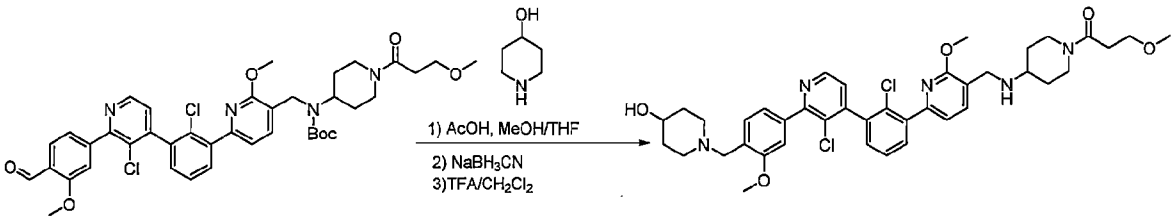
(c) 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮



【0742】 按照由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（32 mg, 0.04 mmol）和 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮（15 mg, 0.10 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮製備成甲酸鹽。51%產率。LCMS: m/z 實測值 789.3 [M+H]$^+$, 保留時間 = 2.82 min, (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.23 – 4.02 (m,

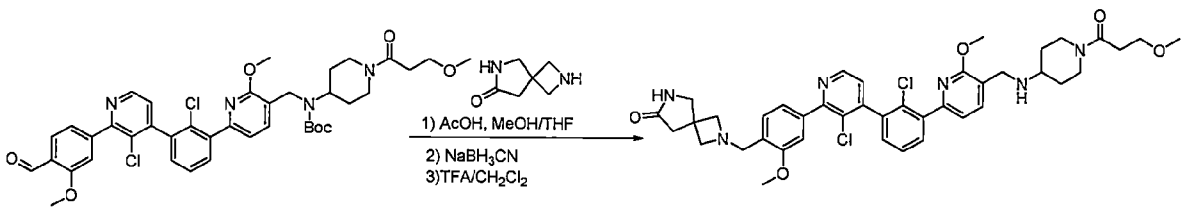
7H), 3.99 (s, 3H), 3.67 (td, 2H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.36 – 3.11 (m, 3H), 2.79 – 2.57 (m, 4H), 2.30 – 2.11 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 1.71 – 1.41 (m, 4H).

實施例 271: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮 (616)



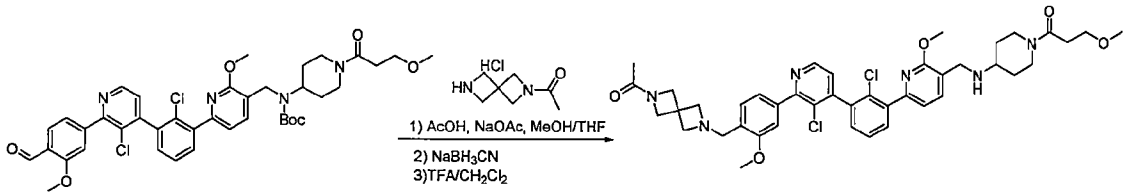
【0743】 按照由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（31 mg, 0.04 mmol）和哌啶-4-醇（10 mg, 0.10 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮製備成甲酸鹽。38%產率。LCMS: m/z 實測值 748.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.79 min, (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.60 – 7.39 (m, 4H), 7.38 – 7.25 (m, 3H), 4.55 (d, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.98 – 3.94 (m, 5H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.28 – 3.09 (m, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.85 – 2.58 (m, 6H), 2.08 (t, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.56 – 1.25 (m, 2H).

實施例 272: 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (625)



【0744】 按照由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（32 mg, 0.04 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（13 mg, 0.10 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮製備成甲酸鹽。40%產率。LCMS: m/z 實測值 773.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.71 min, (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 4.65 (d, 1H), 4.16 (d, 4H), 4.07 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 4H), 3.69 – 3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.34 (m, 4H), 3.17 (t, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.64 – 2.60 (m, 1H), 2.19 (t, 2H), 1.65 – 1.40 (m, 2H).

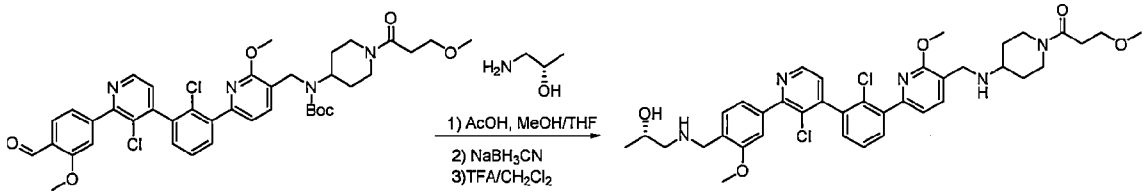
實施例 273: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮 (631)



【0745】 按照由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（32 mg, 0.04 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮鹽酸化物（19 mg, 0.11 mmol）的還原胺化程序

B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮製備成甲酸鹽。34%產率。LCMS: m/z 實測值 787.7 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.77 min, (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 4.62 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.15 – 4.04 (m, 10H), 3.92 (d, 6H), 3.67 -3.63 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 3.15 (d, 1H), 2.78 – 2.67 (m, 2H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 2.16 (t, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.62 – 1.38 (m, 2H).

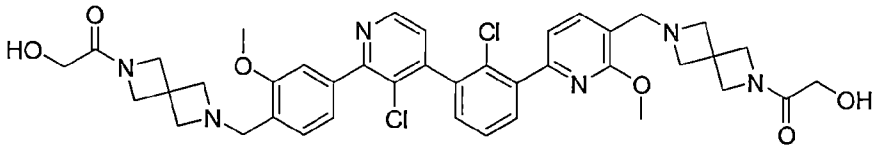
實施例 274: (S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮 (632)



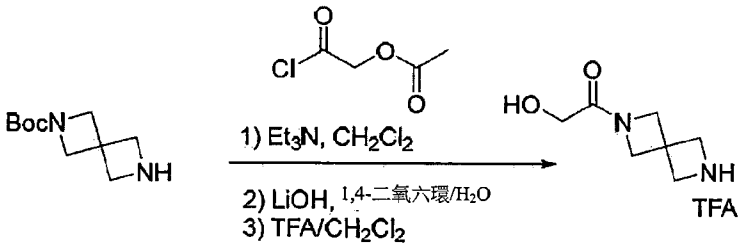
【0746】 按照由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（29 mg, 0.04 mmol）和(S)-1-胺基丙烷-2-醇（7 mg, 0.09 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將(S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮製備成甲酸鹽。46%產率。LCMS: m/z 實測值 722.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.79 min, (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (dd, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.24 (d, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 4.03

(s, 3H), 3.97 (d, 5H), 3.66 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.19 – 3.08 (m, 1H), 3.05 – 2.88 (m, 3H), 2.81 (dd, 1H), 2.76 – 2.57 (m, 3H), 2.07 (t, 2H), 1.51 – 1.27 (m, 2H), 1.22 (dd, 3H).

實施例 275: 1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-(2-羥基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-羥基乙烷-1-酮 (667)



(a) 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-羥基-乙烷酮



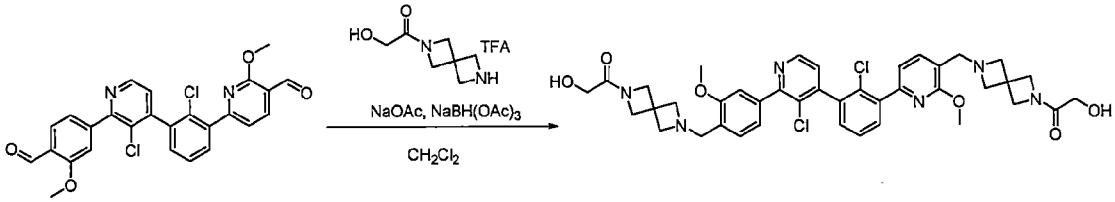
【0747】向 2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁基酯半草酸鹽（0.75 g, 1.54 mmol）在 40 mL DCM 中的混合物加入三乙胺（0.94 ml, 6.78 mmol）。在冰浴中使混合物冷卻。緩慢加入(2-氯-2-側氧基-乙基)乙酸酯（0.36 ml, 3.39 mmol）在 10 mL DCM 中的溶液。3h 後，用 20 mL 飽和碳酸氫鈉、20 mL 0.2 M HCl、以及 20 mL 飽和碳酸氫鈉洗滌混合物。有機物經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，並通過正相 SiO_2 層析法（15%至 100% EtOAc/己烷）純化以提供 6-(2-乙醯氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯（0.59 g, 61%產率）。MS: m/z 實測值 299.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.48 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.16 (d, 2H), 4.13 – 4.03 (m, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).

【0748】向 6-(2-乙醯氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯（142 mg, 0.48 mmol）在 1.5 mL 二氧六環中的混合物緩

慢加入氫氧化鋰水合物（42 mg, 1.00 mmol）在 1.5 mL 水中的溶液。10 分鐘後，在冰浴中使混合物冷卻並用 1 M HCl 酸化為 pH=6。用 4 x 10 mL DCM 萃取混合物。合併的有機物經硫酸鈉乾燥。真空去除有機物以提供 6-(2-羥基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯（82 mg, 68%產率）。MS: m/z 實測值 257.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.20 (d, 4H), 4.08 (d, 4H), 3.98 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).

【0749】 向 6-(2-羥基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯（82 mg, 0.32 mmol）在 3 mL DCM 中的 0°C 溶液加入三氟乙酸（0.80 ml, 3.19 mmol）。10 min 後，去除冰浴。30 min 後，真空去除揮發物。使所得的油與 5 mL 甲苯共沸兩次以提供作為 TFA 鹽的粗製的 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-羥基-乙烷酮（86 mg）。MS: m/z 實測值 157.1 $[M+H]^+$.

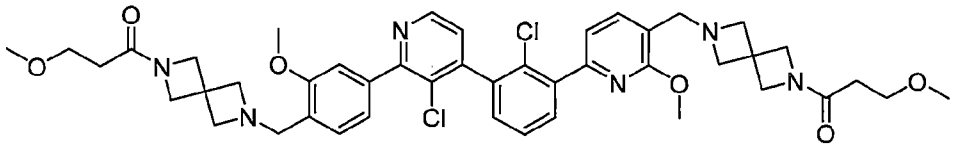
(b) 1-[6-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[5-[[2-(2-羥基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基]-2-羥基-乙烷酮



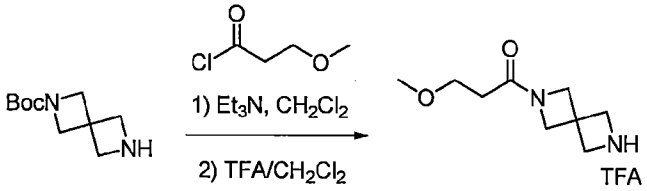
【0750】 在室溫下將 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-羥基-乙烷酮 TFA 鹽（43 mg, 0.16 mmol）和乙酸鈉（19 mg, 0.23 mmol）在 0.45 mL DCM 中的混合物攪拌 10 分鐘。在加入 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（28 mg, 0.06 mmol）後，將混合物攪拌 5 分鐘。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（35 mg, 0.16 mmol）。在室溫下攪拌過夜後，用 2 mL MeOH 稀釋反應混合物並通過注射器式過濾器過濾。通過反相層析法（在水中 5 至 65%的乙腈梯度，含 0.05%甲酸）純化粗產物並將合併的純級分冷凍乾燥以提供作

為甲酸鹽的 1-[6-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[5-[[2-(2-羥基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基]-2-羥基-乙烷酮（9 mg, 19%產率）。LCMS: m/z 實測值 773.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.47 min, (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 3H), 7.38 – 7.24 (m, 3H), 4.41 (d, 4H), 4.21 – 4.11 (m, 6H), 4.07 – 3.99 (m, 11H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.72 (s, 4H).

實施例 276: 1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((6-(3-甲氧基丙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮 (679)



(a) 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基-乙烷酮

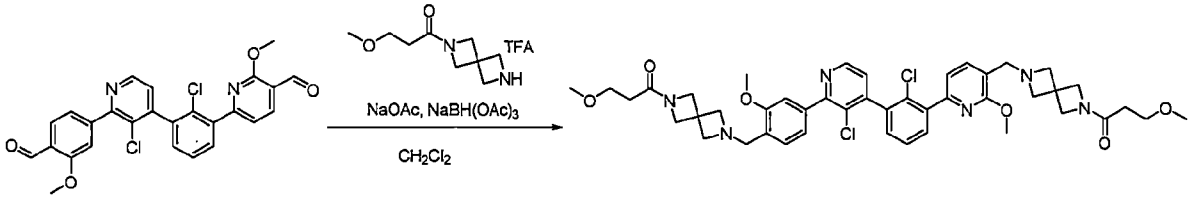


【0751】 向 2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁基酯半草酸鹽（0.75 g, 1.54 mmol）在 40 mL DCM 中的混合物加入三乙胺（0.94 ml, 6.78 mmol）。在冰浴中使混合物冷卻。緩慢加入 2-甲氧基乙醯氯（0.62 ml, 6.78 mmol）在 10 mL DCM 中的溶液。3 小時後，用 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液、20 mL 0.2 M HCl、以及 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液洗滌混合物。有機物經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，並通過正相 SiO_2 層析法（15%至 100% EtOAc/己烷）純化以提供 6-(3-甲氧基丙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯（0.59 g, 67%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.26 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.05 (s, 4H),

3.65 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.32 (t, 2H), 1.43 (s, 9H).

【0752】 向 6-(3-甲氧基丙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯（0.20 g, 0.70 mmol）在 7 mL DCM 中的 0°C 溶液加入三氟乙酸 (1.76 ml, 7.03 mmol）在 3 mL DCM 中的溶液。10 min 後，去除冰浴。45 min 後，真空去除揮發物。使所得的油與 5 mL 甲苯共沸兩次以提供作為 TFA 鹽的粗製的 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基-乙烷酮（0.19 g）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 4.41 (d, 2H), 4.24 (s, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.31 (s, 3H, overlaps with CD3OD), 2.35 (t, 2H). MS: m/z 實測值 185.1 $[M+H]^+$.

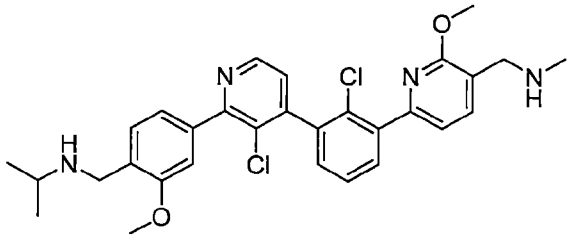
(b) 1-[6-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[2-(3-甲氧基丙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基]-3-甲氧基-丙烷-1-酮



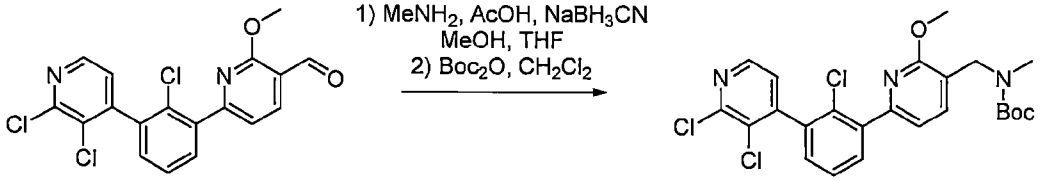
【0753】 在室溫下將 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-3-甲氧基-丙烷-1-酮 TFA 鹽（47 mg, 0.16 mmol）和乙酸鈉（19 mg, 0.23 mmol）在 0.45 mL DCM 中的混合物攪拌 10 分鐘。在加入 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（28 mg, 0.06 mmol）後，將混合物攪拌 5 分鐘。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（35 mg, 0.16 mmol）。在室溫下攪拌過夜後，用 2 mL MeOH 稀釋反應混合物並通過注射器式過濾器過濾。通過反相層析法（在水中 5 至 65%的乙腈梯度，含 0.05%甲酸）純化粗產物並將合併的純級分冷凍乾燥以提供作為甲酸鹽的 1-[6-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[2-(3-甲氧基丙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基]-3-甲氧基-丙烷-1-酮（17 mg, 36%產率）。LCMS: m/z 實測值 829.3 $[M+H]^+$, 保

留時間 = 2.74 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.36 – 7.23 (m, 3H), 4.35 (d, 4H), 4.13 – 4.06 (m, 6H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (d, 7H), 3.80 (s, 2H), 3.68 – 3.57 (m, 8H), 3.33 – 3.29 (m, 6H), 2.36 – 2.32 (m, 4H).

實施例 277: N-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)丙烷-2-胺 (211)



(a) ((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯

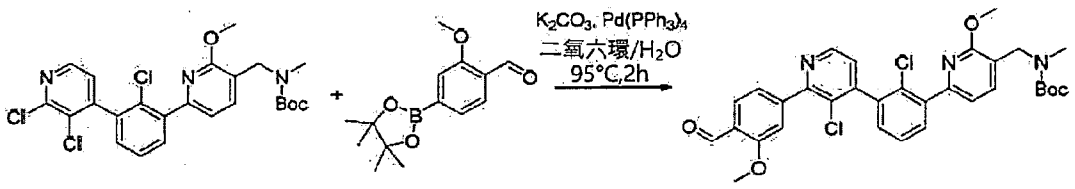


【0754】 由 6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（400 mg, 1.02 mmol）和甲胺溶液（在乙醇中 33% wt, 2.04 mmol）的還原胺化程序 B 提供 1-[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]-N-甲基-甲胺，其用於接下來的步驟中而無需進一步純化。LCMS: m/z 實測值 408.0 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.78 min (方法 B).

【0755】 向粗製的 1-[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]-N-甲基-甲胺在 DCM 中的溶液加入二碳酸二三級丁酯（278 mg, 1.27 mmol）。將混合物攪拌 5 小時，真空濃縮，並在矽膠柱上用 DCM 中的 MeOH（0 至 10%梯度）作為洗脫液純化以提供((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯。經過兩個步驟 75%產率。MS: m/z 實測值 508.1

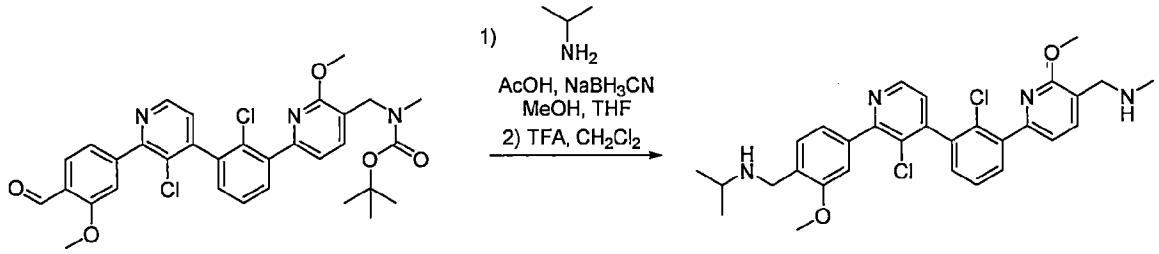
$[M+H]^+$。

(b)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0756】 利用鈴木偶合程序 B，由 N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯（110 mg, 0.22 mmol）和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（57 mg, 0.22 mmol）合成此中間物。76%產率。 LCMS: m/z 實測值 608.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.21 min (方法 B).

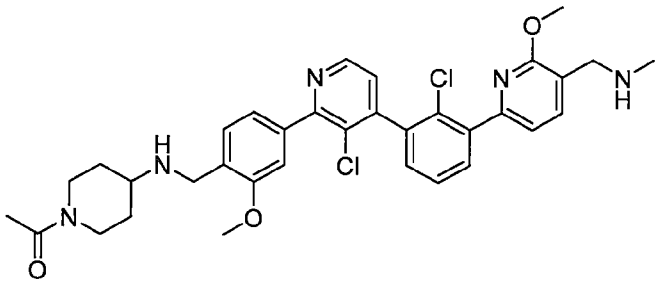
(c)N-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)丙烷-2-胺



【0757】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（50 mg, 0.08 mmol）和丙烷-2-胺（10 mg, 0.16 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[4-[(異丙基胺基)甲基]-3-甲氧基-苯基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 651.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.99 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 65%產率。LCMS: m/z 實測值 551.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.79 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67

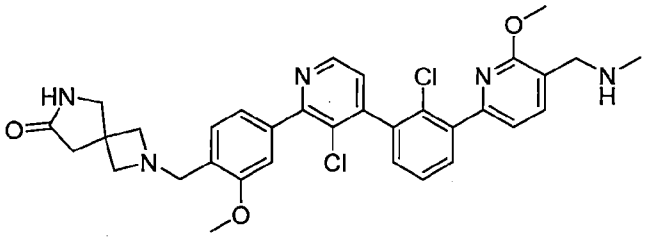
(d, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.48 (p, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.42 (d, 6H).

實施例 278: 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (212)



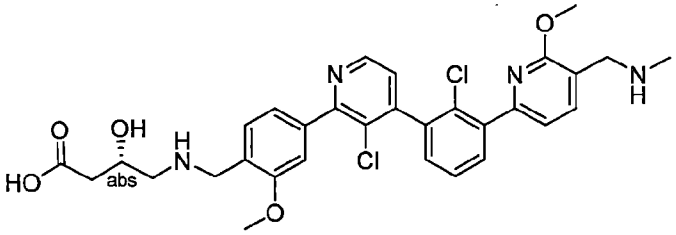
【0758】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 277, 步驟(b)) (35 mg, 0.06 mmol) 和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮 (16 mg, 0.12 mmol) 的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-[[6-[3-[2-[4-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)胺基]甲基]-3-甲氧基-苯基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯, LCMS: m/z 實測值 734.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.95 min (方法 B), 其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 80%產率。LCMS: m/z 實測值 634.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.68 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (dd, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 4.66 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.52 – 3.34 (m, 2H), 3.20 (t, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.69 (t, 1H), 2.22 (t, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.69 – 1.44 (m, 2H).

實施例 279: 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (213)



【0759】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 277, 步驟(b)) (35 mg, 0.06 mmol) 和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (15 mg, 0.12 mmol) 的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-甲氧基-4-[(6-側氧基-2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基]苯基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 718.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.93 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 78%產率。LCMS: m/z 實測值 618.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.63 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 4.33 – 4.18 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 4.05 – 3.98 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.68 (s, 2H).

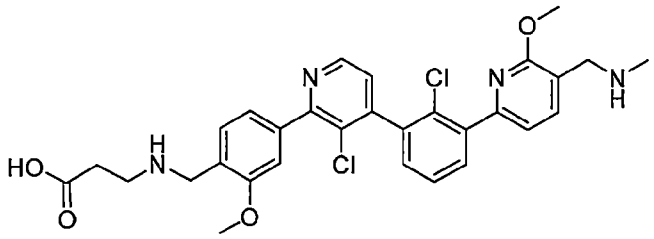
實施例 280: (S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸 (220)



【0760】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-

4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例277, 步驟(b))（30 mg, 0.05 mmol）和(3S)-4-胺基-3-羥基-丁酸（12 mg, 0.10 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的(3S)-4-[[4-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]-3-羥基-丁酸，MS: m/z 實測值 711.2 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 40%產率。LCMS: m/z 實測值 611.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.62 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 – 8.63 (m, 1H), 8.41 – 8.35 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.24 – 4.18 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.20 (d, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.47 (d, 2H).

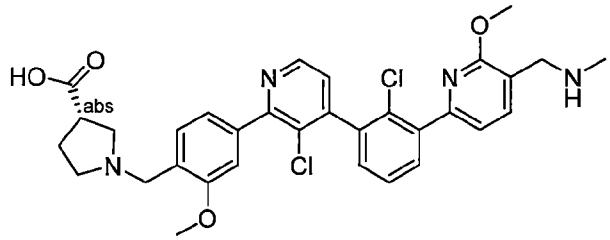
實施例 281: 3-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸 (221)



【0761】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例277, 步驟(b))(30 mg, 0.05 mmol)和 3-胺基丙酸(9 mg, 0.10 mmol)的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 3-[[4-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]丙酸，LCMS: m/z 實測值 681.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.96 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 64%產率。LCMS: m/z 實測值 581.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.65 min (方法 D). ^1H NMR (400

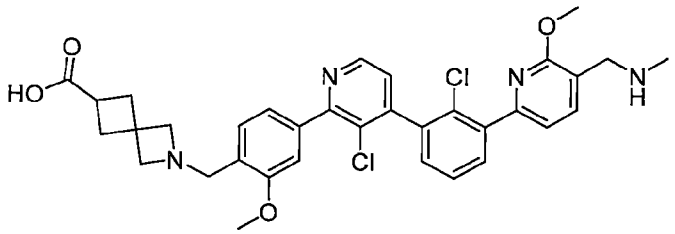
MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.41 – 7.29 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.21 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.55 (t, 2H).

實施例 282: (S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸 (226)



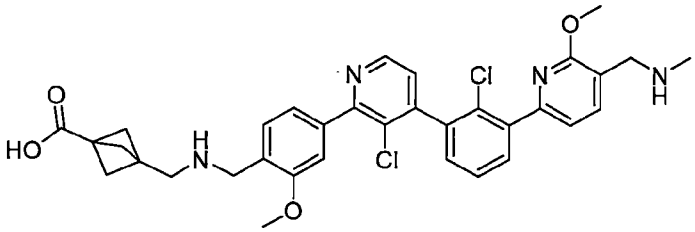
【0762】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 277, 步驟(b)) (30 mg, 0.05 mmol) 和(3S)-吡咯啶-3-羧酸 (11 mg, 0.10 mmol)的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的(3S)-1-[[4-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]吡咯啶-3-羧酸，LCMS: m/z 實測值 707.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.96 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 66% 產率。LCMS: m/z 實測值 607.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.02 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.31 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 3.43 (d, 3H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.32 – 2.17 (m, 1H).

實施例 283: 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸 (227)



【0763】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例277, 步驟(b))(30 mg, 0.05 mmol)和 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸 (14 mg, 0.10 mmol)的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 2-[[4-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸，LCMS: m/z 實測值 733.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.97 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 60%產率。LCMS: m/z 實測值 633.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.09 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 – 8.58 (m, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (dt, 1H), 7.58 (td, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 3H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.12 (d, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.01 – 3.88 (m, 4H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.51 – 2.37 (m, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 1.92 – 1.84 (m, 1H).

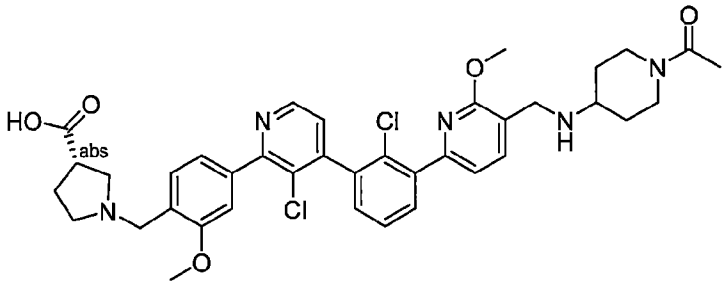
實施例 284: 3-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 (228)



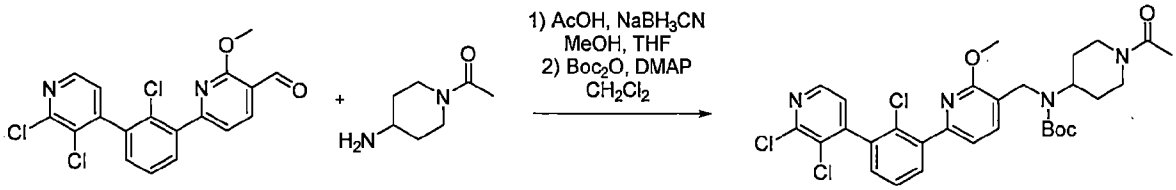
【0764】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例

277, 步驟(b)）（30 mg, 0.05 mmol）和 3-(胺基甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸（14 mg, 0.10 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 3-[[[4-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基苯基]甲胺基]甲基]雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸，LCMS: m/z 實測值 733.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.96 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 61%產率。LCMS: m/z 實測值 633.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.07 min (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (t, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.05 (s, 6H).

實施例 285: (S)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸 (239)



(a) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯

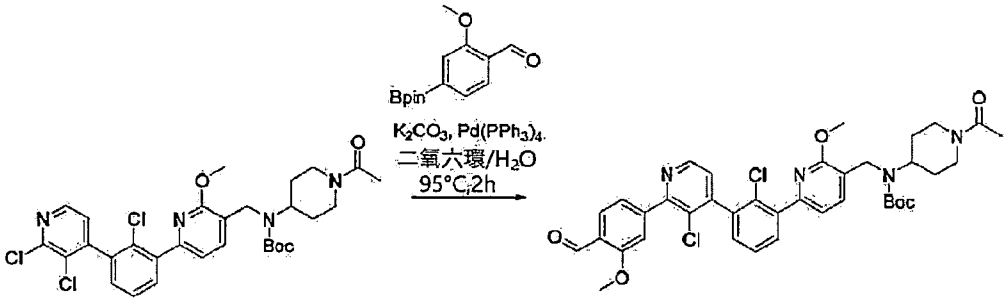


【0765】 由 6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（250 mg, 0.64 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（181 mg, 1.27 mmol）的還原胺化程序 B 提供 1-[4-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡

啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]-1-哌啶基]乙烷酮，其用於接下來的步驟中而無需進一步純化。LCMS: m/z 實測值 519.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.79 min (方法 B).

【0766】 向粗製的 1-[4-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]-1-哌啶基]乙烯酮（330 mg, 0.63 mmol）在 DCM 中的溶液加入二碳酸二三級丁酯（153 mg, 0.70 mmol）和 DMAP（7 mg, 0.06 mmol）。將混合物攪拌 2 小時，真空濃縮，並在矽膠柱上用 DCM 中的 MeOH（0 至 10%梯度）作為洗脫液純化以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（365 mg, 0.59 mmol）。經過兩個步驟 92%產率。LCMS: m/z 實測值 619.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.15 min (方法 B).

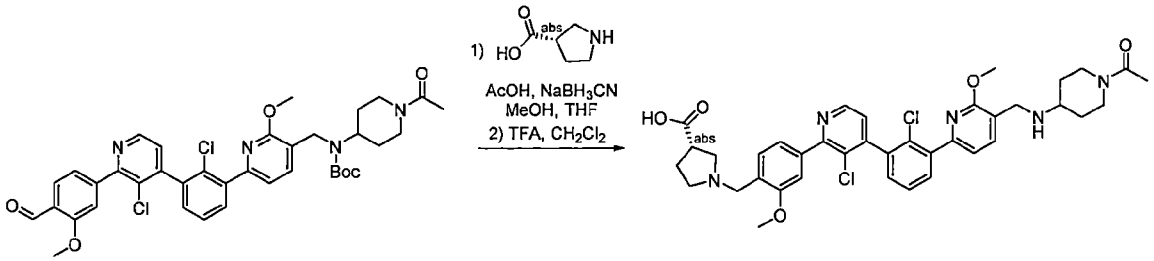
(b)(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0767】 利用由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(280 mg, 0.45 mmol)和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（118 mg, 0.45 mmol）的鈴木偶合程序 B，通過在 110℃下攪拌 4 小時合成此中間物。77%產率。LCMS: m/z 實測值 719.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.12 min (方法 B).

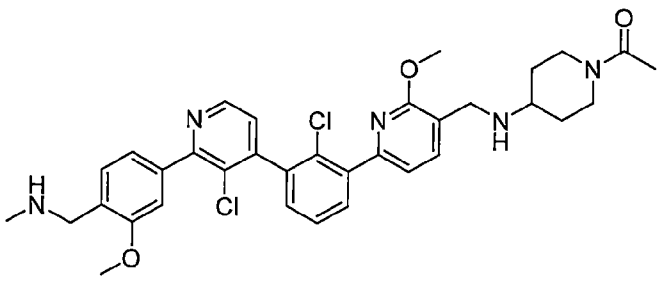
(c) (S)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡

啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸



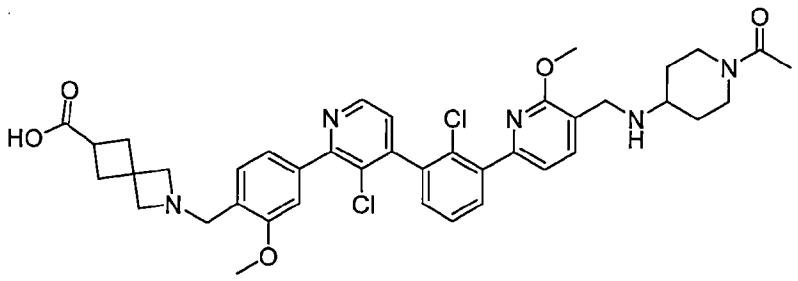
【0768】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和(3S)-吡咯啶-3-羧酸（10 mg, 0.08 mmol)的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的(S)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(三級丁氧基羰基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸，LCMS: m/z 實測值 818.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.87 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 55%產率。LCMS: m/z 實測值 718.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.72 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.92 – 7.81 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (t, 2H), 4.66 (d, 1H), 4.55 – 4.39 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.14 – 4.03 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.52 – 3.35 (m, 3H), 3.21 (t, 2H), 3.14 – 3.07 (m, 1H), 2.76 – 2.67 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.31 – 2.16 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.68 – 1.43 (m, 2H).

實施例 286: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (240)



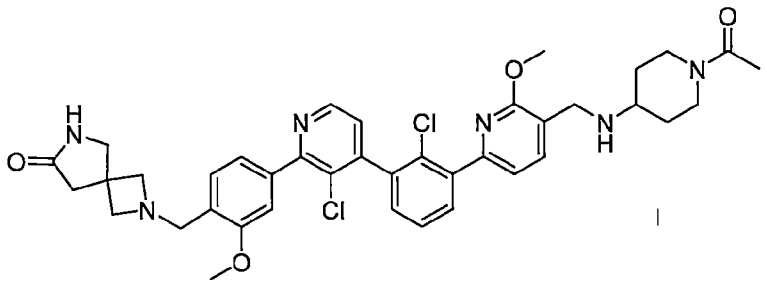
【0769】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 285, 步驟(b)）（35 mg, 0.05 mmol）和甲胺溶液（在乙醇中 33% wt, 0.10 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-甲氧基-4-(甲基胺基甲基)苯基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 734.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.88 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 60%產率。LCMS: m/z 實測值 634.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.71 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 – 8.64 (m, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.49 – 7.47 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 4.61 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.10 – 3.95 (m, 7H), 3.27 – 3.13 (m, 2H), 2.79 – 2.60 (m, 4H), 2.24 – 2.15 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.63 – 1.35 (m, 2H).

實施例 287: 2-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸 (243)



【0770】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 285, 步驟(b)）（30 mg, 0.04 mmol）和 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸 (12 mg, 0.08 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 2-[[4-[4-[3-[5-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)-三級丁氧基羰基-胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸，LCMS: m/z 實測值 844.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.89 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 48%產率。LCMS: m/z 實測值 744.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.79 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.48 (ddd, 3H), 7.41 – 7.28 (m, 3H), 4.63 (d, 1H), 4.47 – 4.33 (m, 2H), 4.27 – 4.11 (m, 4H), 4.09 – 4.00 (m, 5H), 4.00 – 3.91 (m, 3H), 3.36 – 3.26 (m, 2H), 3.20 (t, 1H), 2.89 (t, 1H), 2.71 (t, 1H), 2.57 – 2.31 (m, 3H), 2.26 – 2.08 (m, 5H), 1.92 (d, 1H), 1.66 – 1.40 (m, 2H).

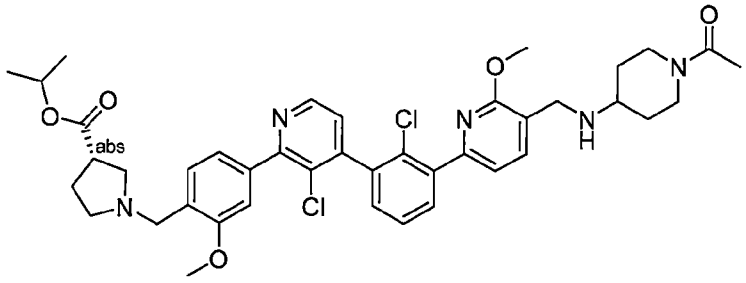
實施例 288: 2-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (244)



【0771】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 285, 步驟(b)）（30 mg, 0.04 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (11 mg, 0.08 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物

質的 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-甲氧基-4-[(6-側氧基-2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基]苯基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 829.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.86 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 30%產率。LCMS: m/z 實測值 729.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.64 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 – 8.62 (m, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.38 – 7.29 (m, 3H), 4.71 – 4.53 (m, 1H), 4.21 (s, 4H), 4.12 – 4.00 (m, 4H), 3.98 – 3.89 (m, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.37 – 3.26 (m, 2H), 3.20 (t, 1H), 2.79 – 2.60 (m, 3H), 2.27 – 2.08 (m, 5H), 1.67 – 1.38 (m, 2H).

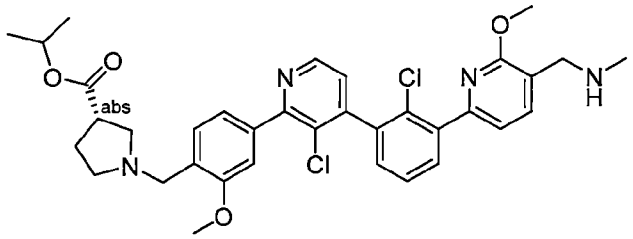
實施例 289: (S)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯 (245)



【0772】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 285, 步驟(b)）（35 mg, 0.05 mmol）和(3S)-吡咯啶-3-羧酸異丙酯（15 mg, 0.10 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的(3S)-1-[[4-[4-[3-[5-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)-三級丁氧基羰基-胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]吡咯啶-3-羧酸異丙酯，LCMS: m/z 實測值 860.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.96 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並

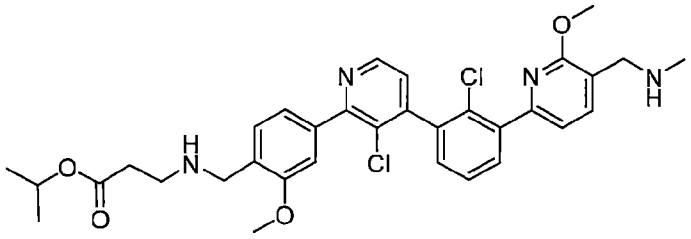
純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 60%產率。LCMS: m/z 實測值 760.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.07 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 5.05 – 4.97 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.15 – 3.96 (m, 8H), 3.95 (s, 3H), 3.28 – 2.95 (m, 7H), 2.71 (t, 1H), 2.33 – 2.06 (m, 7H), 1.57 – 1.35 (m, 2H), 1.25 (d, 6H).

實施例 290: (S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯 (278)



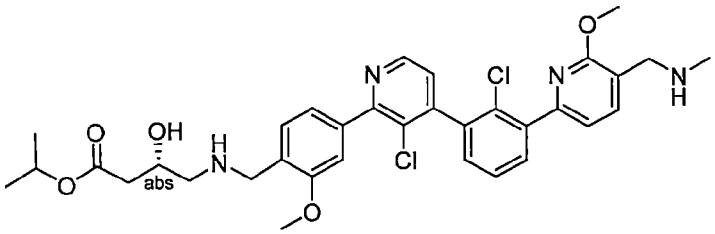
【0773】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 277, 步驟(b))(50 mg, 0.08 mmol)和(3S)-吡咯啶-3-羧酸異丙酯(26 mg, 0.16 mmol)的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的(3S)-1-[[4-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]吡咯啶-3-羧酸異丙酯, LCMS: m/z 實測值 749.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.04 min (方法 B), 其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 55%產率。LCMS: m/z 實測值 649.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.08 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 – 8.60 (m, 1H), 8.58 – 8.52 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.34 – 7.21 (m, 3H), 5.05 – 4.91 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.87 – 2.75 (m, 2H), 2.72 – 2.67 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 1.23 (d, 6H).

實施例 291: 3-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸異丙酯 (279)



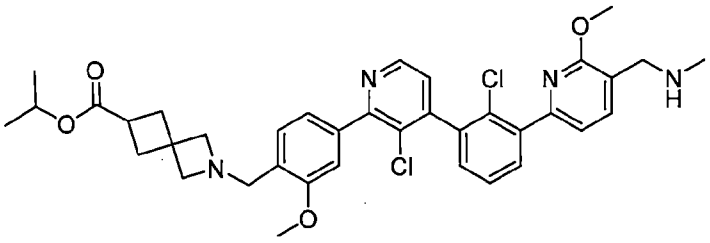
【0774】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 277, 步驟(b))（50 mg, 0.08 mmol）和 3-胺基丙酸異丙酯（22 mg, 0.16 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 3-[[4-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]丙酸異丙酯，LCMS: m/z 實測值 723.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.03 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 65% 產率。LCMS: m/z 實測值 623.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.05 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.54 – 7.43 (m, 3H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 5.07 (q, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 5H), 1.27 (d, 6H).

實施例 292: (S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯 (280)



【0775】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例277, 步驟(b)) (50 mg, 0.08 mmol) 和(3S)-4-胺基-3-羥基-丁酸異丙酯 (26 mg, 0.16 mmol) 的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 3-[[4-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]丙酸異丙酯，LCMS: m/z 實測值 753.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.02 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 60%產率。LCMS: m/z 實測值 653.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.96 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 3H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 5.06 – 4.96 (m, 1H), 4.36 – 4.26 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.11 (d, 1H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.56 – 2.49 (m, 2H), 1.24 (d, 6H).

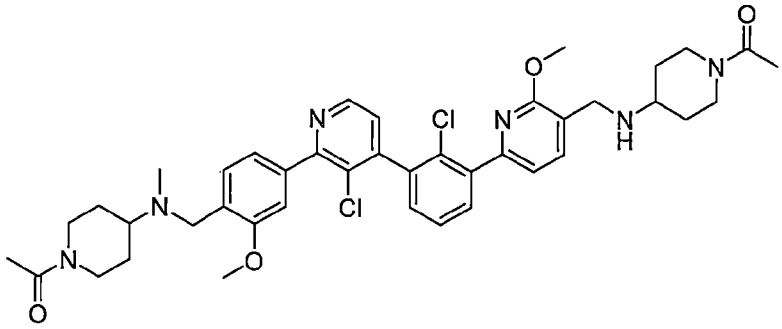
實施例 293: 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸異丙酯 (281)



【0776】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例277, 步驟(b)) (50 mg, 0.08 mmol) 和 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸異丙酯(30 mg, 0.16 mmol)的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 2-[[4-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸異丙酯，LCMS: m/z 實測值 775.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.05 min

(方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 50%產率。LCMS: m/z 實測值 675.2 $[M+H]^+$，保留時間 = 2.17 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (dd, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.02 – 3.93 (m, 7H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.57 – 2.47 (m, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 1.22 (dt, 6H).

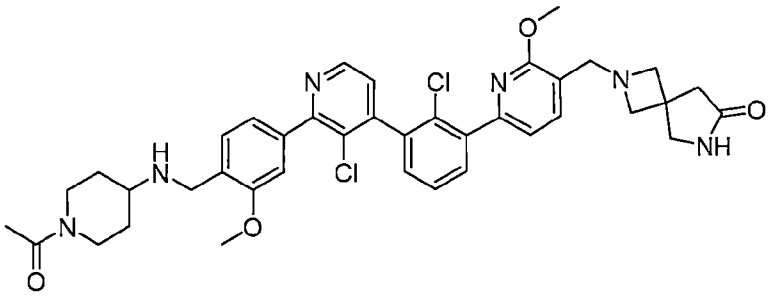
實施例 294: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (315)



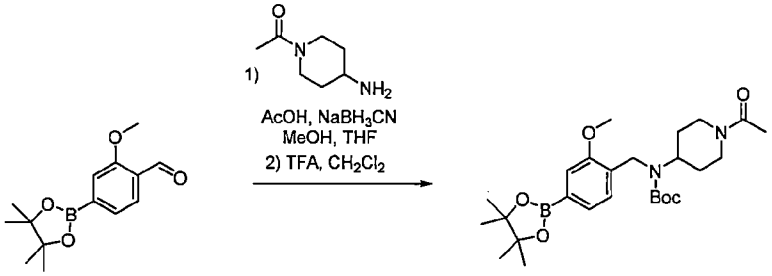
【0777】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 285, 步驟(b)）（30 mg, 0.04 mmol）和 1-[4-(甲胺基)-1-哌啶基]乙烷酮 (13 mg, 0.08 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-[[6-[3-[2-[4-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)-甲基-胺基]甲基]-3-甲氧基-苯基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 859.4 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 48%產率。LCMS: m/z 實測值 759.3 $[M+H]^+$，保留時間 = 1.73 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 – 8.61 (m, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H),

7.56 (td, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 4.68 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.14 – 3.88 (m, 12H), 3.22 – 3.09 (m, 3H), 3.07 – 2.95 (m, 1H), 2.78 – 2.59 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.17 – 2.01 (m, 10H), 1.82 – 1.54 (m, 2H), 1.53 – 1.29 (m, 2H).

實施例 295: 2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (332)



(a) (1-乙醯基哌啶-4-基)(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸三級丁酯

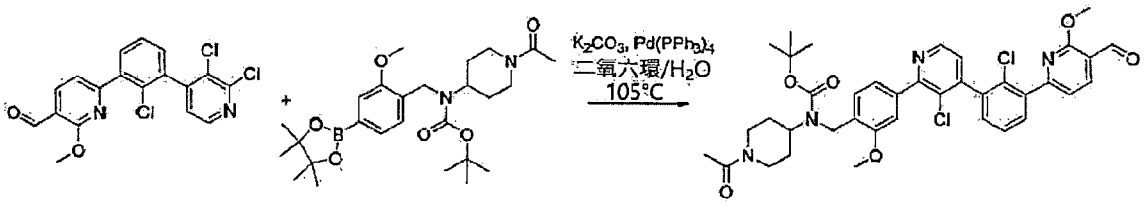


【0778】 由 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（400 mg, 1.53 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（391 mg, 2.75 mmol）的還原胺化程序 B 提供 1-[4-[[2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]甲胺基]-1-哌啶基]乙烷酮，其用於接下來的步驟中而無需進一步純化。LCMS: m/z 實測值 389.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.69 min (方法 B).

【0779】 向粗製的 1-[4-[[2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]甲胺基]-1-哌啶基]乙烷酮在 DCM 中的溶液加入二碳酸二三級丁酯（333 mg, 1.53 mmol）和 DMAP（37 mg, 0.31

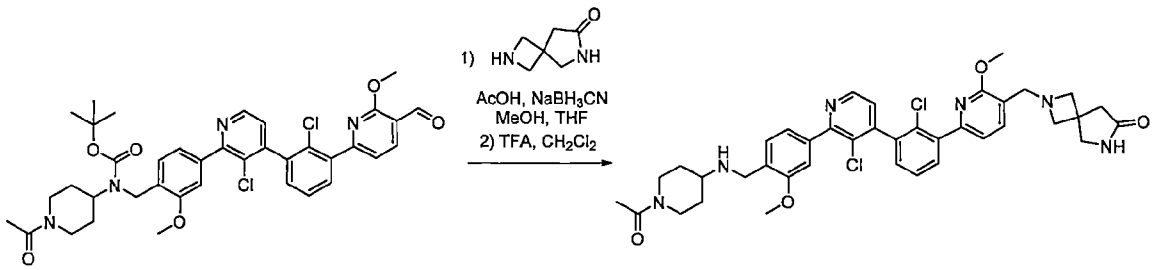
mmol）。將混合物攪拌 2 小時，真空濃縮，並在矽膠柱上用 DCM 中的 MeOH（0 至 10%梯度）作為洗脫液純化以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸三級丁酯（395 mg, 0.81 mmol, 經過兩個步驟 53%產率）。LCMS: m/z 實測值 489.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.06 min (方法 B).

(b)(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯



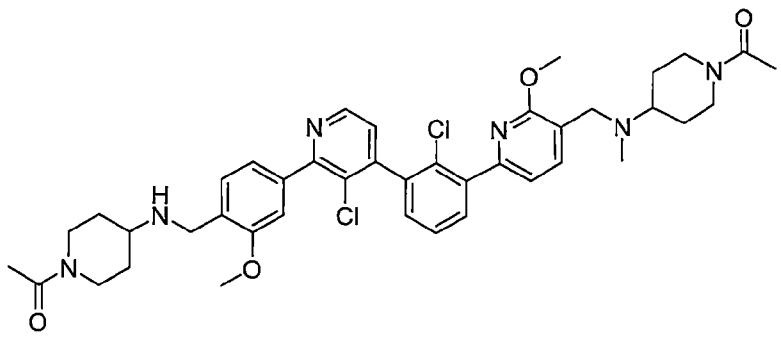
【0780】 向 6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（100 mg, 0.25 mmol）、(1-乙醯基哌啶-4-基)(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸三級丁酯（124 mg, 0.25 mmol）和碳酸鉀 (105 mg, 0.76 mmol）在脫氣的二氧六環/水（6:1）中的混合物加入四(三苯基膦)鈀(0)（29 mg, 0.03 mmol）並在 105℃下將混合物攪拌 30 分鐘。加入水並將混合物萃取到 EtOAc 中三次。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並在矽膠柱上用 DCM 中的 2% MeOH 作為洗脫液純化以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（170 mg, 93%）。LCMS: m/z 實測值 719.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.11 min (方法 B).

(c) 2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



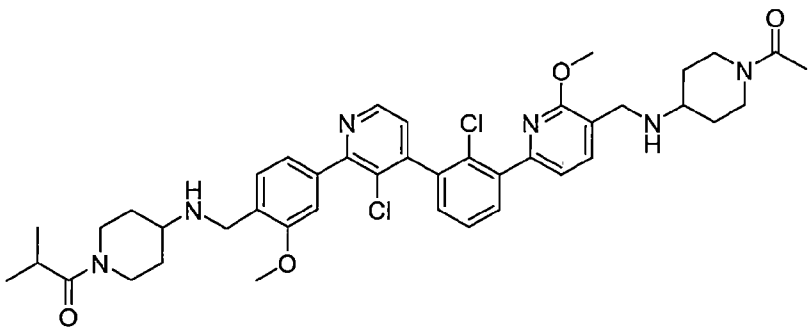
【0781】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（50 mg, 0.07 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（18 mg, 0.14 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[(6-側氧基-2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 829.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.84 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 82%產率。LCMS: m/z 實測值 729.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.65 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.73 – 4.54 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.05 (d, 1H), 4.01 – 3.94 (m, 6H), 3.75 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.51 – 3.41 (m, 4H), 3.25 – 3.11 (m, 2H), 2.69 (t, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.25 – 2.14 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.66 – 1.40 (m, 2H).

實施例 296: 1-(4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (333)



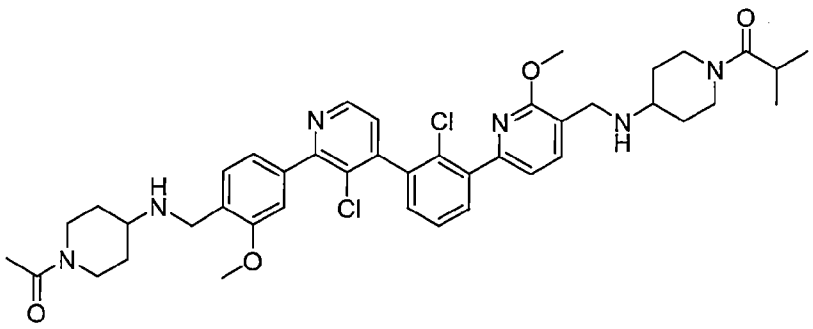
【0782】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 295, 步驟(b)）（50 mg, 0.07 mmol）和 1-[4-(甲胺基)-1-哌啶基]乙烷酮（22 mg, 0.14 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-[[4-[4-[3-[5-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)-甲基-胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 859.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.84 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 75%產率。LCMS: m/z 實測值 759.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.72 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 4.71 – 4.55 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.14 – 3.97 (m, 8H), 3.84 (s, 2H), 3.26 – 3.10 (m, 4H), 2.77 – 2.58 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 – 2.17 (m, 2H), 2.17 – 2.10 (m, 6H), 2.08 – 1.96 (m, 2H), 1.78 – 1.43 (m, 4H).

實施例 297: 1-(4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮 (371)



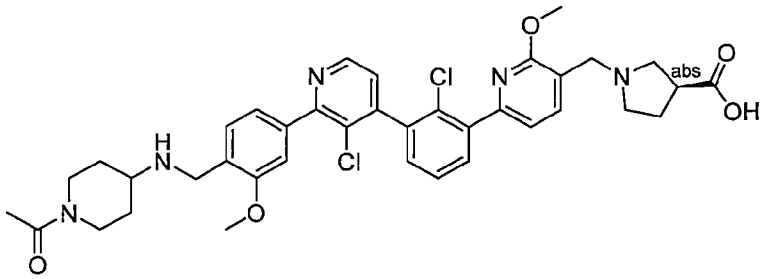
【0783】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 285, 步驟(b)）（40 mg, 0.06 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)-2-甲基-丙烷-1-酮（19 mg, 0.11 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-甲氧基-4-[[[1-(2-甲基丙醯基)-4-哌啶基]胺基]甲基]苯基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 873.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.90 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 58% 產率。LCMS: m/z 實測值 773.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.87 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.74 – 8.59 (m, 1H), 8.55 – 8.42 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.22 – 4.14 (m, 1H), 4.08 – 3.95 (m, 9H), 3.22 – 3.13 (m, 2H), 3.11 – 3.02 (m, 1H), 2.99 – 2.92 (m, 1H), 2.77 – 2.67 (m, 2H), 2.30 – 2.03 (m, 8H), 1.63 – 1.26 (m, 4H), 1.17 – 1.04 (m, 6H).

實施例 298: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮 (382)



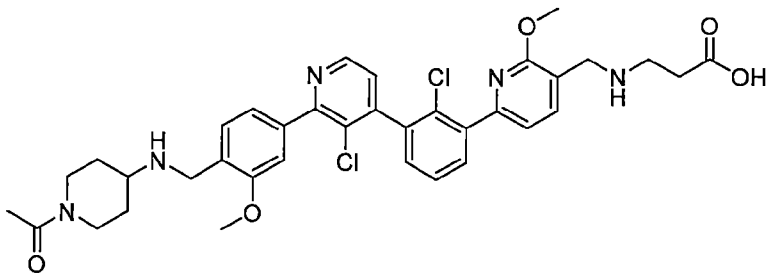
【0784】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 295, 步驟(b)）（40 mg, 0.06 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)-2-甲基-丙烷-1-酮（19 mg, 0.11 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[[1-(2-甲基丙醯基)-4-哌啶基]胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 873.4 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 85%產率。LCMS: m/z 實測值 773.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.83 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (dd, 2H), 4.61 (t, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.18 – 4.10 (m, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 6H), 3.98 (s, 3H), 3.25 – 3.06 (m, 4H), 3.02 – 2.93 (m, 1H), 2.75 – 2.60 (m, 2H), 2.26 – 2.05 (m, 7H), 1.64 – 1.26 (m, 4H), 1.16 – 1.02 (m, 6H).

實施例 299: (S)-1-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸 (388)



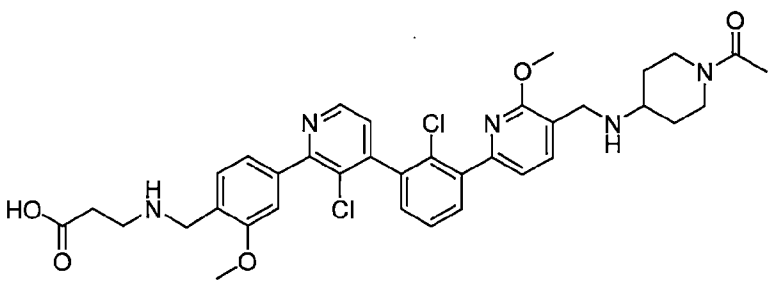
【0785】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 295, 步驟(b)）（40 mg, 0.06 mmol）和(3S)-吡咯啶-3-羧酸（13 mg, 0.11mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的(3S)-1-[[6-[3-[2-[4-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)-三級丁氧基羰基-胺基]甲基]-3-甲氧基-苯基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]吡咯啶-3-羧酸，LCMS: m/z 實測值 818.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 71%產率。LCMS: m/z 實測值 718.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.69 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 3H), 4.76 – 4.58 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.07 – 4.02 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.56 (dd, 1H), 3.50 – 3.33 (m, 3H), 3.26 – 3.02 (m, 3H), 2.76 – 2.67 (m, 1H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.30 – 2.17 (m, 3H), 2.13 (s, 3H).

實施例 300: 3-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙酸 (389)



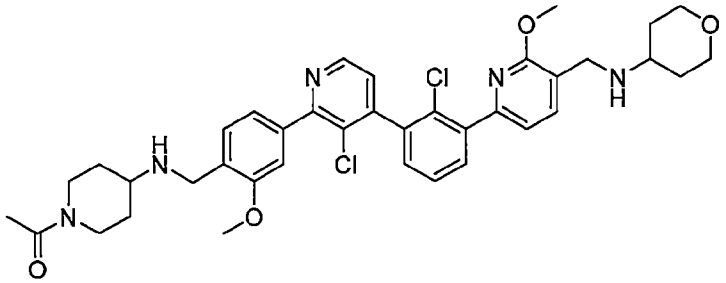
【0786】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 295, 步驟(b)）（40 mg, 0.06 mmol）和 3-胺基丙酸（10 mg, 0.11 mmol)的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 3-[[6-[3-[2-[4-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)-三級丁氧基羰基-胺基]甲基]-3-甲氧基-苯基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲胺基]丙酸，LCMS: m/z 實測值 792.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 78%產率。LCMS: m/z 實測值 692.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.68 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (dt, 2H), 4.65 (d, 1H), 4.33 – 4.23 (m, 4H), 4.10 (s, 3H), 4.07 – 4.02 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 3.25 – 3.19 (m, 3H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.53 (t, 2H), 2.27 – 2.16 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.69 – 1.42 (m, 2H).

實施例 301: 3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸 (390)



【0787】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 285, 步驟(b)）（45 mg, 0.06 mmol）和 3-胺基丙酸（11 mg, 0.13 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 3-[[4-[4-[3-[5-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)-三級丁氧基羰基-胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲胺基]丙酸，LCMS: m/z 實測值 792.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.87 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 52%產率。LCMS: m/z 實測值 692.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.68 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 4.62 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.10 – 3.93 (m, 7H), 3.26 – 3.09 (m, 4H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.53 (t, 2H), 2.24 – 2.14 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.63 – 1.39 (m, 2H).

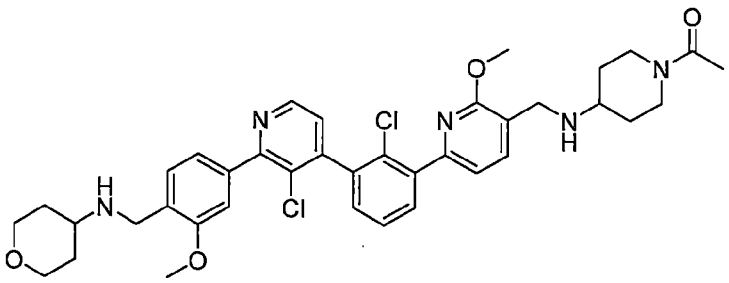
實施例 302: 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (391)



【0788】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 295, 步驟(b)）（40 mg, 0.06 mmol）和四氫哌喃-4-胺（11 mg, 0.11 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[(四氫哌喃-4-基胺基)

甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 804.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供終產物。經過兩個步驟 64%產率。LCMS: m/z 實測值 704.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.76 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 4.69 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.14 – 4.02 (m, 6H), 4.00 (s, 3H), 3.56 – 3.40 (m, 4H), 3.22 (t, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.33 – 2.19 (m, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 5H), 1.83 – 1.46 (m, 4H).

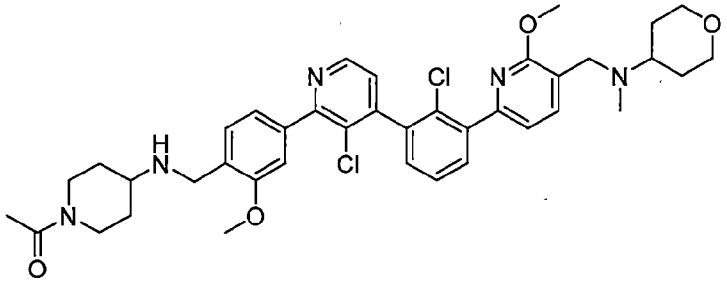
實施例 303: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (392)



【0789】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 285, 步驟(b)）（40 mg, 0.06 mmol）和四氫哌喃-4-胺（11 mg, 0.11 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-甲氧基-4-[(四氫哌喃-4-基胺基)甲基]苯基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 804.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 70%產率。LCMS: m/z 實測值 704.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.79 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 – 8.60 (m, 1H), 8.52 (s,

2H), 7.80 (d, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.09 – 3.90 (m, 12H), 3.54 – 3.38 (m, 2H), 3.21 – 3.09 (m, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 1H), 2.71 (t, 1H), 2.22 – 1.96 (m, 7H), 1.78 – 1.62 (m, 2H), 1.55 – 1.22 (m, 2H).

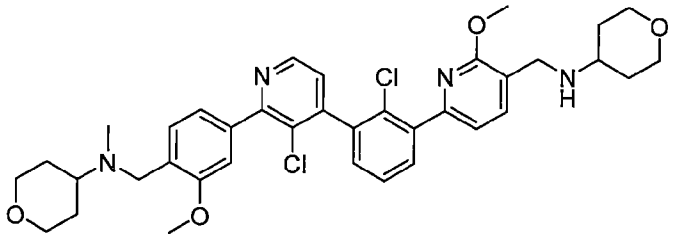
實施例 304: 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (436)



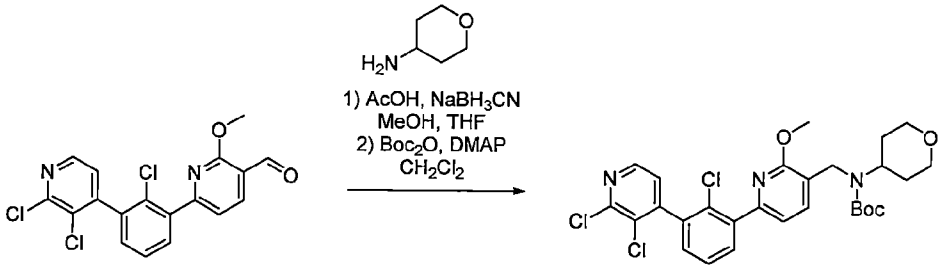
【0790】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 295, 步驟(b)）（50 mg, 0.07 mmol）和 N-甲基四氫哌喃-4-胺（16 mg, 0.14 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[甲基(四氫哌喃-4-基)胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 818.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供終產物。經過兩個步驟 65%產率。LCMS: m/z 實測值 718.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.68 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (dt, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 2H), 4.71 – 4.59 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.10 – 4.00 (m, 6H), 4.02 – 3.96 (m, 3H), 3.95 – 3.86 (m, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.20 (t, 1H), 3.07 – 2.94 (m, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.48

(s, 3H), 2.28 – 2.15 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.85 – 1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.42 (m, 2H).

實施例 305: N-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺 (441)



(a) ((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯

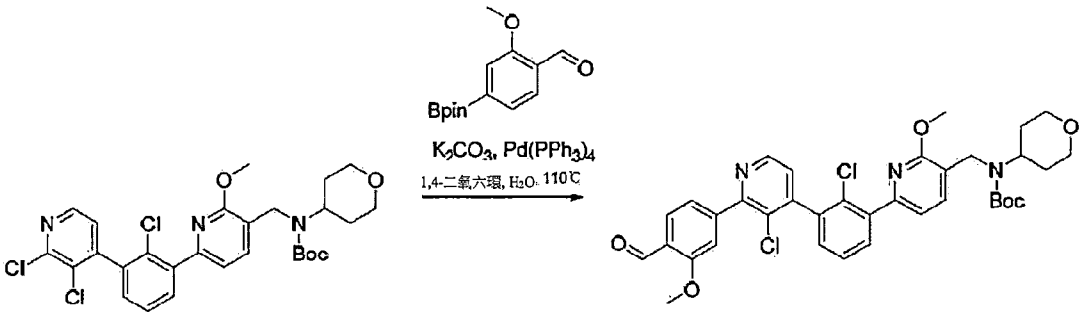


【0791】 由 6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（220 mg, 0.56 mmol）和四氫哌喃-4-胺（113 mg, 1.12 mmol）的還原胺化程序 B 提供 N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]四氫哌喃-4-胺，其用於接下來的步驟中而無需進一步純化。LCMS: m/z 實測值 478.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.80 min (方法 B).

【0792】 向粗製的 N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]四氫哌喃-4-胺（267 mg, 0.56 mmol）在 DCM 中的溶液加入二碳酸二三級丁酯（153 mg, 0.70 mmol）和 DMAP（7 mg, 0.06 mmol）。將混合物攪拌 2 小時，真空濃縮，並在矽膠柱上用 DCM 中的 MeOH（0 至 10%梯度）作為洗脫液純化以提供((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)

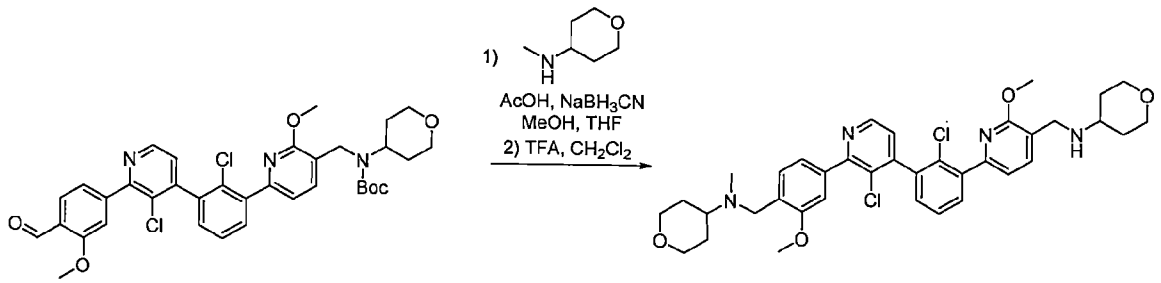
胺基甲酸三級丁酯（210 mg, 0.36 mmol, 65%）。LCMS: m/z 實測值 578.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.23 min (方法 B).

(b) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯



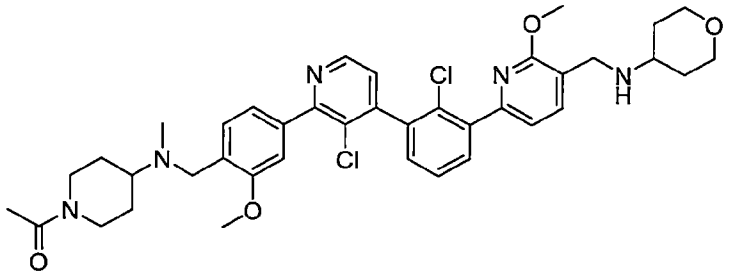
【0793】 向((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（300 mg, 0.52 mmol）、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（136 mg, 0.52 mmol）和碳酸鉀（215 mg, 1.55 mmol）在脫氣二氧六環/水（6:1）中的混合物加入四(三苯基膦)鈀(0)（60 mg, 0.05 mmol）並在 105℃下將混合物攪拌 30 分鐘。加入水並將混合物萃取到 EtOAc 中三次。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並在矽膠柱上用 DCM 中的 2% MeOH 作為洗脫液純化以提供((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（330 mg, 0.49 mmol, 94%）。LCMS m/z 實測值 678.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.20 min (方法 B).

(c) N-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺



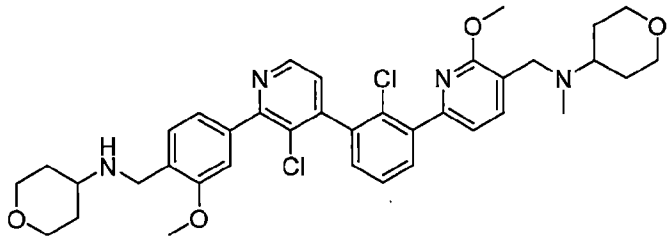
【0794】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（50 mg, 0.07 mmol）和 N-甲基四氫哌喃-4-胺（17 mg, 0.15 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-甲氧基-4-[[甲基(四氫哌喃-4-基)胺基]甲基]苯基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-四氫哌喃-4-基-胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 777.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.95 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 47%產率。LCMS: m/z 實測值 677.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.68 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.71 – 8.65 (m, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.51 – 7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 4.42 – 4.28 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.16 – 4.02 (m, 7H), 4.00 (s, 3H), 3.58 – 3.34 (m, 6H), 2.77 (s, 3H), 2.16 – 2.06 (m, 4H), 2.02 – 1.85 (m, 2H), 1.81 – 1.62 (m, 2H).

實施例 306: 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (442)

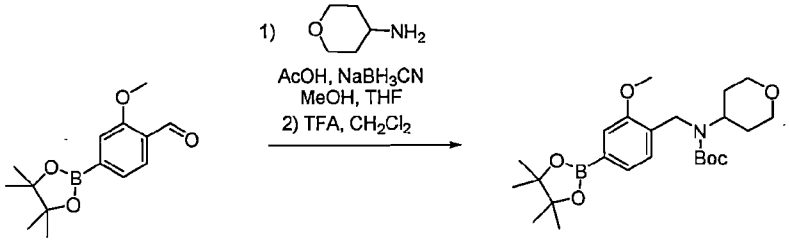


【0795】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 305, 步驟(b)）（50 mg, 0.07 mmol）和 1-[4-(甲胺基)-1-哌啶基]乙烷酮（23 mg, 0.15 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-[[6-[3-[2-[4-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)-甲基-胺基]甲基]-3-甲氧基-苯基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-四氫哌喃-4-基-胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 818.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 47%產率。LCMS: m/z 實測值 718.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.61 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (dt, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.72 (dq, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (ddd, 2H), 4.74 (d, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 4H), 4.17 – 4.01 (m, 6H), 4.01 – 3.90 (m, 3H), 3.53 – 3.34 (m, 4H), 3.20 (t, 1H), 2.78 – 2.58 (m, 4H), 2.26 – 2.05 (m, 7H), 1.95 – 1.79 (m, 1H), 1.79 – 1.59 (m, 3H).

實施例 307: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺 (468)



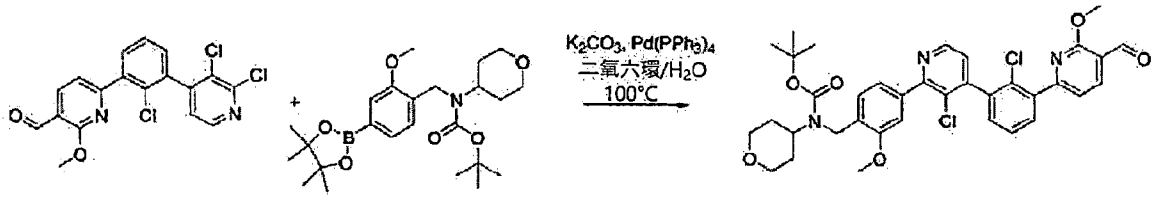
(a) (2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【0796】 由 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（300 mg, 1.14 mmol）和四氫哌喃-4-胺（232 mg, 2.29 mmol）的還原胺化程序 B 提供 N-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺，其用於接下來的步驟中而無需進一步純化。LCMS: m/z 實測值 348.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.69 min (方法 B).

向粗製的 N-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺在 DCM 中的溶液加入二碳酸二三級丁酯(248 mg, 1.14 mmol）和 DMAP（28 mg, 0.23 mmol）。將混合物攪拌 2 小時，真空濃縮，並在矽膠柱上用 DCM 中的 MeOH（0 至 10%梯度）作為洗脫液純化以提供(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（330 mg, 0.74 mmol,經過兩個步驟 65%）。LCMS: m/z 實測值 448.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.15 min (方法 B).

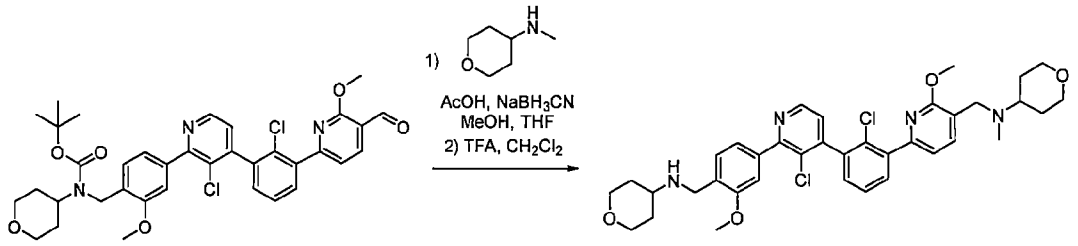
(b)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【0797】 向 6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（250 mg, 0.64 mmol）、(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（284 mg, 0.64 mmol）和碳酸鉀（263 mg, 1.91 mmol）在脫氣二氧六環/水（6:1）中的混合物加入四(三苯基膦)鈀(0)（73 mg, 0.06 mmol）並在 100℃下將混合物攪拌 30 分鐘。加入水並將混合物萃取到 EtOAc 中三次。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並在矽膠柱上用 DCM 中的 2% MeOH 作為洗脫液純化以提供(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-

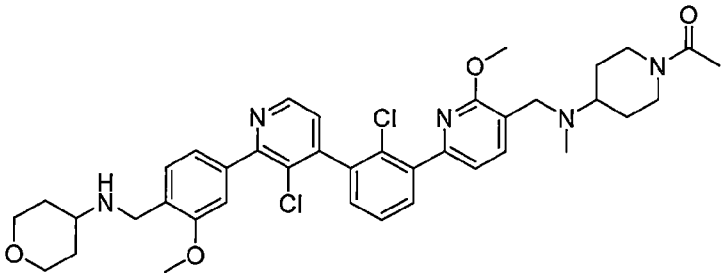
甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（350 mg, 81%）。LCMS: m/z 實測值 678.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.18 min (方法 B).

(c) N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺



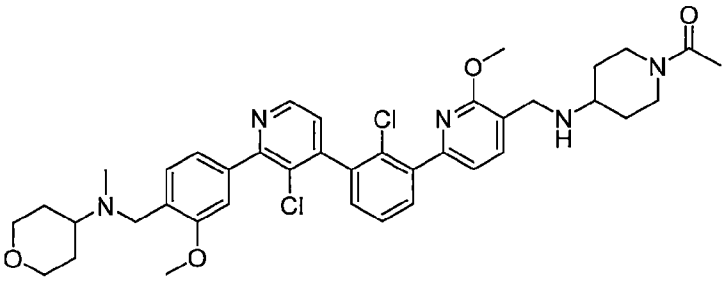
【0798】 由(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（50 mg, 0.07 mmol），N-甲基四氫哌喃-4-胺（17 mg, 0.15 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-[[甲基(四氫哌喃-4-基)胺基]甲基]-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-四氫哌喃-4-基-胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 777.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 61%產率。LCMS: m/z 實測值 677.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.72 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69 – 8.62 (m, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.16 – 3.96 (m, 10H), 3.88 (s, 2H), 3.51 – 3.35 (m, 5H), 3.05 – 2.89 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 (d, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.83 – 1.64 (m, 4H).

實施例 308: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (469)



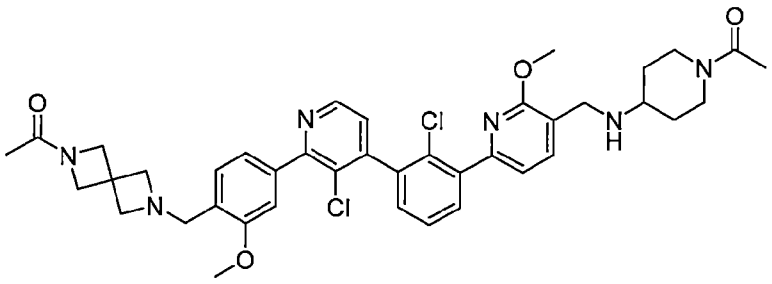
【0799】 由(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 307, 步驟(b)）（50 mg, 0.07 mmol）和 1-[4-(甲胺基)-1-哌啶基]乙烷酮（23 mg, 0.15 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-[[4-[4-[3-[5-[[(1-乙醯基-4-哌啶基)-甲基-胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-四氫哌喃-4-基-胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 818.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 62%產率。LCMS: m/z 實測值 718.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.67 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69 – 8.62 (m, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.14 – 3.90 (m, 9H), 3.71 (s, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.36 – 3.33 (m, 1H), 3.13 (t, 1H), 2.82 (t, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.15 – 2.04 (m, 5H), 1.99 (t, 2H), 1.77 – 1.45 (m, 4H).

實施例 309: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (427)



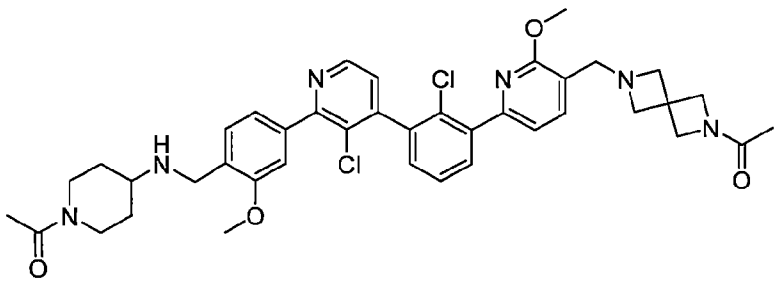
【0800】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 285, 步驟(b)）（50 mg, 0.07 mmol）和 N-甲基四氫哌喃-4-胺（16 mg, 0.14 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-甲氧基-4-[[甲基(四氫哌喃-4-基)胺基]甲基]苯基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 818.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 72%產率。LCMS: m/z 實測值 718.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.64 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 3H), 4.49 (d, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 5H), 3.99 – 3.85 (m, 8H), 3.43 (t, 2H), 3.15 (t, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.85 – 1.67 (m, 2H), 1.49 – 1.22 (m, 2H).

實施例 310: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (482)



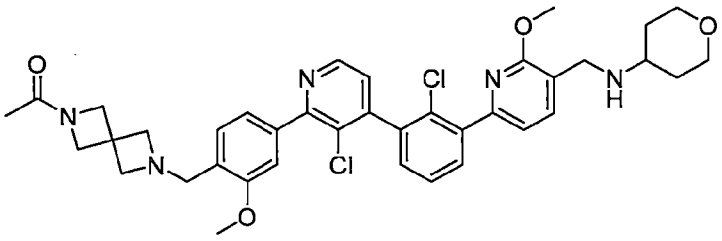
【0801】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 285, 步驟(b)）（50 mg, 0.07 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮（19 mg, 0.14 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-[[6-[3-[2-[4-[(2-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基]-3-甲氧基-苯基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-(1-乙醯基-4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 843.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.86 min (方法 B)，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 68%產率。LCMS: m/z 實測值 743.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.68 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 4.55 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.15 – 3.86 (m, 13H), 3.81 – 3.66 (m, 4H), 3.17 (t, 1H), 3.08 – 2.94 (m, 1H), 2.71 (t, 1H), 2.22 – 1.98 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.57 – 1.29 (m, 2H).

實施例 311: 1-(4-((4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (483)



【0802】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 295, 步驟(b)）（50 mg, 0.07 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮（19 mg, 0.14 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-[[4-[4-[3-[5-[(2-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-(1-乙醯基-4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 843.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 66%產率。LCMS: m/z 實測值 743.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.68 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (dd, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.70 (dd, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.11 – 3.93 (m, 9H), 3.74 (s, 2H), 3.66 – 3.51 (m, 4H), 3.27 – 3.09 (m, 2H), 2.78 – 2.60 (m, 1H), 2.28 – 2.06 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.69 – 1.38 (m, 2H).

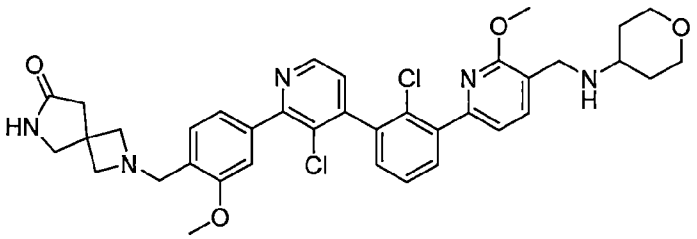
實施例 312: 1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (492)



【0803】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 305, 步驟(b)）（50 mg, 0.07 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮（21 mg, 0.15 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-[[6-[3-[2-[4-[(2-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷

-6-基)甲基]-3-甲氧基-苯基]-3-氯-4-吡啶基]-2-氯-苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-四氫哌喃-4-基-胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 802.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 38%產率。LCMS: m/z 實測值 702.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.75 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.61 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 3H), 7.30 – 7.22 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.06 – 4.00 (m, 5H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 3.93 – 3.86 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 3.57 – 3.36 (m, 6H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.57 – 1.42 (m, 2H).

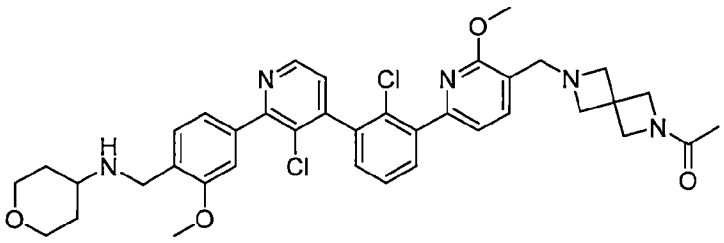
實施例 313: 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (506)



【0804】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 305, 步驟(b)）（50 mg, 0.07 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（19 mg, 0.15 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-甲氧基-4-[(6-側氧基-2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基]苯基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-四氫哌喃-4-基-胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 788.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 70%產率。LCMS: m/z 實測值 688.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.69 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.50

– 7.40 (m, 3H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.11 – 4.06 (m, 4H), 4.05 – 4.01 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 7H), 3.64 (s, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 2.71 – 2.62 (m, 2H), 2.11 (dd, 2H), 1.80 – 1.62 (m, 2H).

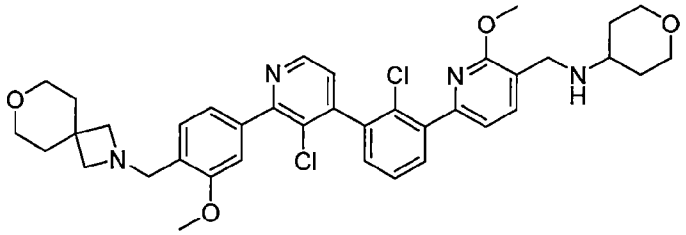
實施例 314: 1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (511)



【0805】 由(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 307, 步驟(b)）(50 mg, 0.07 mmol)和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮（21 mg, 0.15 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-[[4-[4-[3-[5-[(2-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-四氫哌喃-4-基-胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 802.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 62%產率。LCMS: m/z 實測值 702.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.73 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.69 (t, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.08 – 3.89 (m, 12H), 3.68 (s, 2H), 3.55 – 3.47 (m, 4H), 3.42 (t, 2H), 3.05 – 2.91 (m, 1H), 1.98 (d, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.64 – 1.48 (m, 2H).

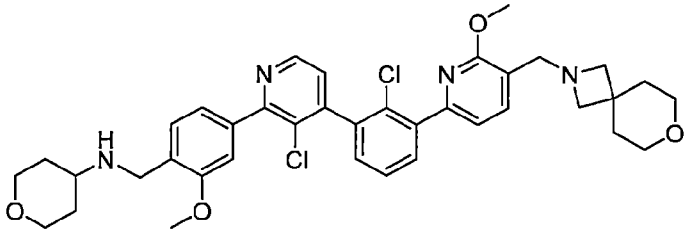
實施例 315: N-((6-(3-(2-(4-((7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-

3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (530)



【0806】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 305, 步驟(b)）（50 mg, 0.07 mmol）和 7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷（19 mg, 0.15 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[3-甲氧基-4-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基甲基)苯基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-四氫哌喃-4-基-胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 789.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 66%產率。LCMS: m/z 實測值 689.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.85 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.34 – 7.21 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (t, 4H), 3.92 (s, 5H), 3.60 (t, 4H), 3.51 – 3.37 (m, 6H), 2.94 – 2.80 (m, 1H), 1.95 (d, 2H), 1.80 (t, 4H), 1.51 (qd, 2H).

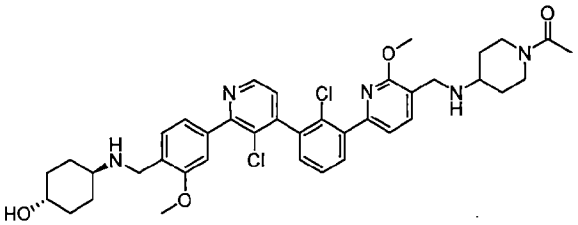
實施例 316: N-(4-(4-(3-(5-((7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (531)



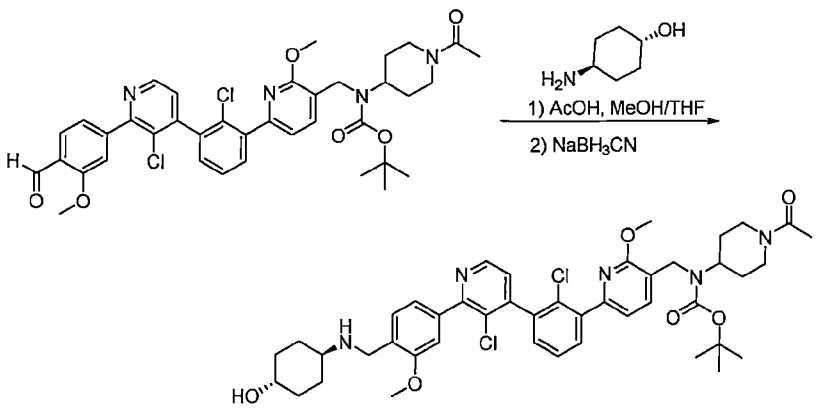
【0807】 由(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯

基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 307, 步驟(b)）（50 mg, 0.07 mmol）和 7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷（19 mg, 0.15 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 N-[[4-[3-氯-4-[2-氯-3-[6-甲氧基-5-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基甲基)-2-吡啶基]苯基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-苯基]甲基]-N-四氫哌喃-4-基-胺基甲酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 789.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 68%產率。LCMS: m/z 實測值 689.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.84 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (dd, 1H), 8.59 – 8.51 (m, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.05 – 3.91 (m, 8H), 3.79 (s, 2H), 3.67 – 3.54 (m, 4H), 3.51 – 3.35 (m, 5H), 3.15 – 2.99 (m, 2H), 2.00 (d, 2H), 1.87 – 1.74 (m, 4H), 1.66 – 1.51 (m, 2H).

實施例 317: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (360)

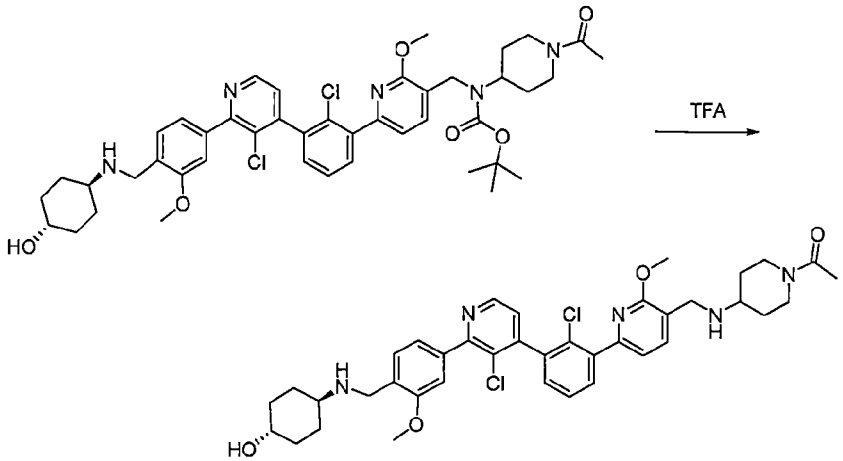


(a) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0808】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 uL, 0.06 mmol）、4-胺基環己醇（6 mg, 0.06 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.06 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。22 mg, 97%產率。MS: m/z 實測值 818.3 $[M+H]^+$.

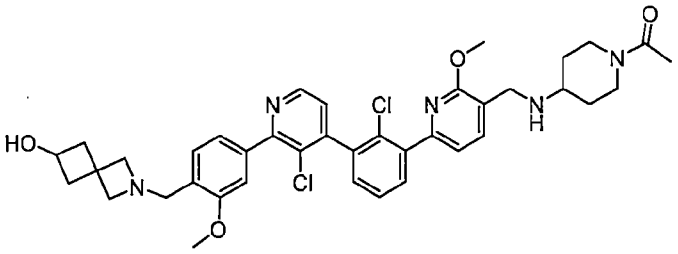
(b) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



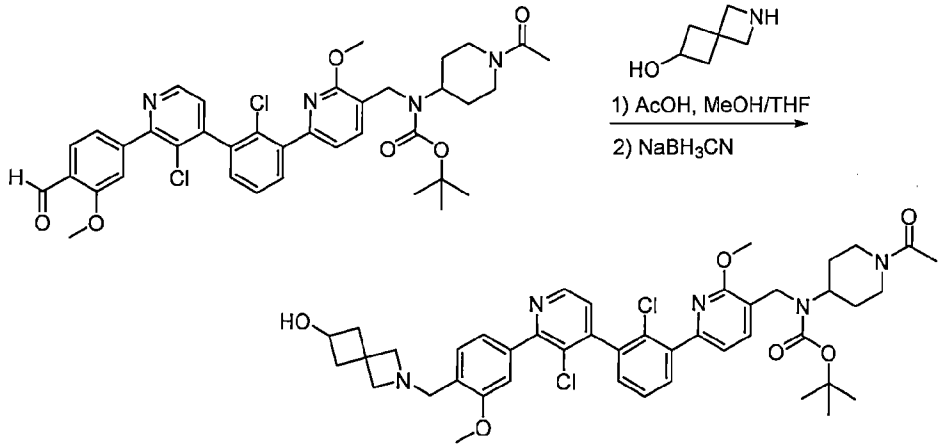
【0809】 利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯

基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（22 mg, 0.03 mmol）和三氟乙酸（102 uL, 1.34 mmol）製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。6 mg, 32%產率。MS: m/z 實測值 718.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.71 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.02 (t, 3H), 3.97 (t, 4H), 3.91 (d, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.15 (t, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.18 (d, 2H), 2.10 (t, 3H), 2.03 (s, 4H), 1.57 – 1.24 (m, 6H).

實施例 318: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (361)

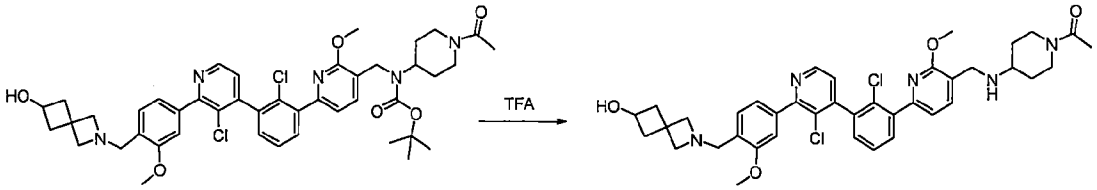


(a) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0810】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 uL, 0.06 mmol）、2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇 (6 mg, 0.06 mmol) 和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.06 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。21 mg, 92%。MS: m/z 實測值 816.2 $[M+H]^+$.

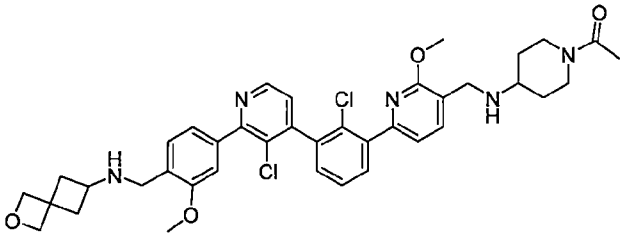
(b) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



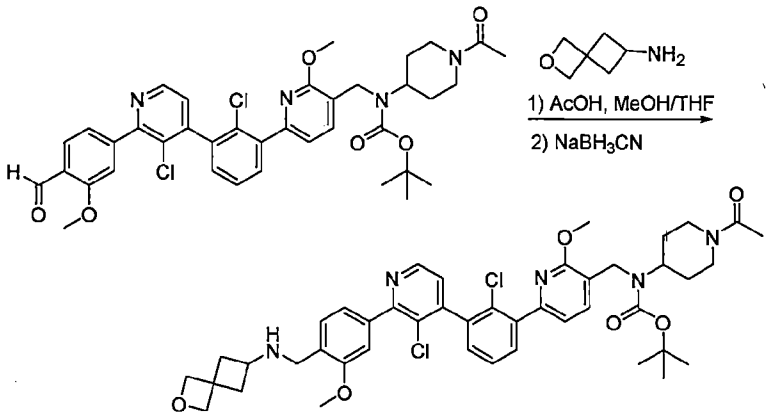
【0811】 利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（21 mg, 0.03 mmol）和三氟乙酸（98 uL, 1.29 mmol）製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-

基)乙烷-1-酮。2.5 mg, 14%。MS: m/z 實測值 716.2 $[M+H]^+$ 保留時間 = 21.71 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 4.66 (d, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.16 (d, 5H), 4.08 (t, 5H), 3.97 (d, 3H), 3.21 (t, 1H), 2.76 – 2.57 (m, 3H), 2.33 – 2.08 (m, 7H), 1.71 – 1.45 (m, 1H).

實施例 319: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (379)



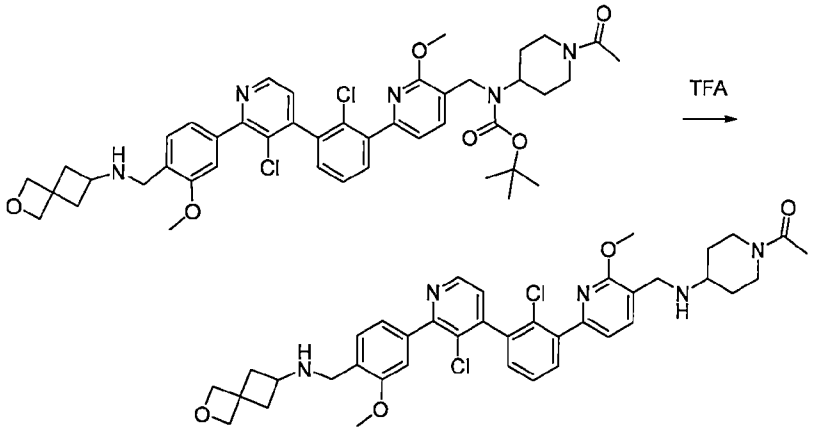
(a) ((6-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【0812】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 uL, 0.06 mmol）、2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺;鹽酸化物（8 mg, 0.06 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.06 mmol）製備((6-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚

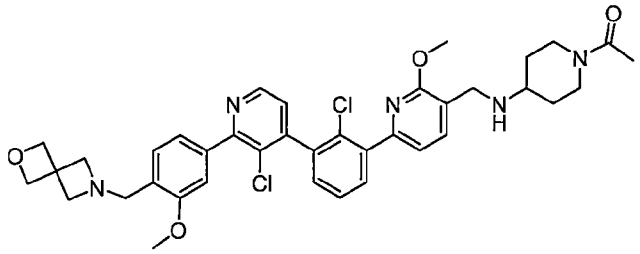
烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯。13 mg, 57%產率。MS: m/z 實測值 816.2 $[M+H]^+$.

(b) 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮

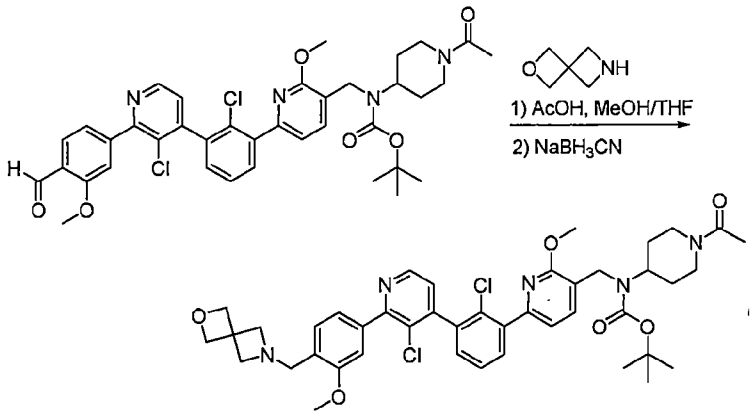


【0813】 利用一般 Boc 脫保護程序，由((6-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（13 mg, 0.02 mmol）和三氟乙酸（60 uL, 0.80 mmol）製備 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。2.2 mg, 19%產率。MS: m/z 實測值 718.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.21 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4). δ 8.69 – 8.62 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (t, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.14 (s, 4H), 4.11 (s, 1H), 4.06 (d, 4H), 3.99 (d, 4H), 3.65 (d, 1H), 3.24 – 3.12 (m, 2H), 2.68 (d, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.18 (d, 2H), 2.12 (d, 5H), 1.16 (s, 1H).

實施例 320: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (380)

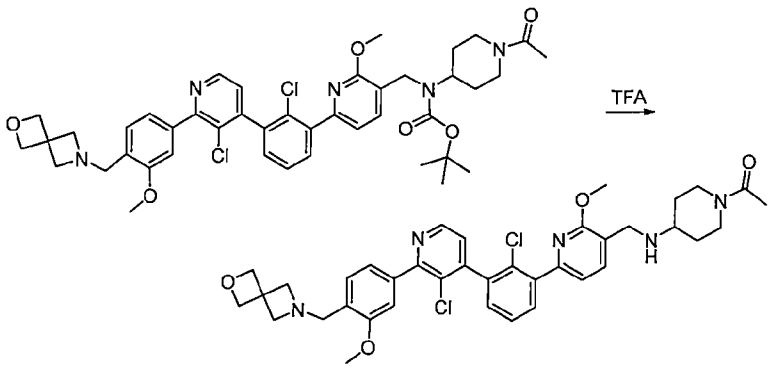


(a) ((6-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯



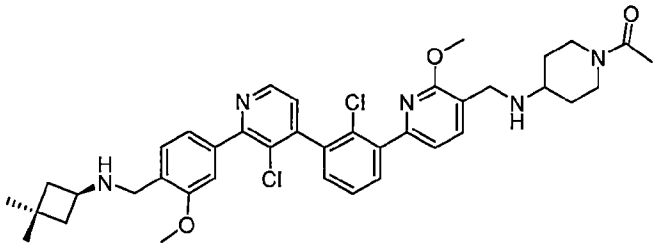
【0814】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 uL, 0.06 mmol）、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷（5 mg, 0.06 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.06 mmol）製備((6-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯。14 mg, 63%產率。MS: m/z 實測值 802.2 $[M+H]^+$.

(b) 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



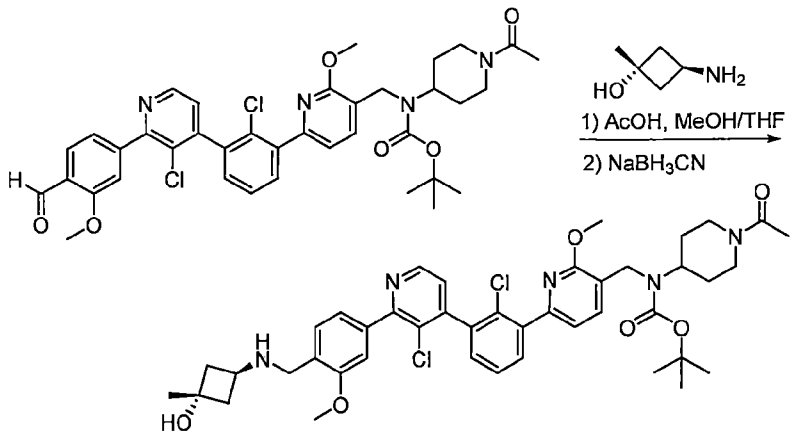
【0815】 利用一般 Boc 脫保護程序，由((6-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（14 mg, 0.02 mmol）和三氟乙酸（66 uL, 0.87 mmol）製備 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。3.3 mg, 27%。MS: m/z 實測值 702.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.70 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4). δ 8.67 – 8.62 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.44 (dd, 3H), 7.37 – 7.29 (m, 3H), 4.77 (t, 4H), 4.61 (d, 1H), 4.20 (d, 4H), 4.14 (s, 4H), 4.06 (t, 4H), 4.00 (d, 1H), 3.95 (t, 3H), 3.19 (t, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.19 (t, 2H), 2.12 (t, 3H), 1.66 – 1.40 (m, 1H).

實施例 321: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3,3-二甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (381)



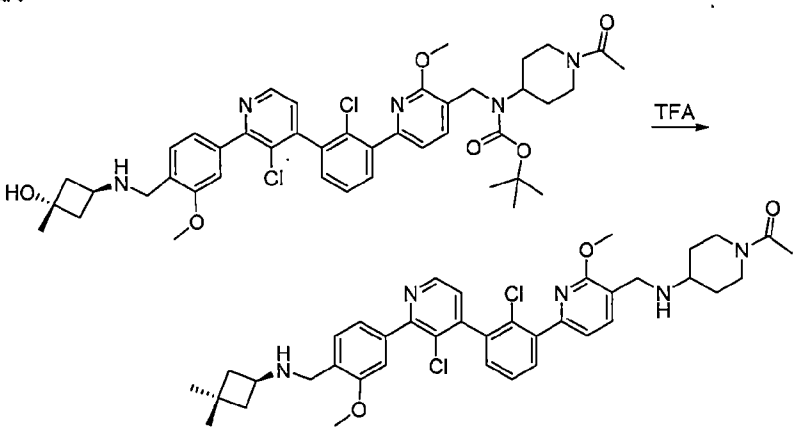
(a) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶

-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0816】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 uL, 0.06 mmol）、3-胺基-1-甲基-環丁醇;鹽酸化物（7 mg, 0.06 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.06 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。12 mg, 54%產率。MS: m/z 實測值 804.2 $[M+H]^+$.

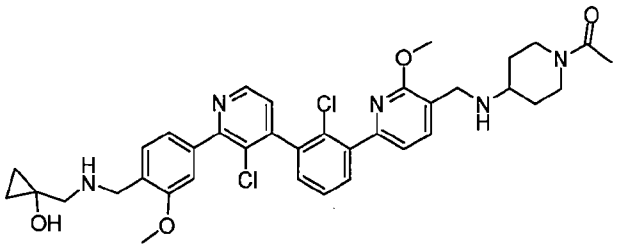
(b) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3,3-二甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



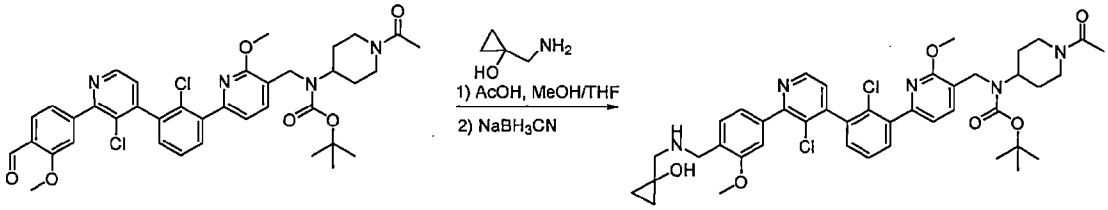
【0817】 利用一般 Boc 脫保護程序，由 N-(1-乙醯基-4-哌啶基)-N-

[[6-[2-氯-3-[3-氯-2-[4-[[(3-羥基-3-甲基-環丁基)胺基]甲基]-3-甲氧基-苯基]-4-吡啶基]苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（12 mg, 0.01 mmol）和三氟乙酸（57 uL, 0.75 mmol）製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3,3-二甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。2.5 mg, 24%產率。MS: m/z 實測值 704.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.71 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4). δ 8.66 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (t, 2H), 4.61 (d, 1H), 4.17 (s, 5H), 4.06 (t, 4H), 3.99 (t, 4H), 3.92 (t, 1H), 3.19 (t, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 1H), 2.38 (t, 2H), 2.25 – 2.15 (m, 4H), 2.12 (d, 4H), 1.62 – 1.42 (m, 2H).

實施例 322: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (512)



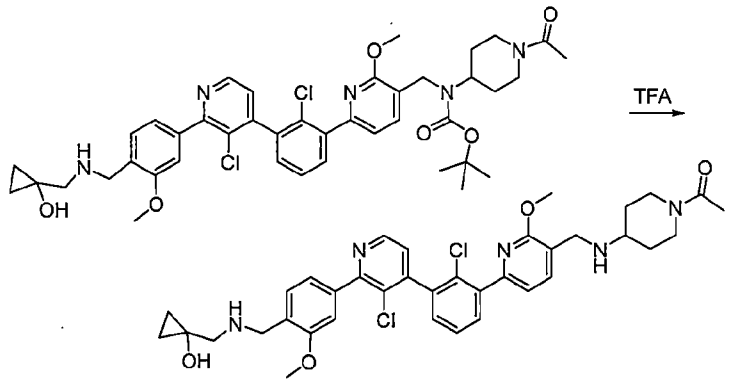
(a) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0818】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-

3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 uL, 0.06 mmol）、1-(胺基甲基)環丙醇（5 mg, 0.06 mmol）和氰基硼氫化鈉（3.50 mg, 0.06 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。14 mg, 48%。MS: m/z 實測值 790.2 $[M+H]^+$.

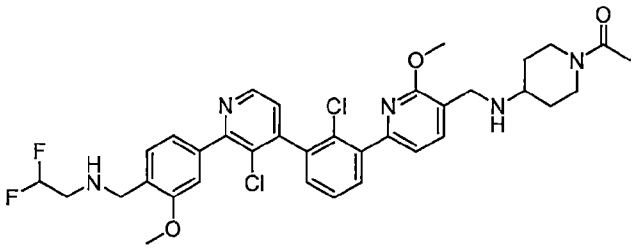
(b) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



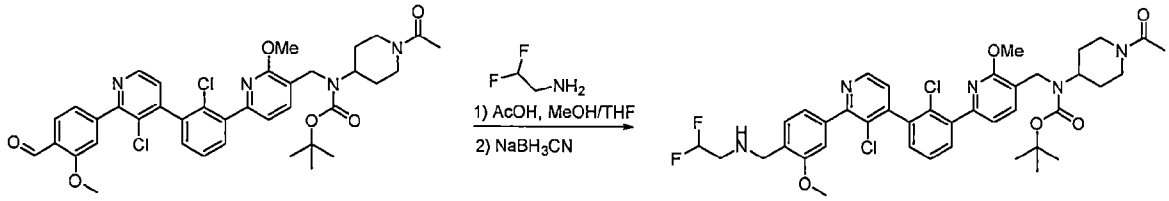
【0819】 向(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（14 mg, 0.02 mmol）在 DCM（0.1 mL）中的溶液加入三氟乙酸（69 uL, 0.90 mmol）。在室溫下將反應攪拌 1 小時。將溶劑蒸發並通過逆相 HPLC（乙腈:水）純化殘留物以提供 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（3.1 mg, 25%）。MS: m/z 實測值 690.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.71 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4). δ 8.66 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 4.66 (d, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (d, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.75 – 2.64

(m, 1H), 2.24 (t, 2H), 2.13 (d, 3H), 1.67 – 1.49 (m, 1H), 0.90 (s, 2H), 0.72 (s, 2H).

實施例 323: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (513)

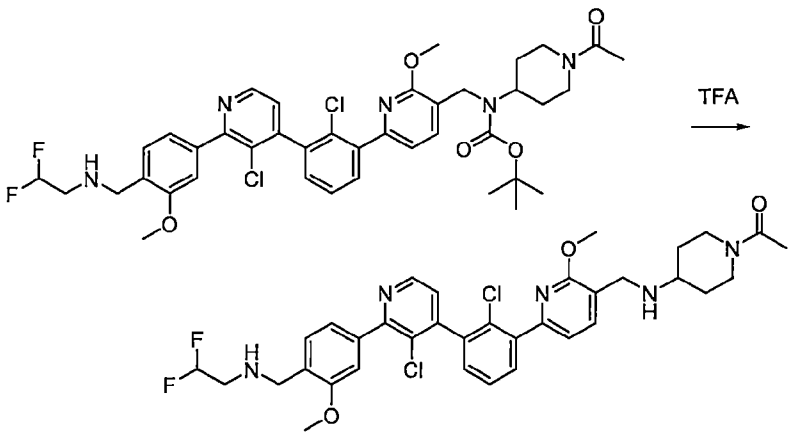


(a) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



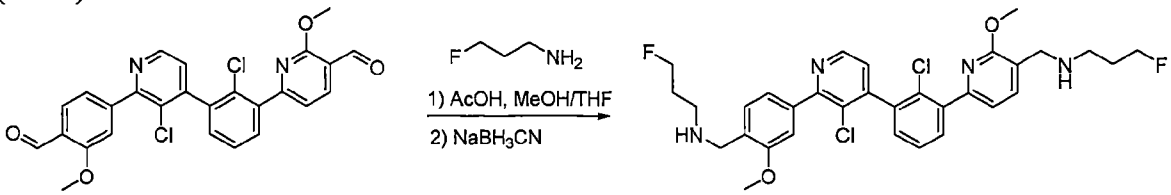
【0820】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、2,2-二氟乙胺 (5 mg, 0.06 mmol）、乙酸（3 mg, 0.06 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.06 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。15 mg, 69%產率。MS: m/z 實測值 784.2 $[M+H]^+$。

(b) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【0821】 利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（14 mg, 0.02 mmol）和三氟乙酸（69 uL, 0.90 mmol）製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。4.9 mg, 40%產率。MS: m/z 實測值 684.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.71 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.44 (q, 4H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 4.67 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.08 (t, 4H), 4.05 (s, 2H), 3.94 (d, 3H), 3.45 (d, 1H), 3.26 – 3.07 (m, 3H), 2.76 – 2.64 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.13 (d, 4H), 1.68 – 1.50 (m, 1H).

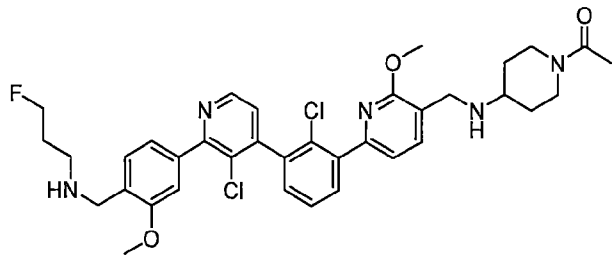
實施例 324: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-氟丙烷-1-胺 (534)



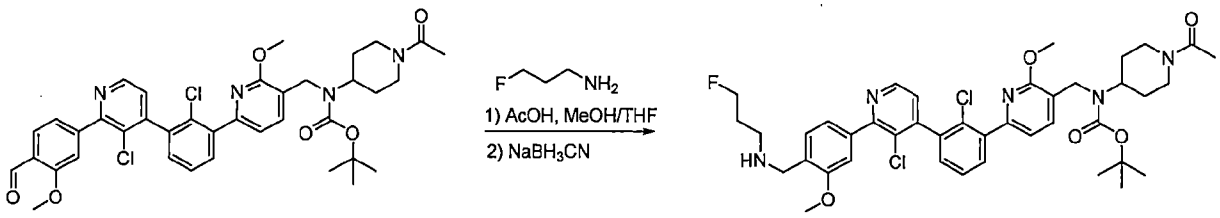
【0822】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-

3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(14 mg, 0.02 mmol)、3-氟丙烷-1-胺(9 mg, 0.11 mmol)、乙酸(3 μL, 0.06 mmol)和氰基硼氫化鈉(3.5 mg, 0.06 mmol)將N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-氟丙烷-1-胺製備成甲酸鹽。8.6 mg, 49%產率。MS: m/z 實測值 615.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.87 min (方法 D) ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 4.65 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.30 (d, 4H), 4.08 (d, 3H), 3.99 (d, 3H), 3.24 (q, 4H), 2.24 – 2.06 (m, 4H).

實施例 325: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (537)



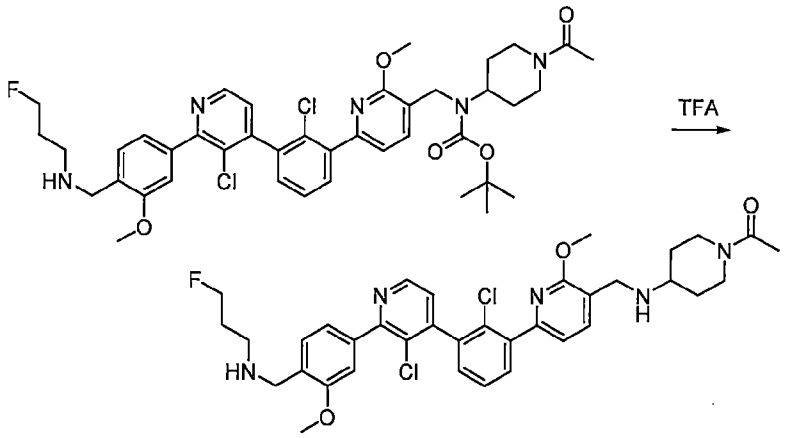
(a) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0823】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(20 mg, 0.03 mmol)、乙酸(3 uL, 0.06

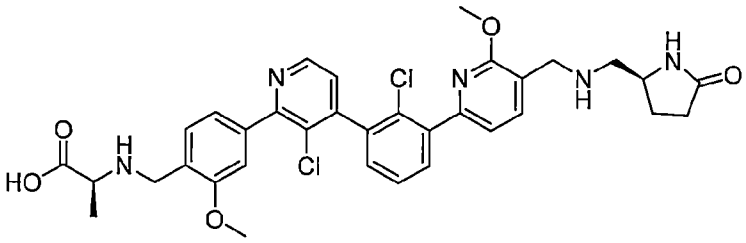
mmol）、3-氟丙烷-1-胺（4 mg, 0.06 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.06 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。14 mg, 65%產率。MS: m/z 實測值 780.3 $[M+H]^+$.

(b) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮

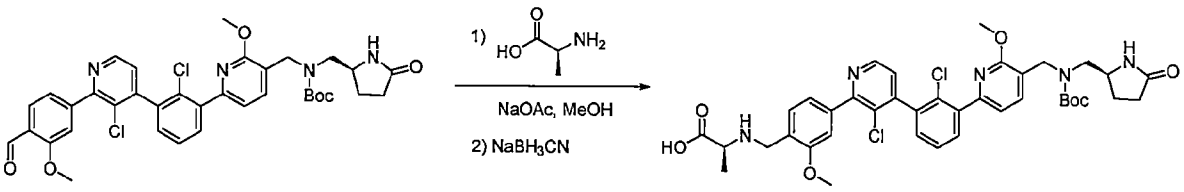


【0824】 利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（14 mg, 0.02 mmol）和三氟乙酸（69 uL, 0.90 mmol）製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。3.2 mg, 26%產率。MS: m/z 實測值 680.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.77 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.70 – 8.62 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 4.64 (t, 2H), 4.53 (t, 1H), 4.30 (d, 4H), 4.08 (t, 4H), 3.99 (t, 3H), 3.43 (s, 1H), 3.23 (t, 3H), 2.75 – 2.62 (m, 1H), 2.31 – 2.17 (m, 3H), 2.13 (d, 4H).

實施例 326: (4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸 (130)

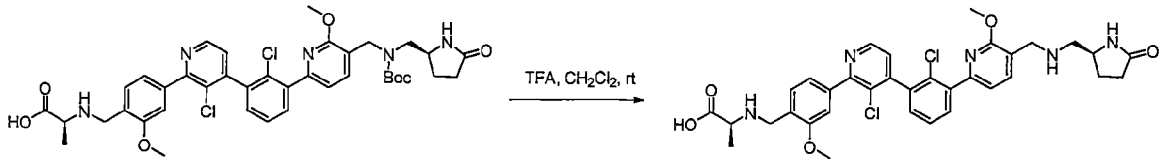


(a) (4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸



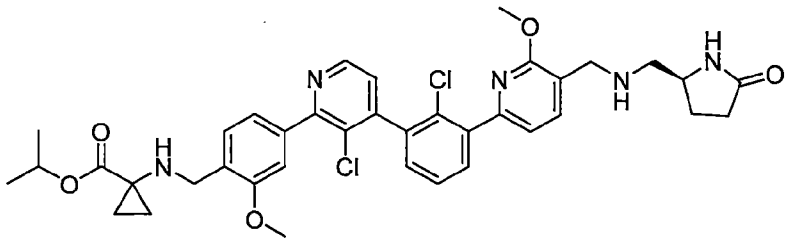
【0825】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 80, 步驟(a)）(150 mg, 0.22 mmol）和(S)-2-胺基丙酸（58 mg, 0.65 mmol）在 MeOH（5 mL）中的混合物加入乙酸鈉（53.4 mg, 0.65 mmol），然後在室溫下將混合物攪拌 1.5 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（40.9 mg, 0.65 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾並濃縮濾液以提供(4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸（170 mg, 粗製的）。LCMS *m/z* 實測值 764, 766 $[M+H]^+$。粗產物用於接下來的步驟而無需進一步純化。

(b) (4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸



【0826】 向(4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸（160 mg, 0.21 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的溶液加入三氟乙酸（3 ml, 40.5 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 10 分鐘。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸（33.1 mg, 22%產率）。MS: *m/z* 實測值 664 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.64 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 5H), 3.98 (s, 3H), 9.95-3.94 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 3H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.53 (d, 1H).

實施例 327: (S)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸異丙酯（135）

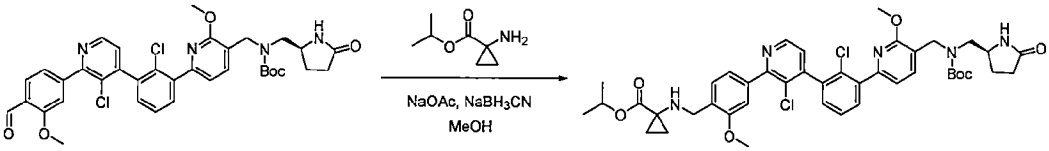


(a) 1-胺基環丙烷-1-羧酸異丙酯

【0827】 向 1-胺基環丙烷羧酸（1 g, 9.89 mmol）和丙烷-2-醇

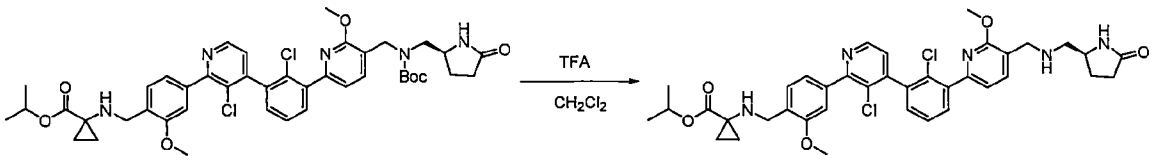
（5.35 g, 89.0 mmol)的混合物中加入亞硫醯氯(2.46 g, 20.6 mmol)，並在 N_2 下於 95°C 下將混合物攪拌 24 小時。然後濃縮混合物以提供呈白色固體的 1-胺基環丙烷-1-羧酸異丙酯（1.2 g, 68%產率），其用於接下來的步驟中而無需進一步純化。

(b) (S)-1-((4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸異丙酯



【0828】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 80, 步驟(a)）（300 mg, 433 umol）、1-胺基環丙烷-1-羧酸異丙酯（248 mg, 1.74 mmol）在甲醇 （10 mL）中的混合物加入氰基硼氫化鈉（81.7 mg, 1.30 mmol）和乙酸鈉（177 mg, 2.17 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 3 小時。然後濃縮混合物，並通過正相 SiO_2 層析法（100%乙酸乙酯）純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-1-((4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸異丙酯（210 mg, 59%產率）。MS: *m/z* 實測值 818 $[M+H]^+$.

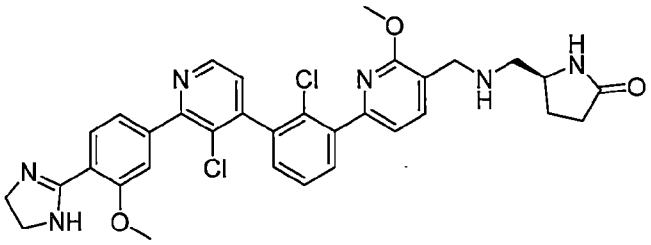
(c) (S)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸異丙酯



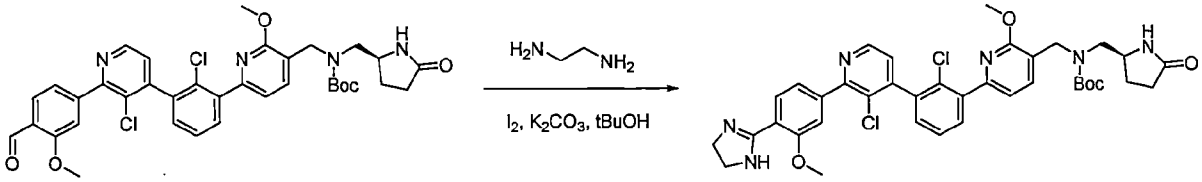
【0829】 向(S)-1-((4-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡

咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸異丙酯（200 mg, 244 umol）在二氯甲烷（3 mL）中的溶液加入三氟乙酸（9.24 g, 81.04 mmol, 6.00 ml, 332 eq），並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。然後將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸異丙酯（18.6 mg, 10.6 %產率）。MS: *m/z* 實測值 718 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.37 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 3H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.35-4.34 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.08-4.04 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.26-3.25 (m, 2H), 2.43-2.36 (m, 3H), 1.92-1.89(m, 1H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.32 (d, 6H).

實施例 328: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (179)

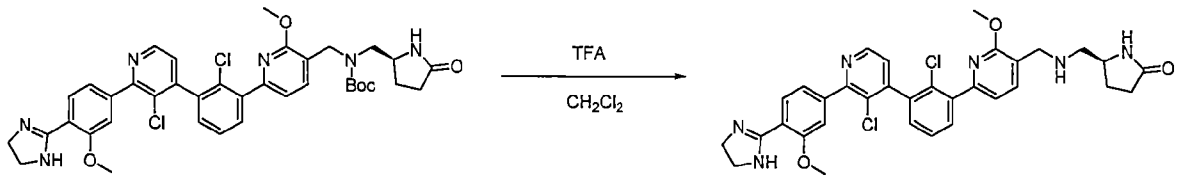


(a) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0830】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（參見實施例 80, 步驟(a)）（200 mg, 0.289 mmol）和乙烷-1,2-聯胺（52.1 mg, 0.867 mmol）在三級丁醇（10 mL）中的混合物加入碘（220 mg, 0.867 umol）和碳酸鉀（239 mg, 1.74 mmol），然後在 N_2 下於 70°下將混合物攪拌 3 小時。然後加入水（10 mL），並用乙酸乙酯（2 x 5 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮以提供呈黑色固體的(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（205 mg, 53%產率）。MS: *m/z* 實測值 731 $[M+H]^+$。粗產物用於接下來的步驟而無需進一步純化。

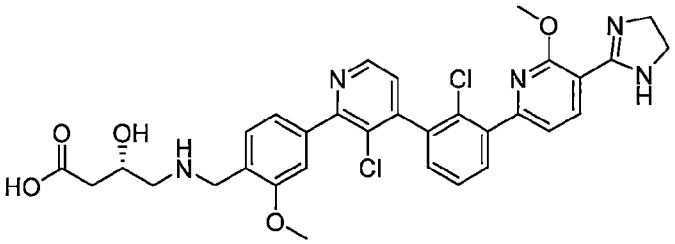
(b) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



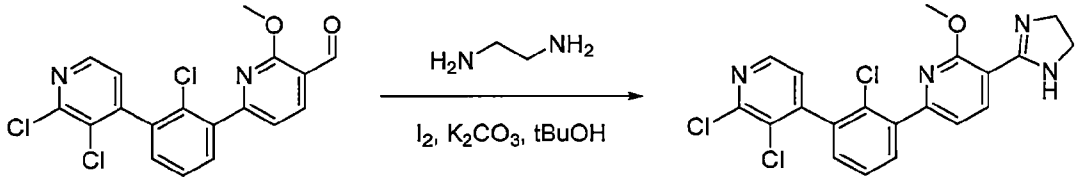
【0831】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（200 mg, 0.273 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中的溶液加入三氟乙酸（67.53 mmol, 5 mL），然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。然後將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（81.9 mg, 43%產率）。MS: *m/z* 實測值 631 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.62 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.73 (d, 1H), 7.91 (d, 1H),

7.86 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.64-7.53 (m, 4H), 7.47 (dd,1H), 3.34 (d, 1H), 4.16-3.97 (m, 12H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H).

實施例 329: (S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸 (180)

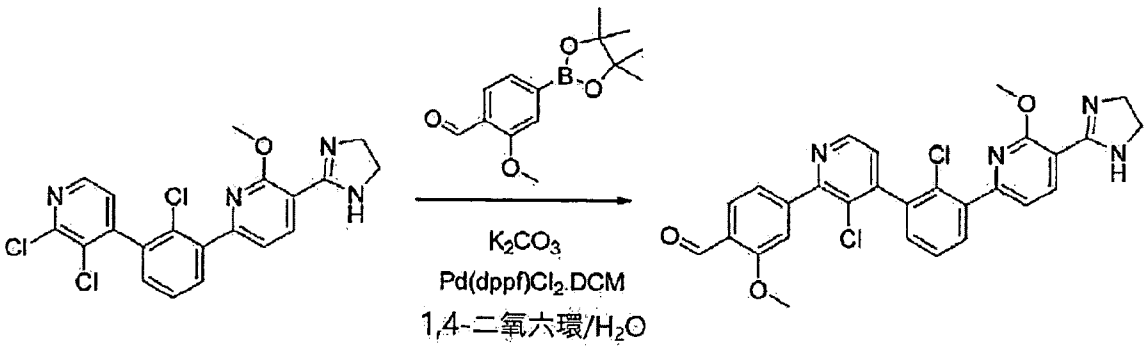


(a) 2,3-二氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶



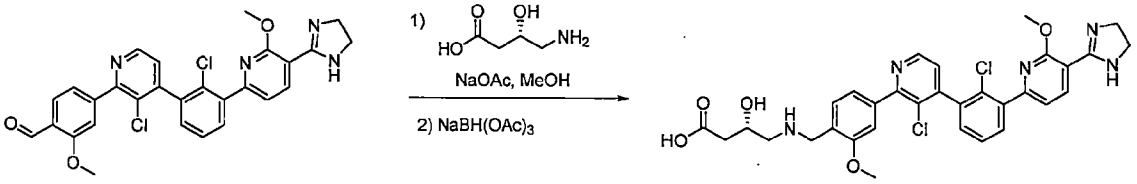
【0832】 向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 1, 步驟(a)）（2 g, 5.08 mmol）和乙烷-1,2-聯胺（916 mg, 15.2 mmol）在三級丁醇（15 mL）中的混合物加入碳酸鉀（4.21 g, 30.4 mmol）和碘（3.87 g, 15.2 mmol），然後在 N_2 下於 70°下將混合物攪拌 3 小時。然後加入水（10 mL），並用乙酸乙酯（2 x 5 mL）萃取混合物。合併的有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮以提供作為黃色的粗固體的 2,3-二氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶（1.8 g, 32%產率）。MS: *m/z* 實測值 433 $[M+H]^+$。粗產物用於接下來的步驟而無需進一步純化。

(b) 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛



【0833】 向 2,3-二氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶（400 mg, 0.922 mmol）和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（435 mg, 1.66 mmol）在二氧六環/H_2O（5:1, 6 mL）中的混合物加入[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（112 mg, 0.138 mmol）和碳酸鉀（382 mg, 2.77 mmol），然後在 N_2 下於 110°C 下將混合物攪拌 1 小時。將混合物過濾，用水（5 mL）稀釋濾液然後用乙酸乙酯（2 x 5 mL）萃取。合併的有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮以提供作為黑色的粗固體的 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（500 mg, 54%產率）。MS: *m/z* 實測值 533 $[M+H]^+$。粗產物用於接下來的步驟而無需進一步純化。

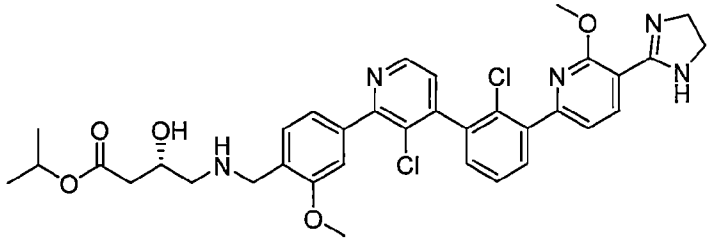
(c) (S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸



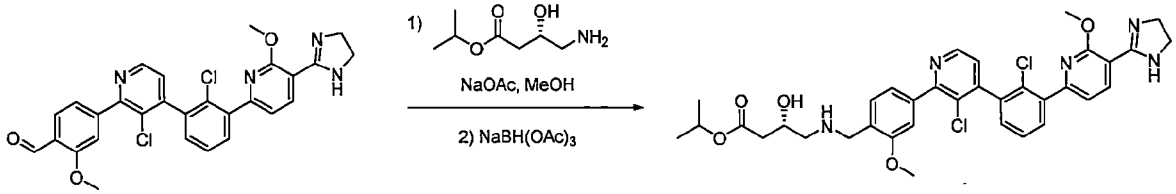
【0834】 向 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（150 mg, 0.281 mmol）和(S)-4-胺基-3-羥基丁酸異丙酯（100 mg, 0.843 mmol）在甲醇（2 mL）中的混合物加入乙酸鈉（115 mg, 1.41 mmol），然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 2 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（119

mg, 0.562 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸（10 mg, 5%產率）。MS: *m/z* 實測值 636 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.64 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) : δ 8.65 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H) , 4.30 (s, 2H), 4.29-4.19 (m, 4H), 4.10 (s, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 2H).

實施例 330: (S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯 (209)



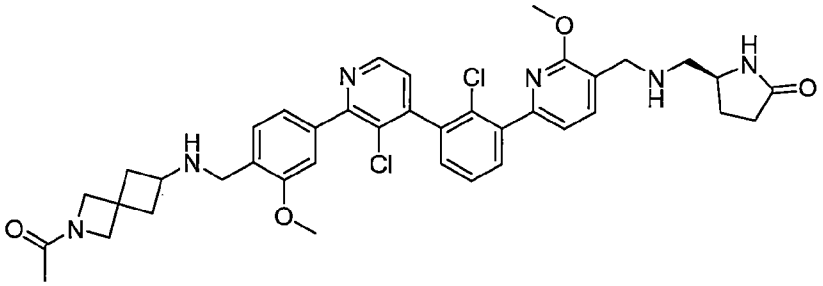
(a) (S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯



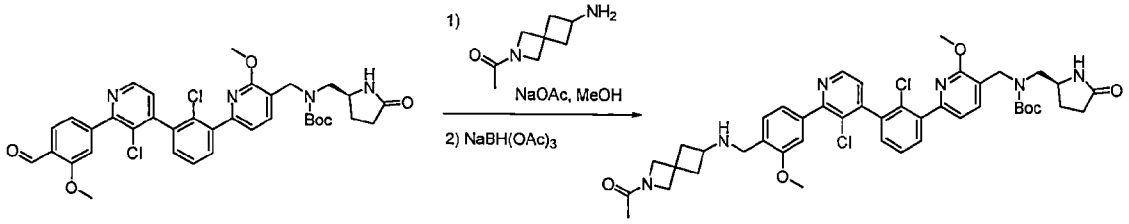
【0835】 向 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（實施例 329, 步驟(b)）（150 mg, 0.281 mmol）和 (S)-4-胺基-3-羥基丁酸異丙酯（135 mg, 0.843 mmol）在甲醇（2 mL）中的混合物加入乙酸鈉（115 mg, 1.41 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 2 小時。然後加入三乙

醯氧基硼氫化鈉（119 mg, 0.056 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯（16 mg, 7.93%產率）。MS: *m/z* 實測值 678 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) : δ 8.66 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 5.02-4.99 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 3H), 4.25-4.24 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.13-3.12 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 6H).

實施例 331: (S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (237)



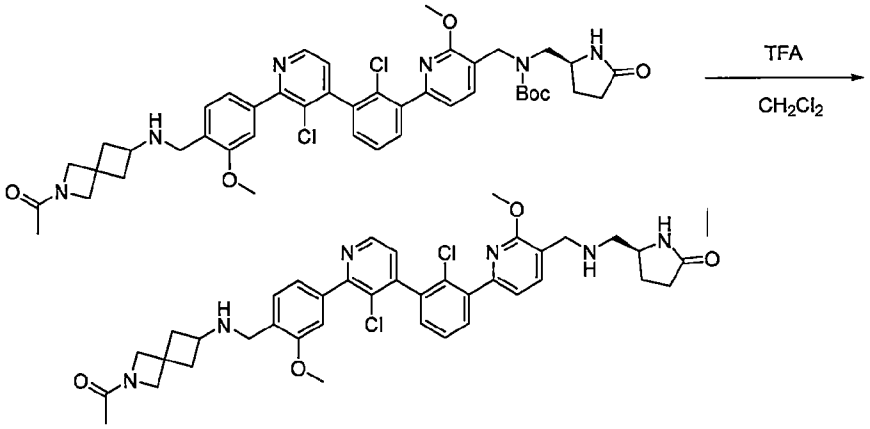
(a) (S)-((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0836】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 80, 步驟(a)）（200 mg, 289 umol）和 1-

(6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（82.7 mg, 433 umol）在甲醇（8 mL）中的混合物加入乙酸鈉（71.1 mg, 867 umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 12 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（183 mg, 867umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過正相 SiO_2 層析法（15-25%乙酸乙酯/甲醇）純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（150 mg, 41%產率）。MS: *m/z* 實測值 829 $[M+H]^+$.

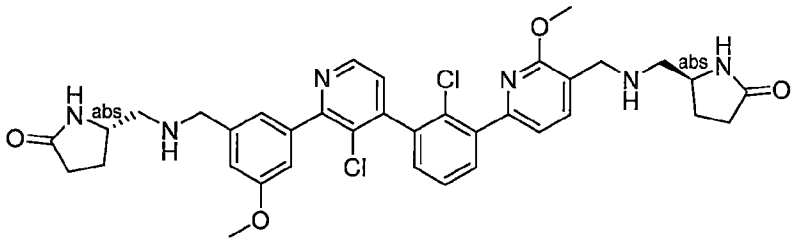
(b) (S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



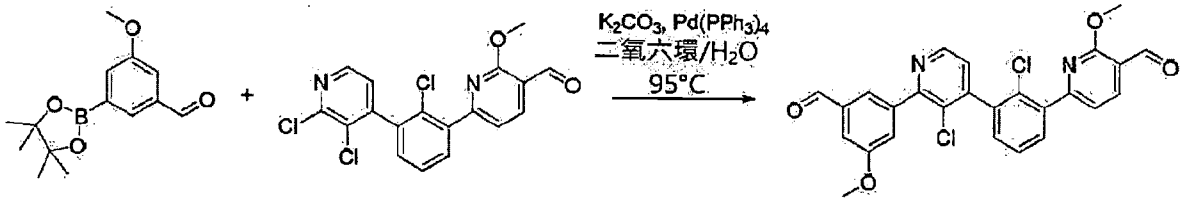
【0837】 向(S)-((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（140 mg, 168 umol）在二氯甲烷（3 mL）中的混合物加入三氟乙酸（4.62 mg, 40.5 umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（16 mg 12%產率）。MS: *m/z* 實測值

729 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.60 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) : δ 8.67 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.20-4.18 (m, 3H), 4.06-3.76 (m, 10H), 3.77-3.76 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 3H), 2.91-2.71 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.45-2.33 (m, 4H), 1.86 (d, 3H).

實施例 332: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (153)



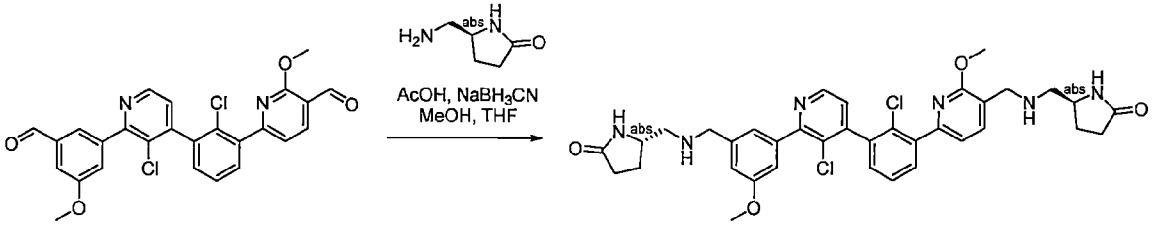
(a) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0838】 按照鈴木偶合程序 A，由 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（150 mg, 0.38 mmol）和 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛 (100 mg, 0.38 mmol) 提供 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛，產率為 85%。LCMS: m/z 實測值 493.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.10 min (方法 B).

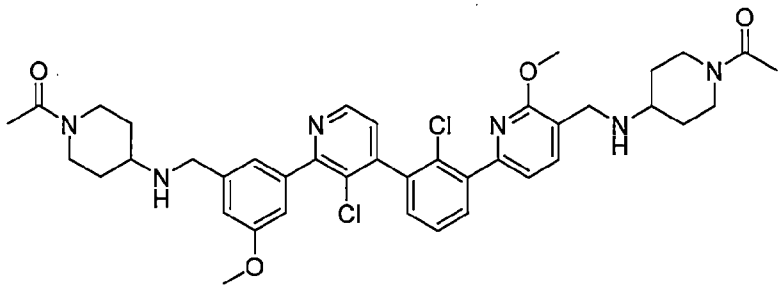
(b) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲

基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0839】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 0.06 mmol）和(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（28 mg, 0.24 mmol）將此化合物製備成甲酸鹽。68%產率。LCMS: m/z 實測值 689.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.65 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (dd, 1H), 8.46 – 8.39 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (dt, 1H), 7.56 (td, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.09 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.04 – 4.01 (m, 2H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.01 – 2.84 (m, 4H), 2.42 – 2.25 (m, 6H), 1.92 – 1.77 (m, 2H).

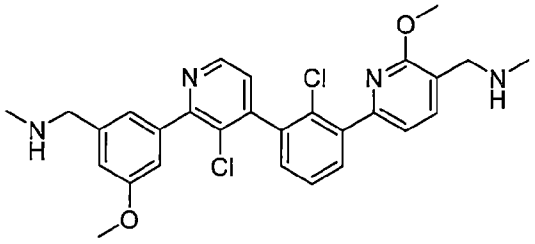
實施例 333: 1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【0840】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(實施例 332, 步驟(a))（30 mg, 0.06 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（35 mg, 0.24 mmol)將此化合物製備成甲酸鹽。80%產率。LCMS: m/z 實測值 745.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.71 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-

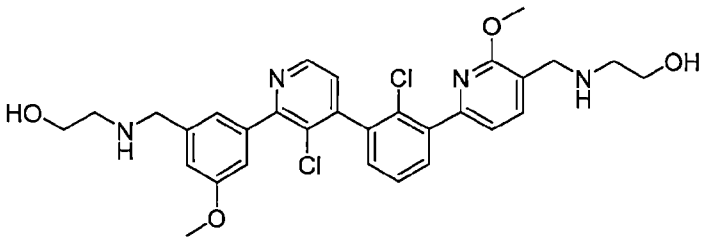
d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.55 – 8.48 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.55 (d, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.06 – 4.02 (m, 5H), 4.02 – 3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.22 – 3.00 (m, 4H), 2.78 – 2.57 (m, 2H), 2.21 – 2.00 (m, 10H), 1.56 – 1.29 (m, 4H).

實施例 334: 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺 (155)



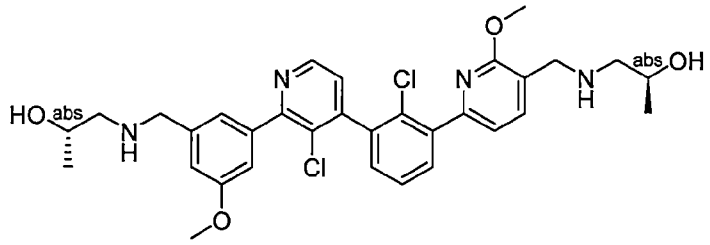
【0841】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(實施例 332, 步驟(a))（30 mg, 0.06 mmol）和甲胺溶液（在乙醇中 33% wt, 0.24 mmol）將此化合物製備成甲酸鹽。35%產率。LCMS: m/z 實測值 523.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.71 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (dt, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.58 (ddd, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.20 (s, 4H), 4.08 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

實施例 335: 2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇 (156)



【0842】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(實施例 332, 步驟(a))（30 mg, 0.06 mmol）和 2-胺基乙醇 (15 mg, 0.24 mmol）將此化合物製備成甲酸鹽。60%產率。LCMS: m/z 實測值 583.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.63 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (dt, 1H), 8.54 – 8.47 (m, 2H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.58 (ddd, 1H), 7.47 (dt, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (ddt, 4H), 3.11 (t, 4H).

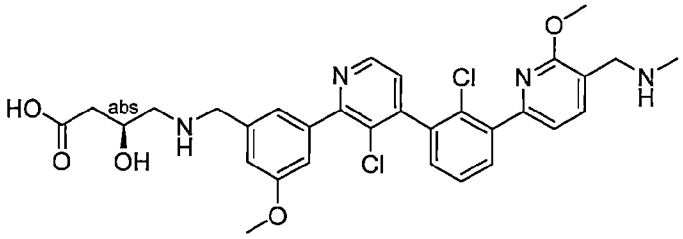
實施例 336: (S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇 (157)



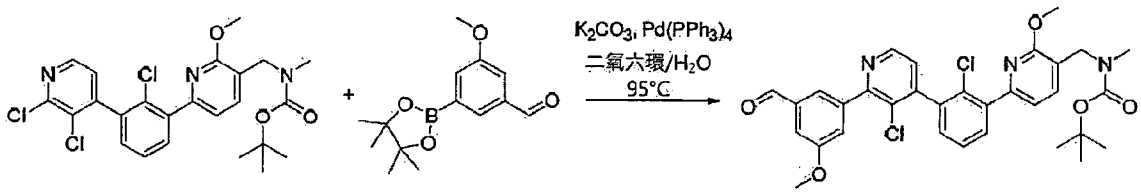
【0843】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(實施例 332, 步驟(a))（30 mg, 0.06 mmol）和(2S)-1-胺基丙烷-2-醇（18 mg, 0.24 mmol）將此化合物製備成甲酸鹽。73%產率。LCMS: m/z 實測值 611.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.72 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (dd, 1H), 8.55 – 8.49 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 4H), 4.07 (s, 3H), 4.05 – 3.96 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.01 (d, 2H), 2.82 (dd, 2H), 1.23 (d, 3H), 1.20 (d, 3H).

實施例 337: (S)-4-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)

吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸 (169)

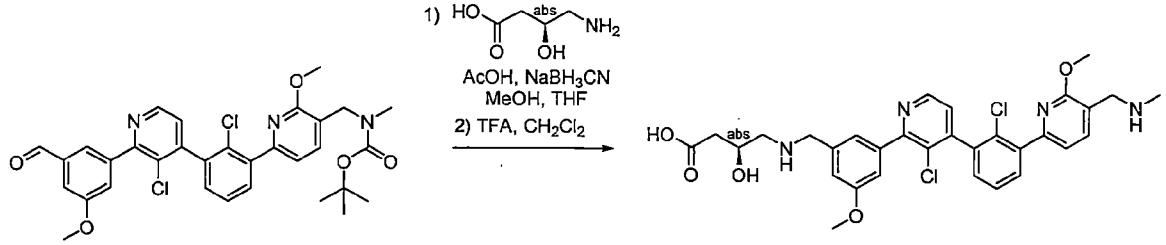


(a) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0844】 按照鈴木偶合程序 A，由((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（200 mg, 0.39 mmol）和 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（103 mg, 0.39 mmol）提供((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯，產率為 87%。LCMS: m/z 實測值 608.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.21 min (方法 B).

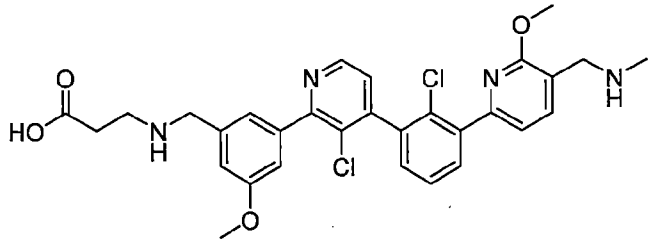
(b) (S)-4-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸



【0845】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(40 mg, 0.07 mmol）和(3S)-4-胺基-3-羥基-丁酸（16 mg, 0.13 mmol）的還原

胺化程序 B 提供作為粗物質的(3S)-4-[[3-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-5-甲氧基-苯基]甲胺基]-3-羥基-丁酸，LCMS: m/z 實測值 711.2 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 30%產率。LCMS: m/z 實測值 611.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.68 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.19 – 4.12 (m, 3H), 4.12 – 4.02 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.17 – 3.06 (m, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.46 – 2.35 (m, 2H).

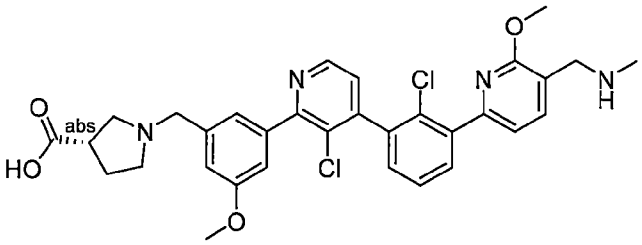
實施例 338: 3-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)丙酸 (170)



【0846】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 337, 步驟(a)) (40 mg, 0.07 mmol) 和 3-胺基丙酸 (12 mg, 0.13 mmol) 的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 3-[[3-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-5-甲氧基-苯基]甲胺基]丙酸，LCMS: m/z 實測值 681.2 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 62%產率。LCMS: m/z 實測值 581.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.73 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (dd, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (d, 1H),

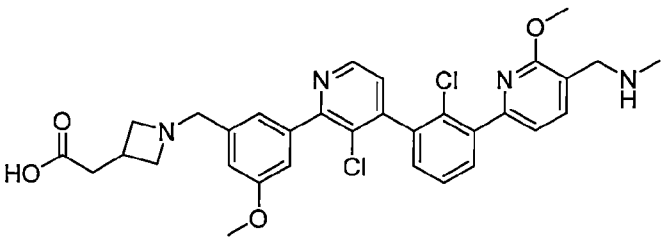
4.26 (s, 2H), 4.17 – 4.11 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.19 (t, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.50 (t, 2H).

實施例 339: (S)-1-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸 (171)



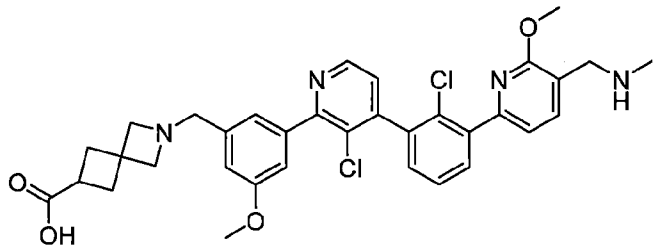
【0847】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 337, 步驟(a)) (40 mg, 0.07 mmol) 和(3S)-吡咯啶-3-羧酸 (15 mg, 0.13 mmol)的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的(3S)-1-[[3-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-5-甲氧基-苯基]甲基]吡咯啶-3-羧酸，LCMS: m/z 實測值 707.2 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 63%產率。LCMS: m/z 實測值 607.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.73 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 4.35 – 4.21 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.05 (p, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.35 – 2.15 (m, 2H).

實施例 340: 2-(1-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)四氫吖唉-3-基)乙酸 (172)



【0848】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例337, 步驟(a)) (40 mg, 0.07 mmol) 和 2-(四氫吖唉-3-基)乙酸 (15 mg, 0.13 mmol)的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 2-[1-[[3-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-5-甲氧基-苯基]甲基]四氫吖唉-3-基]乙酸，LCMS: m/z 實測值 707.2 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 73%產率。LCMS: m/z 實測值 607.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.75 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.62 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 – 7.04 (m, 2H), 4.44 (dd, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.12 – 4.08 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.91 – 3.81 (m, 5H), 2.83 – 2.58 (m, 7H), 2.34 (dd, 1H).

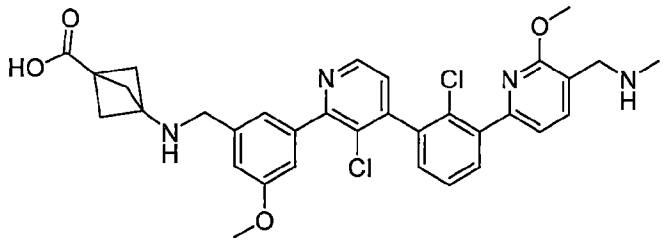
實施例 341: 2-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸 (173)



【0849】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例337, 步驟(a)) (25 mg, 0.04 mmol)和 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸 (12 mg, 0.08 mmol)的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 2-[[3-[4-[3-[5-

[[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-5-甲氧基-苯基]甲基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸，LCMS: m/z 實測值 733.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 35%產率。LCMS: m/z 實測值 633.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.78 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 – 8.61 (m, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.27 – 7.06 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.11 – 4.03 (m, 5H), 3.96 – 3.82 (m, 4H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.51 – 2.37 (m, 2H), 2.32 (t, 1H), 1.85 (d, 1H).

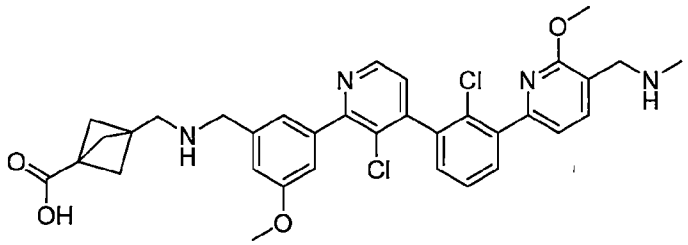
實施例 342: 3-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 (174)



【0850】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 337, 步驟(a)) (20 mg, 0.03 mmol) 和 3-胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 (8 mg, 0.07 mmol) 的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 3-[[3-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-5-甲氧基-苯基]甲胺基]雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸，LCMS: m/z 實測值 719.2 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 55%產率。LCMS: m/z 實測值 619.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.76 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.61 (d, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.86 (d,

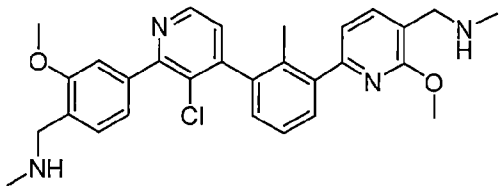
1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.10 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.90 – 3.82 (m, 5H), 2.76 (s, 3H), 2.00 (s, 6H).

實施例 343: 3-(((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 (175)

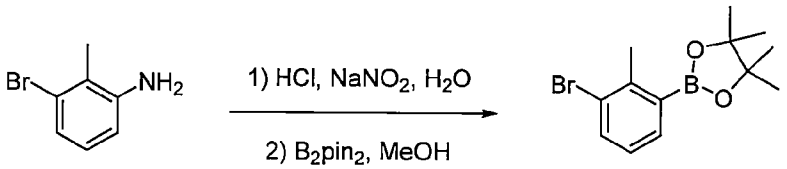


【0851】 由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例337, 步驟(a)) (20 mg, 0.03 mmol) 和 3-(胺基甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 (9 mg, 0.07 mmol) 的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 3-[[[3-[4-[3-[5-[[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]-6-甲氧基-2-吡啶基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-吡啶基]-5-甲氧基-苯基]甲胺基]甲基]雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸，LCMS: m/z 實測值 733.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 43%產率。LCMS: m/z 實測值 633.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.80 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.13 (s, 4H), 4.07 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.03 – 2.94 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.95 (s, 6H).

實施例 344: 1-(6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺 (395)

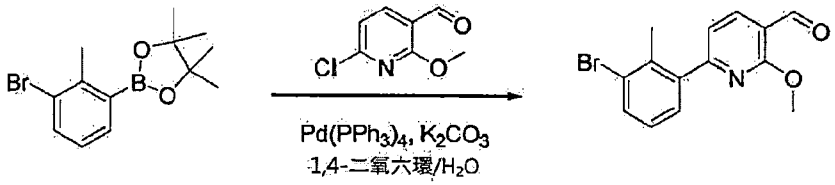


(a) 2-(3-溴-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷



【0852】 在 0°C 下向 3-溴-2-甲基苯胺（10 g, 53.7 mmol）和 HCl（1mol/L, 5mL）在 MeOH（150 mL）中的溶液逐滴加入 H_2O（30 mL）中的亞硝酸鈉（4.08 g, 59.12 mmol）。在 0°C 下將反應混合物攪拌 0.5 小時。然後在 0°C 下向混合物中加入甲醇（50 mL）中的雙(頻哪醇合)二硼烷（40.9 g, 161 mmol），並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。加入水（20 mL），並用乙酸乙酯（2 x10 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（100% DCM）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的 2-(3-溴-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（4 g, 10%產率）。MS: *m/z* 實測值 297 和 299 $[M+H]^+$.

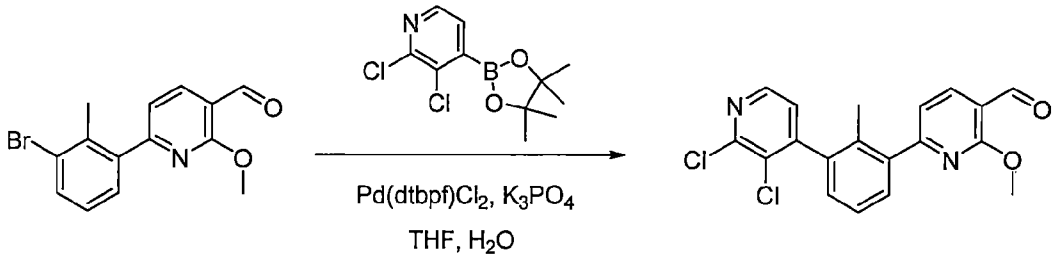
(b) 6-(3-溴-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0853】 向 2-(3-溴-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（1.8 g, 6.06 mmol）和 6-氯-2-甲氧基煙鹼醛（866 mg, 5.05 mmol）在二氧六環/H_2O（6:1, 35 mL）中的混合物加入四(三苯基膦)鈀(0)（291 mg, 0.252 mmol）和碳酸鉀（2.09 g, 15.1 mmol），然後在 N_2 下於 95°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物過濾，濃縮濾液，並通過正相 SiO_2 層析法（0-25%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體

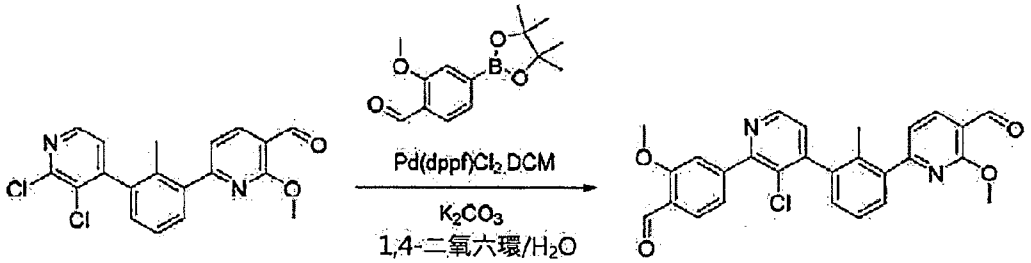
的 6-(3-溴-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（2.8g，65%產率）。MS: *m/z* 實測值 306 和 308 $[M+H]^+$.

(c) 6-(3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0854】 向 2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶（2.68 g, 9.78 mmol）和 6-(3-溴-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（1.5 g, 4.90 mmol）在 H_2O/THF（1:5, 60 mL）中的混合物加入[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（159 mg, 0.244 mmol）、磷酸鉀（3.12 g, 14.7 mmol），然後在 N_2 下於 80°C 下將混合物攪拌 4 小時。加入水（20 mL），並用乙酸乙酯（2 x10 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（20-30%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 6-(3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（1.8 g, 34%產率）。MS: *m/z* 實測值 373 $[M+H]^+$.

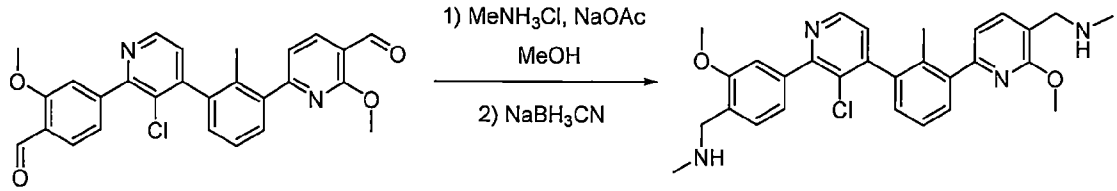
(d) 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0855】 向 6-(3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（1.7 g, 4.55 mmol）和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（實施例 77, 步驟(a)）（1.79 g, 6.83 mmol）在

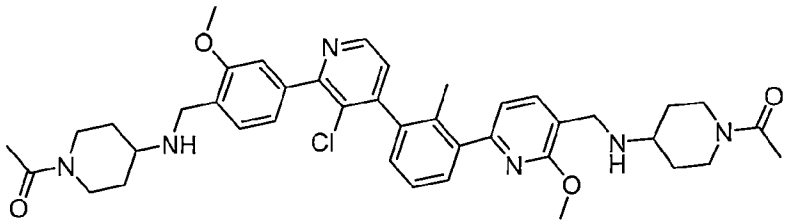
二氧六環/H_2O（5:1, 48 mL）中的混合物加入[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（185 mg, 227 umol）和碳酸鉀（1.89 g, 13.6 mmol）、然後在 N_2 下於 95°C 下將混合物攪拌 4 小時。加入水（20 mL）然後用乙酸乙酯（2 x50 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（20-30%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（800 mg, 19.4%產率）。MS: *m/z* 實測值 473[M+H]$^+$.

(e) 1-(6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺



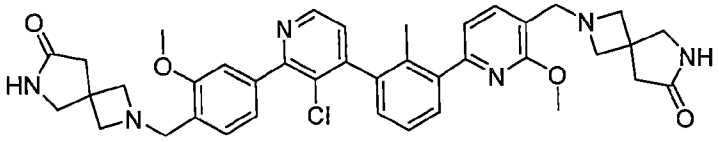
【0856】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（150 mg, 317 umol）和甲基氯化銨（64.2 mg, 0.951 mmol）在 MeOH（1 mL）中的混合物加入乙酸鈉（156 mg, 1.90 mmol），然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 11.5 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（69.7 mg, 1.11 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺（36.3 mg, 20%產率）。MS: *m/z* 實測值 503 [M+H]$^+$, 保留時間 = 2.56 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.55-7.51(m, 2H), 7.46-7.44 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.07(s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.75 (s, 6H), 2.19 (s, 3H).

實施例 345: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (399)



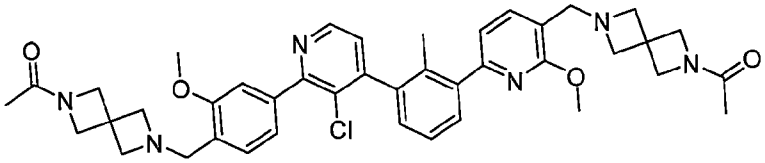
【0857】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 344, 步驟(d)） (150 mg, 0.317 mmol)和 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮(135 mg, 951 umol)在 MeOH（1 mL）中的混合物加入乙酸鈉（156 mg, 1.9 mmol），然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 11.5 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（69.76 mg, 1.11 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。然後將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（62.4 mg, 24.9%產率）。MS: *m/z* 實測值 725 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.64 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.57 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11(d, 1H), 4.61-4.53 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.97-3.93 (m, 8H), 3.17-3.11 (m, 4H), 2.66-2.62 (m, 2H), 2.2-2.07 (m, 13H), 1.58-1.41 (m, 4H).

實施例 346: 2-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (408)



【0858】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 344, 步驟(d)）（150 mg, 0.317 umol)和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（154 mg, 0.951 umol)在 MeOH（5 mL）中的混合物加入乙酸鈉（156 mg, 1.9 mmol），然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 11.5 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（69.7 mg, 1.11 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽)的 2-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（38 mg, 15%產率）。MS: *m/z* 實測值 693 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.30 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.53-7.34 (m, 6H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.14 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.05-3.96 (m, 12H), 3.71 (s, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.71(s, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.18 (s, 3H).

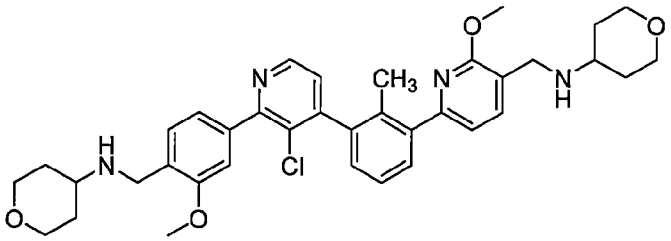
實施例 347: 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (409)



【0859】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 344, 步驟(d)）（150 mg, 0.317 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（241 mg, 0.951 mmol)在 MeOH(6 mL)中的混合物加入乙酸鈉(156 mg, 1.9 mmol)，然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 11.5 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（69.7 mg, 1.11 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色

固體（甲酸鹽）的 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（91.1 mg, 36%產率）。MS: *m/z* 實測值 721 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.52 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.53-7.35 (m, 6H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.39-4.36 (m, 6H), 4.33 (s, 4H), 4.19 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.01(d, 8H), 3.88 (s, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.87 (s, 6H).

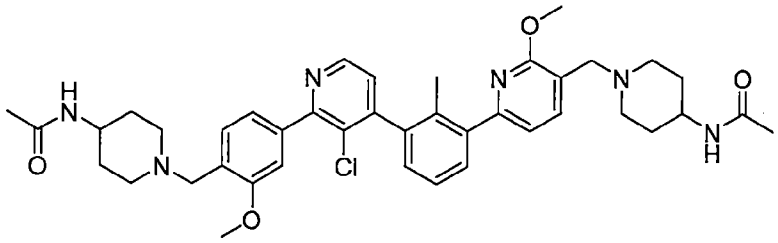
實施例 348: N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (426)



【0860】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 344, 步驟(d)）(45 mg, 95.1 umol) 和四氫-2H-哌喃-4-胺（28.87 mg, 285 umol）在 MeOH（2 mL）中的混合物加入乙酸鈉（46.8 mg, 570 umol），然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 10 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（40.3 mg, 190 umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 2 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺（19 mg, 28%產率）。MS: *m/z* 實測值 643 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.54 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.08-4.05 (m, 7H), 4.01

(s, 3H), 3.51-3.40 (m, 4H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.14-2.06 (m, 4H), 1.78-1.64 (m, 4H).

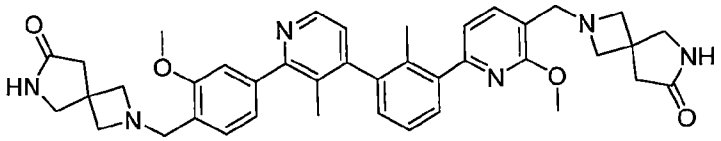
實施例 349: N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺 (467)



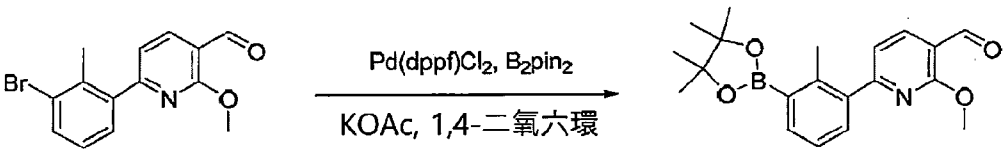
【0861】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(實施例 344, 步驟(d))(40 mg, 84.5 umol)和 N-(哌啶-4-基)乙醯胺(36.0 mg, 253 umol)在 MeOH (2 mL)中的混合物加入乙酸鈉(41.6 mg, 507 umol),然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 11.5 小時。然後加入氰基硼氫化鈉(21.2 mg, 338 umol)並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾,濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體(甲酸鹽)的 N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺(13 mg, 18%產率)。MS: *m/z* 實測值 725 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.67 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.58 (d, 1H), 7.87-7.28 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.12 (d, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.20-3.83 (m, 8H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 2H), 3.07-3.06 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 4H), 1.88 (s, 6H), 1.69-1.54 (m, 4H).

實施例 350: 2-((2-甲氧基-6-(3-(2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)吡啶-

3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (415)

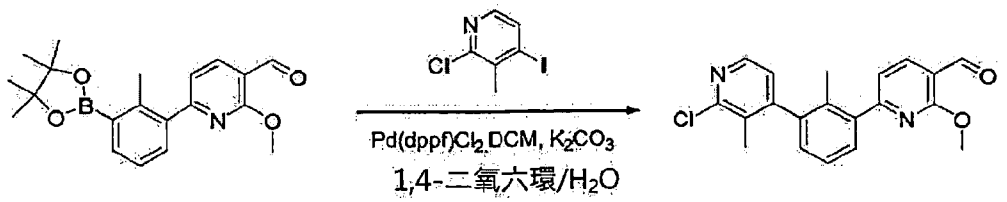


(a) 2-甲氧基-6-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)煙鹼醛



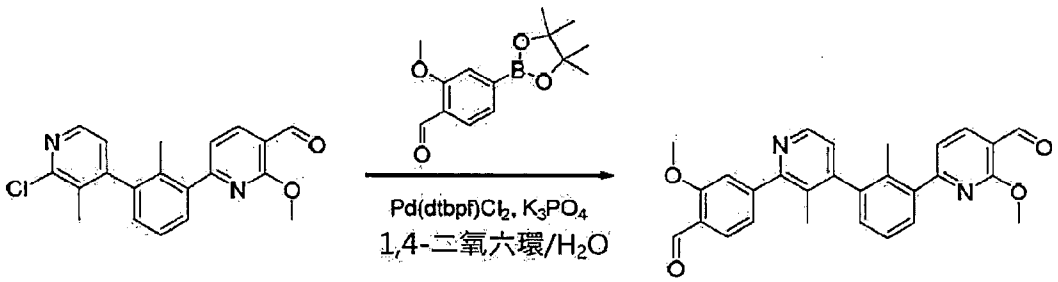
【0862】 將 6-(3-溴-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 344, 步驟(b)）(1.95 g, 6.37 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（3.23 g, 12.74 mmol）、乙酸鉀（1.88 g, 19.11 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（466 mg, 637 umol）在 1,4-二氧六環（30 mL）中的混合物脫氣並用 N_2 吹掃三次，然後在 N_2 下於 100°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物與 50 mg 規模的另一批料合併。通過加入 H_2O（30 mL）使反應混合物猝滅並用乙酸乙酯（3 x 25 mL）萃取。用飽和水性鹽水溶液（2 x 20 mL）洗滌合併的有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供殘留物。通過正相 SiO_2 層析法（0-20%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 2-甲氧基-6-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)煙鹼醛（1.9 g, 84%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*): δ = 10.42 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.38 (s, 12H).

(b) 6-(3-(2-氯-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0863】 將 2-甲氧基-6-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)煙鹼醛（1.9 g, 5.38 mmol）、2-氯-4-碘-3-甲基吡啶（2.73 g, 10.76 mmol）、碳酸鉀（2.23 g, 16.14 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（439 mg, 538 μmol）在 1,4-二氧六環/H_2O（10:1, 33 mL）中的混合物脫氣並用 N_2 吹掃三次，然後在 N_2 下於 95°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物與 50 mg 規模的另一批料合併。通過加入 H_2O（30 mL）使反應混合物猝滅並用乙酸乙酯（3 x 25 mL）萃取。用飽和水性鹽水溶液（2 x 20 mL）洗滌合併的有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供殘留物。通過正相 SiO_2 層析法（10-50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的 6-(3-(2-氯-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（1 g, 52%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*): δ = 10.43 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

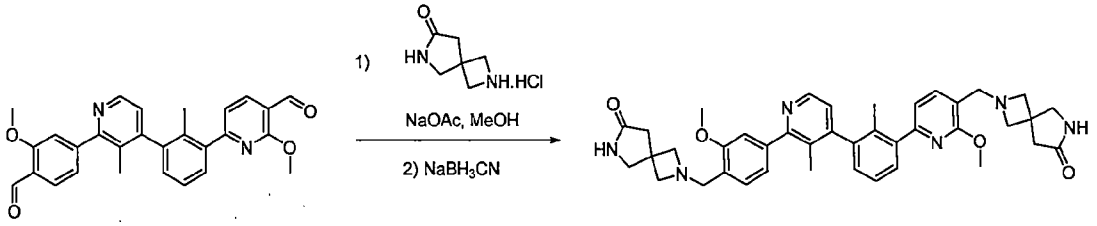
(c) 6-(3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0864】 將 6-(3-(2-氯-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.95 g, 2.69 mmol）、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（1.76 g, 6.73 mmol）、磷酸鉀（1.71 g, 8.08 mmol）和[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（175 mg, 269 μmol）在 1,4-二氧六環/H_2O (10:1, 22 mL）中的混合物脫氣並用 N_2 吹掃三次，然後在 N_2 下於 95°C 下將混合物攪拌 2 小時。將混合物與

20 mg 規模的另一批料合併。通過加入 H_2O（30 mL）使反應混合物猝滅並用乙酸乙酯（3 x 25 mL）萃取。用飽和水性鹽水溶液（2 x 15 mL）洗滌合併的有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供殘留物。通過正相 SiO_2 層析法（10-50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 6-(3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（1 g, 82%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*): δ 10.53 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 5H), 4.11 (s, 3H), 4.03 - 3.99 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

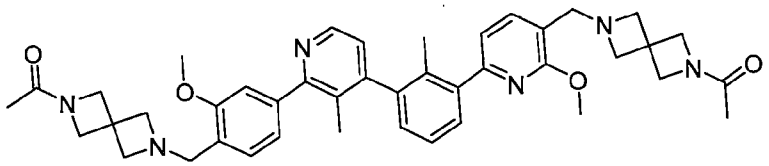
(d) 2-((2-甲氧基-6-(3-(2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



【0865】 在 N_2 下於室溫下將 6-(3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（150 mg, 0.3 mmol）、2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮鹽酸鹽（162 mg, 1 mmol）和乙酸鈉（163 mg, 2 mmol）在 MeOH（1.5 mL）中的混合物攪拌 3 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（73 mg, 1.2 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 12 小時。將反應混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的 2-((2-甲氧基-6-(3-(2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（50.2 mg, 22%產率）。MS: *m/z* 實測值 673 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.84 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ. 8.40-8.35 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.11 (d, 1H),

7.02-6.98 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.49 (d, 4H), 3.32 (d, 8H), 2.49-2.47 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

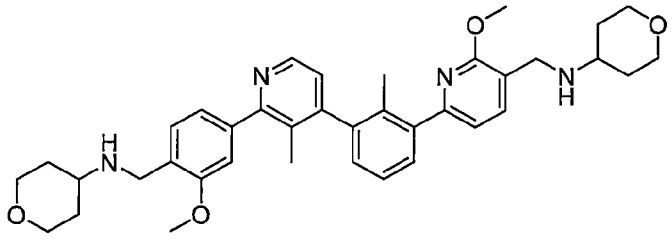
實施例 351: 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (416)



【0866】 在 N_2 下於室溫下將 6-(3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（150 mg, 0.3 mmol）（實施例 35, 步驟 c）、1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮三氟乙酸鹽（253 mg, 1.0 mmol）和乙酸鈉（163 mg, 2.0 mmol）在 MeOH（1.5 mL）中的混合物攪拌 3 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（73 mg, 1.2 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 12 小時。然後將反應混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（64.4 mg, 27%產率）。MS: *m/z* 實測值 701 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.00 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ. 8.37 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 4.20 (d, 4H), 3.95 (d, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.43-3.42 (m, 8H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.75 (s, 3H).

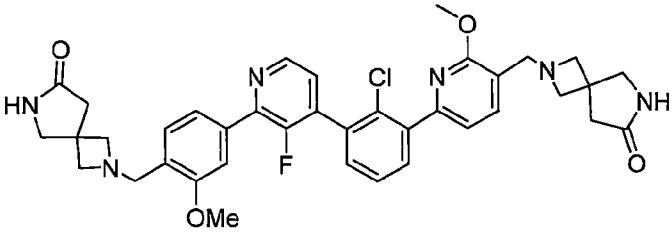
實施例 352: N-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苄基)四氫-2H-

哌喃-4-胺 (425)

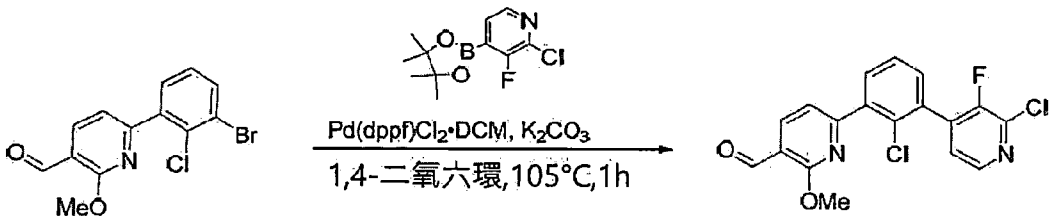


【0867】 向 6-(3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（150 mg, 0.3 mmol）（實施例 35, 步驟 c）（150 mg, 332 μmol）在 MeOH（5 mL）中的溶液加入四氫-2H-哌喃-4-胺（50 mg, 497 μmol）和乙酸鈉 (109 mg, 1.33 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（42 mg, 663 μmol）並在室溫下將溶液攪拌 1 小時。然後在減壓下濃縮反應並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 N-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺（51.5 mg, 23% 產率）。MS: *m/z* 實測值 623 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.95 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ = 8.52 - 8.48 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.07-4.05 (m, 7H), 3.99 (s, 3H), 3.50 - 3.38 (m, 6H), 2.13 - 2.07 (m, 10H), 1.76-1.69 (m, 4H).

實施例 353: 2-(4-(4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-3-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (324)

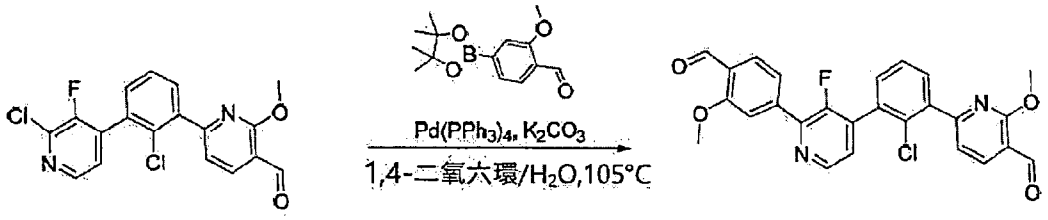


(a) 6-(2-氯-3-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0868】 將 2-氯-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶（150 mg, 0.58 mmol）、6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（228 mg, 0.70 mmol）、[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（48 mg, 0.06 mmol）、和碳酸鉀（201 mg, 1.46 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 5 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 60 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-30% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色固體的 6-(2-氯-3-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（54 mg, 25 %產率）。MS: *m/z* 實測值 377, 379 $[M+H]^+$。

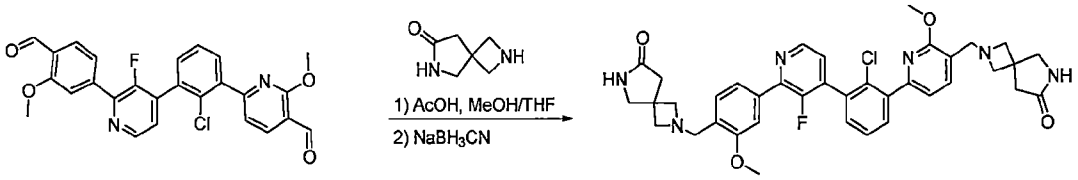
(b) 6-(2-氯-3-(3-氟-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0869】 將四(三苯基膦)鈀(0)（33 mg, 0.03 mmol）、碳酸鉀（59 mg, 0.43 mmol）、6-(2-氯-3-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（54 mg, 0.14 mmol）、和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（56 mg, 0.21 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-35% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈白色固體的 6-(2-氯-3-(3-氟-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶

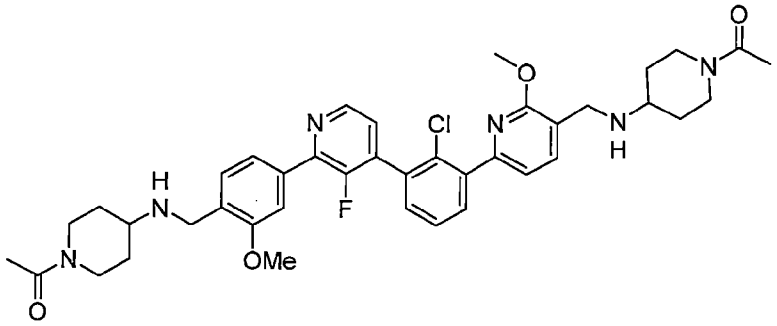
-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（29 mg, 43 %產率）。MS: *m/z* 實測值 477, 479 $[M+H]^+$。

(c) 2-(4-(4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-吡啶-2-基)苯基)-3-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



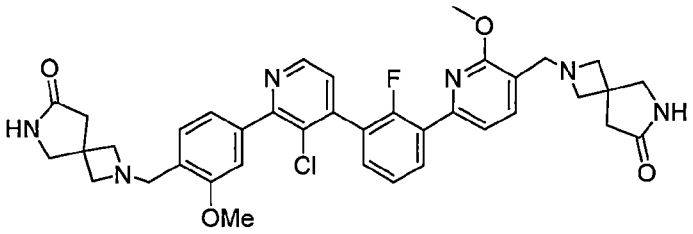
【0870】 將 6-(2-氯-3-(3-氟-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（15 mg, 0.03 mmol）、乙酸（4 mg, 0.06 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（16 mg, 0.13 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（8 mg, 0.13 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 2-(4-(4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-吡啶-2-基)苯基)-3-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（12 mg, 55 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 697, 699 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.00 min（方法 C）. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (d, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.09 (s, 4H), 4.04 (s, 2H), 4.03 (d, 3H), 3.99 (d, 3H), 3.81 (s, 4H), 3.64 (d, 4H), 2.70 (s, 2H), 2.65 (s, 2H).

實施例 354: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (337)

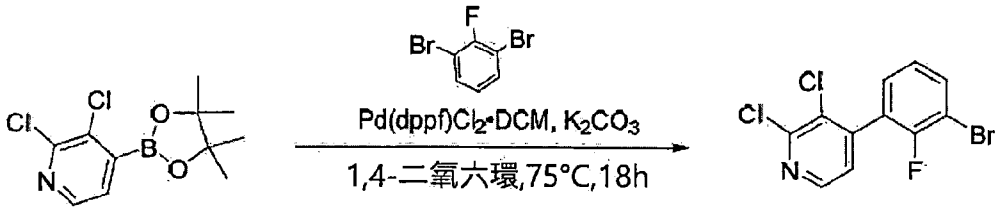


【0871】 以與關於實施例 353 描述的相同的方式，在步驟(c)中利用中間物 6-(2-氯-3-(3-氟-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮代替 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮製備 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。獲得呈棕褐色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 729, 731 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.10 min (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 – 8.55 (m, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 4H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.63 (t, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.06 (s, 4H), 4.01 (s, 4H), 3.38 (d, 1H), 3.19 (t, 2H), 2.77 – 2.61 (m, 2H), 2.21 (m, 5H), 2.12 (s, 6H), 1.55 (m, 4H).

實施例 355: 2-(4-(3-氯-4-(2-氟-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (438)

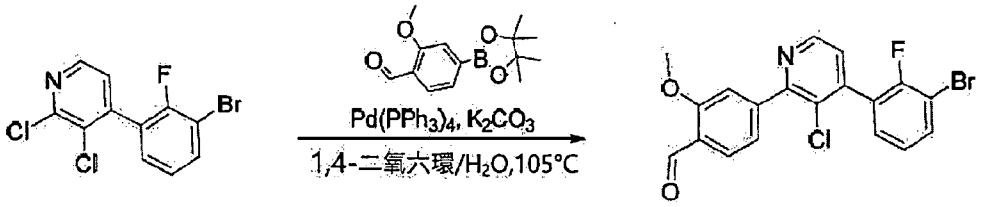


(a) 4-(3-溴-2-氟苯基)-2,3-二氯吡啶



【0872】 在密封管中將 1,3-二溴-2-氟-苯（649 mg, 2.56 mmol）、2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶（500 mg, 1.83 mmol）、[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（149 mg, 0.18 mmol）、和碳酸鉀（705 mg, 5.11 mmol）懸浮在 10 mL 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容器密封並在 75℃下加熱 18 小時。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-40% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈白色固體的 4-(3-溴-2-氟苯基)-2,3-二氯吡啶（290 mg, 50 %產率）。MS: *m/z* 實測值 321, 323 $[M+H]^+$.

(b) 4-(4-(3-溴-2-氟苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛

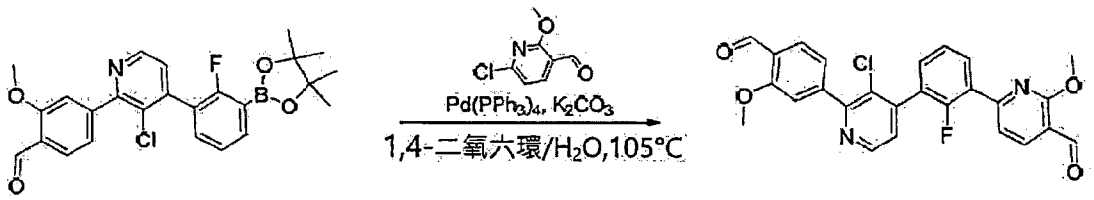


【0873】 將四(三苯基膦)鈀(0)（108 mg, 0.09 mmol）、碳酸鉀（193 mg, 1.40 mmol）、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（123 mg, 0.47 mmol）、和 4-(3-溴-2-氟苯基)-2,3-二氯吡啶（150 mg, 0.47 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 6 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-45% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色固體的 4-(4-(3-溴-2-氟苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（74 mg, 38 %產率）。MS: *m/z* 實測值 420, 422 $[M+H]^+$。

(c) 4-(3-氯-4-(2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛

【0874】 在密封管中將 4-(4-(3-溴-2-氟苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（74 mg, 0.18 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（63 mg, 0.25 mmol）、[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（14 mg, 0.02 mmol）、和乙酸鉀（48 mg, 0.49 mmol）懸浮在 4 mL 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容器密封並在 95℃下加熱 3 小時。使反應冷卻至室溫並通過 CELITE 過濾混合物。在減壓下濃縮濾液並通過矽膠層析法（5-50% EtOAc/己烷）純化粗製油狀物以提供呈黃色油狀物的 4-(3-氯-4-(2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（80 mg, 97 %產率）。MS: *m/z* 實測值 468, 470 $[M+H]^+$。

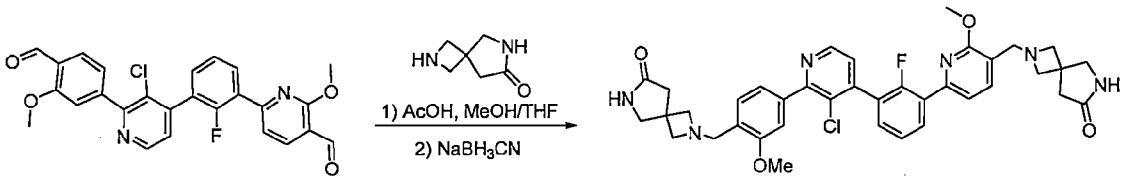
(d) 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0875】 將四(三苯基膦)鈀(0)（62 mg, 0.05 mmol）、碳酸鉀（109 mg, 0.79 mmol）、4-(3-氯-4-(2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（80 mg, 0.17 mmol）、和 6-氯-2-甲氧基煙鹼醛（44 mg, 0.26 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 4 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並還加入 5 mL EtOAc。對樣品超聲處理

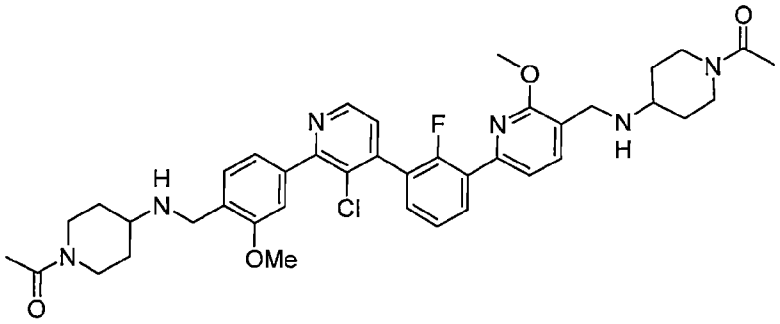
並過濾不溶的固體，用 EtOAc/己烷洗滌，並乾燥以提供呈白色固體的 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（43 mg, 53 %產率）。MS: *m/z* 實測值 477, 479 $[M+H]^+$.

(e) 2-(4-(3-氯-4-(2-氟-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



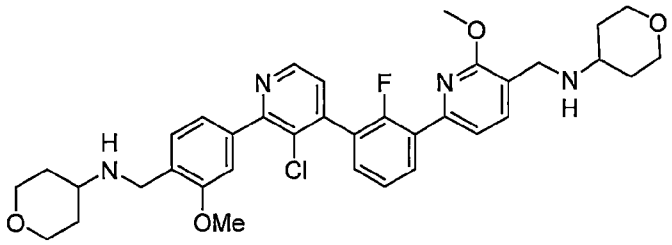
【0876】 將 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（16 mg, 0.03 mmol）、乙酸（4 mg, 0.07 mmol）、和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (13 mg, 0.10 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（6 mg, 0.10 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 2-(4-(3-氯-4-(2-氟-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（10 mg, 45 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 697, 699 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.04 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (dd, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 7H), 3.96 (d, 5H), 3.71 (s, 4H), 3.65 (d, 2H), 3.61 (d, 2H), 2.69 (d, 2H), 2.62 (d, 2H).

實施例 356: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (439)



【0877】 以與關於實施例 355 描述的類似的方式，在步驟(e)中利用中間物 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烯酮代替 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮製備 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 729, 731 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.18 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 3H), 7.45 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.59 (dd, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.12 – 4.08 (m, 3H), 4.04 (s, 4H), 4.00 – 3.94 (m, 4H), 3.17 (q, 2H), 3.05 (d, 1H), 2.69 (t, 2H), 2.12 (dd, 10H), 1.69 – 1.20 (m, 4H).

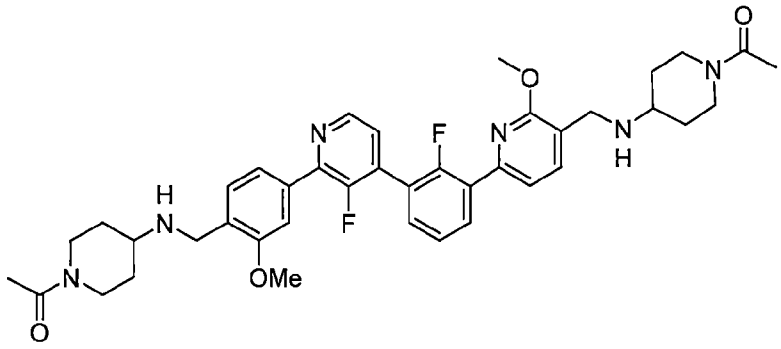
實施例 357: N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (440)



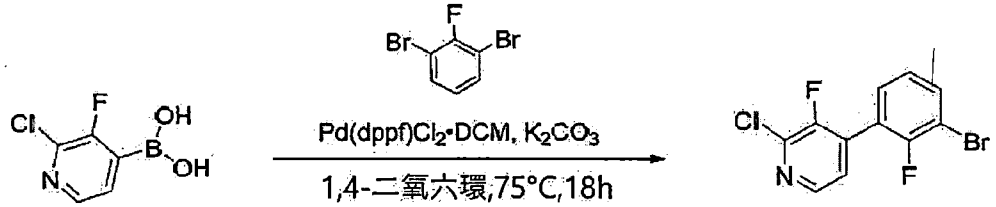
【0878】 以與關於實施例 355 描述的類似的方式，在步驟(e)中利用中間物 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用四氫哌喃-4-胺代替 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-

7-酮製備 N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 647, 649 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.23 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.69 – 8.63 (m, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.53 (t, 3H), 7.47 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.12 (q, 5H), 4.08 – 3.96 (m, 7H), 3.50 – 3.33 (m, 5H), 3.19 (s, 1H), 2.07 (dd, 4H), 1.67 (dd, 4H).

實施例 358: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (449)



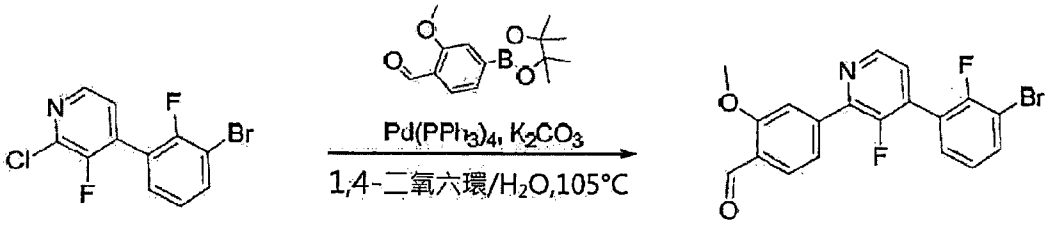
(a) 4-(3-溴-2-氟苯基)-2-氯-3-氟吡啶



【0879】 在密封管中將 1,3-二溴-2-氟-苯(1013 mg, 3.99 mmol)、(2-氯-3-氟吡啶-4-基)硼酸（500 mg, 2.85 mmol）、[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（233 mg, 0.29 mmol）、和碳酸鉀（1102 mg, 7.98 mmol）懸浮在 25 mL 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容器密封並在 75℃下加熱 18 小時。使反應冷卻至室溫，用 30 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 15 mL）

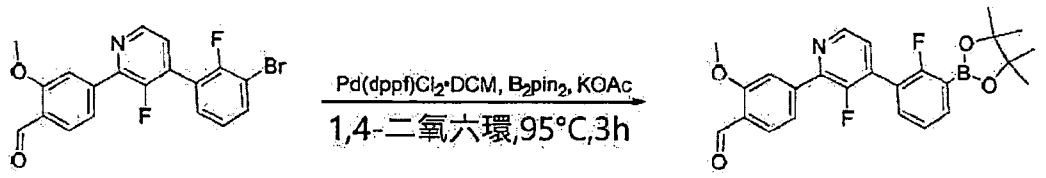
萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-20% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈白色固體的 4-(3-溴-2-氟苯基)-2-氯-3-氟吡啶（341 mg, 39 %產率）。MS: *m/z* 實測值 304, 306 $[M+H]^+$.

(b) 4-(4-(3-溴-2-氟苯基)-3-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛



【0880】 將四(三苯基膦)鈀(0)（190 mg, 0.16 mmol）、碳酸鉀（340 mg, 2.46 mmol）、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（215 mg, 0.82 mmol）、和 4-(3-溴-2-氟苯基)-2-氯-3-氟吡啶（250 mg, 0.82 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 7 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-30% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色固體的 4-(4-(3-溴-2-氟苯基)-3-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（155 mg, 47 %產率）。MS: *m/z* 實測值 404, 406 $[M+H]^+$.

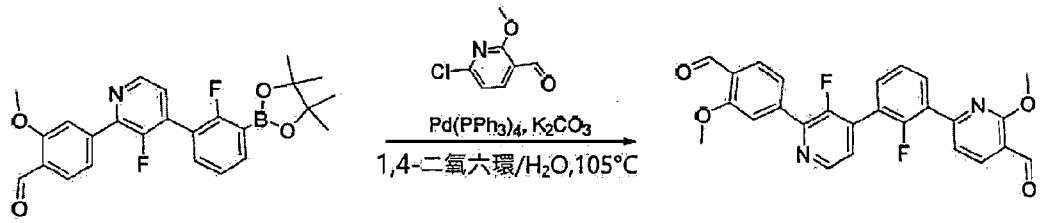
(c) 4-(3-氟-4-(2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-苯基)-吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛



【0881】 在密封管中將 4-(4-(3-溴-2-氟苯基)-3-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（155 mg, 0.38 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（136 mg, 0.54 mmol）、[1,1′-雙(聯苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（31 mg, 0.04 mmol）、和乙酸鉀 (105 mg, 1.07 mmol) 懸浮在 6 mL 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容

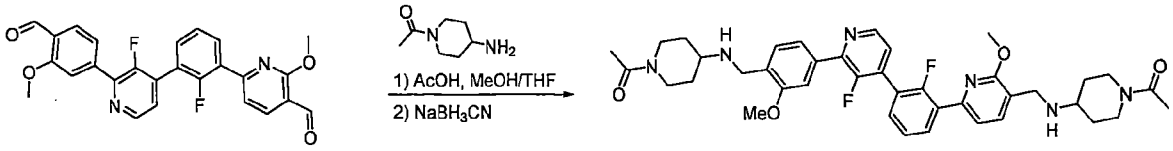
器密封並在 95℃下加熱 3 小時。使反應冷卻至室溫並通過 CELITE 過濾混合物。在減壓下濃縮濾液並通過矽膠層析法（5-50% EtOAc/己烷）純化粗製油狀物以提供呈黃色油狀物的 4-(3-氟-4-(2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-苯基)-吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（130 mg, 75 %產率）。MS: *m/z* 實測值 452 $[M+H]^+$.

(d) 6-(2-氟-3-(3-氟-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0882】 將四(三苯基膦)鈀(0)（67 mg, 0.06 mmol）、碳酸鉀（119 mg, 0.86 mmol）、4-(3-氟-4-(2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-苯基)-吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（130 mg, 0.29 mmol）、和 6-氯-2-甲氧基煙鹼醛（124 mg, 0.72 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 4 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並還加入 5 mL EtOAc。對樣品超聲處理並過濾不溶的固體，用 EtOAc/己烷洗滌，並乾燥以提供呈白色固體的 6-(2-氟-3-(3-氟-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（48 mg, 36 %產率）。MS: *m/z* 實測值 461 $[M+H]^+$.

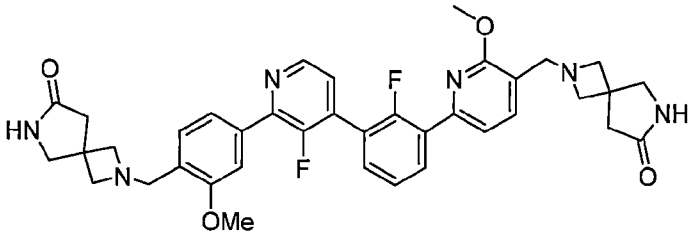
(e) 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【0883】 將 6-(2-氟-3-(3-氟-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-

基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（16 mg, 0.03 mmol）、乙酸（4 mg, 0.07 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（15 mg, 0.10 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（7 mg, 0.10 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（15 mg, 60 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 713 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.14 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 – 8.58 (m, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.25 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 5H), 7.49 (t, 1H), 4.64 (t, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.21 (d, 2H), 4.13 (t, 3H), 4.11 – 3.98 (m, 5H), 3.36 (d, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.21 (q, 4H), 2.13 (q, 6H), 1.70 – 1.40 (m, 4H).

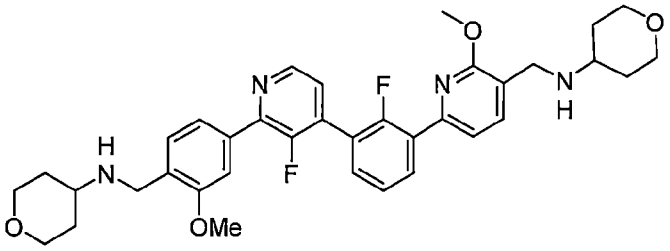
實施例 359: 2-(4-(3-氟-4-(2-氟-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (451)



【0884】 以與關於實施例 358 描述的類似的方式，在步驟(e)中利用中間物 6-(2-氟-3-(3-氟-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮製備 2-(4-(3-氟-4-(2-氟-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 681 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.04 min (方法 C).

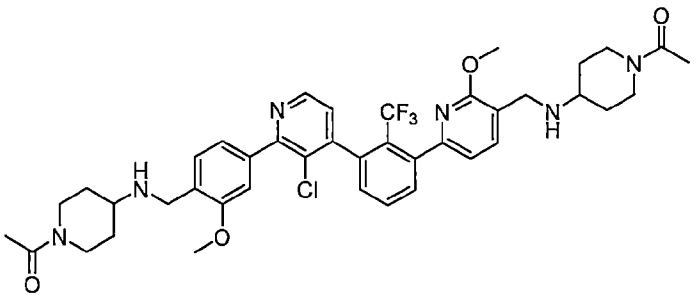
^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.23 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, 3H), 7.54 – 7.45 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 4.10 – 4.07 (m, 5H), 4.00 (d, 3H), 3.85 (s, 4H), 3.64 (dd, 4H), 2.70 (d, 2H), 2.65 (d, 2H).

實施例 360: N-((6-(2-氟-3-(3-氟-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (452)

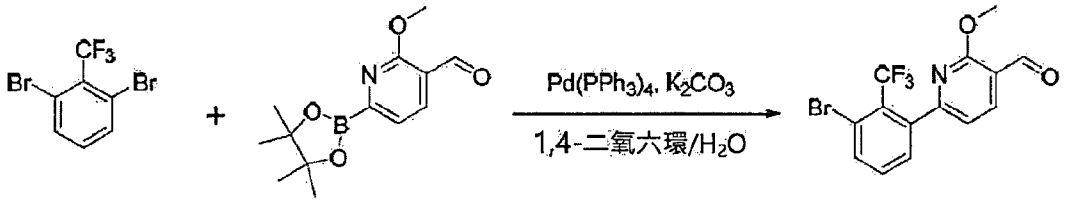


【0885】 以與關於實施例 358 描述的類似的方式，在步驟(e)中利用中間物 6-(2-氟-3-(3-氟-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用四氫哌喃-4-胺代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮製備 N-((6-(2-氟-3-(3-氟-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 631 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.19 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.25 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 5H), 7.49 (t, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.13 (t, 3H), 4.08 – 4.00 (m, 7H), 3.50 – 3.34 (m, 5H), 3.24 (s, 1H), 2.08 (t, 4H), 1.80 – 1.56 (m, 4H).

實施例 361: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (528)

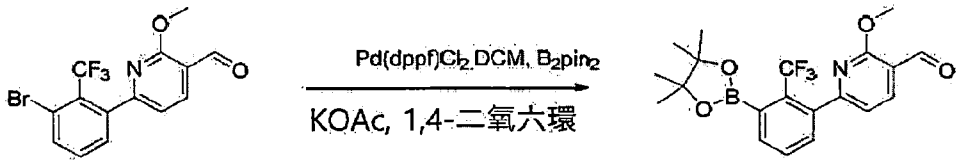


(a) 6-(3-溴-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0886】 向 1,3-二溴-2-(三氟甲基)苯（10 g, 32.9 mmol）和 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)煙鹼醛（實施例 376, 步驟(a)）（26 g, 98.7 mmol）在 1,4-二氧六環/H_2O（9:1, 200 mL）中的混合物加入碳酸鉀（11.4 g, 82 mmol）和四(三苯基膦)鈀(0)（3.80 g, 3.29 mmol），然後在 N_2 下於 95°C 下將混合物攪拌 3 小時。加入水（50 mL），並用乙酸乙酯（2 x100 mL）萃取混合物。合併的有機萃取物經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-10% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 6-(3-溴-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（8 g, 67%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.29 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 3.98 (s, 3H).

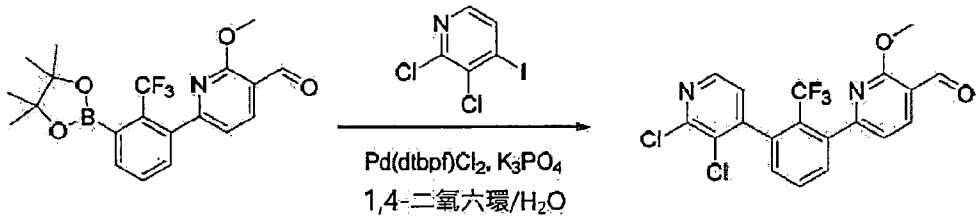
(b) 2-甲氧基-6-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)煙鹼醛



【0887】 向 6-(3-溴-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（9 g, 25.0 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼烷（12.7 g, 49.9 mmol）在 1,4-二氧六環（100 mL）中的混合物加入乙酸鉀（7.36 g, 75.1 mmol）和[1,1′-

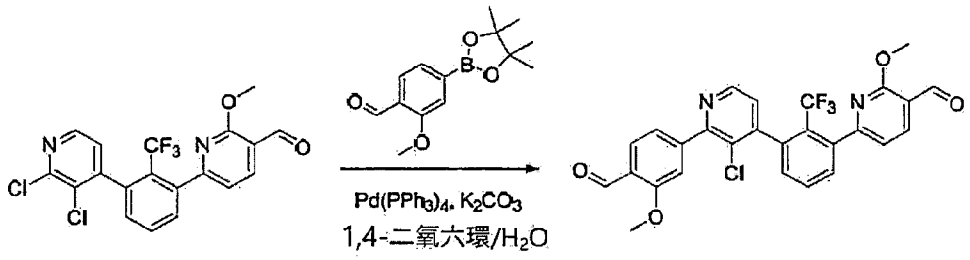
雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（2.04 g, 2.50 mmol），然後在 N_2 下於 95°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物與 1.0 g 規模的另一批料合併。將混合物過濾，濃縮濾液並通過正相 SiO_2 層析法（0-15% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 2-甲氧基-6-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)煙鹼醛（9 g, 88%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.31 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.80-7.67 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

(c) 6-(3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



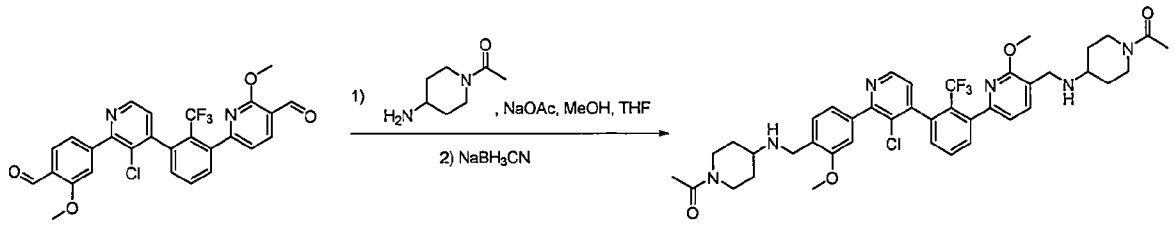
【0888】 向 2-甲氧基-6-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)煙鹼醛（3 g, 7.37 mmol）和 2,3-二氯-4-碘吡啶（1.01 g, 3.68 mmol）在 1,4-二氧六環/H_2O（5:1, 90 mL）中的混合物加入[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（0.24 g, 0.37 mmol）和磷酸鉀（2.35 g, 11 mmol），然後在 N_2 下於 95°C 下將混合物攪拌 2 小時。將混合物與 1.1 g 規模的另一批料合併。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（0-20% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的 6-(3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（1.6 g, 78%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.31 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 4.04 (s, 3H).

(d) 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0889】 向 6-(3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（1.5 g, 3.51 mmol）、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（1.38 g, 5.27 mmol）在 1,4-二氧六環/水（5:1, 24 mL）中的混合物加入碳酸鉀（1.46 g, 10.5 mmol）和四(三苯基膦)鈀(0)（0.40 g, 0.35mmol），然後在 N_2 下於 95°C 下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮以提供殘留物，其通過正相 SiO_2 層析法（0-50% EtOAc/石油醚）純化以提供呈黃色固體的 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（1.5 g, 79%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H).

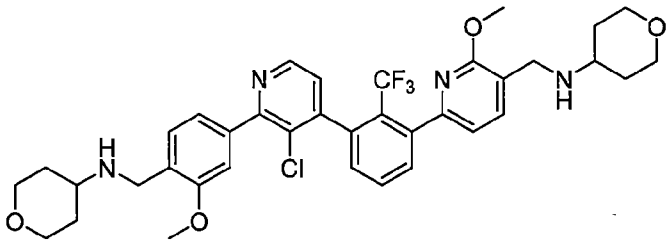
(e) 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



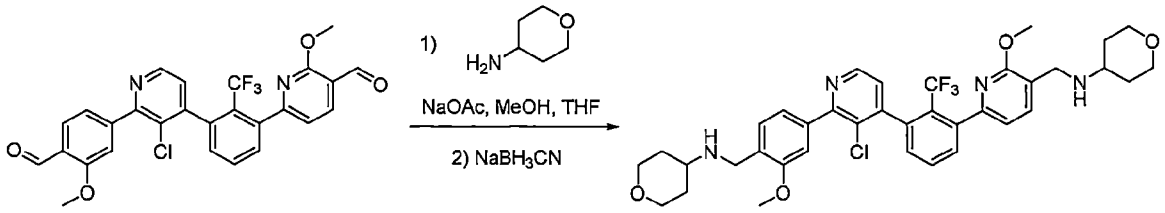
【0890】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（200 mg, 0.38 mmol）和 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮（162 mg, 1.14 mmol）在 MeOH/THF（1:1, 10 mL）中的混合物加入乙酸鈉（124 mg, 1.52 mmol）並在室溫下將混合

物攪拌 1 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（95.4 mg, 1.52 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（37.8 mg, 12%產率）。MS: *m/z* 實測值 779 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.68 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.48 (br s, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.65 (d, 1H) , 7.56 (d, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.41 (s, 1H) , 7.37 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.70-4.63 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.11-4.02 (m, 8H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.29-2.15 (m, 10H), 1.67-1.52 (m, 4H).

實施例 362: N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (529)



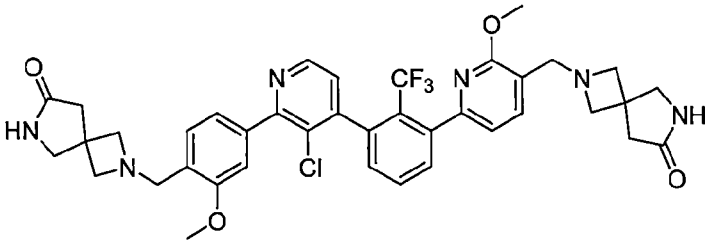
(a) N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺



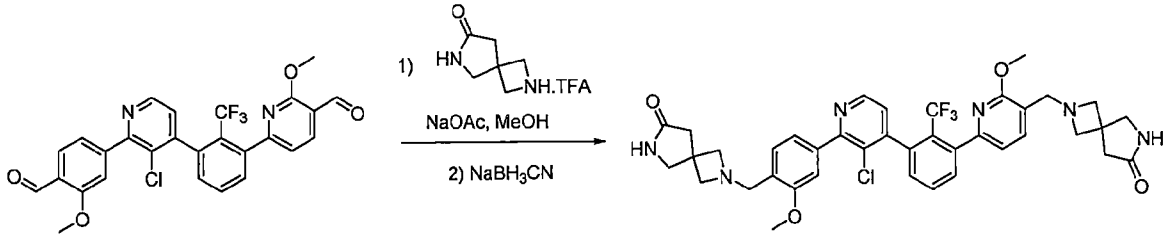
【0891】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 361, 步驟(d)）（200 mg,

0.38 mmol）和四氫-2H-哌喃-4-胺（115 mg, 1.14 mmol）在MeOH/THF（1:1, 10 mL）中的混合物加入乙酸鈉（124 mg, 1.52 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（95.4 mg, 1.52 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。然後濃縮混合物並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺（54.8 mg, 19%產率）。MS: *m/z* 實測值 697 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.89 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.09-4.01 (m, 10H), 3.51-3.45 (m, 4H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 4H).

實施例 363: 2-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (576)



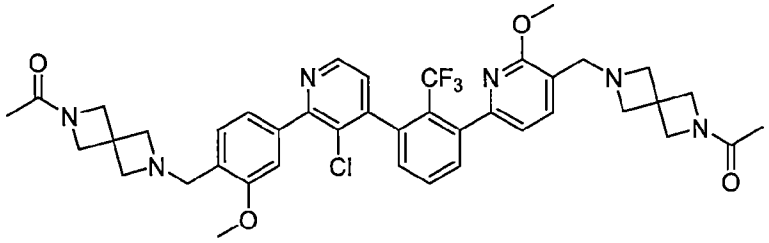
(a) 2-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



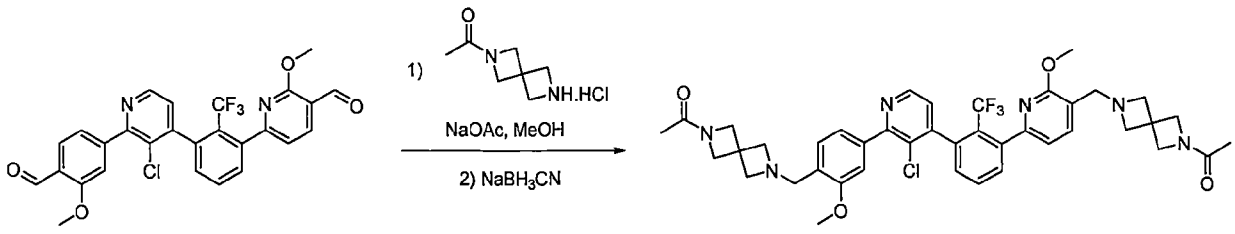
【0892】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-

(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 361, 步驟(d)）（100 mg, 190 umol)在 MeOH(2 mL)中的溶液加入乙酸鈉(93 mg, 1.14 mmol)和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮三氟乙酸鹽（228 mg, 949 umol）並在室溫下將溶液攪拌 12 小時。然後加入氰基硼氫化鈉(36 mg, 569 umol)並在室溫下將溶液攪拌 1 小時。然後在減壓下濃縮反應混合物並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體(甲酸鹽)的 2-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（25.1 mg, 16 產率）。MS: *m/z* 實測值 747 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.37 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 3H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.15-7.14 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.08 (br s, 4H), 3.98 (m, 8H), 3.75 (s, 4H), 3.65 (br d, 4H), 2.70 (s, 2H), 2.64 (s, 2H).

實施例 364: 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (577)

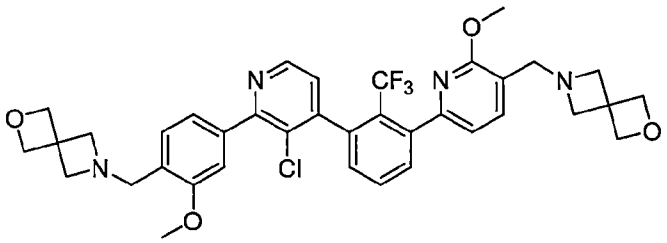


(a) 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮

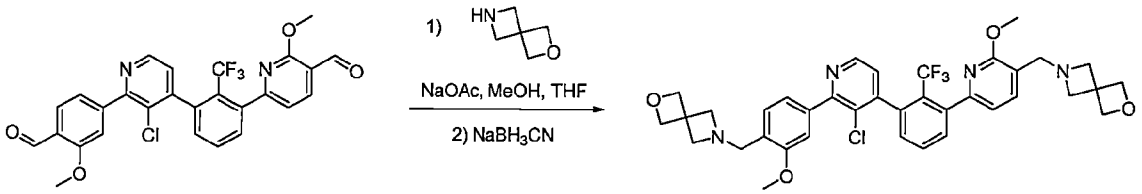


【0893】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 361, 步驟(d)）（90 mg, 171 umol）在 MeOH（2 mL）中的溶液加入乙酸鈉（56 mg, 683 umol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮鹽酸鹽（91 mg, 512 umol）並在室溫下將溶液攪拌 12 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（2 mg, 342 umol）並在室溫下將溶液攪拌 1 小時。然後在減壓下濃縮反應並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（23.5 mg, 16%產率）。MS: *m/z* 實測值 775 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.52 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.62 (d, 1H), 8.46 (br s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.34 (d, 4H), 4.19 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.06 (d, 6H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 1.85 (s, 6H).

實施例 365: 6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷 (578)

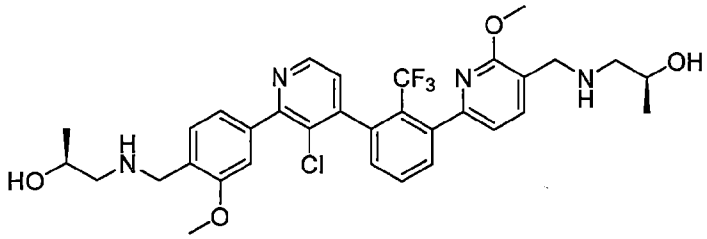


(a) 6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷

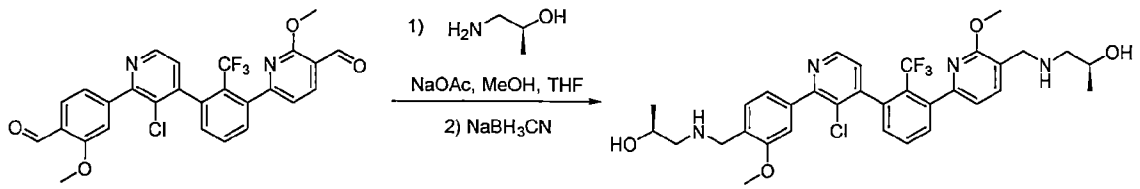


【0894】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 361, 步驟(d)）（0.1 g, 0.2 mmol）和 2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷（0.05 g, 0.47 mmol）在 THF/MeOH 混合物（1:1, 4 mL）中的溶液加入乙酸鈉（0.03 g, 0.38 mmol)並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。然後加入氰基硼氫化鈉(0.036 g, 0.57 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1hr。然後濃縮混合物並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷（23.3 mg, 98%產率）。MS: *m/z* 實測值 693 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.61 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.73 (br d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 4.79-4.78 (m, 8H), 4.12 (s, 2H), 4.02-3.97 (m, 10H), 3.82 (s, 2H), 3.73 (s, 4H).

實施例 366: (S)-1-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇 (580)

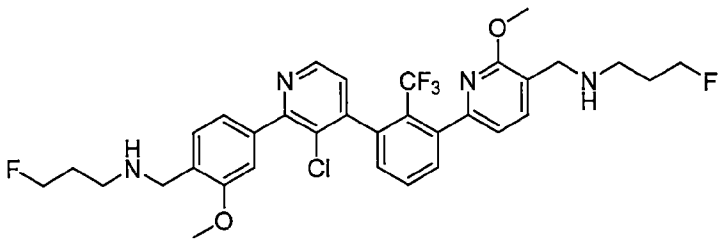


(a) (S)-1-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇

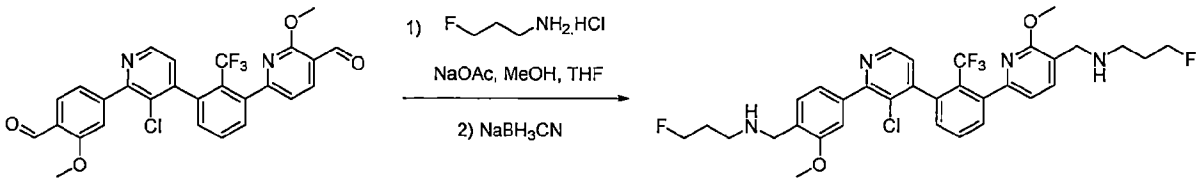


【0895】 在室溫下將 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 361, 步驟(d)）(100 mg, 189 umol）、(S)-1-胺基丙烷-2-醇（71 mg, 949 umol）和乙酸鈉（62 mg, 759 umol）在 MeOH/THF（1:1, 14 mL）中的混合物攪拌 1h。然後加入氰基硼氫化鈉（95 mg, 1.52 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-1-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇（31.9 mg, 24%產率）。MS: *m/z* 實測值 645 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.53 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.08-4.01 (m, 8H), 3.09-3.05 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 6H).

實施例 367: N-((6-(3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-氟丙烷-1-胺 (587)

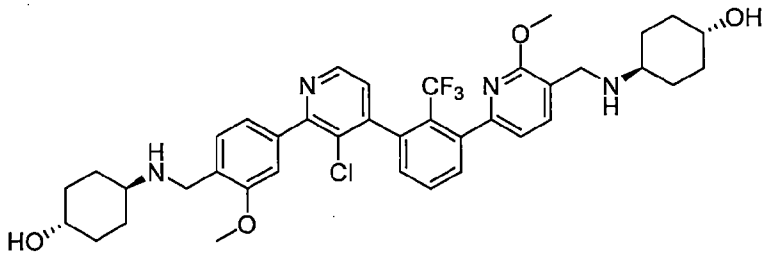


(a) N-((6-(3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-氟丙烷-1-胺

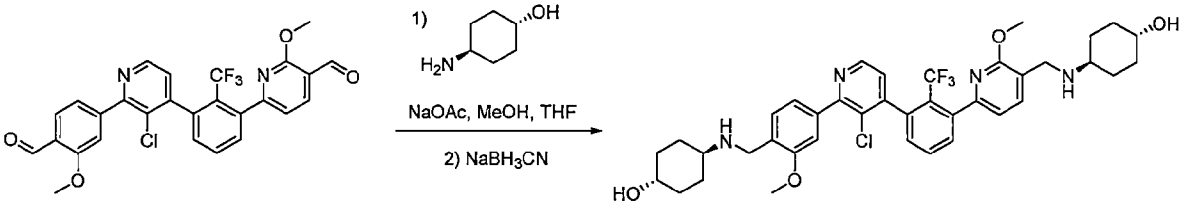


【0896】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 361, 步驟(d)）（95 mg, 180 umol）和 3-氟丙烷-1-胺鹽酸鹽（61 mg, 540 umol）在四氫呋喃/甲醇（1:1, 2 mL）中的混合物加入乙酸鈉（59 mg, 721 umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（45 mg, 721 umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 N-((6-(3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-氟丙烷-1-胺（42 mg, 31%產率）。MS: *m/z* 實測值 649 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.85 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.68-4.62 (m, 2H), 4.56-4.52 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.23-3.19 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 4H).

實施例 368: (1r,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇 (588)

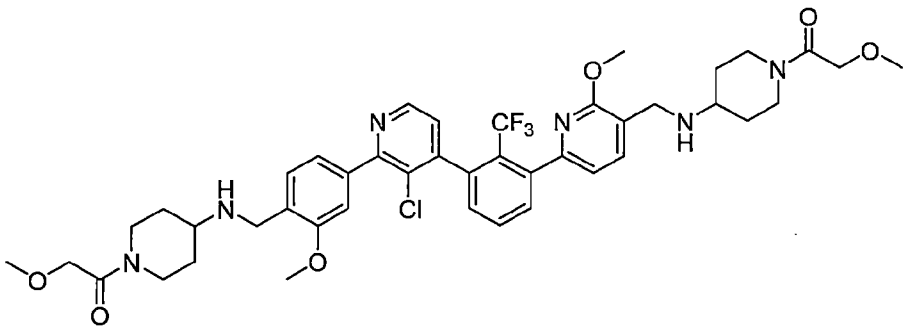


(a) (1r,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇

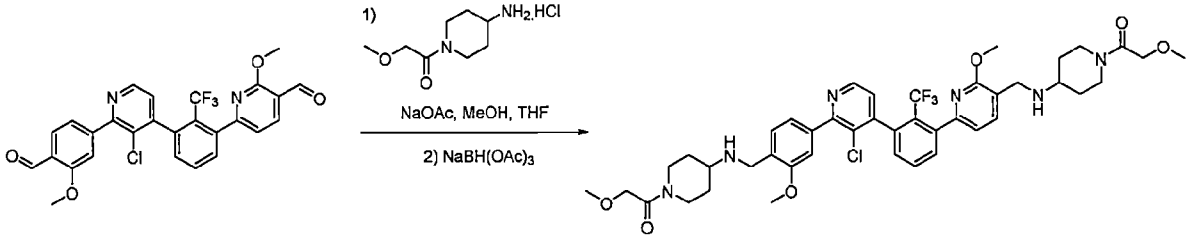


【0897】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 361, 步驟(d)）（95 mg, 180 umol）和(1r,4r)-4-胺基環己烷-1-醇（73 mg, 631 umol）在 THF/MeOH（1:1, 2 mL）中的混合物加入乙酸鈉（59 mg, 721 umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（45 mg, 721 umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(1r,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇（17 mg,12%產率）。MS: *m/z* 實測值 725 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.70 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.16-3.01 (m, 2H), 2.25-2.22 (m , 4H), 2.13-2.07 (m, 4H), 1.56-1.39 (m, 8H).

實施例 369: 1-(4-(((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮 (602)



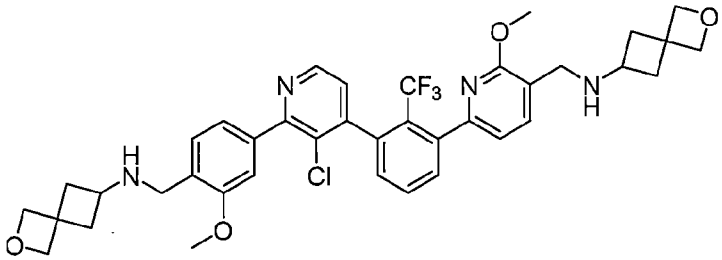
(a) 1-(4-(((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮



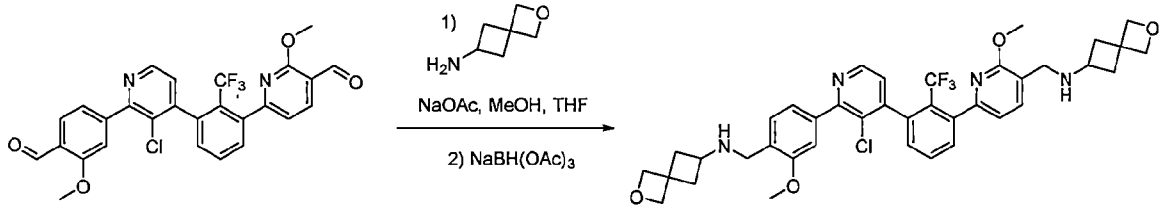
【0898】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 361, 步驟(d)）（150 mg, 0.284 mmol）和 1-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮鹽酸鹽（149 mg, 0.711 mmol）在甲醇/四氫呋喃（1:1, 6 mL）中的混合物加入乙酸鈉（140 mg, 1.71 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 11.5 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（362 mg, 1.71 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。然後將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮（37 mg, 15%產率）。MS: *m/z* 實測值 839 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.52 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.67-4.59 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 4.27-4.26 (m, 2H), 4.17-4.16 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.50-3.43 (m, 7H), 3.32-3.16 (m, 2H),

3.15-3.12 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 4H), 1.66-1.50 (m, 4H).

實施例 370: N-((6-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺 (604)



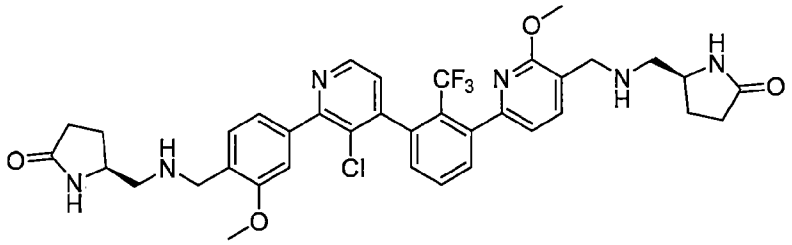
(a) N-((6-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺



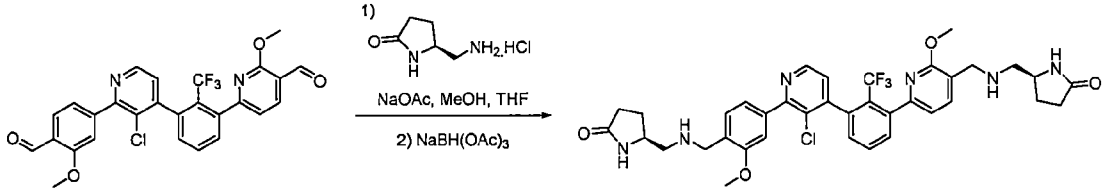
【0899】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 361, 步驟(d)）（0.1 g, 0.19 mmol）和 2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺（0.07 g, 0.47 mmol）在 THF/MeOH 混合物（1:1, 4 mL）中的混合物一次性加入乙酸鈉（0.09 g, 1.14 mmol）並在 N_2 氣氛下於室溫下將混合物攪拌 2 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（0.24 g, 1.14 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。然後濃縮混合物並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 N-((6-(3-(2-(4-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺（68.4 mg, 46%產率）。MS: *m/z* 實測值 721 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.72 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.52-7.49 (m,

3H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 4.75 (s, 4H), 4.65 (d, 4H), 4.14 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.01-4.01 (m, 5H), 3.70-3.50 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 4H), 2.42-2.30 (m, 4H).

實施例 371: (S)-5-((((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (610)



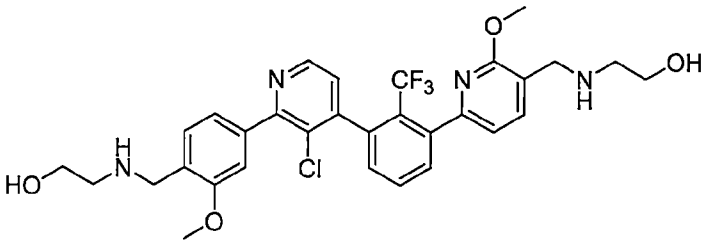
(a)(S)-5-((((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



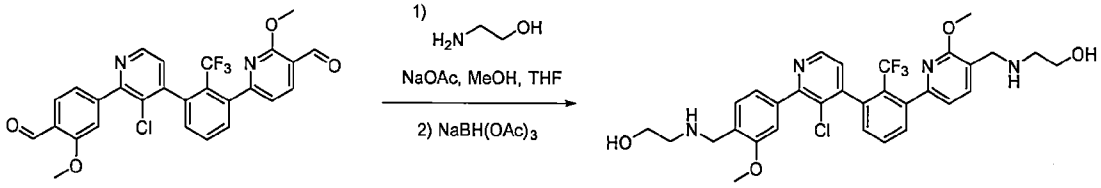
【0900】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 361, 步驟(d)）（100 mg, 189 umol）、(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸化物(86 mg, 569 umol)在 THF/MeOH(1:1, 8 mL)中的混合物加入乙酸鈉(62mg, 759 umol)並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉(161 mg, 759 umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 2.5 小時。然後濃縮混合物並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈黃色固體的（甲酸鹽）(S)-5-((((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（67.2 mg, 45%產率）。MS: *m/z* 實測值 723 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.46 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz,

甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.39 (br s), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 4.25-4.24 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 10H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.46-2.30 (m, 6H), 1.93-1.83 (m, 2H).

實施例 372: 2-(((6-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇 (612)



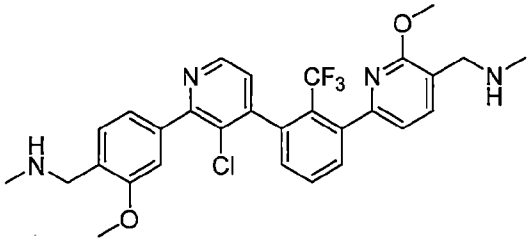
(a) 2-(((6-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇



【0901】 在 N_2 氣氛下向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(實施例 361, 步驟(d))(0.09 g, 0.17 mmol)和 2-胺基乙醇(0.05 g, 0.85 mmol)在 THF/甲醇混合物(4:3,3.5 mL)中的混合物一次性加入乙酸鈉(0.08 g, 1.02 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.22 g, 1.02 mmol)並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物與 10 mg 規模的另一批料合併。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供作為粉色固體的 2-(((6-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇(22.2 mg, 21%產率)。MS: *m/z* 實測值 617 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.33 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): 8.62 (d, 1H), 7.81-7.45 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.47-7.41 (m,

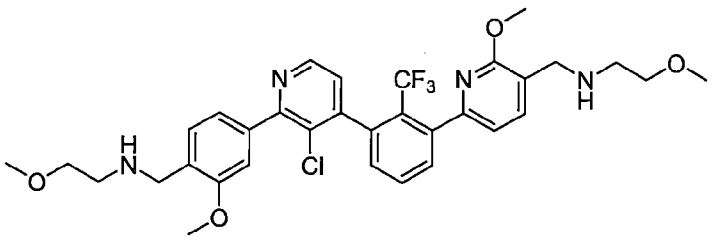
3H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.73-3.70 (m, 4H), 2.79-2.76 (m, 4H).

實施例 373: 1-(6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺 (613)



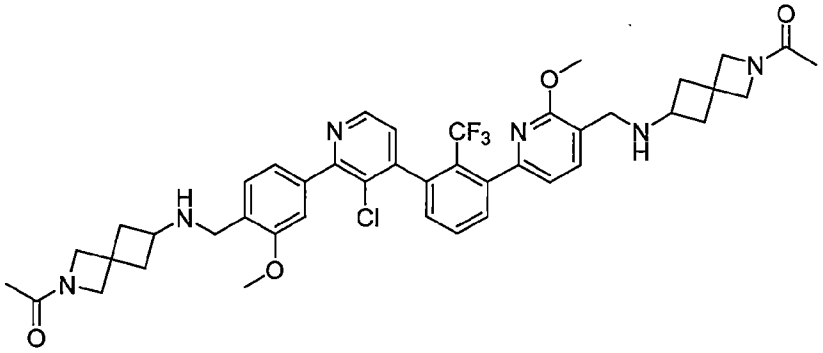
【0902】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 361, 步驟(d)） (100 mg, 0.19 mmol）和甲胺鹽酸化物（38.4 mg, 0.569 mmol）在甲醇/THF（1:1, 3 ml）中的混合物加入乙酸鈉 (108 mg, 1.33 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 3.5 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（160 mg, 0.76 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺（35 mg, 30% 產率）。MS: *m/z* 實測值 557 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.55 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.55 (brs, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.76-2.74 (m, 6H).

實施例 374: N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基乙烷-1-胺 (614)

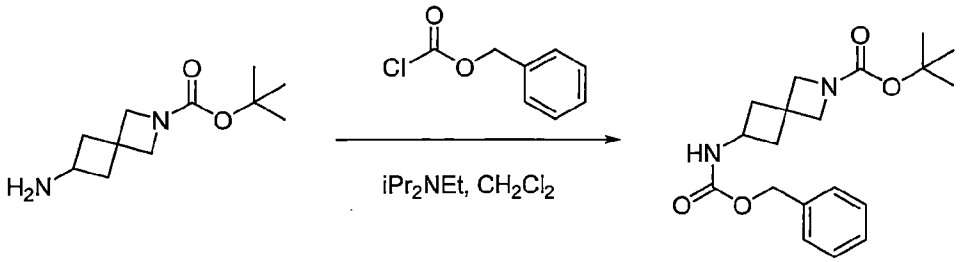


【0903】 向 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 361, 步驟(d)）（100 mg, 0.189 mmol）和 2-甲氧基乙烷-1-胺（42.7 mg, 0.569 mmol）在甲醇（1.5 mL）和 THF（1.5 mL）中的混合物加入乙酸鈉（62.2 mg, 0.759 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 4 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（47.7 mg, 0.759 mmol）並在 N_2 於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基乙烷-1-胺（26 mg,19%產率）。MS: *m/z* 實測值 645 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.85 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 8.57 (brs, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.62-3.56 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.01-3.00 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H).

實施例 375: 1-(6-(((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (651)

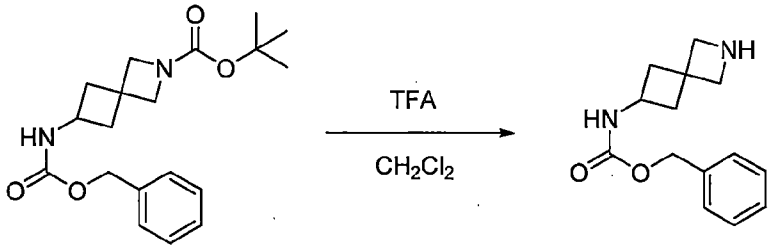


(a) 6-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯



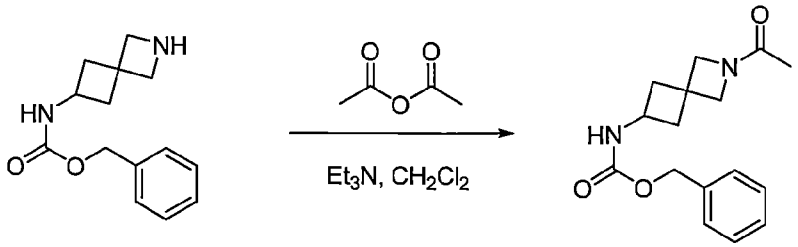
【0904】 向 6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯(1 g, 4.71 mmol）和氯甲酸苄酯（1.21 g, 7.07 mmol）在二氯甲烷（15 mL）中的混合物加入 N,N-二異丙基乙胺（1.8 g, 14.1 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 2 小時。加入水(10 mL)並用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（22-25%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的 6-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯（1.4 g, 粗製的）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.51-7.49 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 5H), 4.94 (s, 2H), 3.80-3.78 (m, 3H), 3.76-3.68 (m, 2H), 2.36-3.34 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

(b) (2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基甲酸苄酯



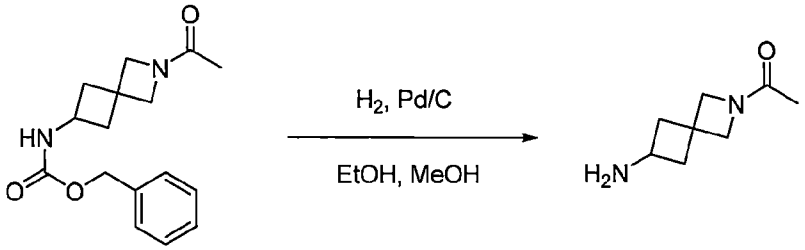
【0905】 向 6-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯（1 g, 2.89 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中的溶液加入三氟乙酸（5.56 ml, 75.0 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾並濃縮以提供呈黃色油狀物的(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基甲酸苄酯（2 g, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 247 $[M+H]^+$。粗產物用於接下來的步驟而無需進一步純化。

(c) (2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基甲酸苄酯



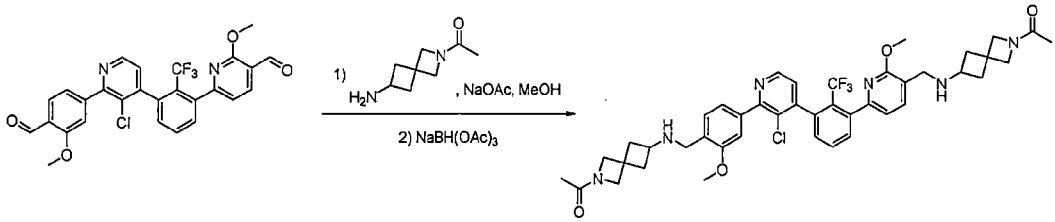
【0906】 向(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基甲酸苄酯（1.9 g, 8.00 mmol）和乙酸酐（1.2 g, 12.0 mmol）在二氯甲烷（20 mL）中的混合物加入三乙胺（2.4 g, 23.9 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 2 小時。將混合物過濾並濃縮以提供呈黃色油狀物的(2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基甲酸苄酯（900 mg, 粗製的）。粗產物用於接下來的步驟而無需進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.58-7.57 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 5.00 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.44-2.43 (m, 2H), 2.09-2.08 (m, 2H).

(d) 1-(6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮



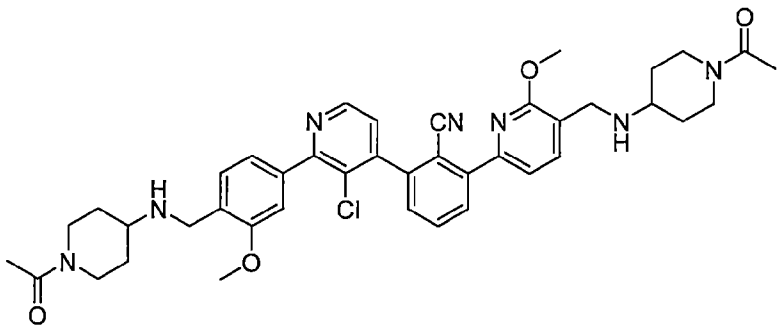
【0907】 向(2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基甲酸苄酯（400 mg, 1.39 mmol）在乙醇/甲醇（1:1, 10 mL）中的混合物加入碳載鈀 (10%, 1.00 g），然後在氫氣（50 psi）下於 80°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物過濾並濃縮以提供作為白色油的 1-(6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（200 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 155 $[M+H]^+$。粗產物用於接下來的步驟而無需進一步純化。

(e) 1-(6-(((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮

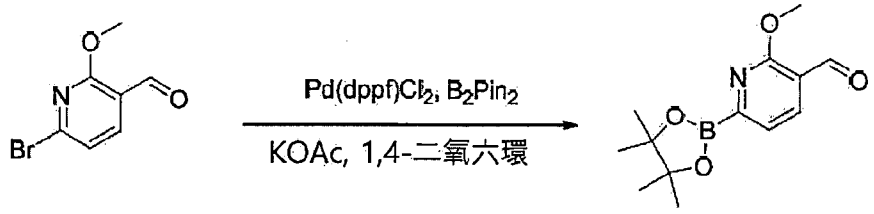


【0908】 向 1-(6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（105 mg, 0.68 mmol)和 6-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 361, 步驟(d)）（120 mg, 0.23 mmol）在甲醇（5 mL）中的混合物加入乙酸鈉（112 mg, 1.37 mmol），然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 11.5 小時。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（289 mg, 1.37 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(6-(((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（31 mg, 16%產率）。MS: *m/z* 實測值 803 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.57 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.45 (brs, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.52-7.35 (m, 5H), 7.18 (d, 1H), 4.28 (d, 2H), 4.20-4.15 (m, 4H), 4.05-3.93 (m, 10H), 3.96 (d, 2H), 3.77-3.59 (m, 2H), 2.70-2.67 (m, 4H), 2.42-2.28 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

實施例 376: 2-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-6-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈 (615)

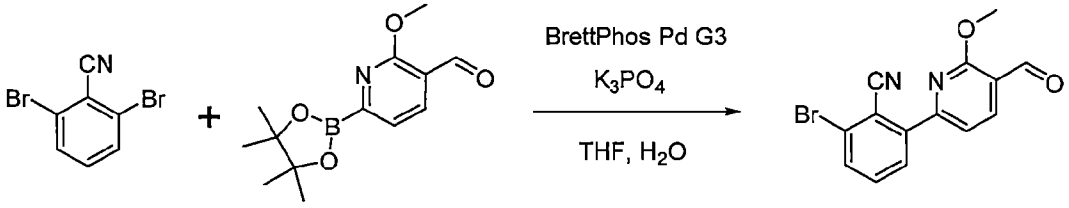


(a) 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)煙鹼醛



【0909】 向 6-溴-2-甲氧基煙鹼醛（50 g, 291 mmol）在 1,4-二氧六環（1 L）中的溶液加入雙(頻哪醇合)二硼烷（81.4 g, 320 mmol）、乙酸鉀（80 g, 815 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（9.52 g, 11.6 mmol），並在 N_2 下於 95°C 下將混合物攪拌 3 小時。使反應混合物冷卻至室溫並通過 CELITE®過濾混合物。濃縮濾液，並將殘留物溶解在石油醚/乙酸乙酯混合物（2:1, 600 mL）中並攪拌 15 分鐘。將混合物過濾並真空濃縮濾液以提供作為黑色油（120 g, 86%純度）的 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)煙鹼醛（120 g, 86%純度）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.40 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 4.15 (s, 3H), 1.38 (s, 12H).

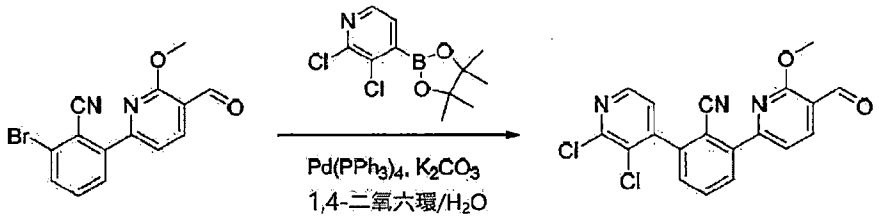
(b) 2-溴-6-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈



【0910】 向 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)煙鹼醛（1.5 g, 5.70 mmol, 86%純度）、2,6-二溴苄腈（1.93 g, 7.41 mmol）、和[(2-二-環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-

聯苯基)-2-(2'-胺基-1,1' -聯苯基)]鈀(II)甲磺酸酯（0.26 g, 0.29 mmol）在 THF（56 mL）中的混合物加入水（14 mL）中的磷酸鉀（2.42 g, 11.4 mmol），然後在 N_2 下於 80°C 下將混合物攪拌 12 小時。使反應混合物（3 個批料）冷卻至室溫並在減壓下濃縮反應混合物以去除 THF。向殘留物中加入水並用乙酸乙酯（3 x 10 mL）萃取混合物。用水（3 x 5 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈黃色固體的 2-溴-6-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈（2.4 g, 34%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.29 (s, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.77 (t, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 4.15 (s, 3 H).

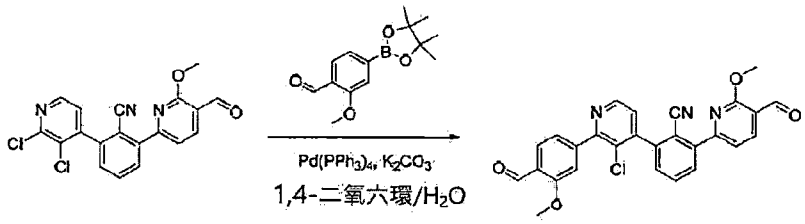
(c) 2-(2,3-二氯吡啶-4-基)-6-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈



【0911】 向 2-溴-6-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈（0.3 g, 0.95 mmol）和 2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶（0.52 g, 1.89 mmol）在 1,4-二氧六環/水（5:1, 12 mL）中的混合物加入碳酸鉀（0.4 g, 2.84 mmol）和四(三苯基膦)鈀(0)（0.11 g, 0.95 mol），然後在 N_2 下於 95°C 下將混合物攪拌 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，加入水（10 mL），並用乙酸乙酯（2 x 20 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-35%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 2-(2,3-二氯吡啶-4-基)-6-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈（300 mg, 82%產率）。MS: *m/z* 實測值 384 $[M+H]^+$.

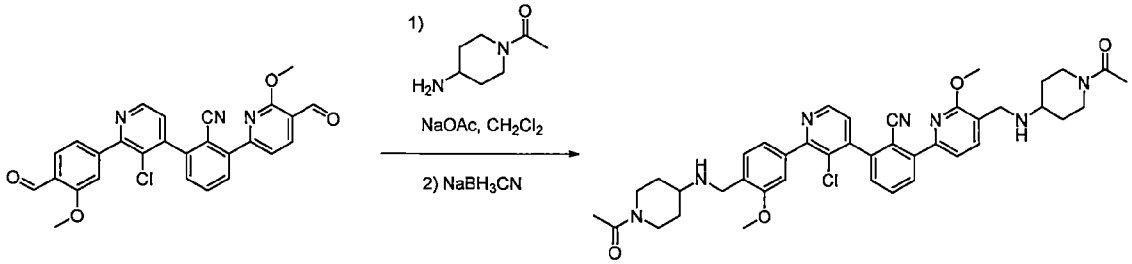
(d) 2-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-6-(5-甲醯基-6-甲

氧基吡啶-2-基)苄腈



【0912】 向2-(2,3-二氯吡啶-4-基)-6-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈（0.25 g, 0.65 mmol）和2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛(0.26 g, 0.98 mmol)在1,4-二氧六環/水(5:1, 12 mL）中的混合物加入碳酸鉀（0.27 g, 1.95 mmol）和四(三苯基膦)鈀(0)（75.2 mg, 65.07 μmol），然後在 N_2 下於95°C下將混合物攪拌2小時。使反應混合物冷卻至室溫，加入水（10 mL）並用乙酸乙酯（2 x 30 mL）萃取混合物。合併的有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-60%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體（130 mg）的產物。通過製備 TLC 進一步純化產物以提供呈白色固體的 2-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-6-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈（40 mg, 22%產率）。MS: *m/z* 實測值 484 $[M+H]^+$.

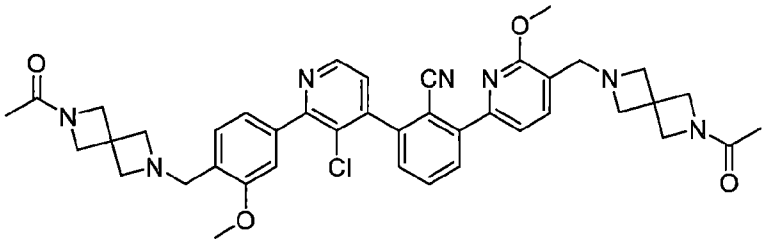
(e) 2-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-6-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈



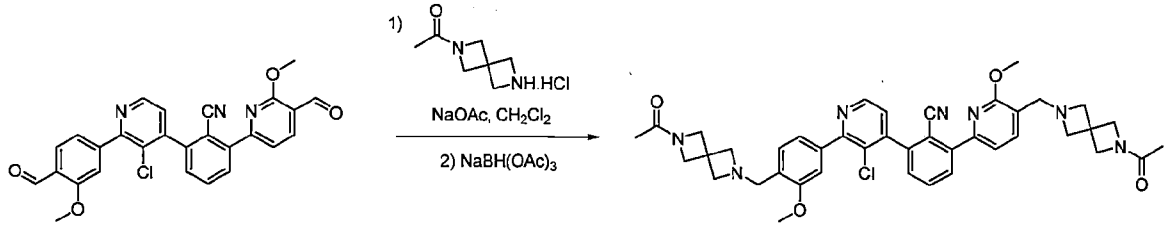
【0913】 在 N_2 下於室溫下將2-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-6-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈（35 mg, 72.33 μmol）、1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮（38.7 mg, 0.22 mmol）和乙

酸鈉（35.6 mg, 0.43 mmol）在二氯甲烷（2 mL）中的混合物攪拌 3 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（13.6 mg, 0.22 mmol），並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。通過逆相 HPLC 純化反應混合物以提供呈白色固體的 2-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-6-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈（7.3 mg, 13%產率）。MS: *m/z* 實測值 736 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.50 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 4.51-4.44 (m, 2H), 4.1 (s, 3H), 3.98-3.89 (m, 7H), 3.87 (s, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 4H), 2.10 (s, 6H), 2.05-1.97 (m, 4H), 1.43-1.24 (m, 4H).

實施例 377: 2-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-6-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈 (636)



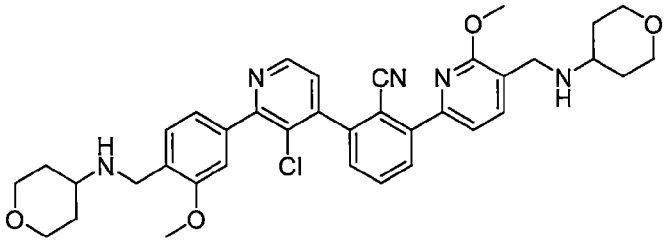
(a) 2-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-6-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈



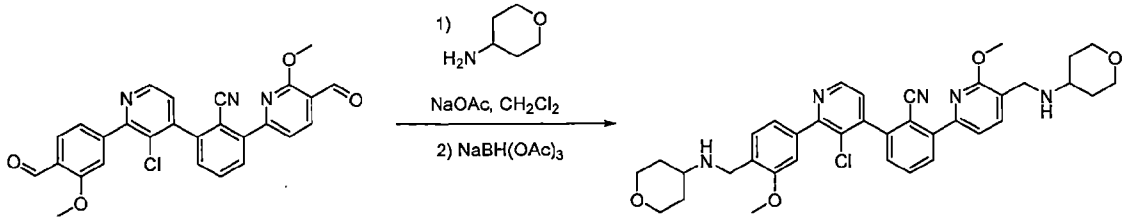
【0914】 向 2-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-6-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈（實施例 376, 步驟(d)）（70 mg, 145

umol)和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮鹽酸鹽(63.9 mg, 362 umol)在二氯甲烷(5 mL)中的混合物加入乙酸鈉(59.3 mg, 723 umol),然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 12 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉(92 mg, 434 umol)並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體(甲酸鹽)的 2-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-6-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈(15.1 mg, 13%產率)。MS: *m/z* 實測值 732. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.73 (d, 1H), 8.42 (br s, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.20 (s, 4H), 4.15-4.11 (m, 7H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.82 (s, 4H), 1.86 (s, 6H).

實施例 378: 2-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-6-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苄腈 (652)



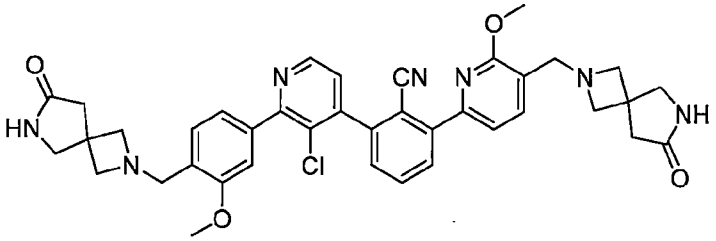
(a) 2-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-6-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苄腈



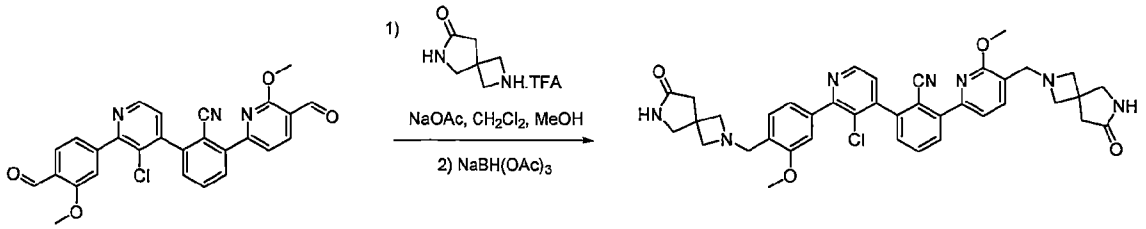
【0915】 向 2-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-6-(5-

甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈（實施例 376, 步驟(d)）（60 mg, 124 umol）和四氫哌喃-4-胺（37.6 mg, 372 umol）在二氯甲烷（5 mL）中的混合物加入乙酸鈉（50.8 mg, 620 umol），然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 12 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（78.8 mg, 372 umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 2-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-6-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苄腈（6.3 mg, 7%產率）。MS: *m/z* 實測值 654 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.58 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.73 (d, 1H), 8.53 (br s, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.12-4.01 (m, 9H), 3.56-3.43 (m, 5H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 4H), 1.77-1.60 (m, 4H).

實施例 379: 2-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-6-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苄腈 (653)

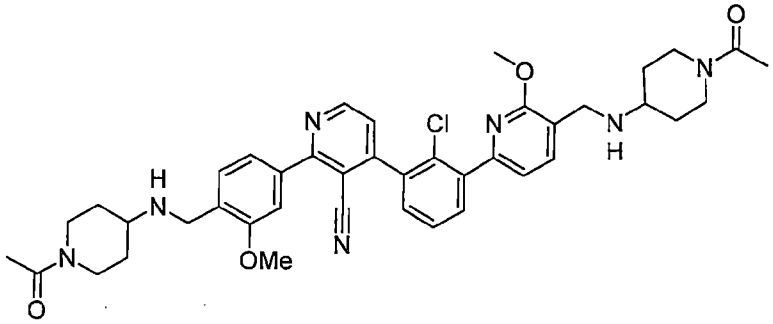


(a) 2-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-6-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苄腈

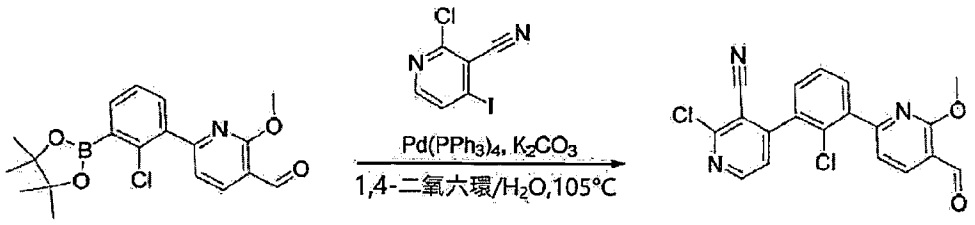


【0916】 向 2-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-6-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈（實施例 376, 步驟(d)）（60 mg, 0.12 mmol）、2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮三氟乙酸鹽（238 mg, 0.99 mmol）在二氯甲烷/甲醇（2:1, 7.5 mL）中的混合物加入乙酸鈉 (102 mg, 1.24 mmol），然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 12 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（78.8 mg, 0.37 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 2-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-6-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苄腈（6.4 mg, 6%產率）。MS: *m/z* 實測值 704 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.20 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.73 (d, 1H), 8.41 (br s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.02 (s, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.62-3.60 (m, 6H), 2.70 (s, 2H), 2.63 (s, 2H).

實施例 380: 2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)菸鹼甲腈 (404)

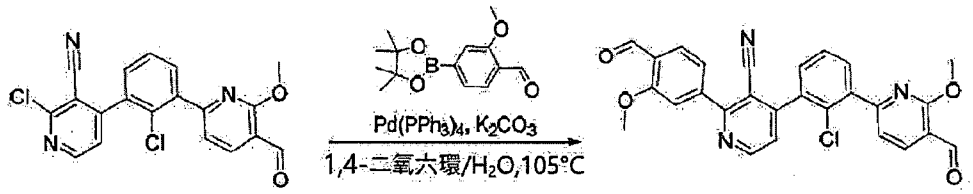


(a) 2-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)菸鹼甲腈



【0917】 將四(三苯基膦)鈀(0)（31 mg, 0.03 mmol）、碳酸鉀（55 mg, 0.40 mmol）、2-氯-4-碘菸鹼甲腈（46 mg, 0.17 mmol）、和 6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（50 mg, 0.13 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中，然後在 110℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-40% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色油狀物的 2-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)菸鹼甲腈（49 mg, 95 %產率）。MS: *m/z* 實測值 384, 386 $[M+H]^+$.

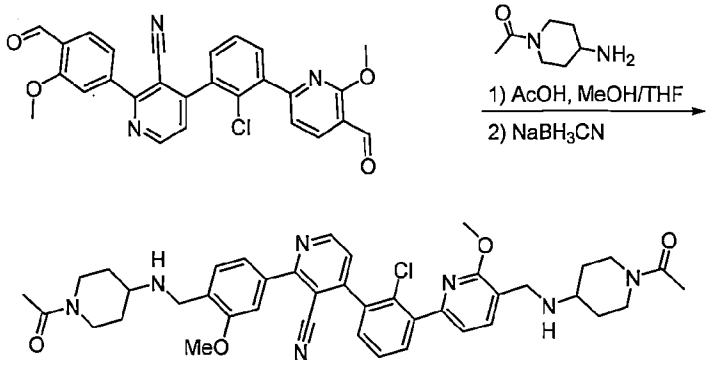
(b) 4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)菸鹼甲腈



【0918】 將四(三苯基膦)鈀(0)（30 mg, 0.03 mmol）、碳酸鉀（53 mg, 0.38 mmol）、2-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)菸鹼甲腈（49 mg, 0.13 mmol）、和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（50 mg, 0.19 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-100% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)菸鹼甲腈（31 mg, 50 %產率）。

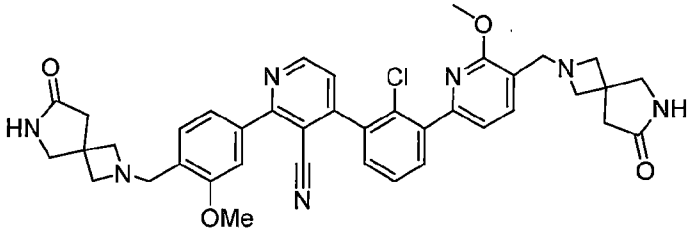
MS: *m/z* 實測值 484, 486 $[M+H]^+$。

(c) 2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)菸鹼甲腈



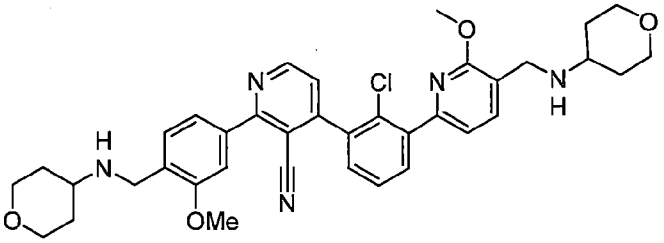
【0919】 將 4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-菸鹼甲腈（31 mg, 0.06 mmol）、乙酸（8 mg, 0.13 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（27 mg, 0.19 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（12 mg, 0.19 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（3 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)菸鹼甲腈（22 mg, 48 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 736, 739 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.04 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.93 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.56 (m, 6H), 7.28 (d, 1H), 4.47 (d, 2H), 4.02 (d, 3H), 3.98 (d, 5H), 3.92 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.93 – 2.76 (m, 2H), 2.69 (q, 2H), 2.10 (d, 6H), 2.03 (s, 4H), 1.45 – 1.26 (m, 4H).

實施例 381: 4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)菸鹼甲腈 (433)



【0920】 以與關於實施例 380 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-菸鹼甲腈並用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮製備 4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)菸鹼甲腈。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 704, 706 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.94 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 – 8.92 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.76 (t, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 3H), 7.57 – 7.51 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.03 – 4.00 (m, 3H), 3.99 (t, 3H), 3.93 (d, 6H), 3.66 (s, 4H), 3.63 (t, 2H), 3.61 (d, 2H), 2.67 (d, 2H), 2.62 (d, 2H).

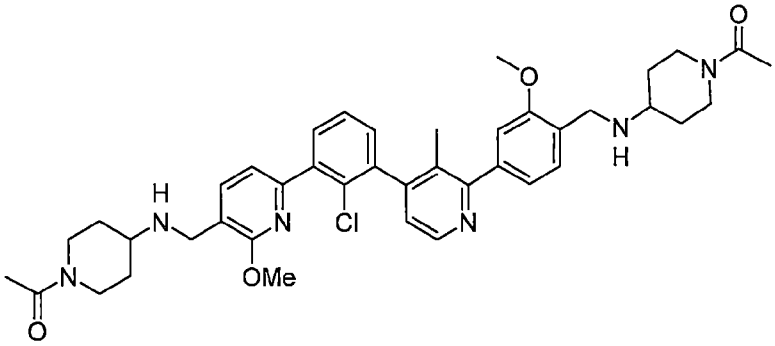
實施例 382: 4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)菸鹼甲腈 (434)



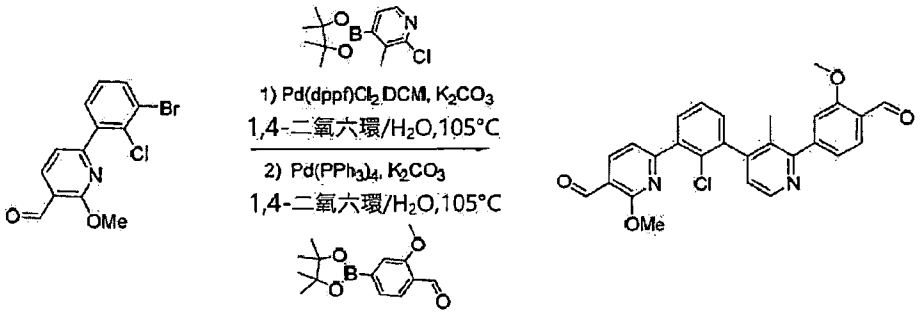
【0921】 以與關於實施例 380 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-2-(4-甲醯基

-3-甲氧基苯基)-菸鹼甲腈並用四氫哌喃-4-胺代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮製備 4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)菸鹼甲腈。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 654, 656 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.10 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.78 (dd, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 3H), 7.57 – 7.52 (m, 3H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.03 (t, 3H), 4.01 – 3.97 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 3.43 (t, 4H), 3.10 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.05 – 1.91 (m, 4H), 1.67 – 1.46 (m, 4H).

實施例 383: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (271)



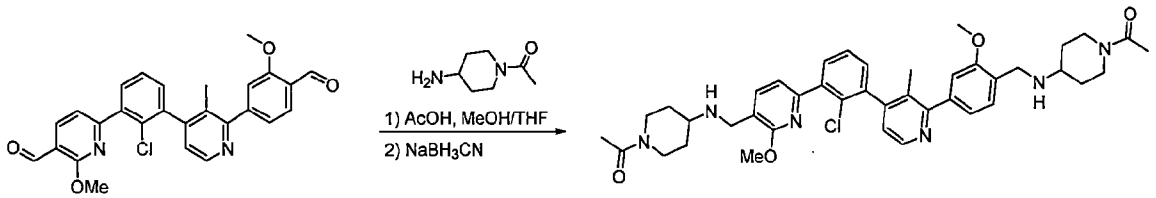
(a) 6-(2-氯-3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0922】 將 2-氯-3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-

基)吡啶(100 mg, 0.39 mmol）、6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（155 mg, 0.47 mmol）、[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（32 mg, 0.04 mmol）、和碳酸鉀（136 mg, 0.99 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 2 小時。LC/MS 顯示完全轉化成了中間物 6-(2-氯-3-(2-氯-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛。向反應混合物加入 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（145 mg, 0.55 mmol）並在 105℃下將所得的溶液再攪拌 18 小時。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-50% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供黃色薄膜的 6-(2-氯-3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（30 mg, 16 %產率）。MS: *m/z* 實測值 473 $[M+H]^+$.

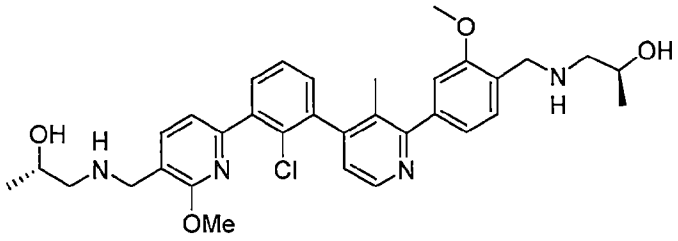
(b) 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【0923】 將 6-(2-氯-3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（10 mg, 0.02 mmol）、乙酸（3 mg, 0.04 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（12 mg, 0.08 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（5 mg, 0.08 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡

啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（8 mg, 54 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 725, 727 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.01 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.54 (dd, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.63 (t, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.06 (s, 5H), 3.98 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 3.17 (d, 3H), 2.67 (d, 2H), 2.20 (d, 4H), 2.14 – 2.07 (m, 9H), 1.74 – 1.30 (m, 4H).

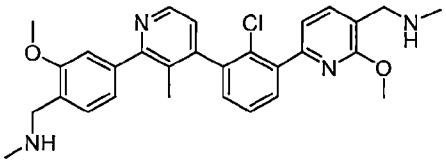
實施例 384: (S)-1-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-甲基)-胺基)丙烷-2-醇 (274)



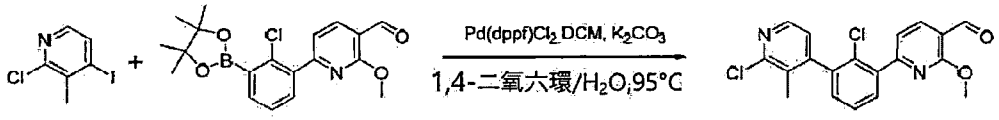
【0924】 以與關於實施例 383 描述的相同的方式，在步驟(b)中利用中間物 6-(2-氯-3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用(S)-1-胺基丙烷-2-醇代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)-乙烷酮製備(S)-1-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-甲基)-胺基)丙烷-2-醇。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 591, 593 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.98 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.53 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.06 (d, 5H), 3.98 (s, 3H), 3.04 (t, 2H), 2.84 (q, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.22 (d, 6H).

實施例 385. 1-(6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)-3-甲

基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺 (334)

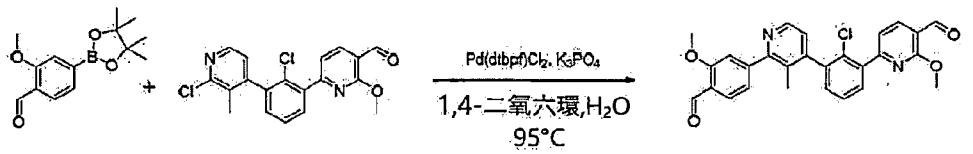


(a) 6-(2-氯-3-(2-氯-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0925】 向 6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（6 g, 16.1 mmol）和 2-氯-4-碘-3-甲基吡啶（4.07 g, 16.1 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（10:1, 120 mL）中的溶液加入碳酸鉀（6.66 g, 48.2 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.39 g, 0.48 mmol）並在 95°C 下將混合物攪拌 4 小時。將反應過濾，濃縮並用水（50 mL）稀釋。用乙酸乙酯（2 x 40 mL）萃取水層。用無水硫酸鈉乾燥合併的有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-20%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供 6-(2-氯-3-(2-氯-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（4.7 g, 78%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 10.36 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

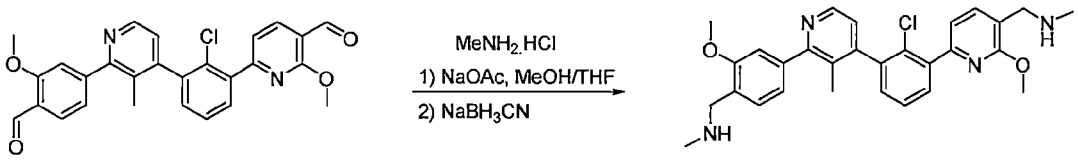
(b) 6-(2-氯-3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0926】 向 6-(2-氯-3-(2-氯-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（1.5 g, 4.02 mmol）和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（2.11 g, 8.04 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（10:1, 33 mL）中的溶液加入磷酸鉀（2.56 g, 12.1 mmol）和[1,1′-

雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（0.13 g, 0.2 mmol）並在 95°C 下將混合物攪拌 4 小時。將混合物濃縮，之後加入水（10mL）。用乙酸乙酯（2 x 15 mL）萃取水層。用無水硫酸鈉乾燥合併的有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供 6-(2-氯-3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.23 g, 12%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 10.41 (s, 2H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 5H), 3.86 (s, 6H), 1.97 (s, 3H).

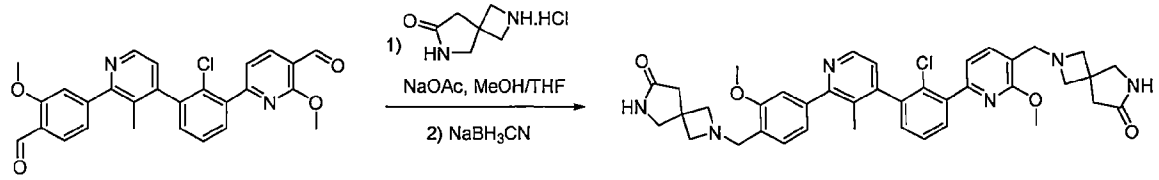
(c) 1-(6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺



【0927】 向 6-(2-氯-3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.17 g, 0.95 mmol）在甲醇（0.5 mL）和 THF（0.5 mL）中的混合物加入乙酸鈉（0.19 g, 2.28 mmol）和甲胺鹽酸化物。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。向混合物中加入氰基硼氫化鈉（0.096 g, 1.52 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。將混合物濃縮，並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺（25.4 mg, 9%產率）。MS: m/z 實測值 503 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.88 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) : δ 8.52 (d, 1H), 8.51 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.21 (s, 2H) , 4.08 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.11 (s, 3H).

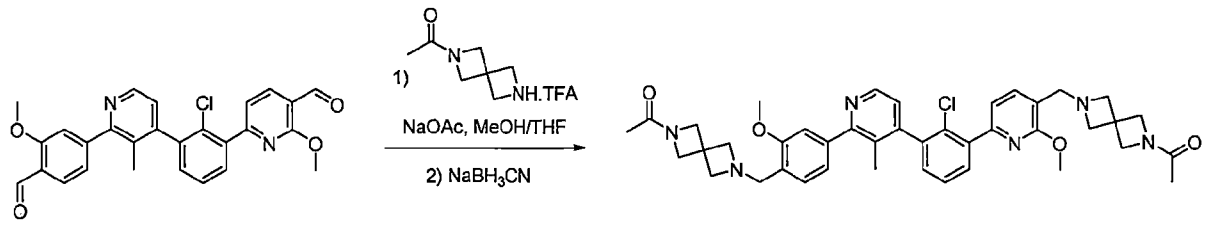
實施例 386: 2-((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺

[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (368)



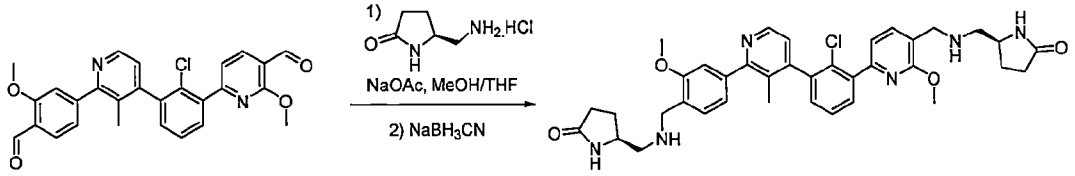
【0928】 向 6-(2-氯-3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 385, 步驟(b)）（0.15 g, 0.32 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮鹽酸鹽（0.11 g, 0.7 mmol）在 THF/MeOH 混合物（1:1, 1 mL）中的混合物加入乙酸鈉（0.16 g, 1.9 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。向混合物中加入氰基硼氫化鈉（0.08 g, 1.27 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮，並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈黃色固體（甲酸鹽）的 2-((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（47.5 mg, 16%產率）。MS: m/z 實測值 693 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.85 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.54 (d, 1H), 8.42 (br s, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.15 (s, 4H), 4.10 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (m, 4H), 3.68 (d, 4H), 2.73-2.68 (m, 4H), 2.13 (s, 3H).

實施例 387: 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (369)



【0929】 向 6-(2-氯-3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(實施例 385, 步驟(b))(0.1 g, 0.21 mmol)和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮三氟乙酸鹽(0.11 g, 0.42 mmol)在 THF/甲醇混合物(1:1, 4 mL)中的混合物加入乙酸鈉(0.1 g, 1.27 mmol)並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。向混合物中加入氰基硼氫化鈉(0.05 g, 0.85 mmol)並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體(甲酸鹽)的 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (48 mg, 25%產率)。MS: m/z 實測值 721 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.05 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.55 (d, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.37 (s, 4H), 4.26 (s, 4H), 4.16-4.10 (m, 6H), 4.03 (s, 3H), 4.00-3.97 (m, 7H), 2.13 (s, 3H), 1.87 (s, 6H).

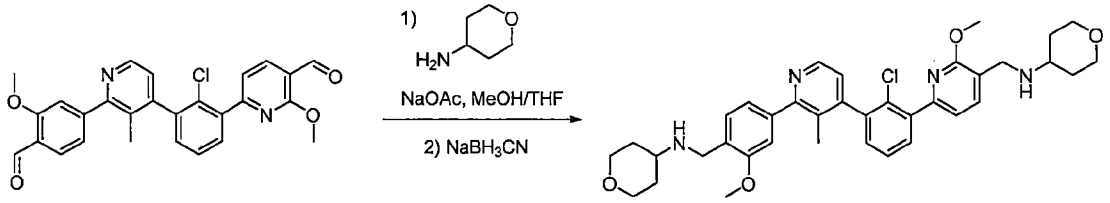
實施例 388: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (414)



【0930】 向 6-(2-氯-3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(實施例 385, 步驟(b))(0.18 g, 0.38 mmol)和(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(0.14 g, 0.95 mmol)在 THF/水混合物(1:3，4 mL)中的混合物加入乙酸鈉(0.19 g, 2.28 mmol)並在室溫下將混合物攪拌 2 小時。向混合物中加入氰基硼氫化

鈉（0.1 g, 1.52 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮，並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（27.5 mg, 10%產率）。MS: m/z 實測值 m/z: 669 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.87 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.53 (d, 1H), 8.35 (br s, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 4.04-3.98 (m, 9H), 3.93-3.92 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 2H).

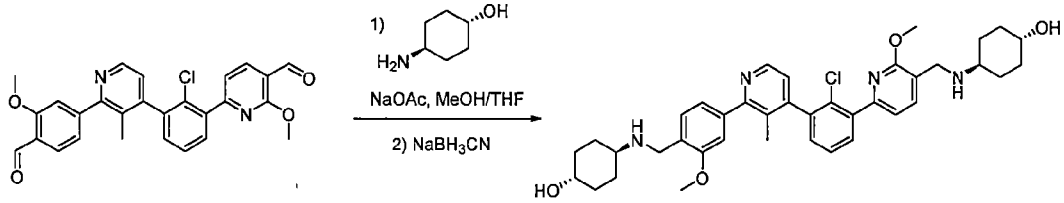
實施例 389: N-((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺



【0931】 向 6-(2-氯-3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 385, 步驟(b)）（0.11 g, 0.23 mmol）和四氫-2H-哌喃-4-胺（0.06 g, 0.58 mmol）在 THF/MeOH 混合物（1:1, 2 mL）中的混合物加入乙酸鈉（0.08 g, 0.93 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。加入氰基硼氫化鈉（0.07 g, 1.05 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮，並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 N-((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺（43.4 mg, 26%產率）。MS: m/z 實測值 643 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.18 min (方法 A). ^1H NMR

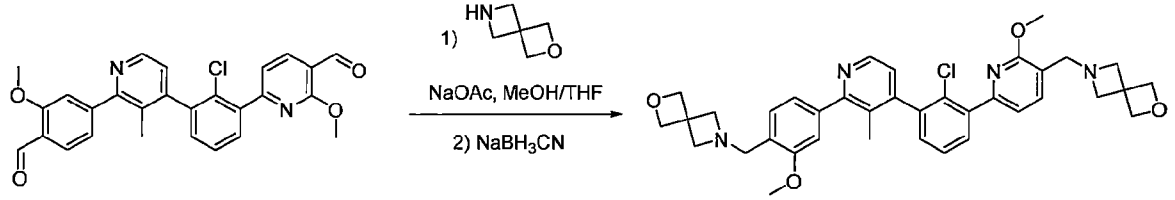
(400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.55 (d, 1H), 8.50 (br s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.09-4.04 (m, 7H), 4.01 (s, 3H), 3.51-3.42 (m, 6H), 2.14-2.08 (m, 7H), 1.76-1.67 (m, 4H).

實施例 390: (1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇 (463)



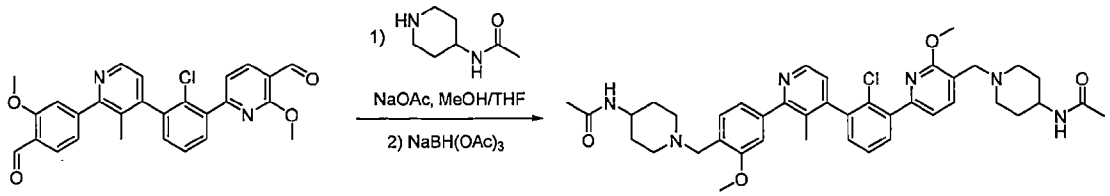
【0932】 向 6-(2-氯-3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(實施例 385, 步驟(b))(0.1 g, 0.21 mmol)和(1r,4r)-4-胺基環己醇（0.06 g, 0.49 mmol）在 THF/MeOH 混合物（1:1, 2 mL）中的混合物加入乙酸鈉（0.07 g, 0.85 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。加入氰基硼氫化鈉（0.06 g, 0.95 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮，並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇（31.6 mg, 19% 產率）。MS: m/z 實測值 m/z: 671 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.04 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.53 (d, 1H), 8.49 (br s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.23-2.20 (m, 4H), 2.11-2.03 (m, 7H), 1.58-1.49 (m, 4H), 1.41-1.32 (m, 4H).

實施例 391: 6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷 (464)



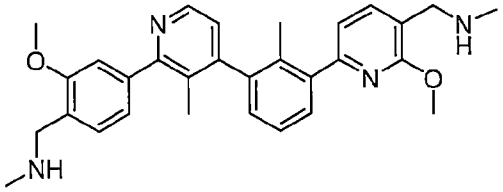
【0933】 向 6-(2-氯-3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 385, 步驟(b)）（0.11 g, 0.23 mmol）和 2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷（0.05 g, 0.53 mmol）在 THF/甲醇混合物（1:1, 1 mL）中的混合物加入乙酸鈉（0.08 g, 0.93 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。加入氰基硼氫化鈉（0.07 g, 1.05 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮，並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈黃色固體(甲酸鹽)的 6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷（13.5 mg, 8%產率）。MS: m/z 實測值 639 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.01 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.52 (d, 1H), 8.39 (br s, 2H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.78-4.74 (m, 8H), 4.32-4.23 (m, 6H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 10H), 3.70-3.67 (m, 1H), 2.11 (s, 3H).

實施例 392: N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺 (466)

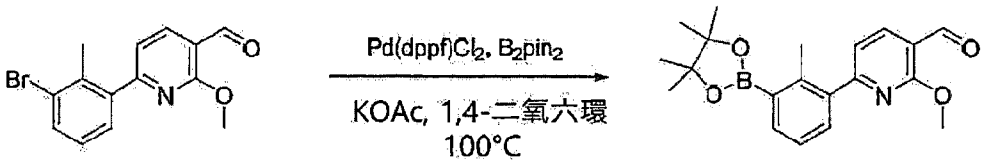


【0934】 向 6-(2-氯-3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(實施例 385, 步驟(b))(0.1 g, 0.21 mmol)和 N-(哌啶-4-基)乙醯胺(0.09 g, 0.63 mmol)在 THF/甲醇混合物(2:3, 5 mL)中的混合物加入乙酸鈉(0.07 g, 0.85 mmol)並在室溫下將混合物攪拌 8 小時。向混合物中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.22 g, 1.06 mmol)並在室溫下將混合物攪拌 8 小時。將混合物濃縮，並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈黃色固體(甲酸鹽)的 N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺(29.6 mg, 17%產率)。MS: m/z 實測值 725 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.03 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): 8.56 (d, 1H), 8.41 (br s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (m, 3H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.21-3.05 (m, 4H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 6H), 2.00-1.95 (m, 8H), 1.82-1.65 (m, 4H).

實施例 393: 1-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苯基)-N-甲基甲胺 (362)

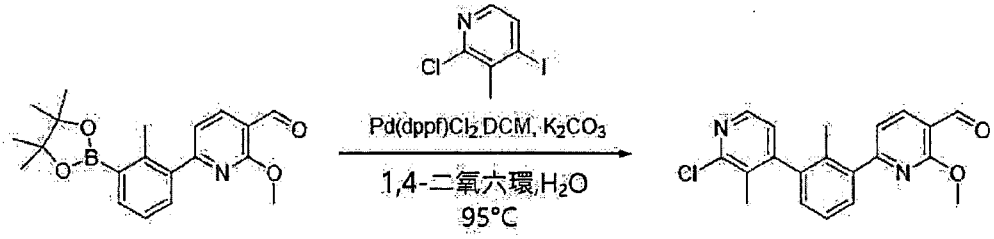


(a) 2-甲氧基-6-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)煙鹼醛



【0935】 將 6-(3-溴-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 344, 步驟(b)）（1.95 g, 6.37 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（3.23 g, 12.74 mmol）、乙酸鉀（1.88 g, 19.11 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（466 mg, 637 umol）在 1,4-二氧六環（30 mL）中的混合物脫氣並用 N_2 吹掃三次，然後在 N_2 氣氛下於 100°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物與 50 mg 規模的另一批料合併。通過加入水（30 mL）使反應混合物猝滅並用乙酸乙酯（3 x 25 mL）萃取。用飽和水性鹽水溶液（2 x 20 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-20%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 2-甲氧基-6-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)煙鹼醛（1.9 g, 84%產率）。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 10.42 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.38 (s, 12H), 1.27 (s, 9H).

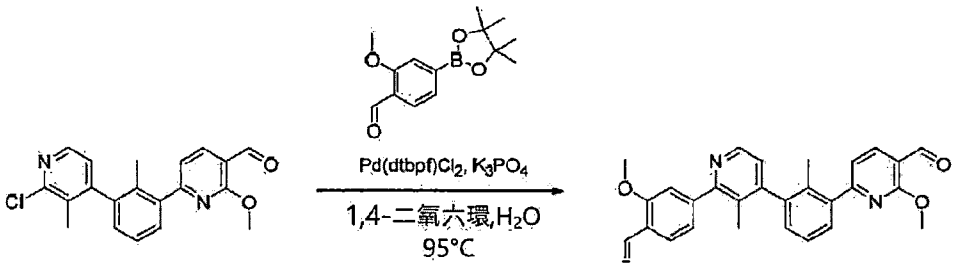
(b) 6-(3-(2-氯-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0936】 將 2-甲氧基-6-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)煙鹼醛（1.9 g, 5.38 mmol）、2-氯-4-碘-3-甲基吡啶（2.73 g, 10.76 mmol）、碳酸鉀（2.23 g, 16.14 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（439 mg, 538 umol）在 1,4-二氧六環/水（10:1, 33 mL）中的混合物脫氣並用 N_2 吹掃三次，然後在 N_2 氣氛下於 95°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物

與 50 mg 規模的另一批料合併。通過加入水（30 mL）使反應混合物猝滅並用乙酸乙酯（3 x 25 mL）萃取。用飽和水性鹽水溶液（2 x 20 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（10-50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的 6-(3-(2-氯-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（1 g, 52%產率）。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 10.43 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

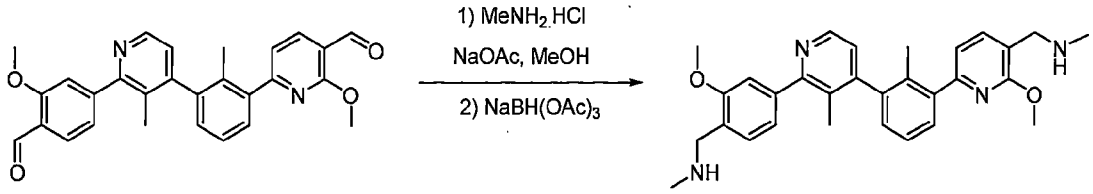
(c) 6-(3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0937】 將 6-(3-(2-氯-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.95 g, 2.69 mmol）、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（1.76 g, 6.73 mmol）、磷酸鉀（1.71 g, 8.08 mmol）和[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（175.5 mg, 269 umol）在 1,4-二氧六環/水（10:1, 22 mL）中的混合物脫氣並用 N_2 吹掃三次，然後在 N_2 氣氛下於 95°C 下將混合物攪拌 2 小時。將混合物與 20 mg 規模的另一批料合併。通過加入水（30 mL）使反應混合物猝滅並用乙酸乙酯（3 x 25 mL）萃取。用飽和水性鹽水溶液（2 x 15 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（10-50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 6-(3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（1 g, 82%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.53 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.92 (d,

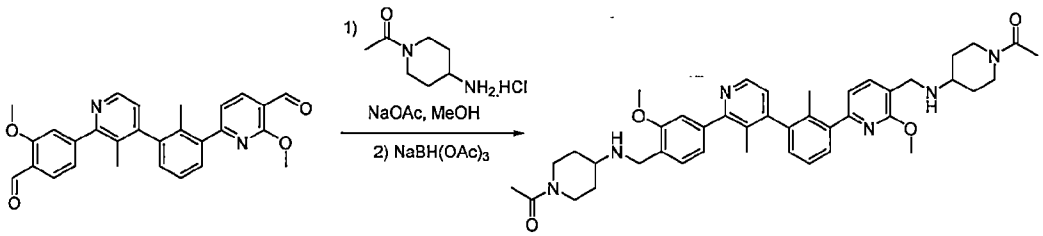
1H), 7.52 (dd, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 5H), 4.11 (s, 3H), 4.03 - 3.99 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

(d) 1-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苯基)-N-甲基甲胺



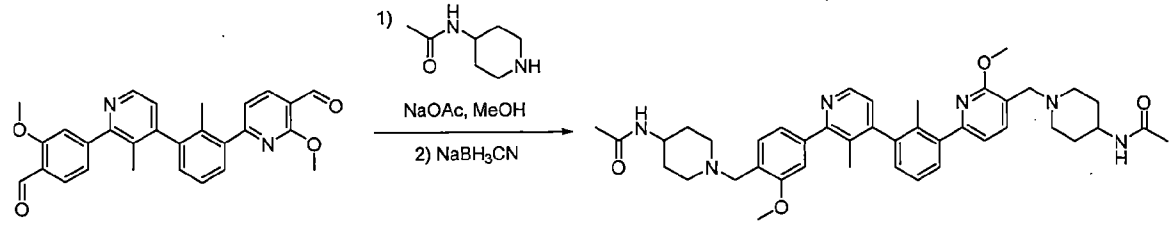
【0938】 向 6-(3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（150 mg, 331.5 umol）在 MeOH（5 mL）中的溶液加入甲胺鹽酸化物（68.5 mg, 994.5 umol）和乙酸鈉（108.8 mg, 1.33 mmol）並在室溫下將溶液攪拌 12 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（140.5 mg, 663 umol）並在 20°C 下將所得的溶液攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苯基)-N-甲基甲胺（24.2 mg, 15%產率）。MS: m/z 實測值 483.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.70 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.52 - 8.50 (m, 3H), 7.87 (d, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.74 (d, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

實施例 394: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (363)



【0939】 向 6-(3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 393, 步驟(c)）（150 mg, 331.5 umol）和作為鹽酸鹽的 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（177.7 mg, 994.5 umol）在甲醇（3 mL）中的溶液加入乙酸鈉（108.8 mg, 1.33 mmol）並在室溫下將溶液攪拌 12 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（70.3 mg, 331.5 umol）並在室溫下將溶液攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 （80 mg, 34%產率）。MS: m/z 實測值 705.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.02 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.51 - 8.49 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 4.68 - 4.62 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.08 - 4.05 (m, 5H), 3.99 (s, 3H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 4H), 2.14 (d, 9H), 2.07 (s, 3H), 1.70 - 1.45 (m, 4H).

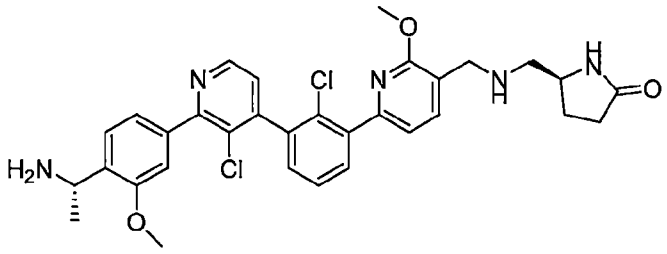
實施例 395: N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺 (461)



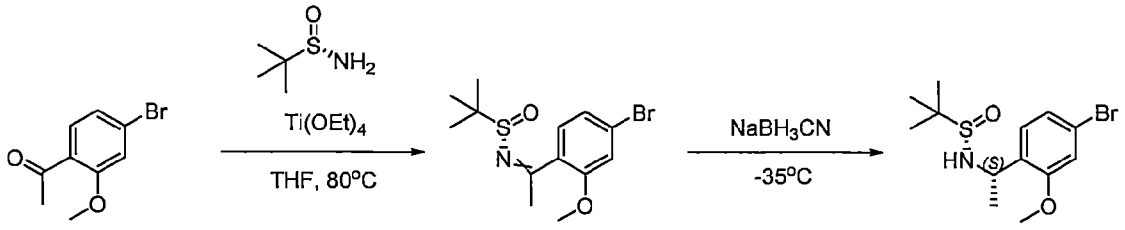
【0940】 向 6-(3-(2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-

2-甲基苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 393, 步驟(c)）（140 mg, 309.4 umol）和 N-(哌啶-4-基)乙醯胺（132 mg, 928 umol）在甲醇（10 mL）中的溶液加入乙酸鈉 (101.5 mg, 1.24 mmol）並在室溫下將溶液攪拌 12 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（77.8 mg, 1.24 mmol）並在室溫下將溶液攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺（51.7 mg, 22%產率）。MS: m/z 實測值 705.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.95 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.51 (d, 1H), 8.44 (br s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 4.01 (s, 5H), 3.97 (s, 3H), 3.92 - 3.79 (m, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.79 (br t, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 5H), 2.01 (d, 2H), 1.94 (d, 6H), 1.82 - 1.66 (m, 4H).

實施例 396: (S)-5-((((6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (335)



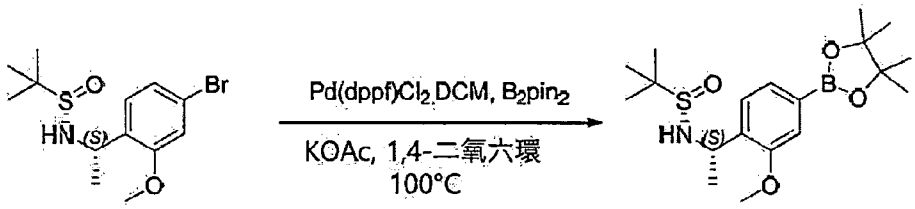
(a) (S)-N-((S)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0941】 在 N_2 下向 1-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙烷酮（0.2 g, 0.87 mmol）和(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（0.21 g, 1.75 mmol）在 THF

（10 mL）中的混合物一次性加入四乙氧基鈦(IV)（2 ml, 2.62 mmol）。在 80°C 下將混合物攪拌 48 小時以提供作為白色懸浮液的(S)-N-(1-(4-溴-2-甲氧基苯基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（MS: m/z 實測值 332 和 334 $[M+H]^+$）。使混合物冷卻至-35°C 並在 N_2 下一次性加入氰基硼氫化鈉（0.17 g, 4.37 mmol）。在-35°C 下將混合物攪拌 30 分鐘。將混合物與 0.5 g 規模的另一批料合併。然後加入水（50 mL）並用乙酸乙酯（2 x 25 mL）萃取合併的混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 25 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-30%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-N-((S)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（0.4 g, 2 個步驟 40%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (d, 1H), 1.38 (d,, 3H), 1.14 (s, 9H).

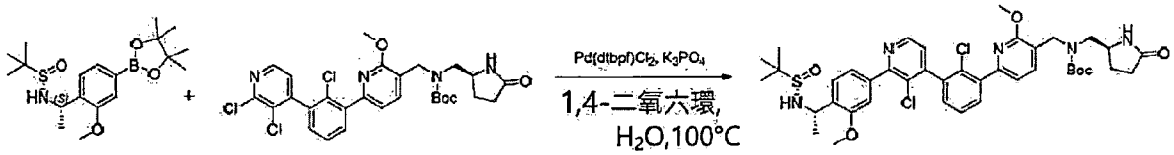
(b) (S)-N-((S)-1-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0942】 在 N_2 下向(S)-N-((S)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（0.3 g, 0.9 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼烷（0.46 g, 1.79 mmol）在 1,4-二氧六環（3 mL）中的混合物一次性加入[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.07 g, 0.09 mmol）和乙酸鉀（0.26 g, 2.69 mmol）並在 100°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（0-25%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的(S)-N-((S)-1-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（0.3 g, 66%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34 (d,

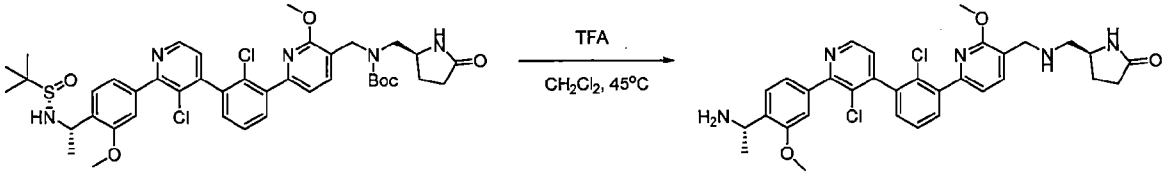
1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (d, 1H), 1.38 (d, 3H), 1.26 (s, 12H). 1.14 (s, 9H).

(c) ((6-(3-(2-(4-((S)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



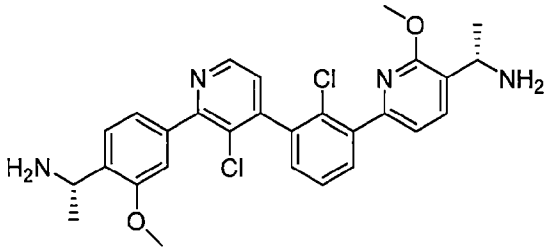
【0943】 在 N_2 下向(S)-N-((S)-1-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（0.3 g, 0.79 mmol）和(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.3 g, 0.51 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（6:1, 3.5 mL）中的混合物一次性加入磷酸鉀（0.32 g, 1.52 mmol）和[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)（0.03 g, 0.05 mmol）並在 100°C 下將混合物攪拌 12 小時。向混合物中加入水（50 mL）並用乙酸乙酯（2 x 25 mL）萃取混合物。合併的有機相用飽和水性鹽水溶液（2 x 15 mL）洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過製備 TLC（矽膠, 石油醚 :乙酸乙酯 = 0:1）純化殘留物以提供呈白色固體的((6-(3-(2-(4-((S)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.18 g, 27%產率）。MS: m/z 實測值 810 $[M+H]^+$.

(d) (S)-5-((((6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

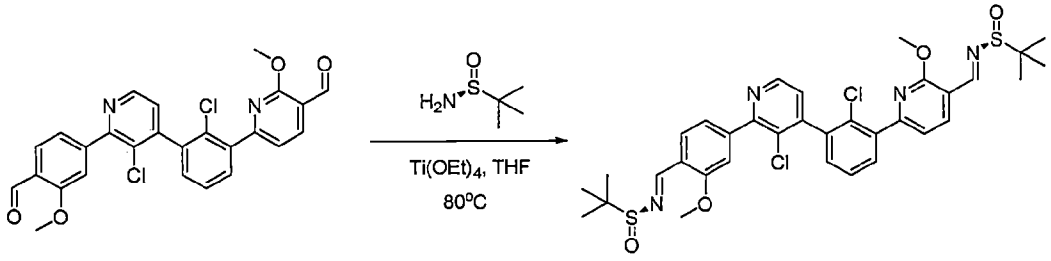


【0944】 在 N_2 下向((6-(3-(2-(4-((S)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.18 g, 0.22 mmol）在二氯甲烷（0.3 mL）中的混合物一次性加入三氟乙酸（3 ml, 0.03 mmol）並在 45°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-5-((((6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 （7.1 mg, 5% 產率）。MS: m/z 實測值 606 和 608 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.69 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.44 (br s, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 4.75 (q, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (d, 2H), 3.94-3.87 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.70 (d, 3H).

實施例 397: (S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺 (393)

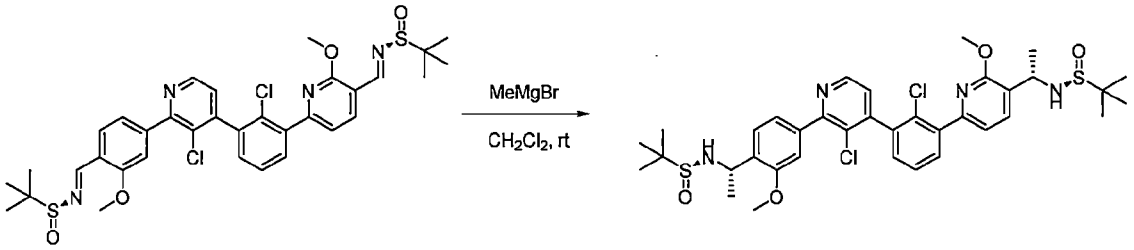


(a) (S)-N-((E)-(6-(3-(2-(4-((E)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0945】 在 N_2 氣氛下向 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.3 g, 0.61 mmol）和(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（0.16 g, 1.34 mmol）在 THF（6 mL）中的混合物一次性加入四乙氧基鈦(IV)（0.6 ml, 2.89 mmol）並在 80°C 下將混合物攪拌 12 小時。向混合物中加入水（5 mL），過濾混合物並濃縮濾液。向殘留物中加入水（5 mL）和飽和水性鹽水溶液（5 mL）並用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 10 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（20-50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-N-((E)-(6-(3-(2-(4-((E)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（0.32 g, 75%產率）。MS: m/z 實測值 699 $[M+H]^+$.

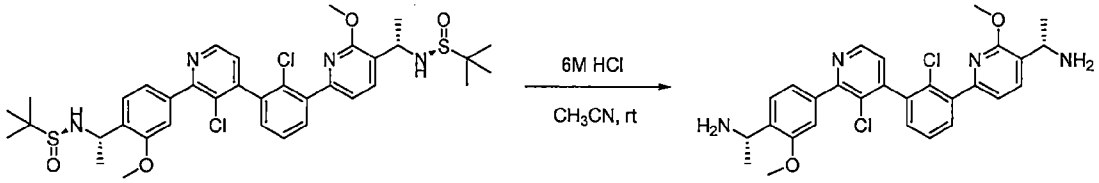
(b) (S)-N-((S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0946】 在 N_2 氣氛下於 0°C 下向(S)-N-((E)-(6-(3-(2-(4-((E)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（0.29 g, 0.41 mmol）在二氯甲烷（10 mL）中的混合物逐滴加入甲基溴化鎂（3 M, 0.55 mL）並在室溫下將混合物攪拌 2 小時。向混合物中逐滴加入甲基溴化鎂（3 M, 0.28 mL）並在室溫下將混合物攪拌 14 小時。在 0°C 下向混合物中加入水（5 mL）以使甲基溴化鎂猝滅。將混合物過濾並濃縮濾液。向殘留物中加入水（10 mL）和飽和水性鹽水溶

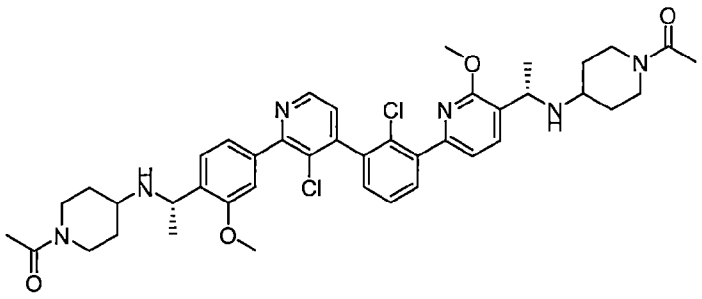
液（50 mL）並用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 20 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過製備 TLC（矽膠, 100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-N-((S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（125 mg, 32%產率）。MS: m/z 實測值 731 和 733 $[M+H]^+$.

(c) (S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺

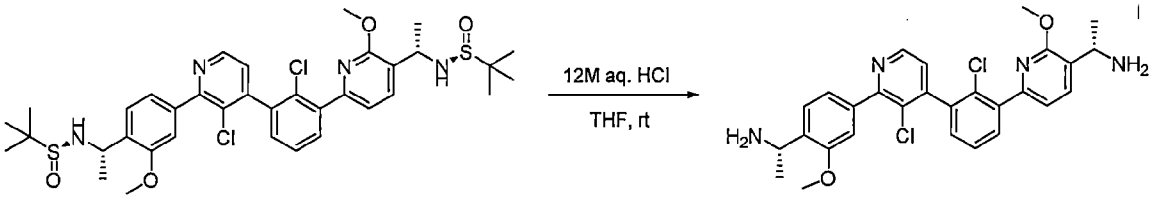


【0947】 向(S)-N-((S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（122 mg, 0.17 mmol）在乙腈（1 mL）中的混合物一次性加入 HCl 溶液（6 M, 0.5 mL）。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。直接通過逆相 HPLC 純化混合物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺（54.7 mg, 56%產率）。MS: m/z 實測值 523 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.57 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.56 (br s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.40-7.36 (m, 3H), 4.75 (q, 1H), 4.65 (q, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 1.69 (t, 6H).

實施例 398: 1-(4-(((S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (599)

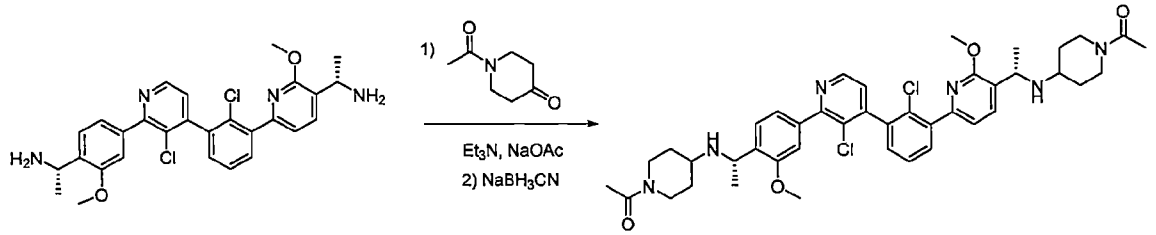


(a) (S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺



【0948】 向(S)-N-((S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（實施例 397, 步驟(b)）0.09 g, 0.12 mmol）在 THF（2 mL）中的混合物一次性加入水性 HCl 溶液（12 M, 0.06 mL）（約 2 滴）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮以提供呈黃色固體的粗製的(S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺鹽酸鹽（110 mg, 粗製的）。MS: m/z 實測值 523 $[M+H]^+$.

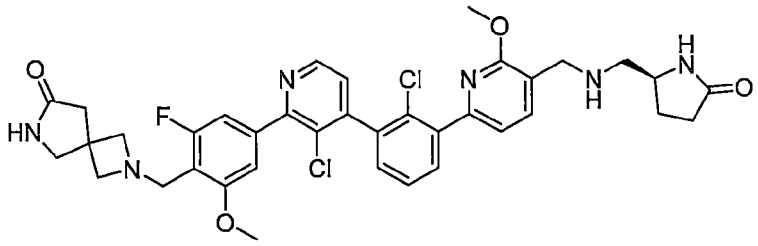
(b) 1-(4-(((S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



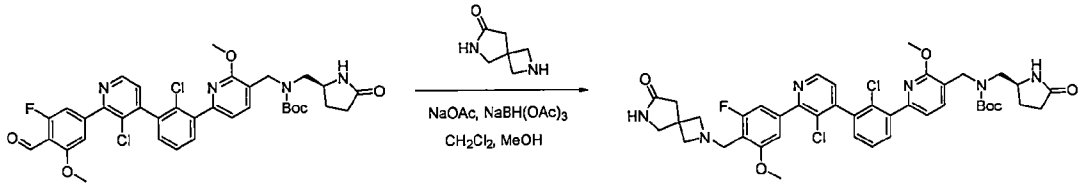
【0949】 在 N_2 下於室溫下將(S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺鹽酸鹽（0.11 g, 0.2 mmol）、乙酸鈉（0.08 g, 0.98 mmol）、三

乙胺(0.08 ml, 0.59 mmol)和 1-乙醯基哌啶-4-酮(0.07 g, 0.49 mmol)在甲醇(3 mL)中的混合物攪拌 12 小時。然後加入氰基硼氫化鈉(0.05 g, 0.79 mmol)並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物與 40 mg 規模的另一批料合併。直接通過逆相 HPLC 純化混合物以提供呈白色固體的 1-(4-(((S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（20.4 mg，10%產率）。MS: m/z 實測值 773 [M+H]+, 保留時間 = 2.94 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 3H), 4.47-4.42 (m, 3H), 4.32 (q, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92-3.88 (m, 5H), 3.12-2.94 (m, 2H), 2.68-2.52 (m, 4H), 2.09-1.99 (m, 8H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.43-1.22 (m, 10H).

實施例 399: (S)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (145)



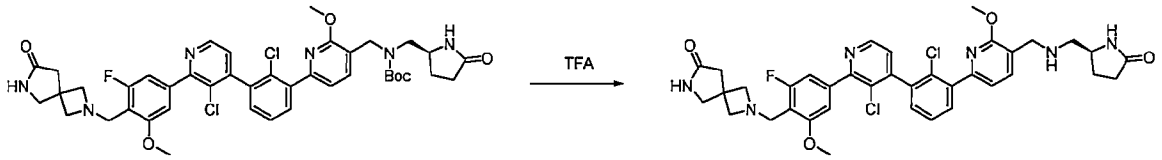
(a) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0950】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 95, 步驟 a)（200 mg, 282 umol）和

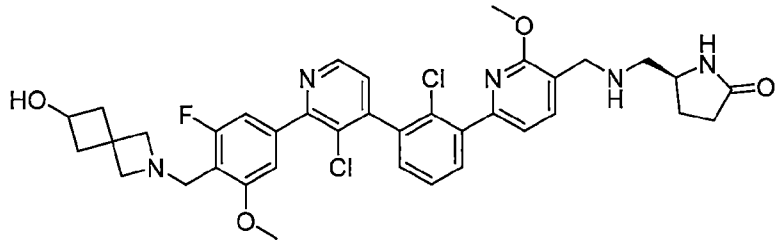
2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮(71 mg, 563 umol)在二氯甲烷/甲醇(2:1, 9 mL)中的混合物加入乙酸鈉(69 mg, 845 umol)和三乙醯氧基硼氫化鈉(179 mg, 845 umol),然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 3 小時。將混合物過濾,濃縮濾液並通過正相 SiO_2 層析法(100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(155 mg, 32%產率)。MS: *m/z* 實測值 819 $[M+H]^+$.

(b) (S)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮

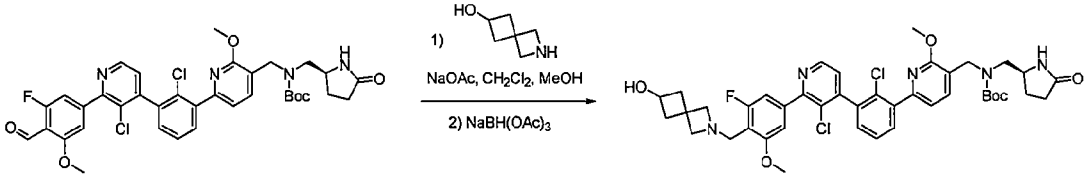


【0951】 在 N_2 下於室溫下將(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(150 mg, 0.183 umol)在三氟乙酸(50.6 mmol, 3.75 mL)中的混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體(甲酸鹽)的(S)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮(101 mg, 72%產率)。MS: *m/z* 實測值 719 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.58 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.34-4.33 (m, 5H), 4.09-4.04 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 4H), 1.92-1.89 (m, 1H).

實施例 400: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (146)



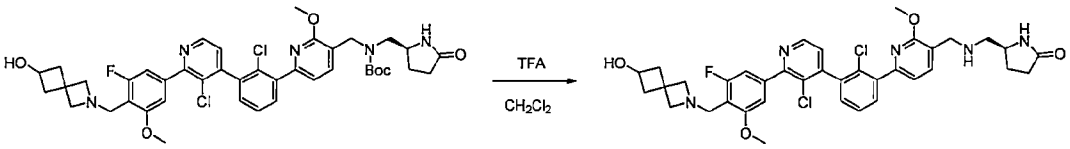
(a) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((6-羥基-2-氮雜螺 [3.3]庚烷-2-基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0952】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 95, 步驟 a）（200 mg, 0.281 mmol）和 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇（84.3 mg, 0.563 mmol）在二氯甲烷/MeOH（1:1, 6 mL）中的混合物加入乙酸鈉（115 mg, 1.41 mmol），然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 3 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（179 mg, 0.846 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過正相 SiO_2 層析法（0 至 100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（155 mg, 54%產率）。MS: *m/z* 實測值 806 $[M+H]^+$.

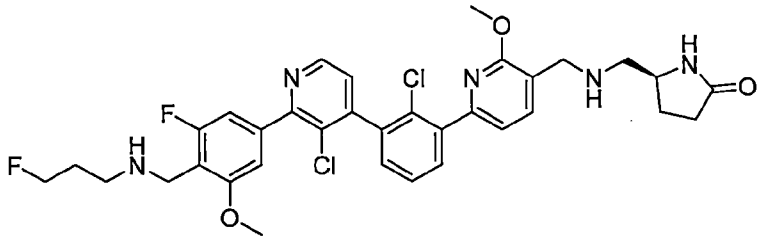
(b) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【0953】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（150 mg, 185 umol）在二氯甲烷（5 mL）中的溶液加入三氟乙酸（67.5 mmol, 5 mL）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。然後濃縮混合物並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體(甲酸鹽)的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（88.5 mg, 61 %產率）。MS: *m/z* 實測值 706 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.75 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) : δ 8.67 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.38-4.34 (m, 2H), 4.21-4.14 (m, 5H), 4.12 (s, 3H), 4.07-4.05 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 3H), 2.18-2.13 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 1H).

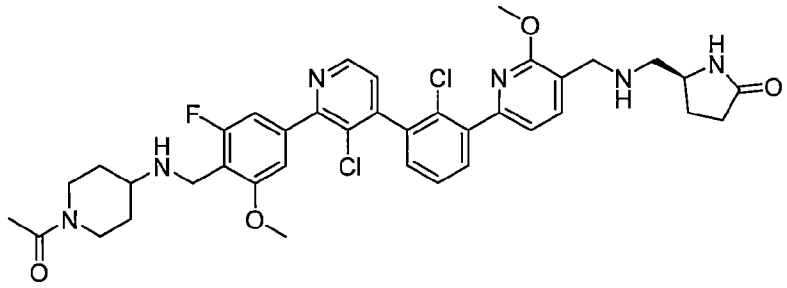
實施例 401: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (147)



【0954】 以類似於實施例 400 的方式，在步驟(a)中用 3-氟丙烷-1-胺鹽酸化物代替 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-

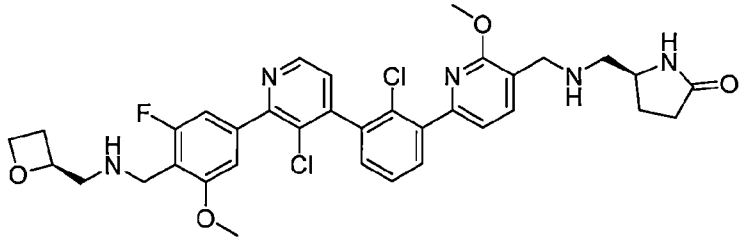
氯-2-(3-氟-4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（甲酸鹽）。MS: *m/z* 實測值 670 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.79 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.68 (d, 1H), 8.44 (brs, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.02 (s, 5H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 3H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 1H).

實施例 402: (S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (148)



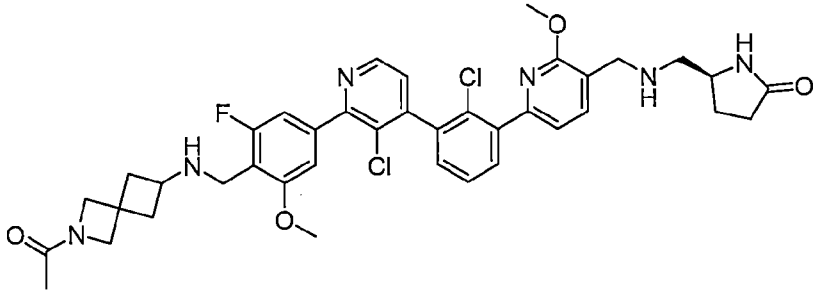
【0955】 以類似於實施例 400 的方式，在步驟(a)中用 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮代替 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇製備(S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。MS: *m/z* 實測值 735 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.72 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.49 (br d, 1H), 4.02 (s, 5H), 3.96 (s, 3H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.89-3.78 (m, 3H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.85 (br t, 1H), 2.76-2.62 (m, 3H), 2.38-2.22 (m, 3H), 2.13-1.98 (m, 5H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.48-1.22 (m, 2H).

實施例 403: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (181)



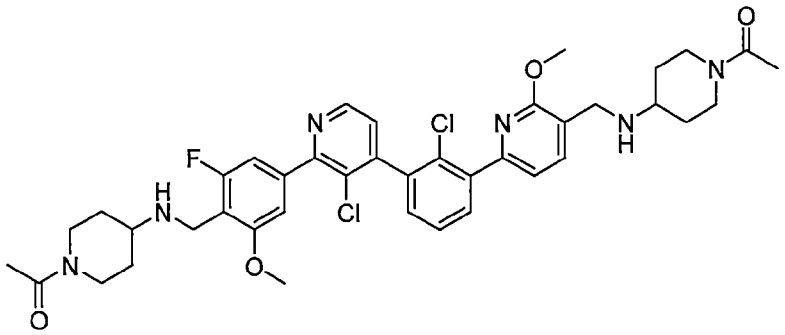
【0956】 以類似於實施例 400 的方式，在步驟(a)中用(S)-氧雜環丁烷-2-基甲胺代替 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇製備((S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（甲酸鹽）。MS: *m/z* 實測值 680 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.68 min (方法 A). ^{1}H NMR ((400MHz, 甲醇-d_4): δ. 8.67 (d, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.05-4.03 (m, 5H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (br s, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.97-2.80 (m, 3H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H).

實施例 404: (S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (210)

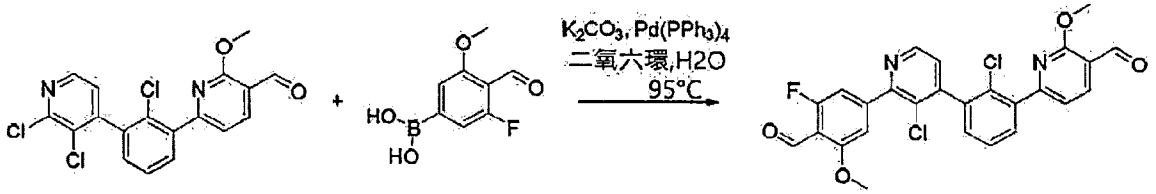


【0957】 以類似於實施例 400 的方式，在步驟(a)中用 1-(6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮鹽酸化物代替 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇製備(S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（甲酸鹽）。MS: *m/z* 實測值 747 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.66 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.38 (brs, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.06-3.98 (m, 9H), 3.93 (s, 2H), 3.77-3.73 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 5H), 1.84 (d, 1H).

實施例 405: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (285)



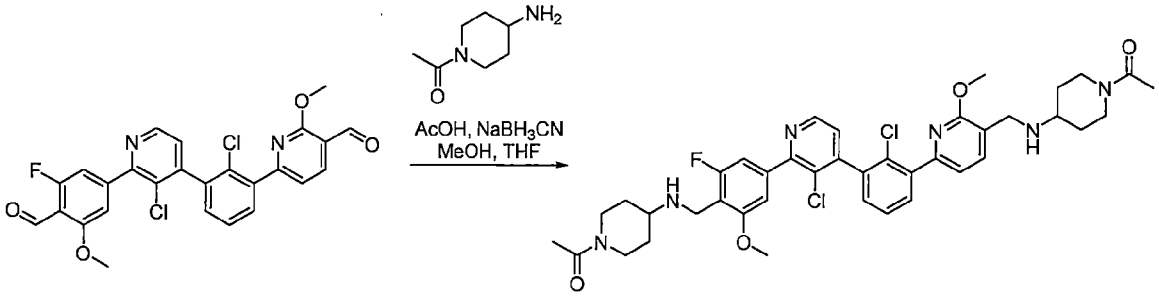
(a) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0958】 按照鈴木偶合程序 A，由 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（325 mg, 0.83 mmol）和(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)硼酸（163 mg, 0.83 mmol）提供 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-

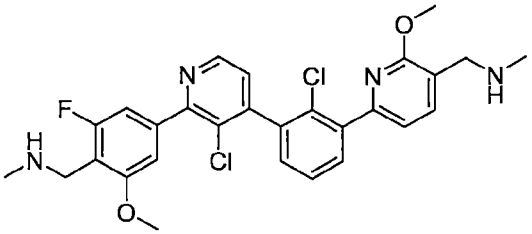
4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛，產率為90%。LCMS: m/z 實測值 511.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.08 min (方法B).

(b) 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



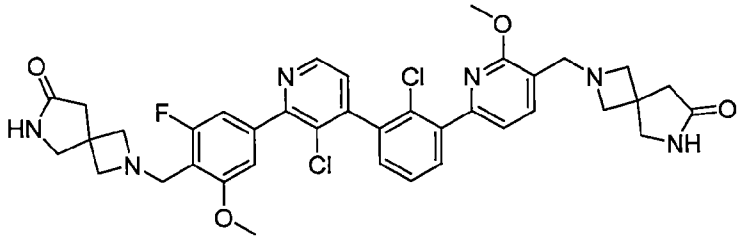
【0959】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（50 mg, 0.10 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（56 mg, 0.39 mmol）提供 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（甲酸鹽），產率為 80%。LCMS: m/z 實測值 763.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.82 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.59 – 4.47 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.02 – 3.93 (m, 7H), 3.17 (t, 2H), 3.07 – 2.96 (m, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.19 – 2.00 (m, 10H), 1.57 – 1.29 (m, 4H).

實施例 406: 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺 (286)



【0960】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 405, 步驟(a)）（50 mg, 0.10 mmol）和甲胺溶液（在乙醇中 33% wt, 0.39 mmol）將 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺製備成甲酸鹽。76%產率。LCMS: m/z 實測值 541.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.79 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (d, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.71 (s, 6H).

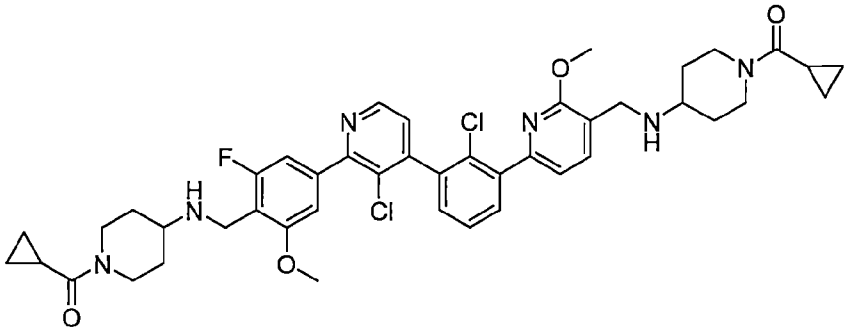
實施例 407: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (287)



【0961】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 405, 步驟(a)）（50 mg, 0.10 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（49 mg, 0.39 mmol）將 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮製備成甲酸鹽。56%產率。LCMS: m/z 實測值 731.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.67 min (方法 D). ^{1}H

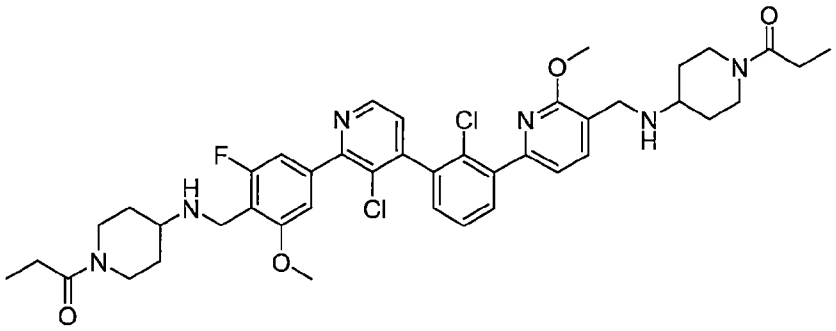
NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.72 (t, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.01 (s, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.63 – 3.54 (m, 8H), 2.63 – 2.54 (m, 4H).

實施例 408: (4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮 (316)



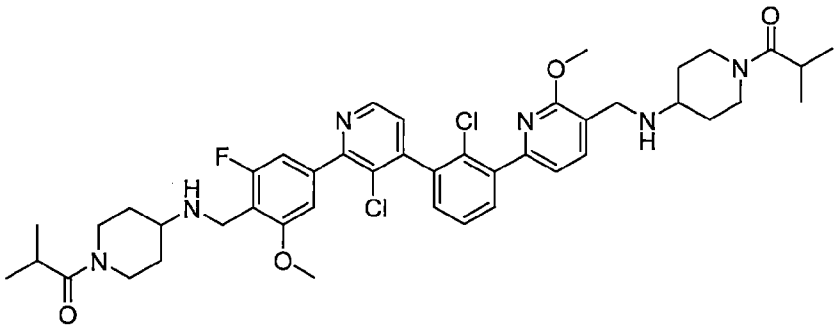
【0962】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 405, 步驟(a)）（25 mg, 0.05 mmol）和(4-胺基哌啶-1-基)(環丙基)甲酮（33 mg, 0.20 mmol）將(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮製備成甲酸鹽。63%產率。LCMS: m/z 實測值 815.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.25 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 – 8.63 (m, 1H), 8.55 – 8.49 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.52 (d, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.00 – 3.91 (m, 5H), 3.26 – 3.16 (m, 2H), 3.06 – 2.91 (m, 2H), 2.82 – 2.66 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.98 (d, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.40 – 1.27 (m, 2H), 0.89 – 0.76 (m, 8H).

實施例409: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((1-丙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮 (331)



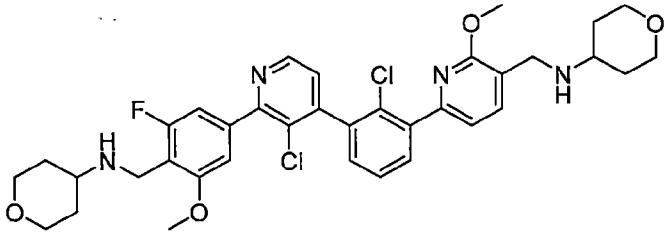
【0963】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 405, 步驟(a)）（25 mg, 0.05 mmol）和 1-(4-胺基哌啶-1-基)丙烷-1-酮（31 mg, 0.20 mmol)將 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((1-丙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮製備成甲酸鹽。83%產率。LCMS: m/z 實測值 791.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.88 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.13 – 4.03 (m, 7H), 4.00 (s, 3H), 3.20 – 3.10 (m, 4H), 2.70 (t, 2H), 2.44 (q, 4H), 2.23 – 2.08 (m, 4H), 1.57 – 1.36 (m, 4H), 1.12 (t, 6H).

實施例410: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((1-異丁醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮 (347)



【0964】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 405, 步驟(a)）（30 mg, 0.06 mmol）和 1-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮（40 mg, 0.23 mmol）將 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((1-異丁醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮製備成甲酸鹽。73%產率。LCMS: m/z 實測值 819.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.05 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69 – 8.63 (m, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.68 – 4.53 (m, 2H), 4.21 – 4.10 (m, 4H), 4.09 – 4.02 (m, 5H), 3.98 (s, 3H), 3.21 – 3.09 (m, 4H), 3.02 – 2.92 (m, 2H), 2.76 – 2.61 (m, 2H), 2.24 – 2.05 (m, 4H), 1.54 – 1.31 (m, 4H), 1.16 – 0.98 (m, 12H).

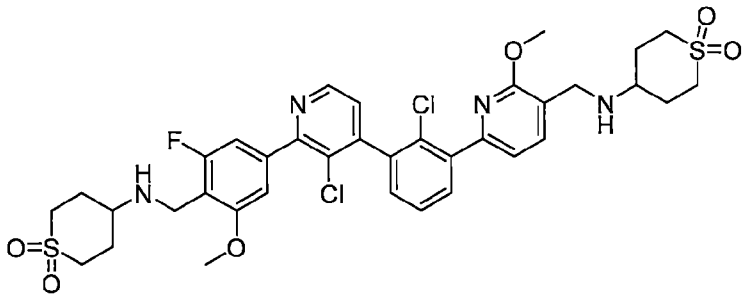
實施例 411: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (348)



【0965】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 405, 步

驟(a))（30 mg, 0.06 mmol）和四氫哌喃-4-胺（24 mg, 0.23 mmol）將 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺製備成甲酸鹽。70%產率。LCMS: m/z 實測值 681.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.83 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (dd, 1H), 8.55 – 8.50 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.46 (dt, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.07 – 4.01 (m, 5H), 4.00 – 3.97 (m, 2H), 3.97 – 3.94 (m, 5H), 3.92 (s, 2H), 3.48 – 3.36 (m, 4H), 2.93 – 2.82 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 4H), 1.57 – 1.44 (m, 4H).

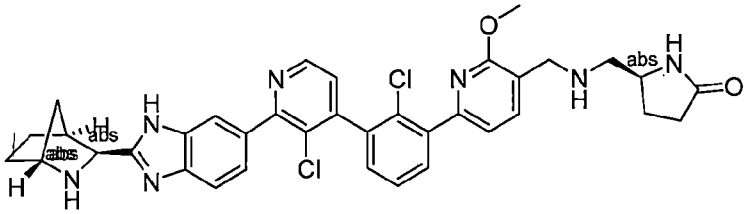
實施例 412: 1,1-二氧化 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2H-噻哌喃(349)



【0966】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 405, 步驟(a)）（30 mg, 0.06 mmol）和 1,1-二氧化 4-胺基四氫-2H-噻哌喃（35 mg, 0.23 mmol)將 1,1-二氧化 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2H-噻哌喃製備成甲酸鹽。70%產率。LCMS: m/z 實測值 777.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.70 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 – 8.61 (m, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55 (td, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.03

(s, 5H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.26 – 3.16 (m, 4H), 3.16 – 3.03 (m, 4H), 3.03 – 2.94 (m, 2H), 2.38 – 2.26 (m, 4H), 2.18 – 2.03 (m, 4H).

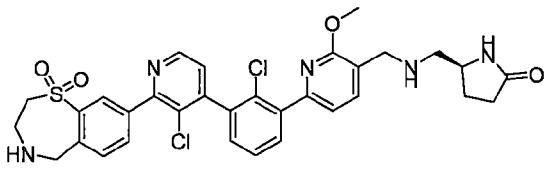
實施例 413: (S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (152)



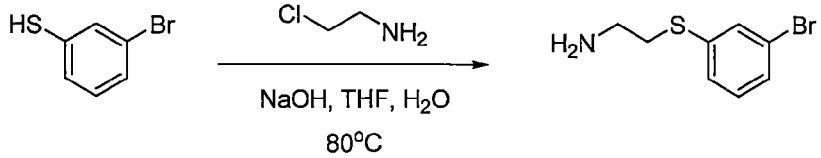
【0967】 按照鈴木偶合程序 A，由(1R,3S,4S)-3-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸三級丁酯（40 mg, 0.09 mmol）和(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（54 mg, 0.09 mmol）提供(1R,3S,4S)-3-(6-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 868.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的終產物。經過兩個步驟 90%產率。LCMS: m/z 實測值 668.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.69 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70 (dd, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.43 (dd, 2H), 7.27 (d, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.08 – 3.95 (m, 4H), 3.91 – 3.80 (m, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.81 – 2.68 (m, 2H), 2.40 – 2.21 (m, 3H), 1.97 – 1.71 (m, 6H), 1.61 (d, 1H).

實施例 414: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫

苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (177)

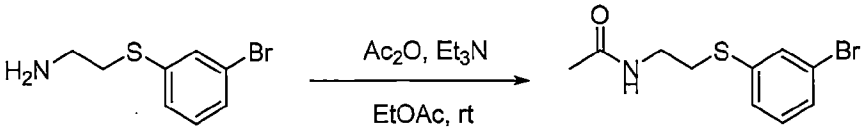


(a) 2-((3-溴苯基)硫代)乙烷-1-胺



【0968】 向 3-溴苯硫酚（2.7 ml, 26.4 mmol）和 2-氯乙烷-1-胺鹽酸鹽（6.8 g, 58.2 mmol）在 THF/水混合物（1:1, 50 mL）中的混合物加入氫氧化鈉（2.6 g, 66.1 mmol）並在 80°C 下將混合物攪拌 12 小時。用水（50 mL）使反應猝滅並用乙酸乙酯（2 x 25 mL）萃取混合物。用鹽水（2 x 25 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-50% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供呈白色固體的 2-((3-溴苯基)硫代)乙烷-1-胺（6.1 g, 99%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 7.66-7.65 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H).

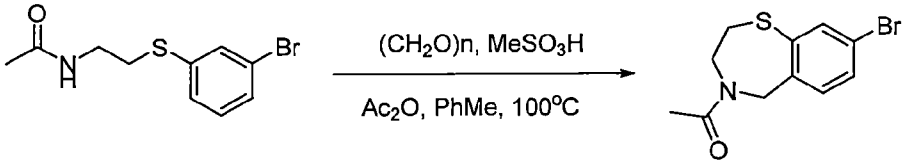
(b) N-(2-((3-溴苯基)硫代)乙基)乙醯胺



【0969】 向 2-((3-溴苯基)硫代)乙烷-1-胺（3.6 g, 15.7 mmol）在乙酸乙酯（30 mL）中的混合物加入乙酸酐（1.8 ml, 18.8 mmol）和三乙胺（3.3 ml, 23.5 mmol）並下在室溫下將混合物攪拌 2 小時。用水（50 mL）使反應猝滅並用乙酸乙酯（2 x 25 mL）萃取混合物。用鹽水（2 x 25 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-90% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供呈白色固體的 N-(2-((3-溴苯基)硫代)乙基)乙醯胺（2 g, 47%產率）。^{1}H

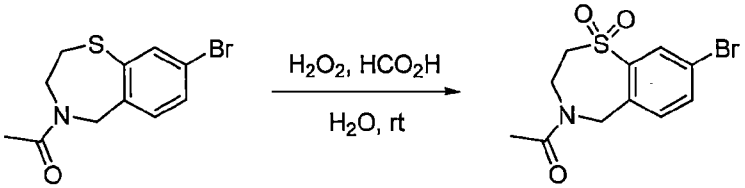
NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 7.56 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H) 1.92 (s, 3H).

(c) 1-(8-溴-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-基)乙烷-1-酮



【0970】 向 N-(2-((3-溴苯基)硫代)乙基)乙醯胺（2 g, 7.29 mmol）在甲苯 （10 mL）中的混合物加入多聚甲醛（0.11 g, 3.65 mmol）、甲磺酸（0.62 ml, 8.75 mmol）和乙酸酐（0.89 g, 8.75 mmol）並在 N_2 下於 70°下攪拌混合物。加入另外得多聚甲醛(0.55 g, 18.2 mmol)，並在 N_2 下於 100°C 下將混合物攪拌 3 小時。用水（10 mL）使反應猝滅並用乙酸乙酯（2 x 15 mL）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 15 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-90% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供呈白色固體的 1-(8-溴-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-基)乙烷-1-酮（0.85 g, 41%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 7.67 (d, 1H), 7.42-7.40 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.62-4.59 (m, 2H), 4.04-3.92 (m, 2H), 2.83-2.81 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 3H).

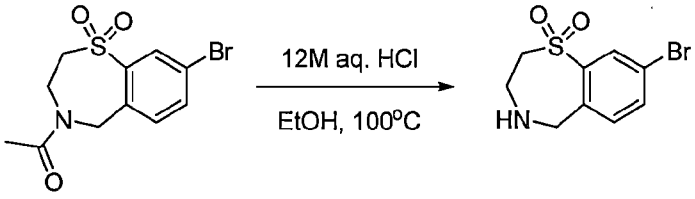
(d) 1-(8-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-基)乙烷-1-酮



【0971】 向 1-(8-溴-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-基)乙烷-1-酮（0.8 g, 2.8 mmol）在甲酸（5 mL）和水（5 mL）中的混合物加入過氧化氫（2.3 ml, 28 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。向混合物中加入飽和水性亞硫酸納溶液（10 mL）並用乙酸乙酯（2 x 10

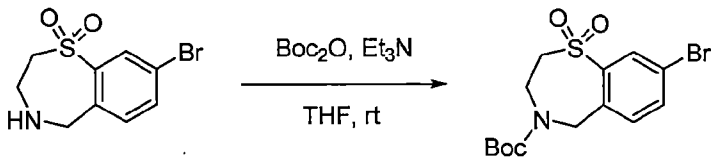
mL）萃取混合物。用鹽水（2 x 5 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 1-(8-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-基)乙烷-1-酮（0.35 g, 39%）。MS: m/z 實測值 318 和 320 $[M+H]^+$.

(e) 1,1-二氧化 8-溴-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼



【0972】 向 1-(8-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-基)乙烷-1-酮（0.35 g, 1.1 mmol）在乙醇（3 mL）中的混合物加入水性 HCl 溶液（12 M, 8 mL）並在 100°C 下將混合物攪拌 12 小時。向混合物中加入飽和水性碳酸氫鈉溶液（50 mL）並用乙酸乙酯（2 x 25 mL）萃取混合物。用鹽水（2 x 10 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 1,1-二氧化 8-溴-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼（0.17 g, 56%）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 8.13 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.22-3.20 (m, 2H).

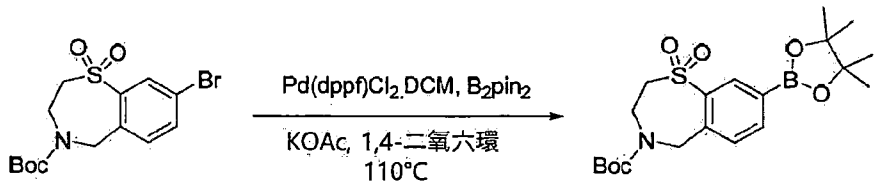
(f) 1,1-二氧化 8-溴-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-羧酸三級丁酯



【0973】 向 1,1-二氧化 8-溴-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼(0.4 g, 1.45 mmol)在 THF(5 mL)中的混合物加入二碳酸二三級丁酯(0.41 g, 1.88 mmol）和三乙胺（0.2 ml, 1.45 mmol）並在室溫下將混合物

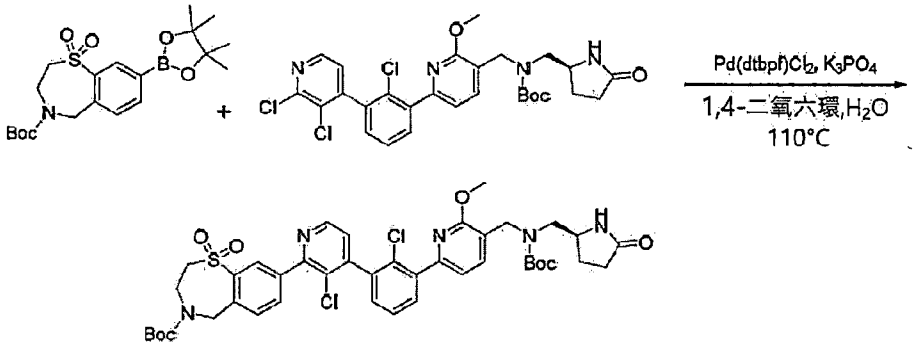
攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮，之後加入水（5 mL）和鹽水（5 mL）並用乙酸乙酯（10 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-15%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 1,1-二氧化 8-溴-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-羧酸三級丁酯（0.45 g, 82%）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 8.16-8.13 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.36-7.18 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.03 (br s, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

(g) 1,1-二氧化 8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-羧酸三級丁酯



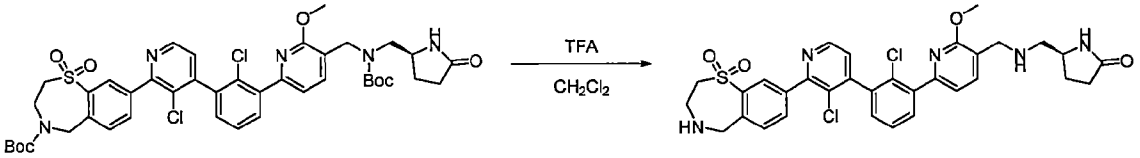
【0974】 向 1,1-二氧化 8-溴-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-羧酸三級丁酯（0.42 g, 1.12 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼烷（0.43 g, 1.67 mmol）在 1,4-二氧六環（8 mL）中的混合物加入[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.04 g, 0.04 mmol）和乙酸鉀（0.33 g, 3.35 mmol）並在 110°C 下將混合物攪拌 6 小時。將混合物濃縮，並通過正相 SiO_2 層析法（0-20%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 1,1-二氧化 8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-羧酸三級丁酯（0.45 g, 95%）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 8.44-8.43 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.48-7.19 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.04 (br s, 2H), 3.25-3.18 (m, 2H), 1.30-1.27 (m, 21H).

(h) (S)-1,1-二氧化 8-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-羧酸三級丁酯



【0975】 向 1,1-二氧化 8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-羧酸三級丁酯（0.2 g, 0.47 mmol）和(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.2 g, 0.34 mmol）在 1,4-二氧六環/水（10:1, 5.5 mL）中的混合物加入磷酸鉀（0.22 g, 1.01 mmol）和[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（0.02 g, 0.03 mmol）並在 110°C 下將混合物攪拌 16 小時。將混合物濃縮，加入水（5 mL）和鹽水（5 mL）並用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 10 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過製備 TLC（矽膠, 乙酸乙酯: MeOH =10:1）純化殘留物以提供呈淡黃色固體的(S)-1,1-二氧化 8-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-羧酸三級丁酯（0.2 g, 54%）。MS: m/z 實測值 852 $[M+H]^+$.

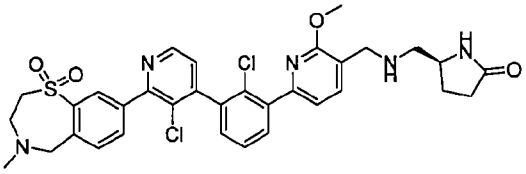
(i) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



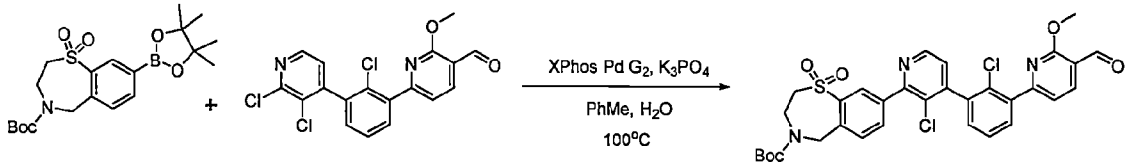
【0976】 向(S)-1,1-二氧化 8-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-

氯吡啶-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-羧酸三級丁酯（0.2 g, 0.23 mmol）在二氯甲烷（0.5 mL）中的混合物加入三氟乙酸（2 ml, 27 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 15 分鐘。將混合物濃縮，並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（73.2 mg, 44%）。MS: m/z 實測值 652 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.53 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.72 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.39-4.30 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 4H), 3.71-3.70 (m, 2H), 3.61-3.60 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.48-2.34 (m, 3H), 1.99-1.88 (m, 1H).

實施例 415: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲基-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (561)



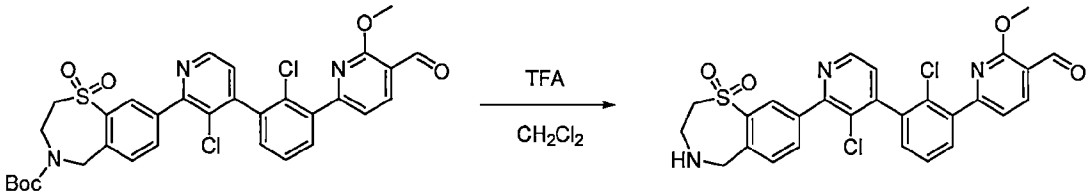
(a)1,1-二氧化 8-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-羧酸三級丁酯



【0977】 向 1,1-二氧化 8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-羧酸三級丁酯(實施例 414, 步驟(g)（2.9 g, 6.86 mmol）和 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（1.5 g, 3.81 mmol）在水（6 mL）和甲苯（36 mL）中的混合物加入磷酸鉀（2.43 g, 11.4 mmol）和氯(2-二環己基膦基-

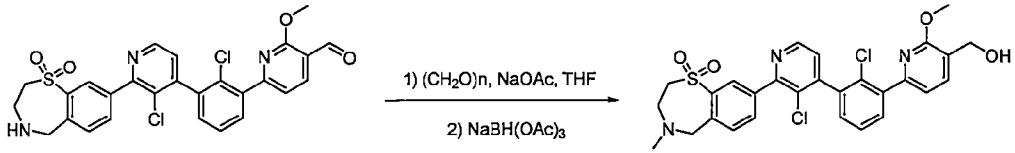
2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯基)[2-(2′-胺基-1,1′-聯苯基)]鈀(II)（0.24 g, 0.31 mmol）並在 100°C 下將混合物攪拌 1 小時。向混合物中加入水（200 mL）並用乙酸乙酯（2 x 100 mL）萃取混合物。用鹽水（2 x 50 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-30%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供 1,1-二氧化 8-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-羧酸三級丁酯（1.6 g, 56%）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 10.36 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.31-3.30 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.17 (s, 9H).

(b) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



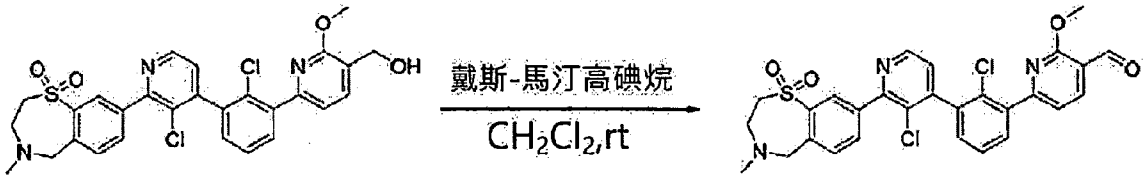
【0978】 向 1,1-二氧化 8-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]硫氮呼-4(5H)-羧酸三級丁酯（1.6 g, 2.44 mmol）在二氯甲烷（10 mL）中的混合物加入三氟乙酸（10 ml, 135 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。向混合物中加入水性 HCl 溶液（12 M, 3 mL）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮並向殘留物中加入飽和水性碳酸鈉（50 mL）。用乙酸乙酯（2 x 25 mL）萃取混合物。用鹽水（2 x 5 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮以提供 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（1 g, 56%產率）。MS: m/z 實測值 554 和 556 $[M+H]^+$.

(c) 1,1-二氧化 8-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(羥甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼



【0979】 向 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.25 g, 0.45 mmol）在 THF（3 mL）中的混合物加入多聚甲醛（0.03 g, 0.9 mmol）和乙酸鈉（0.11 g, 1.35 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（0.38 g, 1.8 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。向混合物中加入水（5 mL）並用乙酸乙酯（2 x 5 mL）萃取混合物。用鹽水（2 x 5 mL）洗滌合併的有機相，用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過製備 TLC（矽膠, 乙酸乙酯：MeOH = 5:1）純化殘留物以提供呈白色固體的 8-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(羥甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼 1,1-二氧化（0.18 g, 55%）。MS: m/z 實測值 570 $[M+H]^+$.

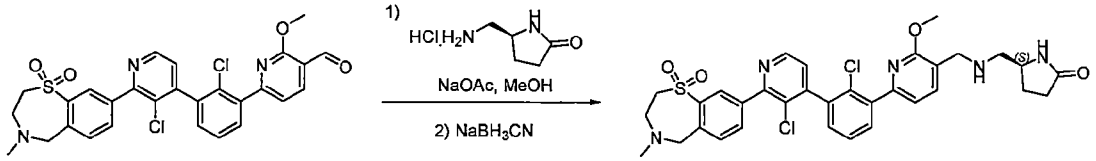
(d) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲基-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0980】 向 8-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(羥甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼 1,1-二氧化（0.18 g, 0.32 mmol）在二氯甲烷（2 mL）中的混合物加入戴斯-馬丁高碘烷（0.27 g, 0.63 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。將混合物過濾，濃縮濾液，並通過製備 TLC（矽膠, 乙酸乙酯：MeOH = 10:1）純化殘留物以提供呈白色固體的 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲基-1,1-

二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.11 g, 46%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.32 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.06 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.68-7.61 (m, 4H), 7.51 (d, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.35-3.34 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).

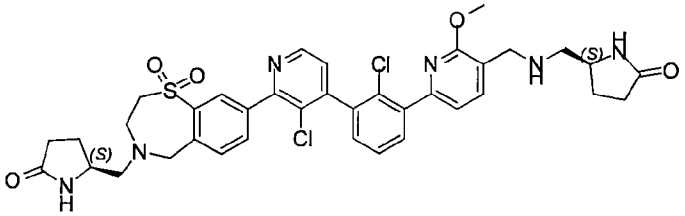
(e) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲基-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



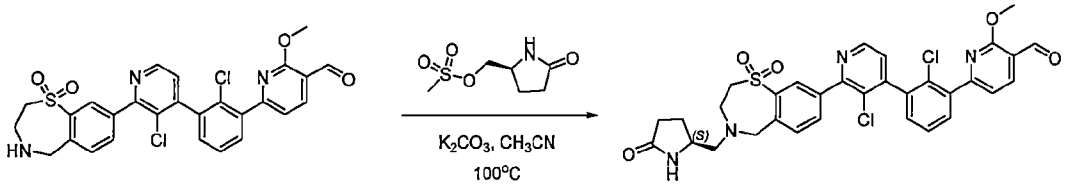
【0981】 向 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲基-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.14 g, 0.25 mmol）和(S)-5-(胺基甲基)-2-吡咯啶酮鹽酸鹽（0.06 g, 0.37 mmol）在甲醇（3 mL）中的混合物加入乙酸鈉（0.08 g, 0.99 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。加入氰基硼氫化鈉（0.05 g, 0.74 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體(甲酸鹽)的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲基-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（0.04 g, 24%）。MS: m/z 實測值 666 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.54 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.62 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 4.40-4.16 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.95-3.80 (m, 3H), 3.45-3.42 (m, 4H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 6H), 1.81-1.76 (m, 1H).

實施例 416: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((S)-5-側

氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (582)

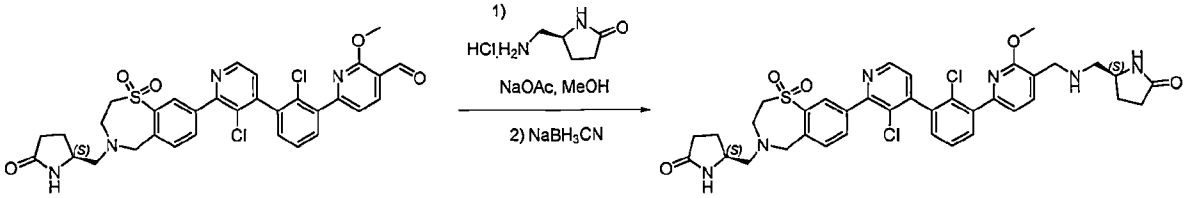


(a) (S)-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



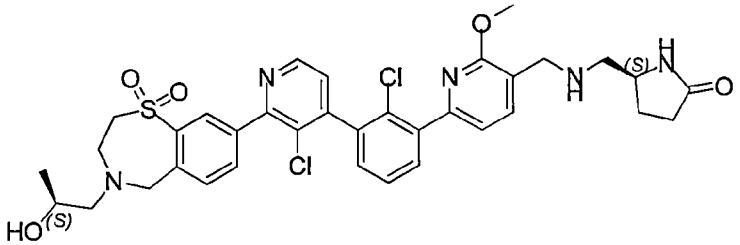
【0982】 向 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(實施例 415, 步驟(b))（0.27 g, 487 mmol）和(S)-(5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基甲磺酸酯（0.28 g, 1.46 mmol）在乙腈（6 mL）中的混合物加入碳酸鉀（0.27 g, 1.95 mmol）並在 100°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過正相 SiO_2 層析法（0-10% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的(S)-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.15 g, 23%）。MS: m/z 實測值 m/z: 651 $[M+H]^+$.

(b) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

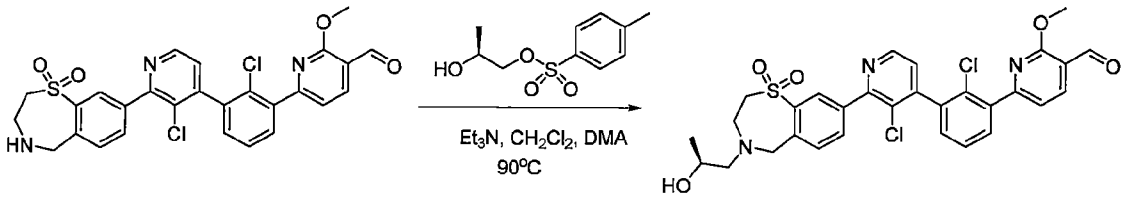


【0983】 向(S)-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.14 g, 215 mmol）和(S)-5-(胺基甲基)-2-吡咯啶酮鹽酸鹽（0.05 g, 0.32 mmol）在 MeOH（4 mL）中的混合物加入乙酸鈉（0.05 g, 0.64 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。加入氰基硼氫化鈉（0.04 g, 0.64 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（12.3 mg, 8%）。MS: m/z 實測值 749 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.01 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 4.46-4.36 (m, 2H), 4.05-4.01 (m, 5H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.45-2.27 (m, 7H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.68-1.66 (m, 1H).

實施例 417: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (611)

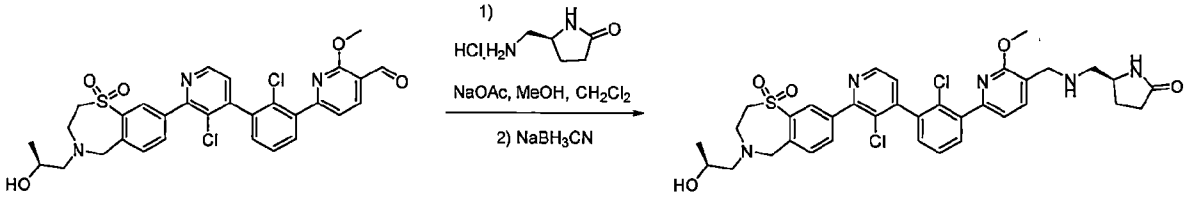


(a) (S)-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【0984】 在密封管中向 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 415, 步驟(b)）（150 mg, 0.27 mmol）和三乙胺（151 uL, 1.08 mmol）在二氯甲烷/DMA（1:1, 1 mL）中的混合物加入(S)-2-羥丙基 4-甲基苯磺酸酯（249 mg, 1.08 mmol），然後在 90°C 下將混合物攪拌 12 小時。用鹽水（20 mL）稀釋混合物並用二氯甲烷（100 mL）萃取。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈淡黃色固體的(S)-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（135 mg, 34%）。MS: m/z 實測值 612 和 614 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 10.36 (s, 1 H), 8.62 (d,1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.43（t,1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.30 (dd, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.98 (br s, 1 H), 3.31-3.23 (m, 2 H), 2.95 (s, 2 H), 2.87 (s, 1 H), 2.37 (d,1 H), 2.08 (d, 1 H), 1.03-1.01 (m, 3 H).

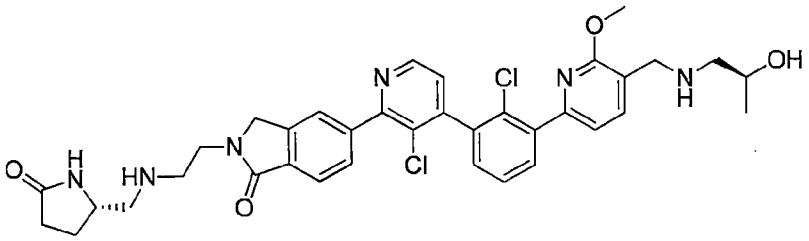
(b)(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



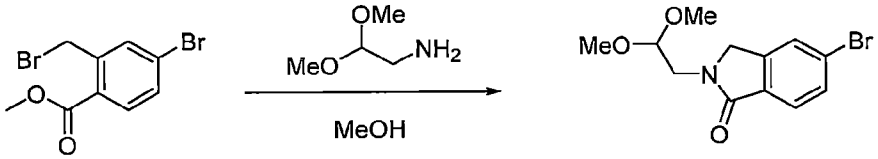
【0985】 向(S)-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(2-羥丙基)-1,1-二側氧基-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（130 mg, 0.21 mmol）在 MeOH/二氯甲烷（6 ml, 1/1）中的混合物加入(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽（48 mg, 0.32 mmol）和乙酸鈉（87 mg, 1.06 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（26 mg, 0.42 mmol）並將混合物再攪拌 10 小時。在減壓下將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（66 mg, 41%產率）。MS: m/z 實測值 710 和 712 $[M+H]^+$，保留時間 = 2.63 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.44 (br s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.02-3.92 (m, 4H), 3.65-3.64 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 5H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.11 (d, 3H).

實施例 418: 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮 (142)



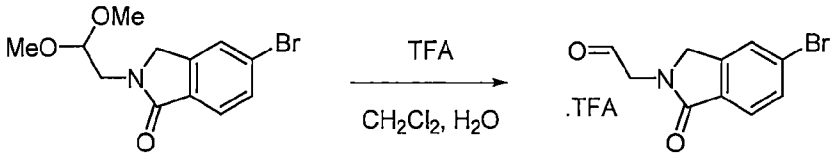
(a) 5-溴-2-(2,2-二甲氧基乙基)異吲哚啉-1-酮



【0986】 在 N_2 下向 4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(3 g, 9.74 mmol）在甲醇（60 mL）中的混合物一次性加入 2,2-二甲氧基乙胺（5.31 ml,

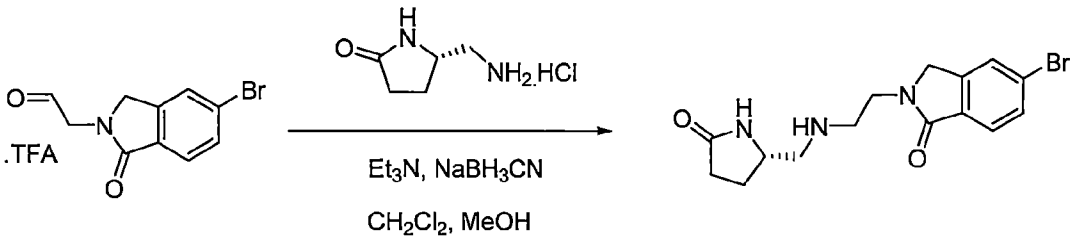
48.7 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。將混合物濃縮。向殘留物中加入水（30 mL）和飽和水性鹽水溶液（30 mL）。用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 100 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 5-溴-2-(2,2-二甲氧基乙基)異吲哚啉-1-酮(2.7 g, 92%產率）。

(b) 2-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醛



【0987】 向 5-溴-2-(2,2-二甲氧基乙基)異吲哚啉-1-酮（1.3 g, 4.33 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中的混合物一次性加入三氟乙酸(6.50 ml, 87.8 mmol）和水（1 mL）。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。直接在真空下濃縮混合物以提供呈黃色油狀物(1.8 g)的 2-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醛三氟乙酸鹽，其用於接下來的步驟中而無需進一步純化。

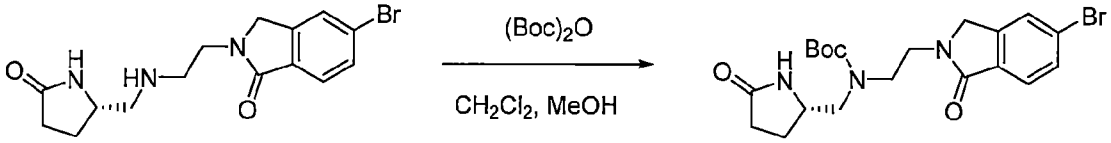
(c) (S)-5-溴-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮



【0988】 向 2-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醛（1.8 g, 7.08 mmol）在二氯甲烷/甲醇（1:1, 40 mL）中的混合物加入三乙胺（9.86 ml, 70.8 mmol），之後加入(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(1.07 g, 7.08 mmol）和氰基硼氫化鈉（1.34 g, 21.2 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。二氯甲烷/甲醇（1:1 40 mL）中(S)-5-溴-2-(2-

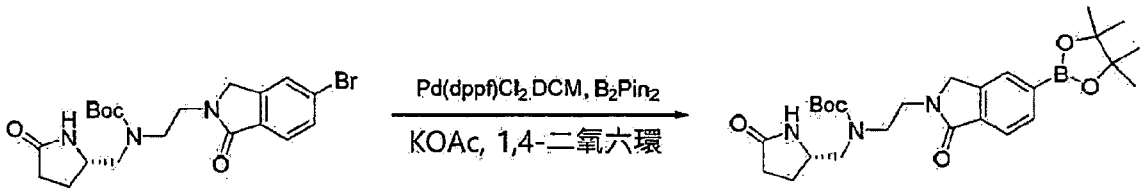
(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮（2.5 g）的粗製的淡黃色懸浮液用於接下來的步驟中。

(d) (S)-(2-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0989】 向粗製的(S)-5-溴-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮（2.5 g, 7.10 mmol）在二氯甲烷/甲醇 (1:1 40 mL）中的溶液加入二碳酸二三級丁酯（3.10 g, 14.2 mmol），並在室溫下攪拌反應 2 小時。在真空下將混合物濃縮，加入水（30 mL）並用 THF/乙酸乙酯（1/3, 100 mL）萃取混合物，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾液並通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚至 0-20% 甲醇/乙酸乙酯）純化殘留物以提供淡黃色油的(S)-(2-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（1.5 g, 44%產率）。

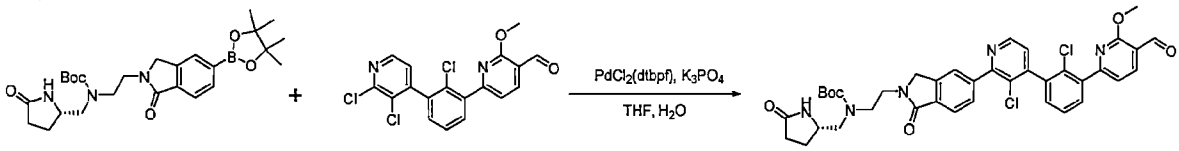
(e) (S)-(2-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0990】 向(S)-(2-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（1 g, 2.21 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼烷（1.68 g, 6.63 mmol）在 1,4-二氧六環（20 mL）中的混合物加入乙酸鉀（434 mg, 4.42 mmol），之後加入[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（181 mg, 0.22 mmol）。在 130°C 下將反應攪拌 3 小時。冷卻後，將混合物過濾並用乙酸乙酯（100

mL）洗滌。在減壓下濃縮濾液。通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚至 0-20% 甲醇/乙酸乙酯）純化殘留物以提供呈橙色固體的(S)-(2-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.41 g, 37%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 7.93 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 4.61 (d, 2 H), 3.98 (s, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.68-3.57 (m, 2 H), 3.37 (s, 2 H), 2.40-2.24 (m, β H), 1.84 (br, 1 H), 1.39 (s, 12 H), 1.22 (s, 9 H).

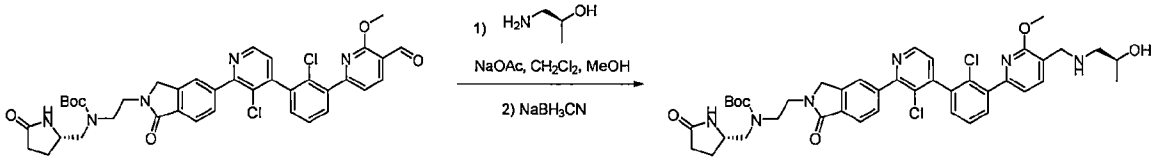
(f) (S)-(2-(5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0991】 向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(100 mg, 0.25 mmol)和(S)-(2-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（178 mg, 0.36 mmol）在 THF/水（5/1, 6 mL）中的混合物加入磷酸鉀（162 mg, 0.76 mmol），之後加入[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（16.6 mg, 0.03 mmol），然後在 85°C 下將反應攪拌 12 小時。冷卻後，加入水（10 mL）並用乙酸乙酯（200 ml)萃取混合物。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過製備 TLC（20% 甲醇/乙酸乙酯）純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-(2-(5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.06 g, 24%產率）。

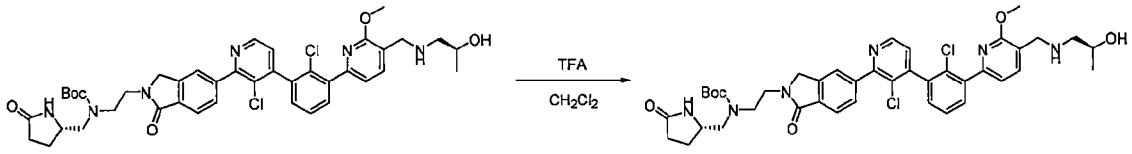
(g) (2-(5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡

啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0992】 向(S)-(2-(5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（53 mg, 0.07 mmol）在二氯甲烷/甲醇（1/1, 4 mL）中的混合物加入乙酸鈉（17.9 mg, 0.22 mmol）和(S)-1-胺基丙烷-2-醇（6.54 mg, 0.09 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（13.7 mg, 0.22 mmol）並將混合物再攪拌 13 小時。在減壓下將混合物濃縮以提供呈黃色固體的(2-(5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（63 mg, 粗製的），其用於接下來的步驟中而無需進一步純化。

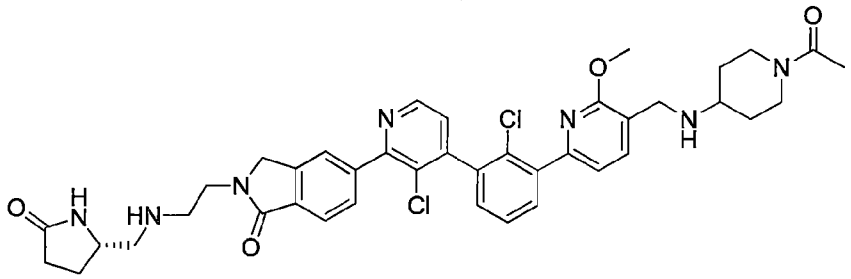
(h) 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮



【0993】 向(2-(5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（63 mg, 0.08 mmol)在二氯甲烷(1 mL)中的混合物加入三氟乙酸(1 ml, 13.5 mmol)並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。在減壓下將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-

2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮（16 mg, 26%產率）。MS: m/z 實測值 689 $[M+H]^+$, 保留時間 2.54 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1 H), 8.45 (br s, 1 H), 7.91-7.80 (m, 4 H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.08-4.04 (m, 4H), 3.83-3.78 (m, 3H), 3.06-3.02 (m, 3H), 2.87-2.76 (m, 3H), 2.34-2.25 (m, 3H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.23 (d, 3H).

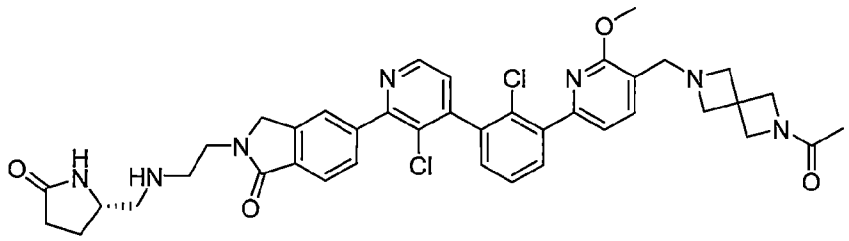
實施例 419: (S)-5-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮 (143)



【0994】 以類似於實施例 418 的方式，用(S)-(2-(5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷酮製備(S)-5-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮（27.3 mg, 20%產率）。MS: m/z 實測值 756 和 758 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.57 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 (d, 1 H), 8.37 (br s, 1 H), 7.94-7.90 (m, 3 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.74 (dd, 1 H), 7.60 (t, 1 H), 7.51-7.47 (m, 2 H), 7.38 (d, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 4.11 (s, 3 H), 4.08 (s, 1 H), 3.92-3.87 (m, 3 H), 3.43-3.33 (m, 1 H), 3.18-3.15 (m, 3 H), 2.96-2.92 (m, 2 H), 2.73-2.70 (m, 1 H), 2.39-2.21 (m, 5 H), 2.15 (s, 3 H), 1.89-1.84 (m, 1 H), 1.66-

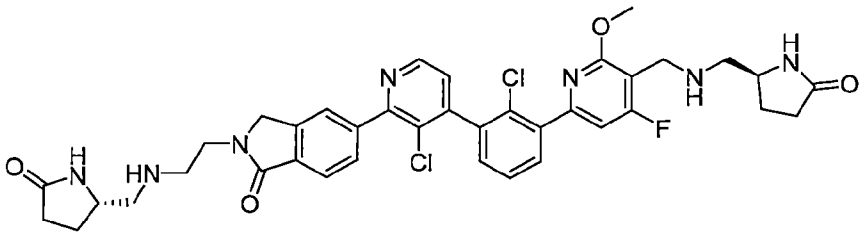
1.51 (m, 2 H).

實施例 420: (S)-5-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮 (144)

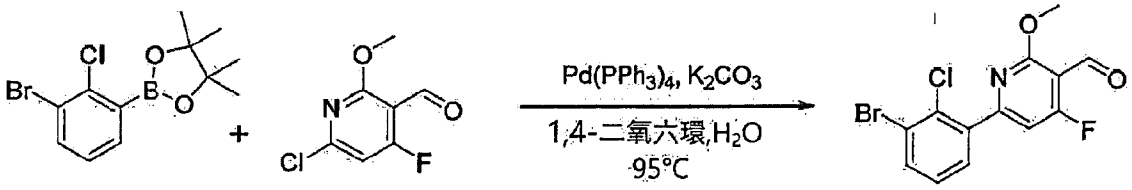


【0995】 以類似於實施例 418 的方式，用(S)-(2-(5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮三氟乙酸鹽製備(S)-5-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮(17.6 mg, 12%產率)。MS: m/z 實測值 754 和 756 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.48 (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 (d, 1H), 8.32 (br s, 2H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.14 (d, 4H), 4.07 (s, 3H), 4.05 (s, 4H), 3.94-3.91 (m, 3H), 3.24-3.22 (m, 2H), 3.02-3.00 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 3H), 1.91-1.87 (m, 4H).

實施例 421: 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氟-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮 (178)

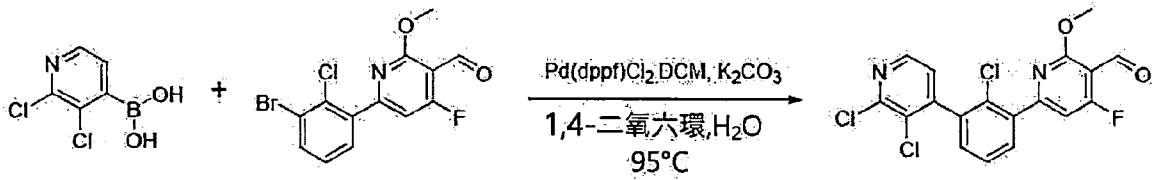


(a) 6-(3-溴-2-氯苯基)-4-氟-2-甲氧基煙鹼醛



【0996】 向 2-(3-溴-2-氯苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（4 g, 12.7 mmol）、6-氯-4-氟-2-甲氧基煙鹼醛（3 g, 15.8 mmol）和碳酸鉀（4.37 g, 31.7 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（6:1, 35 mL）中的溶液加入四(三苯基膦)鈀(0)（0.9 g, 0.8 mmol）並在 N_2 氣氛下於 95°C 下將混合物攪拌 1 小時。向混合物中加入水（50 mL）並用乙酸乙酯（3 x 20 mL）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 10 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-2%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 6-(3-溴-2-氯苯基)-4-氟-2-甲氧基煙鹼醛（3.3 g, 58%產率）。MS: m/z 實測值 344 $[M+H]^+$.

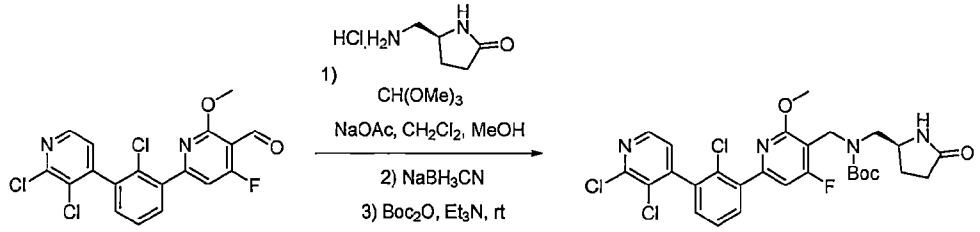
(b) 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基煙鹼醛



【0997】 在 N_2 氣氛下向 6-(3-溴-2-氯苯基)-4-氟-2-甲氧基煙鹼醛（2.3 g, 6.62 mmol）在 1,4-二氧六環/H_2O 混合物（6:1, 14 mL）中的混合物一次性加入碳酸鉀（2.74 g, 19.9 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.27 g, 0.33 mmol）。在 95°C 下向混合物中逐滴加入 1,4-二氧六環（8 mL）中的(2,3-二氯

吡啶-4-基)硼酸（1.27 g, 6.62 mmol）達 2 小時。向混合物中加入水（5 mL）並用乙酸乙酯（2 x 5 mL）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 5 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-30%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基煙鹼醛（1.25 g, 45%產率）。MS: m/z 實測值 411 和 413$[M+H]^+$.

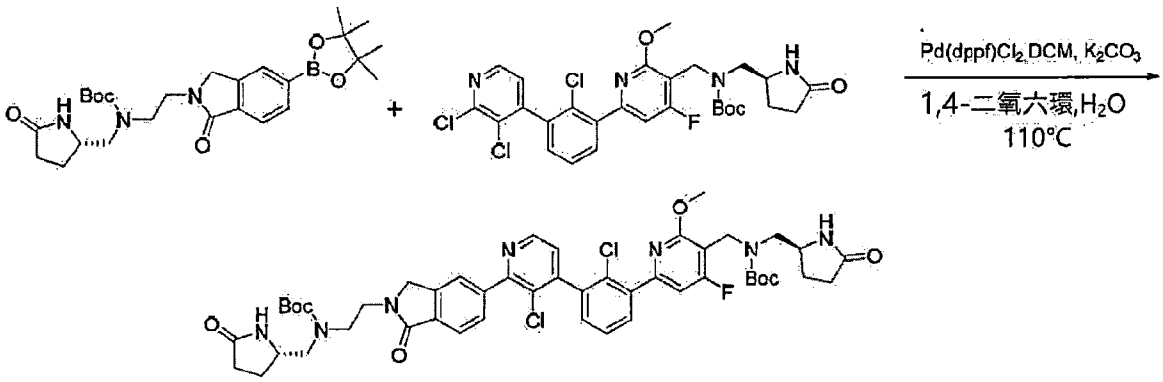
(c) (S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【0998】 在室溫下將 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基煙鹼醛（1.28 g, 3.11 mmol）、(S)-5-(胺基甲基)-2-吡咯啶酮鹽酸鹽（0.7 g, 4.66 mmol）和乙酸鈉（0.89 g, 10.9 mmol）在二氯甲烷/MeOH 混合物（1:1, 20 mL）和原甲酸三甲酯（3 mL）中的溶液攪拌 12 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（0.59 g, 9.33 mmol）並下在室溫下將混合物攪拌 0.5 h 以提供(S)-5-((((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（觀察到的 MS: m/z 實測值 509 和 511 $[M+H]^+$）。

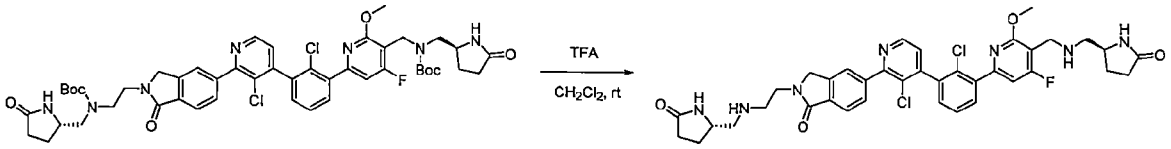
【0999】 然後加入二碳酸二三級丁酯（1.8 ml, 7.65 mmol）和三乙胺（0.64 ml, 4.59 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 20 分鐘。向混合物中加入水（5 mL）並用乙酸乙酯（2 x 5 mL）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 5 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（1.5 g, 兩個步驟 80%產率）。(MS: m/z 實測值 609 $[M+H]^+$.

(d)((6-(3-(2-(2-(2-((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



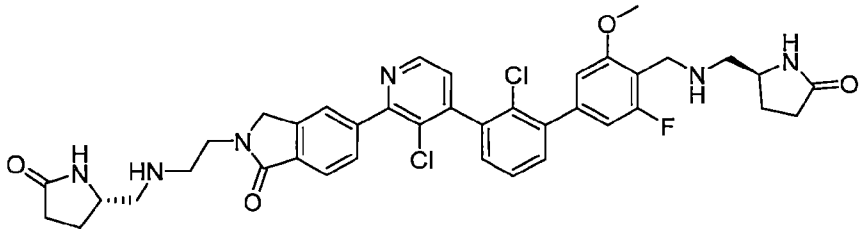
【1000】 在 N_2 氣氛下向(S)-(2-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 418, 步驟(e)）（0.1 g, 0.2 mmol）和(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.11 g, 0.18 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（7.5:1, 3.4 mL）中的混合物一次性加入碳酸鉀（0.07 g, 0.54 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（15 mg, 18 umol）並在 110°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮。向殘留物中加入水（5 mL）和飽和水性鹽水溶液（5 mL）。用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 10 mL）萃取混合物，用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過製備 TLC（矽膠, 乙酸乙酯: MeOH = 4:1）純化殘留物以提供呈黃色固體的((6-(3-(2-(2-(2-((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.06 g, 40%產率）。MS: m/z 實測值 946 $[M+H]^+$.

(e) 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氟-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮

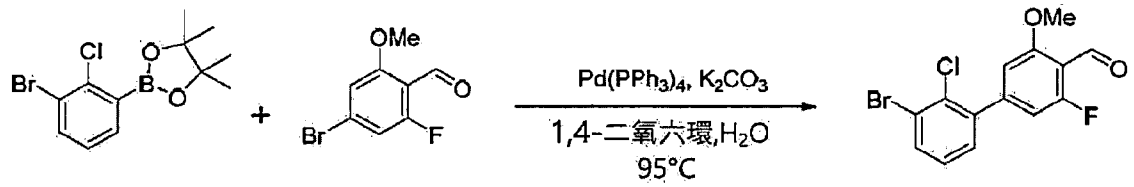


【1001】 向((6-(3-(2-(2-(2-((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（57 mg, 0.06 mmol）在二氯甲烷（0.5 mL）中的混合物一次性加入三氟乙酸（1.5 ml, 20 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 15 分鐘。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈淡黃色固體（甲酸鹽）的 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氟-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮（7.3 mg, 15%產率）。MS: m/z 實測值 746 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.48 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 (d, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.94-3.88 (m, 4H), 3.23-3.22 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 6H), 1.91-1.80 (m, 2H).

實施例 422: 5-(3-氯-4-(2-氯-3'-氟-5'-甲氧基-4'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮 (242)

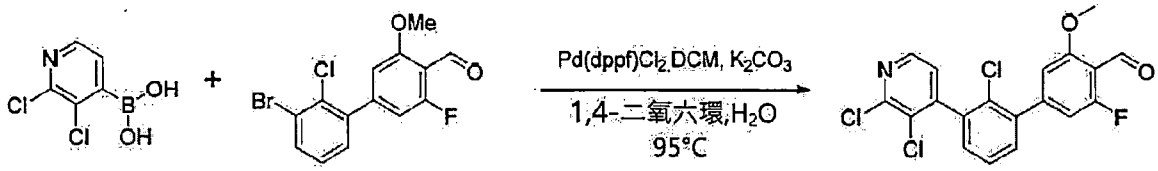


(a) 3'-溴-2'-氯-3-氟-5-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-甲醛



【1002】 向 2-(3-溴-2-氯苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（2.7 g, 8.5 mmol）和 4-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲醛（1.8 g, 7.7 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（6:1, 60 mL）中的混合物加入碳酸鉀（3.2 g, 23 mmol）和四(三苯基膦)鈀(0)（0.4 g, 0.3 mmol）並在 95°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮，向殘留物中加入水（20 mL），然後用 EtOAc（2 x 40 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥合併的有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-10% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 3'-溴-2'-氯-3-氟-5-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-甲醛（2.1 g, 79%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.39 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.73-6.69 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).

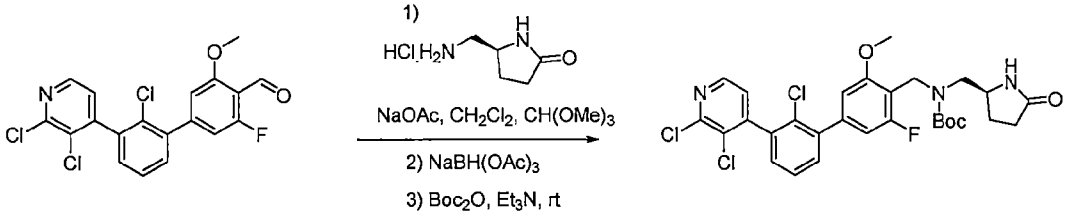
(b) 2'-氯-3'-(2,3-二氯吡啶-4-基)-3-氟-5-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-甲醛



【1003】 在 N_2 下向 3'-溴-2'-氯-3-氟-5-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-甲醛（1.5 g, 4.4 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（6:1, 18 mL）中的混合物一次性加入碳酸鉀（1.8 g, 13 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.2 g, 0.22 mmol）。在 95°C 下向混合物中逐滴加入 1,4-二氧六環（10 mL）中的(2,3-二氯吡啶-4-基)硼酸（0.9 g, 4.8 mmol）達 4 小時。將混合物濃縮。向殘留物中加入水（5 mL），然後用 EtOAc（2 x 5 mL）萃取混合物。用無水硫酸

鈉乾燥合併的有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（20-25% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 2'-氯-3'-(2,3-二氯吡啶-4-基)-3-氟-5-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-甲醛（0.6 g, 33%產率）。MS: m/z 實測值 410 和 412 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.35 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.64-7.63 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.07-7.04 (d, 1H), 3.99 (s, 3H).

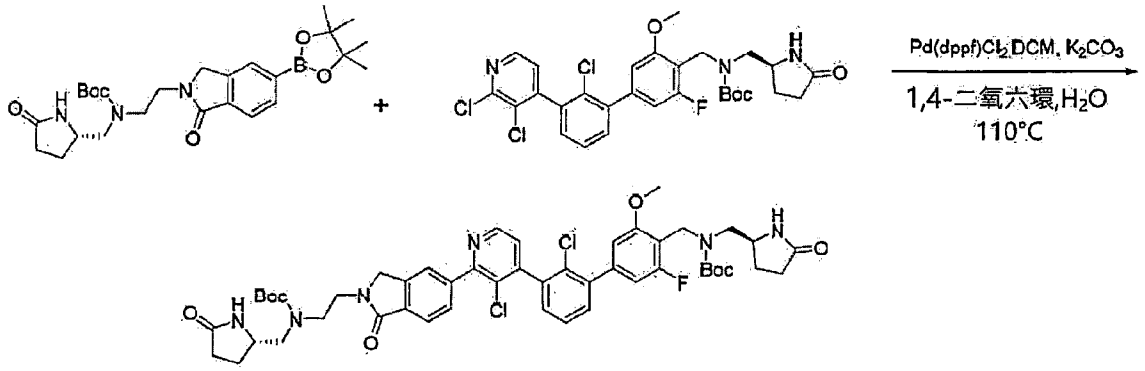
(c) (S)-((2'-氯-3'-(2,3-二氯吡啶-4-基)-3-氟-5-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1004】 在室溫下將 2'-氯-3'-(2,3-二氯吡啶-4-基)-3-氟-5-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-甲醛（0.9 g, 2.2 mmol）、(S)-5-(胺基甲基)-2-吡咯啶酮鹽酸鹽（0.4 g, 2.6 mmol）和乙酸鈉（0.54 g, 6.6 mmol）在二氯甲烷（30 mL）和原甲酸三甲酯（3 mL）中的混合物攪拌 12 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（0.93 g, 4.4 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時以提供(S)-5-((((2'-氯-3'-(2,3-二氯吡啶-4-基)-3-氟-5-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (MS: m/z 實測值 508 和 510 $[M+H]^+$).

【1005】 然後加入三乙胺（0.45 ml, 3.24 mmol）和二碳酸二三級丁酯（0.94 g, 4.32 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。加入水（10 mL）並用 EtOAc（2 x 5 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥合併的有機相，過濾並濃縮。通過製備 TLC（矽膠, EtOAc : MeOH = 10:1）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-((2'-氯-3'-(2,3-二氯吡啶-4-基)-3-氟-5-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.9 g, 67%產率）。MS: m/z 實測值 552 和 554 [M-三級丁基]$^+$).

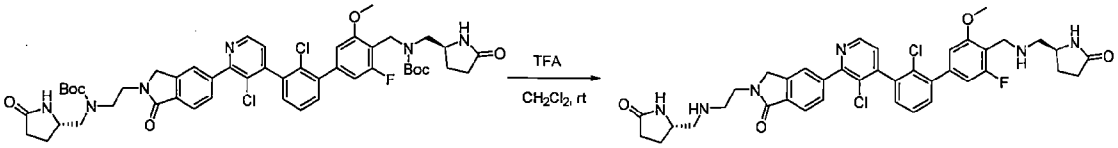
(d)((3'-(2-(2-(2-((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-3-氯吡啶-4-基)-2'-氯-3-氟-5-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1006】 向(S)-((2'-氯-3'-(2,3-二氯吡啶-4-基)-3-氟-5-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸酯（0.2 g, 0.33 mmol）和(S)-(2-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.2 g, 0.4 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（10:1, 13 mL）中的混合物加入[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.01 g, 0.02 mmol）和碳酸鉀（0.14 g, 1 mmol）並在 110°C 下將混合物攪拌 3 小時。向混合物中加入水（5 mL），然後用 EtOAc（2 x 10 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥合併的有機相，過濾並濃縮。通過製備 TLC（矽膠, EtOAc : MeOH = 3:1）純化殘留物以提供呈黃色固體的((3'-(2-(2-(2-((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-3-氯吡啶-4-基)-2'-氯-3-氟-5-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.2 g, 61%產率）。MS: m/z 實測值 945 $[M+H]^+$.

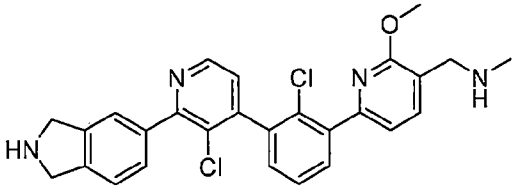
(e) 5-(3-氯-4-(2-氯-3'-氟-5'-甲氧基-4'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-

基)甲基)胺基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮

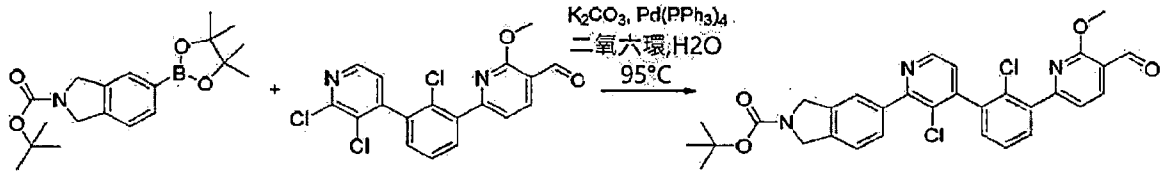


【1007】 在室溫下將((3'-(2-(2-(2-((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-3-氯吡啶-4-基)-2'-氯-3-氟-5-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.19 g, 0.2 mmol）在三氟乙酸（1.5 mL）和二氯甲烷（0.5 mL）中的混合物攪拌 10 分鐘。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 5-(3-氯-4-(2-氯-3'-氟-5'-甲氧基-4'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮（32.5 mg, 20%產率）。MS: m/z 實測值 745 [M+H]+, 保留時間 = 2.55 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97-3.92 (m, 4H), 3.26-3.24 (m, 2H), 3.05-3.04 (m, 4H), 2.42-2.33 (m, 6H), 1.89-1.87 (m, 2H).

實施例 423: 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺 (159)

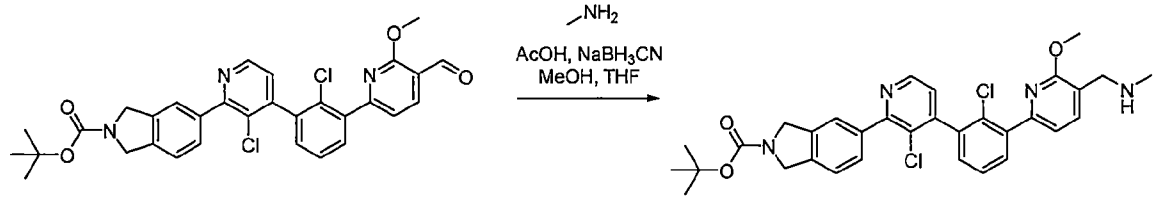


(a) 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯



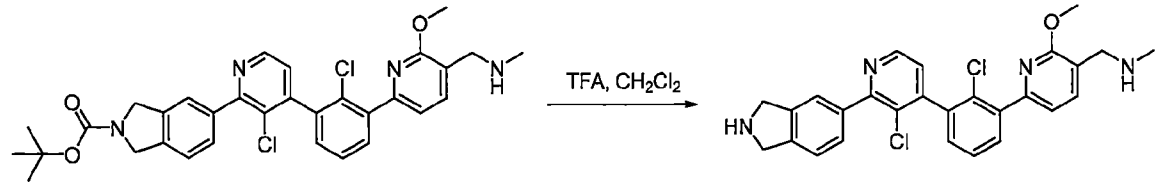
【1008】 按照鈴木偶合程序 A，由 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯（150 mg, 0.43 mmol）和 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（171 mg, 0.43 mmol）提供 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯，產率為 71%。LCMS: m/z 實測值 576.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.20 min (方法 B).

(b) 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯



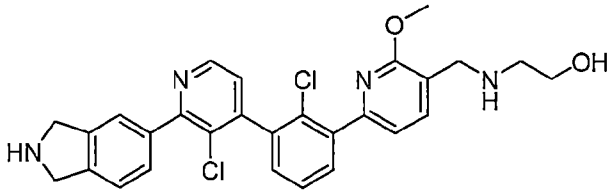
【1009】 按照還原胺化程序 B，由 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯（40 mg, 0.07 mmol）和甲胺溶液（在甲醇中 33% wt, 0.14 mmol）提供 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯，其用於接下來的步驟中而無需進一步純化。LCMS: m/z 實測值 591.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.92 min (方法 B).

(c) 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺



【1010】 將粗製的 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯（25 mg, 0.04 mmol）在二氯甲烷/三氟乙酸（2:1）中的溶液攪拌 30 分鐘，濃縮並通過製備 HPLC 純化以提供 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺（甲酸鹽），經過兩個步驟產率為 62%。LCMS: m/z 實測值 491.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.54 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.71 – 8.59 (m, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 3H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 4.62 (s, 4H), 4.19 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

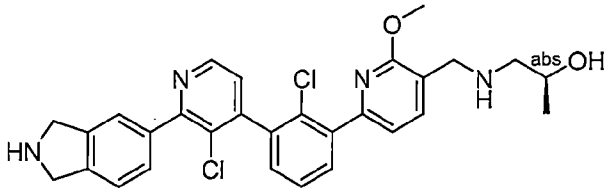
實施例 424: 2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇 (160)



【1011】 按照還原胺化程序 B，由 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯（40 mg, 0.07 mmol）和 2-胺基乙醇（9 mg, 0.14 mmol）提供作為粗物質的 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 621.2 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供 2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇 (甲酸鹽），經過兩個步驟產率為 74%。LCMS: m/z 實測值 521.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.52 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 3H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.64 (s, 4H), 4.19 (s, 2H), 4.07 (d, 3H), 3.81 (t, 2H), 3.08 (t,

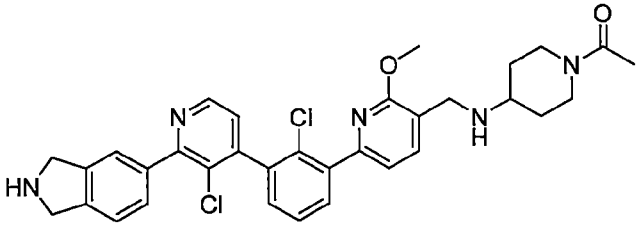
2H).

實施例 425: (S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇 (161)



【1012】 按照還原胺化程序 B，由 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯（40 mg, 0.07 mmol）和(2S)-1-胺基丙烷-2-醇（10 mg, 0.14 mmol）提供作為粗物質的(S)-5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 635.2 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇（甲酸鹽），經過兩個步驟產率為 78%。LCMS: m/z 實測值 535.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.58 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 3H), 7.56 (q, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 4.63 (s, 4H), 4.21 – 4.10 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 1H), 1.22 (d, 3H).

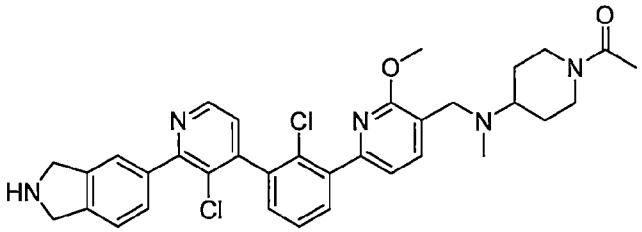
實施例 426: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (162)



【1013】 按照還原胺化程序 B，由 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-

6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯（40 mg, 0.07 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（20 mg, 0.14 mmol）提供作為粗物質的 5-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 702.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（甲酸鹽），經過兩個步驟產率為 80%。LCMS: m/z 實測值 602.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.58 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.71 (d, 3H), 7.56 (t, 2H), 7.45 (dd, 2H), 7.31 (d, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.57 (d, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.05 (d, 3H), 4.01 (d, 1H), 3.23 – 3.09 (m, 2H), 2.71 (t, 1H), 2.12 (d, 5H), 1.59 – 1.33 (m, 2H).

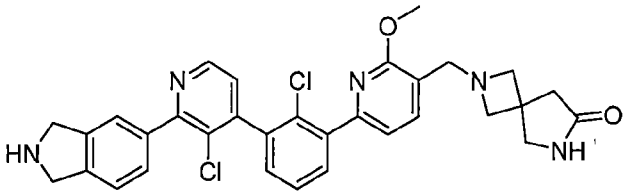
實施例 427: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (163)



【1014】 按照還原胺化程序 B，由 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯（40 mg, 0.07 mmol）和 1-[4-(甲胺基)-1-哌啶基]乙烷酮（22 mg, 0.14 mmol）提供作為粗物質的 5-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)異吲哚啉-2-羧酸速度酯，LCMS: m/z 實測值 716.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（甲酸鹽），經過兩個步驟產率為 40%。LCMS: m/z 實測

值 616.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.59 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (dt, 3H), 7.56 (dt, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.65 – 4.57 (m, 1H), 4.08 – 4.02 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.14 (t, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.65 (t, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.74 – 1.46 (m, 2H).

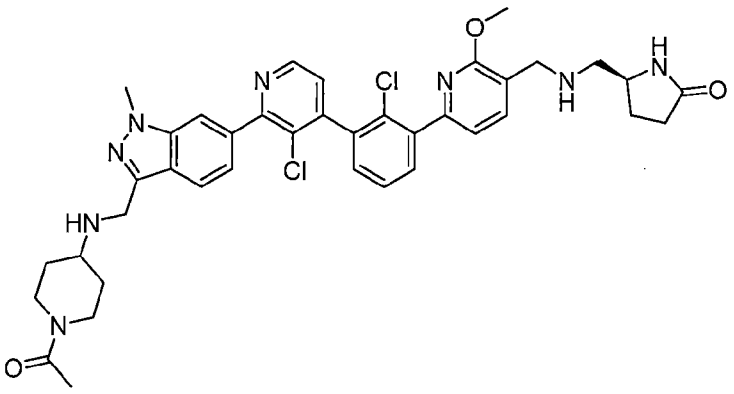
實施例 428: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (230)



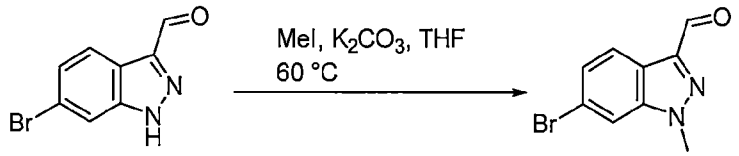
【1015】 按照還原胺化程序 B，由 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)異吲哚啉-2-羧酸速度酯（50 mg, 0.09 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (22 mg, 0.17 mmol）提供作為粗物質的 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯，LCMS: m/z 實測值 686.2 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（甲酸鹽），經過兩個步驟產率為 78%。LCMS: m/z 實測值 586.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.52 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.76 – 7.67 (m, 4H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.68 (s, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.55 – 3.44 (m, 4H), 2.60 (s, 2H).

實施例 429: (S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-

1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (167)

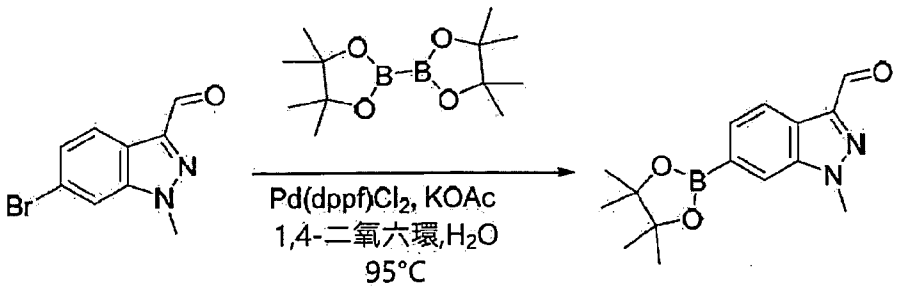


(a) 6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-甲醛



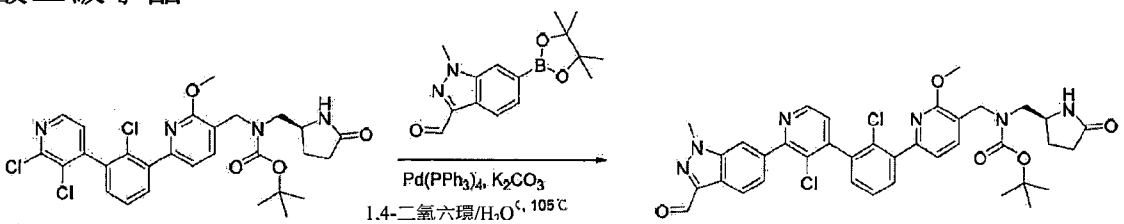
【1016】 向 6-溴-1H-吲唑-3-甲醛（0.60 g, 2.67 mmol）在 6 mL THF 中的溶液加入碘甲烷（0.20 ml, 3.20 mmol）和碳酸鉀（0.55 g, 4.00 mmol）。在室溫下將混合物攪拌過夜。將反應混合物轉移到 Biotage MW 容器，加蓋，並加熱至 50°C 達 4 小時，然後 60°C 再 4 小時。用 15 mL EtOAc 稀釋反應混合物並通過 CELITE 墊過濾。濃縮濾液並通過正相矽膠層析法（0%至 30% EtOAc/己烷）純化所得的粗產物以提供 6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-甲醛(0.37 g, 58%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.19 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.67 – 7.66 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 4.21 – 4.07 (s, 3H).

(b) 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-甲醛



【1017】 稱量出 6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-甲醛（151 mg, 0.63 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（224 mg, 0.88 mmol）、乙酸鉀（173 mg, 1.77 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（52 mg, 0.06 mmol）的混合物到 Biotage 微波小瓶中。加入無水 1,4-二氧六環（4 mL）。用氮氣將混合物脫氣 2 分鐘。將容器加蓋並在 Biotage Initiator 微波儀中輻射至 95°C 達 75 分鐘。用 10 mL EtOAc 稀釋混合物並通過 CELITE 墊過濾。用 20 mL EtOAc 洗滌 CELITE 墊。在減壓下濃縮合併的濾液並通過正相矽膠層析法（0%至 28% EtOAc/己烷）純化粗材料以提供 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-甲醛（157 mg, 87%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.23 (s, 1H), 8.29 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 4.22 (s, 3H), 1.39 (s, 12H).

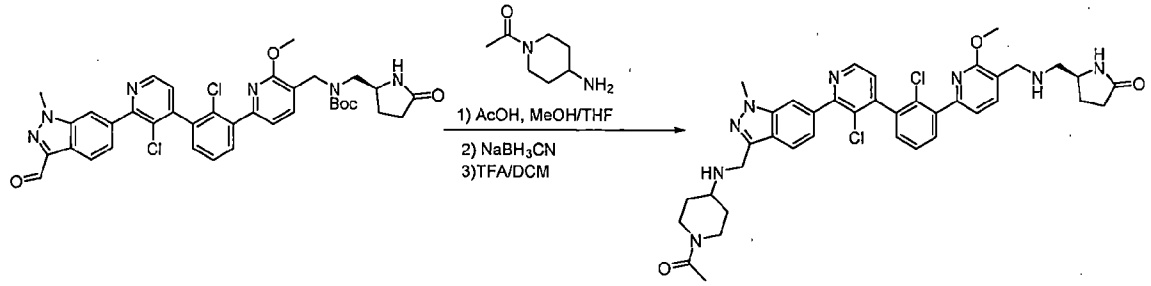
(c) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1018】 向(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（192 mg, 0.32 mmol）、1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-甲醛（102 mg, 0.36 mmol）和碳酸鉀（134 mg, 0.97 mmol）在脫氣 1,4-二氧六環/水（6:1, 3.7 mL）中的溶液加入四(三苯基膦)鈀(0)（37 mg, 0.03 mmol）。在 Biotage Initiator 微波儀中將混合物輻射至 105°C 達 25 分鐘。加入水（10 mL）並將混合物萃取到 EtOAc（3 x 12 mL）中。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並通過正相矽膠層析法（0% to 8% MeOH/DCM）純化以提供(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯

-2-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（203 mg, 88%產率）。MS: m/z 實測值 715.2 $[M+H]^+$.

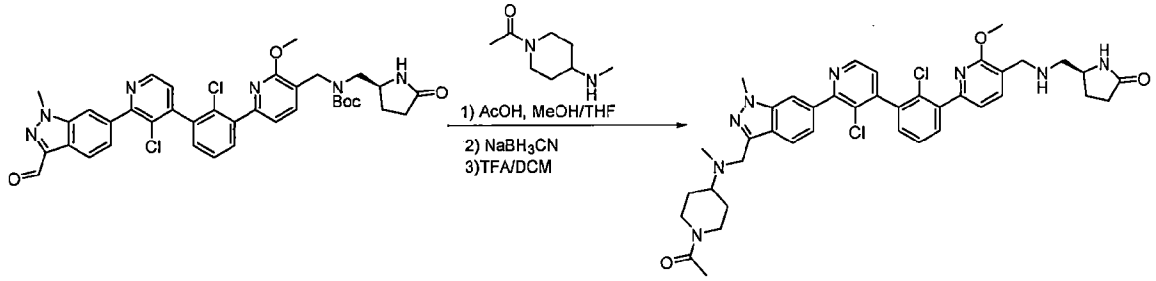
(d) (S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【1019】 按照由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（32 mg, 0.04 mmol）和 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮（13 mg, 0.09 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮製備成甲酸鹽。38%產率。LCMS: m/z 實測值 742.6 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.72 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.85 (dd, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.80 – 2.65 (m, 3H), 2.39 – 2.30 (m, 2H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.18 (d, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.89 – 1.76 (m, 1H), 1.58 – 1.37 (m, 2H).

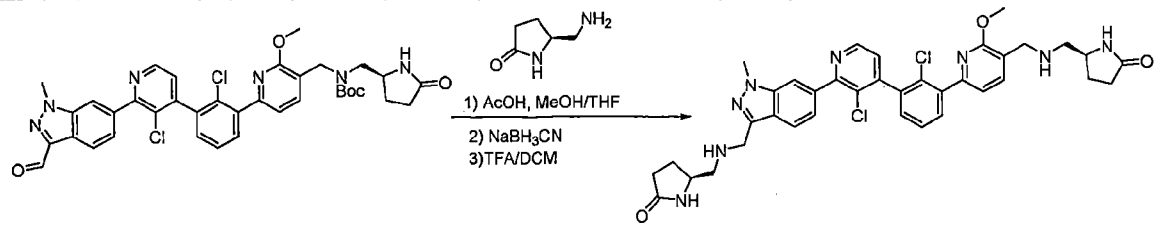
實施例 430: (S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)

甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (168)



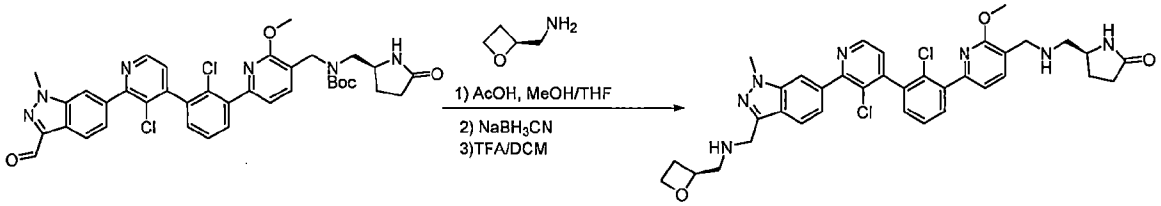
【1020】 按照由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（38 mg, 0.05 mmol）和 1-(4-(甲胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（10 mg, 0.03 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮製備成甲酸鹽。46%產率。LCMS: m/z 實測值 755.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.77 分鐘，(方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.04 (s, 4H), 3.97 – 3.85 (m, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.21 – 2.98 (m, 1H), 2.90 – 2.76 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.41 – 2.26 (m, 3H), 2.13 (s, 5H), 1.92 – 1.46 (m, 3H).

實施例 431: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (183)



【1021】 按照由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（34 mg, 0.05 mmol）和(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（10 mg, 0.03 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮製備成甲酸鹽。56%產率。LCMS: m/z 實測值 714.8 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.62 min，(方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.02 – 3.85 (m, 4H), 2.99 – 2.76 (m, 4H), 2.43 – 2.23 (m, 6H), 1.89 – 1.77 (m, 2H).

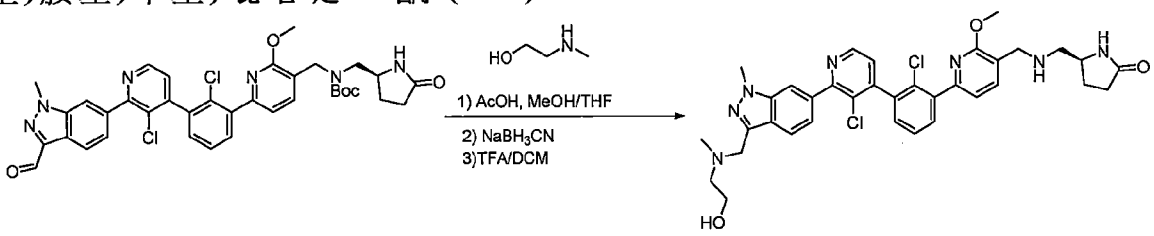
實施例 432: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (235)



【1022】 按照由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（37 mg, 0.05 mmol）和(S)-氧雜環丁烷-2-基甲胺（10 mg, 0.03 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮製備成甲酸鹽。50%產率。LCMS: m/z 實測值 686.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.77 min，(方法 A).

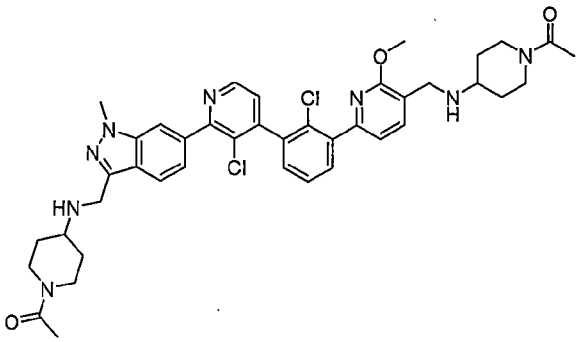
^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 5.12 – 5.04 (m, 1H), 4.75 – 4.68 (m, 1H), 4.63 – 4.59 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.97 – 3.84 (m, 3H), 3.39 (dd, 1H), 3.32 – 3.16 (m, 1H), 2.86 – 2.71 (m, 3H), 2.56 – 2.48 (m, 1H), 2.42 – 2.23 (m, 3H), 1.90 – 1.77 (m, 1H).

實施例 433: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (247)

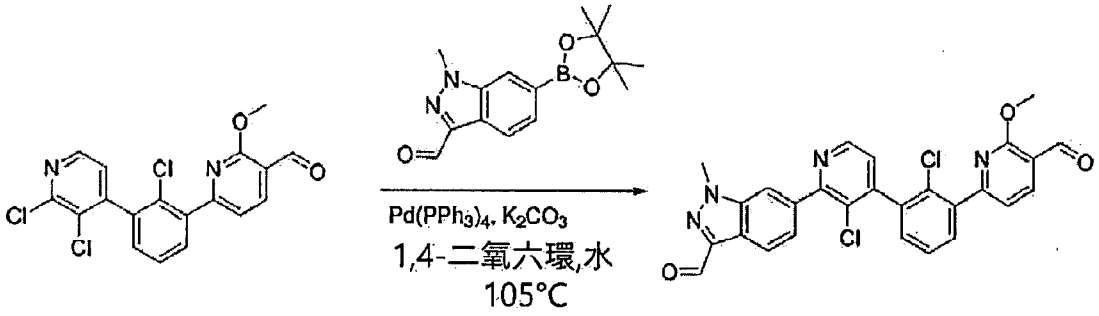


【1023】 按照由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和 2-(甲胺基)乙烷-1-醇（6 mg, 0.08 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮製備成甲酸鹽。41%產率。LCMS: m/z 實測值 674.0 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.64 min，(方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.98 – 3.82 (m, 5H), 3.08 (t, 2H), 2.85 – 2.72 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.40 – 2.32 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 1H).

實施例 434: 1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (263)



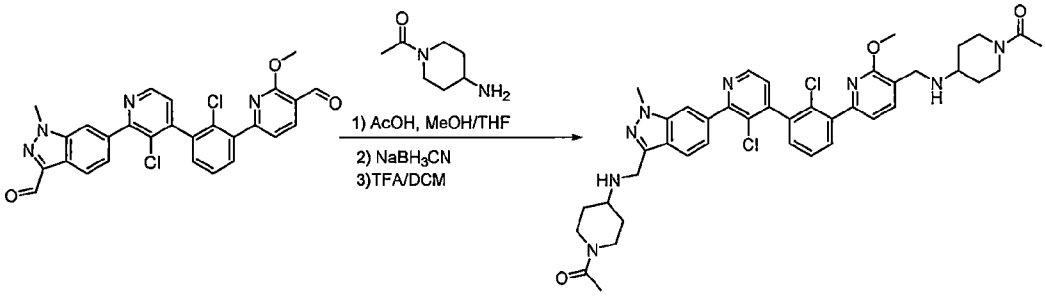
(a) 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-甲醛



【1024】 向 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-甲醛（34 mg, 0.12 mmol）、6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（46 mg, 0.12 mmol）和碳酸鉀（49 mg, 0.35 mmol）在脫氣 1,4-二氧六環/水（6:1, 1.15 mL）中的混合物加入四(三苯基膦)鈀(0)（14 mg, 0.01 mmol）。在 Biotage Initiator 微波儀中將混合物輻射至 105°C 達 25 分鐘。加入水（7 mL）並將混合物萃取到 EtOAc（3 x 15 mL）中。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並通過正相矽膠層析法（15%至 80% EtOAc/己烷）純化以提供 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-甲醛（41 mg, 67%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.43 (d, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.46 – 7.36

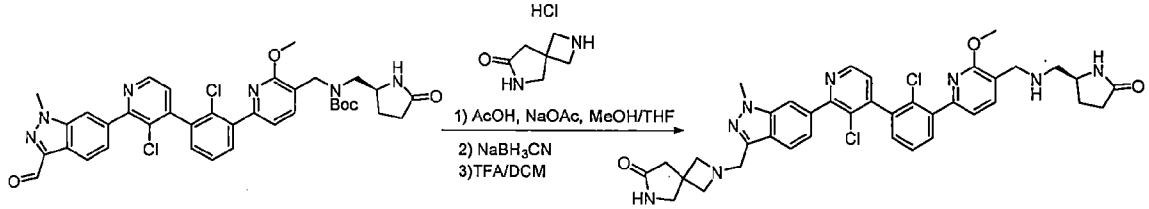
(m, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.14 (s, 3H).

(b) 1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



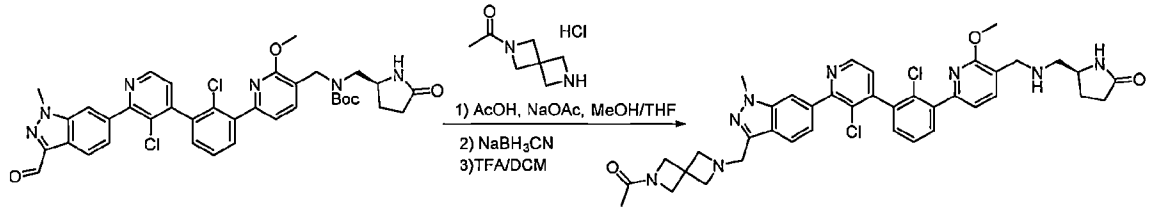
【1025】 按照還原胺化程序 A，由 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-甲醛（38 mg, 0.07 mmol）和 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮 （41 mg, 0.29 mmol）將 1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。50%產率。LCMS: m/z 實測值 769.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.81 min，(方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.55 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.70 – 8.63 (m, 2H), 8.54 (dd, 1H), 8.45 – 8.29 (m, 3H), 8.20 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 4.98 – 4.88 (m, 4H), 4.84 (s, 3H), 4.73 (s, 3H), 4.55 (s, 4H), 3.92 – 3.80 (m, 1H), 3.56 – 3.43 (m, 4H), 2.79 (d, 6H), 2.69 (d, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.01 – 1.91 (m, 2H).

實施例 435: (S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (288)



【1026】 按照由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（33 mg, 0.05 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮鹽酸化物（15 mg, 0.09 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將(S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮製備成甲酸鹽。41%產率。LCMS: m/z 實測值 725.0 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.64 min，(方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.59 (d, 2H), 2.89 – 2.76 (m, 2H), 2.60 (d, 2H), 2.40 – 2.24 (m, 3H), 1.89 – 1.78 (m, 1H).

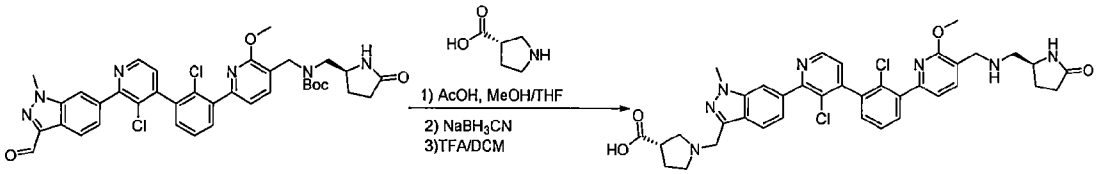
實施例 436: (S)-5-((((6-(3-(2-(3-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (308)



【1027】 按照由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（33 mg, 0.05 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（8 mg, 0.09 mmol）的還原胺化程序 B，

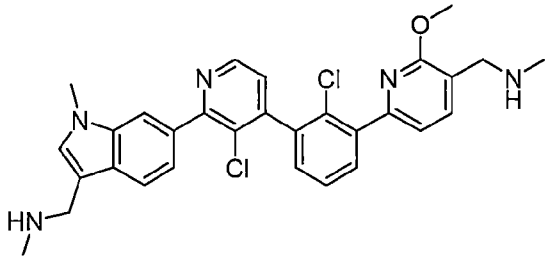
之後進行一般 Boc 脫保護程序，將(S)-5-((((6-(3-(2-(3-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮製備成甲酸鹽。30%產率。LCMS: m/z 實測值 740.6 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.70 min，(方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.04 (d, 5H), 3.91 (d, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.71 (s, 4H), 2.82 – 2.74 (m, 2H), 2.40 – 2.25 (m, 3H), 1.83 (s, 3H).

實施例 437: (S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸 (309)

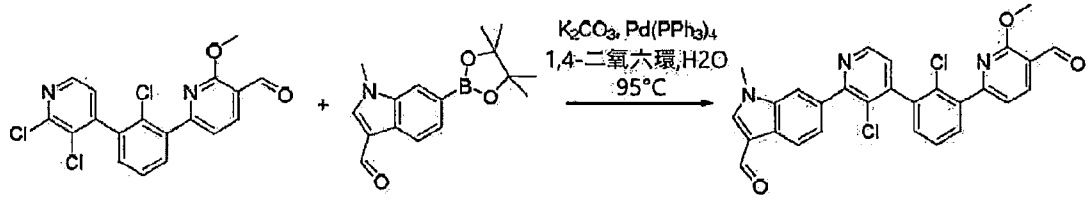


【1028】 按照由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（35 mg, 0.05 mmol）和(S)-吡咯啶-3-羧酸（11 mg, 0.10 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸製備成甲酸鹽。35%產率。LCMS: m/z 實測值 714.0 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.75 min，(方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.82 – 4.69 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (dd, 3H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.10 (d, 1H), 2.83 – 2.69 (m, 2H), 2.39 – 2.22 (m, 5H), 1.88 – 1.76 (m, 1H).

實施例 438: 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺 (276)

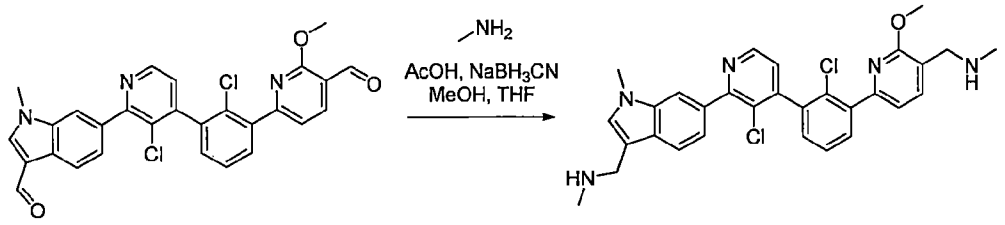


(a) 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-甲醛



【1029】 按照鈴木偶合程序 A，由 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（65 mg, 0.17 mmol）和 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-甲醛（47 mg, 0.17 mmol）提供 6-[3-氯-4-[2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基-2-吡啶基)苯基]-2-吡啶基]-1-甲基-吲哚-3-甲醛（75 mg, 88%）。LCMS: m/z 實測值 516.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.02 min (方法 B).

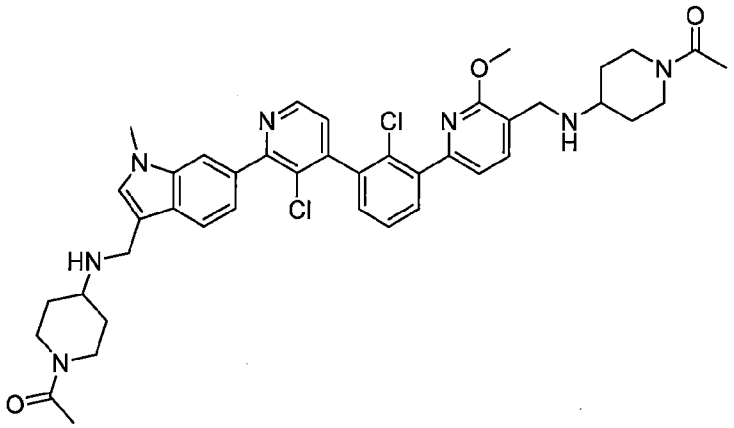
(b) 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺



【1030】 按照還原胺化程序 A，由 6-[3-氯-4-[2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基-2-吡啶基)苯基]-2-吡啶基]-1-甲基-吲哚-3-甲醛（30 mg, 0.06 mmol）和甲胺溶液（在甲醇中 33% wt, 0.23 mmol）提供 1-(6-

(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺(甲酸鹽),產率為 78%。LCMS: m/z 實測值 546.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.72 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (dd, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

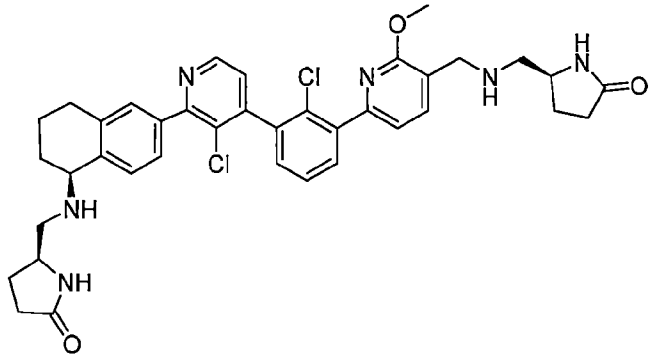
實施例 439: 1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (277)



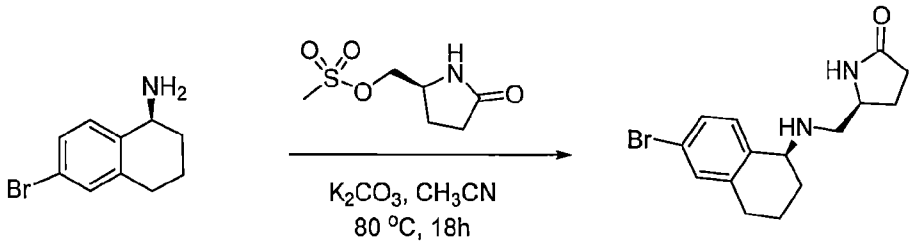
【1031】 按照還原胺化程序 A,由 6-[3-氯-4-[2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基-2-吡啶基)苯基]-2-吡啶基]-1-甲基-吲哚-3-甲醛 (30 mg, 0.06 mmol) 和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮 (33 mg, 0.23 mmol) 提供 1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮(甲酸鹽),產率為 92%。LCMS: m/z 實測值 768.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.76 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.86 – 7.75 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.11 – 4.02

(m, 4H), 4.01 – 3.93 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.45 – 3.34 (m, 1H), 3.18 (q, 2H), 3.02 – 2.89 (m, 1H), 2.70 (q, 2H), 2.24 (t, 2H), 2.16 – 1.98 (m, 8H), 1.67 – 1.28 (m, 4H).

實施例 440: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (184)



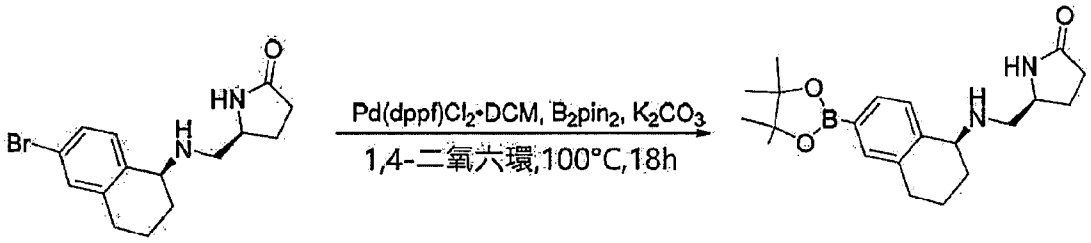
(a) (S)-5-((((S)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【1032】 將(S)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-胺（75 mg, 0.33 mmol）、(S)-(5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基甲磺酸酯（77 mg, 0.40 mmol）、和碳酸鉀（137 mg, 1.00 mmol）懸浮在 3 mL 乙腈中。然後在 80℃下將反應混合物加熱 18 小時。使反應冷卻至室溫，用水（6 mL）稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。用水（5 mL）、鹽水（5 mL）洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供作為淡褐色油的(S)-5-((((S)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（104 mg, 粗製的）。MS: *m/z 實測值* 323, 325 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

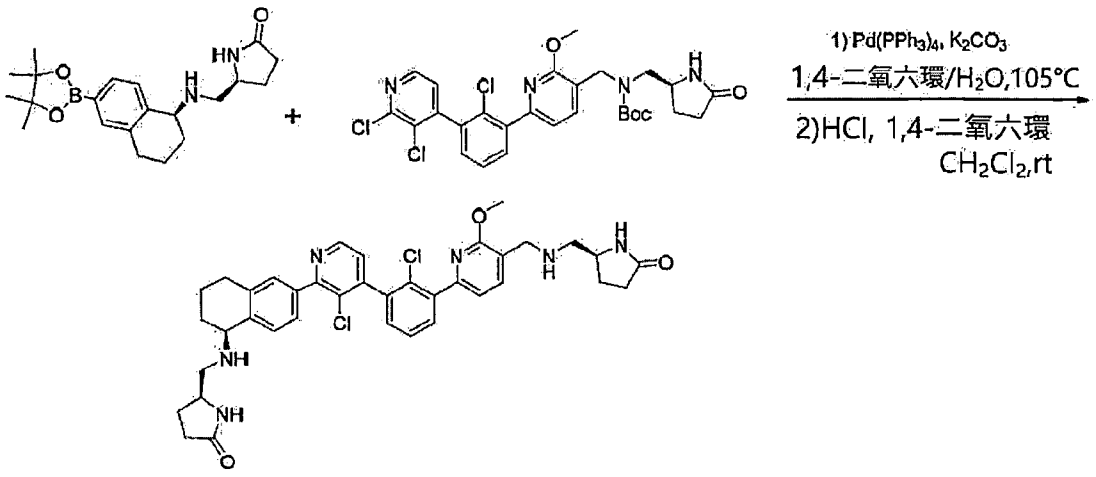
(b) (S)-5-((((S)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-

四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【1033】 在密封管中將(S)-5-((((S)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（50 mg, 0.15 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（55 mg, 0.22 mmol）、[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（13 mg, 0.02 mmol）、和碳酸鉀（60 mg, 0.43 mmol）懸浮在 2 mL 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容器密封並在 100℃下加熱 18 小時。使反應冷卻至室溫並通過 CELITE 過濾混合物。在減壓下濃縮濾液並通過逆相 HPLC 將粗製油狀物純化以提供呈白色固體的(S)-5-((((S)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（12 mg, 21 % 產率）。MS: *m/z* 實測值 289 $[M+H]^+$, (硼酸碎片)。

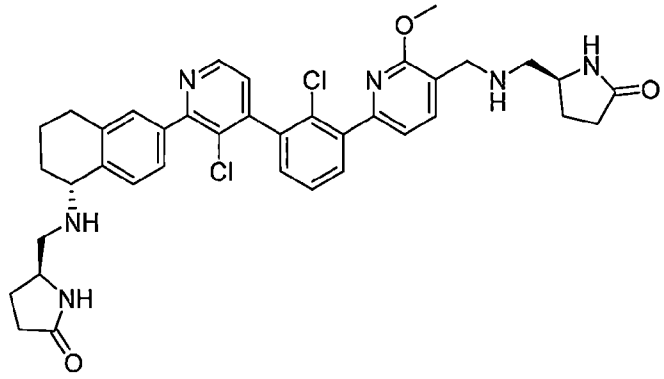
(c) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



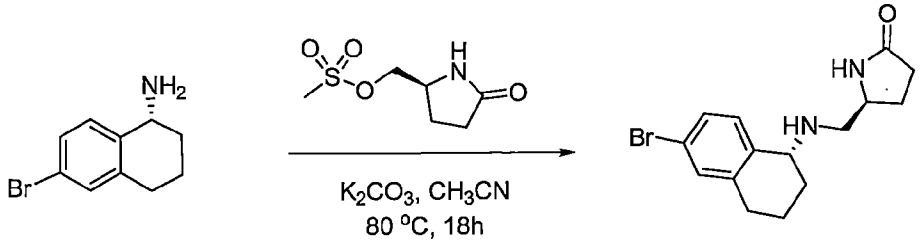
【1034】 以與關於實施例 48 描述的相同的方式，在步驟(b)中利用

中間物(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯並用(S)-5-((((S)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮代替(S)-1-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]氧氮雜䓬-4(5H)-基)丙烷-2-醇來製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。獲得呈白色固體(甲酸鹽)的產物。LC/MS: *m/z* 實測值 699, 701 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.11 min，(方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 7.2 (d, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.03 (d, 5H), 3.91 (s, 2H), 3.08 – 2.81 (m, 6H), 2.35 (q, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.85 (d, 3H).

實施例 441: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (185)

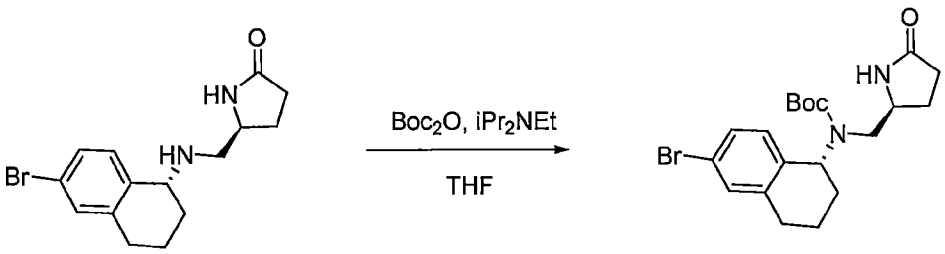


(a) (S)-5-((((R)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



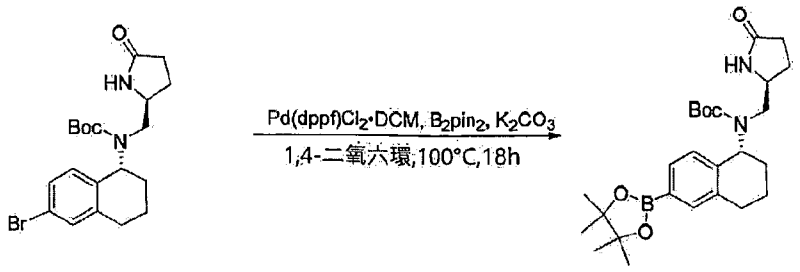
【1035】 將(R)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-胺（75 mg, 0.33 mmol）、(S)-(5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基甲磺酸酯（77 mg, 0.40 mmol）、和碳酸鉀（137 mg, 1.00 mmol）懸浮在 3 mL 乙腈中。然後在 80℃下將反應混合物加熱 18 小時。使反應冷卻至室溫，用水（6 mL）稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。用水（5 mL）、鹽水（5 mL）洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供作為淡褐色油的(S)-5-((((R)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（107 mg, 粗製的）。MS: *m/z 實測值* 323, 325 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

(b) ((R)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



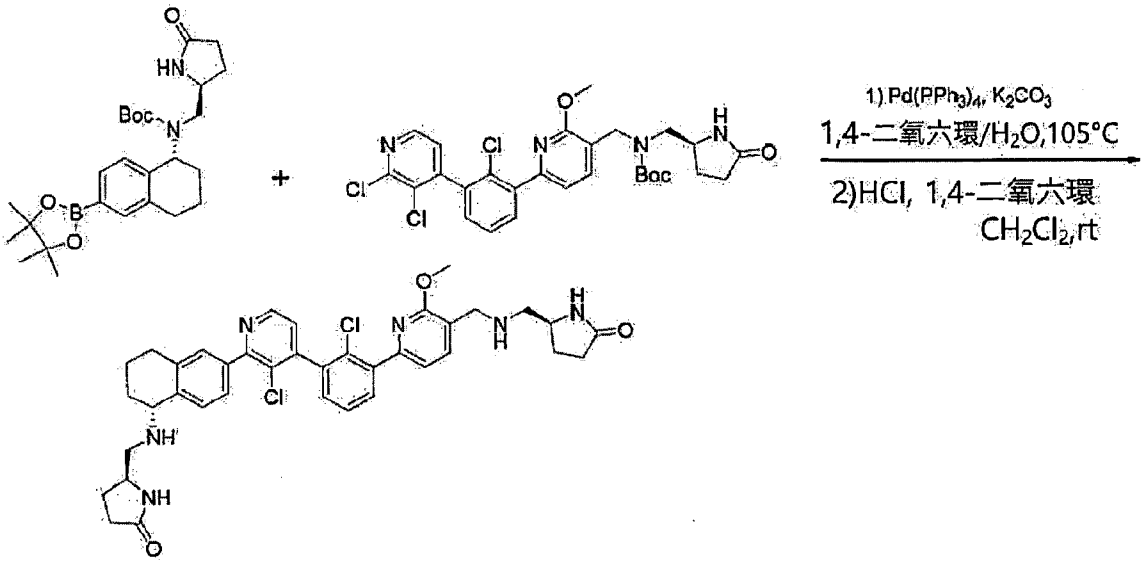
【1036】 將(S)-5-((((R)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（107 mg, 0.33 mmol, 粗製的）和 N,N-二異丙基乙胺（85 mg, 0.66 mmol）溶解在 5 mL THF 中並逐部分加入二碳酸二三級丁酯（145 mg, 0.66 mmol）。在室溫下攪拌所得的混合物 18 小時。向粗混合物中加入 EtOAc（15 mL）並用飽和水性碳酸氫鈉（2 x 10 mL）和鹽水（2 x 10 mL）洗滌所得的溶液。在減壓下濃縮有機層並通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色泡沫的基((R)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（39 mg, 28 %產率）。MS: *m/z 實測值* 423, 425 $[M+H]^+$。

(c) (((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)((R)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基甲酸三級丁酯



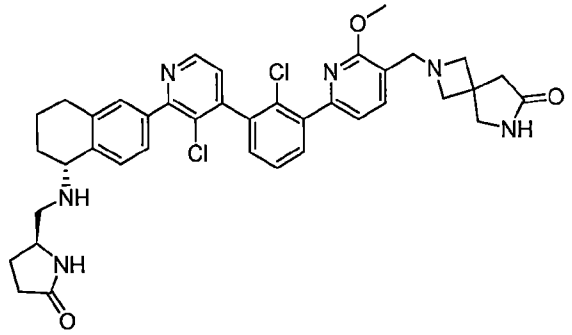
【1037】 在密封管中將((R)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（39 mg, 0.09 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（33 mg, 0.13 mmol）、[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（8 mg, 0.01 mmol）、和碳酸鉀（36 mg, 0.26 mmol）懸浮在 2 mL 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容器密封並在 100℃下加熱 18 小時。使反應冷卻至室溫並通過 CELITE 過濾混合物。在減壓下濃縮濾液並通過逆相 HPLC 將粗製油狀物純化以提供呈白色固體的 (((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)((R)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基甲酸三級丁酯（17 mg, 39 %產率）。MS: *m/z 實測值* 471 $[M+H]^+$.

(d) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

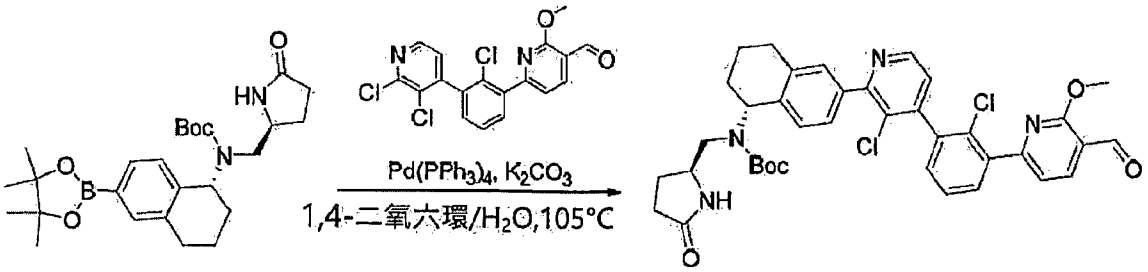


【1038】 以與關於實施例 48 描述的相同的方式，在步驟(b)中利用中間物(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯並用(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)((R)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基甲酸酯代替(S)-1-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]氧氮雜䓬-4(5H)-基)丙烷-2-醇來製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 699, 701 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.10 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 7.2 (d, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.03 (d, 5H), 3.91 (s, 2H), 3.08 – 2.81 (m, 6H), 2.35 (q, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.85 (d, 3H).

實施例 442: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)-甲基)-胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (255)

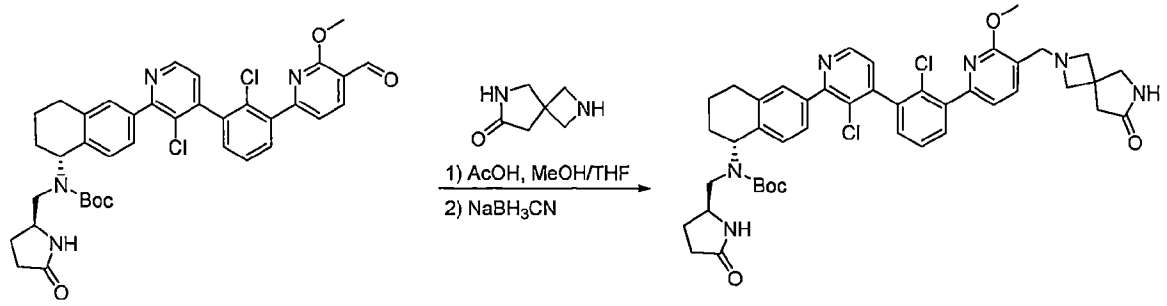


(a) ((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1039】 將 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（188 mg, 0.48 mmol），四(三苯基膦)鈀(0)（74 mg, 0.06 mmol）、碳酸鉀（132 mg, 0.96 mmol）、和(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)((R)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 441, 步驟(c)）（150 mg, 0.32 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 5 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-4% MeOH/DCM）純化粗樣品以提供呈黃色油狀物的((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（26 mg, 55 % 產率）。MS: *m/z 實測值* 701, 703 $[M+H]^+$。

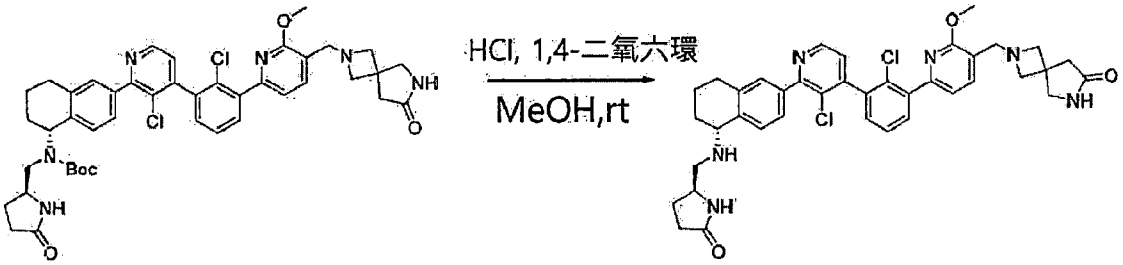
(b) ((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1040】 將((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、2,6-二氮雜螺[3.4]

辛烷-7-酮（7 mg, 0.04 mmol）、和乙酸（3 mg, 0.06 mmol）溶解在MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在25℃下將溶液攪拌4小時。加入氰基硼氫化鈉（4 mg, 0.06 mmol）並在25℃下將所得的混合物攪拌2小時。隨後用水（3 mL）稀釋反應並用EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供呈黃色油狀物的((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（23 mg, 粗製的）。MS: *m/z 實測值* 811, 813 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

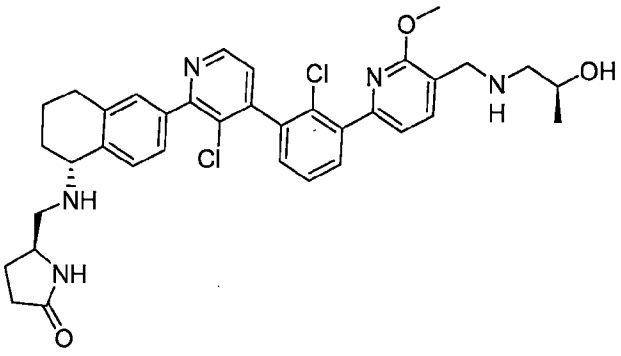
(c) 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



【1041】 將((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（23 mg, 0.03 mmol）溶解在 1 mL MeOH 中並逐滴加入 1,4-二氧六環（28.33 μL, 0.11 mmol）中的4M HCl溶液。在室溫下將反應攪拌60分鐘並在減壓下去除溶劑。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（5 mg, 25 %產率）。LC/MS: *m/z 實測值* 711, 713 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.11 min (方法 C).

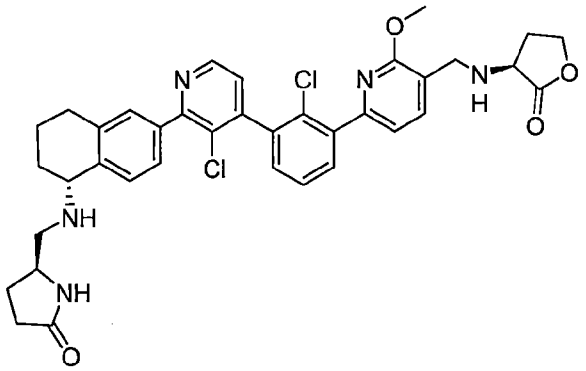
^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.02 (d, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.08 – 2.77 (m, 4H), 2.63 (s, 2H), 2.33 (d, 3H), 2.04 (d, 3H), 1.93 – 1.76 (m, 2H).

實施例 443: (S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (256)



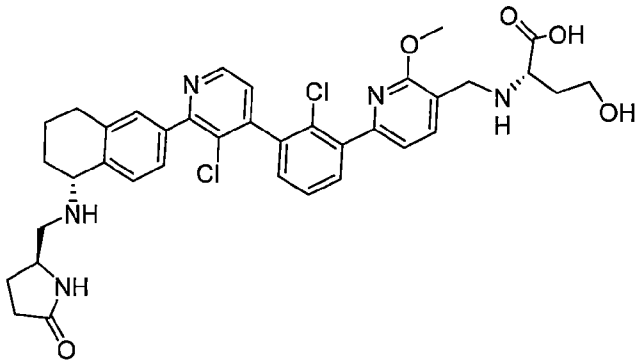
【1042】 以與關於實施例 442 描述的相同的方式，在步驟(b)中利用中間物((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯並用(S)-1-胺基丙烷-2-醇代替 2,6-二氮雜螺-[3.4]辛烷-7-酮來製備(S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 660, 662 [M+H] $^+$, 保留時間 = 2.12 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.43 (q, 3H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.13 – 3.98 (m, 5H), 3.85 (s, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.88 (m, 5H), 2.40 – 2.24 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.86 (dd, 2H), 1.27 – 1.13 (m, 3H).

實施例 444: (S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (257)



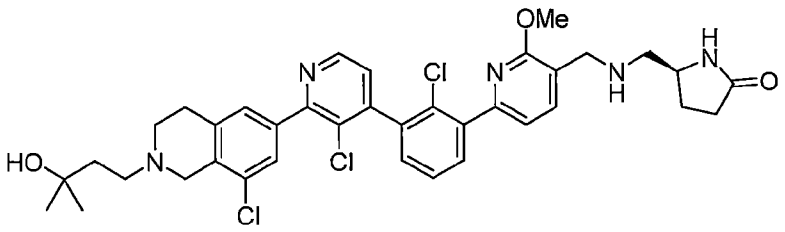
【1043】 以與關於實施例 442 描述的相同的方式，在步驟(b)中利用中間物((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯並用(S)-3-胺基二氫呋喃-2(3H)-酮代替 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮來製備(S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。獲得呈白色固體(甲酸鹽)的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 686, 688 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.20 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 7.77 (d, 7.70 (d, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.23 (q, 1H), 4.02 (d, 4H), 3.94 (d, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.98 – 2.73 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.39 – 2.22 (m, 3H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.03 (d, 3H), 1.85 (d, 2H).

實施例 445: ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-L-高絲胺酸 (265)

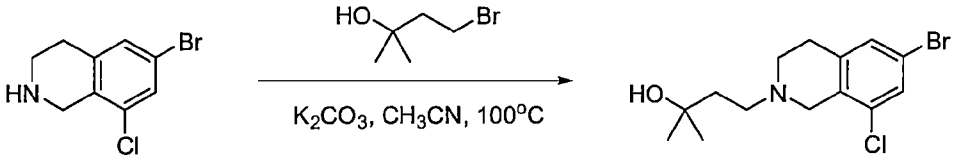


【1044】 以與關於實施例 442 描述的相同的方式，在步驟(b)中利用中間物((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯並用 L-高絲胺酸代替 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮來製備((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-L-高絲胺酸。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 704, 706 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.14 min (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 – 8.58 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.27 (d, 3H), 4.07 (d, 3H), 3.95 – 3.75 (m, 3H), 3.69 (d, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.03 – 2.83 (m, 3H), 2.36 (m, 3H), 2.06 (d, 5H), 1.89 (s, 2H).

實施例 446: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (208)

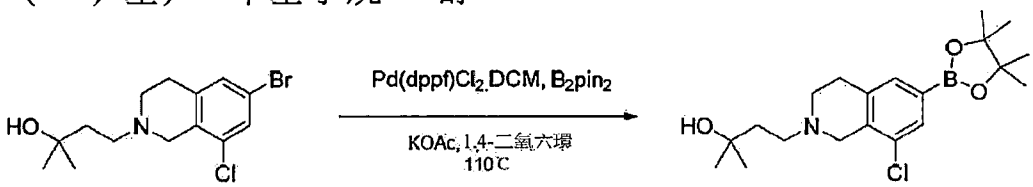


(a) 4-(6-溴-8-氯-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-甲基丁烷-2-醇



【1045】 將 6-溴-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.5 g, 2.03 mmol）、4-溴-2-甲基丁烷-2-醇（0.51 g, 3.04 mmol）和碳酸鉀（0.56 g, 4.06 mmol）在乙腈（6 mL）中的混合物脫氣並用 N_2 吹掃三次，然後在 N_2 氣氛下於 100°C 下將混合物攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以去除溶劑並將混合物倒入乙酸乙酯（15 mL）中。將混合物過濾並濃縮濾液以提供呈黃色油狀物的 4-(6-溴-8-氯-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-甲基丁烷-2-醇（0.72 g, 粗製的）。MS: *m/z 實測值* 332 $[M+H]^+$.

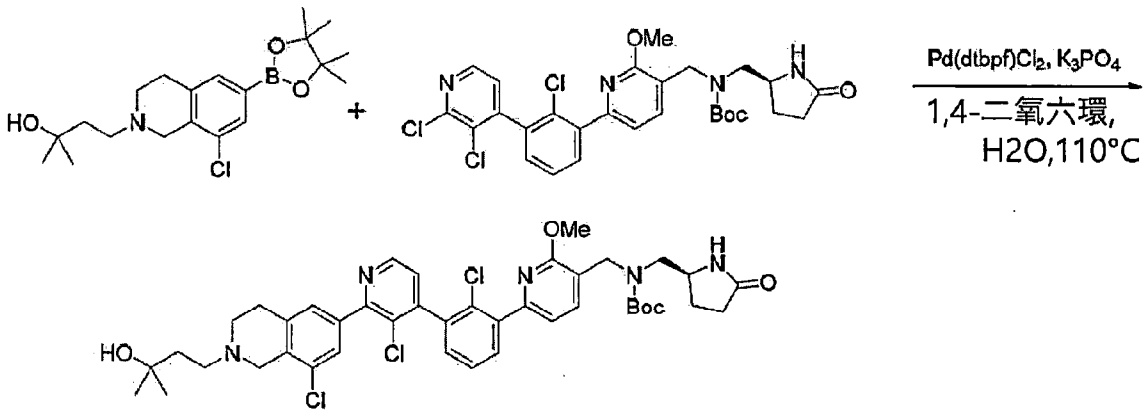
(b) 4-(8-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-甲基丁烷-2-醇



【1046】 在 N_2 氣氛下向 4-(6-溴-8-氯-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-甲基丁烷-2-醇（0.7 g, 2.1 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼烷（0.8 g, 3.16 mmol）在 1,4-二氧六環（8 mL）中的混合物一次性加入乙酸鉀（0.41 g, 4.21 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.09 g, 0.11 mmol）並在 110°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚至 10% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供）作為黃色膠的 4-(8-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-甲基丁烷-2-醇（0.57 g, 71%產率. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 7.42 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.92-2.82 (m, 6H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.23 (s, 12H), 1.15 (s, 6H).

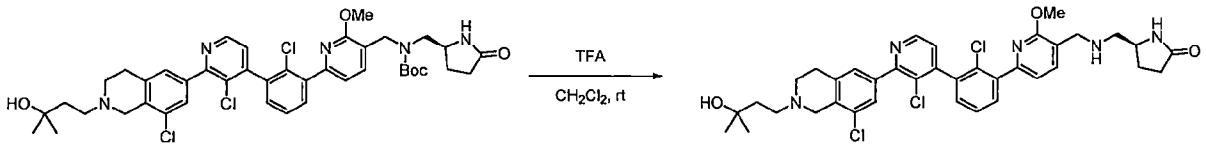
(c) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-

四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



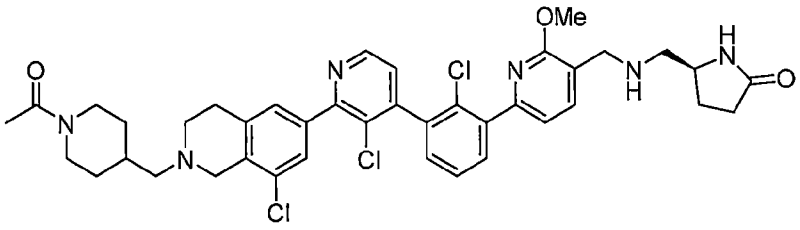
【1047】 在 N_2 氣氛下向 4-(8-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-甲基丁烷-2-醇 (0.25 g, 0.66 mmol)和(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(0.18 g, 0.30 mmol) 在 1,4-二氧六環/水混合物 (10:1, 6.6 mL) 中的混合物一次性加入[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(0.02 g, 0.03 mmol)和磷酸鉀 (0.19 g, 0.91 mmol)。在 110°C 下將混合物攪拌 1.5 小時。將混合物與同規模的另一批料合併。將混合物濃縮。向殘留物中加入水 (5 mL)和飽和水性鹽水溶液(5 mL)並用乙酸乙酯/THF 混合物(1:1, 10 mL) 萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法 (0-100%的在乙酸乙酯/石油醚中的 30% THF) 純化殘留物以提供 0.2 g 的產物，其進一步通過製備 TLC (矽膠, 乙酸乙酯: MeOH =4:1) 純化以提供呈淡黃色固體的 (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯 (0.09 g, 14%產率)。MS: *m/z 實測值* 808 $[M+H]^+$.

(d) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【1048】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（95 mg, 0.12 mmol）在二氯甲烷（0.5 mL）中的混合物一次性加入三氟乙酸（1.4 ml, 19 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 15 分鐘。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈淡黃色固體（甲酸鹽）的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（31.6 mg, 34%產率）。MS: *m/z 實測值* 708 和 710 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.98 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.27-4.15 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 4H), 3.10-3.08 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 3H), 1.98-1.84 (m, 3H), 1.32 (s, 6H).

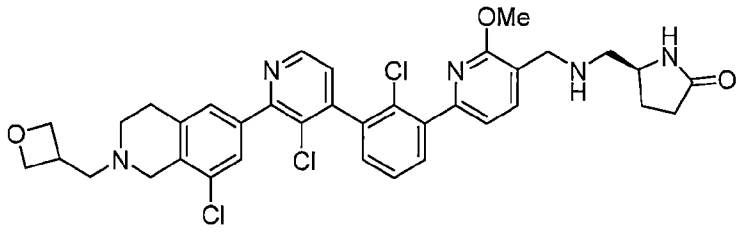
實施例 447: (S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (289)



【1049】 以類似於實施例 446 的方式，在步驟(a)中用 6-溴-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉和 1-(4-(溴甲基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備(S)-5-

((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮(15 mg, 28%產率)。MS: *m/z 實測值* 761 和 763 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.01 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.08 (m, 5H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.18-3.15 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.58 (d, 2H), 2.42-2.35 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04-1.85 (m, 4H), 1.31-1.11 (m, 2H).

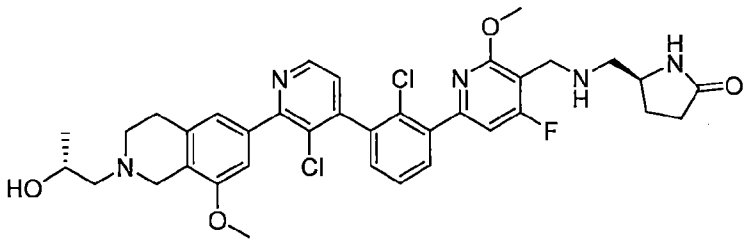
實施例 448: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (307)



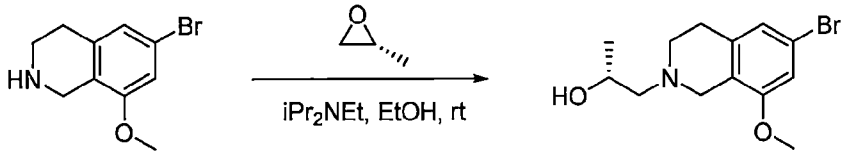
【1050】 以類似於實施例 446 的方式，在步驟(a)中用 6-溴-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉和 3-(溴甲基)氧雜環丁烷製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（0.9 mg, 1.8%產率, 甲酸鹽）。MS: *m/z 實測值* 692 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.64 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.61 (d, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.24 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.51 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.83-3.82 (m, 3H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.00-2.74 (m, 7H), 2.69-2.68 (m, 3H), 2.35-2.31 (m, 3H).

實施例 449: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧

基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (131)

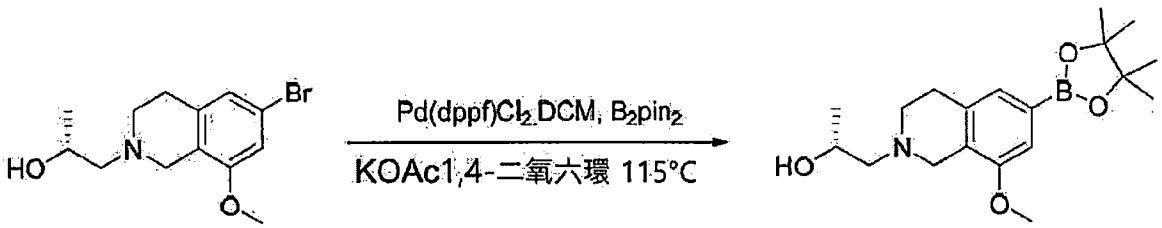


(a) (R)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇



【1051】 在 N_2 氣氛下向 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽（0.5 g, 1.8 mmol）在 EtOH（6 mL）中的混合物一次性加入 N,N-二異丙基乙胺（1.9 ml, 10.8 mmol）和(2R)-2-甲基環氧乙烷（1 ml, 14.4 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。然後濃縮混合物以提供作為黃色膠的(R)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.6 g, 粗製的）。MS: *m/z 實測值* 300 和 302 $[M+H]^+$.

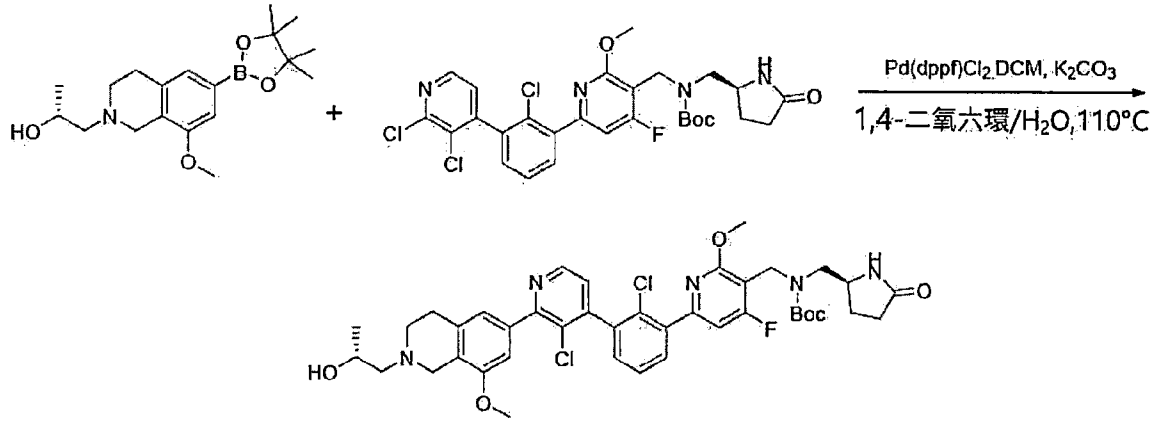
(b) (R)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇



【1052】 在 N_2 氣氛下向(R)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.6 g, 2 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼烷（1.02 g, 4 mmol）在 1,4-二氧六環（15 mL）中的混合物一次性加入[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.065 g, 0.08 mmol）和乙酸鉀（0.39 g, 4 mmol）。在 115°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（0-100%的在乙酸乙酯/石

油醚中的 30% THF 至 5% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供作為黃色膠的(R)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.45 g, 55%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 7.20 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.24-2.90 (m, 6H), 2.82-2.80 (m, 2H), 1.36 (s, 12H), 1.24-1.22 (m, 3H).

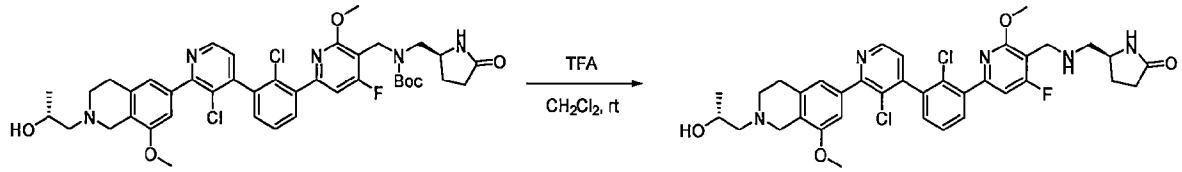
(c) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1053】 在 N_2 氣氛下向(R)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.17 g, 0.5 mmol）和(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.18 g, 0.29 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（8:1, 4.5 mL）中的混合物一次性加入[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.024 g, 0.03 mmol）和碳酸鉀（0.12 g, 0.88 mmol）。在 110°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮。向殘留物中加入水（5 mL）和飽和水性鹽水溶液（5 mL）並用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 10 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（30%的在乙酸乙酯/石油醚中的 25% THF 至乙酸乙酯

/THF/MeOH=10/3/1）純化殘留物以提供作為綠色膠的((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.175 g，50%產率）。MS: *m/z 實測值* 794 $[M+H]^+$.

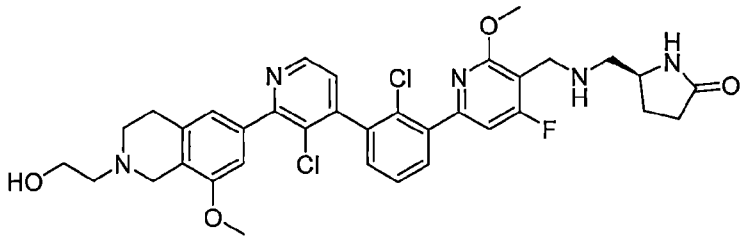
(d)(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



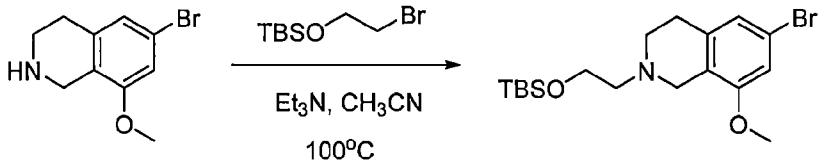
【1054】 向((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.17 g，0.21 mmol）在二氯甲烷（0.5 mL）中的混合物一次性加入三氟乙酸（1.8 mL）。在室溫下將混合物攪拌 20 分鐘然後將混合物濃縮。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈淡黃色固體（甲酸鹽）的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（52.1 mg，32%產率）。MS: *m/z 實測值* 694 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.73 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.20-7.19 (m, 3H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 5H), 3.95-3.91 (m, 4H), 3.60-3.59 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 4H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 3H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.30 (d, 3H).

實施例 450: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)

甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (132)

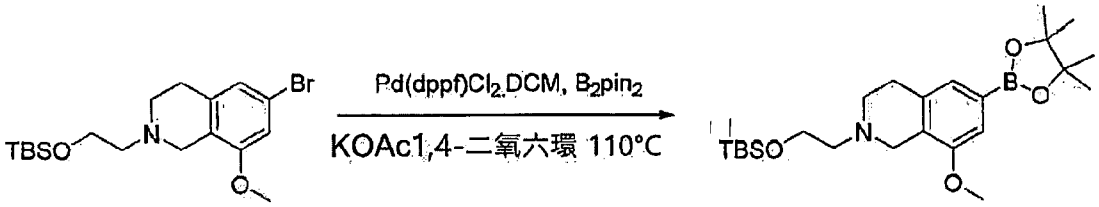


(a) 6-溴-2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉



【1055】 在 N_2 氣氛下向 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.4 g, 1.65 mmol）和（2-溴乙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷（0.59 g, 2.48 mmol）在乙腈（8 mL）中的混合物一次性加入三乙胺（1.4 ml, 9.91 mmol）並在 100°C 下攪拌混合物 12 小時。將混合物濃縮。向殘留物中加入水（5 mL）和飽和水性鹽水溶液（5 mL）。用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 20 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-30%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供作為黃色膠的 6-溴-2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.45 g, 62%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

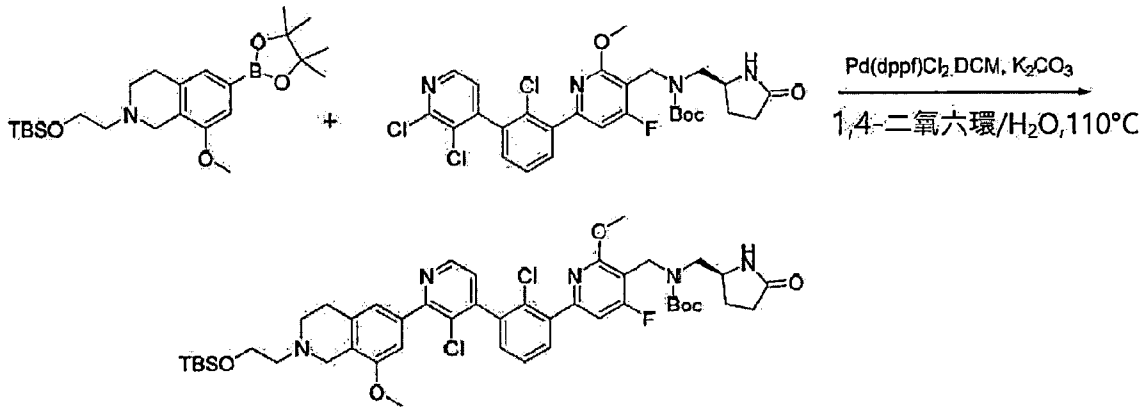
(b) 2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉



【1056】 在 N_2 氣氛下向 6-溴-2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧

基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.42 g, 1.05 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼烷（0.45 g, 1.78 mmol）在 1,4-二氧六環（5 mL）中的混合物一次性加入乙酸鉀（0.21 g, 2.1 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.04 g, 0.05 mmol）並在 110°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（0-30%的在乙酸乙酯/石油醚中的 30% THF）純化殘留物以提供作為黃色膠的 2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.4 g, 78%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.85-3.71 (m, 5H), 3.67-3.58 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 4H), 1.27 (s, 12H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

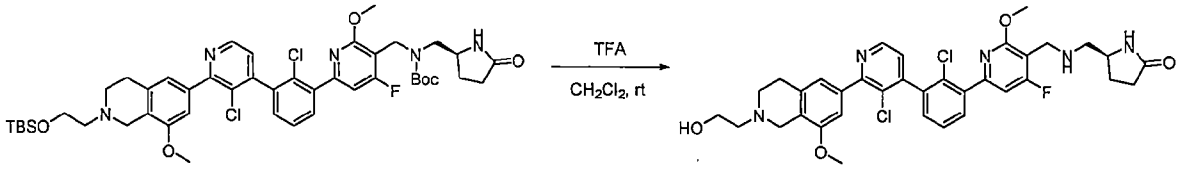
(c) (S)-((6-(3-(2-(2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1057】 在 N_2 氣氛下向 2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.18 g, 0.41 mmol）和(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(0.18 g, 0.3 mmol)在 1,4-二氧六環/水混合物(9:1, 5 mL）中的混合物一次性加入碳酸鉀（0.12 g, 0.89 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.024 g, 0.03

mmol）並在 110°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮。向殘留物中加入水（5 mL）和飽和水性鹽水溶液（5 mL）並用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 10 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-70%的在乙酸乙酯/石油醚中的 25% THF 至 15%的在 MeOH/乙酸乙酯中的 30% THF）純化殘留物以提供作為褐色膠的(S)-((6-(3-(2-(2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.27 g, 54%產率）MS: *m/z 實測值* 894 $[M+H]^+$.

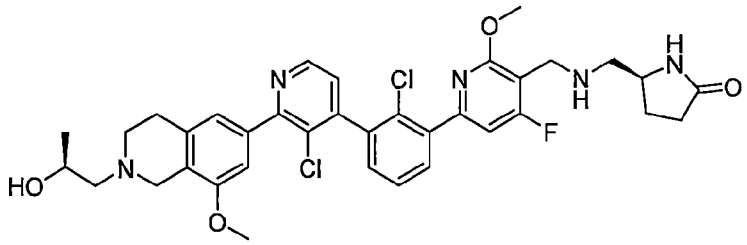
(d) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【1058】 向(S)-((6-(3-(2-(2-(2-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.265 g, 0.3 mmol）在二氯甲烷（0.5 mL）中的混合物一次性加入三氟乙酸（3.5 mL）並在室溫下將混合物攪拌 5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈黃色固體（甲酸鹽）的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（35.4 mg, 15%產率）。MS: *m/z 實測值* 680 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.61 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 3H), 4.27-4.25 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.95-3.93 (m, 7H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.19 (m, 2H),

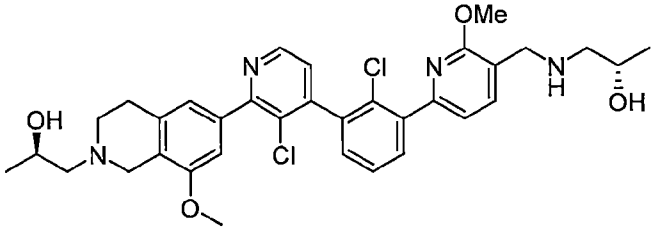
2.80-2.72 (m, 2H), 2.38-2.27 (m, 3H), 1.87-1.79 (m, 1H).

實施例 451: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (176)

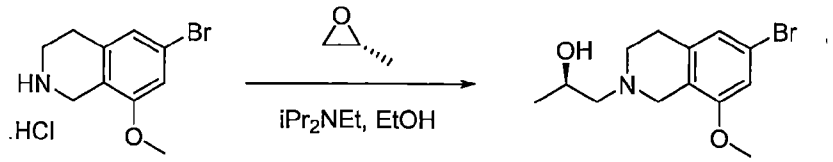


【1059】 以類似於實施例 449 的方式，在步驟(a)中用 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉和(S)-2-甲基環氧乙烷製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（27.8 mg, 29%產率, 甲酸鹽）。MS: *m/z 實測值* 694 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.58 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 3H), 4.43-4.27 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.26-3.13 (m, 4H), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.29 (d, 3H).

實施例 452: (S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇 (214)

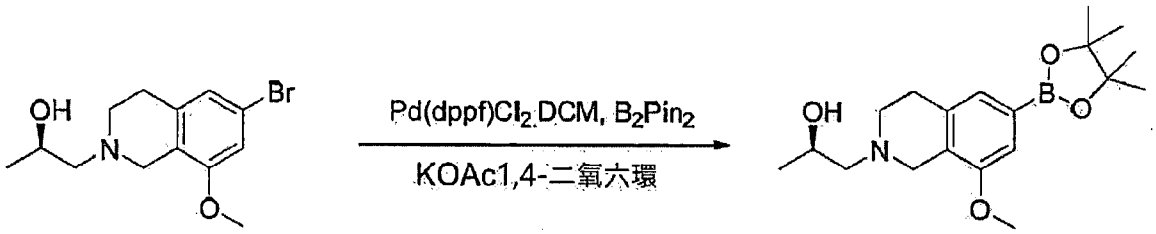


(a) (R)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇



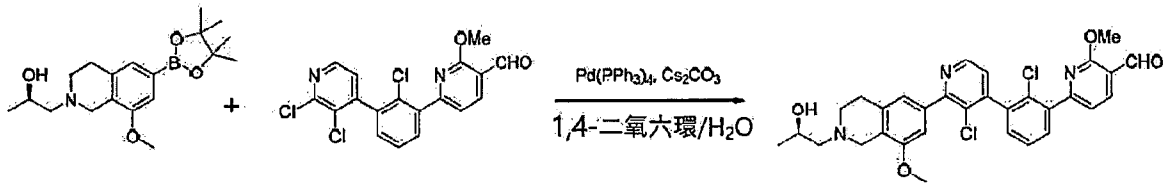
【1060】 用 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸化物（0.5 g, 1.79 mmol）、(R)-2-甲基環氧乙烷（1.04 g, 17.95 mmol）、和 N,N-二異丙基乙胺（0.94 ml, 5.38 mmol）對閃爍管進料。然後加入乙醇 (15 mL），並在 85°C 下將反應攪拌 1 小時。通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 40 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-60%乙酸乙酯/己烷）純化殘留物以提供(R)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.4 g, 74 %產率）。MS: m/z 實測值 300 $[M+H]^+$.

(b) (R)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇



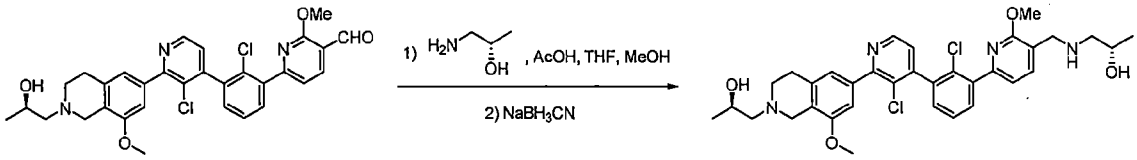
【1061】 用(R)-1-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.40 g, 1.33 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（0.37 g, 1.47 mmol）、乙酸鉀（0.37g，3.73 mmol）、和 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.08 g, 0.09 mmol）對微波小瓶進料。 用氮氣吹掃燒瓶 5 分鐘，然後加入乾燥的二氧六環（2 mL），並用氮氣使反應鼓泡 5 分鐘。在 90°C 下將混合物熱攪拌 1 小時。通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 40 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-10% 甲醇/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供(R)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.36 g, 78%產率）。MS: m/z 實測值 348 $[M+H]^+$.

(c) (R)-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【1062】 用(R)-1-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇（0.36 g, 1.04 mmol）、6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.41 g, 1.04 mmol）、碳酸銫（1.01 g, 3.11 mmol）、和四(三苯基膦)鈀(0)（0.08 g, 0.07 mmol）對微波小瓶進料。加入 1,4-二氧六環（2 ml），並用氮氣使反應鼓泡，然後加入水（0.3 ml）。在 90°C 下將混合物熱攪拌 1 小時。通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 15 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-5% 甲醇 DCM）純化殘留物以提供(R)-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.35 g, 58 %產率）。MS: m/z 實測值 578 $[M+H]^+$.

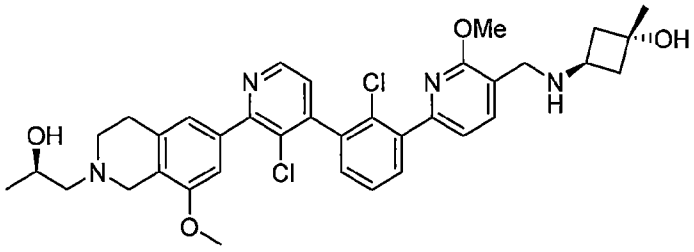
(d) (S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇



【1063】 向(R)-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.07 g, 0.11 mmol）、和(S)-1-胺基丙烷-2-醇（0.02 g, 0.22 mmol）在 1:1 THF/MeOH（6 mL）中的混合物加入乙酸（0.01 g, 0.22 mmol）和 4 A 分子篩（1 g）。在室溫下將混合物攪拌 3 hrs。加入氰基硼氫化鈉

（0.02 g, 0.28 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。通過加入水（1 mL）使反應猝滅。用乙酸乙酯（50 ml）稀釋混合物，然後用飽和水性鹽水溶液（30 mL）洗滌，然後用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取水層，合併的有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇（15 mg, 21%產率）。MS: m/z 實測值 637 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 4.15 – 4.00 (m, 6H), 4.03 – 3.93 (m, 1H), 3.85 (s, 5H), 3.00 (s, 4H), 2.91 (d, 1H), 2.79 – 2.67 (m, 3H), 1.19 (dd, 6H).

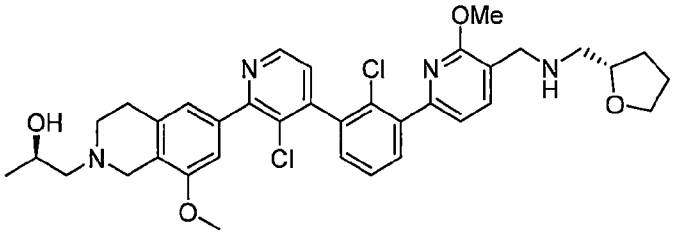
實施例 453: (1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇 (215)



【1064】 以類似於實施例 452 的方式，在步驟(d)中用(1r,3r)-3-胺基-1-甲基環丁烷-1-醇代替(S)-1-胺基丙烷-2-醇製備(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇。MS: m/z 實測值 663 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.76 – 3.65

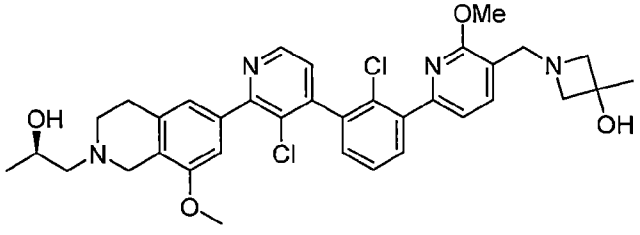
(m, 1H), 3.01 (s, 4H), 2.72 (d, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.03 (d, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.19 (d, 3H).

實施例 454: (R)-1-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇 (216)



【1065】 以類似於實施例 452 的方式，在步驟(d)中用(S)-(四氫呋喃-2-基)甲胺代替(S)-1-胺基丙烷-2-醇製備(R)-1-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇。MS: m/z 實測值 663 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.57 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 4.00 (d, 6H), 3.85 (s, 4H), 3.80 – 3.70 (m, 2H), 2.95 (d, 5H), 2.88 (dd, 1H), 2.77 (t, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.11 – 1.98 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.62 – 1.48 (m, 1H), 1.18 (d, 3H).

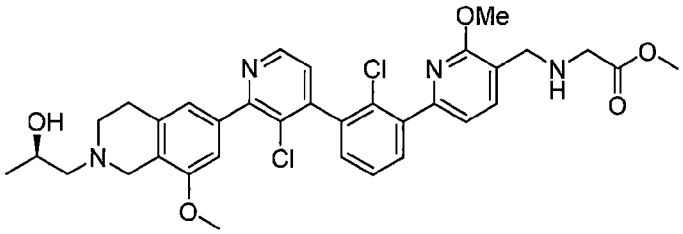
實施例 455: (R)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇 (217)



【1066】 以類似於實施例 452 的方式，在步驟(d)中用 3-甲基四氫

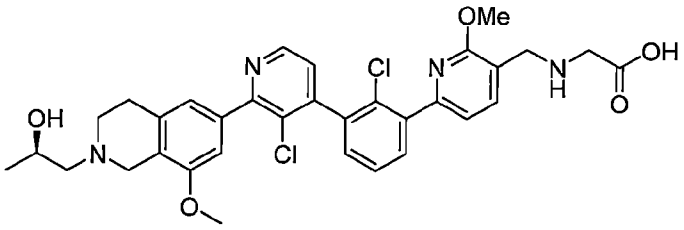
吖唉-3-醇代替(S)-1-胺基丙烷-2-醇製備(R)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇。MS: m/z 實測值 649 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.10 (s, 2H), 4.20 – 4.15 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (d, 3H), 3.64 – 3.59 (m, 3H), 3.11 (s, 2H), 3.00 – 2.92 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.22 (d, 3H).

實施例 456: 甲基(R)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸酯 (218)

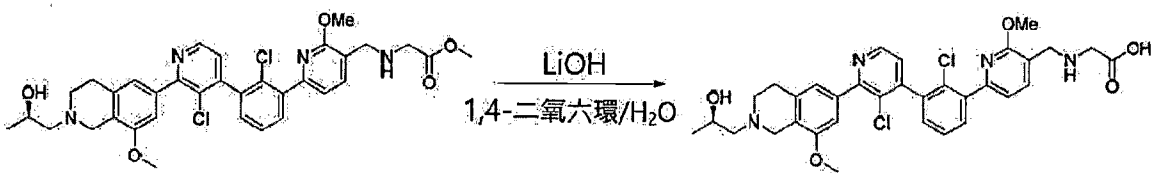


【1067】 以類似於實施例 452 的方式，在步驟(d)中用甲基甘胺酸酯代替(S)-1-胺基丙烷-2-醇製備甲基(R)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸酯。MS: m/z 實測值 651 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.57 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.68 (t, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (d, 7H), 3.67 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.98 (s, 4H), 2.66 (s, 2H), 1.18 (d, 3H).

實施例 457: (R)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸 (229)

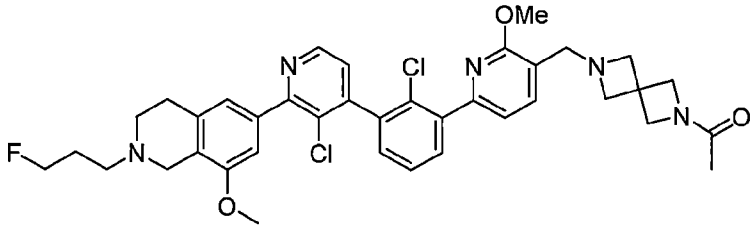


(a) (R)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸

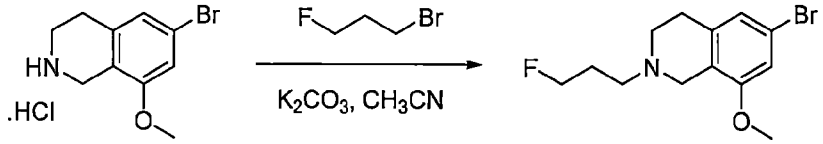


【1068】 用(R)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸甲酯（實施例 456)（0.01 g, 0.02 mmol）對小瓶進料，然後加入 1,4-二氧六環（1.5 ml）。單獨地，用一水合氫氧化鋰（0.002 g, 0.05 mmol）對另一小瓶進料，然後將其溶解在水（0.5 ml）中。將溶液合併，並在室溫下攪拌 1 小時，然後直接通過逆相 HPLC（含 0.05%甲酸改性劑）純化以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(R)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸（8 mg, 50 %產率）。MS: m/z 實測值 637 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.19 – 4.09 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.04 – 3.92 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.20 – 3.11 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.90 – 2.81 (m, 2H), 1.21 (d, 3H).

實施例 458: 1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (249)

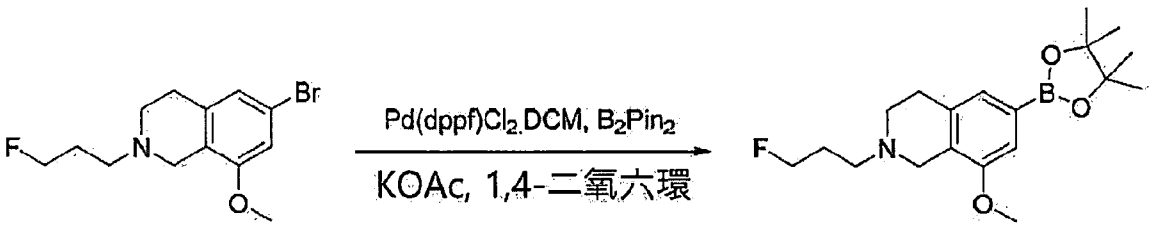


(a) 6-溴-2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉



【1069】 用 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸化物（0.5 g, 1.79 mmol）、1-溴-3-氟丙烷（0.73 g, 3.59 mmol）、和碳酸鉀（0.74 ml, 5.38 mmol）對閃爍管進料。然後加入乙腈（15 ml），並在室溫下攪拌反應 2 小時。通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 40 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-60%乙酸乙酯/己烷）純化殘留物以提供 6-溴-2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.41 g, 74 %產率）。MS: m/z 實測值 302 $[M+H]^+$.

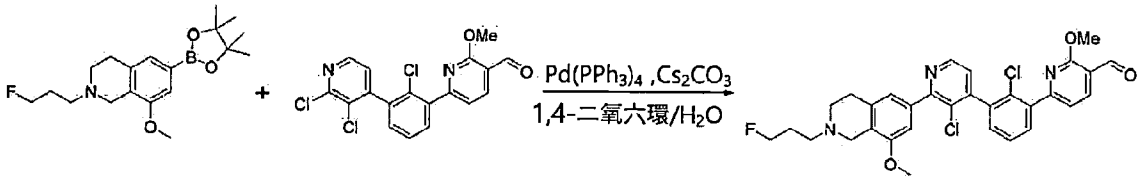
(b) 2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉



【1070】 用 6-溴-2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.41 g, 1.36 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（0.38 g, 1.49 mmol）、乙酸鉀（0.37 g, 3.80 mmol）、和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.08 g, 0.09 mmol）對微波小瓶進料。用氮氣吹掃燒瓶 5 分鐘，然後加入乾燥的 1,4-二氧六環（2 mL），並用

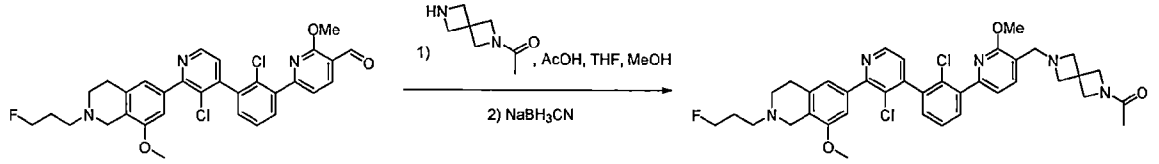
氮氣使反應鼓泡 5 分鐘。在 90°C 下將混合物熱攪拌 1 小時。通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 40 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-10% 甲醇/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供 2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.45 g, 96%產率）。MS: m/z 實測值 350 $[M+H]^+$.

(c) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



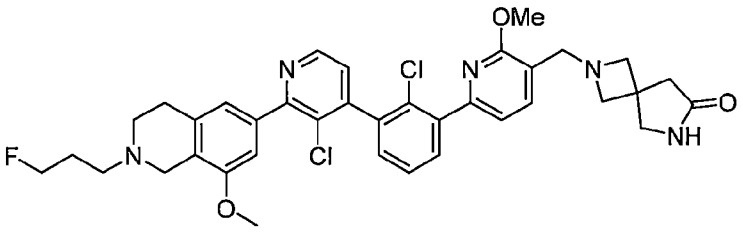
【1071】 用 2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.25 g, 0.72 mmol）、6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.28 g, 0.72 mmol）、碳酸銫（0.70 g, 2.15 mmol）、和四(三苯基膦)鈀(0)（0.06 g, 0.05 mmol）對微波小瓶進料。加入 1,4-二氧六環（2 ml），並用氮氣使反應鼓泡，然後加入水（0.3 ml）。在 90°C 下將混合物熱攪拌 1 小時。通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 15 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-5% 甲醇/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.41 g, 100 %產率）。MS: m/z 實測值 580 $[M+H]^+$.

(d) 1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮



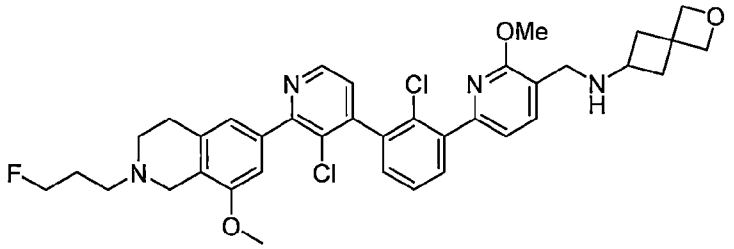
【1072】 向 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.08 g, 0.14 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（0.05 g, 0.28 mmol）在 1:1 THF/MeOH（6 mL）中的混合物加入乙酸（0.02 g, 0.28 mmol）和 4 A 分子篩（1 g）。在室溫下將混合物攪拌 3 hrs。加入氰基硼氫化鈉（0.02 g, 0.34 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。通過加入水（1 mL）使反應猝滅。用乙酸乙酯（50 ml）稀釋混合物，用飽和水性鹽水溶液（30 mL）洗滌，然後用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取水層，合併的有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC（含 0.05%甲酸改性劑）純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（7.5 mg, 8 %產率）。MS: m/z 實測值 704 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.02 – 3.90 (m, 7H), 3.89 – 3.73 (m, 7H), 3.14 – 2.98 (m, 6H), 2.19 – 2.01 (m, 1H), 1.81 (s, 3H).

實施例 459: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (250)



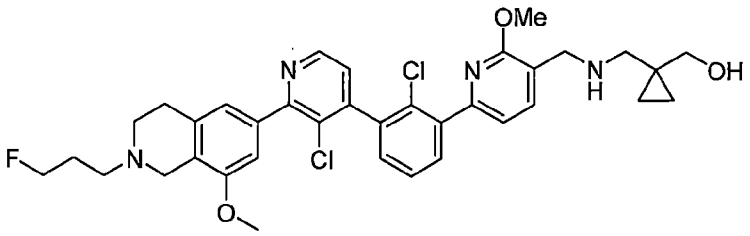
【1073】 以類似於實施例 458 的方式，在步驟(d)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮製備 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。MS: m/z 實測值 690 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.09 (s, 2H), 4.61 (t, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 7H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.15 – 3.06 (m, 4H), 2.61 (s, 2H), 2.22 – 2.04 (m, 2H).

實施例 460: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺 (251)



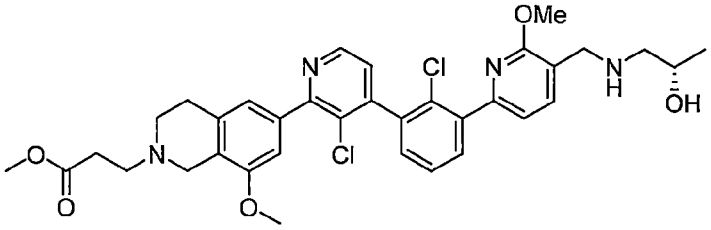
【1074】 以類似於實施例 458 的方式，在步驟(d)中用 2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺代替 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮製備 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺。MS: m/z 實測值 677 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.59 (d, 3H), 4.46 (t, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.82 (d, 6H), 3.53 – 3.40 (m, 1H), 2.99 (d, 2H), 2.96 – 2.88 (m, 2H), 2.84 (t, 3H), 2.61 (t, 2H), 2.21 (t, 2H), 2.13 – 1.95 (m, 1H).

實施例 461: (1-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)環丙基)甲醇 (252)

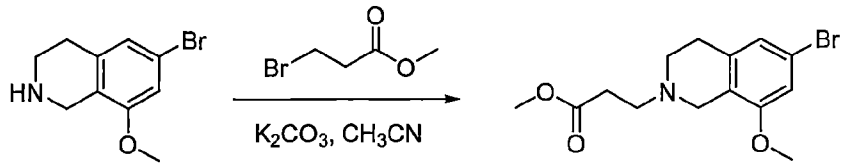


【1075】 以類似於實施例 458 的方式，在步驟(d)中用(1-(胺基甲基)環丙基)甲醇代替 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮製備(1-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)環丙基)甲醇。MS: m/z 實測值 665 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 4.57 (t, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.12 – 1.94 (m, 2H), 0.64 (d, 4H).

實施例 462: (S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯 (272)

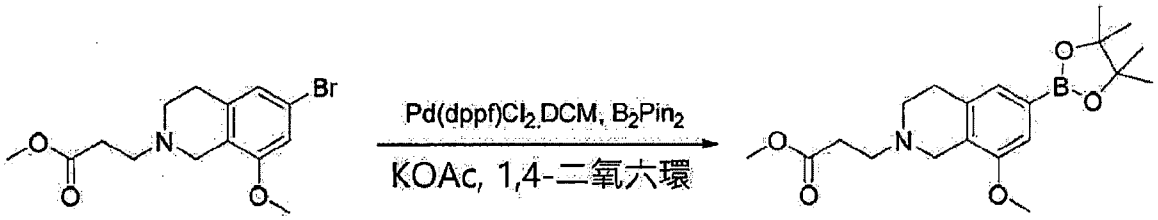


(a) 3-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯



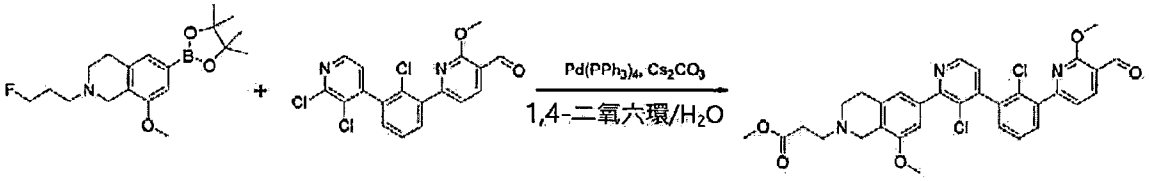
【1076】 用 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸化物（0.05 g, 0.18 mmol）、甲基 3-溴丙酸酯（0.04 g, 0.27 mmol）、和碳酸鉀（0.07 ml, 0.54 mmol）對閃爍管進料。然後加入乙腈（15 ml），並在室溫下攪拌反應 2 小時。通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 40 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-60%乙酸乙酯/己烷）純化殘留物以提供 3-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯（0.16 g, 75 %產率）。MS: m/z 實測值 328 $[M+H]^+$.

(b) 3-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯



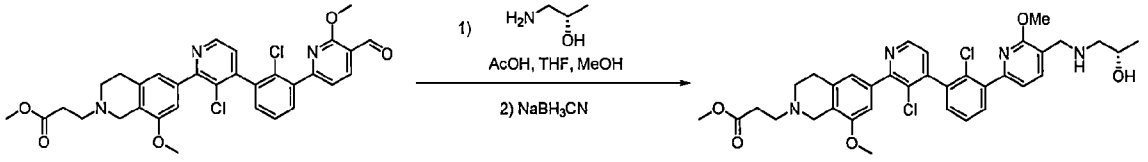
【1077】 用 3-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯（0.16 g, 0.49 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（0.14 g, 0.54 mmol）、乙酸鉀（0.13g，1.37 mmol）、和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.04 g, 0.05 mmol）對微波小瓶進料。用氮氣吹掃燒瓶 5 分鐘，然後加入乾燥的 1,4-二氧六環（2 mL），並用氮氣使反應鼓泡 5 分鐘。在 90°C 下將混合物熱攪拌 1 小時。通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 40 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液並通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-5% 甲醇/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供 3-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯（0.16g，88 %產率）。MS: m/z 實測值 376 $[M+H]^+$.

(c) 3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯



【1078】 用 3-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯（0.15 g, 0.40 mmol）、6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.16 g, 0.40 mmol）、碳酸銫（0.39 g, 1.20 mmol）、和四(三苯基膦)鈀(0)（0.05 g, 0.04 mmol）對微波小瓶進料。加入 1,4-二氧六環（2 mL），並用氮氣使反應鼓泡，然後加入水（0.3 ml）。在 90°C 下將混合物熱攪拌 1 小時。通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 15 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-5% 甲醇/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供 3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯（0.24 g, 100 %產率）。MS: m/z 實測值 606 $[M+H]^+$.

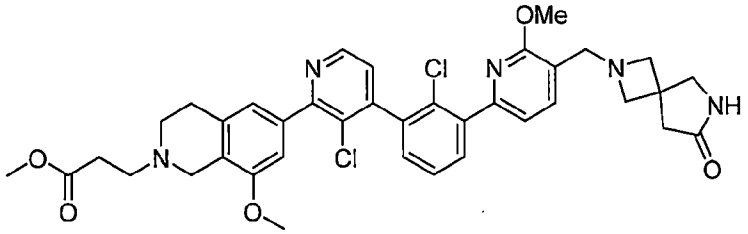
(d) (S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯



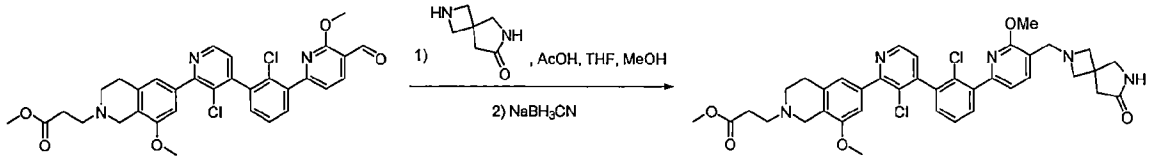
【1079】 向 3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯（0.12 g, 0.20 mmol）和(S)-1-胺基丙烷-2-醇（0.03 g, 0.40 mmol）在 1:1 THF/MeOH（6 mL）中的混合物加入乙酸（0.02 g, 0.40 mmol）和 4 A 分子篩（1 g）。在室溫下將混合物攪拌 3 hrs。加入氰基硼氫化鈉

（0.03 g, 0.49 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。通過加入水（1 ml）使反應猝滅。用乙酸乙酯（50 ml）稀釋混合物，然後用飽和水性鹽水溶液（30 mL）洗滌，然後用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取水層，並使合併的有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC（含 0.05%甲酸改性劑）純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯（20 mg, 15 %產率）。MS: m/z 實測值 665 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.57 (d, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.99 – 3.83 (m, 6H), 3.65 (d, 5H), 2.98 – 2.86 (m, 4H), 2.77 (t, 2H), 2.72 – 2.54 (m, 3H), 1.16 (d, 3H).

實施例 463: 3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯 (273)



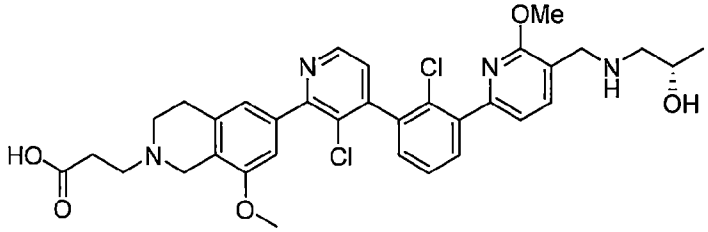
(a) 3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯



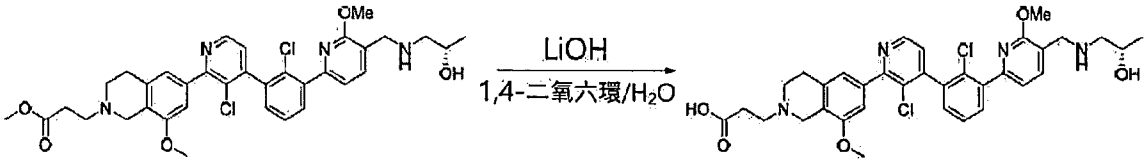
【1080】 以類似於實施例 462 的方式，在步驟(d)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替(S)-1-胺基丙烷-2-醇製備 3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-

基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯。MS: m/z 實測值 716 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.57 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.67 (d, 5H), 3.56 (s, 2H), 3.45 (s, 4H), 2.92 (d, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.56 (s, 2H).

實施例 464: (S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸 (293)



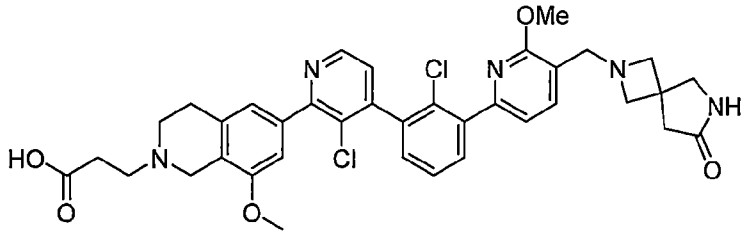
(a) (S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸



【1081】 用(S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯（實施例 462）（0.01 g, 0.02 mmol）對小瓶進料，然後加入 1,4-二氧六環（1.5 ml）。單獨地，用一水合氫氧化鋰（0.002 g, 0.05 mmol）對另一小瓶進料，然後將其溶解在水（0.5 ml）中。將溶液合併，並在室溫下攪拌 1 小時，然後直接通過逆相 HPLC(含 0.05%甲酸改性劑）純化以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸（8 mg, 50 %產率）。MS: m/z 實測值 651 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (d,

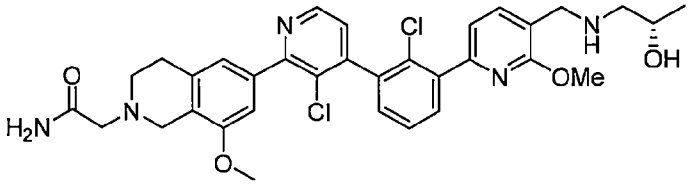
1H), 8.50 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.07 (d, 2H), 4.02 – 3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.27 (m, 6H), 3.11 (t, 2H), 2.88 (dd, 1H), 2.72 (t, 1H), 2.60 (t, 2H), 1.18 (dd, 3H).

實施例 465: 3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸 (294)



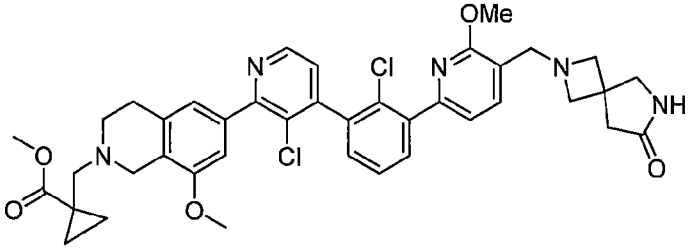
【1082】 以類似於實施例 464 的方式，在步驟(a)中用 3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯(實施例 463)代替(S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯來製備 3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸。MS: m/z 實測值 702 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.14 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (d, 5H), 3.59 (d, 6H), 3.50 – 3.36 (m, 4H), 3.17 (t, 2H), 2.69 – 2.56 (m, 4H).

實施例 466: (S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙醯胺 (275)



【1083】 以類似於實施例 462 的方式，在步驟(a)中用 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸化物和 2-溴乙醯胺並在步驟(d)中用(S)-1-胺基丙烷-2-醇來製備(S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙醯胺。MS: m/z 實測值 636 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 4.87 (s, 3H), 4.04 (s, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.88 (dd, 1H), 2.82 (t, 2H), 2.72 (t, 1H), 1.19 (d, 3H).

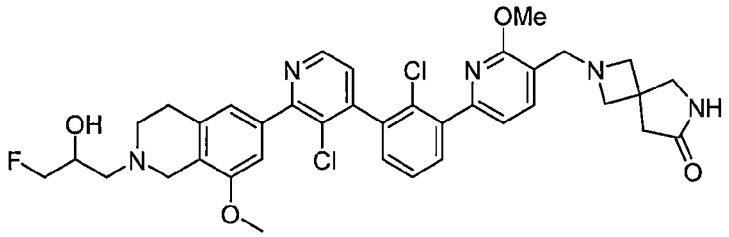
實施例 467: 1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺 [3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)環丙烷-1-羧酸甲酯 (295)



【1084】 以類似於實施例 462 的方式，在步驟(a)中用 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸化物和 1-(溴甲基)環丙烷-1-羧酸甲酯並在步驟(d)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮來製備 1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺 [3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)環丙烷-1-羧酸甲酯。MS: m/z 實測值 742 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.10 (s, 2H), 4.13

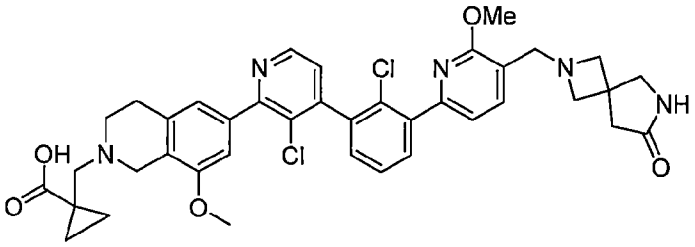
(s, 2H), 4.02 – 3.93 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.73 – 3.65 (m, 7H), 3.60 (s, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 2H), 1.14 – 1.06 (m, 2H).

實施例 468: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (296)



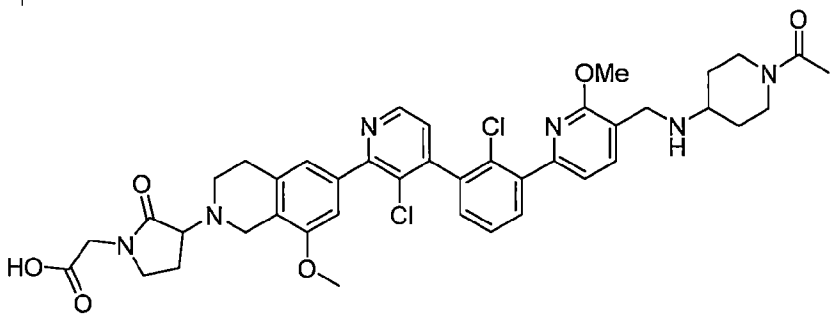
【1085】 以類似於實施例 462 的方式，在步驟(a)中用 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸化物和 1-氯-3-氟丙烷-2-醇並在步驟(d)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮來製備 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。MS: m/z 實測值 706 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (d, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.70 (dd, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 4.55 – 4.41 (m, 1H), 4.43 – 4.29 (m, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 1H), 4.01 (d, 5H), 3.94 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.11 – 3.04 (m, 2H), 3.05 – 2.91 (m, 2H), 2.61 (s, 2H).

實施例 469: 1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)環丙烷-1-羧酸 (297)

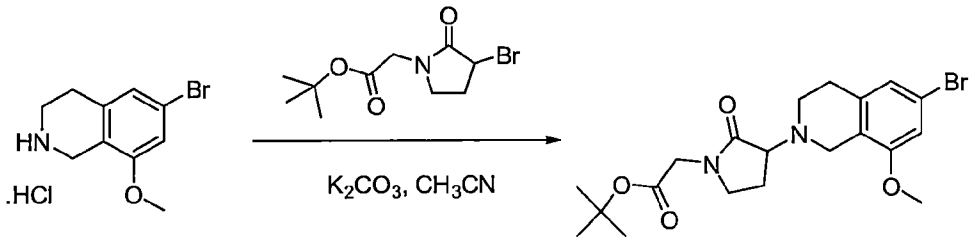


【1086】 以類似於實施例 464 的方式，在步驟(a)中用 1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺 [3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)環丙烷-1-羧酸甲酯（實施例 467）代替(S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯來製備 1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)環丙烷-1-羧酸。MS: m/z 實測值 728 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.68 (t, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.15 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (d, 6H), 3.81 (s, 2H), 3.56 (d, 9H), 3.34 – 3.29 (m, 3H), 2.58 (s, 2H), 1.30 (s, 2H), 0.78 (s, 2H).

實施例 470: 2-(3-(6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸 (480)

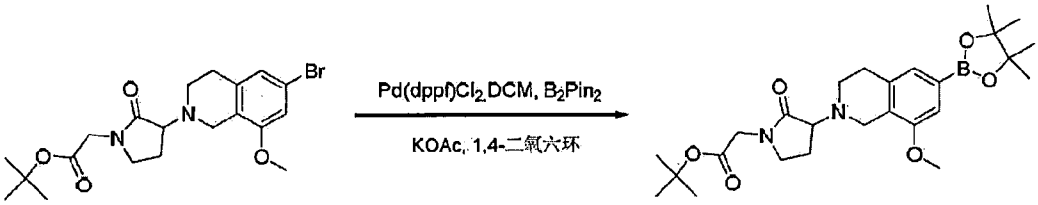


(a) 2-(3-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸三級丁酯



【1087】 用 6-溴-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸化物（0.15 g, 0.54 mmol）、2-(3-溴-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸三級丁酯（0.15 g, 0.54 mmol）和碳酸鉀（0.22 g, 1.62 mmol）對閃爍管進料。然後加入乙腈（2 ml），並在 80℃下將反應攪拌 2 小時。通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 40 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-5% MeOH/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供 2-(3-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸三級丁酯（0.23 g, 100 %產率）。MS: m/z 實測值 439 $[M+H]^+$.

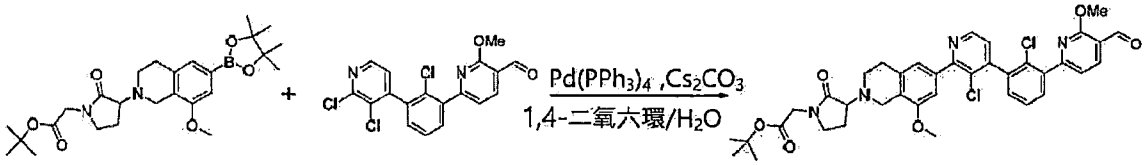
(b) 2-(3-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸三級丁酯



【1088】 用 2-(3-(6-溴-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸三級丁酯（0.31 g, 0.71 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（0.20 g, 0.78 mmol）、乙酸鉀（0.19 g, 1.98 mmol）、和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.06 g, 0.07 mmol）對微波小瓶進料。用氮氣吹掃燒瓶 5 分鐘，然後加入乾燥的 1,4-二氧六環（2 mL），並用氮氣使反應鼓泡 5 分鐘。在 95°C 下將混合物攪拌 30 分鐘。通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 40 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-5% 甲醇/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供 2-(3-(8-甲氧基-6-

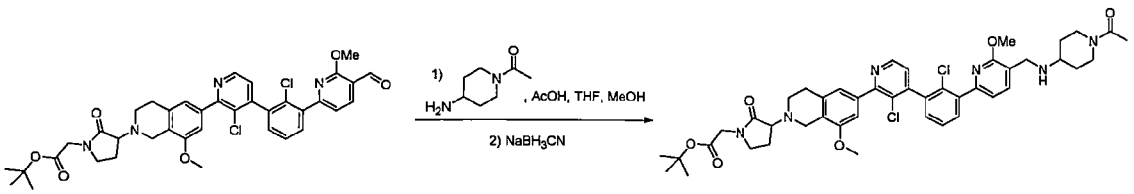
(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸三級丁酯 (0.29 g, 85 %產率）。MS: m/z 實測值 487 $[M+H]^+$.

(c) 2-(3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸三級丁酯



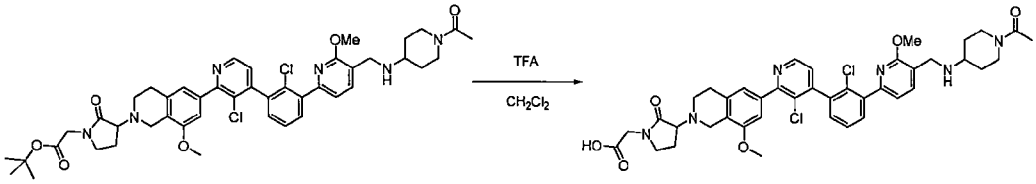
【1089】 用 2-(3-(8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸三級丁酯 (0.29 g, 0.60 mmol）、6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.23 g, 0.60 mmol）、碳酸銫（0.58 g, 1.79 mmol）、和四(三苯基膦)鈀(0)（0.07 g, 0.06 mmol）對微波小瓶進料。加入 1,4-二氧六環（2 ml），用氮氣使反應鼓泡，然後加入水（0.3 ml）。在 95°C 下將混合物攪拌 30 分鐘。通過 CELITE®過濾混合物並用乙酸乙酯（3 x 15 mL）洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-5% 甲醇/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供 2-(3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸三級丁酯 (0.25 g, 59 %產率）。MS: m/z 實測值 717 $[M+H]^+$.

(d) 2-(3-(6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸三級丁酯



【1090】 向 2-(3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸三級丁酯（0.12 g, 0.17 mmol）和 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮（0.05 g, 0.33 mmol）在 1:1 THF/MeOH（2 mL）中的混合物加入乙酸（0.02 g, 0.33 mmol）和 4 A 分子篩（1 g）。在室溫下將混合物攪拌 3 hrs。加入氰基硼氫化鈉（0.03 g, 0.42 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時，然後通過加入水（1 ml）使反應猝滅。用乙酸乙酯（50 ml）稀釋混合物，用飽和水性鹽水溶液（30 mL）洗滌，並用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取水層。合併的有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供 2-(3-(6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸三級丁酯。MS: m/z 實測值 843 $[M+H]^+$。粗產物用於接下來的步驟中而無需進一步純化。

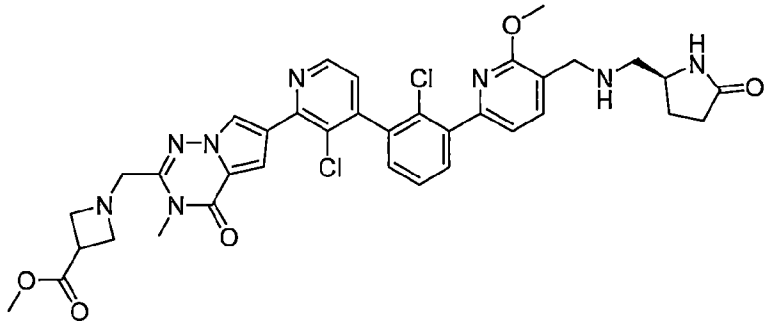
(e) 2-(3-(6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸



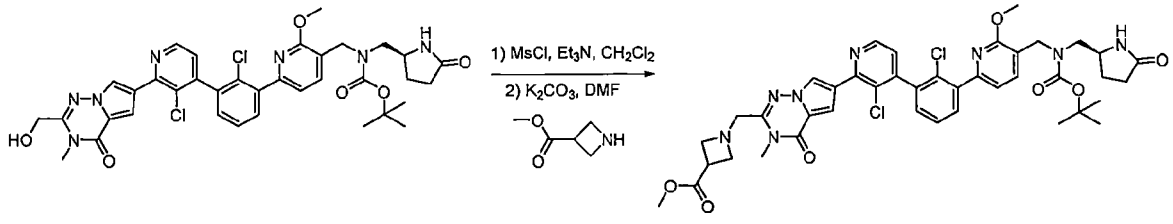
【1091】 用二氯甲烷（6 ml）稀釋粗製的 2-(3-(6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸三級丁酯並用三氟乙酸（2 ml）處理。在室溫下將反應混合物攪拌

1 小時，然後在減壓下濃縮，並通過逆相 HPLC（含 0.05%甲酸改性劑）純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 2-(3-(6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸（23 mg, 81 %產率）。MS: m/z 實測值 787 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.55 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 2H), 4.63 (d, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.12 – 3.95 (m, 5H), 3.88 (t, 1H), 3.85 – 3.73 (m, 5H), 3.55 – 3.35 (m, 2H), 3.27 (q, 2H), 3.23 – 3.08 (m, 2H), 2.90 (d, 3H), 2.67 (t, 1H), 2.31 – 2.14 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.67 – 1.41 (m, 2H).

實施例 471: (S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸甲酯 (182)

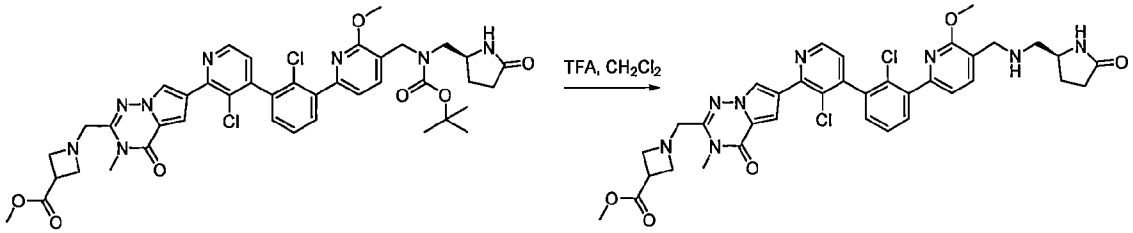


(a) (S)-1-((6-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸甲酯



【1092】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（33 mg, 0.04 mmol）在二氯甲烷（0.4 mL）中的溶液加入甲磺醯氯（4 μL, 0.05 mmol）和三乙胺（19 μL, 0.13 mmol）。在室溫下攪拌反應 1 小時。LCMS 表明形成了所期望的甲磺酸化產物。將溶劑蒸發，並取殘留物於 DMF（0.4 mL）中。加入碳酸鉀（19 mg, 0.13 mmol）和四氫吖唉-3-羧酸甲酯鹽酸化物（20 mg, 0.13 mmol），並在室溫下攪拌反應 12 小時。LCMS 表明形成了所期望的產物。將溶劑蒸發，並使殘留物懸浮在水中。收集形成的沉澱物以提供(S)-1-((6-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸甲酯（31 mg, 83%）。該材料按原樣使用而無需任何純化。MS: m/z 實測值 831 $[M+H]^+$.

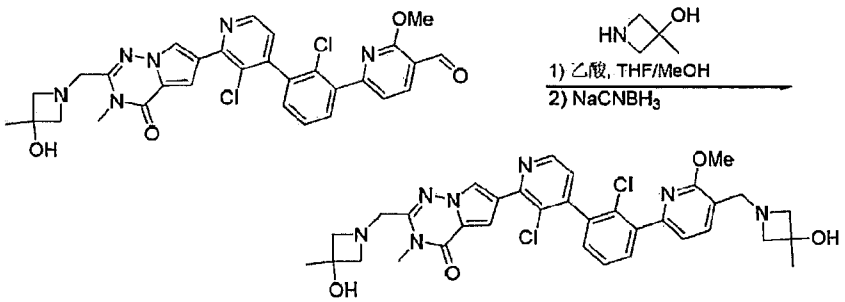
(b) (S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸甲酯



【1093】 利用一般 Boc 脫保護程序，由(S)-1-((6-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸甲酯（31 mg, 0.04 mmol）和三氟乙酸（57 μL, 0.75 mmol）製備(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)

苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸甲酯。11 mg, 40%產率。MS: m/z 實測值 731.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.72 min (方法 D). 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 – 8.56 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.80 (d,1H), 7.70 (d,1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.38 (d,1H), 7.29 (t,2H), 4.04 (t, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.71 (q, 5H), 3.60 – 3.54 (m, 5H), 3.41 (p，1H), 2.91 (t, 2H), 2.43 – 2.26 (m, 3H), 1.86 (d, 1H).

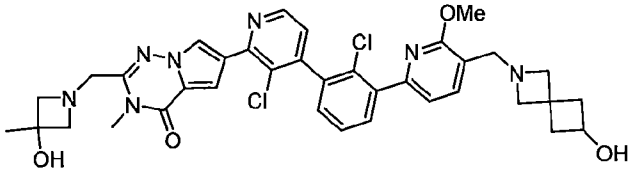
實施例 472: 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮 (231)



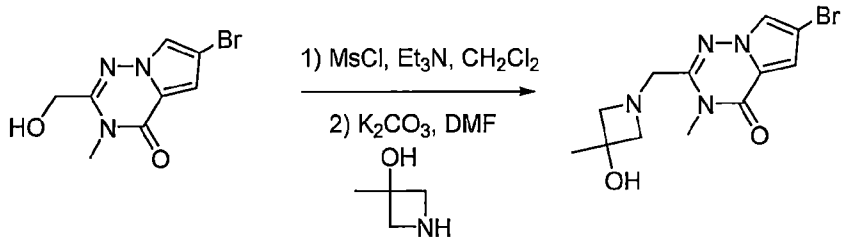
【1094】 利用還原胺化程序 B，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（15 mg, 0.02 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、3-甲基四氫吖唉-3-醇;鹽酸化物（6 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮。4.9 mg, 29%產率。MS: m/z 實測值 676 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.67 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.67 (q, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.34

(d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.06 (t, 3H), 4.02 (d, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 – 3.56 (m, 3H), 3.54 (d, 2H), 1.51 (d, 6H).

實施例 473: 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮 (222)

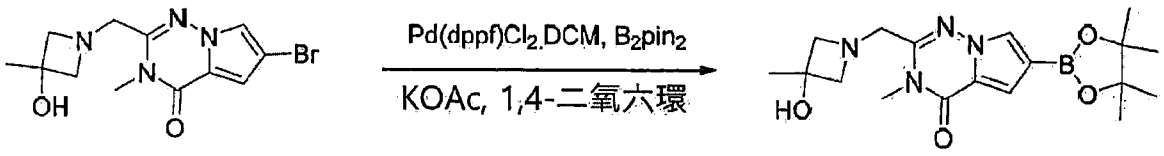


(a) 6-溴-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮



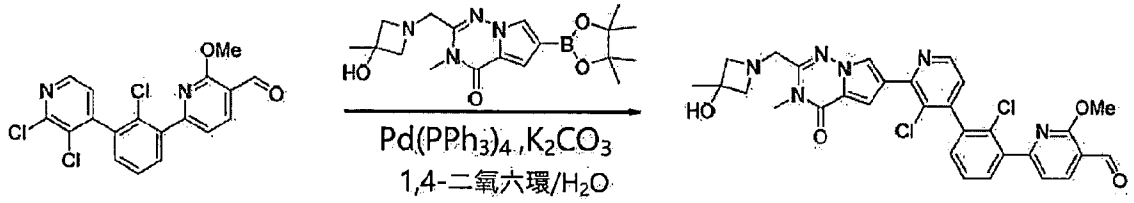
【1095】 向 6-溴-2-(羥甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮（200 mg, 0.77 mmol）在二氯甲烷（0.5 mL）中的溶液加入三乙胺（216 μL, 1.55 mmol）和甲磺醯氯（66 μL, 0.85 mmol）。在室溫下攪拌反應 1h。LCMS 表明形成了所期望的甲磺酸化產物。將溶劑蒸發並使殘留物懸浮在 DMF（2 mL）中，之後加入碳酸鉀（211 mg, 1.55 mmol）和 3-甲基四氫吖唉-3-醇鹽酸化物（192 mg, 1.55 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。將溶劑蒸發，並使殘留物懸浮在水中。收集形成的沉澱物以提供 6-溴-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮（203 mg, 80%）。MS: m/z 實測值 326.9 $[M+H]^+$.

(b) 2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮



【1096】 將 6-溴-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4(3H)-酮（200 mg, 0.61 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（217 mg, 0.86 mmol）、乙酸鉀（180 mg, 1.83 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（50 mg, 0.06 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環（5 ml）中。使氮氣鼓泡通過反應 2 分鐘。在 95 ℃下將反應加熱 3 小時。使反應濃縮並通過矽膠層析法（0-100%的在己烷中的 EtOAc）純化殘留物以提供 2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4(3H)-酮（115 mg, 50%）。MS: m/z 實測值 375.1 $[M+H]^+$.

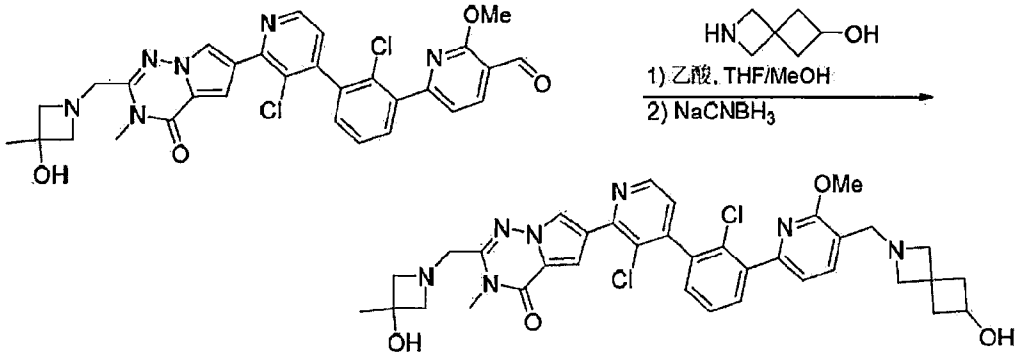
(c) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【1097】 向 2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4(3H)-酮（114 mg, 0.30 mmol）和 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（100 mg, 0.25 mmol）在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中的混合物加入碳酸鉀（105 mg, 0.76 mmol）。使氮氣鼓泡通過混合物達兩分鐘。加入四(三苯基膦)鈀(0)（59 mg, 0.05 mmol），並在 100°C 下將反應攪拌 30 分鐘。向反應混合物中加入水（15 mL），然後用 EtOAc（3 x 15 ml）萃取。用飽和水性鹽水溶液（20 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供殘

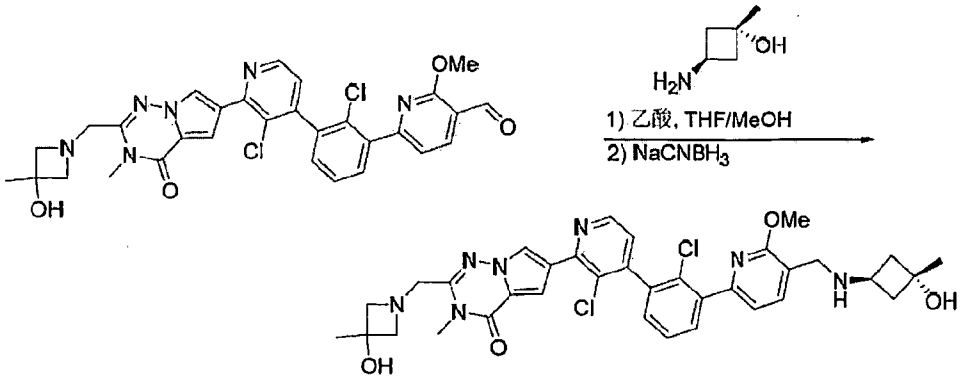
留物。通過正相矽膠層析法（0-5%的在 DCM 中的 MeOH）純化殘留物以提供 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（104 mg, 68%）。MS: m/z 實測值 605.1 $[M+H]^+$.

(d) 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4(3H)-酮



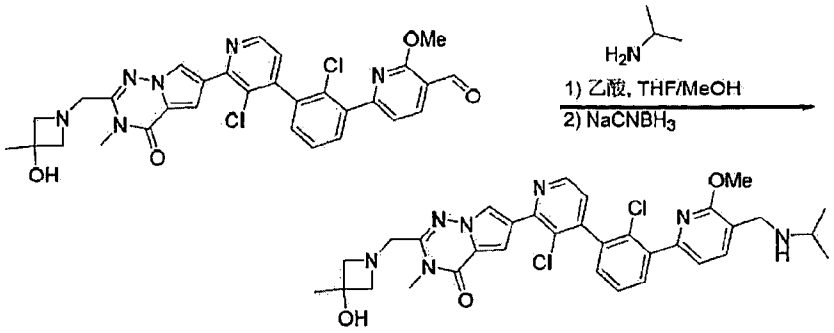
【1098】 利用還原胺化程序 B，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（15 mg, 0.02 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇鹽酸化物（7 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4(3H)-酮。14 mg, 79%產率。MS: m/z 實測值 702.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.67 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.24 – 8.07 (m, 1H), 7.85 – 7.69 (m, 1H), 7.27 (s, 3H), 7.11 (d, ，1H), 6.97 (s, 1H), 6.85 (dd, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.60 (m, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.41 – 3.32 (m, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.09 – 2.96 (m, 2H), 2.95 – 2.68 (m, 8H), 2.12 (s, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.12 – 1.00 (m, 3H).

實施例 474: 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4(3H)-酮 (232)



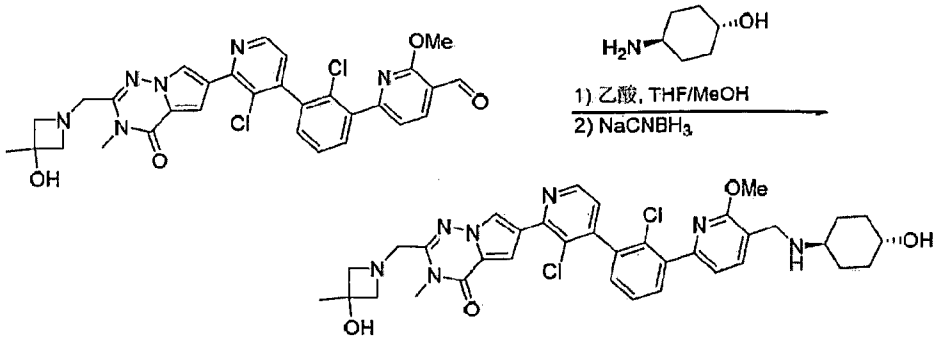
【1099】 利用還原胺化程序 B，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（15 mg, 0.02 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、3-胺基-1-甲基-環丁醇鹽酸化物（7 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4(3H)-酮。5.1 mg, 30%產率。MS: m/z 實測值 690.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.67 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (q, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.66 (q, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 4.07 (t, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.59（t,3H), 3.47 (d, 2H), 3.22 (d, 2H), 2.35 (t, 2H), 2.09 (t, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (t, 3H).

實施例 475: 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4(3H)-酮 (233)



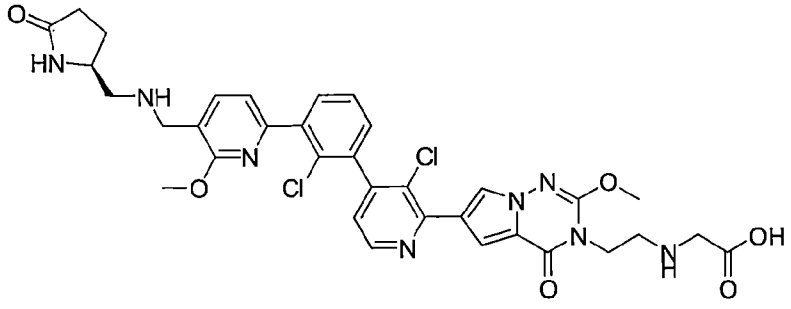
【1100】 利用還原胺化程序 B，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（15 mg, 0.02 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、丙烷-2-胺（3 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4(3H)-酮。5.3 mg, 33%產率。MS: m/z 實測值 650.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.78 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 4.07 – 4.05 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.61 – 3.56 (m, 3H), 3.45 (d, 2H), 3.19 (dd, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (d, 6H).

實施例 476: 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4(3H)-酮 (234)

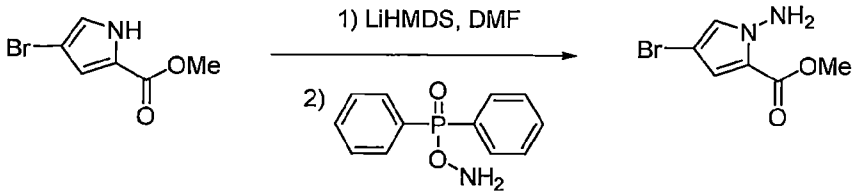


【1101】 利用還原胺化程序 B，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（15 mg, 0.02 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、(1r,4r)-4-胺基環己烷-1-醇 (6 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮。7.1 mg, 41%產率。MS: m/z 實測值 704 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.67 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4）。δ 8.64 – 8.57 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.17 (q, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.66（q,1H), 7.55 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.06 (t, 3H), 3.78 (d, 2H), 3.59 (t, 3H), 3.55 (d, 1H), 3.46 (d, 2H), 3.21 (d, 2H), 2.95 (d, 1H), 2.17 (d, 2H), 2.04（d,2H), 1.48 (s, 3H), 1.46 – 1.28 (m, 4H).

實施例 477: (S)-(2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-3(4H)-基)乙基)甘胺酸 (460)

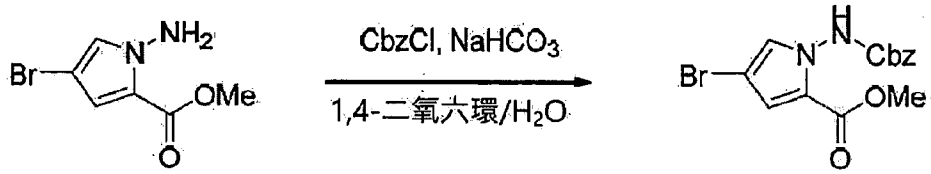


(a) 1-胺基-4-溴-1H-吡咯-2-羧酸甲酯



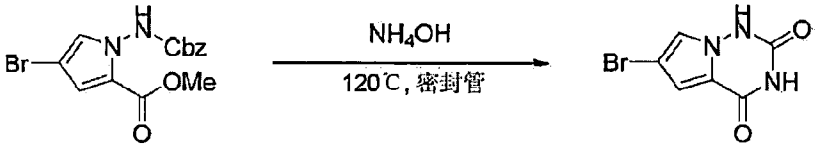
【1102】 在氮氣氛下於-10℃下，將雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰在THF（53.92 ml, 53.92 mmol）中的1.0 M溶液緩慢加入4-溴-1H-吡咯-2-羧酸甲酯（10 g, 49.0 mmol）懸浮在DMF（400 mL）中的混合物中。攪拌1小時後，加入O-(聯苯基氧膦基)羥胺(11.4 g, 49.0 mmol)。使所得的反應混合物溫熱至室溫並攪拌11小時。用飽和水性氯化銨溶液使反應（共6批）中和並用乙酸乙酯（2 L）萃取。用水（1 L）和鹽水洗滌合併的有機層，經硫酸鈉乾燥，並通過蒸發濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-30% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的1-胺基-4-溴-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(38.3 g, 59%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.88 (d, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 5.51-5.41 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H).

(b) 1-(((苄氧基)羰基)胺基)-4-溴-1H-吡咯-2-羧酸甲酯



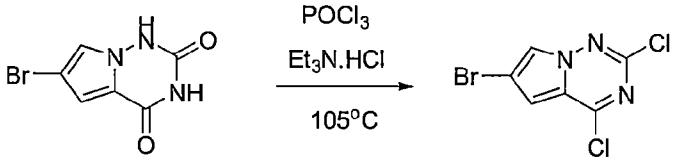
【1103】 向1-胺基-4-溴-1H-吡咯-2-羧酸甲酯（15.3 g, 69.9 mmol）在1,4-二氧六環（40 mL）中的混合物加入水（40 mL）和碳酸氫鈉（8.80 g, 105 mmol）。然後逐滴加入氯甲酸苄酯 (10.9 ml, 76.8 mmol）。在室溫下將反應攪拌12小時。向混合物（共3批）中加入乙酸乙酯（500 mL）並用水（600 mL）洗滌混合物並在真空下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-50% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈深黃色油狀物的1-(((苄氧基)羰基)胺基)-4-溴-1H-吡咯-2-羧酸甲酯（80 g, 粗製的）。產物用於接下來的步驟中而無需進一步純化。

(c) 6-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2,4(1H,3H)-二酮



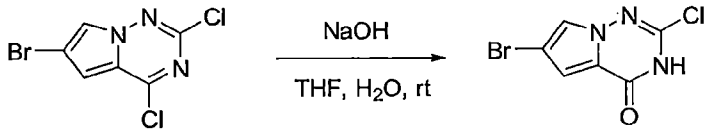
【1104】 在密封管中向 1-(((苄氧基)羰基)胺基)-4-溴-1H-吡咯-2-羧酸甲酯（10 g, 28.3 mmol）中加入 28%氫氧化銨溶液（30 ml, 218 mmol）並將混合物加熱至 120°C 達 4 小時。然後直接在真空下濃縮合併的混合物（7 批）。向殘留物中加入乙醇 (150 mL），在室溫下攪拌混合物 1 小時，然後過濾，並用乙醇（60 mL）洗滌。在減壓下乾燥濾餅以提供呈黃色固體的 6-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2,4(1H,3H)-二酮（15 g, 32%產率）。

(d) 6-溴-2,4-二氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩



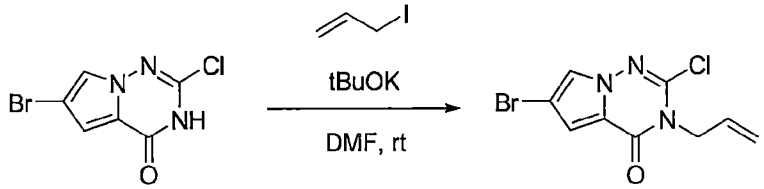
【1105】 向 6-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2,4(1H,3H)-二酮（7 g, 30.4 mmol）和三乙胺鹽酸鹽（12.6 g, 91.3 mmol）的混合物中加入磷醯三氯(三氯氧磷，phosphoryl trichloride)(48.1 ml, 517 mmol)。然後在 105°C 下將溶液加熱 12 小時。冷卻至 0°C 後，用飽和水性碳酸氫鈉緩慢地使混合物（2 批）猝滅達到 pH 8 並用 EtOAc（300 mL）萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。純通過正相 SiO_2 層析法（0-10% EtOAc/石油醚）化殘留物以提供呈白色固體的 6-溴-2,4-二氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩（13 g, 80%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.62(d, 1 H), 7.46 (d, 1 H).

(e) 6-溴-2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮



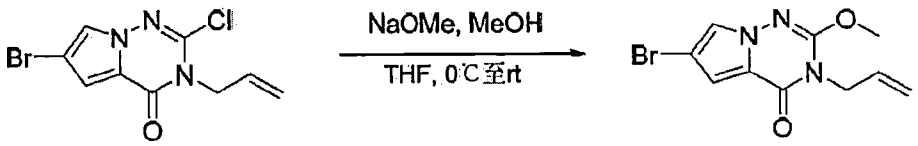
【1106】 向 6-溴-2,4-二氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩（12 g, 45 mmol）在 THF（80 mL）中的溶液加入氫氧化鈉（3.96 g, 98.9 mmol）和水（80 mL）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。向混合物中加入 1N HCl 達到 pH 3，並用乙酸乙酯（100 mL）萃取混合物。用鹽水（200 mL）洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供呈白色固體的 6-溴-2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮（10 g, 89%產率），其直接使用而無需進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.07 (br s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.09 (d, 1 H).

(f) 3-烯丙基-6-溴-2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮



【1107】 向 6-溴-2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮（3 g, 12.1 mmol）在 DMF（30 mL）中的混合物加入三級丁醇鉀（2.03 g, 18.1 mmol）和 3-碘丙-1-烯（1.65 ml, 18.1 mmol）並在室溫下將反應攪拌 24 小時。用水（20 mL）使反應猝滅並用乙酸乙酯（60 mL）萃取。用鹽水（80 ml）洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-10% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈淡黃色固體的 3-烯丙基-6-溴-2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮（3 g, 86%產率）。

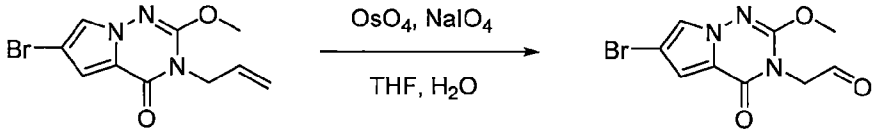
(g) 3-烯丙基-6-溴-2-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮



【1108】 向 0°C 下 3-烯丙基-6-溴-2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩

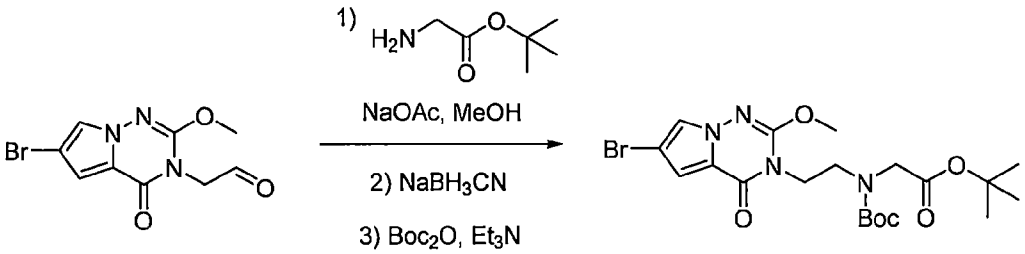
-4（3H)-酮（2 g, 6.93 mmol）在 THF（50 mL）中的混合物加入甲醇鈉在甲醇（1.19 g, 6.59 mmol）中的 30%溶液。然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時。向反應中加入水（1 mL）並將混合物濃縮。向殘留物中加入水（20 mL）並用二氯甲烷（50 mL）萃取混合物。用鹽水（20 mL）洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液。通過正相 SiO_2 層析法（0-20% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 3-烯丙基-6-溴-2-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呾-4(3H)-酮（1.41 g, 69%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 5.94-5.87 (m, 1 H), 5.17-5.11 (m, 2 H), 4.55-4.52 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H).

(h) 2-(6-溴-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呾-3(4H)-基)乙醛



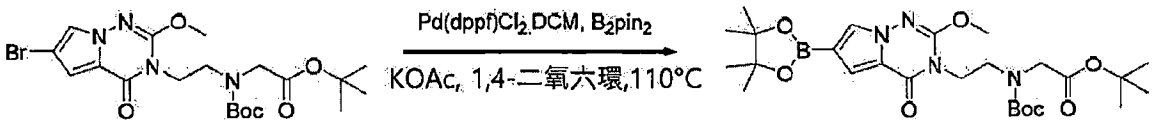
【1109】 在 0°C 下向 3-烯丙基-6-溴-2-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呾-4(3H)-酮（1.4 g, 4.93 mmol）在 THF/水（1/1, 20 mL）中的溶液加入四氧化鋨在水（12.3 mL）中的 0.16M 溶液，然後加入過碘酸鈉（6.96 g, 32.5 mmol）。使反應溫熱至室溫並攪拌 12 小時。用飽和水性亞硫酸鈉（200 mL）使反應猝滅，並用二氯甲烷（100 mL）萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮以提供呈黃色固體的 2-(6-溴-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呾-3(4H)-基)乙醛（1 g, 粗製的），其用於接下來的步驟中而無需進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.62 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H).

(i) N-(2-(6-溴-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三呾-3(4H)-基)乙基)-N-(三級丁氧基羰基)甘胺酸三級丁酯



【1110】 向 2-(6-溴-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-3(4H)-基)乙醛（0.75 g, 2.62 mmol）在甲醇（30 mL）中的混合物加入甘胺酸三級丁酯（516 mg, 3.93 mmol）和乙酸鈉（645 mg, 7.86 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 2 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（494 mg, 7.86 mmol）並使攪拌再持續 2 小時以提供(2-(6-溴-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-3(4H)-基)乙基)甘胺酸三級丁酯。然後加入三乙胺（1.04 mL 7.48 mmol）和二碳酸二三級丁酯（2.72 g, 12.5 mmol）並在室溫下將反應攪拌 12 小時。在減壓下將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（0-10% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的 N-(2-(6-溴-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-3(4H)-基)乙基)-N-(三級丁氧基羰基)甘胺酸三級丁酯(0.75 g, 57%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 (dd, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 4.11-1.07 (m, 2 H), 3.98 (d, 3 H), 3.85 (s, 1 H), 3.75 (s, 1 H), 3.54-3.48 (m, 2 H), 1.42 (d, 9 H), 1.28 (s, 9 H).

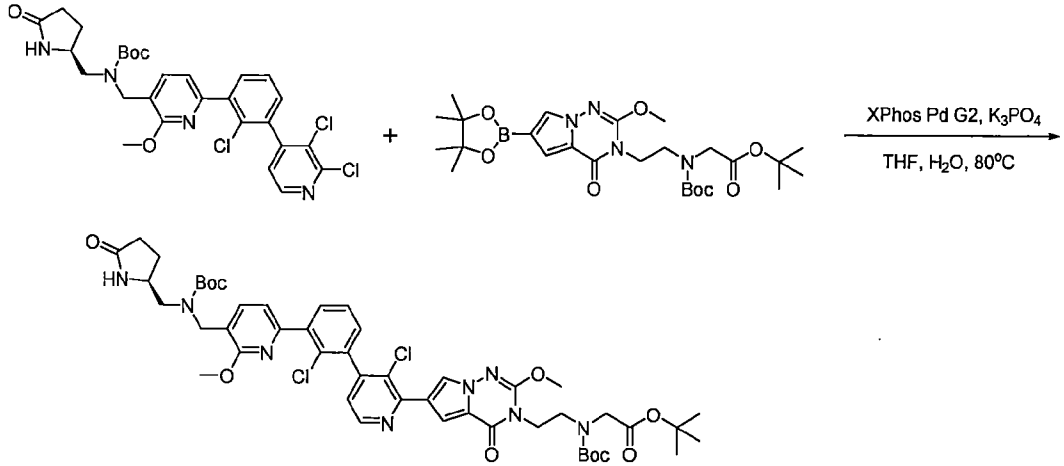
(j) N-(三級丁氧基羰基)-N-(2-(2-甲氧基-4-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-3(4H)-基)乙基)甘胺酸三級丁酯



【1111】 向 N-(2-(6-溴-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-3(4H)-基)乙基)-N-(三級丁氧基羰基)甘胺酸三級丁酯（245 mg, 0.49 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼烷（372 mg, 1.47 mmol）在 1,4-二氧六環（5 mL）中的混合物加入乙酸鉀（95.9 mg,0.98 mmol），之後

加入[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（39.9 mg, 0.05 mmol）然後在 110°C 下將反應攪拌 5 小時。冷卻後，將混合物與 300 mg 規模的另一批料合併，並加入水（10 mL）並用乙酸乙酯（20 mL）萃取混合物。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-30% EtOAc/石油醚）純化殘留物兩次以提供呈黃色油狀物的 N-(三級丁氧基羰基)-N-(2-(2-甲氧基-4-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙基)甘胺酸三級丁酯（共 270 mg）。MS: m/z 實測值 571 $[M+Na]^+$.

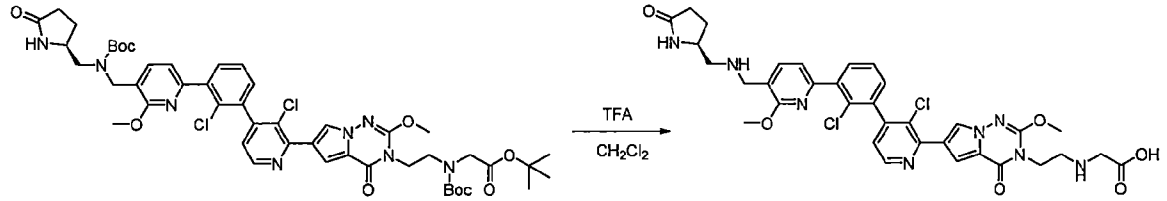
(k)(S)-N-(三級丁氧基羰基)-N-(2-(6-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙基)甘胺酸三級丁酯



【1112】 在 N_2 下向 N-(三級丁氧基羰基)-N-(2-(2-甲氧基-4-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙基)甘胺酸三級丁酯（104 mg, 0.18 mmol）和(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 45, 步驟(c)）（80 mg, 0.13 mmol）在 THF/水（4/1, 5 mL）中的混合物一次性加入磷酸鉀（86.1 mg, 0.4 mmol）和氯(2-二環己基膦基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-

聯苯基)[2-(2′-胺基-1,1′-聯苯基)]鈀(II)（XPhos Pd G2）（10.6 mg, 0.01 mmol）。在 80°C 下將混合物攪拌 12 小時。向反應中加入水（20 mL）並用乙酸乙酯（100 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-N-(三級丁氧基羰基)-N-(2-(6-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙基)甘胺酸三級丁酯（210 mg, 43%產率）。

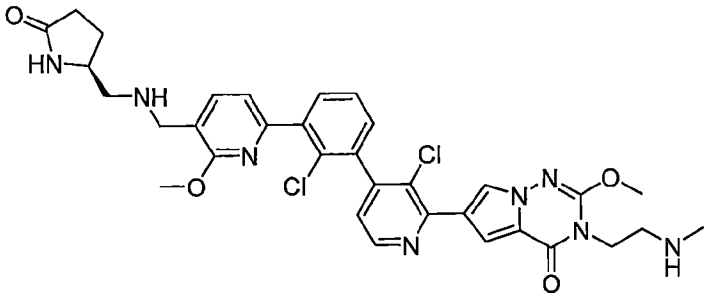
(l) (S)-(2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙基)甘胺酸



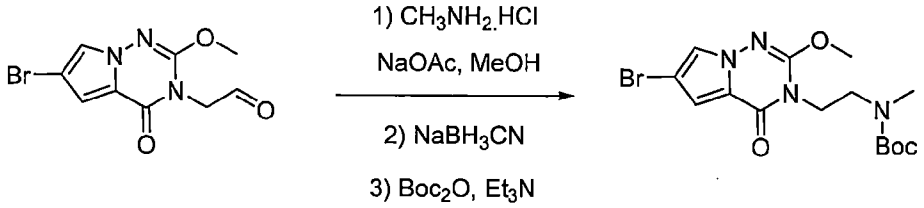
【1113】 向(S)-N-(三級丁氧基羰基)-N-(2-(6-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙基)甘胺酸三級丁酯（200 mg, 205 mmol）在二氯甲烷（1.5 mL）中的混合物加入三氟乙酸（3.00 mL,40.5 mmol）並在室溫下將反應攪拌 12 小時。在真空下濃縮混合物並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-(2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙基)甘胺酸（16.4 mg, 10%產率）。MS: m/z 實測值 721 和 723 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.76 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.58 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71-

7.69 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.39-4.36 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.04-4.03 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 4H).

實施例 478: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (555)



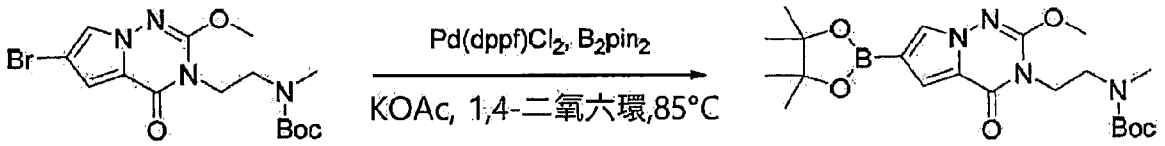
(a) (2-(6-溴-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1114】 向 2-(6-溴-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙醛（850 mg, 2.97 mmol）（實施例 477, 步驟(h)）在甲醇（10 mL）中的混合物加入甲胺鹽酸化物（1.00 g, 14.9 mmol）和乙酸鈉（1.46 g, 17.8 mmol），然後在室溫下將混合物攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（560 mg, 8.91 mmol）並將混合物再攪拌 10 小時。然後加入三乙胺（2.07 ml, 14.9 mmol）和二碳酸二三級丁酯（3.89 g, 17.8 mmol），並在室溫下將混合物攪拌 2 小時。將混合物與 316 mg 規模的另一批料合併，並加入水（15 mL），並用二氯甲烷（60 mL）萃取混合物。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-30% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(2-(6-溴

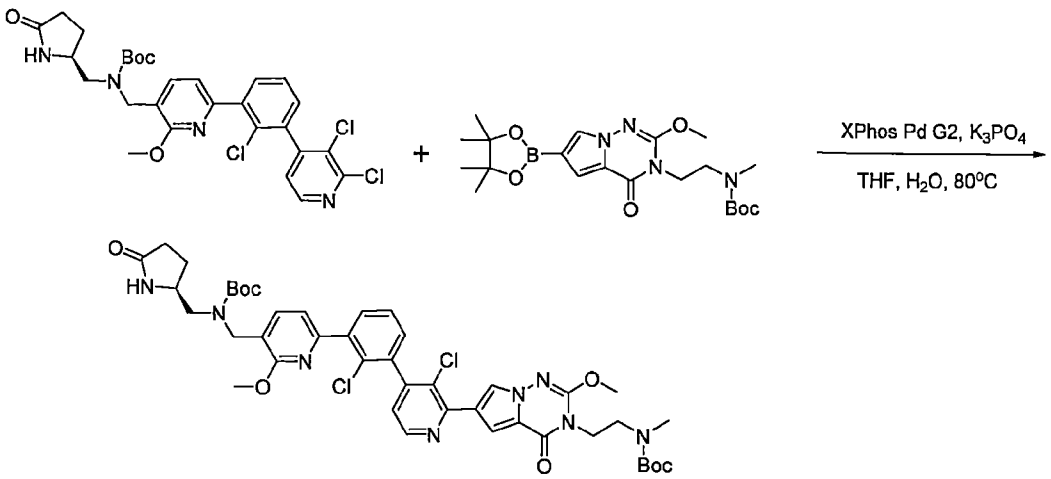
-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（770 mg, 85%純度）。MS: m/z 實測值 423 和 425 $[M+Na]^+$.

(b)(2-(2-甲氧基-4-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯



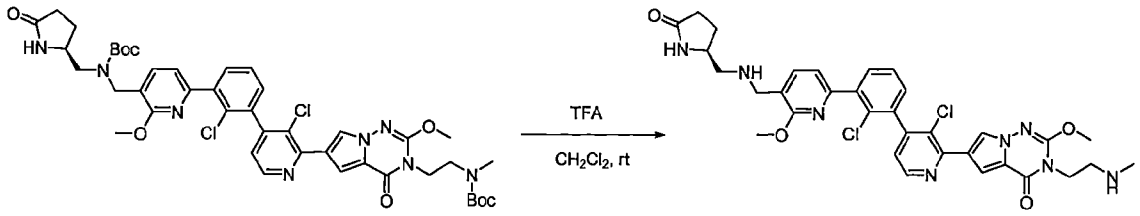
【1115】 在室溫下將 (2-(6-溴-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（400 mg, 1.0 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（1.01 g, 4.0 mmol）、乙酸鉀（294 mg, 2.99 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)（72.9 mg, 99.7 mmol）在 1,4-二氧六環（4 mL）中的混合物脫氣 0.3 小時。然後在 85°C 下將反應混合物攪拌 12 小時。冷卻後，加入水（15 mL）並用乙酸乙酯（50 mL）萃取混合物。用鹽水（30 mL）洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-30% EtOAc/石油醚）純化殘留物兩次以提供呈黃色油狀物的(2-(2-甲氧基-4-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（180 mg, 15%產率）。

(c) (S)-((6-(3-(2-(3-(2-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)-2-甲氧基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



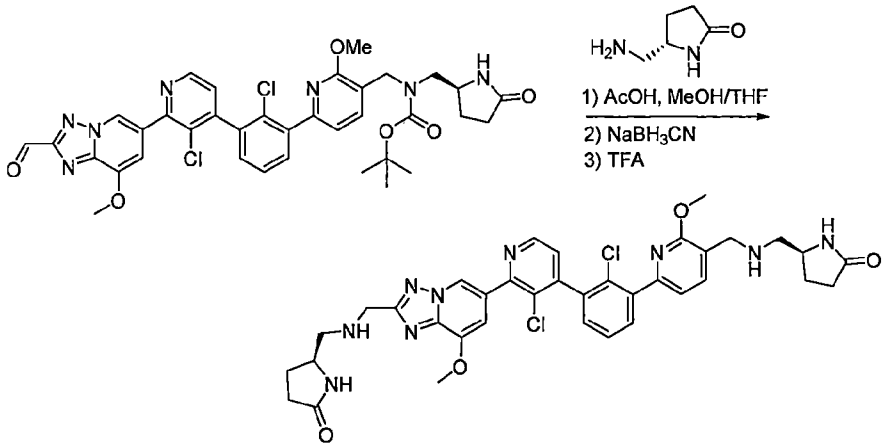
【1116】 在 N_2 下向(2-(2-甲氧基-4-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-3(4H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（45.4 mg, 0.10 mmol）和(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 45, 步驟(c)）（50 mg, 0.08 mmol）在乙醇/水（4/1, 1.25 mL）中的混合物一次性加入磷酸鉀（35.9 mg, 0.17 mmol）和氯(2-二環己基膦基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯基)[2-(2′-胺基-1,1′-聯苯基)]鈀(II)（XPhos Pd G2）（6.65 mg, 8.45 μmol）。在 80°C 下將混合物攪拌 12 小時。加入水（5 mL）並用乙酸乙酯（40 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（0-30%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供黃色油狀物。通過正相 SiO_2 層析法（100% EtOAc 第一，10%甲醇/乙酸乙酯第二）將油純化兩次以提供呈黃色油狀物的(S)-((6-(3-(2-(3-(2-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)-2-甲氧基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（120 mg, 40%產率）。MS: m/z 實測值 877 和 879 $[M+H]^+$.

(d)(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-3-(2-(甲胺基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4(3H)-酮



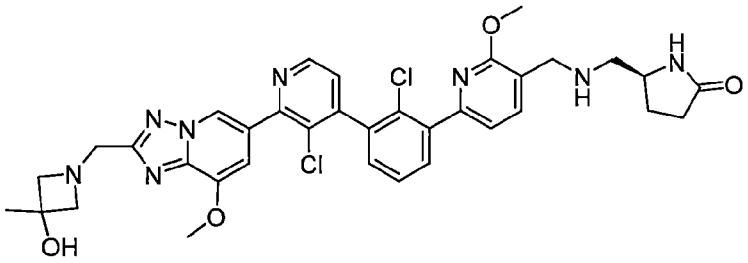
【1117】 在室溫下將(S)-((6-(3-(2-(3-(2-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)-2-甲氧基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（110 mg, 0.13 mmol）和三氟乙酸（2 ml, 27.0 mmol）在二氯甲烷（1 mL）中的混合物攪拌 0.5 小時。在減壓下將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈褐色固體（甲酸鹽）的(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-3-(2-(甲胺基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮（4.6 mg, 4.8% 產率）。MS: m/z 實測值 677 和 679 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.79 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.62 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.74 (dd, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.40-4.37 (m, 4 H), 4.14-4.07 (m, 7H), 3.39-3.37 (m, 2 H), 3.29 (s, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.46-2.39 (m, 3H), 1.96-1.92 (m, 1 H).

實施例 479: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (258)

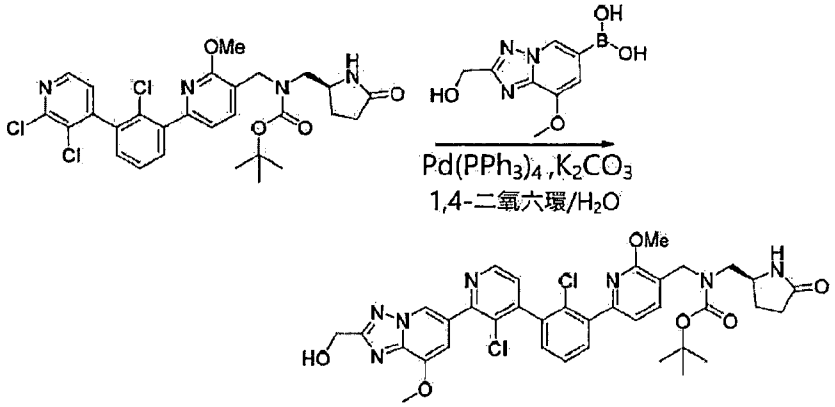


【1118】 利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 480, 步驟(b)）（15 mg, 0.02 mmol）、乙酸（2 μL, 0.04 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（5 mg, 0.04 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.04 mmol）製備((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（24 μL, 0.31 mmol）製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。5.6 mg, 37%產率。MS: m/z 實測值 730.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.51 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.13 (s, 4H), 4.10 (d, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.41 (s, 6H).

實施例 480: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (259)



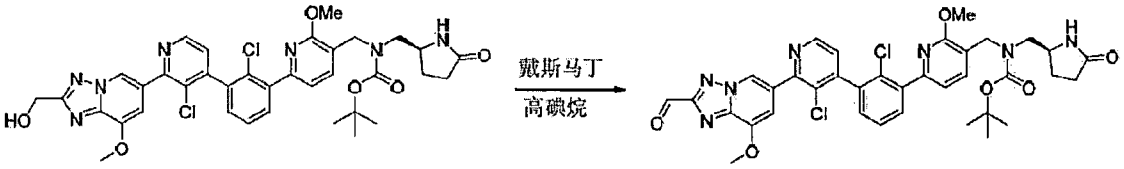
(a) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1119】 向(2-(羥甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)硼酸（53 mg, 0.24 mmol）和(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（100 mg, 0.16 mmol）在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中的混合物加入碳酸鉀（65 mg, 0.47 mmol）。使氮氣鼓泡通過混合物達兩分鐘。加入四(三苯基膦)鈀(0)（36 mg, 0.03 mmol），並在 100°C 下將反應攪拌 30 分鐘。用水（30 mL）稀釋反應混合物，並用 EtOAc（3 x 30 ml）萃取水層。用鹽水（20 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。通過正相矽膠層析法（0-5%的在 DCM 中的 MeOH）純化殘留物以提供(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（109

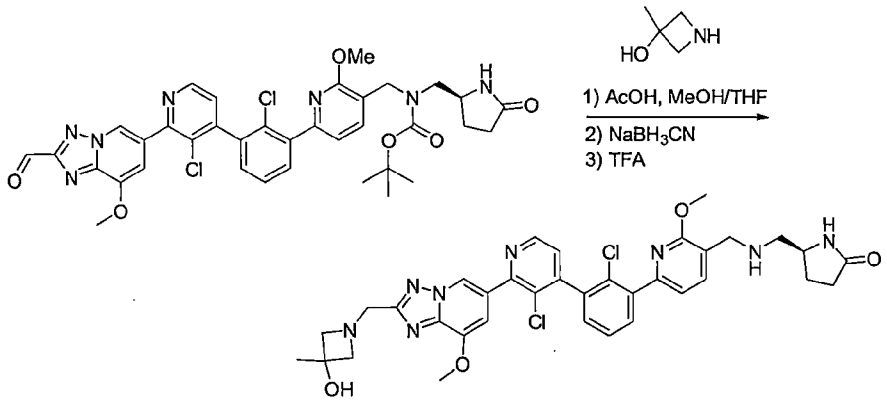
mg, 94%產率）。MS: m/z 實測值 734 $[M+H]^+$.

(b)(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



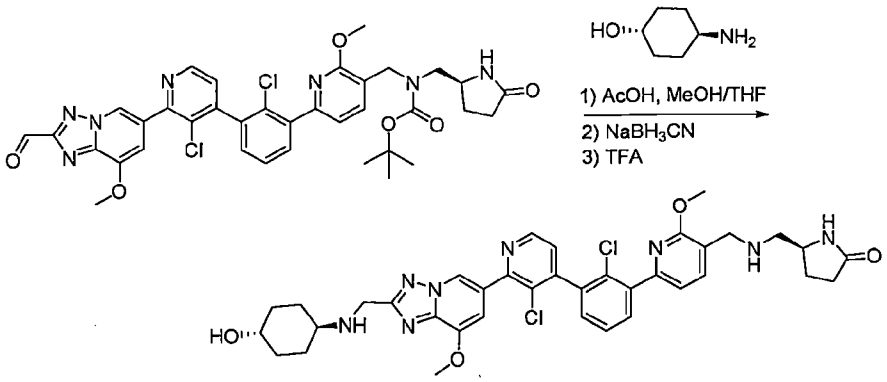
【1120】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（109 mg, 0.15 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的溶液加入戴斯馬丁高碘烷（126 mg, 0.30 mmol）。在室溫下攪拌反應 2 小時。將反應混合物濃縮並通過正相矽膠層析法（0-5%的在 DCM 中的 MeOH）純化殘留物以提供(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(92 mg, 85%產率)。MS: m/z 實測值 731.9 $[M+H]^+$.

(c) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



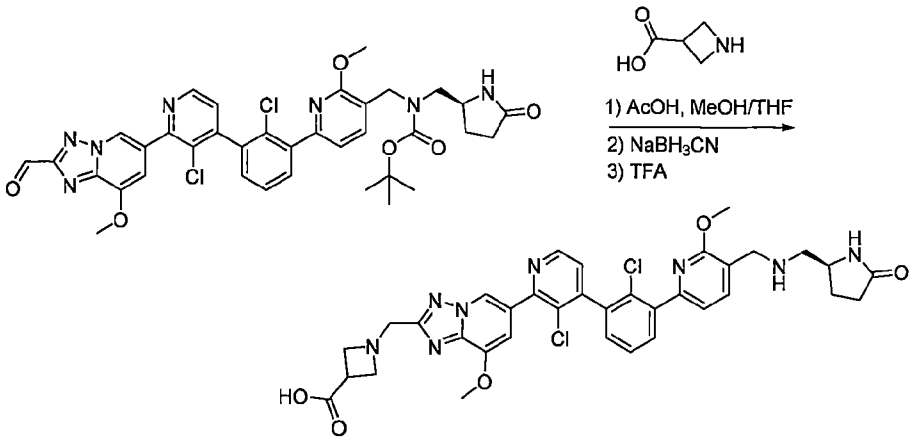
【1121】 利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（15 mg, 0.02 mmol）、乙酸（2 μL, 0.04 mmol）、3-甲基四氫吖唉-3-醇鹽酸化物（5 mg, 0.04 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.04 mmol）製備(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（21 μL, 0.27 mmol）製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。4.2 mg, 29%產率。MS: m/z 實測值 703 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.55 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.11 (d, 4H), 4.07 (t, 4H), 4.00 (s, 1H), 3.95 (d, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.35 (d, 3H), 1.88 (d, 1H), 1.53 (s, 3H).

實施例 481: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (260)



【1122】 利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（15 mg, 0.02 mmol）、乙酸（2 μL, 0.04 mmol）、(1r,4r)-4-胺基環己烷-1-醇（5 mg, 0.04 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.04 mmol）製備((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（24 μL, 0.31 mmol）製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。2.6 mg, 17%產率。MS: m/z 實測值 731 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.53 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) 。δ 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.12 (d, 3H), 4.02 (d, 3H), 3.97 – 3.84 (m, 3H), 2.85 – 2.72 (m, 2H), 2.31 (q, 4H), 2.17 (d, 2H), 2.02 (d, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.51 – 1.26 (m, 4H).

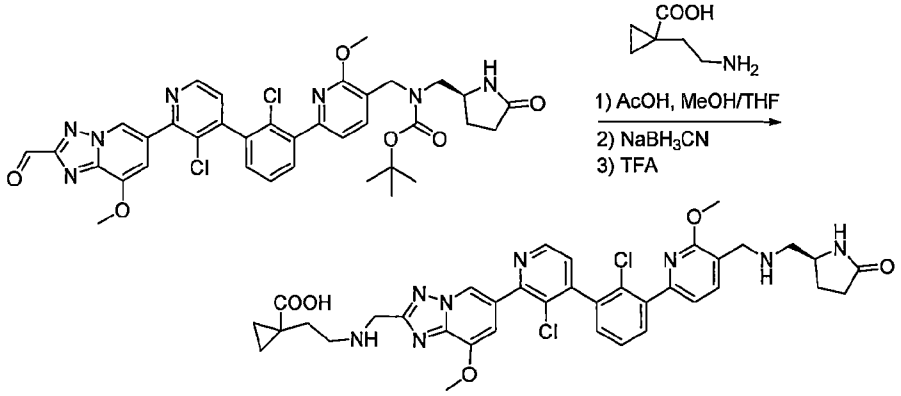
實施例 482: (S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖啶-3-羧酸 (261)



【1123】 利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（15 mg, 0.02 mmol）、乙酸（2 μL, 0.04 mmol）、四氫吖啶-3-羧酸（4 mg, 0.04 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.04 mmol）製備(S)-1-((6-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖啶-3-羧酸。利用一般 Boc 脫保護程序，由(S)-1-((6-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖啶-3-羧酸和三氟乙酸（26 μL, 0.34 mmol）製備(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖啶-3-羧酸。3.3 mg, 22%產率。MS: m/z 實測值 717 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.53 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.83 (s, 1H), 8.75 – 8.70 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.37 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.37 (t, 4H), 4.30 (s,

2H), 4.11 (d, 3H), 4.09 (t, 3H), 4.04 (s, 1H), 3.54 (t, 1H), 3.20 (d, 2H), 2.41 (d, 3H), 1.91 (s, 1H).

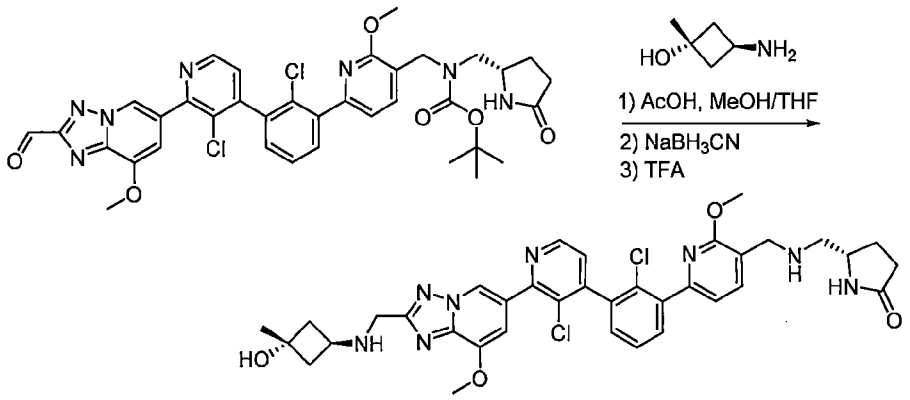
實施例 483: (S)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸 (262)



【1124】 利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（15 mg, 0.02 mmol）、乙酸（2 μL, 0.04 mmol）、1-(2-胺基乙基)環丙烷羧酸（5 mg, 0.04 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.04 mmol）製備(S)-1-(2-(((6-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸。利用一般 Boc 脫保護程序，由(S)-1-(2-(((6-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸和三氟乙酸（27 μL, 0.36 mmol）製備(S)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸。2.2 mg, 14% 產率。MS: m/z 實測值 745 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.61 min (方法 B).

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.83 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 4.05 (d, 3H), 3.96 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.88 (d, 3H), 1.20 (s, 2H), 0.71 (s, 2H).

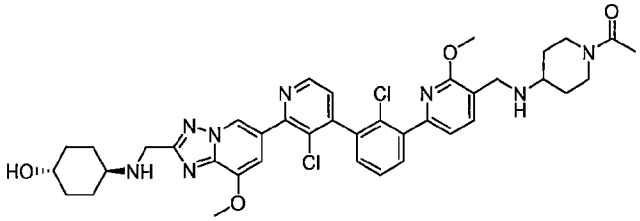
實施例 484: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (370)



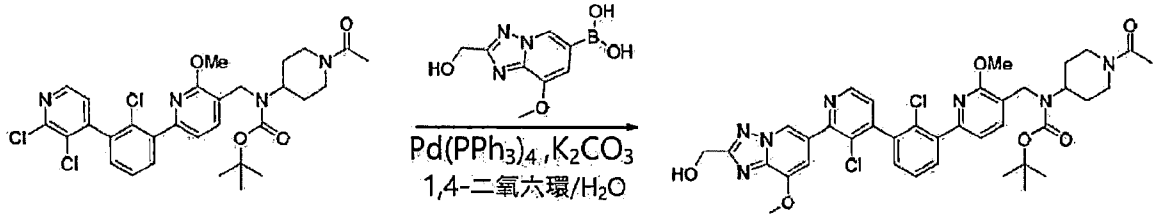
【1125】 利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（15 mg, 0.02 mmol）、乙酸（2 μL, 0.04 mmol）、3-胺基-1-甲基-環丁醇鹽酸化物（6 mg, 0.04 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.04 mmol）製備((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（28 μL, 0.36 mmol）製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基

環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。3.7 mg, 25%產率。MS: m/z 實測值 717.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.92 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.84 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 4.10 (t, 4H), 4.07 (d, 2H), 3.25 (d, 2H), 2.41 (t, 6H), 2.26 (t, 2H).

實施例 485: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (595)



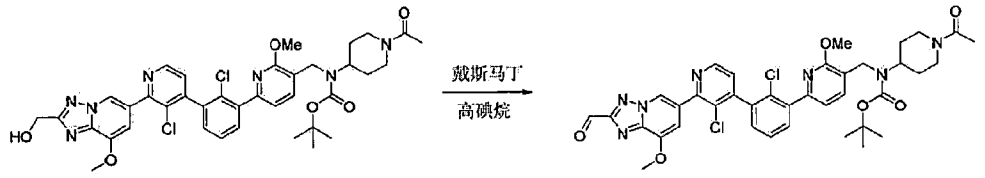
(a) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1126】 向(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（417 mg, 0.67 mmol）和（2-(羥甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)硼酸（150 mg, 0.67 mmol）在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中的混合物加入碳酸鉀（279 mg, 2.02 mmol）。使氮氣鼓泡通過混合物達兩分鐘。加入四(三苯基膦)鈀(0)（78 mg, 0.07 mmol），並在 100°C 下將反應攪拌 30 分鐘。用水（30 mL）稀釋反應混合物，並用 EtOAc（3 x 30

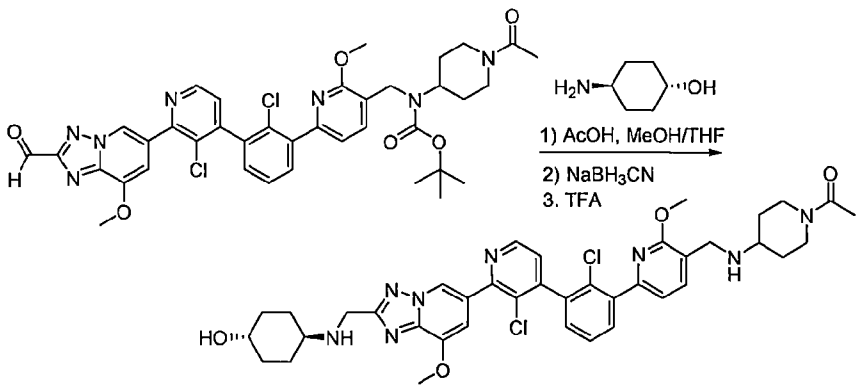
ml）萃取水層。用鹽水（20 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。通過正相矽膠層析法（0-5%的在 DCM 中的 MeOH）純化殘留物以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（339 mg, 66%產率）。MS: m/z 實測值 762.2 $[M+H]^+$.

(b) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



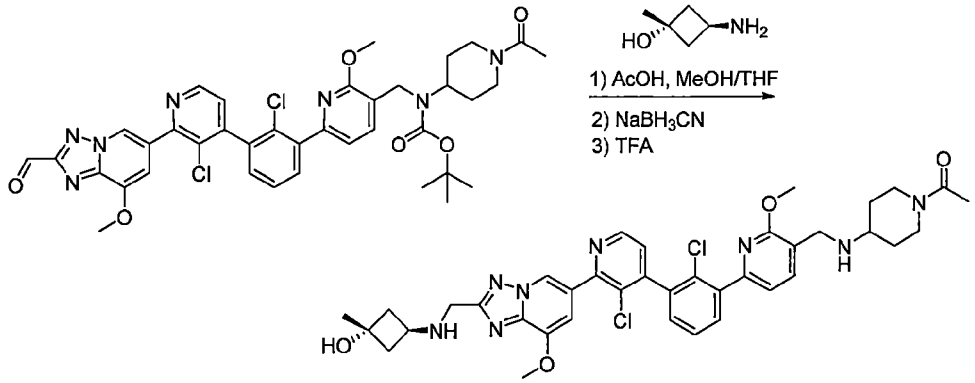
【1127】 向(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（339 mg, 0.44 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的溶液加入戴斯馬丁高碘烷（377 mg, 0.89 mmol）。在室溫下攪拌反應 2 小時。將反應混合物濃縮並通過正相矽膠層析法（0-5%的在 DCM 中的 MeOH）純化殘留物以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（145 mg, 43%產率）。MS: m/z 實測值 760.4 $[M+H]^+$.

(c) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1128】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 3.16 mg, 0.05 mmol）、(1r,4r)-4-胺基環己烷-1-醇（6 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（32 μL, 0.42 mmol）製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。5.8 mg, 29%產率。MS: m/z 實測值 761.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.57 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.84 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.37 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 4.09 (d, 4H), 3.51 (s, 1H), 3.22 (t, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.65 (d, 1H), 2.26 (s, 4H), 2.13 (s, 4H), 2.07 (d, 2H), 1.55 (q, 3H), 1.43 – 1.26 (m, 2H).

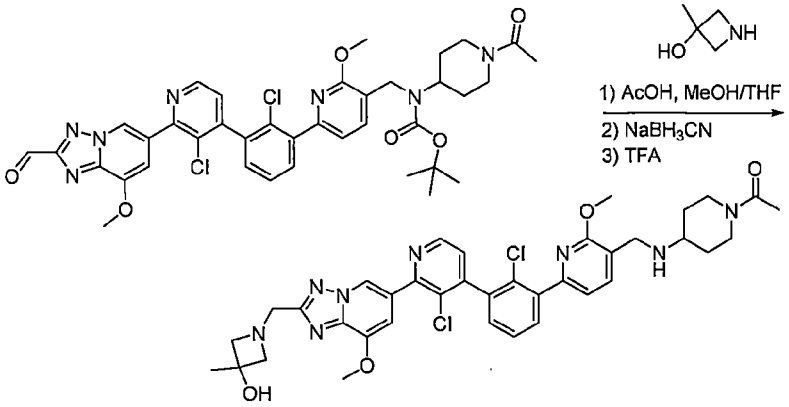
實施例 486: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (596)



【1129】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、(1r,3r)-3-胺基-1-甲基環丁烷-1-醇鹽酸化物（7 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（0.07 ml, 0.89 mmol）製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。6 mg, 31%產率。MS: m/z 實測值 747.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.55 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.83 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.91（d,1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.36 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.39 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (d, 3H), 4.08 (d, 4H), 3.45

(d, 1H), 3.21 (t, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.39 (t, 2H), 2.30 – 2.18 (m, 4H), 2.13 (s, 4H), 1.72 – 1.59 (m, 1H), 1.54 (dd, 1H), 1.38 (d, 3H).

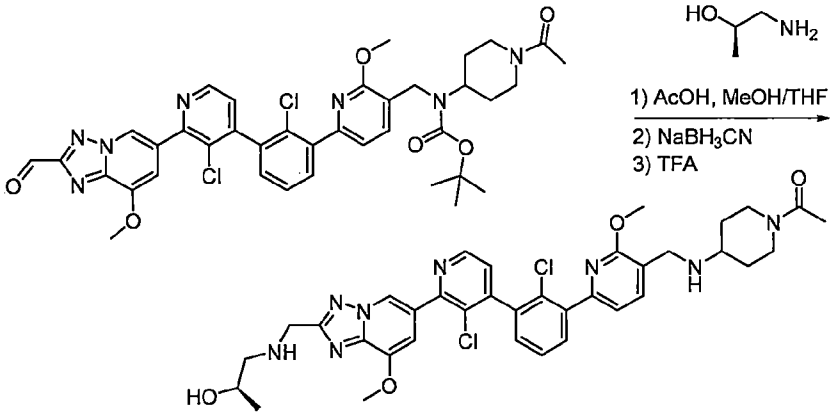
實施例 487: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1130】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、3-甲基四氫吖唉-3-醇鹽酸化物（7 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（15 mg, 0.02 mmol）和三氟乙酸（0.07 ml, 0.89 mmol）製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。4.6 mg, 24%產率。MS: m/z 實測值 731.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.57 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-

d_4) δ 8.78 (d,1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.51 (d,1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.11 (d, 3H), 4.04 (d,3H), 4.02 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.53 (d,2H), 3.35 (d, 3H), 3.17 (t, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.47 (s, 4H), 1.37 (d, 1H).

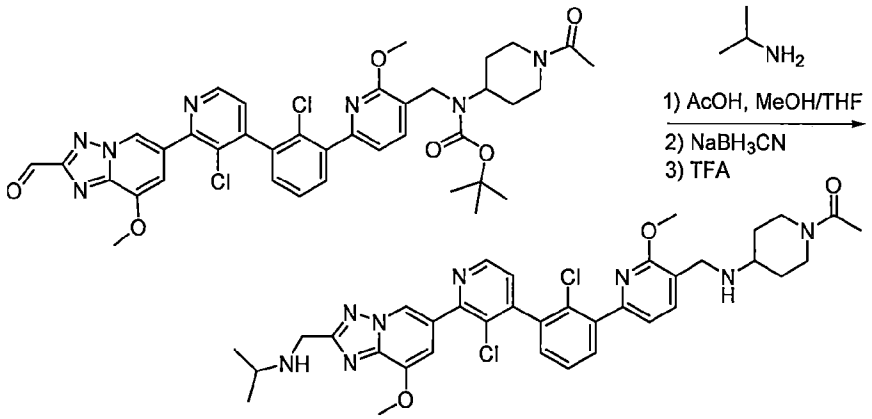
實施例 488: (R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (638)



【1131】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、(2R)-1-胺基丙烷-2-醇（4 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備(R)-(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(R)-(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（0.06 ml, 0.79 mmol）製備(R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺

基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。4.6 mg, 24%產率。MS: m/z 實測值 719.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.55 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.79 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.17 (d, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.03 (d, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.16 (t, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.86 – 2.78 (m, 1H), 2.70 (t,2H), 2.11 (s, 4H), 2.06 (d, 1H), 1.48 – 1.32 (m, 1H), 1.18 (d, 3H).

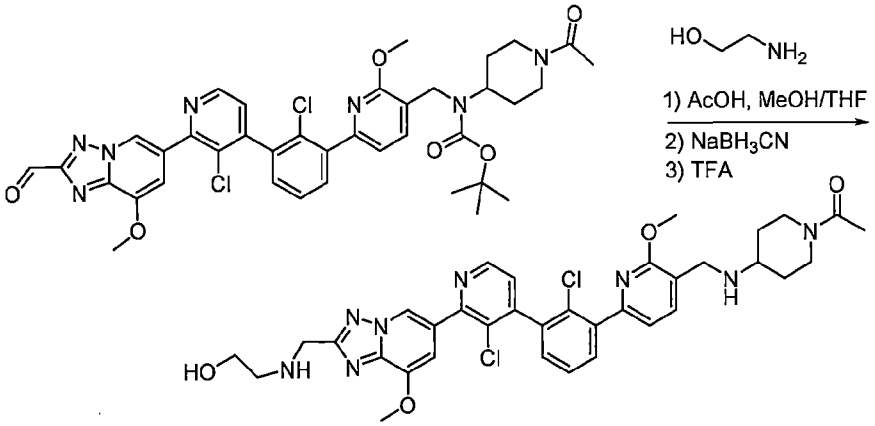
實施例 489: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (644)



【1132】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、丙烷-2-胺（3 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（0.07 ml, 0.89 mmol）製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異

丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。8.4 mg, 46%產率。MS: m/z 實測值 705.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.06 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.84 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 4.08 (s, 4H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 3.22 (t, 1H), 2.76 – 2.61 (m, 1H), 2.26 (t, 2H), 2.13 (s, 4H), 1.70 – 1.52 (m, 1H), 1.43 (d, 6H).

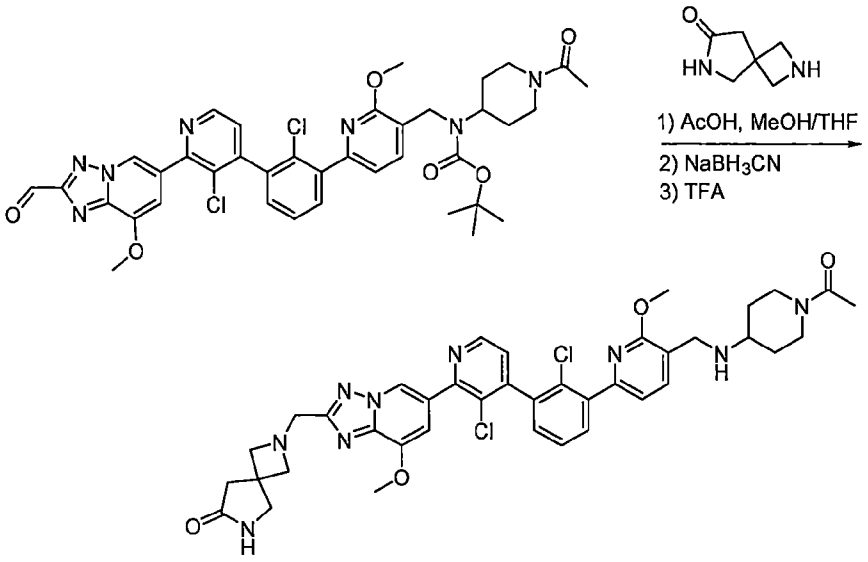
實施例 490: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (654)



【1133】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、2-胺基乙醇（3.21 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并

[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（15 mg, 0.02 mmol）和三氟乙酸（0.07 ml, 0.89 mmol）製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。7 mg, 50%產率。MS: m/z 實測值 705.6 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.98 min (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.84 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (d, 3H), 4.08 (d, 4H), 3.86 (t, 2H), 3.51 – 3.41 (m, 1H), 3.21 (t, 1H), 2.76 – 2.62 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 2.13 (d, 3H), 1.71 – 1.46 (m, 1H).

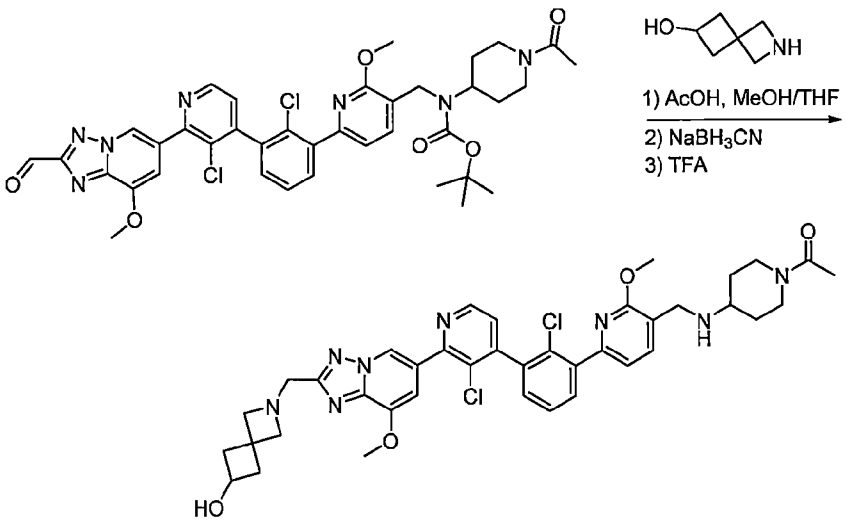
實施例 491: 2-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (659)



【1134】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮鹽

酸化物（9 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（0.06 ml, 0.80 mmol）製備 2-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。8.2 mg, 40%產率。MS: m/z 實測值 770.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.49 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.78 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.10 (d, 3H), 4.07 (d, 3H), 4.04 (s, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.36 (d, 1H), 3.20 (t, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.21 (t, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.66 – 1.42 (m, 1H).

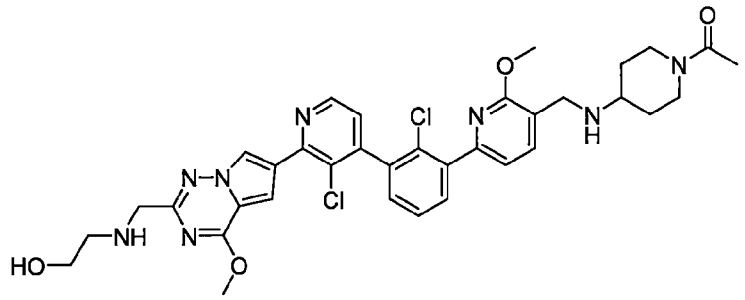
實施例 492: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (660)



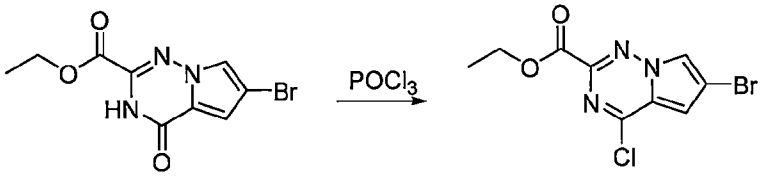
【1135】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇鹽酸化物（8 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（0.06 ml, 0.76 mmol）製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。6.4 mg, 32%產率。MS: m/z 實測值 757.4 $[M]^+$, 保留時間 = 1.54 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4）。δ 8.79 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.73（d,1H), 7.58 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.06 (d, 3H), 4.02 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.19 (t, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.54 (t, 2H), 2.20 (d, 2H),

2.12 (s, 3H), 2.07 (t, 2H), 1.63 – 1.39 (m, 1H).

實施例 493: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (661)

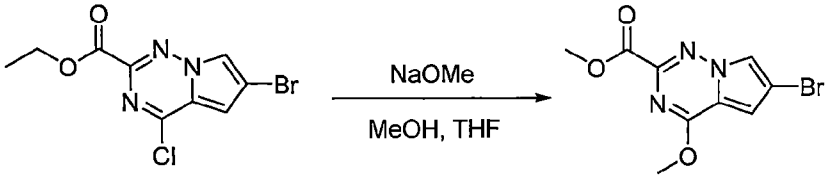


(a) 6-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-羧酸乙酯



【1136】 將 6-溴-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-羧酸乙酯（100 mg, 0.35 mmol）和三氯氧化磷（0.49 ml, 5.24 mmol）在甲苯（3 mL）中的混合物加熱回流 18 小時。將混合物濃縮，並用二氯甲烷（10 mL）和碳酸氫鈉溶液（10 mL）稀釋殘留物。在室溫下將所得的混合物攪拌 10 分鐘。用冷鹽水（30 mL）洗滌分離的有機層，乾燥，並在減壓下濃縮。通過在矽膠上的層析法，用二氯甲烷洗脫來純化粗材料以提供 6-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-羧酸乙酯（76 mg, 71%產率）。MS: m/z 實測值 306 $[M+H]^+$.

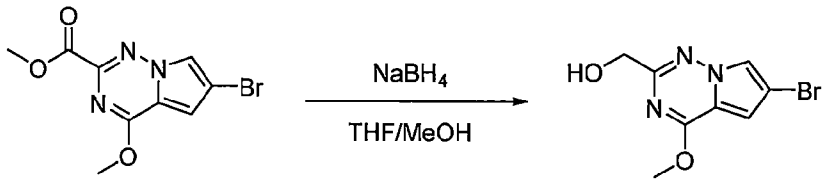
(b) 6-溴-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-羧酸甲酯



【1137】 向 0 ℃下 6-溴-4-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-羧酸乙酯（175 mg, 0.57 mmol）在 THF（2 mL）加入甲醇鈉在甲醇（25%

w/w，37 mg, 0.69 mmol）中的溶液。在 0 ℃下攪拌反應 1h。加入另外的在甲醇（25% w/w，37 mg, 0.69 mmol）中的甲醇鈉並將反應再攪拌 1 小時。用乙酸乙酯（15 mL）稀釋反應，用氯化銨溶液和鹽水洗滌。將有機層乾燥，濃縮並通過在矽膠上的層析法（用 50%的在己烷中的乙酸乙酯洗脫）純化殘留物以提供甲基 6-溴-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-羧酸酯（85 mg, 52%產率）。MS: m/z 實測值 288 $[M+H]^+$.

(c) (6-溴-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)甲醇



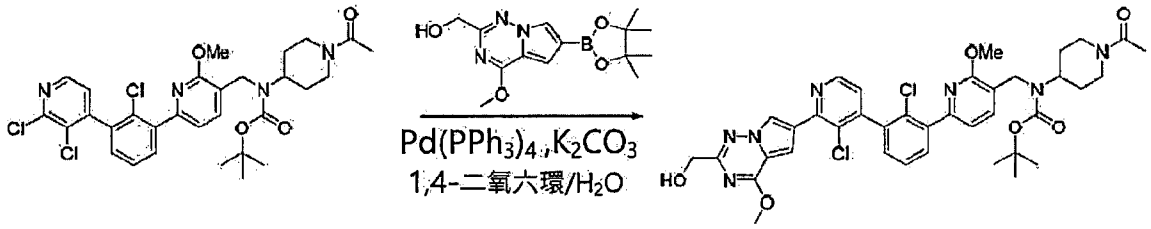
【1138】 向 0°C 下 6-溴-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-羧酸甲酯（85 mg, 0.30 mmol）在 THF/MeOH（1:1, 1 mL）中的溶液加入硼氫化鈉（34 mg, 0.89 mmol）。在 20°C 下將混合物攪拌 2 小時。LCMS 表明轉化為所期望的產物。通過加入水（5 mL）使反應猝滅並用 EtOAc（3 x 10 ml）萃取。用鹽水（20 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過 SiO_2 層析法（0-5%的在 DCM 中的 MeOH）純化殘留物以提供（6-溴-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)甲醇（39 mg, 51%產率）。MS: m/z 實測值 260.0 $[M+H]^+$.

(d) (4-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)甲醇

【1139】 將(6-溴-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-2-基)甲醇

（55 mg, 0.21 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（81 mg, 0.32 mmol）、乙酸鉀（42 mg, 0.43 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（17 mg, 0.02 mmol）在 3 ml 1,4-二氧六環中的混合物脫氣並在 95 ℃下加熱 3 小時。使反應濃縮並通過矽膠層析法（0-100%的在己烷中的 EtOAc）純化殘留物以提供(4-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)甲醇（29 mg, 45%產率）。MS: m/z 實測值 306.2 $[M+H]^+$.

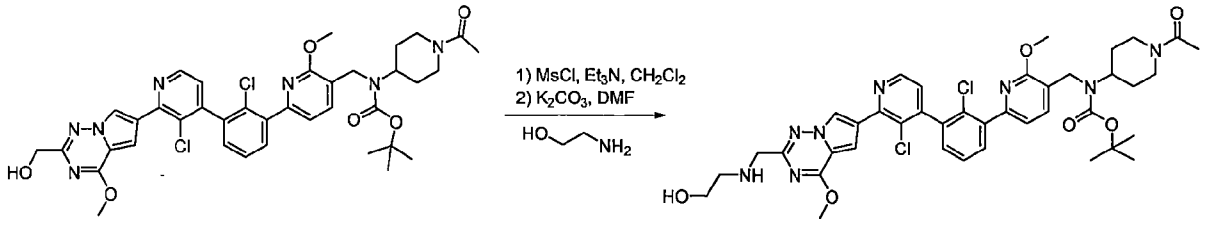
(e) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1140】 向(4-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-2-基)甲醇（28 mg, 0.09 mmol）和(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（57 mg, 0.09 mmol）在 1,4-二氧六環/水（4:1, 1 mL）中的混合物加入碳酸鉀（38 mg, 0.28 mmol）和四(三苯基膦)鈀(0)（11 mg, 0.01 mmol）。在 110°C 下將混合物攪拌 30 分鐘。將溶劑蒸發並通過矽膠層析法（0-10%的在 DCM 中的 MeOH）純化殘留物以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（31 mg, 44%產率）。MS: m/z 實測值 762.4 $[M+H]^+$.

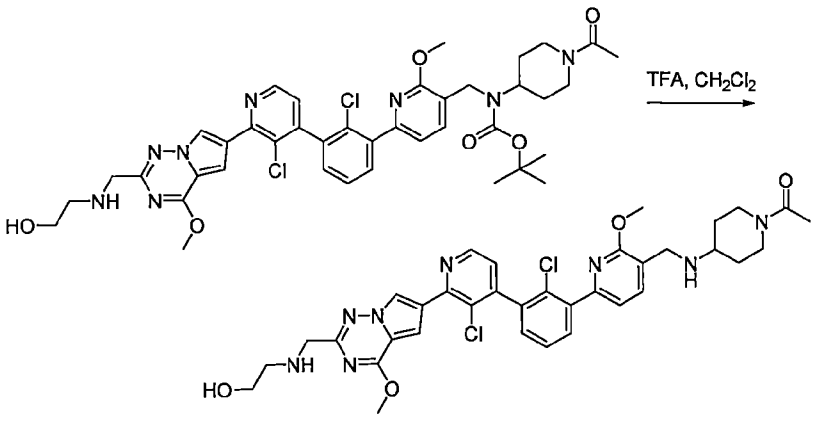
(f) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧

基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



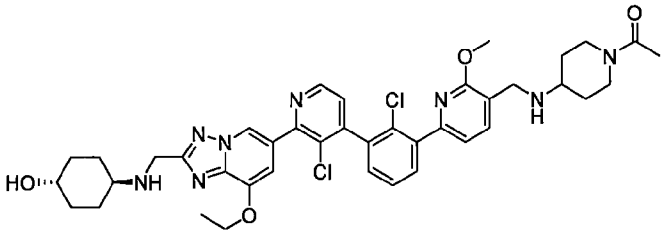
【1141】 向(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）在二氯甲烷（0.5 mL）中的溶液加入三乙胺（11 μL, 0.08 mmol）和甲磺醯氯（6 μL, 0.08 mmol）。在室溫下攪拌反應 1 小時。LCMS 表明形成了所期望的甲磺酸化產物。將溶劑蒸發，並使殘留物懸浮在 DMF（0.4 mL）中，之後加入碳酸鉀（11 mg, 0.08 mmol）和 2-胺基乙醇（5 mg, 0.08 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。將溶劑蒸發，並使殘留物懸浮在水中。收集形成的沉澱物以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（4 mg, 13%產率）。MS: m/z 實測值 805.4 $[M+H]^+$.

(g) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮

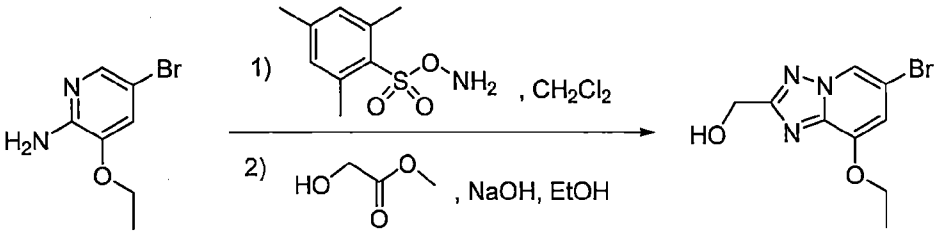


【1142】 利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（4 mg, 0.005 mmol）製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。1.6 mg, 46%產率。MS: m/z 實測值 707.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.13 min (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-*d4*) δ 8.64 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.23 (d, 3H), 4.09 (s, 4H), 3.89 (s, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.13 (d, 3H).

實施例 494: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (583)



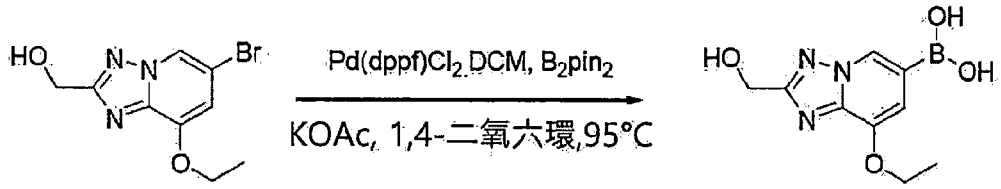
(a) (6-溴-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇



【1143】 在 0-5°C 下向 2,4,6-三甲基苯-1-磺酸胺酯（2,4,6-三甲基苯磺醯羥胺，amino 2,4,6-trimethylbenzene-1-sulfonate）(195 mg, 0.92 mmol）在二氯甲烷（110 mL）中的懸浮液加入 5-溴-3-乙氧基-吡啶-2-胺（200 mg, 0.92 mmol）。10 分鐘後去除冰浴並在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。用二乙醚（100 mL）稀釋懸浮液，過濾，用二

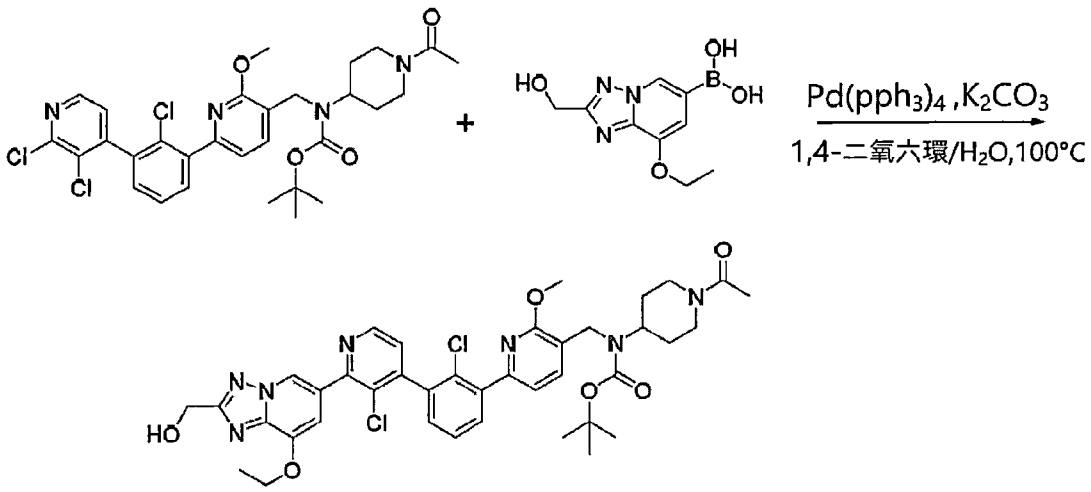
乙醚洗滌，並在減壓下乾燥以提供 5-溴-3-乙氧基-2-亞胺基-吡啶-1-胺 2,4,6-三甲基苯磺酸（124 mg, 32%產率）。向 5-溴-3-乙氧基-2-亞胺基-吡啶-1-胺 2,4,6-三甲基苯磺酸（124 mg, 0.30 mmol）在乙醇（2 mL）中的溶液加入氫氧化鈉（24 mg, 0.59 mmol）。將混合物加熱至 60°C 達 1 小時。加入 2-羥基乙酸甲酯（53 mg, 0.59 mmol）並將混合物加熱至 80°C 達 3 小時。使所得的混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。用水（10 mL）洗滌殘留物以提供(6-溴-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇（36 mg, 45%產率）。MS: m/z 實測值 272 $[M+H]^+$.

(b) [8-乙氧基-2-(羥甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]硼酸



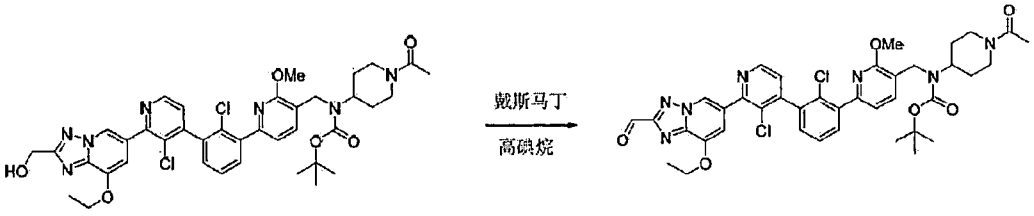
【1144】 將(6-溴-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇（36 mg, 0.13 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（50 mg, 0.20 mmol）、乙酸鉀（39 mg, 0.40 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（11 mg, 0.01 mmol）懸浮在 10 ml 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應 2 分鐘，然後在 95 ℃下將反應加熱 3 小時。將反應濃縮以提供[8-乙氧基-2-(羥甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]硼酸（30.00 mg, 96%產率）。該材料用於接下來的步驟中而無需進一步純化。MS: m/z 實測值 238.1 $[M+H]^+$.

(c) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-(羥甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



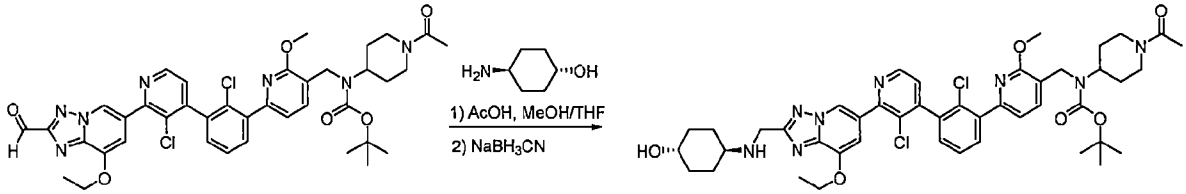
【1145】 向(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（78 mg, 0.13 mmol）和[8-乙氧基-2-(羥甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]硼酸（30 mg, 0.13 mmol）在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中的混合物加入碳酸鉀（52 mg, 0.38 mmol）。使氮氣鼓泡通過混合物達兩分鐘。加入四(三苯基膦)鈀(0)（29 mg, 0.03 mmol），並在 100°C 下將反應攪拌 30 分鐘。用水（30 mL）稀釋反應混合物，並用 EtOAc（3 x 30 ml）萃取水層。用鹽水（20 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。通過正相矽膠層析法（0-5%的在 DCM 中的 MeOH）純化殘留物以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-(羥甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（89 mg, 91%產率）。MS: m/z 實測值 776.2 $[M+H]^+$.

(d) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-甲醯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1146】 向(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-(羥甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（89 mg, 0.11 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的溶液加入戴斯馬丁高碘烷（97 mg, 0.23 mmol）。在室溫下攪拌反應 2 小時。將反應混合物濃縮並通過正相矽膠層析法（0-5%的在 DCM 中的 MeOH）純化殘留物以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-甲醯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（71 mg, 80%）。MS: m/z 實測值 774 $[M+H]^+$.

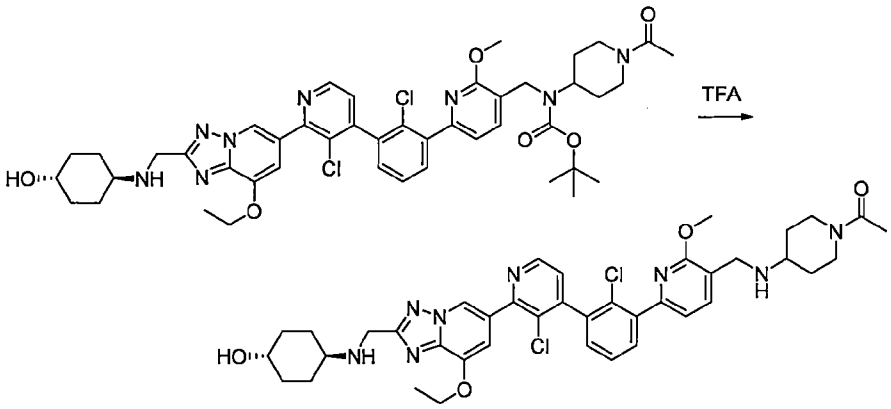
(e) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1147】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-甲醯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（15 mg, 0.02 mmol）、乙酸（2 μL, 0.04 mmol）、(1r,4r)-4-胺基環己烷-1-醇 (4 mg, 0.04 mmol）和氰基硼氫化鈉（2 mg, 0.04 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。13 mg, 77%產率。MS: m/z 實測值 875.0 $[M+H]^+$.

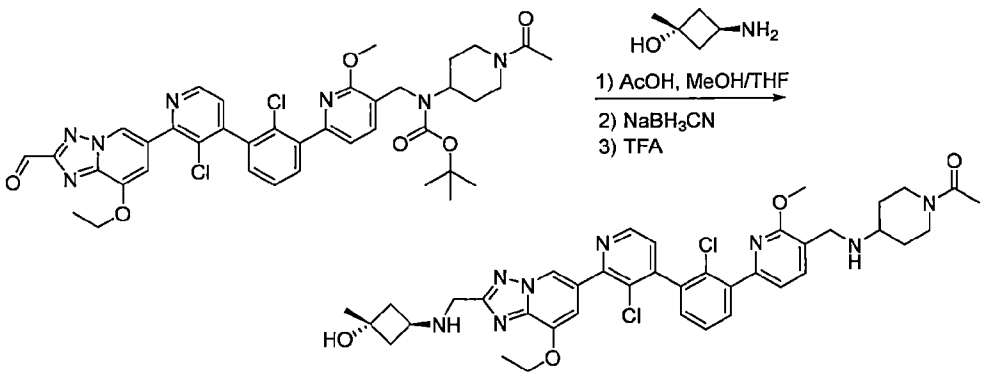
(f) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧

基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1148】 利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(13 mg, 0.01 mmol)和三氟乙酸(23 μL, 0.30 mmol)製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。9.4 mg, 82%產率。MS: m/z 實測值 774.3 $[M+H]^+$，保留時間 = 1.67 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.77 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.03 (s, 5H), 3.60 – 3.39 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.20 (s, 5H), 2.02 (d, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.50 (d, 7H).

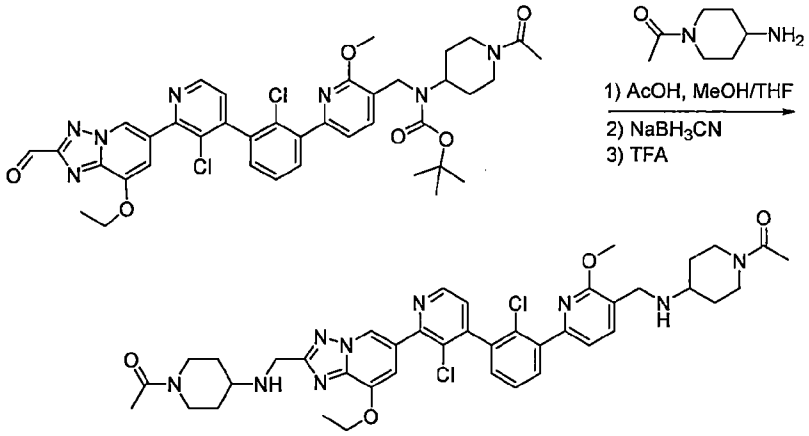
實施例 495: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (584)



【1149】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-甲醯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 494, 步驟(d)）（15 mg, 0.02 mmol）、乙酸（2 μL, 0.04 mmol）、(1r,3r)-3-胺基-1-甲基環丁烷-1-醇鹽酸化物（5 mg, 0.04 mmol）和氰基硼氫化鈉（2 mg, 0.04 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（0.07 ml, 0.10 g, 0.86 mmol）製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。4.6 mg, 31%產率。MS: m/z 實測值 761.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.67 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.80 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.08 (d, 4H), 3.96 (t, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.21 (t, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 2.38 (t, 2H), 2.30 – 2.16 (m, 4H), 2.13 (d, 4H), 1.63 (d, 1H), 1.57 – 1.49 (m, 4H), 1.38 (d,

3H).

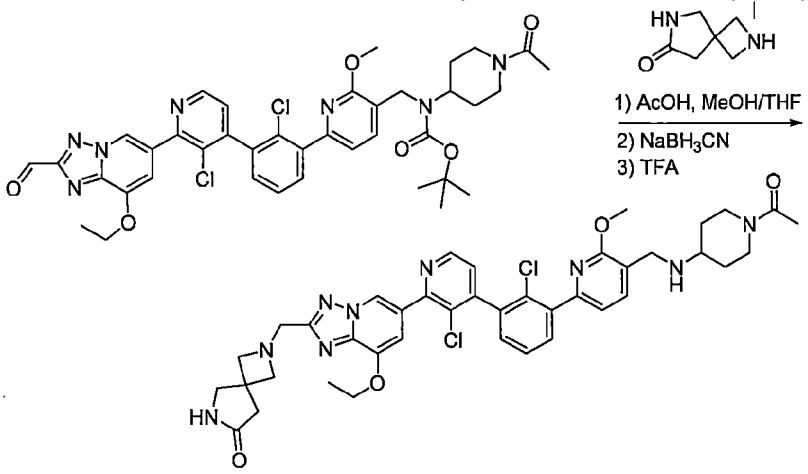
實施例 496: 1-(4-(((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (585)



【1150】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-甲醯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 494, 步驟(d)）（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（7 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(3-(2-(2-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(3-(2-(2-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（76 μL, 1.00 mmol）製備 1-(4-(((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。9 mg, 44%產率。MS: m/z 實測值 800.3 $[M+H]^+$，保留時間 = 1.67 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.82 (s, 1H),

8.72 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.09 (s, 5H), 3.67 – 3.45 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.72 (d, 2H), 2.27 (s, 5H), 2.13 (s, 7H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.53 (d, 3H).

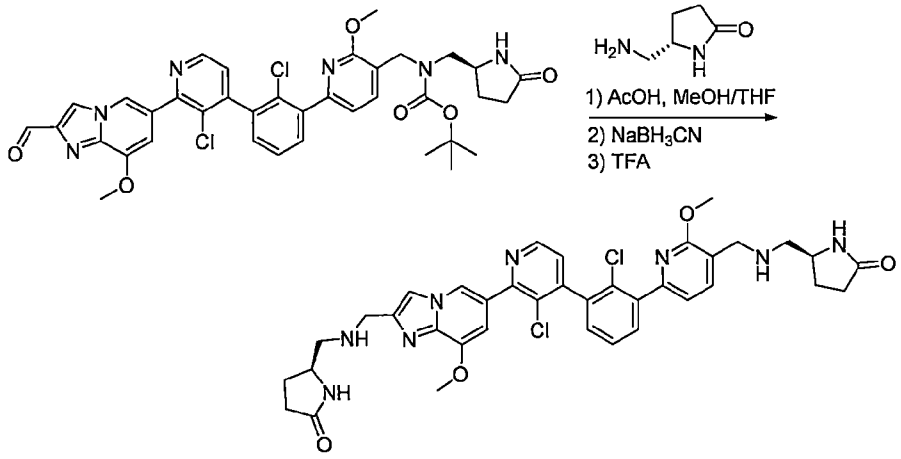
實施例 497: 2-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (586)



【1151】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-甲醯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 494, 步驟(d)）（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (6 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（56 μL, 0.73 mmol）製備 2-((6-

(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。2 mg, 10%產率。MS: m/z 實測值 784.2 $[M+H]^+$，保留時間 = 1.63 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.77 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.36 (t, 2H), 4.31 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.09 (s, 5H), 3.85 (s, 5H), 3.63 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.65 (d, 3H), 2.25 (s, 2H), 2.13 (s, 4H), 1.53 (d, 3H).

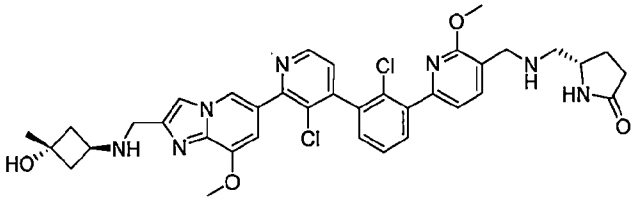
實施例 498: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (310)



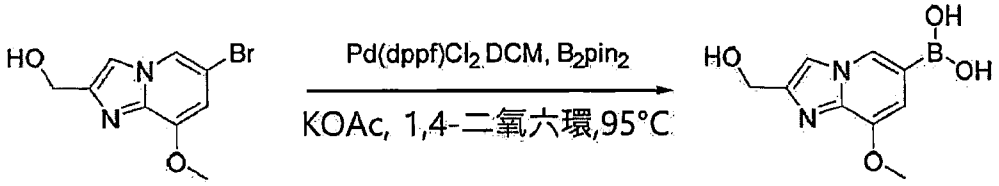
【1152】 利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 499, 步驟(c))(20 mg, 0.03 mmol)、乙酸(3 μL, 0.05 mmol)、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮(6 mg, 0.05 mmol)和氰基硼氫化鈉(3 mg, 0.05 mmol)製備((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸

三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（39 μL, 0.51 mmol）製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。10 mg, 50%產率。MS: m/z 實測值 729.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.62 min (方法 B). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.72 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.12 (t, 3H), 4.10 – 4.02 (m, 6H), 3.27 – 3.24 (m, 2H), 2.39 (q, 7H), 1.91 (s, 2H).

實施例 499: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (312)



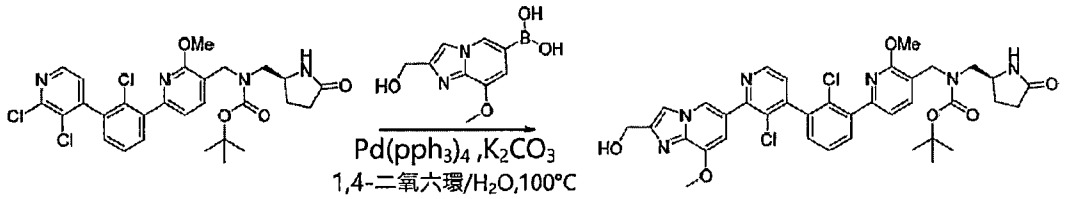
(a) [2-(羥甲基)-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸



【1153】 將(6-溴-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇（161 mg, 0.63 mmol），雙(頻哪醇合)二硼烷（318 mg, 1.25 mmol）、乙酸鉀（184 mg, 1.88 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（51 mg, 0.06 mmol）懸浮在 5 ml 1,4-二氧六環

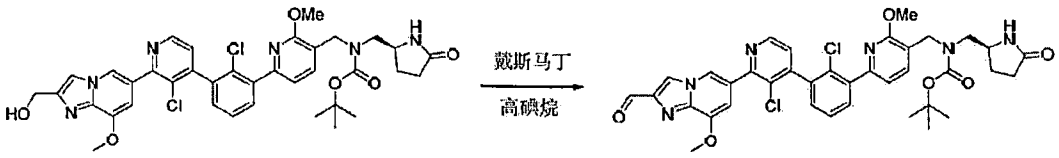
中。使氮氣鼓泡通過懸浮液 2 分鐘，然後在 95 ℃下將混合物加熱 3 小時。使反應濃縮並通過矽膠層析法（0-50%的在 DCM 中的 MeOH）純化殘留物以提供(2-(羥甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)硼酸（131 mg, 69%）。MS: m/z 實測值 223 $[M+H]^+$.

(b) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



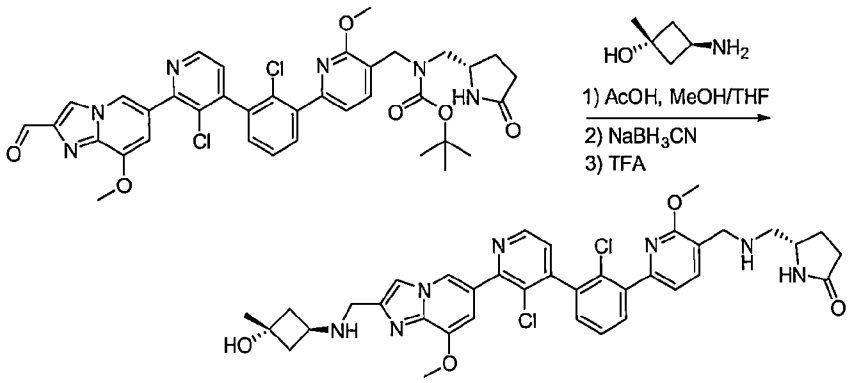
【1154】 向(2-(羥甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)硼酸（130.8 mg, 0.59 mmol）和(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（250 mg, 0.39 mmol）在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中的混合物加入碳酸鉀（163 mg, 1.18 mmol）。使氮氣鼓泡通過混合物達兩分鐘。加入四(三苯基膦)鈀(0)（45 mg, 0.04 mmol），並在 100°C 下將反應攪拌 30 分鐘。用水（30 mL）稀釋反應混合物，並用 EtOAc（3 x 30 ml）萃取水層。用鹽水（20 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮通過正相矽膠層析法（0-5%的在 DCM 中的 MeOH）。純化殘留物以提供(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（255 mg, 89%產率）。MS: m/z 實測值 733.2 $[M+H]^+$.

(c) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1155】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（255 mg, 0.35 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的溶液加入戴斯馬丁高碘烷（294 mg, 0.70 mmol）。在室溫下攪拌反應 2 小時。將反應混合物濃縮並通過正相矽膠層析法（0-5%的在 DCM 中的 MeOH）純化殘留物以提供(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（233 mg, 36%產率）。MS: m/z 實測值 731 $[M+H]^+$.

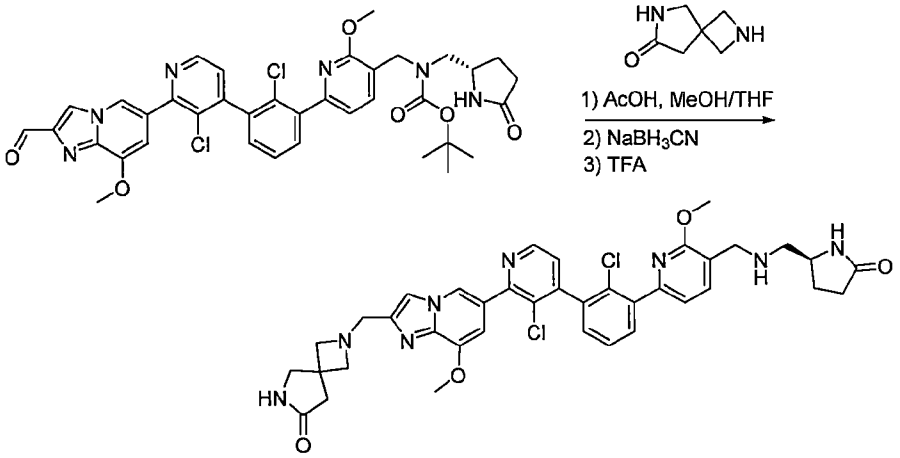
(d)(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【1156】 利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、(1r,3r)-3-胺基-1-甲基環丁烷-1-醇鹽酸化物（7 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）來製備((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-

甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（0.07 ml, 0.86 mmol）製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。5 mg, 26%產率。MS: m/z 實測值 716.0 $[M+H]^+$，保留時間 = 1.53 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.71 – 8.65 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.73 (dd, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 5H), 4.01 (t, 3H), 3.85 (d, 3H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 2.80 – 2.62 (m, 2H), 2.33 (d, 4H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.06 (t, 2H), 1.81 (d, 1H), 1.36 (d, 3H).

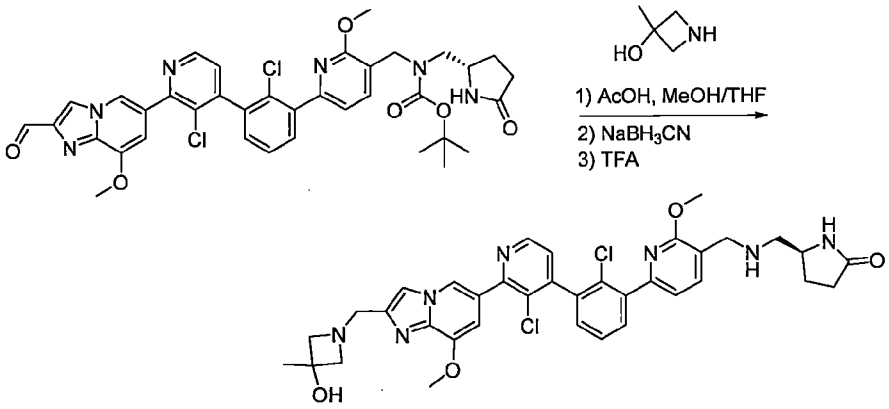
實施例 500: (S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (314)



【1157】 利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-

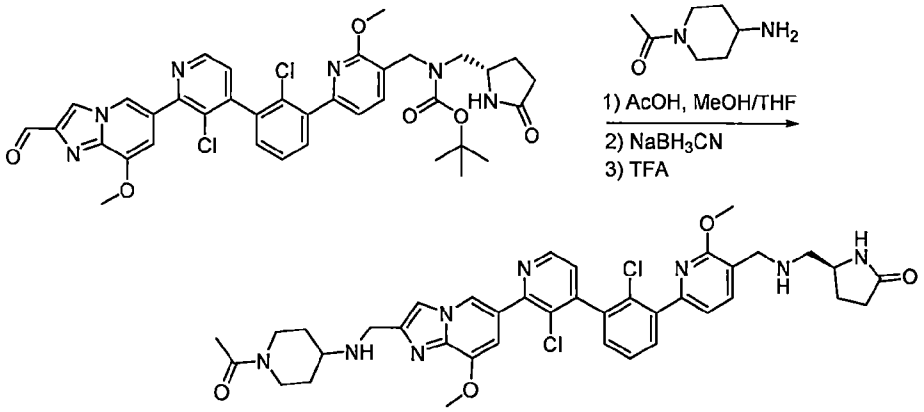
3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例499, 步驟(c)）（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮;鹽酸化物（9 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（50 μL, 0.65 mmol）製備(S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。4.1 mg, 20%產率。MS: m/z 實測值 741.2 $[M+H]^+$，保留時間 = 1.45 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.68 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.07 – 4.02 (m, 6H), 3.94 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.65 (d, 2H), 2.34 (d, 3H), 1.86 (s, 1H).

實施例 501: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (317)



【1158】 利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例499, 步驟(c))（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、3-甲基四氫吖唉-3-醇鹽酸化物（7 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（11 mg, 0.05 mmol）製備(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（57 μL, 0.75 mmol）製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。7.6 mg, 72%產率。MS: m/z 實測值 702.1 $[M+H]^+$，保留時間 = 1.55 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.73 – 8.68 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.20 (d, 2H), 4.11 – 4.07 (m, 7H), 3.26 (t, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 3H), 1.92 (d, 1H), 1.52 (s, 3H).

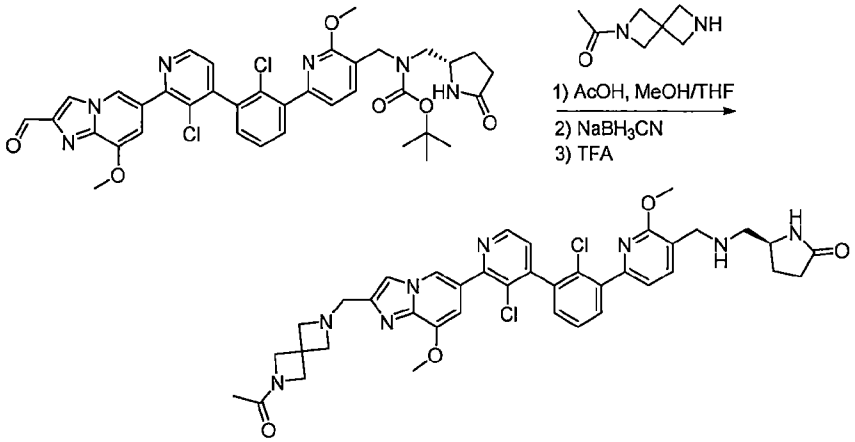
實施例 502: (S)-5-((((6-(3-(2-(2-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (318)



【1159】利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 499, 步驟(c))（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（8 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol） 製備(S)-((6-(3-(2-(2-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(S)-((6-(3-(2-(2-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（67 μL, 0.87 mmol）製備(S)-5-((((6-(3-(2-(2-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。7.2 mg, 35%產率。MS: m/z 實測值 757.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.53 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.71 – 8.65 (m, 1H), 8.49 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.07 (t,

3H), 4.02 (t, 3H), 3.97 (d, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 3H), 3.25 – 3.11 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.68 (t, 1H), 2.39 – 2.24 (m, 3H), 2.16 (d, 2H), 2.11 (t, 3H), 1.60 – 1.32 (m, 1H).

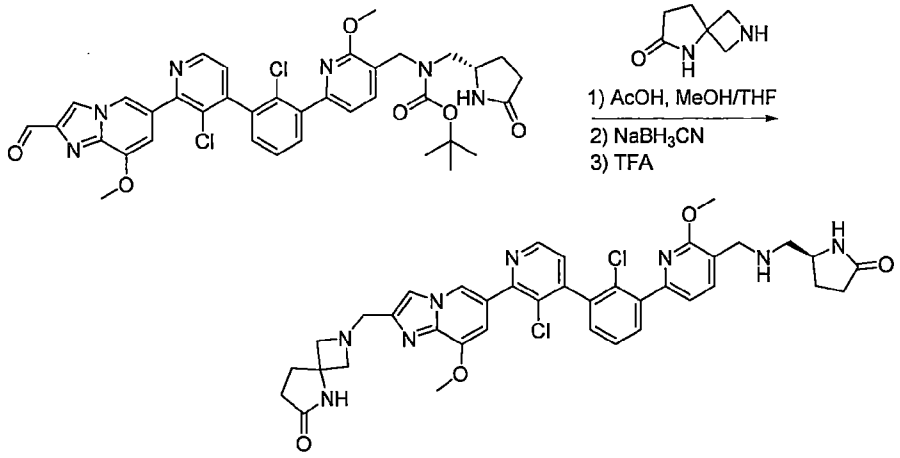
實施例 503: (S)-5-((((6-(3-(2-(2-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (319)



【1160】 利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 499, 步驟(c)) (20 mg, 0.03 mmol)、乙酸 (3 μL, 0.05 mmol)、1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮鹽酸化物 (10 mg, 0.05 mmol)和氰基硼氫化鈉(3 mg, 0.05 mmol)製備(S)-((6-(3-(2-(2-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁基酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(S)-((6-(3-(2-(2-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸 (49 μL, 0.64 mmol) 製備(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-

6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。2.7 mg, 13%產率。MS: m/z 實測值 755 $[M+H]^+$，保留時間 = 1.54 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.68 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.10 – 4.01 (m, 11H), 3.98 (d, 2H), 3.87 (s, 4H), 2.86 (t, 2H), 2.42 – 2.24 (m, 3H), 1.83 (s, 4H).

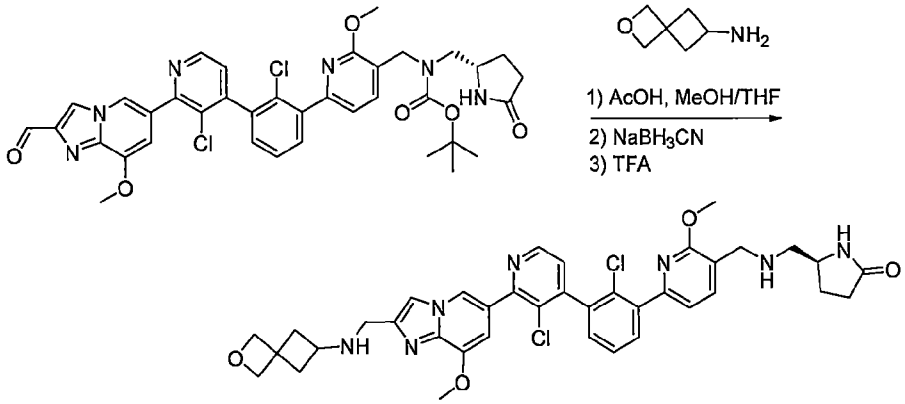
實施例 504: (S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮 (320)



【1161】 利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 499, 步驟(c)) (20 mg, 0.03 mmol)、乙酸 (3 μL, 0.05 mmol)、2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮鹽酸化物 (9 mg, 0.05 mmol) 和氰基硼氫化鈉 (3 mg, 0.05 mmol) 製備(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲

基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（59 μL, 0.77 mmol）製備(S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮。6.3 mg, 31%產率。MS: m/z 實測值 741.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.53 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.67 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.04 (m, 6H), 3.99 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.90 (d, 1H), 3.69 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 2.93 – 2.81 (m, 2H), 2.41 (d, 2H), 2.38 – 2.25 (m, 4H), 1.85 (t, 1H).

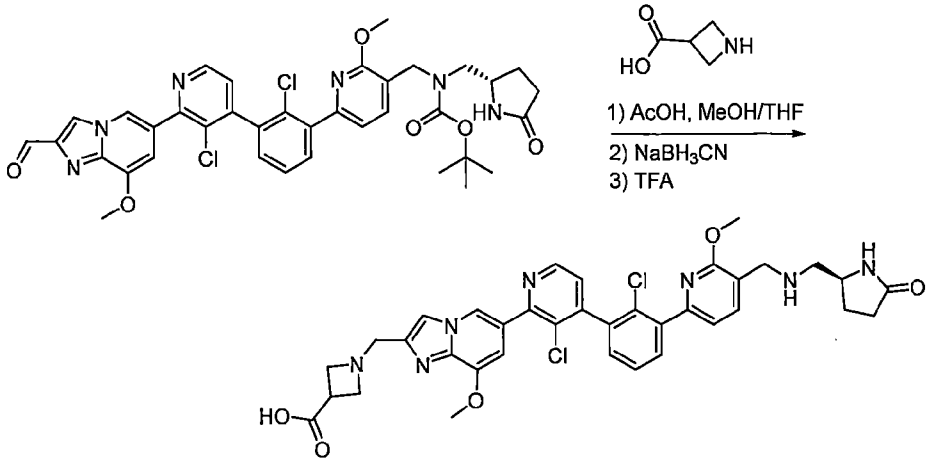
實施例 505: (S)-5-((((6-(3-(2-(2-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (321)



【1162】 利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 499, 步驟(c)）（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺鹽酸化物（8 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備(S)-((6-(3-(2-(2-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-

基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(S)-((6-(3-(2-(2-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（64 μL, 0.84 mmol）製備(S)-5-((((6-(3-(2-(2-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。4.7 mg, 24 %產率。MS: m/z 實測值 730.1 $[M+H]^+$，保留時間 = 1.64 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.68 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (t, 3H), 3.93 – 3.82 (m, 3H), 3.71 (d, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.31 (q, 5H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.83 (s, 1H).

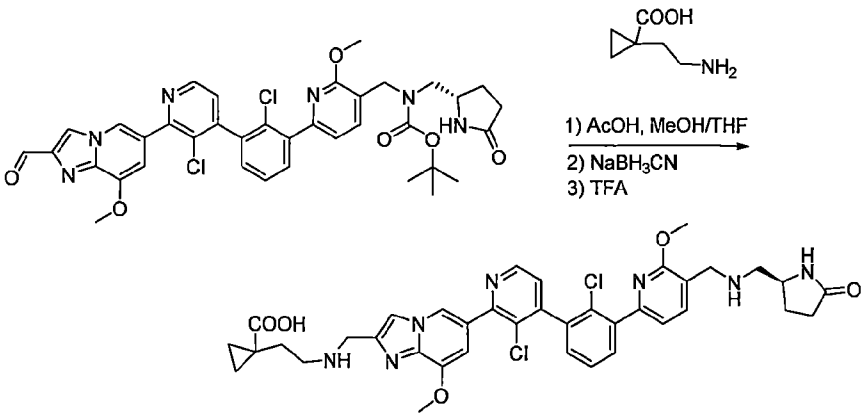
實施例 506: (S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸 (350)



【1163】 利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡

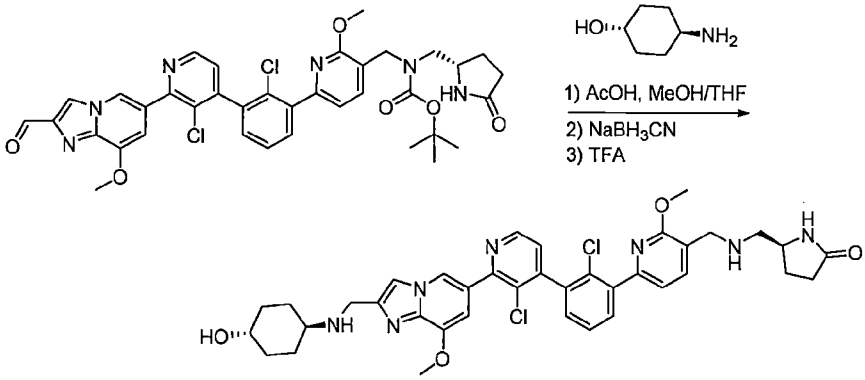
啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例499, 步驟(c))（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、四氫吖唉-3-羧酸（6 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備(S)-1-((6-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸。利用一般 Boc 脫保護程序，由 S)-1-((6-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸和三氟乙酸（70 μL, 0.92 mmol）製備(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸。8.1 mg, 41%產率。MS: m/z 實測值 716 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.50 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.68 (m, 1H), 8.50 (q, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.29 – 4.17 (m, 4H), 4.05 (t, 3H), 4.03 (d, 3H), 4.02 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 2H), 2.41 – 2.26 (m, 3H), 1.84 (m, 1H).

實施例 507: (S)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸 (351)



【1164】 利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例499, 步驟(c))（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.05 mmol）、1-(2-胺基乙基)環丙烷-1-羧酸（7 mg, 0.05 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）製備(S)-1-(2-(((6-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸。利用一般 Boc 脫保護程序，由(S)-1-(2-(((6-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸和三氟乙酸（68 μL, 0.89 mmol）製備(S)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸。3.7 mg, 18%產率。MS: m/z 實測值 744 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.66 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.68 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 3H), 1.86 (d, 3H), 1.17 (s, 2H), 0.70 (s, 2H).

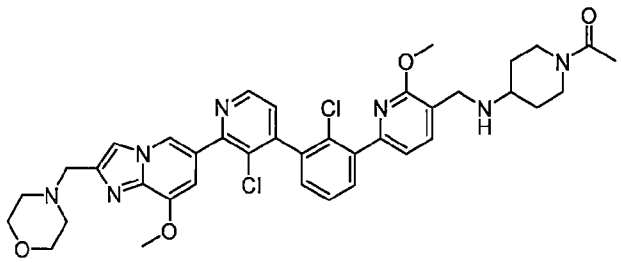
實施例 508: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (384)



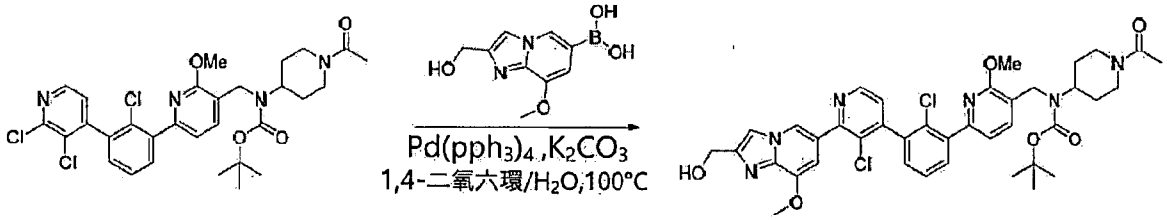
【1165】 利用還原胺化程序 B，由(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 499, 步驟(c)) (20 mg, 0.03 mmol)、乙酸 (3 μL, 0.05 mmol)、(1r,4r)-4-胺基環己烷-1-醇 (6 mg, 0.05 mmol)和氰基硼氫化鈉(3 mg, 0.05 mmol) 製備((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸 (24 μL, 0.31 mmol) 製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。4.7 mg, 24%產率。MS: m/z 實測值 730.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.50 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.69 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.13 (d, 2H), 4.08 (d, 3H), 4.06 (t, 3H), 3.98 (s,

1H), 3.57 (s, 1H), 3.16 (d, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.34 (d, 3H), 2.24 (d, 2H), 2.06 (d, 2H), 1.87 (d, 1H), 1.51 (q, 2H), 1.36 (q, 2H).

實施例 509: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(嗎啉代甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (475)



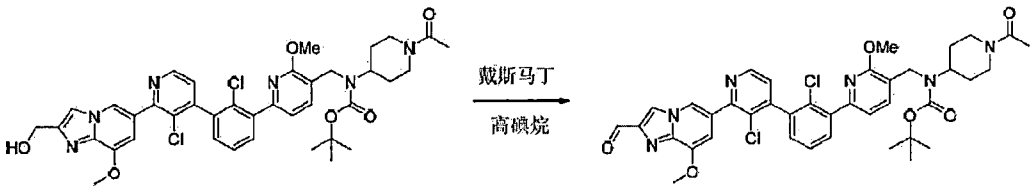
(a) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1166】 向(2-(羥甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)硼酸（實施例 499, 步驟(a)）（140.7 mg, 0.63 mmol）和(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（262 mg, 0.42 mmol）在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中的混合物加入碳酸鉀（175 mg, 1.27 mmol）。使氮氣鼓泡通過混合物達兩分鐘。加入四(三苯基膦)鈀(0)（49 mg, 0.04 mmol），並在 100°C 下將反應攪拌 30 分鐘。用水（30 mL）稀釋反應混合物，並用 EtOAc（3 x 30 ml）萃取水層。用鹽水（20 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。通過正相矽膠層析法（0-5% 的在 DCM 中的 MeOH）純化殘留物以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（110 mg, 34%

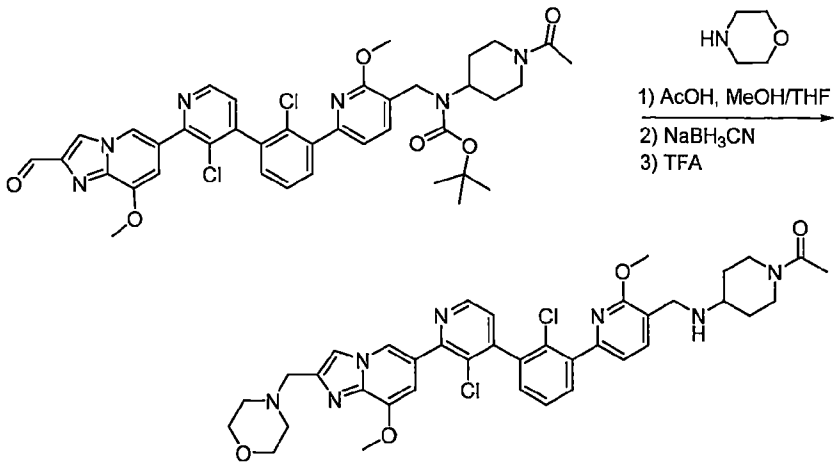
產率）。MS: m/z 實測值 761.1 $[M+H]^+$.

(b) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1167】 向(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（110 mg, 0.14 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的溶液加入戴斯馬丁高碘烷（122 mg, 0.29 mmol）。在室溫下攪拌反應 2 小時。將反應混合物濃縮並通過正相矽膠層析法（0-5%的在 DCM 中的 MeOH）將殘留物純化為(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（91 mg, 83%產率）。MS: m/z 實測值 759 $[M+H]^+$.

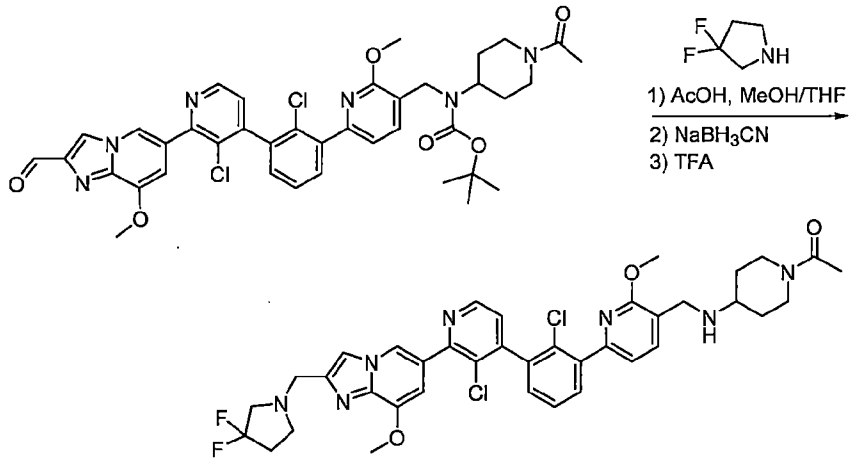
(c) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(嗎啉代甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1168】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(15 mg, 0.02 mmol)、乙酸（2 μL, 0.04 mmol）、嗎啉（3 mg, 0.04 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.04 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(嗎啉代甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(嗎啉代甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（55 μL, 0.72 mmol）製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(嗎啉代甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。4.7 mg, 33%產率。MS: m/z 實測值 730.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.46 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.69 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.13 – 4.02 (m, 8H), 3.91 (s, 2H), 3.75 (s, 4H), 3.46 (s, 1H), 3.21 (t, 1H), 2.77 (s, 4H), 2.74 – 2.62 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.77 – 1.44 (m, 1H).

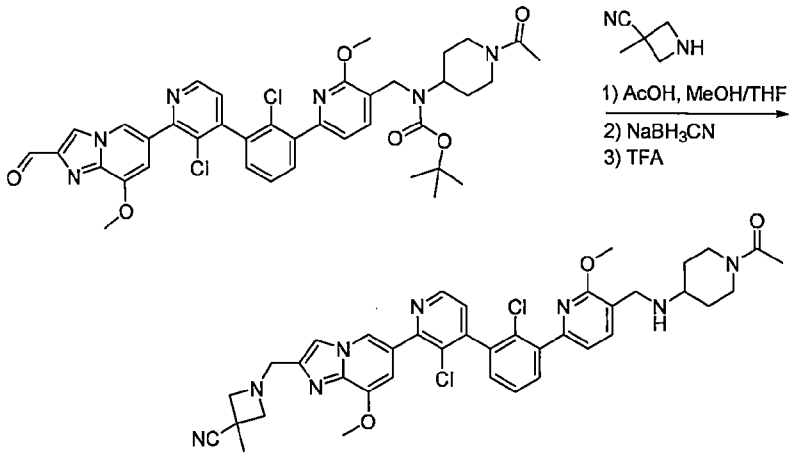
實施例 510: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲

基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (476)



【1169】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 509, 步驟(b))（15 mg, 0.02 mmol）、乙酸（2 μL, 0.04 mmol）、3,3-二氟吡咯啶（4 mg, 0.04 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.04 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（58 μL, 0.76 mmol）製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。3.4 mg, 23%產率。MS: m/z 實測值 750.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.26 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.74 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.17 (s, 6H), 4.09 (t, 5H), 3.51 (s, 1H), 3.17 (t, 3H), 2.75 – 2.61 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.32 – 2.19 (m, 2H), 2.14 (d, 4H).

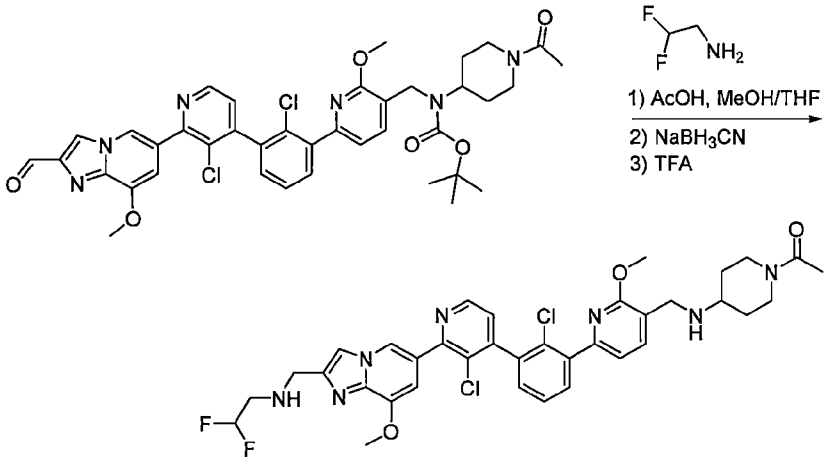
實施例 511: 1-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-腈 (477)



【1170】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 509, 步驟(b))（15 mg, 0.02 mmol）、乙酸（2 μL, 0.04 mmol）、3-甲基四氫吖唉-3-腈（4 mg, 0.04 mmol）和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.04 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-氰基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-氰基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（50 μL, 0.65 mmol）製備 1-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-腈。3.9 mg, 27%產率。MS: m/z 實測值 739.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.17 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.72 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.35 (d, 1H),

4.74 – 4.61 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.09 (d, 4H), 3.97 (d, 2H), 3.49 (d, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.33 – 2.18 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.52 (s, 1H).

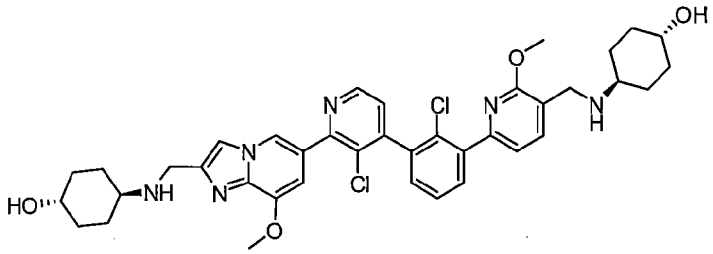
實施例 512: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (478)



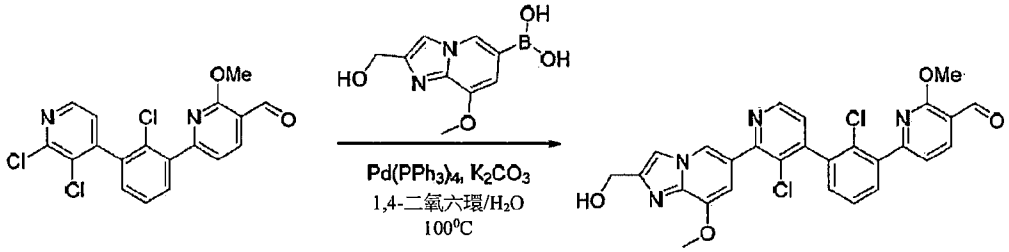
【1171】 利用還原胺化程序 B，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 509, 步驟(b))(15 mg, 0.02 mmol)、乙酸（2 μL, 0.04 mmol）、2,2-二氟乙胺 (5 mg, 0.04 mmol) 和氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.04 mmol）製備(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。利用一般 Boc 脫保護程序，由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯和三氟乙酸（56 μL, 0.73 mmol）製備 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙

烷-1-酮。1.6 mg, 11%產率。MS: m/z 實測值 724.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.59 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.71 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.10 (d, 9H), 3.55 (d, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.13 (s, 4H).

實施例 513: (1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇 (453)



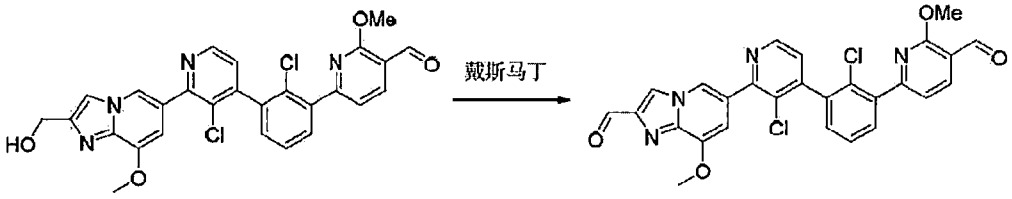
(a) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【1172】 向(2-(羥甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)硼酸（實施例 499, 步驟(a)）（76 mg, 0.34 mmol）和 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（100 mg, 0.23 mmol）在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中的混合物加入碳酸鉀（95 mg, 0.68 mmol）。使氮氣鼓泡通過混合物達兩分鐘。加入四(三苯基膦)鈀(0)（26 mg, 0.02 mmol），並在 100°C 下將反應攪拌 30 分鐘。用水（30 mL）稀釋反應混合物，並用 EtOAc（3 x 30 ml）萃取水層。用鹽水（20 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。通過正相矽膠層析

法（0-5%的在 DCM 中的 MeOH）純化殘留物以提供 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（91 mg, 75%產率）。MS: m/z 實測值 535.1 $[M+H]^+$.

(b) 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛



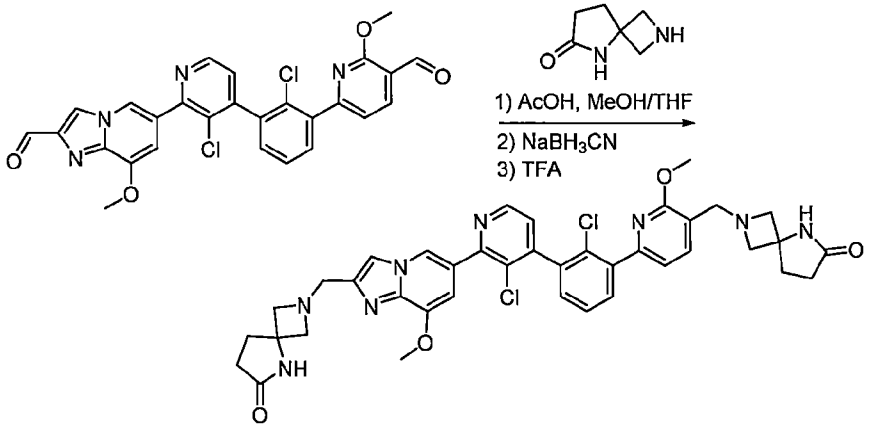
【1173】 向 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（91 mg, 0.17 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的溶液加入戴斯馬丁高碘烷（144 mg, 0.34 mmol）。在室溫下攪拌反應 2 小時。將反應混合物濃縮並通過正相矽膠層析法（0-5%的在 DCM 中的 MeOH）純化殘留物以提供 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛（88 mg, 97%產率）。MS: m/z 實測值 533 $[M+H]^+$.

(c)(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇

【1174】 利用還原胺化程序 A，由 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛（15 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.06 mmol）、(1r,4r)-4-胺基環己烷-1-醇（13 mg, 0.11 mmol）和氰基硼氫化鈉（5 mg, 0.08

mmol）製備(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇。8.4 mg, 41%產率。MS: m/z 實測值 731.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.49 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.73 – 8.67 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.08 (t, 6H), 3.57 (s, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.24 (d, 4H), 2.06 (s, 4H), 1.53（p，4H), 1.38 (d, 4H).

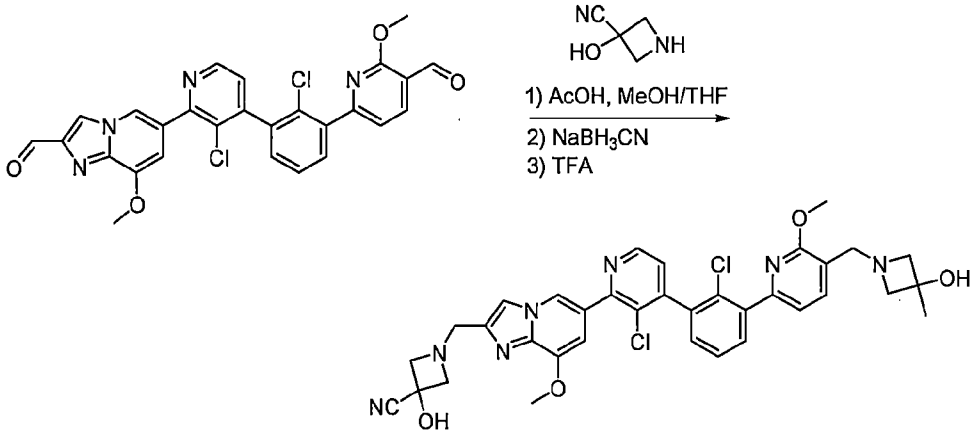
實施例 514: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮 (454)



【1175】 利用還原胺化程序 A，由 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛（實施例 513, 步驟(b)）（15 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.06 mmol）和 2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮鹽酸化物（18 mg, 0.11 mmol）和氰基硼氫化鈉（5 mg, 0.08 mmol）製備 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮。3.5 mg, 17%產率。MS: m/z 實測值 753.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.46 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) 8.69

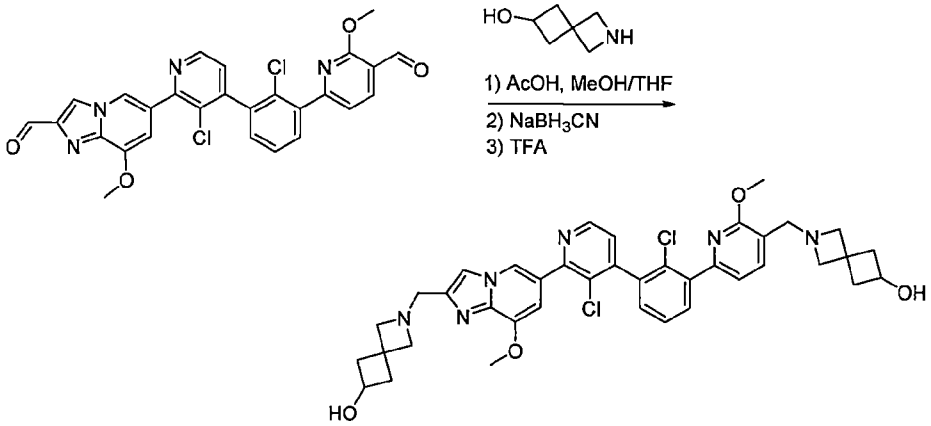
(d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.04 (d, 5H), 4.00 (d, 3H), 3.95 (d, 2H), 3.89 (d, 2H), 2.45 (s, 4H), 2.38 (d, 4H).

實施例 515: 1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇 (455)



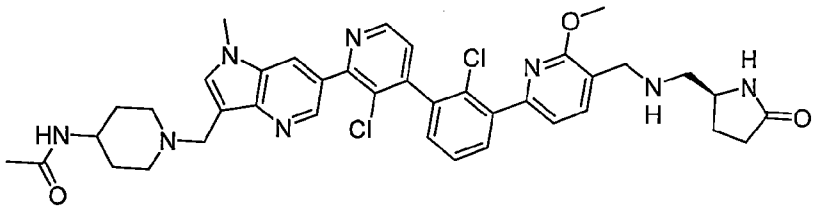
【1176】 利用還原胺化程序 A，由 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛（實施例 513, 步驟(b)）（15 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.06 mmol）、3-甲基四氫吖唉-3-醇鹽酸化物（14 mg, 0.11 mmol）和氰基硼氫化鈉（5 mg, 0.08 mmol）製備 1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇。3.5 mg, 18%產率。MS: m/z 實測值 675.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.46 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.70 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.13 (d, 4H), 4.07 (dd, 6H), 4.02 (t, 4H), 1.52 (d, 6H).

實施例 516: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇 (474)

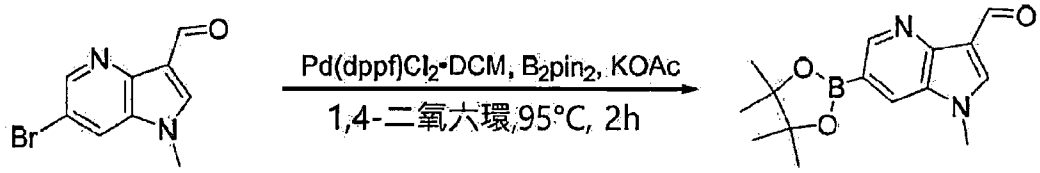


【1177】 利用還原胺化程序 A，由 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛（實施例 513, 步驟(b)）（15 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 μL, 0.06 mmol）、2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇鹽酸化物（17 mg, 0.11 mmol）和氰基硼氫化鈉（5 mg, 0.08 mmol）製備 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇。3.4 mg, 17%產率。MS: m/z 實測值 727.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.56 min (方法 B). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.72 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.74 – 4.61 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.09 (d, 4H), 3.97 (d, 2H), 3.49 (d, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.33 – 2.18 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.52 (s, 1H).

實施例 517: (S)-N-(1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺 (377)

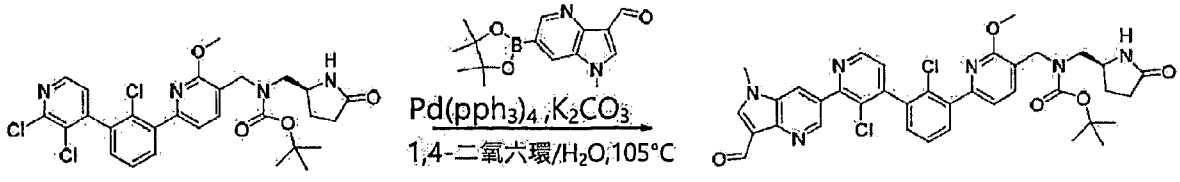


(a) 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶-3-甲醛



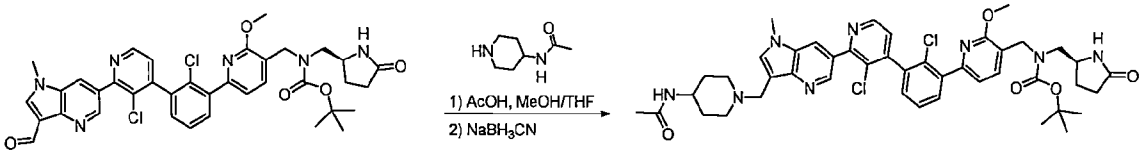
【1178】 在密封管中將 6-溴-1-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛（457 mg, 1.91 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（680 mg, 2.68 mmol）、[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（156 mg, 0.19 mmol）、和乙酸鉀（525 mg, 5.35 mmol）懸浮在 15 mL 1,4-二氧六環。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容器密封並在 95 ℃下加熱 3 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。將深色的粗製油狀物溶解在 5 mL EOAc 中並緩慢加入己烷直到催化劑從溶液中沉澱出來。將固體過濾，並濃縮濾液以提供淡褐色油。立置 15 分鐘後，使部分油固化。將此整個樣品懸浮在 10 mL 己烷中並超聲處理直到精煉的固體形成。將固體過濾並乾燥以提供呈黃色固體的 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶-3-甲醛（401 mg, 73 %產率）。MS: *m/z 實測值* 205 $[M+H]^+$（硼酸碎片）。

(b) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1179】 將四(三苯基膦)鈀(0)（20 mg, 0.02 mmol）、碳酸鉀（35 mg, 0.25 mmol）、N-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-N-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯（50 mg, 0.08 mmol）、和 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶-3-甲醛（36 mg, 0.13 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 2 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 5 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 3 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-6% MeOH/DCM）純化粗樣品以提供呈黃色油狀物的(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（50 mg, 83 %產率）。MS: *m/z* 實測值 715，717 $[M+H]^+$.

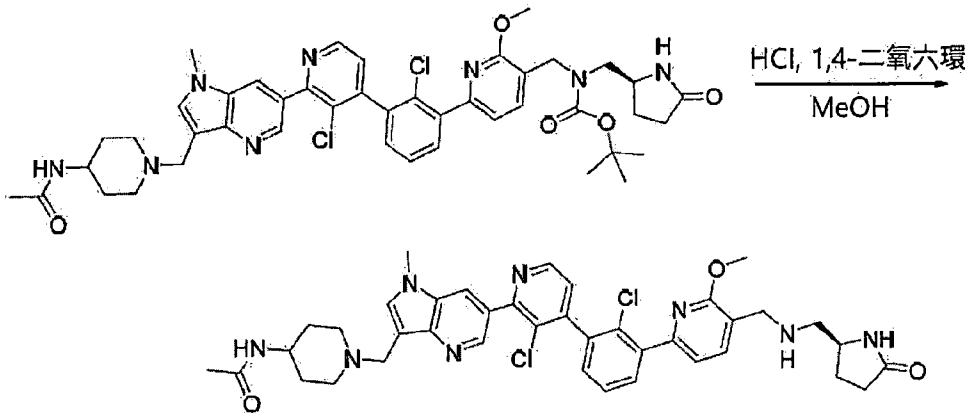
(c) (S)-((6-(3-(2-(3-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1180】 將(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（25 mg, 0.03 mmol）、乙酸（4 mg, 0.07 mmol）、和 N-(4-哌啶基)乙醯胺（20 mg, 0.14 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（9 mg, 0.14 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（3 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 3 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供呈黃色油狀物的(S)-((6-(3-(2-(3-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-

氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（29 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 841, 843 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

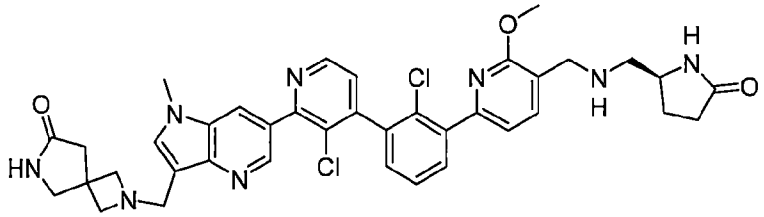
(d) (S)-N-(1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺



【1181】 將(S)-((6-(3-(2-(3-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（29 mg, 0.03 mmol, 粗製的）溶解在 1 mL MeOH 中並加入 1,4-二氧六環中的 4M HCl 溶液（27 μL, 0.11 mmol）。在室溫下將反應攪拌 60 分鐘並在減壓下去除溶劑。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-N-(1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺（7 mg, 29 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 741, 743 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.08 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 – 8.30 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.55 – 4.46 (m, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.97 (s, 5H), 3.90 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.84 (d, 2H), 2.32 (d, 3H), 2.09 (d, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.80 (d,

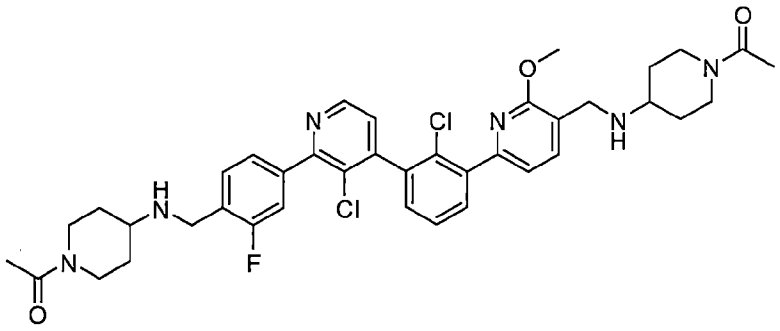
2H).

實施例 518: (S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (378)

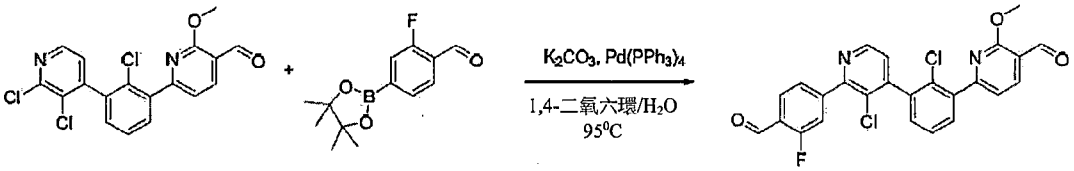


【1182】 以與關於實施例 517 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯並用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 N-(4-哌啶基)乙醯胺製備(S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 725, 727 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.01 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.78 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.07 (s, 4H), 4.03 (d, 3H), 3.94 (dd, 5H), 3.88 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.79 (d, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.33 (q, 3H), 1.83 (s, 1H).

實施例 519: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (282)

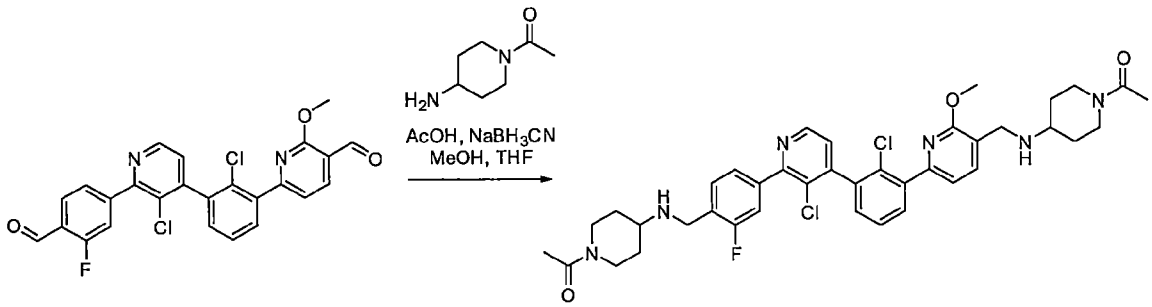


(a) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【1183】 按照鈴木偶合程序 A，由 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（200 mg, 0.51 mmol）和 2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（127 mg, 0.51 mmol）提供 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（220 mg, 90%產率）。LCMS: m/z 實測值 481.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.10 min (方法 B).

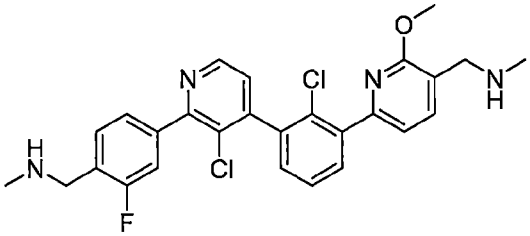
(b) 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1184】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（50 mg, 0.10 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（59 mg, 0.42 mmol）將此化合物製備成

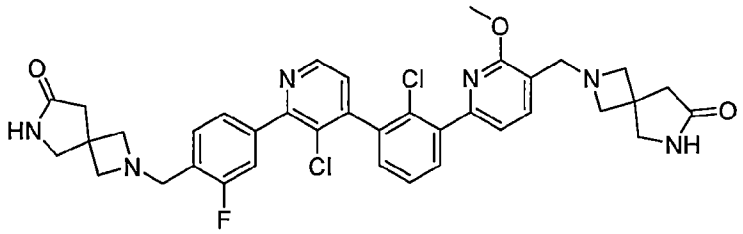
甲酸鹽。66%產率。LCMS: m/z 實測值 733.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.64 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 3H), 7.49 – 7.38 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 4.50 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.00 – 3.88 (m, 6H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 2.87 (dd, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.12 – 2.09 (m, 6H), 2.09 – 1.98 (m, 4H), 1.49 – 1.22 (m, 4H).

實施例 520: 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺 (283)



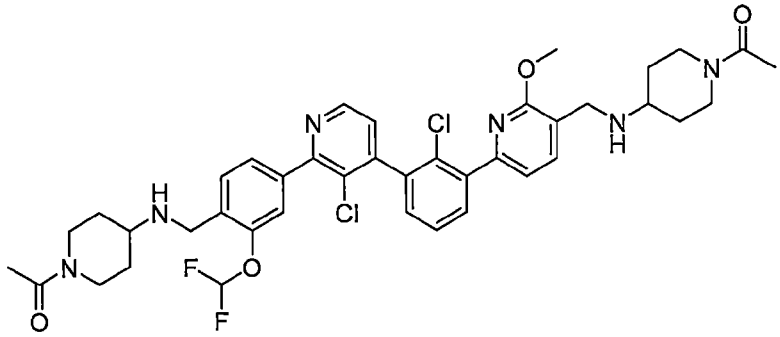
【1185】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 519, 步驟(a)）(50 mg, 0.10 mmol）和甲胺溶液（在乙醇中 33% wt, 0.42 mmol）將 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺製備成甲酸鹽。38%產率。LCMS: m/z 實測值 511.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.60 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.71 – 8.63 (m, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 4H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 4.16 (s, 4H), 4.08 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

實施例 521: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (284)

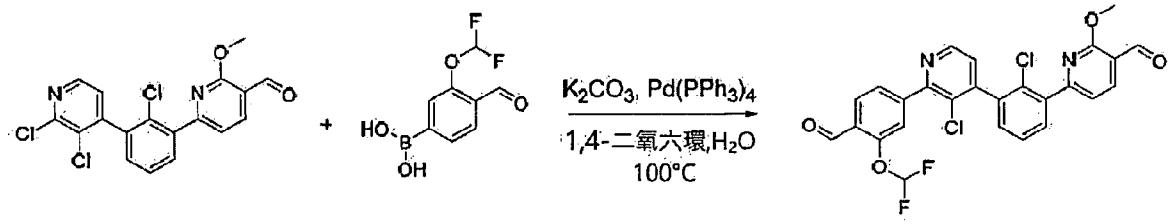


【1186】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(實施例 519, 步驟(a))(50 mg, 0.10 mmol)和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮(52 mg, 0.42 mmol)將 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮製備成甲酸鹽。42%產率。LCMS: m/z 實測值 701.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.59 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 – 8.60 (m, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.71 (t, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 3H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.82 (s, 4H), 3.62 – 3.51 (m, 8H), 3.49 – 3.40 (m, 4H), 2.63 – 2.53 (m, 4H).

實施例 522: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (394)

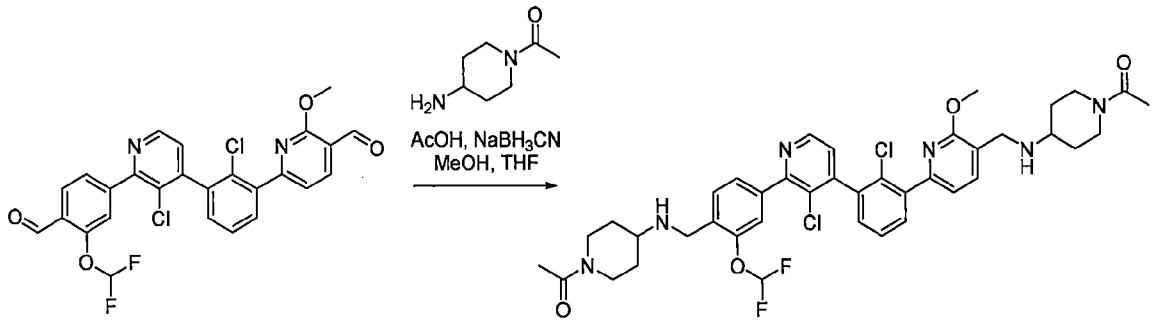


(a) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【1187】 向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（150 mg, 0.38 mmol）、(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)硼酸（82 mg, 0.38 mmol）和碳酸鉀（158 mg, 1.14 mmol）在脫氣 1,4-二氧六環/水（6:1）中的混合物加入四(三苯基膦)鈀(0)（44 mg, 0.04 mmol）並在 100℃下將混合物攪拌 30 分鐘。加入水並將混合物萃取到 EtOAc 中三次。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並在矽膠柱上用 DCM 中的 2% MeOH 作為洗脫液純化以提供 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（190 mg, 94%）。LCMS: m/z 實測值 529.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.11 min (方法 B).

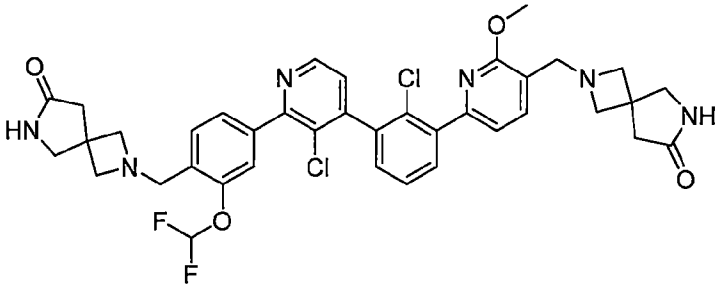
(b) 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1188】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（20 mg, 0.04 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（21 mg, 0.15 mmol）將 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。58%產率。LCMS: m/z 實測值 781.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.75 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.51 – 8.42 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.65 (q, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.33 (dd,

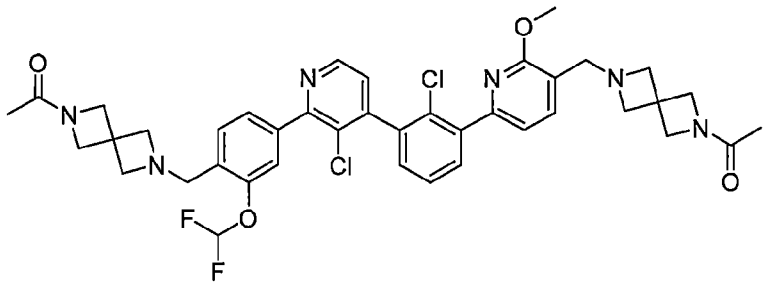
1H), 7.03 (t, 1H), 4.67 – 4.51 (m, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.07 (s, 3H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.26 – 3.08 (m, 4H), 2.71 (t, 2H), 2.25 – 2.05 (m, 10H), 1.66 – 1.31 (m, 4H).

實施例 523: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (597)



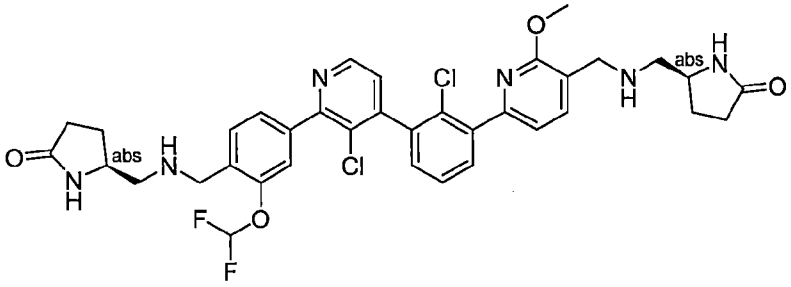
【1189】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 522，步驟(a)）（60 mg, 0.11 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (57 mg, 0.45 mmol）將 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮製備成甲酸鹽。47%產率。LCMS: m/z 實測值 749.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.65 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.73 – 8.59 (m, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 4H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 5H), 3.97 (s, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.66 – 3.56 (m, 8H), 2.65 (s, 2H), 2.61 (s, 2H).

實施例 524: 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (598)



【1190】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 522，步驟(a)）（60 mg, 0.11 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮（64 mg, 0.45 mmol）將 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。51%產率。LCMS: m/z 實測值 777.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.78 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 4H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.40 – 4.23 (m, 4H), 4.12 – 4.04 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.84 – 3.74 (m, 4H), 3.68 – 3.59 (m, 4H), 1.85 (s, 6H).

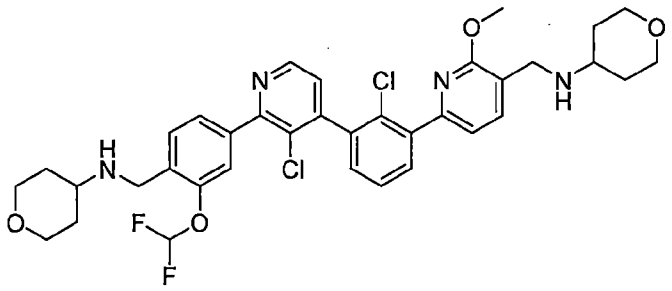
實施例 525: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (617)



【1191】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 522，步驟(a)）（50 mg, 0.09 mmol）和(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（43

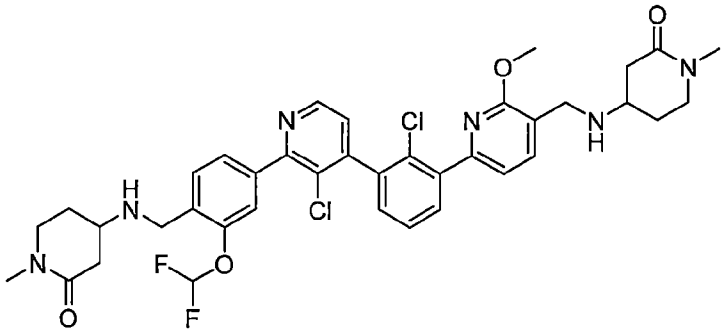
mg, 0.38 mmol）將(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮製備成甲酸鹽。38%產率。LCMS: m/z 實測值 725.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.67 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.66 – 7.51 (m, 4H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.03 – 3.95 (m, 4H), 3.95 – 3.82 (m, 2H), 2.96 – 2.72 (m, 4H), 2.44 – 2.22 (m, 6H), 1.94 – 1.73 (m, 2H).

實施例 526: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (618)



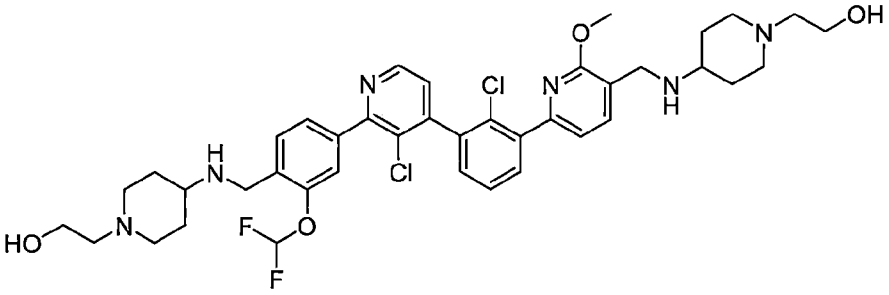
【1192】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(實施例 522, 步驟(a)）（50 mg, 0.09 mmol）和四氫哌喃-4-胺（38 mg, 0.38 mmol）將 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺製備成甲酸鹽。40%產率。LCMS: m/z 實測值 699.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.01 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.67 – 7.51 (m, 4H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.10 – 3.88 (m, 11H), 3.43（tt，4H), 3.12 – 2.87 (m, 2H), 1.99 (t, 4H), 1.67 – 1.43 (m, 4H).

實施例 527: 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮 (619)



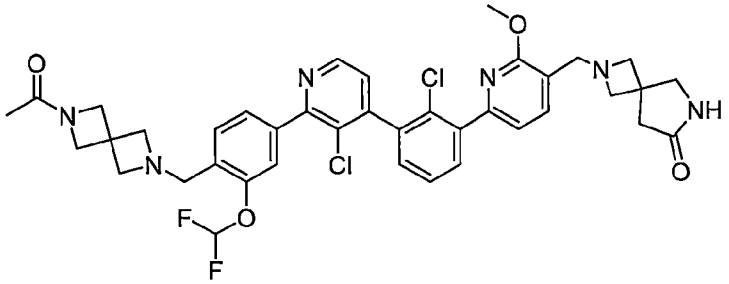
【1193】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(實施例 522, 步驟(a)) (50 mg, 0.09 mmol) 和 4-胺基-1-甲基-哌啶-2-酮 (48 mg, 0.38 mmol) 將 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮製備成外消旋的並且是甲酸鹽。42% 產率。LCMS: m/z 實測值 753.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.73 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.03 – 3.92 (m, 4H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 3.27 – 3.06 (m, 2H), 2.98 – 2.84 (m, 6H), 2.81 – 2.60 (m, 2H), 2.37 – 2.14 (m, 4H), 1.90 – 1.73 (m, 2H).

實施例 528: 2-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((1-(2-羥乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇 (620)

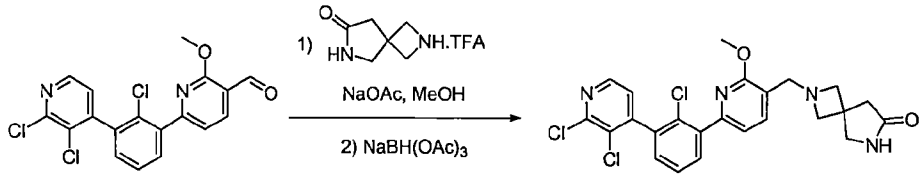


【1194】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(實施例 522, 步驟(a)) (50 mg, 0.09 mmol) 和 2-(4-胺基-1-哌啶基)乙醇 (54 mg, 0.38 mmol)將 2-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((1-(2-羥乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇製備成甲酸鹽。34%產率。LCMS: m/z 實測值 785.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.23 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.44 (s, 4H), 7.83 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 7H), 3.86 – 3.73 (m, 4H), 3.50 – 3.41 (m, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 3H), 3.10 – 2.94 (m, 4H), 2.94 – 2.75 (m, 3H), 2.74 – 2.55 (m, 2H), 2.26 – 2.11 (m, 4H), 1.85 – 1.65 (m, 4H).

實施例 529: 2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (662)

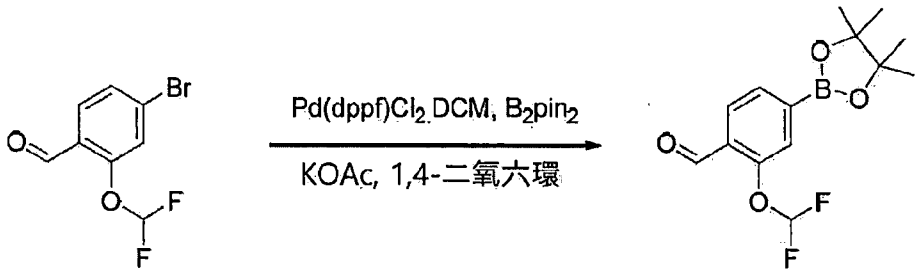


(a) 2-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



【1195】 向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 1, 步驟(a)）（600 mg, 1.52 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮三氟乙酸酯（1.46 g, 6.10 mmol）在甲醇（10 mL）中的混合物加入乙酸鈉（1.25 g, 15.2 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 3 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（1.62 g, 7.62 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾，濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（0-45%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 2-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (480 mg, 56%產率）。MS: *m/z* 實測值 503 $[M+H]^+$.

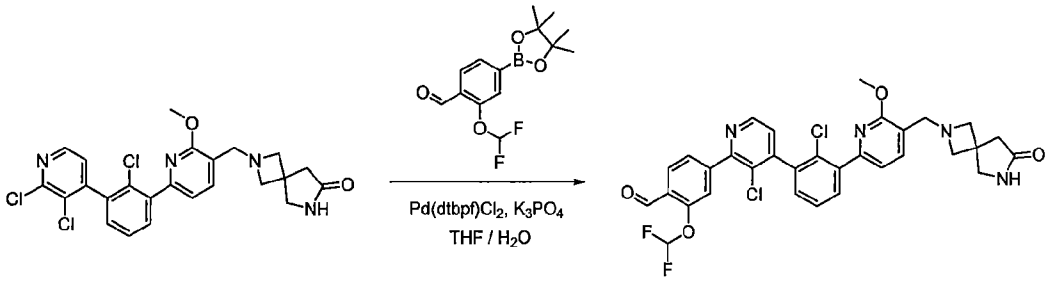
(b) 2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛



【1196】 向 4-溴-2-(二氟甲氧基)苯甲醛（300 mg, 1.20 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼烷（394 mg, 1.55 mmol）在 1,4-二氧六環（3 mL）中的混合物加入乙酸鉀（234 mg, 2.39 mmol）、[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（97.6 mg, 0.119 mmol）並在 N_2 下於 100°C 下將混合物攪拌 1 小時。向混合物中加入水（10 mL）並用乙酸乙酯（10 mL x 2）萃取。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-15%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的 2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基

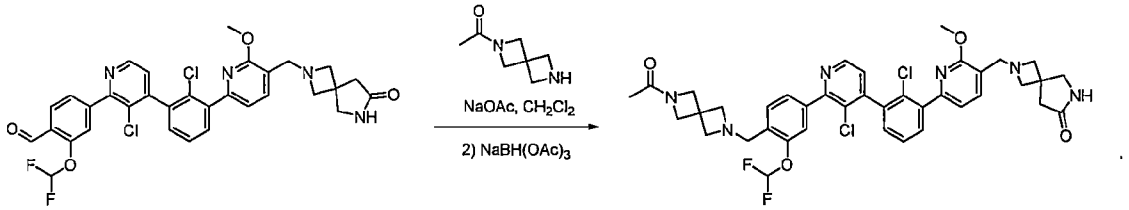
-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（230 mg, 粗製的）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.37 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.68-7.32 (m, 2H), 1.34 (s, 12H).

(c) 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苯甲醛



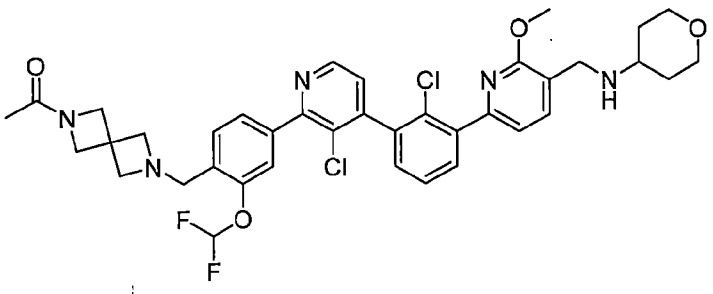
【1197】 向 2-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（200 mg, 0.397 mmol）和 2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（177 mg, 0.59 mmol）在 THF/水（5:1, 6 mL）中的混合物加入磷酸鉀（252 mg, 1.19 mmol）和[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（25.8 mg, 0.04 mmol）在 N_2 並下於 80°C 下將混合物攪拌 2 小時。加入水（10 mL），並用乙酸乙酯（10 mL x 2）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-60%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苯甲醛（130 mg, 24%產率）。MS: *m/z* 實測值 639 $[M+H]^+$.

(d) 2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮

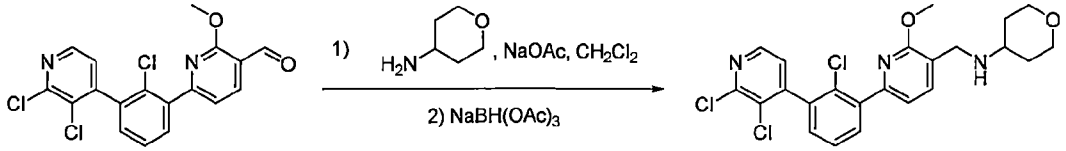


【1198】 向 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苯甲醛（200 mg, 0.31 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮鹽酸化物（82.9 mg, 0.47 mmol）在二氯甲烷（10 mL）中的混合物加入乙酸鈉（77 mg, 0.94 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1.5 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（199 mg, 0.94 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。然後濃縮混合物並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（15.1 mg, 6%產率）。MS: *m/z* 實測值 763 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_6): δ 8.67 (d, 1H), 8.32 (brs, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.62-7.56 (m, 4H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.10-4.08 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.91-3.90 (m, 4H), 3.77-3.75 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.67 (s, 2H), 1.86 (s, 3H).

實施例 530: 1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (663)

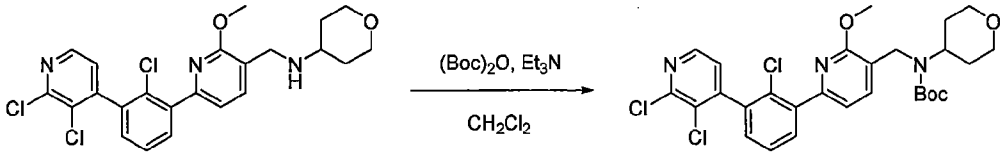


(a) N-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺



【1199】 向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 1, 步驟(a)）（600 mg, 1.52 mmol）和四氫-2H-哌喃-4-胺（308 mg, 3.05 mmol）在二氯甲烷（10 mL）中的混合物加入乙酸鈉（375 mg, 4.57 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 2.5 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（969 mg, 4.57 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 h 以提供 N-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺（730 mg, 粗製的），MS: *m/z* 實測值 478 $[M+H]^+$。粗混合物用於接下啦的步驟中而無需進一步純化。

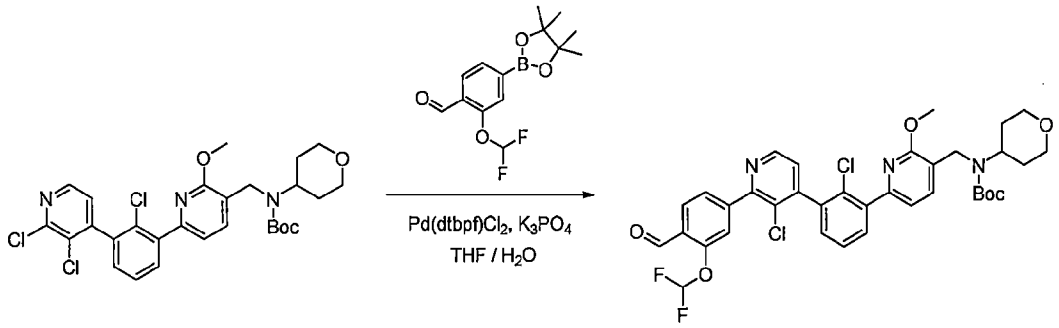
(b) ((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【1200】 向N-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺在二氯甲烷（10 mL）中的溶液加入二碳酸二三級丁酯（665 mg, 3.05 mmol），之後加入三乙胺（463 mg, 4.57 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 5 小時。然後將混合物過濾並濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（0-40 %乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯(700 mg, 79%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.52 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.74-7.58 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.89-3.86 (m, 3H), 3.82-3.79 (m, 2H), 1.78-1.76 (m,

2H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 9H).

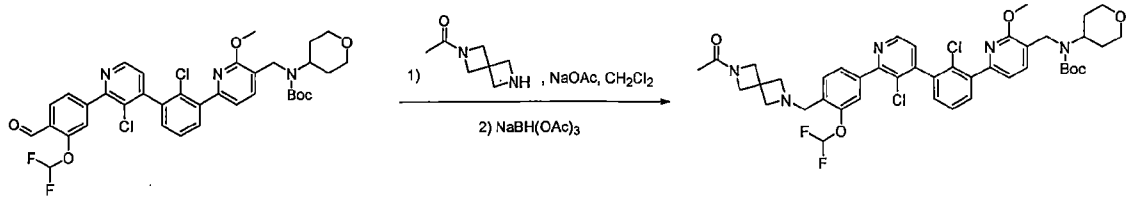
(c) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【1201】 向((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（600 mg, 1.04 mmol）和 2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（實施例 529, 步驟(b)）（463 mg, 1.55 mmol）在 THF/水（5:1, 12 mL）中的混合物加入磷酸鉀（660 mg, 3.11 mmol）和[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（67.5 mg, 0.10 mmol）並在 N_2 下於 80°C 下將混合物攪拌 1 小時。加入水（20 mL）並用乙酸乙酯（2 x 30 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-50 %乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（600 mg, 81%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.30 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61-7.43 (m, 5H), 7.25 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84-3.58 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 4H), 1.74-1.70 (m, 4H), 1.32-1.22 (m, 9H).

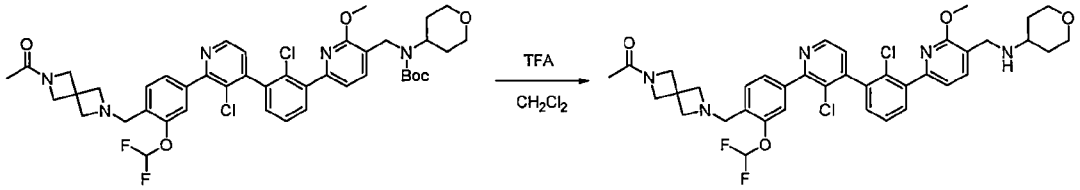
(d) ((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-

(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【1202】 向((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（200 mg, 0.28 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮鹽酸化物（74.2 mg, 0.42 mmol）在二氯甲烷（10 mL）中的混合物加入乙酸鈉（68.9 mg, 0.84 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1.5 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（178 mg, 0.84 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1.5 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過製備薄層層析法（SiO_2, EtOAc: MeOH = 5:1）純化殘留物以提供呈白色固體的((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（95 mg, 40%產率）。MS: *m/z* 實測值 838 $[M+H]^+$.

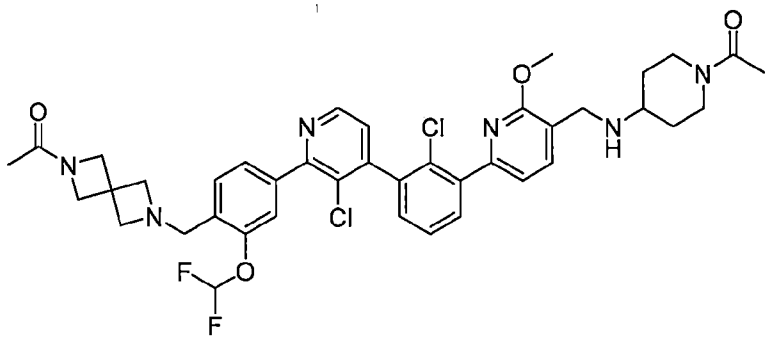
(e) 1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮



【1203】 向((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（90 mg, 0.11 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中的溶液加入三氟乙酸（3 ml, 40.5 mmol）

並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 20 分鐘。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（29.3 mg, 35%產率）。MS: *m/z* 實測值 738 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_6): δ 8.59 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.64-7.57 (m, 4H), 7.49 (t, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.40-4.32 (m, 6H), 4.21 (s, 2H), 4.07 (brs, 2H), 3.99-3.95 (m, 5H), 3.41-3.38 (m, 3H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.75-1.59 (m, 2H).

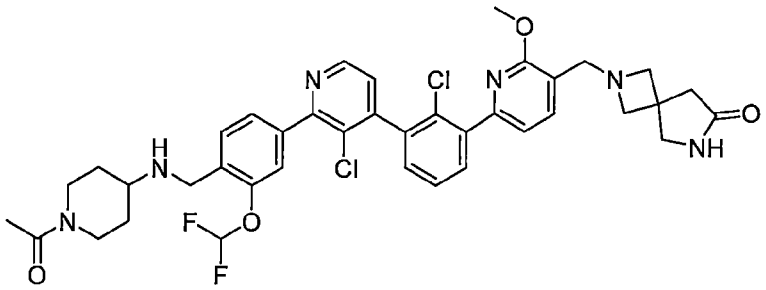
實施例 531: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (664)



【1204】 以與關於實施例 530 描述的類似的方式，在步驟(a)中用 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮代替四氫-2H-哌喃-4-胺製備 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。MS: *m/z* 實測值 779 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_6): δ 8.71 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.75-7.69 (m, 4H), 7.61 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.43-4.35 (m, 8H), 4.18-4.12 (m, 6H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.16 (s,

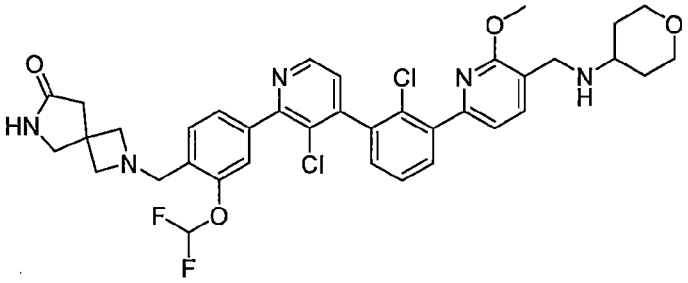
3H), 1.87 (s, 3H), 1.71-1.55 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 1H).

實施例 532: 2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (665)



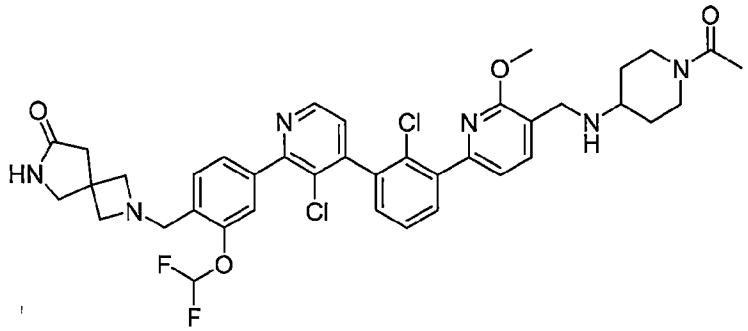
【1205】 以與關於實施例 529 描述的類似的方式，在步驟(d)中用 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮代替 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮鹽酸化物製備 2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。MS: *m/z* 實測值 765 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-----d_6): δ 8.67 (d, 1H), 8.52 (brs), 7.72 (dd, 2H), 7.65-7.64 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 6H), 3.78 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.13-2.06 (m, 5H), 1.48-1.31 (m, 3H).

實施例 533: 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (683)



【1206】 以與關於實施例 530 描述的類似的方式，在步驟(d)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮三氟乙酸酯代替 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮鹽酸化物製備 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（甲酸鹽）。MS: *m/z* 實測值 724 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (d, 1H), 8.35 (brs, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.64-7.55 (m, 4H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.09-4.06 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.52-3.47 (m, 3H), 2.64 (s, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H).

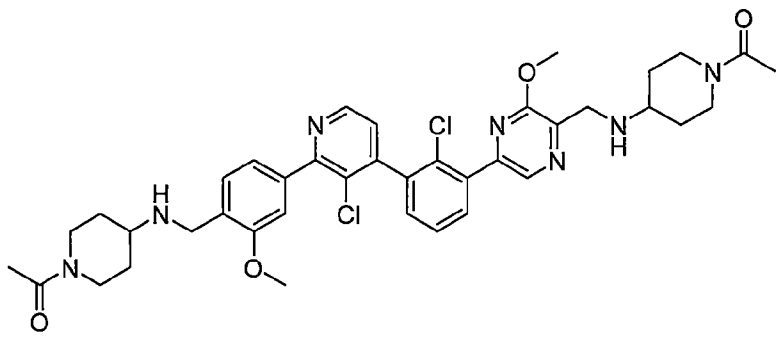
實施例 534: 2-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (684)



【1207】 以與關於實施例 530 描述的類似的方式，在步驟(a)中用 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮代替四氫-2H-哌喃-4-胺並在步驟(d)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮鹽酸化物來製備 2-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)

甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（甲酸鹽）。MS: *m/z* 實測值 765 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (d, 1H), 8.24 (brs, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.65-7.57 (m, 4H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.72-4.71 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.33-3.24 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.57-1.52 (m, 2H).

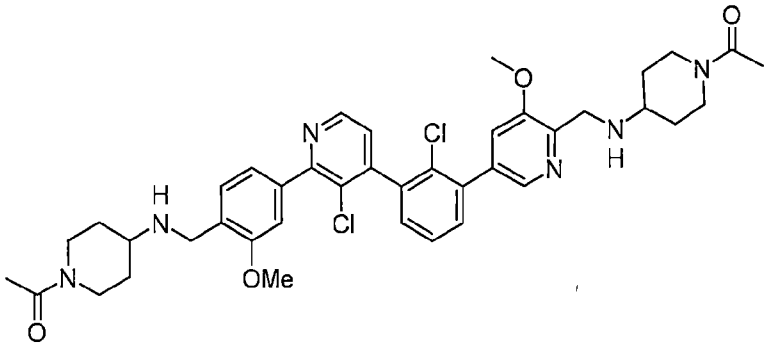
實施例 535: 1-(4-(((5-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啡-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (311)



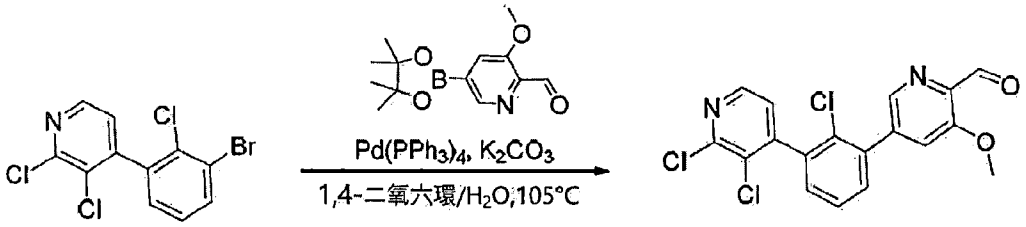
【1208】 按照還原胺化程序 A，由 5-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啡-2-甲醛（15 mg, 0.03 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（17 mg, 0.12 mmol）製備 1-(4-(((5-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啡-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。甲酸鹽，65%產率。LCMS: m/z 實測值 746.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.63 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (d, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.42 (s, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.14 – 4.01 (m, 5H), 4.00 (s, 3H), 3.49 – 3.33 (m, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.31 – 2.15 (m, 4H), 2.15 – 2.09

(m, 6H), 1.72 – 1.43 (m, 4H).

實施例 536: 1-(4-(((5-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (565)

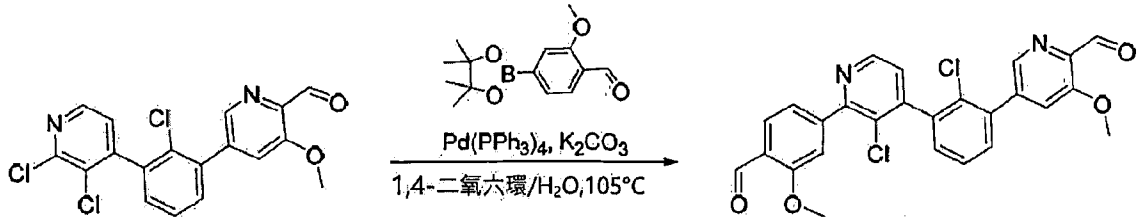


(a) 5-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基皮考啉醛



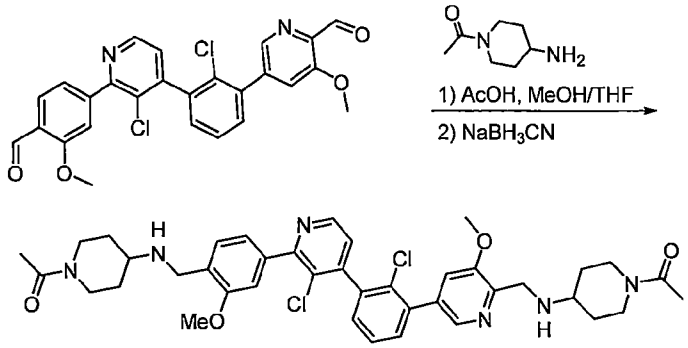
【1209】 將 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)皮考啉醛（187 mg, 0.71 mmol）、四(三苯基膦)鈀(0)（137 mg, 0.12 mmol）、碳酸鉀（245 mg, 1.78 mmol）、和 4-(3-溴-2-氯-苯基)-2,3-二氯-吡啶（200 mg, 0.59 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 5 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（5-100% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色油狀物的 5-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基皮考啉醛（50 mg, 21 %產率）。MS: *m/z* 實測值 393, 395 $[M+H]^+$.

(b) 5-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基皮考啉醛



【1210】 將四(三苯基膦)鈀(0)（48 mg, 0.04 mmol）、碳酸鉀（85 mg, 0.62 mmol）、5-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基皮考啉醛（81 mg, 0.21 mmol）、和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（70 mg, 0.27 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 5 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（10-80% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 5-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基皮考啉醛（23 mg, 23 %產率）。MS: *m/z* 實測值 493, 495 $[M+H]^+$.

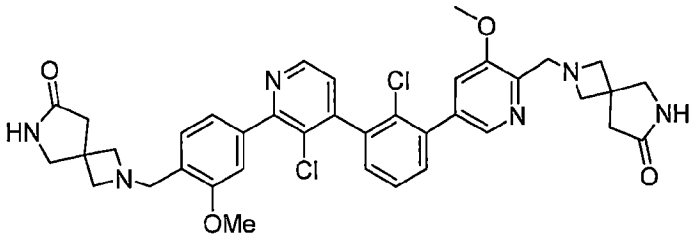
(c) 1-(4-(((5-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1211】 將 5-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基皮考啉醛（12 mg, 0.02 mmol）、乙酸（3 mg, 0.05 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（10 mg, 0.07 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入

氰基硼氫化鈉（4 mg, 0.07 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((5-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（8 mg, 48 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 745, 747 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.08 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 (d, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.59 (d, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.05 (d, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.35 (s, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.21 (t, 4H), 2.13 (s, 6H), 1.56 (dd, 4H).

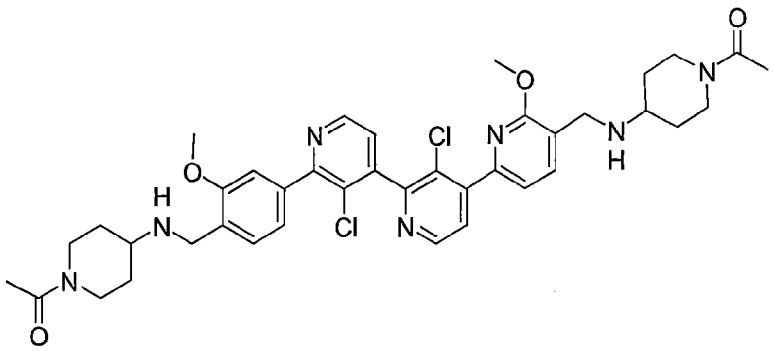
實施例 537: 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-3-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (566)



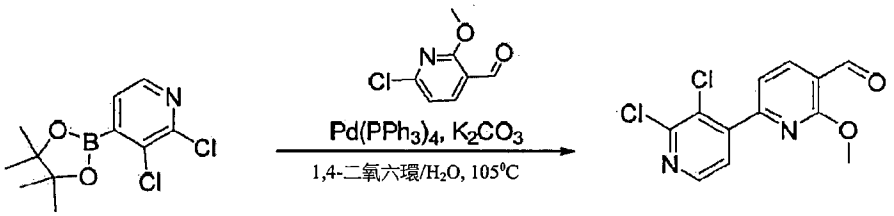
【1212】 以與關於實施例 536 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 5-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基皮考啉醛並用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮製備 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-3-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 713, 715 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.99 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.23 (d, 1H), 7.58 (dd, 3H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.98 (s, 4H), 3.96 (d,

6H), 3.68 (s, 2H), 3.64 (d, 2H), 2.71 (d, 2H), 2.67 (d, 2H).

實施例 538: 1-(4-((4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3',3''-二氯-6-甲氧基-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-2''-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (668)

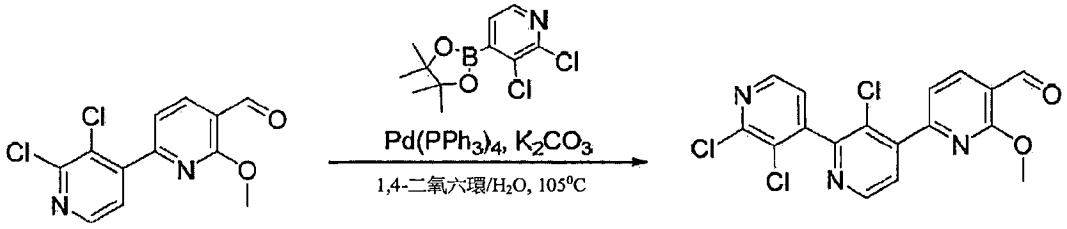


(a) 2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛



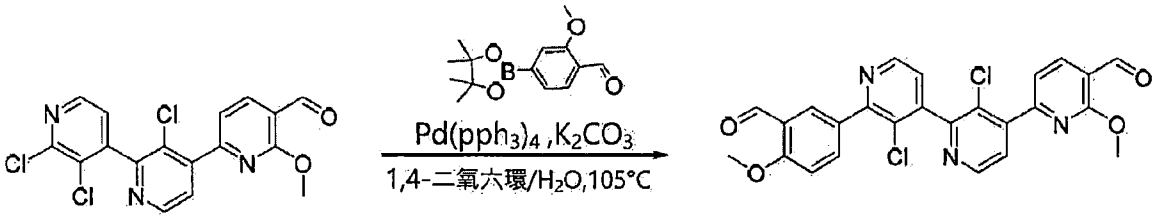
【1213】 將 6-氯-2-甲氧基煙鹼醛（1.13 g, 6.57 mmol）、四(三苯基膦)鈀(0)（0.38 g, 0.33 mmol）、碳酸鉀（1.36 g, 9.86 mmol）、和 2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶（0.90 g, 3.29 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 20 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 40 mL 水稀釋，並用二氯甲烷（3 x 30 mL）萃取。合併的有機物經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將粗製的固體懸浮在 4:1 己烷/EtOAc（50 mL）中並超聲處理，然後過濾並進一步用己烷洗滌。乾燥濾餅以提供呈白色固體的 2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（0.50 g, 54 %產率）。MS: *m/z* 實測值 283, 285 $[M+H]^+$.

(b) 2'',3',3''-三氯-6-甲氧基-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-5-甲醛



【1214】 將 2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（150 mg, 0.53 mmol）、四(三苯基膦)鈀(0)（61 mg, 0.05 mmol）、碳酸鉀（219 mg, 1.59 mmol）、和 2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶（145 mg, 0.53 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 6 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用二氯甲烷（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-50% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色油狀物的 2'',3',3''-三氯-6-甲氧基-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-5-甲醛（76 mg, 36 %產率）。MS: *m/z* 實測值 394，396 $[M+H]^+$.

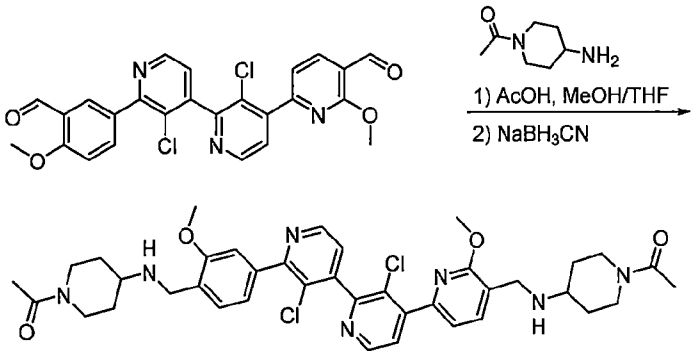
(c) 3',3''-二氯-2''-(3-甲醯基-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-5-甲醛



【1215】 將四(三苯基膦)鈀(0)（44 mg, 0.04 mmol）、碳酸鉀（79 mg, 0.57 mmol）、2'',3',3''-三氯-6-甲氧基-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-5-甲醛（76 mg, 0.19 mmol）、和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（75 mg, 0.29 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中，然後在 105°C 下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-70% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈棕褐色固體的 3',3''-二氯-2''-(3-甲醯基-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-5-甲醛（86 mg, 91 %產率）。MS: *m/z*

實測值 494, 496 $[M+H]^+$.

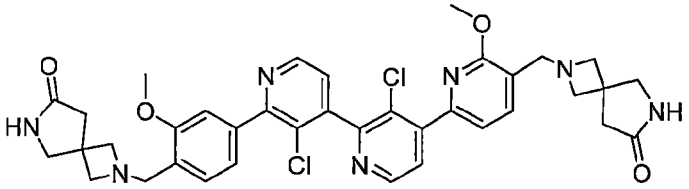
(d) 1-(4-((4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3',3''-二氯-6-甲氧基-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-2''-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1216】 將 3',3''-二氯-2''-(3-甲醯基-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-5-甲醛（20 mg, 0.04 mmol）、乙酸（5 mg, 0.08 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮 (17 mg, 0.12 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（8 mg, 0.12 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-((4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3',3''-二氯-6-甲氧基-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-2''-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（15 mg, 49 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 746, 748 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.95 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.75 – 8.70 (m, 2H), 8.46 (s, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.62 (dd, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.99 (s, 4H), 3.19 (d, 4H), 2.71 (d, 2H), 2.28 – 2.09 (m, 10H), 1.52 (m, 4H).

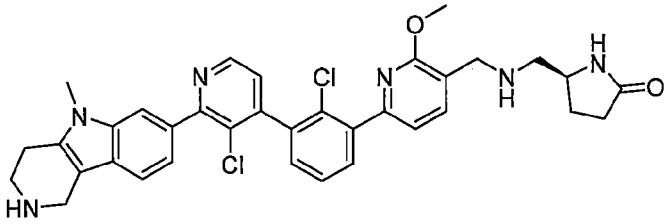
實施例 539: 2-(4-(3',3''-二氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-2''-基)-2-甲氧基苄基)-

2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (669)

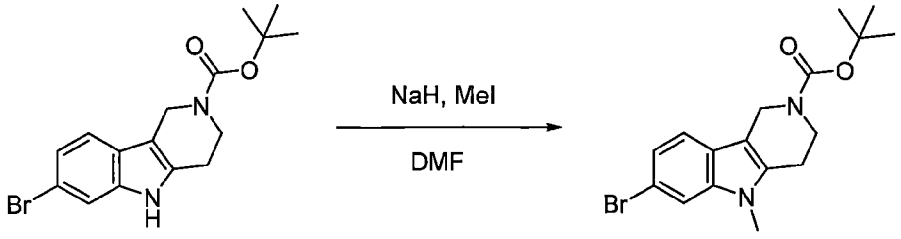


【1217】 以與關於實施例 538 描述的類似的方式，在步驟(d)中利用中間物 3',3''-二氯-2''-(3-甲醯基-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-5-甲醛並用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮製備 2-(4-(3',3''-二氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-2''-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 714, 716 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.85 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.71 (dd, 2H), 8.35 (s, 2H), 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.07 – 4.00 (m, 5H), 3.98 (d, 3H), 3.77 (s, 4H), 3.67 (d, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.64 (d, 2H).

實施例 540: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (141)

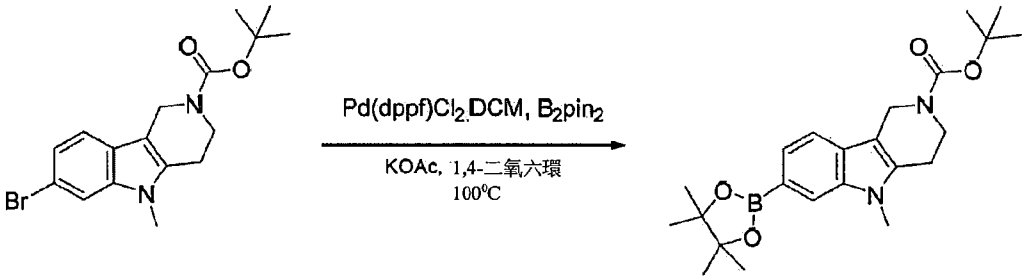


(a) 7-溴-5-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸三級丁酯



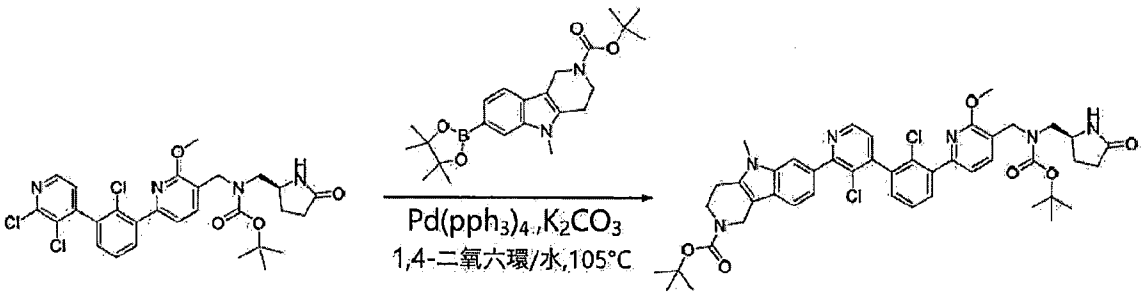
【1218】 在氮氣下於冰浴中使 7-溴-1,3,4,5-四氫-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸三級丁酯（242 mg, 0.69 mmol）在 3 mL 無水 DMF 中的溶液冷卻。分 2 個部分加入在礦物油中的 60%氫化鈉（41 mg, 1.03 mmol）。去除冰浴，並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。加入碘甲烷（64 μL, 1.03 mmol），並在室溫下將混合物攪拌 2 小時。在冰浴中使反應混合物冷卻並緩慢加入冰水（15 mL）。收集所得的沉澱物，用 2 mL 水洗滌，並真空乾燥以提供 7-溴-5-甲基-3,4-二氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸三級丁酯（162 mg, 57%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 1.43 (s, 9H).

(b) 5-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸三級丁酯



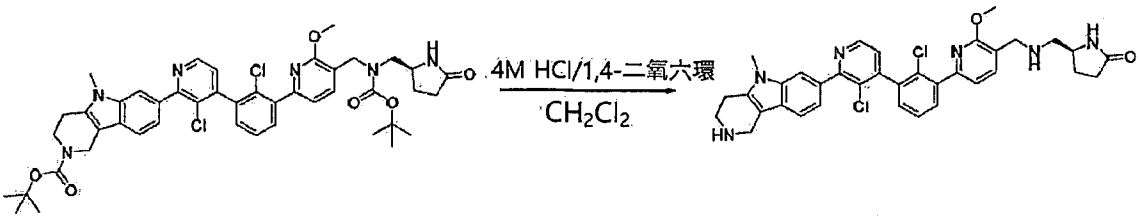
【1219】 稱量出 7-溴-5-甲基-3,4-二氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸三級丁酯（50 mg, 0.14 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（42 mg, 0.16 mmol）、乙酸鉀（38 mg, 0.38 mmol）、和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（9 mg, 0.01 mmol）的混合物到 Biotage 微波小瓶中。加入無水 1,4-二氧六環（1 mL），並用氮氣使混合物鼓泡 2 分鐘。將容器加蓋並放置在 95°C 加熱塊中 2 小時。用 10 mL EtOAc 稀釋混合物並通過 CELITE 墊過濾。用 20 mL EtOAc 洗滌 CELITE 墊。在減壓下濃縮合併的濾液並通過正相矽膠層析法（0%至 6% MeOH/DCM）純化粗材料以提供 5-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸三級丁酯（27 mg, 48%）。

(c) (S)-7-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-5-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸三級丁酯



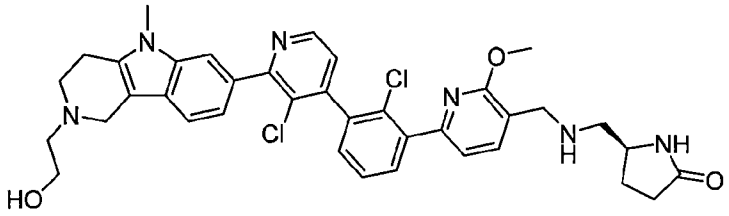
【1220】 向(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（38 mg, 0.06 mmol）、5-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸三級丁酯（26 mg, 0.06 mmol）和碳酸鉀（27 mg, 0.19 mmol）在脫氣 1,4-二氧六環/水（6:1, 2.1 mL）中的混合物加入四(三苯基膦)鈀(0)（7 mg, 0.01 mmol）並在 Biotage Initiator 微波儀中將混合物輻射至 105°C 達 25 分鐘。加入水（8 mL）並將混合物萃取到 EtOAc（3 x 10 mL）中。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並通過正相矽膠層析法（0%至 5% MeOH/DCM）純化以提供(S)-7-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-5-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸三級丁酯（51 mg, 94%）。MS: m/z 實測值 841.0 $[M+H]^+$.

(d) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

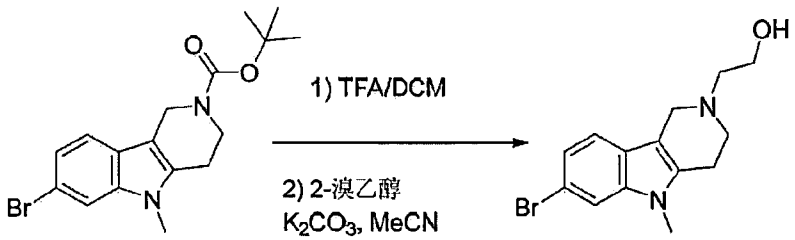


【1221】 按照一般 Boc 脫保護程序，將(S)-7-(4-(3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-5-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸三級丁酯轉化成(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮甲酸鹽。27%產率。LCMS: m/z 實測值 641.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.77 min，(方法 A); ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.62 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 3H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.02 (d, 3H), 3.93 – 3.81 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.11 (d, 2H), 2.77 – 2.63 (m, 2H), 2.39 – 2.21 (m, 3H), 1.88 – 1.75 (m, 1H).

實施例 541: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (158)

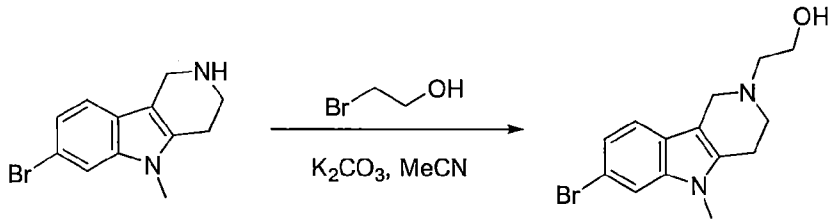


(a) 7-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚



【1222】 將 7-溴-5-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸三級丁酯（112 mg, 0.31 mmol）在 1.5 mL 二氯甲烷/0.75 mL 三氟乙酸中的溶液攪拌 10 分鐘。真空去除揮發物，並使該材料與 2 mL 甲苯共沸。在真空下乾燥所得的材料以提供作為三氟乙酸鹽的 7-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚（150 mg）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.33 (d, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.04 (t, 2H).

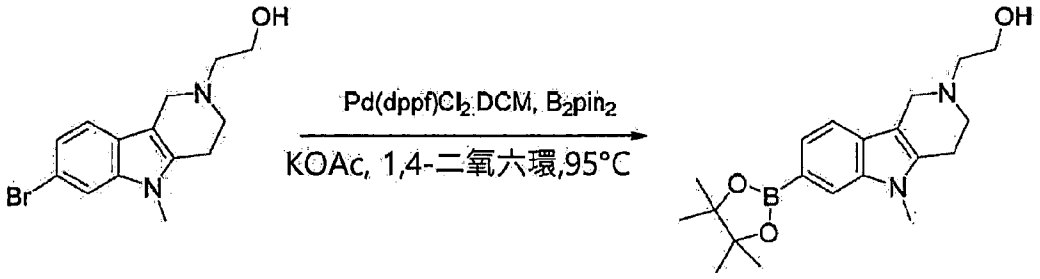
(b) 2-(7-溴-5-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-基)乙烷-1-醇



【1223】 向 7-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚三氟乙酸鹽（74 mg, 0.20 mmol）在 1.5 mL 乙腈中的溶液加入碳酸鉀（54 mg, 0.39 mmol）。將混合物攪拌 3 分鐘。加入 2-溴乙醇（42 μL, 0.59 mmol），並將反應容器加蓋。在室溫下攪拌 16 小時後，在 Biotage Initiator 微波儀中將混合物輻射至 60°C 達 45 分鐘，之後在 65°C 下再輻射 30 分鐘。用 10 mL EtOAc 稀釋反應混合物，通過 CELITE 過濾，並蒸發至乾燥。通過正相矽膠層析法（0.5%至 10% MeOH/DCM）純化粗材料以提供 2-(7-溴-5-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-基)乙烷-1-醇（53 mg, 88%）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.52 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.85 (t, 2H),

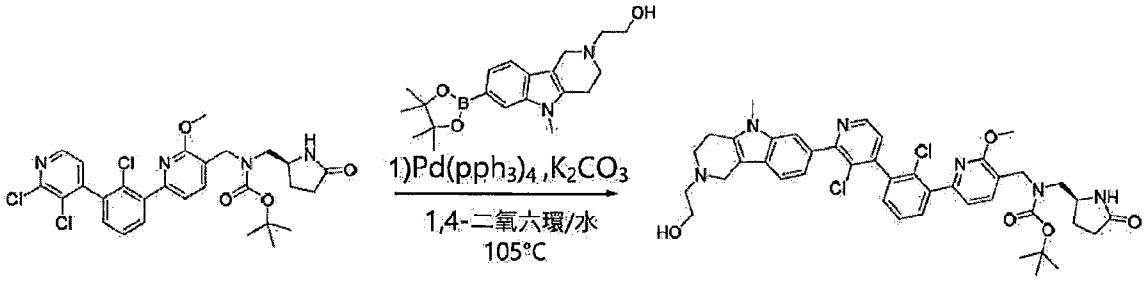
3.64 (s, 3H), 3.17 (t, 2H), 2.96 (t, 4H).

(c) 2-(5-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-基)乙烷-1-醇



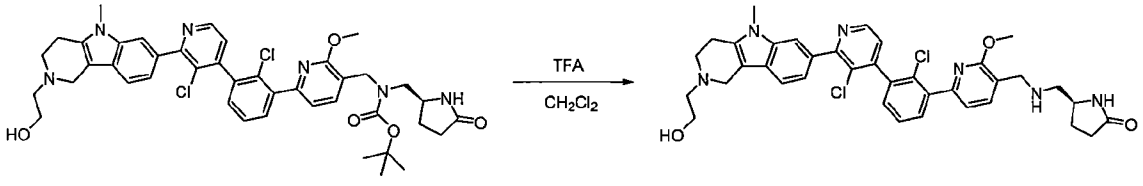
【1224】 稱量出 2-(7-溴-5-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-基)乙烷-1-醇（48 mg, 0.15 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（51 mg, 0.20 mmol）、乙酸鉀（42 mg, 0.43 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（10 mg, 0.01 mmol）的混合物到 Biotage 微波小瓶中。加入無水 1,4-二氧六環（1 mL），並用氮氣將混合物脫氣 2 分鐘。將容器加蓋並在 Biotage Initiator 微波儀中輻射至 95°C 達 65 分鐘。加入另一部分的[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（2 mg）和雙(頻哪醇合)二硼烷（10 mg, 0.04 mmol）。將混合物輻射至 95°C 達 60 分鐘。用 10 mL EtOAc 稀釋混合物並通過 CELITE 墊過濾。用 20 mL EtOAc 和 5 mL 乙腈洗滌 CELITE 墊。在減壓下濃縮合併的濾液並通過正相矽膠層析法（2% 至 10% MeOH/DCM）純化所得的粗材料以提供 2-(5-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-基)乙烷-1-醇（24 mg, 44 %）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.79 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.95 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.43 (d, 2H), 3.12 (dt, 4H), 1.38 (s, 12H).

(d) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1225】 向(S)-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（38 mg, 0.06 mmol）、2-(5-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-基)乙烷-1-醇(23 mg, 0.06 mmol）和碳酸鉀（27 mg, 0.19 mmol）在脫氣 1,4-二氧六環/水（6:1, 1.15 mL）中的混合物加入四(三苯基膦)鈀(0)（7 mg, 0.01 mmol）。在 Biotage Initiator 微波儀中將混合物輻射至 105°C 達 25 分鐘。加入水並將混合物萃取到 EtOAc(3 x 15 mL)中，之後萃取到 MeOH/DCM（10%, 2 x 10 mL）中。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並通過正相矽膠層析法（0 至 20% MeOH/DCM）純化以提供(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（46 mg, 91%）。MS: m/z 實測值 785.1 $[M+H]^+$.

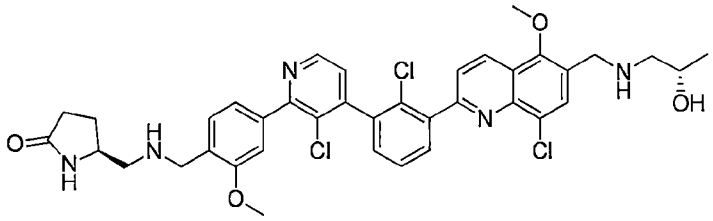
(e) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



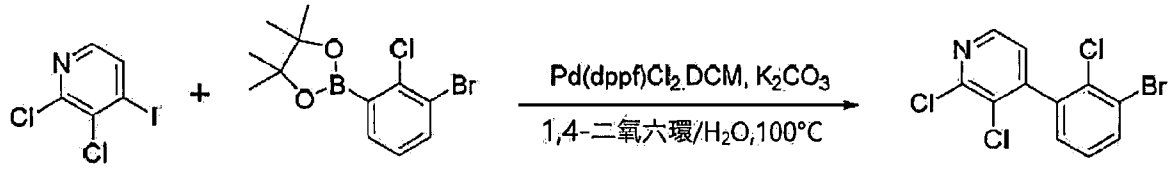
【1226】 按照一般 Boc 脫保護程序將(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基

甲酸三級丁酯轉化成(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。55%產率。LCMS: m/z 實測值 685.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.75 min，(方法 A); ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.62 (dd, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.72 – 7.69 (m, 2H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.27 (dd, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.98 – 3.83 (m, 5H), 3.76 (d, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.26 – 3.12 (m, 4H), 2.82 – 2.68 (m, 2H), 2.39 – 2.24 (m, 3H), 1.88 – 1.78 (m, 1H).

實施例 542: (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (206)

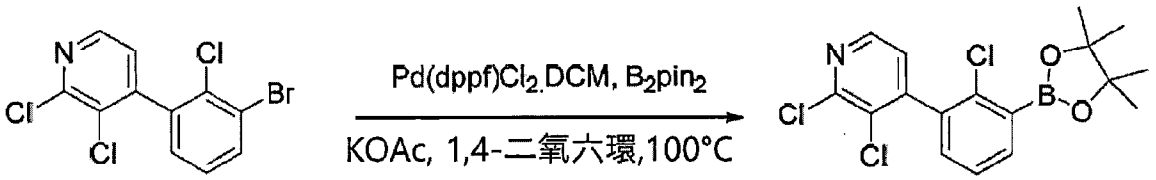


(a) 4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氯吡啶



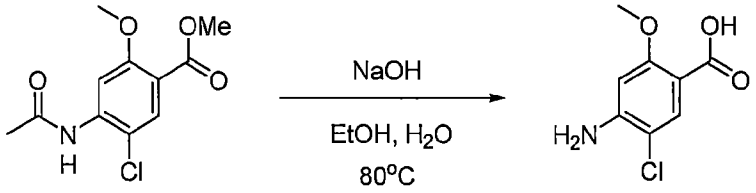
【1227】 將 2,3-二氯-4-碘-吡啶（15 g, 54.8 mmol）、2-(3-溴-2-氯苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（26.1 g, 82.1 mmol）、碳酸鉀（22.7 g, 164 mmol）、[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（447 mg, 0.55 mmol）在 1,4-二氧六環/水（5/1, 240 mL）中的混合物脫氣並用 N_2 吹掃，然後在 100°C 下將混合物攪拌 12 小時。將反應混合物濃縮，並通過正相 SiO_2 層析法(0-10% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氯吡啶（17 g, 91%產率）。

(b) 2,3-二氯-4-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)吡啶



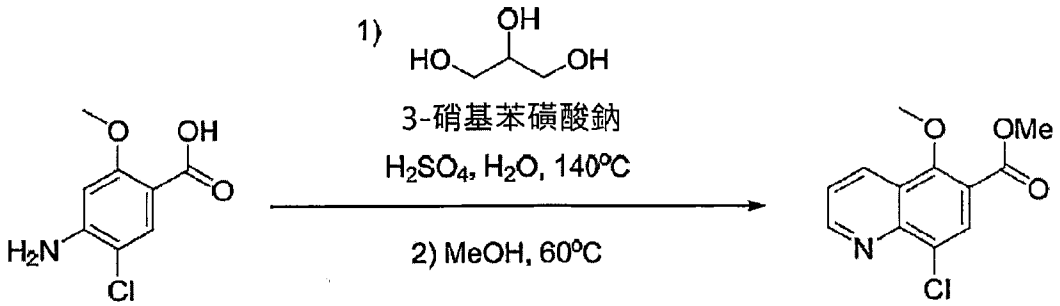
【1228】 將 4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氯吡啶(12 g, 35.6 mmol)、雙(頻哪醇合)二硼烷(27.1 g, 107 mmol)、[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物(2.90 g, 3.56 mmol)、乙酸鉀(10.5 g, 107 mmol)在 1,4-二氧六環(150 mL)中的混合物脫氣並用 N_2 吹掃，然後在 100°C 下將混合物攪拌 12 小時。將反應混合物過濾，濃縮並通過正相 SiO_2 層析法(0-10% EtOAc/石油醚)純化殘留物以提供呈白色固體的 2,3-二氯-4-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)吡啶(3 g, 22%產率)。

(c) 4-胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸



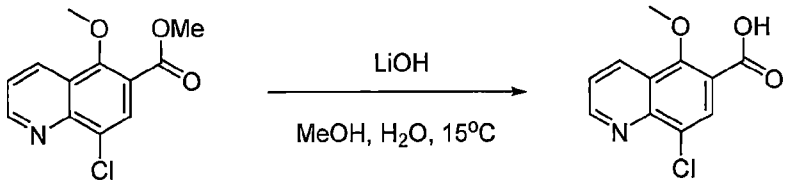
【1229】 向 4-乙醯胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯(100 g, 388 mmol)在乙醇/水(2:1, 600 mL)中的混合物加入氫氧化鈉(62.1 g, 1.55 mol)。在 80°C 下將混合物攪拌 12 小時。用水稀釋混合物並用濃 HCl 處理。過濾所得的沉澱物，用水洗滌並乾燥以提供 4-胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸(120 g, 粗製的)。

(d) 8-氯-5-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯



【1230】 向 4-胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸（20 g, 99.2 mmol）在濃 H_2SO_4/H_2O（5:1, 96 mL）中的混合物加入甘油（41.1 g, 446 mmol）和 3-硝基苯磺酸鈉（44.7 g, 198 mmol）。在 100°C 下將混合物攪拌 3 h 並在 140°C 下攪拌 1 小時。使混合物冷卻至 60°C，加入甲醇（40 mL），並在 60°C 下將混合物攪拌 10 小時。將溶液蒸發，將殘留物倒入冰-水混合物中並用飽和水性氫氧化銨鹼化。用乙酸乙酯（2 L）稀釋混合物並過濾。分離有機層，乾燥並蒸發。通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供 8-氯-5-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯（4 g, 16 %產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.15 (dd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 4.00 (m, 3H), 3.93 (m, 3H).

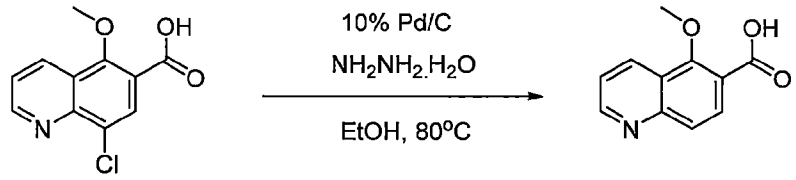
(e) 8-氯-5-甲氧基喹啉-6-羧酸



【1231】 向 8-氯-5-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯（7 g, 27.8 mmol）在甲醇/水（7:2，90 mL）中的混合物加入一水合氫氧化鋰（3.50 g, 83.4 mmol）。在 15°C 下將混合物攪拌 15 hr 然後在減壓下濃縮以提供殘留物。加入水（30 mL）並用 EtOAc（3 x 30 ml）萃取混合物。用濃 HCl 處理水相（達到 pH=3）並過濾所得的懸浮液以提供呈白色固體的 8-氯-5-甲氧基喹啉-6-羧酸（7 g, 粗製的）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (dd, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H),

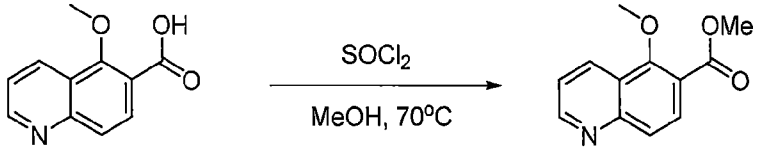
3.95 (s, 3H).

(f) 5-甲氧基喹啉-6-羧酸



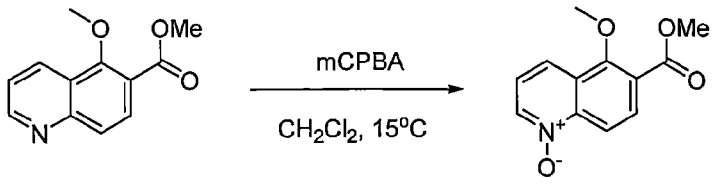
【1232】 向 8-氯-5-甲氧基喹啉-6-羧酸（1 g, 4.21 mmol）在乙醇（80 mL）中的混合物加入水合肼（1.05 g, 21 mmol）和 10% Pd/C（1 g）。然後在 80°C 下將混合物攪拌 14 小時。將反應混合物過濾並在減壓下濃縮以提供作為紅色固體的 5-甲氧基喹啉-6-羧酸（5 g, 粗製的）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.86 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 4.00 (s, 3H).

(g) 5-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯



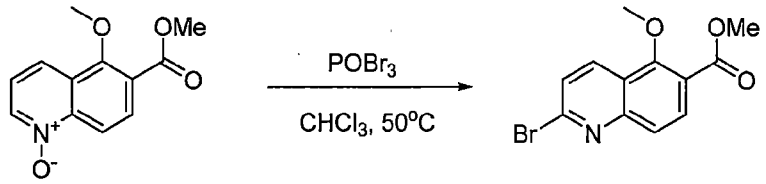
【1233】 向 5-甲氧基喹啉-6-羧酸（5 g, 24.6 mmol）在甲醇（20 mL）中的混合物加入亞硫醯氯（4.39 g, 36.9 mmol）並在 70°下將混合物攪拌 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物，加入水（30 mL）並用 EtOAc（3 x 30 ml）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（20 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供殘留物。通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 5-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯（5 g, 93%產率）。

(h) 1-氧化 5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)喹啉



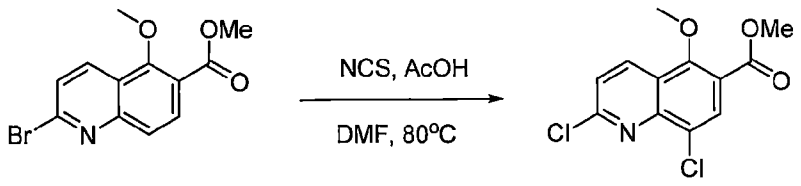
【1234】 向 5-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯（5 g, 23 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中的混合物加入 3-氯過苯甲酸（5.96 g, 34.5 mmol）並在 15°C 下將混合物攪拌 12 小時。加入飽和亞硫酸鈉溶液（50 mL）並用二氯甲烷（3 x 50 ml）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（30 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供殘留物。通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚 ~ 0-100%乙酸乙酯/MeOH）純化殘留物以提供呈白色固體的 1-氧化 5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)喹啉（3 g, 55%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.71 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (m, 3H).

(i) 2-溴-5-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯



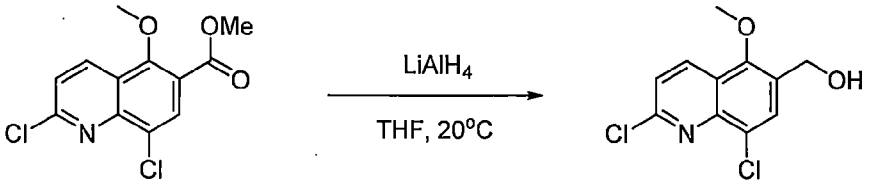
【1235】 向 1-氧化 5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)喹啉（3 g, 12.86 mmol,）在氯仿（10 mL）中的混合物加入三溴氧化磷（11.1 g, 38.6 mmol）並在 50°C 下將混合物攪拌 4 小時。加入水（90 mL）並用二氯甲烷（3 x 90 ml）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（60mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供殘留物。通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚~ 0-100%乙酸乙酯/MeOH）純化殘留物以提供呈白色固體的 2-溴-5-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯（3 g, 79%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.58 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.98 (m, 3H).

(j) 2,8-二氯-5-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯



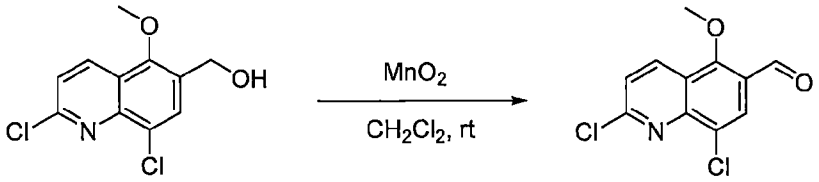
【1236】 向 2-溴-5-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯（0.6 g, 2.03 mmol）在 DMF（10 mL）中的混合物加入 N-氯代琥珀醯亞胺（1.08 g, 8.1 mmol）和冰乙酸（0.01 g, 0.2 mmol）。在 80°C 下將混合物攪拌 12 小時。向反應混合物中加入水（8 mL），並通過過濾來收集所得的固體以提供 2,8-二氯-5-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯（0.75 g, 粗製的）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

(k) (2,8-二氯-5-甲氧基喹啉-6-基)甲醇



【1237】 向 2,8-二氯-5-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯（0.4 g, 1.4 mmol）在 THF（5 mL）中的混合物加入氫化鋁鋰（0.06 g, 1.68 mmol）並在 20°C 下將混合物攪拌 1 小時。向反應混合物中加入 0°C 下的水（5 mL），經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(2,8-二氯-5-甲氧基喹啉-6-基)甲醇（0.22 g）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 5.47 (br, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

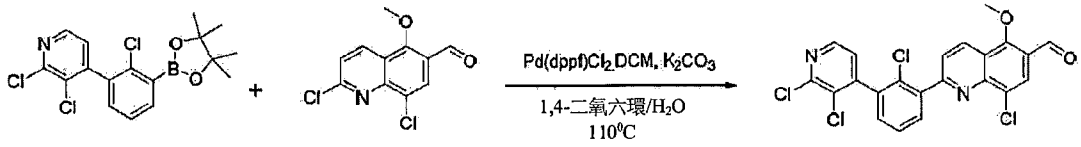
(l) 2,8-二氯-5-甲氧基喹啉-6-甲醛



【1238】 向(2,8-二氯-5-甲氧基喹啉-6-基)甲醇（0.2 g, 0.77 mmol）在二氯甲烷（2 mL）中的混合物加入二氧化錳（0.67 g, 7.75 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 3 小時。將反應混合物過濾並在減壓下濃縮以提供 2,8-二氯-5-甲氧基喹啉-6-甲醛（0.2 g, 粗製的）。^{1}H

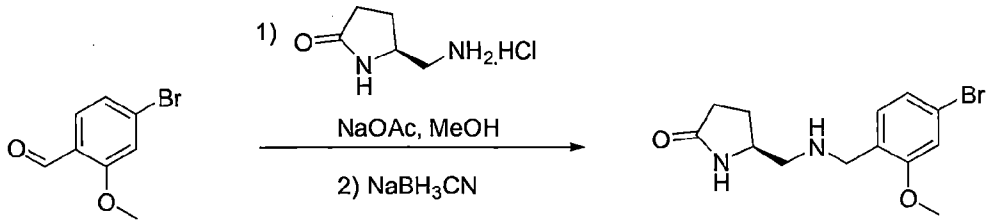
NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 10.43 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.09 (s, 3H).

(m) 8-氯-2-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-甲醛



【1239】 向 2,8-二氯-5-甲氧基喹啉-6-甲醛（400 mg, 1.56 mmol）和 2,3-二氯-4-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)吡啶（901 mg, 2.34 mmol）在 1,4-二氧六環/水（12 ml, 5/1）中的混合物加入碳酸鉀（648 mg, 4.69 mmol），之後加入[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（128 mg, 0.16 mmol）。在 110°C 下將反應攪拌 3 小時。將混合物過濾並用 EtOAc（50 mL）洗滌。濃縮濾液，並通過正相 SiO_2 層析法（0-50% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提的呈黃色固體供 8-氯-2-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-甲醛（516 mg）。MS: m/z 實測值 479 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.17 (s, 1H).

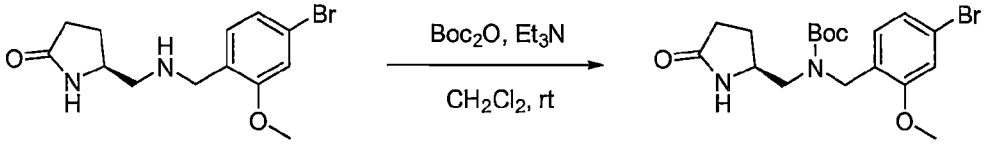
(n) (S)-5-(((4-溴-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【1240】 向 4-溴-2-甲氧基苯甲醛（3 g, 13.9 mmol）和(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽（2.52 g, 16.7 mmol）在甲醇（40 mL）中的混合物加入乙酸鈉（3.43 g, 41.8 mmol）並在室溫下將混合物攪拌

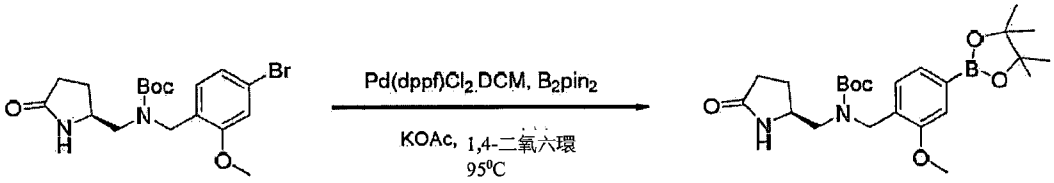
12 小時。加入氰基硼氫化鈉（1.75 g, 27.9 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。向混合物中加入水（50 mL）並用乙酸乙酯（2 x 100 mL）萃取混合物。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾並濃縮以提供呈黃色油狀物的(S)-5-(((4-溴-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（4 g, 粗製的），其用於接下來的步驟而無需進一步純化。

(o) (S)-(4-溴-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1241】 將(S)-5-(((4-溴-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（3.9 g, 12.5 mmol）、二碳酸二三級丁酯（8.15 g, 37.4 mmol）和三乙胺 (5.20 ml, 37.4 mmol）在二氯甲烷（40 mL）中的混合物脫氣並用氮氣吹掃。在 N_2 氣氛下於室溫下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮，並通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-(4-溴-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（4.2 g, 81%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.73 (s, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.38-4.27 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 3H), 1.13 (s, 1H), 1.42-1.31 (m, 9H).

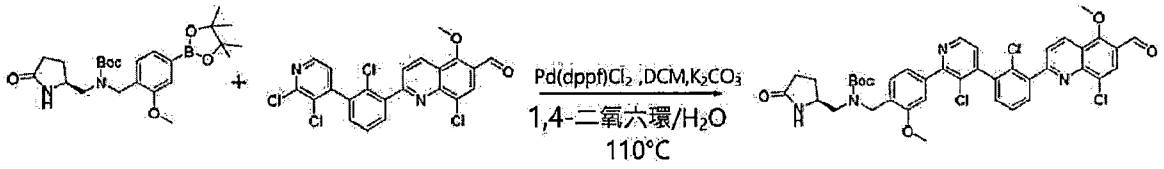
(p) (S)-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1242】 向(S)-(4-溴-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（4.1 g, 9.92 mmol）、雙(頻哪醇合)二硼烷（7.56

g, 29.8 mmol）在 1,4-二氧六環（40 mL）中的混合物加入乙酸鉀（2.92 g, 29.8 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（810 mg, 0.99 mmol）。在 N_2 下於 95°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黑色固體的(S)-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（2.6 g, 56%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.72 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.41-4.39 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 3H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.43-1.30 (m, 21H).

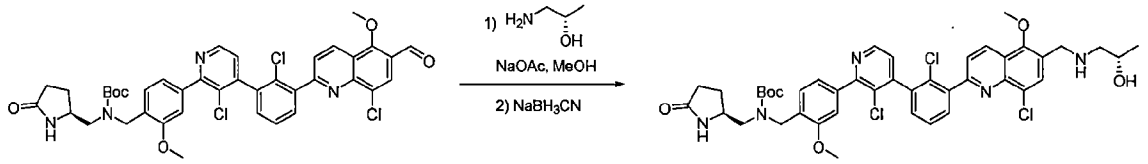
(q) (S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-甲醯基-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1243】 向 8-氯-2-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-甲醛（260 mg, 0.54 mmol）和(S)-2-甲氧基-4-(4,4,5,5–四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（275 mg, 0.60 mmol）在 1,4-二氧六環/水（6 ml, 5:1）中的混合物加入碳酸鉀（225 mg, 1.63 mmol），之後加入 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（44.4 mg, 0.05 mmol）。在 110°C 下將反應攪拌 3 小時。冷卻後，用水（20 mL）稀釋混合物並用 EtOAc（100 mL）萃取。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚至 0~20% MeOH/EtOAc）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-甲醯基-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（320 mg,

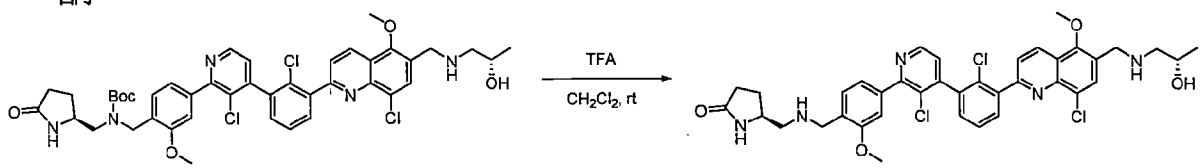
43%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.60 (s, 1 H), 8.72-7.69 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.48 (d, 2 H), 7.42 (d, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 4.60-4.56 (m, 3 H), 4.25 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 3.37-3.32 (m, 3 H), 2.24-2.19 (m, 2 H), 1.80-1.77 (m, 2 H), 1.50 (m, 9 H).

(r) (4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



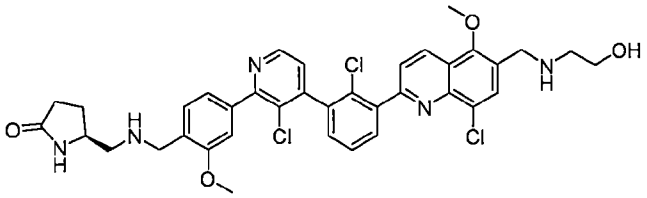
【1244】 向(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-甲醯基-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（60 mg, 0.07 mmol）在甲醇（2 mL）中的混合物加入(S)-1-胺基丙烷-2-醇（12.00 mg, 0.16 mmol）和乙酸鈉（19.0 mg, 0.23 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 11 小時。加入氰基硼氫化鈉（15 mg, 0.23 mmol）並將混合物再攪拌 1 小時。通過製備 TLC（20% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供呈淡黃色固體的(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（50 mg, 61%產率）。

(s) (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

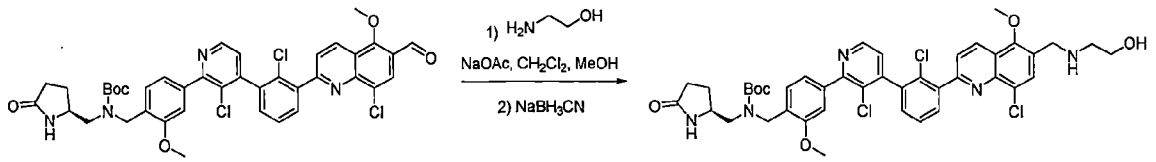


【1245】 在室溫下將(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（50 mg, 0.06 mmol）和三氟乙酸 (1.00 ml, 13.5 mmol）在二氯甲烷（0.5 mL）中的混合物攪拌 0.5 小時。在減壓下將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（8.9 mg, 18%）。MS: m/z 實測值 734 和 736 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.02 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70-7.67 (m, 2H), 8.55 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.00-3.96 (m, 6H), 3.90-3.87 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 4H), 2.38-2.30 (m, 3H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.22 (d, 3H).

實施例 543: (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (238)



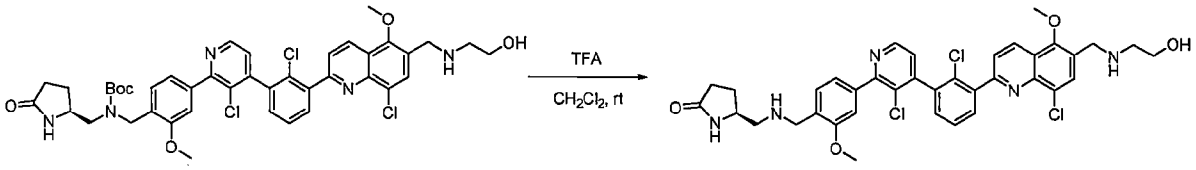
(a) (S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1246】 向(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-甲醯基-5-甲氧基喹

啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 542, 步驟(q)）（0.07 g, 0.09 mmol）在二氯甲烷/甲醇混合物（1:1, 0.6 mL）中的混合物加入 2-胺基乙醇（17 mg, 0.27 mmol）和乙酸鈉（0.04 g, 0.45 mmol）。2 小時後，加入氰基硼氫化鈉（0.02 g, 0.27 mmol）並在室溫下將混合物再攪拌 10 小時。通過製備 TLC（20% MeOH/乙酸乙酯）純化反應混合物以提供呈黃色固體的(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（70 mg, 70%）。MS: m/z 實測值 820 和 822 $[M+H]^+$.

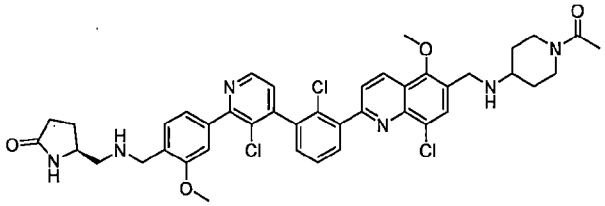
(b) (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



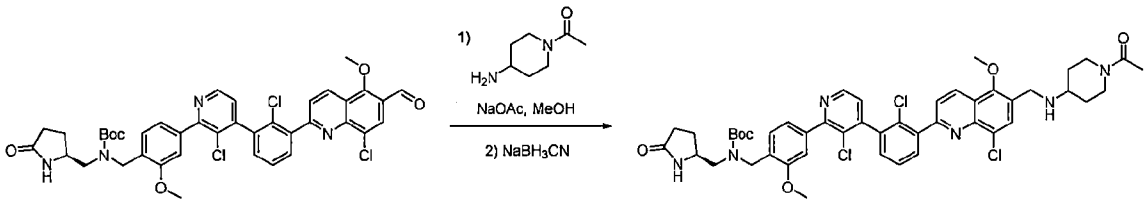
【1247】 在室溫下將(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.07 g, 0.09 mmol）和三氟乙酸（3 ml, 40.5 mmol）在二氯甲烷（1 mL）中的混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮，並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈淡黃色固體的（甲酸鹽）(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（17 mg, 26%）。MS: m/z 實測值 720 和 720 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.90 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.71-8.66 (m, 2H), 8.42 (br s, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.37-7.33 (m,

2H), 4.43 (s, 2H), 4.22-4.14 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.98 (m, 4H), 3.83 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 3H), 1.91-1.80 (m, 1H).

實施例 544: (S)-5-(((4-(4-(3-(6-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-氯-5-甲氧基喹啉-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (241)

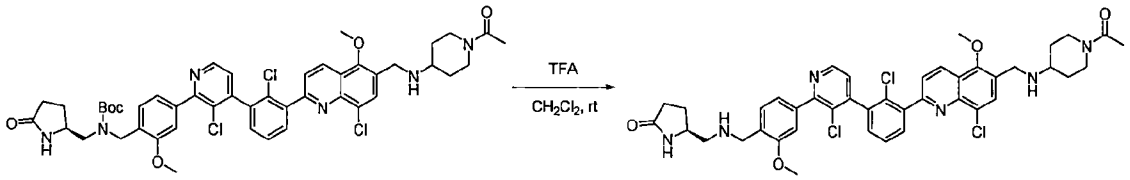


(a) (S)-(4-(4-(3-(6-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-氯-5-甲氧基喹啉-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



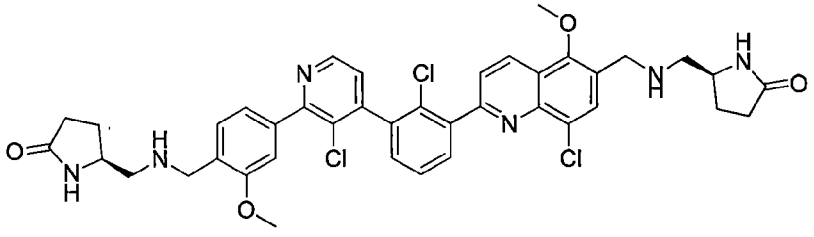
【1248】 向(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-甲醯基-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 542, 步驟(q)）（60 mg, 0.08 mmol）在甲醇（0.5 mL）中的混合物加入 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷酮（33 mg, 0.23 mmol）和乙酸鈉（32 mg, 0.39 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 11 小時。加入氰基硼氫化鈉（15 mg, 0.23 mmol）並將混合物再攪拌 1 小時。濃縮反應混合物，通過製備 TLC（20% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-(4-(4-(3-(6-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-氯-5-甲氧基喹啉-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（49 mg, 63%）。MS: m/z 實測值 901 和 903 $[M+H]^+$.

(b) (S)-5-(((4-(4-(3-(6-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-氯-5-甲氧基喹啉-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

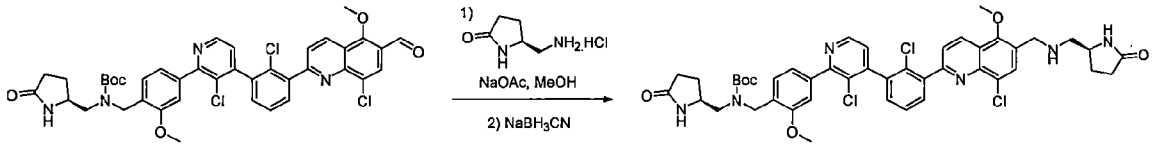


【1249】 向(S)-(4-(4-(3-(6-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-氯-5-甲氧基喹啉-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（49 mg, 0.05 mmol）在二氯甲烷（1 mL）中的混合物加入三氟乙酸（2 ml, 27 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮，並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈淡黃色固體的（甲酸鹽）(S)-5-(((4-(4-(3-(6-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-氯-5-甲氧基喹啉-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（23.7 mg, 46%產率）。MS: m/z 實測值 801 和 803 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.01 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68-8.65 (m, 2H), 8.45 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.96-3.92 (m, 5H), 3.13 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 3H), 2.14-2.07 (m, 5H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.49-1.42 (m, 1H).

實施例 545: (S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (207)

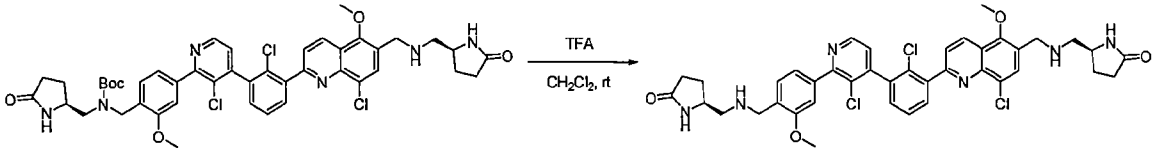


(a) (4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-5-甲氧基-6-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1250】 向(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-甲醯基-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 542, 步驟(q)）（60 mg, 0.08 mmol）在 MeOH（0.5 mL）中的混合物加入(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽（18 mg, 0.12 mmol）和乙酸鈉（32 mg, 0.39 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 11 小時。加入氰基硼氫化鈉（15 mg, 0.23 mmol）並將混合物再攪拌 1 小時。將反應濃縮並通過製備 TLC（20% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供呈黃色固體的(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-5-甲氧基-6-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（50 mg, 56%產率）。

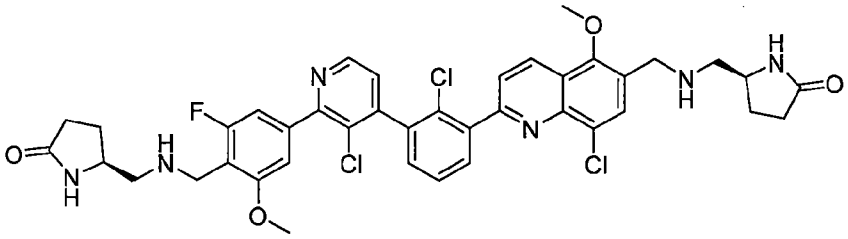
(b) (S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



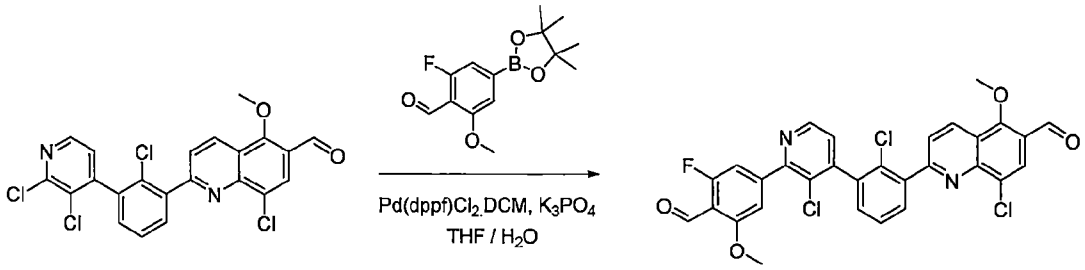
【1251】 向(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-5-甲氧基-6-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（50 mg, 0.06 mmol）在二氯甲烷（0.5 mL）中的混合物加入三氟乙酸 (1 ml, 13.5 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-5-((((8-氯-

2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（14.5 mg, 30%產率）。MS: m/z 實測值 773 和 775 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.97 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69-8.66 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 4.08 (s, 4H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 6H), 1.88-1.83 (m, 2H).

實施例 546: (S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (236)



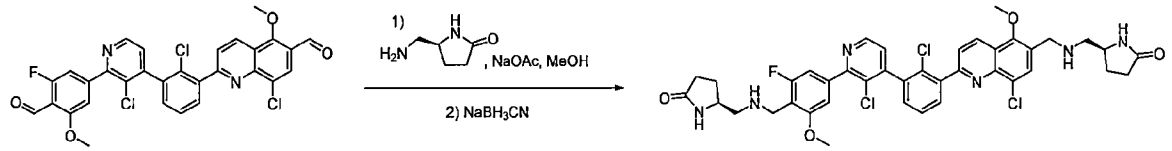
(a) 8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-甲醛



【1252】 向 8-氯-2-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-甲醛（100 mg, 209 μmol）（參見實施例 542, 步驟(m)）和 2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（117 mg, 418 μmol）在四氫呋喃（3 mL）和水（0.6 mL）中的混合物加入磷酸鉀（133.18 mg, 627 μmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯

鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（13.6 mg, 20.9 μmol），然後在 N_2 下於 85°C 下將混合物攪拌 1 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的化合物 8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-甲醛（50 mg, 31.0%產率）。MS: *m/z* 實測值 595 $[M+H]^+$.

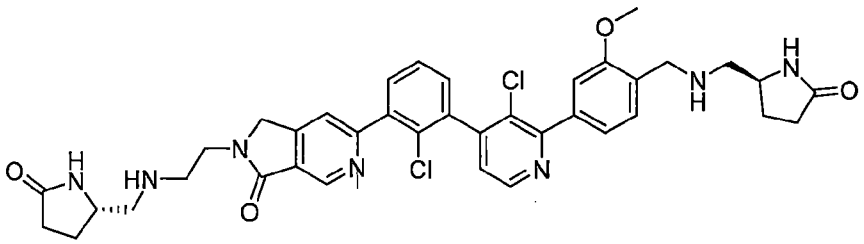
(b) (S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



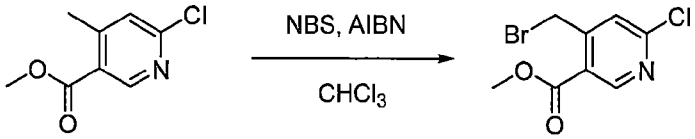
【1253】 向 8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-甲醛（40 mg, 67.1 μmol）和(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（40.4 mg, 268 μmol）在甲醇（1.5 mL）中的混合物加入乙酸鈉（33.0 mg, 402 μmol），然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 12 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（25.3 mg, 402 μmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的化合物(S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（10 mg, 17%產率）。MS: *m/z* 實測值 791 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.03 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.71-8.67 (m, 2H), 8.39 (brs), 8.08 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 4H), 4.04-4.01 (m, 6H), 3.94-3.87 (m, 2H), 2.95-2.77 (m, 4H), 2.40-2.28 (m, 6H), 1.88-1.82 (m, 2H).

實施例 547: 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-

2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮 (290)

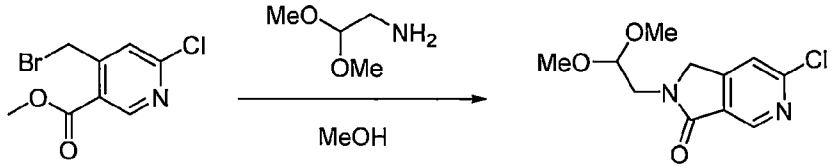


(a) 4-(溴甲基)-6-氯煙酸甲酯



【1254】 在 N_2 氣氛下向 6-氯-4-甲基煙酸甲酯（4 g, 21 mmol）在氯仿（90 mL）中的混合物一次性加入 N-溴代琥珀醯亞胺（4.99 g, 28 mmol）和 2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)（0.35 g, 2.16 mmol）。在 70° 下將混合物攪拌 16 小時。向混合物中加入水（5 mL），將有機相分離，用飽和水性鹽水溶液（2 x 5 mL）洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-10%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供作為無色油（7 g, 37%純度）的 4-(溴甲基)-6-氯煙酸甲酯（7 g, 37%純度）。MS: *m/z* 實測值 264 和 266 $[M+H]^+$.

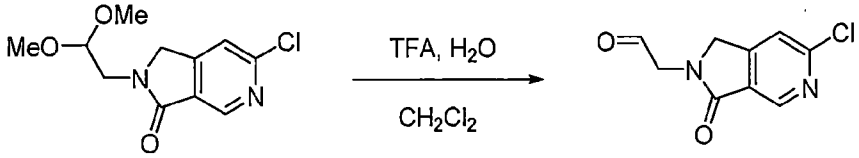
(b) 6-氯-2-(2,2-二甲氧基乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮



【1255】 在 N_2 氣氛下向 4-(溴甲基)-6-氯煙酸甲酯（7 g, 37%純度，10.6 mmol）在甲醇（40 mL）中的混合物一次性加入 2,2-二甲氧基乙烷-1-胺（3.5 ml, 31.8 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 1 小時，然後將混合物濃縮。向殘留物中加入水（20 mL）和飽和水性鹽水溶液（5 mL）並用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 20 mL）萃取混合物。用無

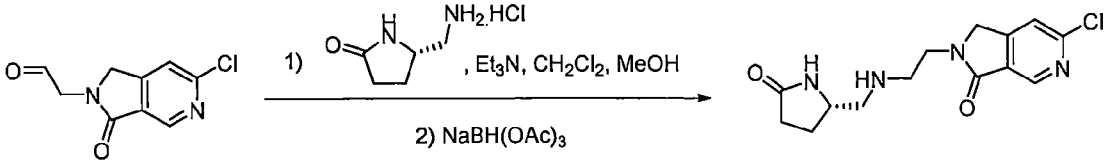
水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-40%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 6-氯-2-(2,2-二甲氧基乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮（1.2 g, 44%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.79 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.47 (t, 1H), 3.65 (d, 2H), 3.36 (s, 6H).

(c) 2-(6-氯-3-側氧基-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)乙醛



【1256】 向 6-氯-2-(2,2-二甲氧基乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮（0.4 g, 1.56 mmol）在二氯甲烷（2 mL）中的混合物一次性加入三氟乙酸(2 ml, 27.0 mmol)和水(0.08 ml, 4.44 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。然後濃縮混合物以提供作為黃色膠的 2-(6-氯-3-側氧基-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)乙醛（0.35 g, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 211 $[M+H]^+$。粗產物用於接下來的步驟中而無需進一步純化。

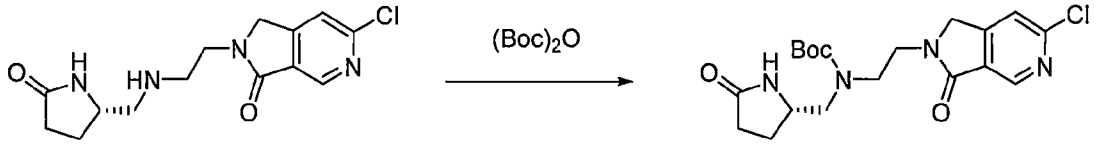
(d) (S)-6-氯-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮



【1257】 在 N_2 氣氛下向 2-(6-氯-3-側氧基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)乙醛（0.35 g, 1.66 mmol）和(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽（0.3 g, 1.99 mmol）在二氯甲烷/甲醇混合物（1:1, 4 mL）中的混合物一次性加入三乙胺（0.46 ml, 3.32 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（0.7 g, 3.32 mmol）並下在室溫下將混合物攪拌 2.5 小時。(S)-6-氯-2-(2-(((5-側氧基吡咯

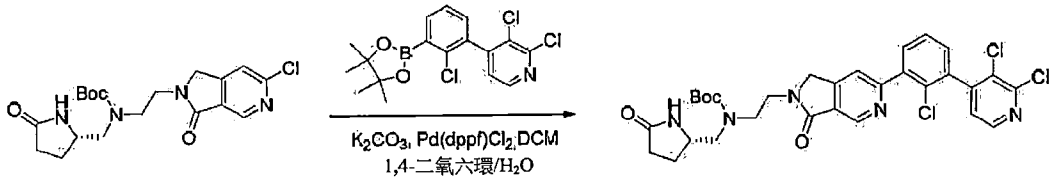
啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮（MS: *m/z* 實測值 309 $[M+H]^+$）在二氯甲烷/甲醇混合物中的粗製的淡黃色懸浮液用於接下來的步驟中而無需純化。

(e) (S)-(2-(6-氯-3-側氧基-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



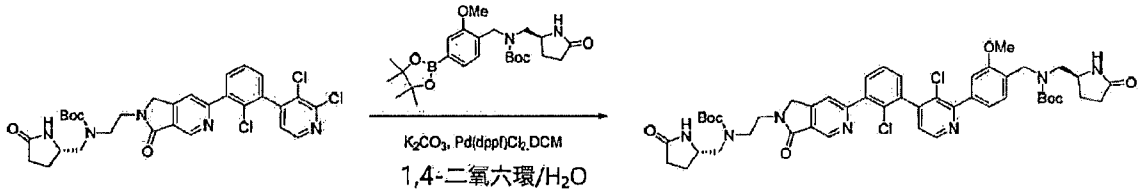
【1258】 在 N_2 氣氛下向(S)-6-氯-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮在二氯甲烷/甲醇（步驟 d）中的粗混合物一次性加入二碳酸二三級丁酯（0.72 g, 3.32 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時，然後加入水（5 mL），並用二氯甲烷（2 x 10 mL）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 5 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚至 10% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供作為黃色膠的(S)-(2-(6-氯-3-側氧基-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.32 g, 41%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64-8.58 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 3H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.23-1.11 (m, 9H).

(f) (S)-(2-(6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-3-側氧基-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1259】 向(S)-(2-(6-氯-3-側氧基-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(60 mg, 95.0 μmol)和 2,3-二氯-4-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)吡啶(實施例 542, 步驟(b))(87.5 mg, 190 μmol)在 1,4-二氧六環/水(1:1, 5 mL)中的混合物加入碳酸鉀(39.4 mg, 285 μmol)和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物(7.77 mg, 9.51 μmol)並在 N_2 下於 110°C 下將混合物攪拌 4 小時。將混合物過濾並濃縮濾液以提供呈黃色固體的(S)-(2-(6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-3-側氧基-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(80 mg, 39%產率)。MS: *m/z* 實測值 630 $[M+H]^+$.

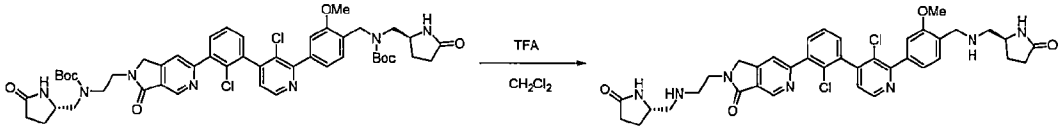
(g) (4-(4-(3-(2-(2-((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1260】 向(S)-(2-(6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-3-側氧基-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(60 mg, 95.09 μmol)和(S)-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 542, 步驟(p))(87.5 mg, 190 μmol)在 1,4-二氧六環/水(1:1, 5 mL)中的混合物加入碳酸鉀(39.4 mg, 285 μmol)和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物(7.77 mg, 9.51 μmol),然後在 N_2 下於 110°C 下將混合物攪拌 4 小時。加入無水硫酸鈉至乾燥並將混合物過濾並濃縮以提供呈黃

色固體的(4-(4-(3-(2-(2-((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（77 mg, 25%產率）。MS: *m/z* 實測值 928 $[M+H]^+$.

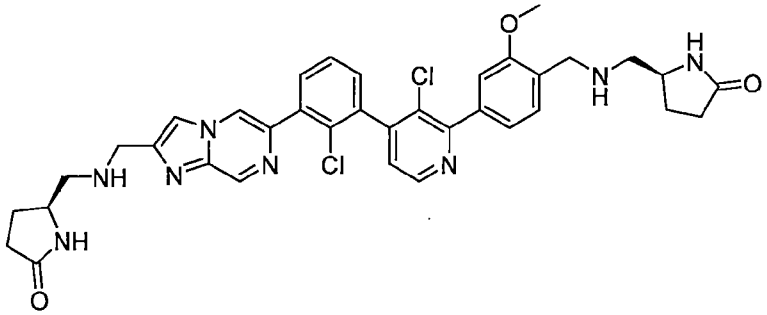
(h) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮



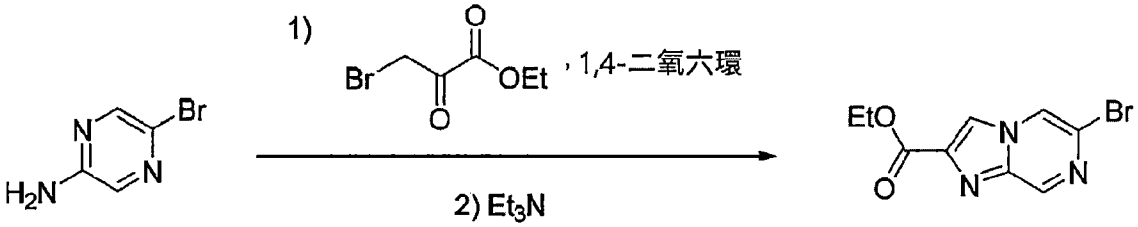
【1261】 向(4-(4-(3-(2-(2-((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（70 mg, 0.756 μmol）在二氯甲烷（5 mL）中的混合物加入三氟乙酸（0.675 mmol, 5.00 ml）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮（5 mg, 8%產率）。MS: *m/z* 實測值 728 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.23 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.06 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.04-3.94 (m, 8H), 3.30-3.29 (m, 2H), 3.21-3.20 (m, 2H), 3.13-3.12 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 7H), 1.90-1.88 (m, 2H).

實施例 548: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧

基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (291)

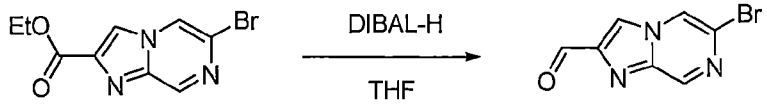


(a) 6-溴咪唑并[1,2-a]吡啡-2-羧酸乙酯



【1262】 在 N_2 下於 95°C 下將 5-溴吡啡-2-胺（10 g, 57.5 mmol）和 3-溴-2-側氧基丙酸乙酯（12.3 g, 63.2 mmol）在 1,4-二氧六環（50 mL）中的混合物攪拌 12 小時。然後加入三乙胺（9.6 ml, 69.0 mmol），並在 N_2 下於 15°C 下將混合物攪拌 1 小時。將混合物過濾，用二氯甲烷/乙醇（9/1, 200 mL）洗滌。濃縮濾液，向殘留物中加入石油醚（10 mL），在減壓下濃縮混合物。然後加入水（100 mL），將混合物過濾並通過正相 SiO_2 層析法（0-40 %乙酸乙酯/石油醚）純化固體濾餅以提供呈黃色固體的 6-溴咪唑并[1,2-a]吡啡-2-羧酸乙酯（1.9 g, 12%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.11 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 4.43-4.38 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 3H).

(b) 6-溴咪唑并[1,2-a]吡啡-2-甲醛

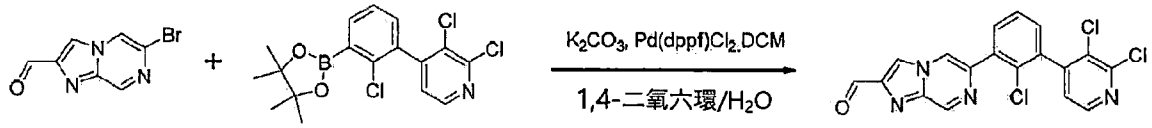


【1263】 在 N_2 下於 78°C 下向 6-溴咪唑并[1,2-a]吡啡-2-羧酸乙酯（1 g, 3.70 mmol）在 THF （10 mL）中的混合物加入二異丁基氫化鋁（ 9.26 ml, 1 mol/L，9.26 mmol），並在-78°C 下將混合物攪拌

2 小時。然後加入飽和水性氯化銨溶液（50 mL）並用乙酸乙酯（2 x 100 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色固體的 6-溴咪唑并[1,2-a]吡啡-2-甲醛（400 mg, 粗製的）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.18 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.72 (s, 1H).

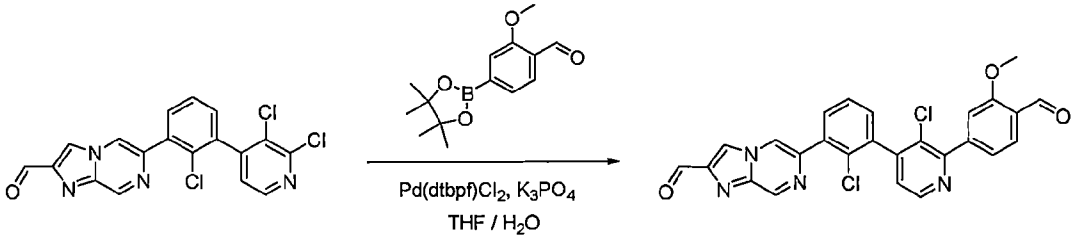
粗產物用於接下來的步驟中而無需進一步純化。

(c) 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-甲醛



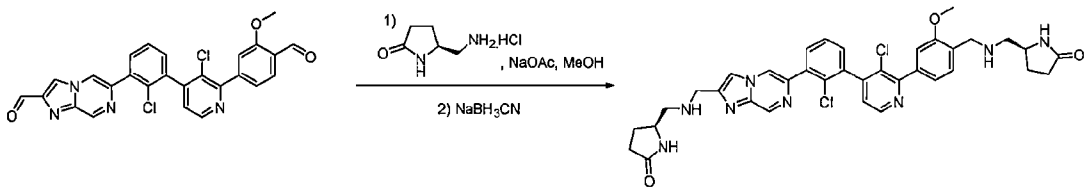
【1264】 向 6-溴咪唑并[1,2-a]吡啡-2-甲醛（250 mg, 1.11 mmol）和 2,3-二氯-4-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)吡啶（實施例 542, 步驟(b)）（595 mg, 1.55 mmol）在 1,4-二氧六環/水（5:1, 12 mL）中的混合物加入碳酸鉀（459 mg, 3.32 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物，然後在 N_2 下於 110°C 下將混合物攪拌 1 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過正相 SiO_2 層析法（0-60 %乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-甲醛（200 mg, 44%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.17 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H).

(d) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-甲醛



【1265】 向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(150 mg, 0.37 mmol)和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（參見實施例 77, 步驟(a)） (195 mg, 0.74 mmol）在 THF/水（5:1, 6 mL）中的混合物加入磷酸鉀（237 mg, 1.11 mmol）和[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（24.2 mg, 0.04 mmol），然後在 N_2 下於 80°C 下將混合物攪拌 1 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過製備 TLC（SiO_2, 石油醚:乙酸乙酯 = 1:3）純化殘留物以提供呈黃色固體的 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛（80 mg, 42%產率）。MS: *m/z* 實測值 503 $[M+H]^+$.

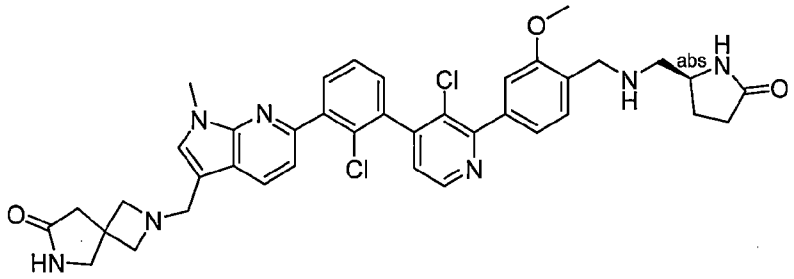
(e) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【1266】 向 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛（75 mg, 149 μmol）、(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸化物（89.8 mg, 596 μmol）在甲醇（5 mL）中的混合物加入乙酸鈉（73.3 mg, 894 μmol），然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 3 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（46.8 mg, 745 μmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（15.1 mg, 13%產率）。MS: *m/z* 實測值 699 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.10 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_6): δ 9.05 (s,

1H), 8.78 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.31 (brs, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 2H), 4.29-4.13 (m, 4H), 4.01-4.00 (m, 4H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 6H), 1.89-1.84 (m, 2H).

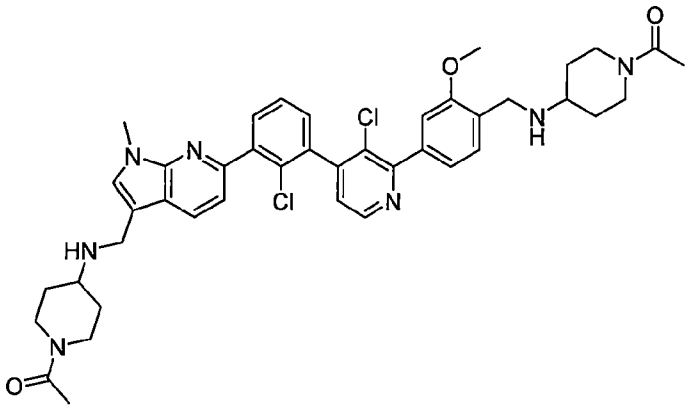
實施例 549: (S)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (219)



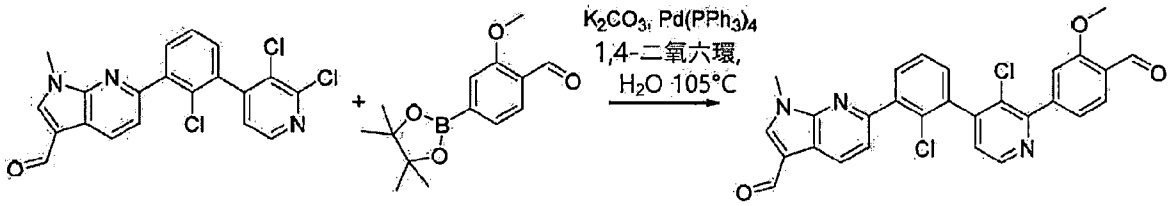
【1267】 由(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（60 mg, 0.08 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（21 mg, 0.17 mmol）的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的 (S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯，MS: m/z 實測值 824.3 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的(S)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。經過兩個步驟產率為 67%。LCMS: m/z 實測值 724.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.61 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (dd, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.23 (d, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.23 – 4.11 (m, 2H), 4.01 – 3.95 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s,

4H), 3.62 (s, 2H), 3.08 – 2.95 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.42 – 2.28 (m, 3H), 1.94 – 1.80 (m, 1H).

實施例 550: 1-(4-((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (246)

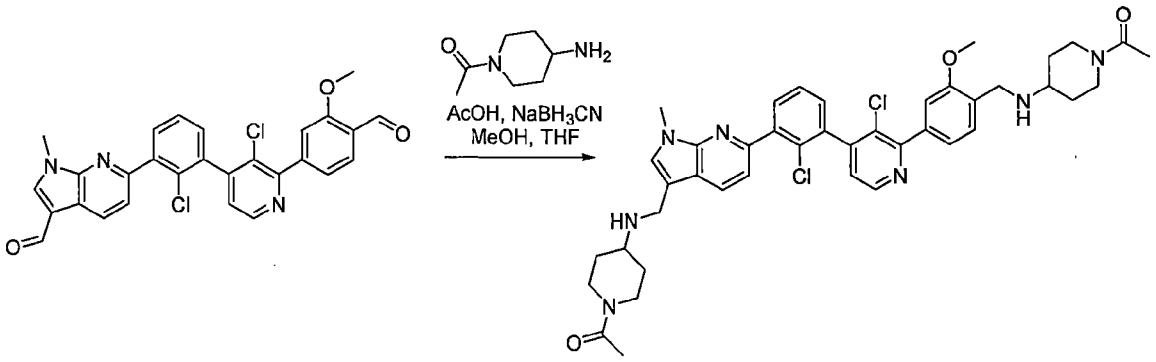


(a) 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛



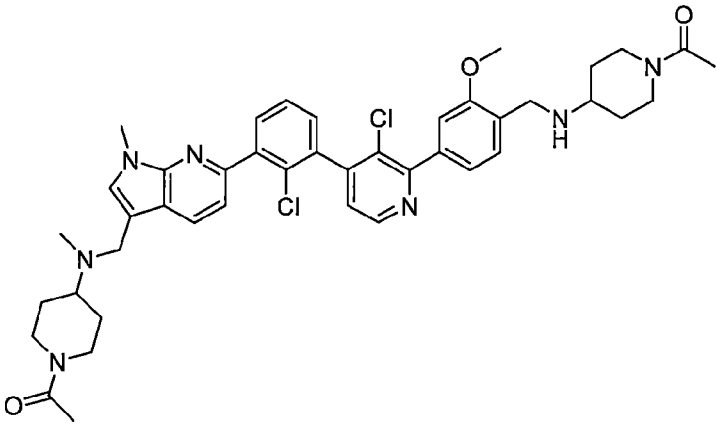
【1268】 向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（100 mg, 0.24 mmol）、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（63 mg, 0.24 mmol）和碳酸鉀(100 mg, 0.72 mmol）在脫氣 1,4-二氧六環/水（6:1）中的混合物加入四(三苯基膦)鈀(0)（28 mg, 0.02 mmol）並在 105℃下將混合物攪拌 30 分鐘。加入水並將混合物萃取到 EtOAc 中三次。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並在矽膠柱上純化以提供 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（60 mg, 48%）。LCMS: m/z 實測值 516.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.01 min (方法 B).

(b) 1-(4-((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮

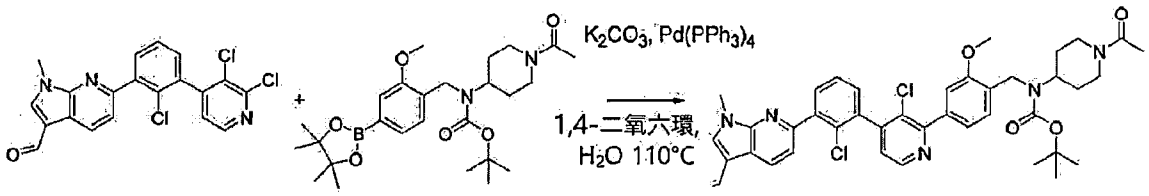


【1269】 按照還原胺化程序 A，由 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（40 mg, 0.08 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（44 mg, 0.31 mmol）將 1-(4-((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。76%產率。LCMS: m/z 實測值 768.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.74 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.25 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 4.65 (d, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.06 (d, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.44 – 3.37 (m, 2H), 3.25 – 3.11 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.29 – 2.15 (m, 4H), 2.13 (s, 6H), 1.69 – 1.42 (m, 4H).

實施例 551: 1-(4-((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (264)



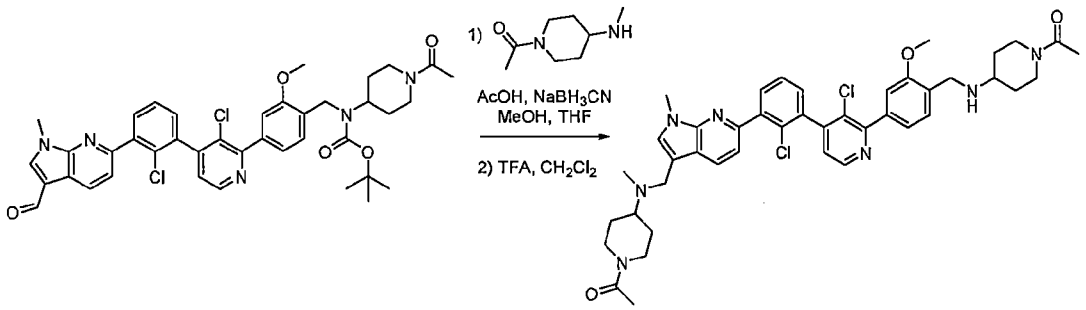
(a) (1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯



【1270】 向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（140 mg, 0.34 mmol）、(1-乙醯基哌啶-4-基)(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸三級丁酯（164 mg, 0.34 mmol）和碳酸鉀（139 mg, 1.01 mmol）在脫氣 1,4-二氧六環/水（6:1）中的混合物加入四(三苯基膦)鈀(0)（39 mg, 0.03 mmol）並在 110℃下將混合物攪拌 30 分鐘。加入水並將混合物萃取到 EtOAc 中三次。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並在矽膠柱上用二氯甲烷中的 2% MeOH 作為洗脫液純化以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（130 mg, 52%）。LCMS: m/z 實測值 742.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.05 min (方法 B).

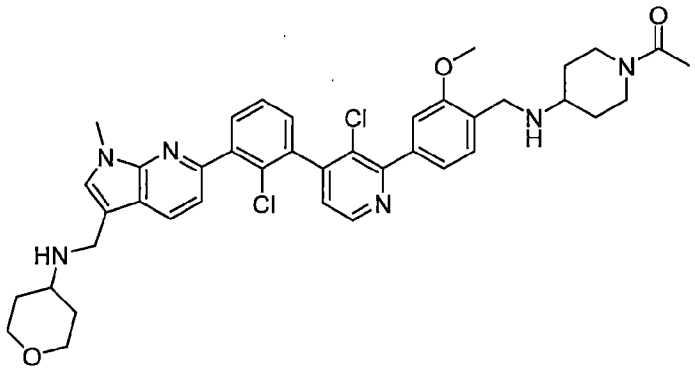
(b) 1-(4-((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基

苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮

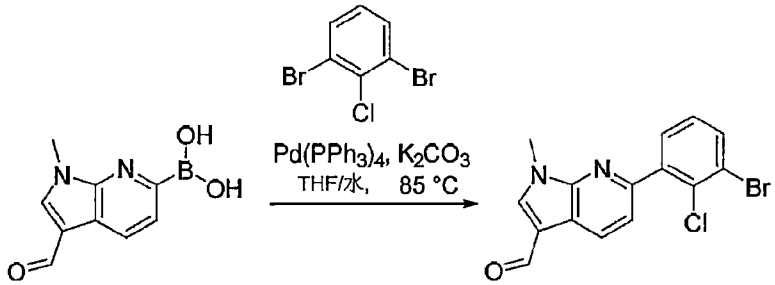


【1271】 由(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯 (100 mg, 0.13 mmol) 和 1-[4-(甲胺基)-1-哌啶基]乙烷酮 (42 mg, 0.27 mmol) 的還原胺化程序 B 提供作為粗物質的(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯，MS: m/z 實測值 882.4 $[M+H]^+$，其通過一般 Boc 脫保護程序脫保護並純化以提供作為甲酸鹽的 1-(4-((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。經過兩個步驟產率為 28%。LCMS: m/z 實測值 782.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.74 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 – 8.64 (m, 1H), 8.52 – 8.39 (m, 2H), 8.23 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 3H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 4.71 – 4.60 (m, 2H), 4.38 – 4.24 (m, 3H), 4.20 – 3.78 (m, 9H), 3.48 – 3.31 (m, 2H), 3.27 – 3.07 (m, 2H), 2.79 – 2.53 (m, 5H), 2.36 – 2.03 (m, 10H), 1.88 – 1.40 (m, 4H).

實施例 552: 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (556)

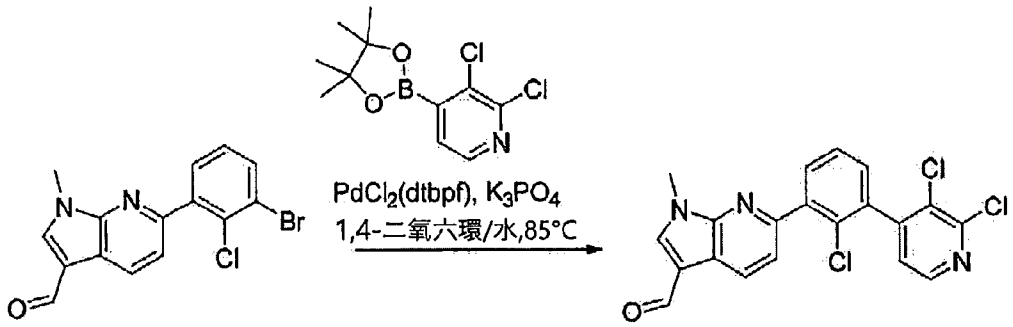


(a)　6-(3-溴-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛



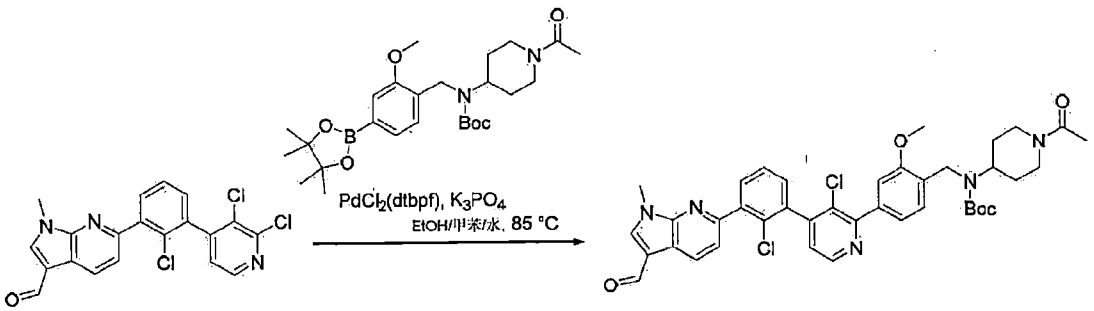
【1272】 在 N_2 下向(3-甲醯基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)硼酸（9.40 g, 46.1 mmol）和 1,3-二溴-2-氯苯（18.70 g, 69.1 mmol）在 THF/H_2O（5/1, 120 mL）中的混合物一次性加入四(三苯基膦)鈀(0)（5.32 g, 4.61 mmol）和碳酸鉀（19.10 g, 138 mmol）。在 85°C 下將混合物攪拌 3 小時。向混合物中加入飽和水性鹽水溶液（100 mL）。用乙酸乙酯（300 mL）萃取混合物。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供 6-(3-溴-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（6.10 g, 38%產率）。

(b) 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛



【1273】 在 N_2 下向 6-(3-溴-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（4.10 g, 11.3 mmol）和 2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2 -基)吡啶（3.86 g, 14.1 mmol）在 1,4-二氧六環/H_2O（5/1, 48 mL）中的混合物一次性加入磷酸鉀（7.47 g, 35.2 mmol）和[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（764 mg, 1.17 mmol）。在 85°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物與 540 mg 規模的另一批料合併。加入水（30 mL），並用乙酸乙酯（130 mL）萃取混合物。將有機層濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-10%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（2.20 g, 40%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 9.94 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 3.95 (s, 3H).

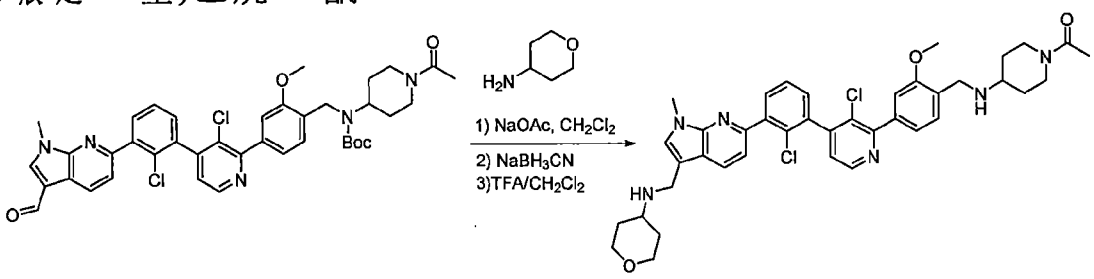
(c) (1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯



【1274】 在 N_2 下向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-

1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（400 mg, 0.96 mmol）和(1-乙醯基哌啶-4-基)(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸三級丁酯（563 mg, 1.15 mmol）在 EtOH/甲苯/H_2O（2/2/1, 5 mL）中的混合物一次性加入磷酸鉀（408 mg, 1.92 mmol）和[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（63 mg, 0.10 mmol）。在 85°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物與 200 mg 的另一批料合併。加入水（20 mL）並用乙酸乙酯（100 mL）萃取混合物。在真空下濃縮有機層。通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物兩次以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（340 mg, 63%純度）。MS: m/z 實測值 742 $[M+H]^+$.

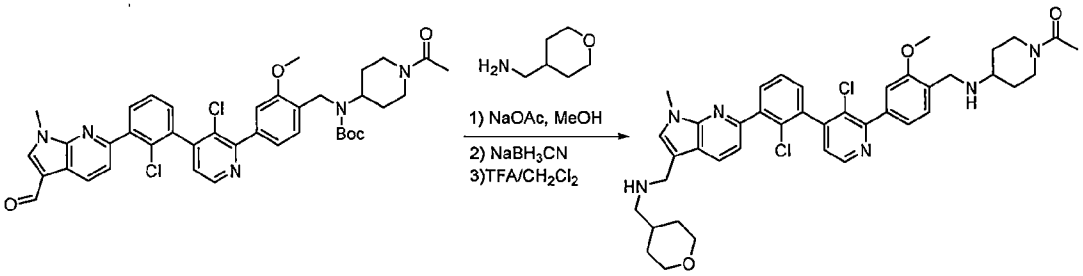
(d) 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1275】 按照由(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（75 mg, 0.10 mmol）和四氫-2H-哌喃-4-胺（31 mg, 0.30 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。18%產率。LCMS: m/z 實測值 727.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.86 min，(方法 A); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.68 (d, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.74 (dd,

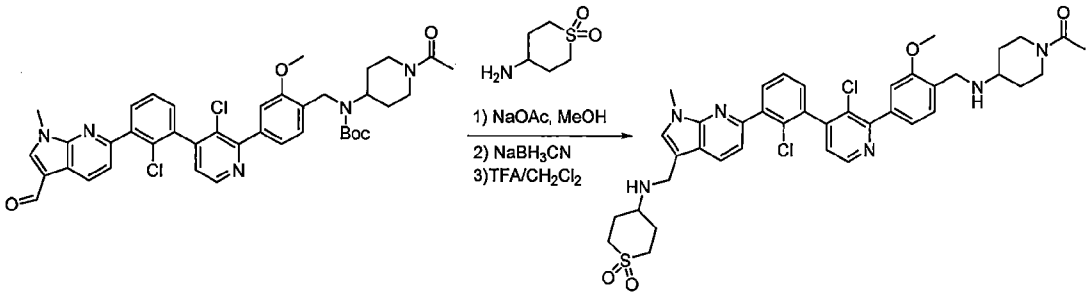
1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.09-4.02 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.51 – 3.45 (m, 3H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 2.71 – 2.68 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 7H), 1.72 – 1.67 (m, 1H), 1.57 – 1.44 (m, 2H).

實施例 553: 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (557)



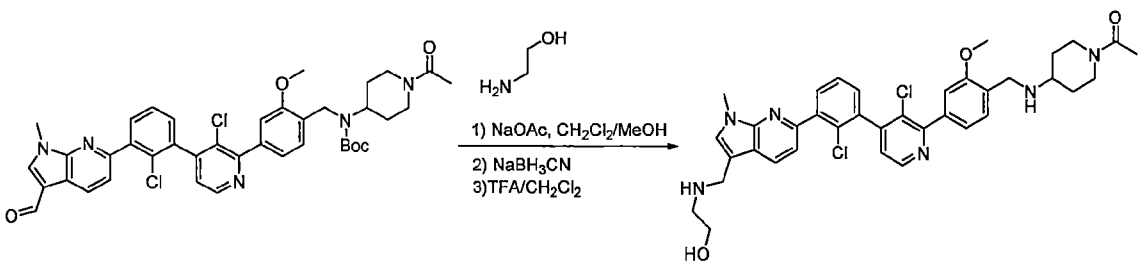
【1276】 按照由(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 552, 步驟(c)）（75 mg, 0.10 mmol）和（四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺（35 mg, 0.20 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。6%產率。LCMS: m/z 實測值 742.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.90 min，(方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (d, 1H), 8.52 (br s, 2H), 8.27 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.53-7.47 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.60 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.08 – 4.03 (m, 1H), 3.98 (d, 7H), 3.50 – 3.41 (m, 3H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 2.98 (d, 2H), 2.74 – 2.68 (m, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 5H), 2.00 – 1.98 (m, 1H), 1.72 (d, 2H), 1.47 – 1.32 (m, 2H).

實施例 554: 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (558)



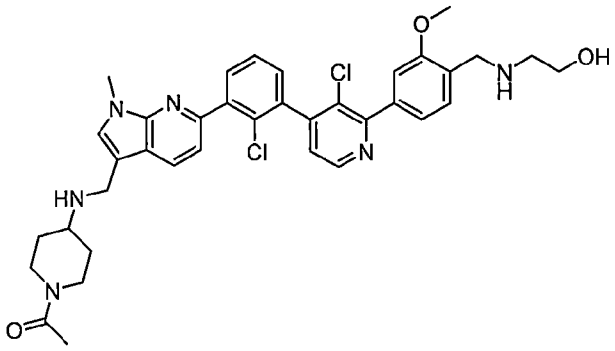
【1277】 按照由(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 552, 步驟(c)）（75 mg, 0.10 mmol）和 1,1-二氧化 4-胺基四氫-2H-噻哌喃鹽酸化物（28 mg, 0.15 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。16%產率。LCMS: m/z 實測值 775.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.74 min (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (d, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 4.68 – 4.65 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.11 – 4.06 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.50 (t, 1H), 3.25 – 3.19 (m, 3H), 3.16 – 3.07 (m, 4H), 2.74 – 2.67 (m, 1H), 2.38 – 2.33 (m, 2H), 2.23 – 2.10 (m, 7H).

實施例 555: 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (559)



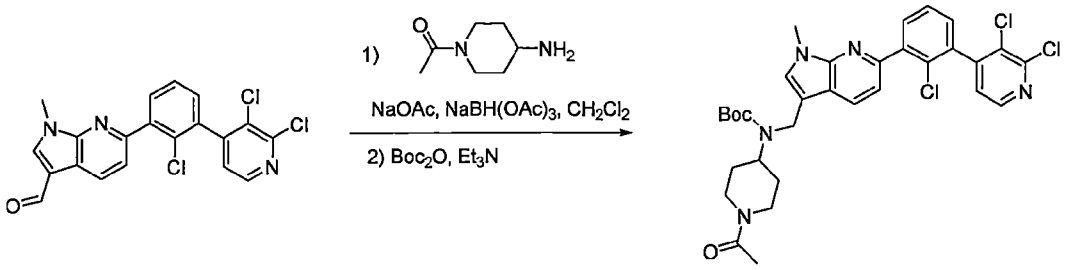
【1278】 按照由(1-乙醯基哌啶-4-基)(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 552, 步驟(c)）（75 mg, 0.10 mmol）和 2-胺基乙烷-1-醇 (12 mg, 0.20 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。10%產率。LCMS: m/z 實測值 688.9 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.65 min (方法 A); ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.88 (d, 1H), 8.52 (br s, 2H), 8.27 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.65 – 4.60 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.07 – 4.05 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 3.24 – 3.15 (m, 4H), 2.75 – 2.68 (m, 1H), 2.23 – 2.19 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.60 – 1.58 (m, 1H), 1.50 – 1.46 (m, 1H).

實施例 556: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (560)



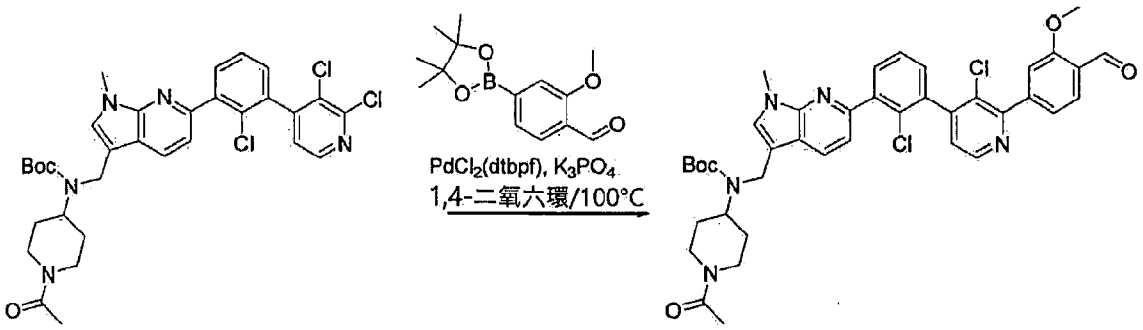
(a) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲

基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



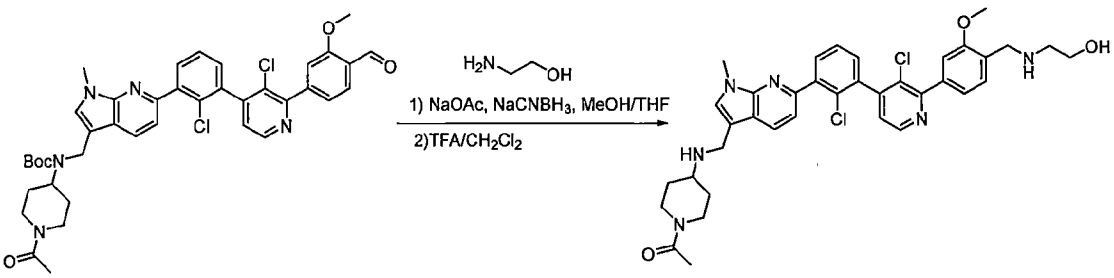
【1279】 在 N_2 下向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（0.30 g, 0.72 mmol）和 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷酮（0.13 g, 0.94 mmol）在 CH_2Cl_2（40 mL）中的混合物一次性加入乙酸鈉（0.18 g, 2.16 mmol）和三乙醯氧基硼氫化鈉（0.46 g, 2.16 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 6 小時。在 N_2 下向以上溶液中一次性加入二碳酸二三級丁酯（0.47 g, 2.16 mmol）和三乙胺（1.00 ml, 0.72 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。向混合物中加入水（20 mL）。用 CH_2Cl_2（100 mL）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 50 mL）洗滌有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.80 g）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.29 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 4.42 – 4.39 (m, 2H), 3.89 – 3.83 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 – 3.61 (m, 4H), 2.42 – 2.36 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

(b)(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



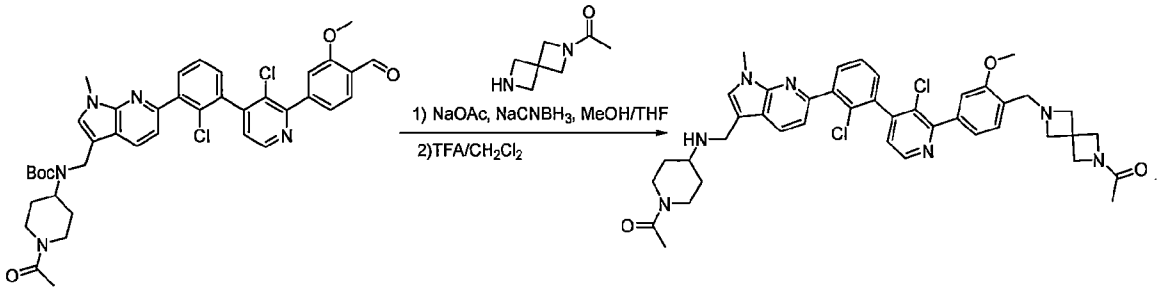
【1280】 在 N_2 下向(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.79 g, 1.23 mmol）和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（0.39 g, 1.47 mmol）在 1,4-二氧六環/H_2O（10:1, 22 mL）中的混合物一次性加入[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（0.06 g, 0.09 mmol）和磷酸鉀（0.78 g, 3.69 mmol）。在 100°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物與 50 mg 規模的另一批料合併。將混合物濃縮。向殘留物中加入水（50 mL）和飽和水性鹽水溶液（50 mL）。用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 100 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（20-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.38 g, 35%產率）。MS: m/z 實測值 742.3 $[M+H]^+$.

(c) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1281】 按照由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（120 mg, 0.16 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)丙烷-1-酮（30 mg, 0.48 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。17%產率。LCMS: m/z 實測值 688.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.59 min (方法 A); ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.74 – 7.72 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 – 7.34 (m, 1H), 4.58 – 4.54 (m, 1H), 4.22 – 4.20 (m, 4H), 4.00 – 3.98 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (t, 2H), 3.21 – 3.13 (m, 1H), 3.08 – 3.05 (m, 3H), 2.75 – 2.69 (m, 5H), 1.50-1.37 (m, 2H).

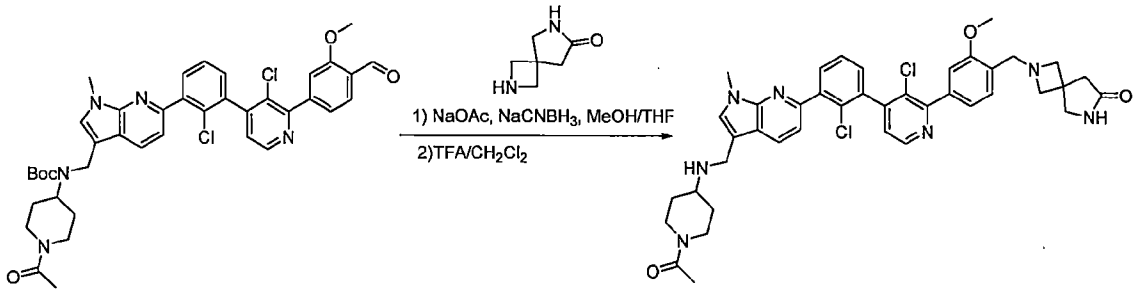
實施例 557: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (564)



【1282】 按照由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 556, 步驟(b)）（120 mg, 0.16 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮三氟乙酸酯（0.05 g, 0.19 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序來製備 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。16%產率。LCMS: m/z 實測值 767.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.71 min，(方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 4H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 4.69 – 4.66 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.13 – 4.07 (m, 5H), 4.02 – 3.96 (m, 10H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.25 – 3.22 (m, 1H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.31 – 2.24 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.86 (m, 3H), 1.65 – 1.50 (m, 2H).

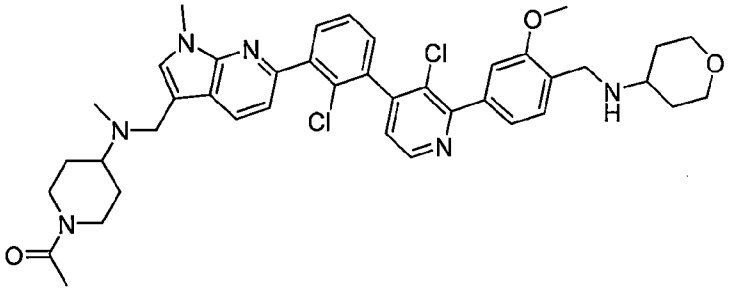
實施例 558: 2-(4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (579)



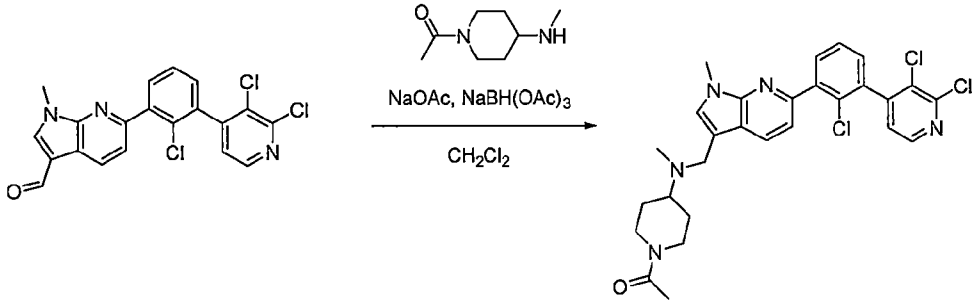
【1283】 按照由(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 556, 步驟(b)）（120 mg, 0.16 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮三氟乙酸酯（0.05 g, 0.16 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 2-(4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮製備成甲酸鹽。8%產率。LCMS: m/z 實測值 752.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.71 min (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.47 – 7.45 (m, 3H), 7.40 – 7.37 (m, 2H), 7.28 – 7.27 (m, 2H), 4.52 – 4.48 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 7H), 3.77 (s, 2H), 3.59

(s, 2H), 3.44 – 3.40 (m, 4H), 3.19 – 3.12 (m, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.74 – 2.68 (m, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.12 – 2.03 (m, 5H), 1.46 – 1.31 (m, 2H).

實施例 559: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (600)

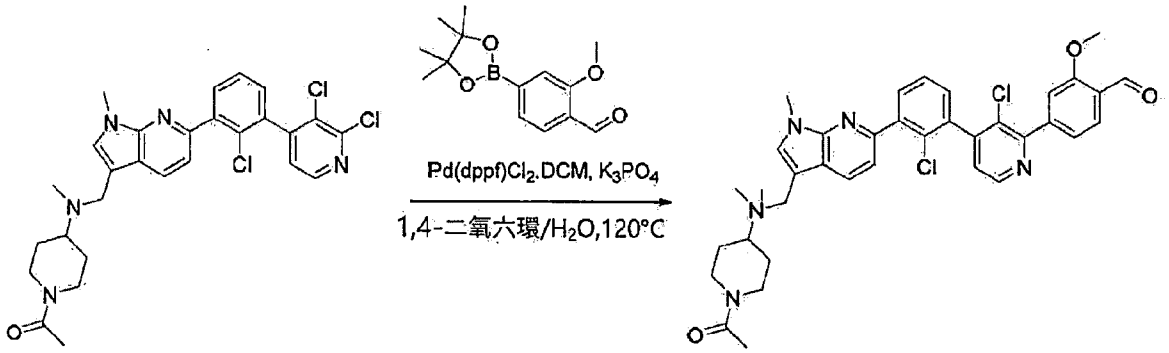


(a) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



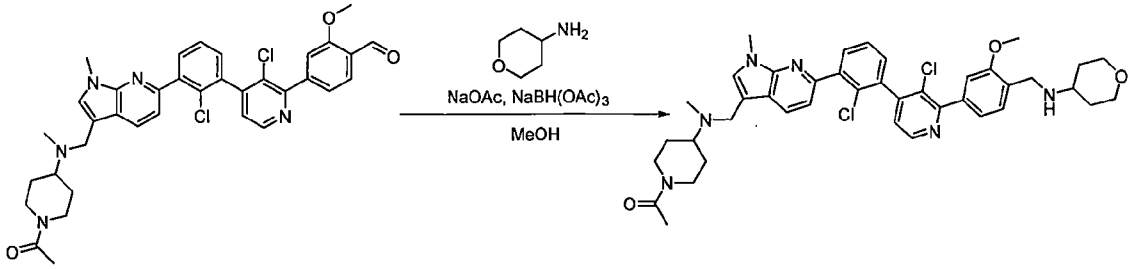
【1284】 向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（500 mg, 1.20 mmol）、1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（255 mg, 1.80 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中的混合物加入乙酸鈉（295 mg, 3.60 mmol）。在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1 小時。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（1.02 g, 4.80 mmol），並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（45-65% EtOAc/石油醚）純化所得的殘留物以提供 1-(4-(((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（780 mg）。MS: m/z 實測值 556.2 $[M+H]^+$.

(b) 4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛



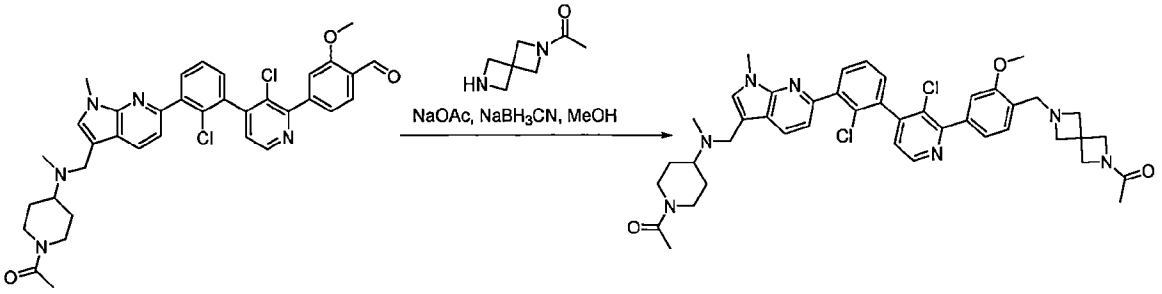
【1285】 向 1-(4-(((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（500 mg, 0.90 mmol）和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（352 mg, 1.35 mmol）在二氧六環/水（5:1, 18 mL）中的混合物加入碳酸鉀（372 mg, 2.69 mmol）和 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（73 mg, 0.09 mmol）。在 N_2 下於 120°下將混合物攪拌 4 小時。向混合物中加入水（10 mL）。用乙酸乙酯（3 x 10 mL）萃取混合物。用無水無水硫酸鈉乾燥合併的有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（47-55% MeOH/乙酸乙酯）純化所得的殘留物以提供 4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（350 mg, 50%產率）。MS: m/z 實測值 656 $[M+H]^+$。

(c) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1286】 向 4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（100 mg, 0.15 mmol）和四氫-2H-哌喃-4-胺（23 mg, 0.23 mmol）在 MeOH（1 mL）中的混合物加入乙酸鈉（37 mg, 0.46 mmol）。在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 5.5 小時。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（129 mg, 0.61 mmol），並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾，並濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化所得的殘留物以提供 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（54 mg, 44%產率）。LCMS: m/z 實測值 742.5 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.82 min (方法 A); ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 4H), 4.68 – 4.60 (m, 2H), 4.35 – 4.32 (m, 4H), 4.13 – 4.06 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 3.31 – 3.16 (m, 2H), 2.60 – 2.61 (m, 4H), 2.15 – 2.12 (m, 7H), 1.75 – 1.73 (m, 4H).

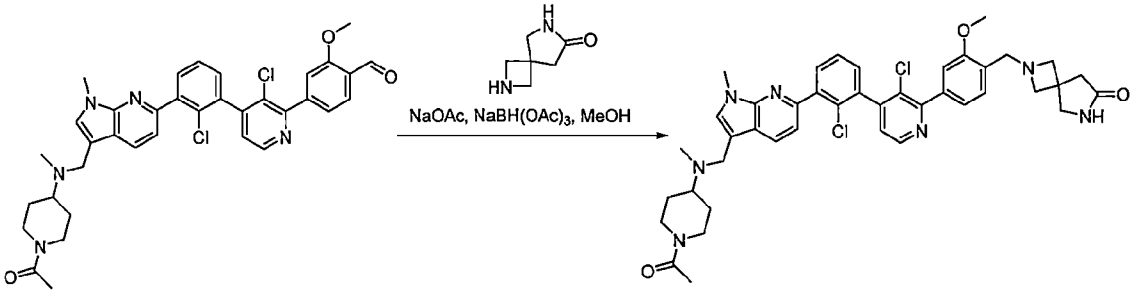
實施例 560: 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (601)



【1287】 按照由 4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（實施例 559, 步驟(b)）（100 mg, 0.15 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮三氟乙酸酯（58 mg, 0.23 mmol）

的還原胺化程序 B，之後通過逆相 HPLC 純化，將 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備成甲酸鹽。28%產率。LCMS: m/z 實測值 780.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.70 min (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.75 – 7.72 (m, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 4H), 7.35 – 7.32 (m, 2H), 4.63 – 4.60 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.11 – 4.02 (m, 5H), 3.96 – 3.91 (m, 10H), 3.21 – 3.17 (m, 2H), 2.69 – 2.57 (m, 4H), 2.15 – 2.10 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.77 – 1.63 (m, 2H).

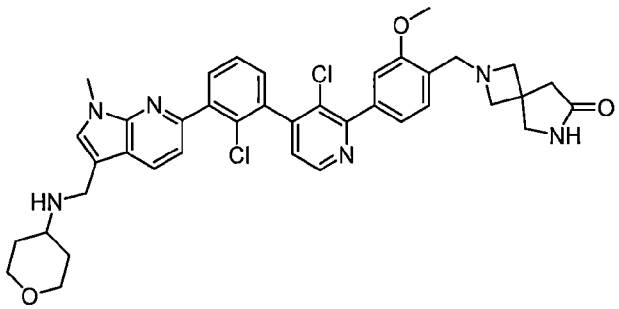
實施例 561: 2-(4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (603)



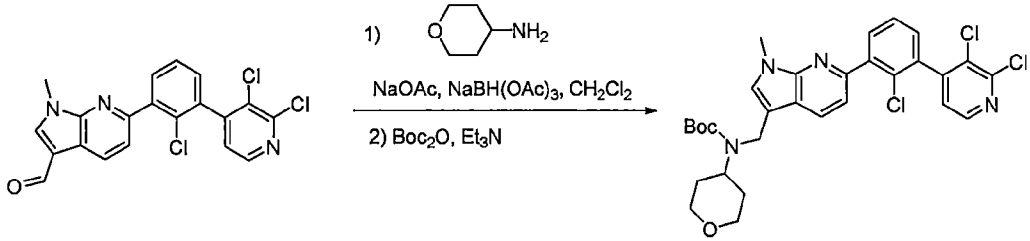
【1288】 向 4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（實施例 559, 步驟(b)）（100 mg, 0.15 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮三氟乙酸酯（183 mg, 0.76 mmol）在 MeOH（5 mL）中的混合物加入乙酸鈉（63 mg, 0.76 mol）。在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1.5 小時。向混合物中加入三乙醯氧基硼氫化鈉（161 mg, 0.76 mmol）。在 N_2 下於室溫下攪拌 0.5 小時後，將混合物濃縮。通過逆相 HPLC 純化所得的殘留物以提供作為甲酸鹽的 2-(4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷

-7-酮（30 mg, 23%產率）。LCMS: m/z 實測值 766.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.68 min (方法 A); ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 4H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 4.84 – 4.81 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.13 – 4.10 (m, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 10H), 3.68 (s, 2H), 3.19 – 3.15 (m, 1H), 2.73 – 2.65 (m, 6H), 2.16 (m, 5H), 1.84 – 1.68 (m, 2H).

實施例 562: 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (605)



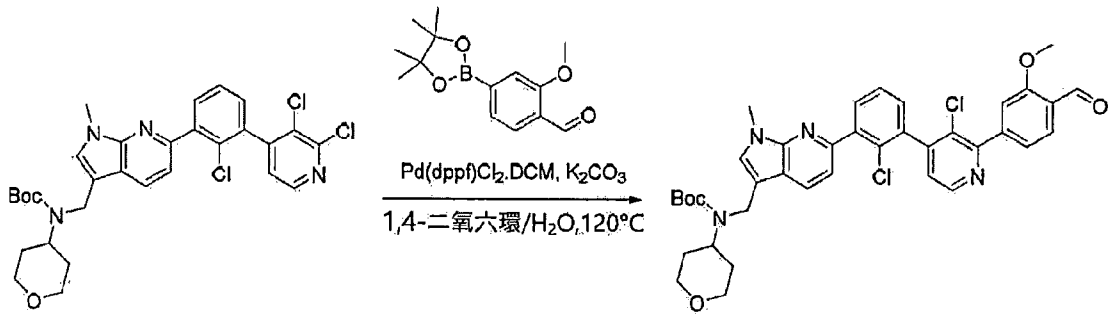
(a) ((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【1289】 向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（0.50 g, 1.20 mmol）和四氫哌喃-4-胺（0.60 g, 6.00 mmol）在 DCM/MeOH（1:1, 20 mL）中的混合物加入乙酸鈉（0.29 g, 3.60 mmol）和 4A 分子篩（0.10 g, 1.20 mmol）。在室溫下攪拌 12 小時後，加入氰基硼氫化鈉（1.51 g, 24.0 mmol）。在室溫下再攪拌 12 小時後，用 MeOH（5 mL）稀釋混合物。加入二碳酸二三級丁酯（1.57 g, 7.17 mmol）和三乙胺（0.73 g, 7.17 mmol）。在 N_2

下於室溫下攪拌 4 小時後，將混合物濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-30% EtOAc/石油醚）純化所得的殘留物以提供呈黃色固體的((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（0.55 g, 76%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.83 (s, 5H), 3.25 – 3.22 (m, 2H), 1.85 – 1.83 (m, 2H), 1.46 (m, 11H).

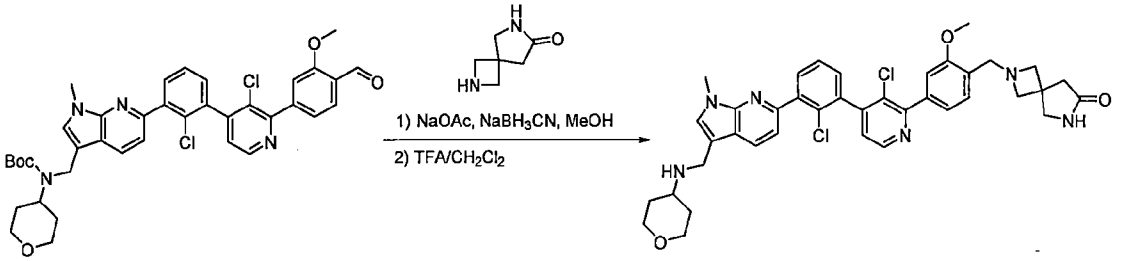
(b) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【1290】 向((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（500 mg, 0.83 mmol）和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（435 mg, 1.66 mmol）在二氧六環/H_2O（5:1, 12 mL）中的混合物加入 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（68 mg, 0.08 mmol）和碳酸鉀（344 mg, 2.49 mmol）。在 N_2 下於 120°下將混合物攪拌 12 小時。用水（20 mL）稀釋混合物並用 EtOAc（2 x 30 mL）萃取。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-75% EtOAc/石油醚）純化所得的殘留物以提供((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃

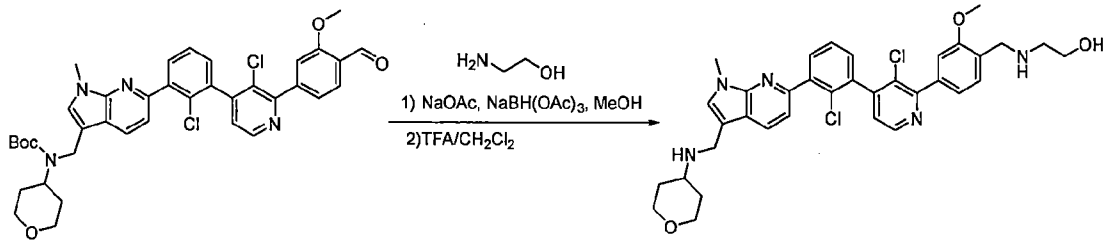
-4-基)胺基甲酸三級丁酯（514 mg, 80%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.44 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.84 – 7.82 (m, 1H), 7.76 – 7.73 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.54 – 7.52 (m, 3H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.09 – 4.03 (m, 1H), 3.83 – 3.81 (m, 4H), 3.63 – 3.60 (m, 6H), 3.28 – 3.22 (m, 2H), 1.85 – 1.79 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

(c) 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



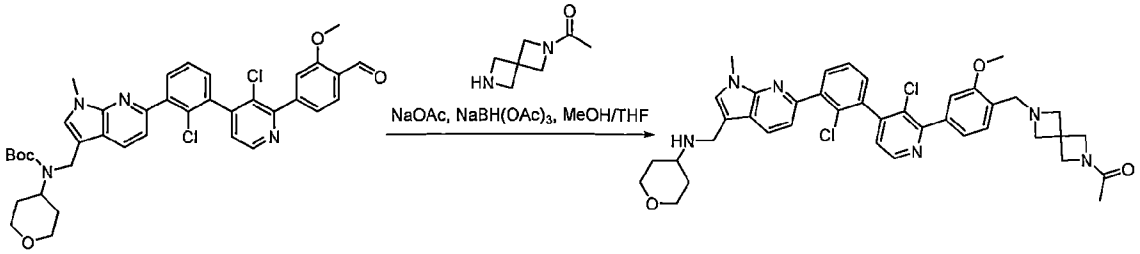
【1291】 按照由((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯(100 mg, 0.14 mmol)和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮三氟乙酸酯（171 mg, 0.71 mmol）的還原胺化程序 B，之後進行一般 Boc 脫保護程序，將 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮製備成甲酸鹽。43%產率。LCMS: m/z 實測值 711.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.72 min (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.73 – 7.72 (m, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.40 – 7.38 (m, 1H), 4.34 – 4.29 (m, 6H), 4.11 – 4.05 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.72 – 3.70 (m, 3H), 3.51 – 3.47 (m, 3H), 2.76 (d, 2H), 2.19 – 2.15 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H).

實施例 563: 2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙烷-1-醇 (606)



【1292】 向((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 562, 步驟(b)）（150 mg, 0.21 mol）和 2-胺基乙醇（39 mg, 0.64 mmol）在 MeOH（3 mL）中的混合物加入乙酸鈉（70.1 mg, 0.86 mmol）。在室溫下攪拌 2 小時後，向混合物中加入三乙醯氧基硼氫化鈉（181 mg, 0.86 mmol）。30 分鐘後，用 DCM（5 mL）稀釋混合物並加入三氟乙酸（2 mL）。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化所得的殘留物以提供作為甲酸鹽的 2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙烷-1-醇（17 mg, 12%產率）。LCMS: m/z 實測值 646.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.58 min，(方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.75 – 7.73 (dd, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.38 – 7.36 (dd, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.09 – 4.05 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 3.51 – 3.45 (m, 3H), 3.16 (t, 2H), 2.19 – 2.14 (m, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 2H).

實施例 564: 1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (609)

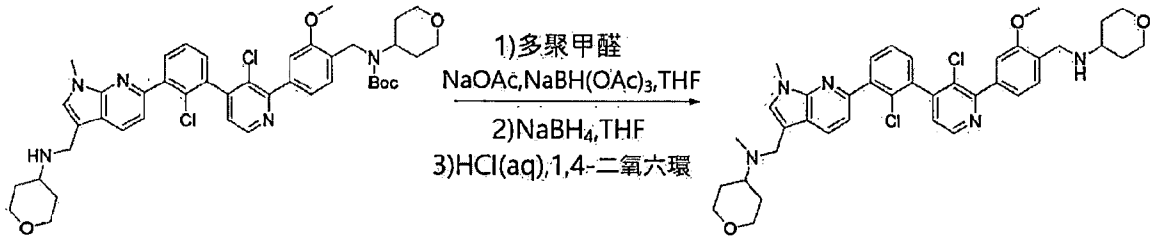


【1293】 向((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 562, 步驟(b)）（100 mg, 0.14 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮鹽酸化物（33 mg, 0.19 mmol）在 MeOH（3 mL）中的混合物加入乙酸鈉（47 mg, 0.57 mmol）。在室溫下攪拌 2.5 小時後，加入三乙醯氧基硼氫化鈉（121 mg, 0.57 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。加入水（20 mL），並用 EtOAc（2 x 30 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-50% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（107 mg, 91%產率）。MS: m/z 實測值 825.4 $[M+H]^+$.

【1294】 向((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（100 mg, 0.12 mmol）在 DCM（5 mL）中的混合物加入三氟乙酸（2 mL）。在室溫下攪拌 30 分鐘後，將混合物濃縮。通過逆相 HPLC 純化所得的殘留物以提供作為甲酸鹽的 1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（7.6 mg, 8%產率）。LCMS: m/z 實測值 725.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.80 min (方法 A); ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.75 – 7.72 (dd, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.51

– 7.47 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.13 – 4.05 (m, 4H), 3.96 – 3.91 (m, 8H), 3.77 (s, 4H), 3.52 – 3.41 (m, 3H), 2.16 – 2.13 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.77 – 1.67 (m, 2H).

實施例 565: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺 (635)

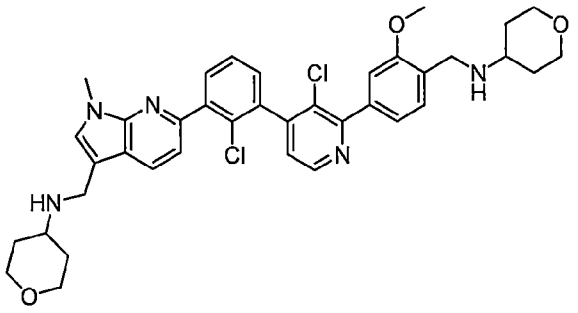


【1295】 在 N_2 下向 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 566, 步驟(d)）（0.50 g, 0.64 mmol）在 THF（5 mL）中的混合物一次性加入多聚甲醛（0.06 g, 1.91 mmol）和乙酸鈉（0.16 g, 1.91 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。在 N_2 下向混合物中一次性加入三乙醯氧基硼氫化鈉（0.54 g, 2.54 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾。濃縮濾液。通過正相 SiO_2 層析法（0-90% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供 0.45 g 的亞胺中間物。向 0.45 g 的亞胺中間物在 THF（5 mL）中的溶液加入硼氫化鈉（0.17 g, 4.5 mmol）。在 20°C 下將混合物攪拌 12 小時。加入水（3 mL）。通過逆相 HPLC 純化所得的混合物以提供呈白色固體的 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（45 mg, 10%產率）。MS: m/z 實測值 800.3 $[M+H]^+$.

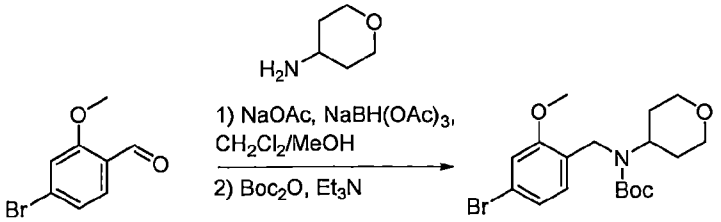
【1296】 向 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((甲基(四氫-2H-哌喃-

4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（40 mg, 0.05 mmol）在 1,4-二氧六環（1.5 mL）中的混合物一次性加入水性 HCl 溶液（12 M, 0.3 mL）。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。將混合物與 5 mg 規模的另一批料合併。通過逆相 HPLC 純化合並的混合物以提供呈白色固體的 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺（6 mg, 5%產率）。LCMS: m/z 實測值 700.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.94 min (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.38 – 4.29 (m, 4H), 4.12 – 4.06 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.53 – 3.40 (m, 6H), 2.72 – 2.59 (m, 3H), 2.13 – 2.04 (m, 4H), 1.86 – 1.64 (m, 4H).

實施例 566: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (563)



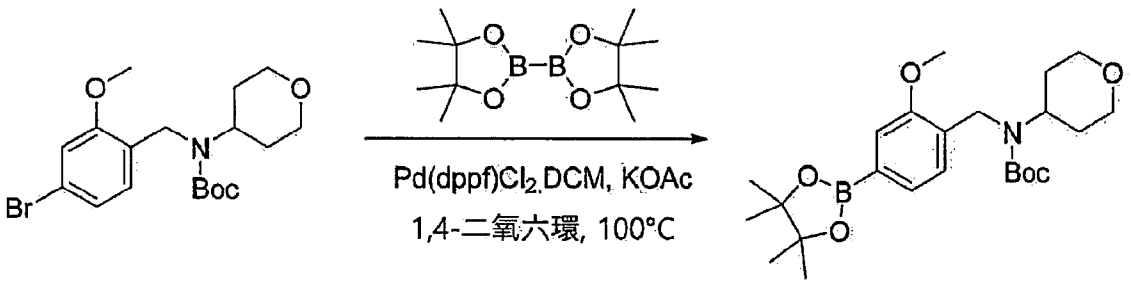
（a） 4-溴-2-甲氧基苄基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【1297】 在 N_2 下向 4-溴-2-甲氧基-苯甲醛（1.50 g, 6.98 mmol）

和四氫哌喃-4-胺（0.99 g, 9.77 mmol）在 MeOH/DCM（1:1, 16 mL）中的混合物一次性加入乙酸鈉（1.14 g, 14 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。在 N_2 下向混合物中一次性加入三乙醯氧基硼氫化鈉（4.44 g, 20.9 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。用 THF（20 mL）稀釋上面的溶液。在 N_2 下一次性加入二碳酸二三級丁酯（4.00 ml, 17.4 mmol）和三乙胺（0.97 ml, 6.96 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。向混合物中加入水（500 mL）。用乙酸乙酯（2 x 250 mL）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 200 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-10%乙酸乙酯/石油醚）純化所得的殘留物以提供作為無色油的 4-溴-2-甲氧基苄基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（1.8 g, 60%）。MS: m/z 實測值: 300 $[M-三級丁基]^+$.

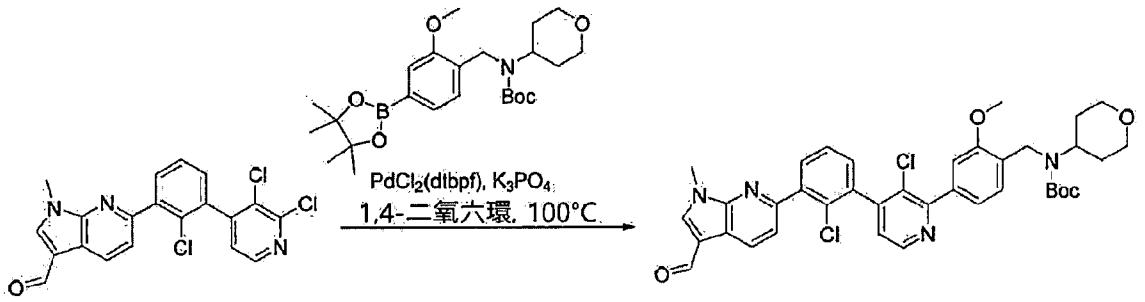
(b) 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【1298】 在 N_2 下向 4-溴-2-甲氧基苄基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（1.60 g, 4.00 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼烷（1.83 g, 7.19 mmol）在 1,4-二氧六環（15 mL）中的混合物一次性加入 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷絡合物（0.1 g, 0.12 mmol）和乙酸鉀（1.18 g, 12 mmol）。在 100°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-30%乙酸乙酯/石油醚）純化所得的殘留物以提供呈白色固體的 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（2.00 g, 87%產率）。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 7.30 (d, 1H), 7.17 (s,

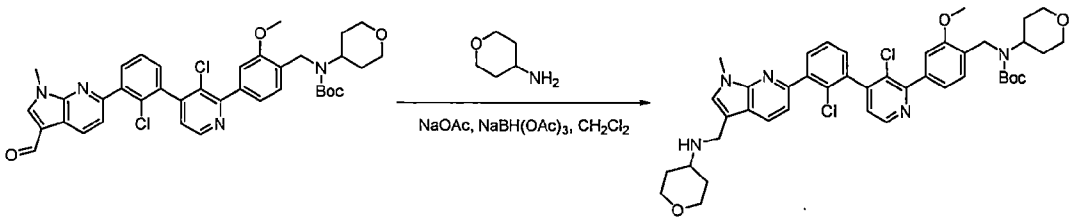
1H), 7.07 (d, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.86-3.82 (m, 6H), 3.38-3.28 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 4H), 1.27 – 1.17 (m, 21H).

(c)4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯



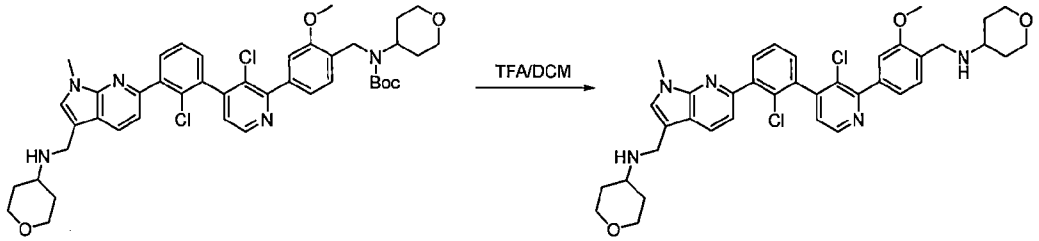
【1299】 在 N_2 下向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（0.15 g, 0.36 mmol）和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（0.29 g, 0.65 mmol）在 1,4-二氧六環/H_2O 混合物（4:1, 5 mL）中的混合物一次性加入[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（0.02 g, 0.04 mmol）和磷酸鉀（0.23 g, 1.08 mmol）。在 100°C 下將混合物攪拌 12 小時。向混合物中加入水（50 mL）。用乙酸乙酯（2 x 50 mL）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 25 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過製備 TLC（矽膠, 石油醚:乙酸乙酯 = 2:1）純化所得的殘留物以提供呈白色固體的 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（0.15 g, 55%產率）。MS: m/z 實測值 701 $[M+H]^+$.

(d) 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【1300】 在 N_2 下向 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（0.10 g, 0.14 mmol）和四氫-2H-哌喃-4-胺（0.03 g, 0.29 mmol）在 CH_2Cl_2（3 mL）中的混合物一次性加入乙酸鈉（0.04 g, 0.43 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。在 N_2 下向混合物中一次性加入三乙醯氧基硼氫化鈉（0.09 g, 0.43 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮以提供呈黃色油狀物的 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（0.12 g）。MS: m/z 實測值 786 $[M+H]^+$。

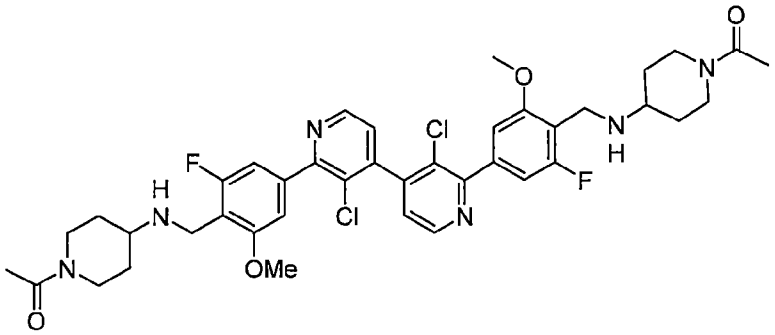
(e) N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺



【1301】 使 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯經歷一般 Boc 脫保護程序以提供 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺（9%產率）。LCMS: m/z 實測值 686.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.93 min (方法 A); ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-

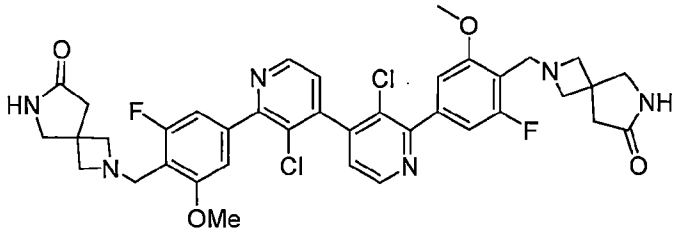
d_4): δ 8.79-8.73 (m, 3H), 8.35 – 8.25 (m, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.74 – 7.72 (m, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.58 – 7.34 (m, 5H), 4.41 – 4.17 (m, 3H), 3.96 – 3.85 (m, 8H), 3.37 (m, 3H), 3.32 (m, 6H), 2.08 – 1.99 (m, 4H), 1.66 – 1.52 (m, 4H).

實施例 567: 1,1'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(哌啶-4,1-二基))雙(乙烷-1-酮) (313)



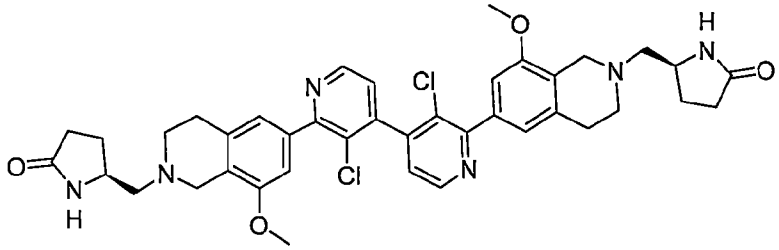
【1302】 以與關於實施例 132 描述的類似的方式，在步驟(b)中用 2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-苯甲醛代替 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-苯甲醛並在步驟(c)中用 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮來製備 1,1'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(哌啶-4,1-二基))雙(乙烷-1-酮）。獲得呈棕褐色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 781, 783 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.02 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.73 (d, 2H), 8.43 (s, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.00 (s, 8H), 3.34 (s, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.21 (t, 4H), 2.12 (s, 6H), 1.67 – 1.39 (m, 4H).

實施例 568: 2,2'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮) (323)



【1303】 以與關於**實施例 132** 描述的類似的方式，在步驟(b)中用 2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-苯甲醛代替 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-苯甲醛並在步驟(c)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮來製備 2,2'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮）。獲得呈棕褐色固體(甲酸鹽)的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 749, 751 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.91 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.75 – 8.68 (m, 2H), 8.38 (s, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 4.17 (s, 4H), 3.97 (s, 6H), 3.85 (s, 8H), 3.60 (s, 4H), 2.62 (s, 4H).

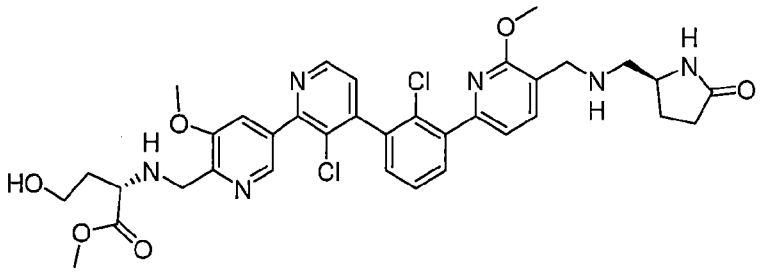
實施例 569: (5S,5'S)-5,5'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-6,2(1H)-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮) (266)



【1304】 以與關於實施例 132 描述的相同的方式，在步驟(b)中用(5S)-5-[[8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-甲基]吡咯啶-2-酮代替 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-苯甲醛來製備(5S,5'S)-5,5'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-6,2(1H)-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮）。獲得呈棕褐色固體（甲酸鹽）的產物。

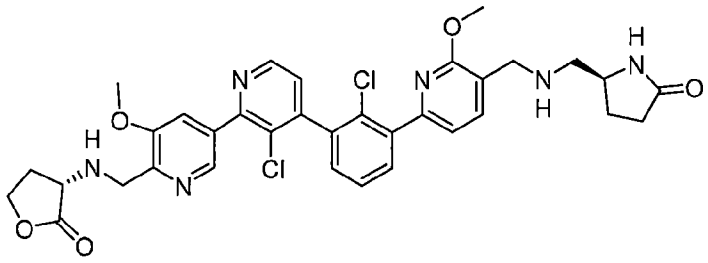
LC/MS: *m/z 實測值* 741, 743 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.98 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.05 (d, 4H), 4.03 (s, 2H), 3.87 (s, 8H), 3.75 (d, 2H), 3.62 (d, 2H), 2.97 (s, 4H), 2.92 – 2.57 (m, 8H), 2.32 (m, 6H).

實施例 570: ((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-L-高絲胺酸甲酯 (267)



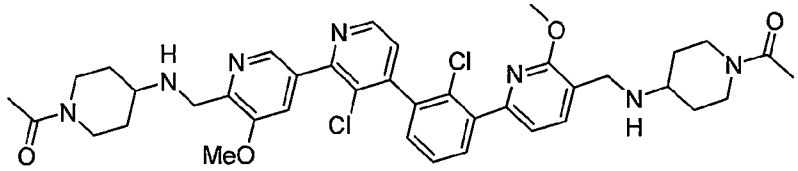
【1305】 以與關於實施例 45 描述的類似的方式，在步驟(d)中用 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-皮考啉醛代替 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛並在步驟(e)中用 L-高絲胺酸甲酯代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮來製備((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-L-高絲胺酸甲酯。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z* 實測值 709, 711 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.05 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.69 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.02 (d, 5H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (d, 3H), 3.79 – 3.55 (m, 5H), 2.76 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.08 – 1.69 (m, 3H).

實施例 571: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (268)

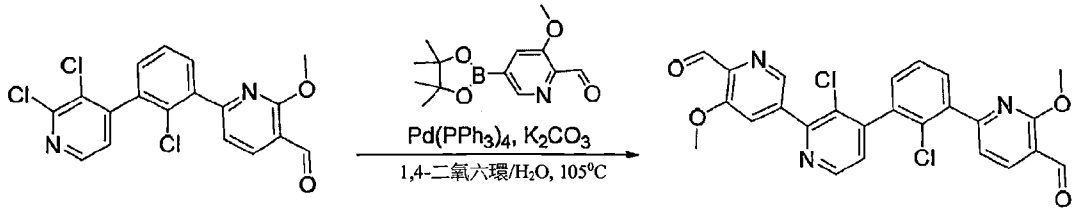


【1306】 以與關於實施例 45 描述的相同的方式，在步驟(d)中用 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-皮考啉醛代替 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛並在步驟(e)中用(S)-3-胺基二氫呋喃-2(3H)-酮代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮來製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z* 實測值 677, 679 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.07 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.69 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (s, 5H), 3.90 (s, 1H), 3.76 (t, 1H), 2.85 (d, 2H), 2.64 – 2.50 (m, 1H), 2.41 – 2.24 (m, 3H), 2.22 – 2.08 (m, 1H), 1.84 (s, 1H).

實施例 572: 1-(4-(((6-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (375)

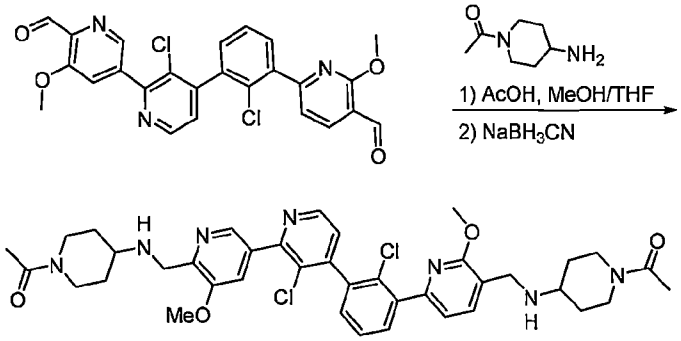


(a) 3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛



【1307】 將四(三苯基膦)鈀(0)（41 mg, 0.04 mmol）、碳酸鉀（74 mg, 0.53 mmol）、6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛(70 mg, 0.18 mmol)、和 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2-甲醛（70 mg, 0.27 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-50% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈淡黃色固體的 3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛（24 mg, 27 %產率）。MS: *m/z* 實測值 494, 496 M+H]$^+$.

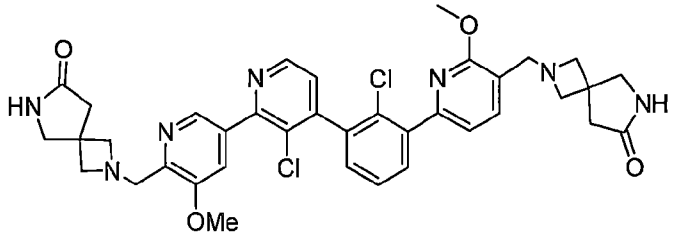
(b) 1-(4-(((6-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1308】 將 3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛（12 mg, 0.02 mmol）、乙酸（3 mg, 0.05 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮 (14 mg, 0.10 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（6 mg, 0.10 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪

拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((6-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（9 mg, 50 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 746, 748 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.07 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.72 – 8.68 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.59 (t, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.04 (d, 3H), 4.00 (t, 5H), 3.18 (t, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.12 (d, 11H), 1.50 (m, 4H).

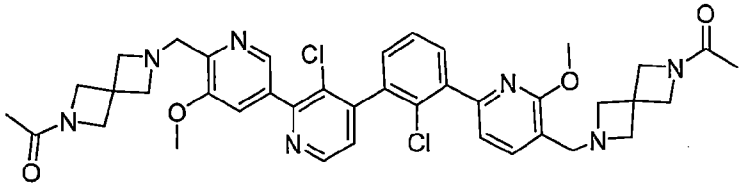
實施例 573: 2-((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (376)



【1309】 以與關於實施例 572 描述的類似的方式，在步驟(b)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)-乙烷酮製備 2-((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 714, 716 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.98 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.70 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.21 (s, 4H), 4.03 –

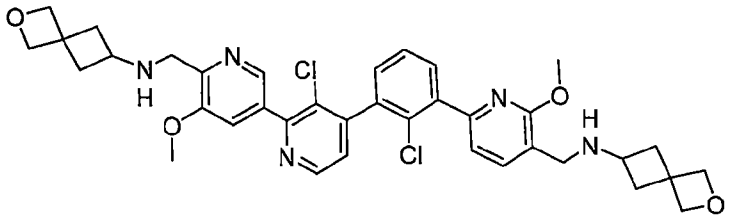
3.97 (m, 8H), 3.76 (s, 4H), 3.70 (d, 2H), 3.62 (d, 2H), 2.74 (d, 2H), 2.63 (d, 2H).

實施例 574: 1-(6-((6-(3-(6'-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (428)



【1310】 以與關於實施例 572 描述的類似的方式，在步驟(b)中用 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烯酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)-乙烷酮製備 1-(6-((6-(3-(6'-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮。獲得呈白色固體(甲酸鹽)的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 742, 744 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.09 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.70 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (t, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.01 (d, 3H), 3.98 (d, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (s, 4H), 1.85 (d, 6H).

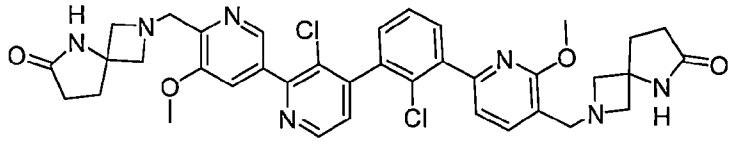
實施例 575: N-((4-(3-(5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺 (429)



【1311】 以與關於實施例 572 描述的類似的方式，在步驟(b)中用

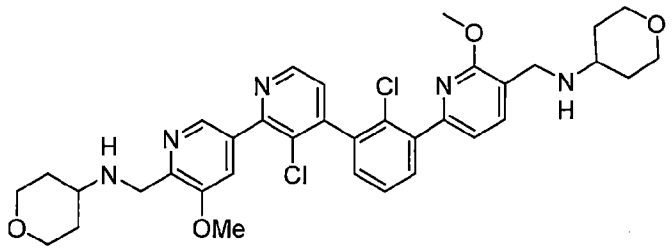
2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)-乙烷酮製備 N-((4-(3-(5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 688, 690 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.10 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.71 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.73 (d, 4H), 4.63 (d, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.09 – 4.03 (m, 5H), 3.99 (d, 3H), 3.79 – 3.64 (m, 1H), 3.58 (q, 1H), 2.69 (m, 4H), 2.41 (t, 2H), 2.33 (t, 2H).

實施例 576: 2-((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮 (430)



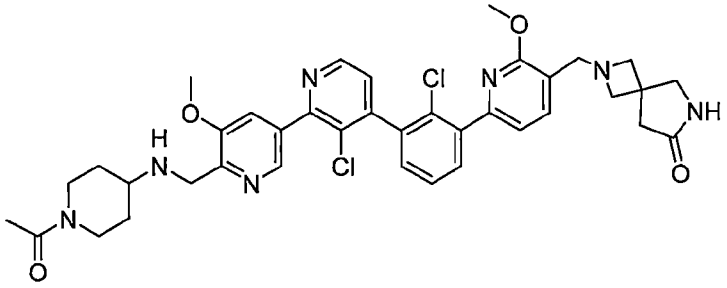
【1312】 以與關於實施例 572 描述的類似的方式，在步驟(b)中用 2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)-乙烷酮製備 2-((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 714, 716 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.03 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.69 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (t, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.10 (d, 2H), 4.03 – 3.96 (m, 6H), 3.93 (d, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.71 – 3.64 (m, 2H), 3.51 (d, 2H), 2.53 – 2.34 (m, 8H).

實施例 577: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (431)

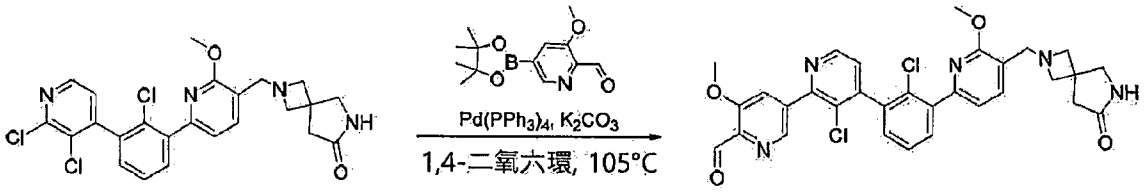


【1313】 以與關於實施例 572 描述的類似的方式，在步驟(b)中用四氫哌喃-4-胺代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)-乙烷酮製備 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 664, 666 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.10 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.70 (t, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.34 (d, 2H), 4.13 – 3.96 (m, 13H), 3.44 (t, 4H), 3.12 (s, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 4H), 1.76 – 1.53 (m, 4H).

實施例 578: 2-((6-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (547)

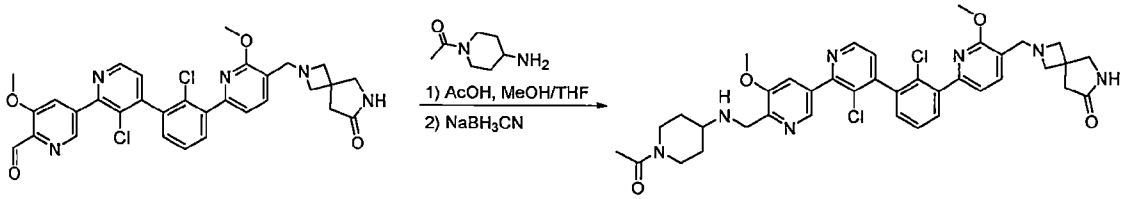


(a) 3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛



【1314】 將四(三苯基膦)鈀(0)（115 mg, 0.10 mmol）、碳酸鉀（205 mg, 1.49 mmol）、2-[[6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮（250 mg, 0.50 mmol）、和 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2-甲醛（170 mg, 0.65 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 8 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 15 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-10% DCM/MeOH）純化粗樣品以提供作為深黃色泡沫的 3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛（79 mg, 26 %產率）。MS: *m/z* 實測值 604, 606 $[M+H]^+$.

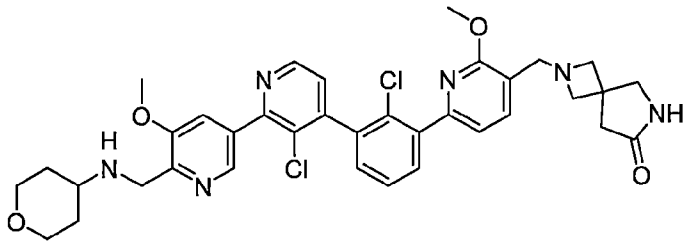
(b) 2-((6-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



【1315】 將 3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛（19 mg, 0.03 mmol）、乙酸（4 mg, 0.06 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（13 mg, 0.09 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（56 mg, 0.09 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈

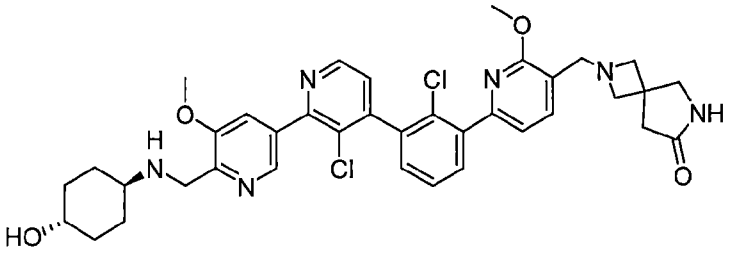
白色固體（甲酸鹽）的 2-((6-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（12 mg, 51 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 730, 732 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.00 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.71 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (dd, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.07 (d, 1H), 4.01 (s, 6H), 3.90 (s, 2H), 3.62 (d, 6H), 3.45 (s, 1H), 3.19 (t, 1H), 2.69 (t, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.24 (t, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.60 (dd, 2H).

實施例 579: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (548)



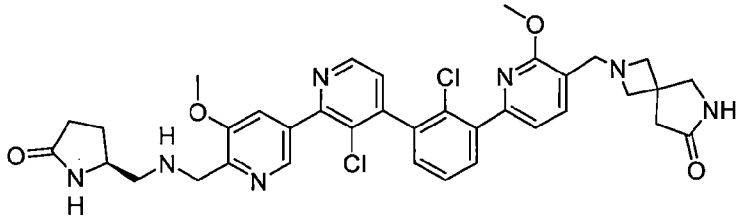
【1316】 以與關於實施例 578 描述的類似的方式，在步驟(b)中用四氫哌喃-4-胺代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烯酮製備 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 689, 691 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.03 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.72 – 8.68 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.05 (d, 2H), 4.00 (d, 6H), 3.78 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.48 (d, 6H), 3.43 (s, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.11 (d, 2H), 1.82 – 1.66 (m, 2H).

實施例 580: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (549)



【1317】 以與關於實施例 578 描述的類似的方式，在步驟(b)中用(1r,4r)-4-胺基環己烷-1-醇代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烯酮製備 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 703, 705 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.00 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.71 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.00 (d, 6H), 3.82 (s, 2H), 3.57 (d, 7H), 3.20 (s, 1H), 2.60 (d, 2H), 2.24 (d, 2H), 2.07 (d, 2H), 1.56 (q, 2H), 1.38 (t, 2H).

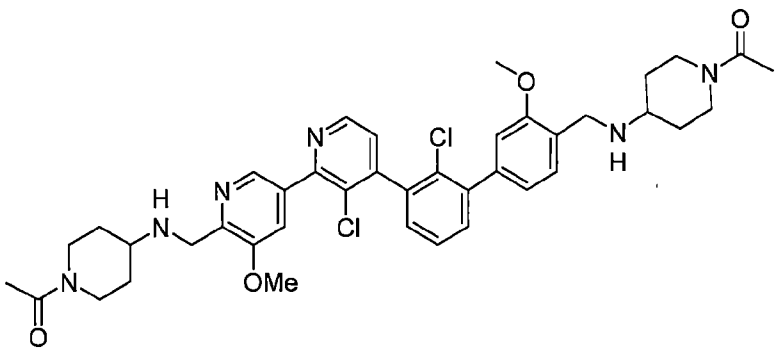
實施例 581: (S)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (550)



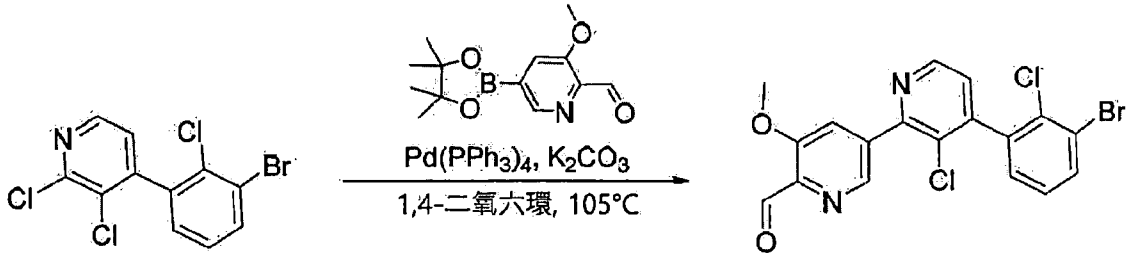
【1318】 以與關於實施例 578 描述的類似的方式，在步驟(b)中用(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烯酮製備(S)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)

胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 702, 704 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.98 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.70 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.02 (d, 4H), 3.99 (d, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.62 (d, 2H), 3.12 (q, 2H), 2.63 (d, 2H), 2.46 – 2.29 (m, 3H), 1.96 – 1.84 (m, 1H).

實施例 582: 1-(4-(((4-(4'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-2-氯-3'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (500)



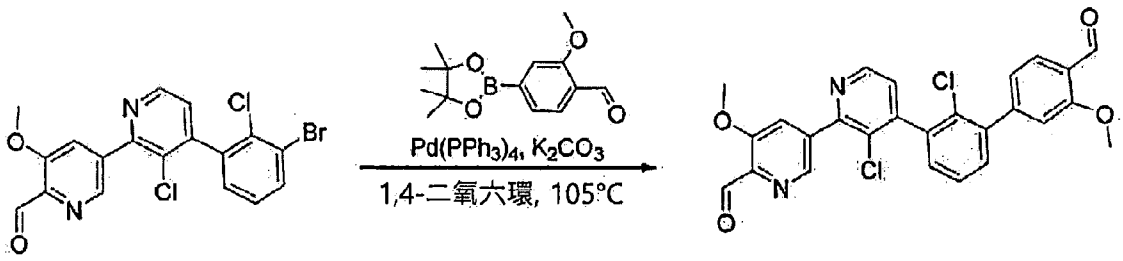
(a) 4-(3-溴-2-氯苯基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛



【1319】 將四(三苯基膦)鈀(0)（103 mg, 0.09 mmol）、碳酸鉀（184 mg, 1.33 mmol）、4-(3-溴-2-氯-苯基)-2,3-二氯-吡啶（150 mg, 0.44 mmol）、和 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2-甲醛（140 mg, 0.53 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 5 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用

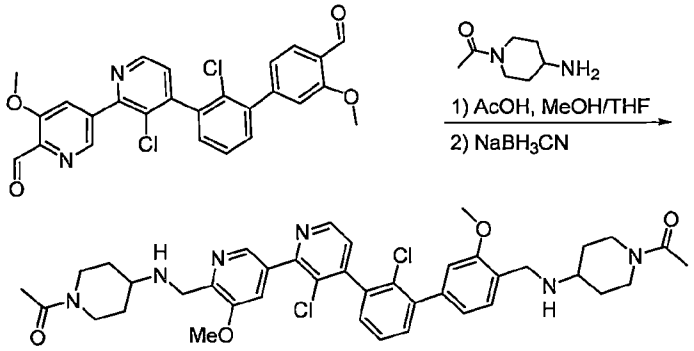
10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（5-100% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色油狀物的 4-(3-溴-2-氯苯基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛（62 mg, 32 %產率）。MS: *m/z* 實測值 438, 440 $[M+H]^+$.

(b) 3-氯-4-(2-氯-4'-甲醯基-3'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛



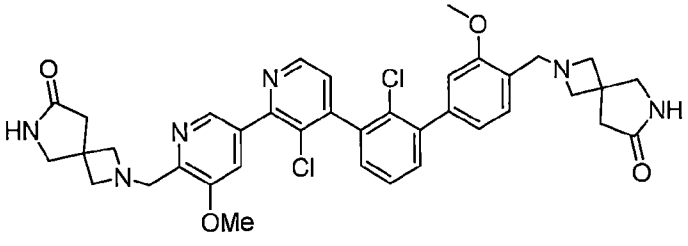
【1320】 將四(三苯基膦)鈀(0)（33 mg, 0.03 mmol）、碳酸鉀（59 mg, 0.42 mmol）、4-(3-溴-2-氯苯基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛（62 mg, 0.14 mmol）、和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（48 mg, 0.18 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 2 mL）中，然後在 105℃ 下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（10-100% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 3-氯-4-(2-氯-4'-甲醯基-3'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛（40 mg, 57 %產率）。MS: *m/z* 實測值 493, 495 $M+H]^+$。

(c) 1-(4-(((4-(4'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-2-氯-3'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



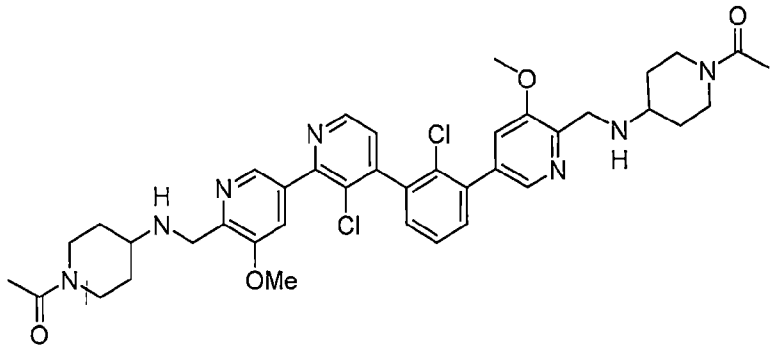
【1321】 將 3-氯-4-(2-氯-4'-甲醯基-3'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛（20 mg, 0.04 mmol）、乙酸（5 mg, 0.08 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（17 mg, 0.12 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（8 mg, 0.12 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體(甲酸鹽)的 1-(4-(((4-(4'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-2-氯-3'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（13 mg, 43 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 745, 747 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.09 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.69 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.98 (t, 5H), 3.93 (d, 3H), 3.21 – 2.99 (m, 4H), 2.69 (t, 2H), 2.11 (d, 10H), 1.58 – 1.30 (m, 4H).

實施例 583: 2-((3-氯-4-(2-氯-3'-甲氧基-4'-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (501)

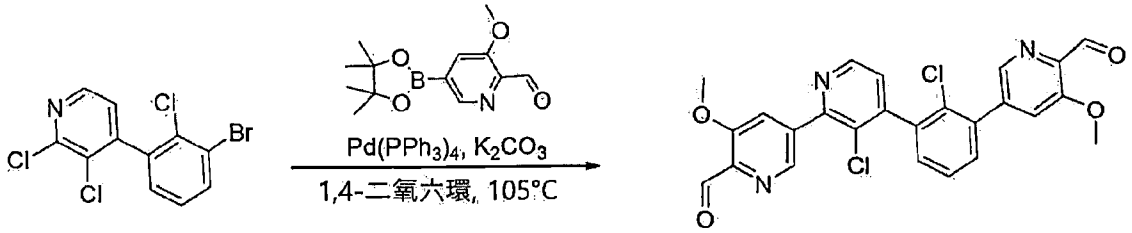


【1322】 以與關於實施例 582 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 3-氯-4-(2-氯-4'-甲醯基-3'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛並用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備 2-((3-氯-4-(2-氯-3'-甲氧基-4'-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 713, 715 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.02 min (方法 C).^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.68 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 – 8.40 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (d, 3H), 3.88 (d, 5H), 3.68 (s, 4H), 3.60 (d, 8H), 2.63 – 2.57 (m, 4H).

實施例 584: 1-(4-(((5-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (567)



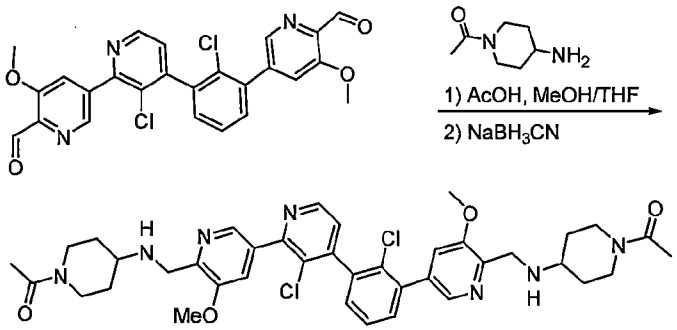
(a) 3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲醯基-5-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛



【1323】 將 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)

吡啶-2-甲醛（156 mg, 0.59 mmol）、四(三苯基膦)鈀(0)（55 mg, 0.05 mmol）、碳酸鉀（98 mg, 0.71 mmol）、和 4-(3-溴-2-氯-苯基)-2,3-二氯-吡啶（80 mg, 0.24 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 4 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（10-80% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈褐色油狀物的 3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲醯基-5-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛（96 mg, 82 %產率）。MS: *m/z* 實測值 494, 496 $[M+H]^+$.

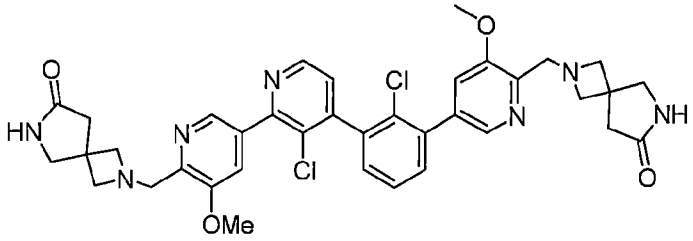
(b) 1-(4-(((5-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1324】 將 3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲醯基-5-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛（33 mg, 0.07 mmol）、乙酸（8 mg, 0.13 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（29 mg, 0.20 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（13 mg, 0.20 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((5-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（16 mg, 32 %產率）。MS: m/z 實測值 746, 748 $[M+H]^+$, 保留時間

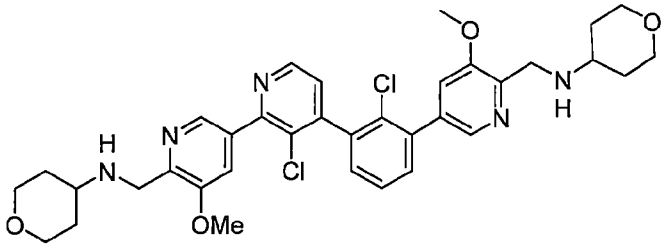
= 2.03 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.72 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, 3H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.43 (d, 4H), 4.07 (d, 2H), 3.99 (dd, 6H), 3.46 (d, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.23 (t, 4H), 2.13 (d, 6H), 1.73 – 1.45 (m, 4H).

實施例 585: 2-((3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-3-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (569)



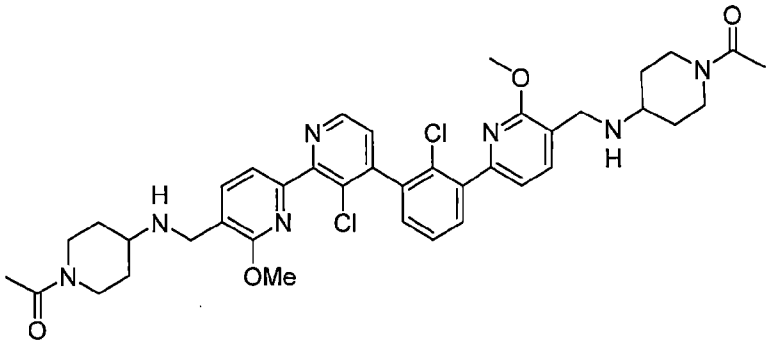
【1325】 以與關於實施例 **584** 描述的類似的方式，在步驟(b)中利用中間物 3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲醯基-5-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛，用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備 2-((3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-3-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 714, 716 [M+H]$^+$, 保留時間 = 1.94 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.71 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.24 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (dd, 3H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 4.53 (d, 4H), 4.21 (d, 8H), 3.97 (dd, 6H), 3.70 (s, 4H), 2.74 (d, 4H).

實施例 586: N-((5-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (570)

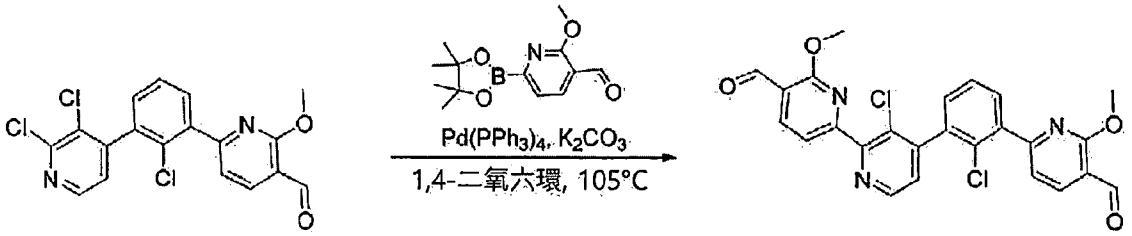


【1326】 以與關於實施例 584 描述的類似的方式，在步驟(b)中利用中間物 3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲醯基-5-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-甲醛並用四氫哌喃-4-胺代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烯酮來製備 N-((5-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 664, 666 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.07 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.73 – 8.69 (m, 1H), 8.53 – 8.49 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 4.40 – 4.31 (m, 4H), 4.07 – 4.01 (m, 4H), 3.99 (dd, 6H), 3.45 (t, 4H), 3.34 (s, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 4H), 1.79 – 1.63 (m, 4H).

實施例 587: 1-(4-(((6-(3-(5'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (627)

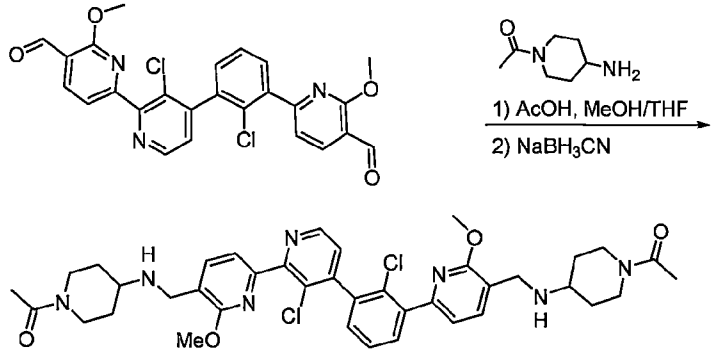


(a) 3'-氯-4'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-5-甲醛



【1327】 將四(三苯基膦)鈀(0)（117 mg, 0.10 mmol）、碳酸鉀（210 mg, 1.52 mmol）、6-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（200 mg, 0.51 mmol）、和 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-3-甲醛（201 mg, 0.76 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 10 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 20 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-50% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 3'-氯-4'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-5-甲醛（170 mg, 68 %產率）。MS: *m/z* 實測值 494, 496 $[M+H]^+$.

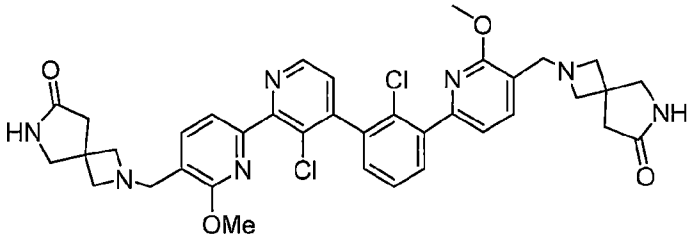
(b) 1-(4-(((6-(3-(5'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1328】 將 3'-氯-4'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-5-甲醛（20 mg, 0.04 mmol）、乙酸（5 mg, 0.08 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（17 mg, 0.12 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（8 mg, 0.12 mmol）並在 25℃下將所得的混合

物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((6-(3-(5'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-甲基)-胺基)-哌啶-1-基)乙烷-1-酮（21 mg, 71 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 746, 748 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.19 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 (d, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.18 (d, 4H), 4.06 (d, 8H), 3.19 (t, 4H), 2.70 (t, 2H), 2.20 (d, 4H), 2.12 (s, 6H), 1.64 – 1.38 (m, 4H).

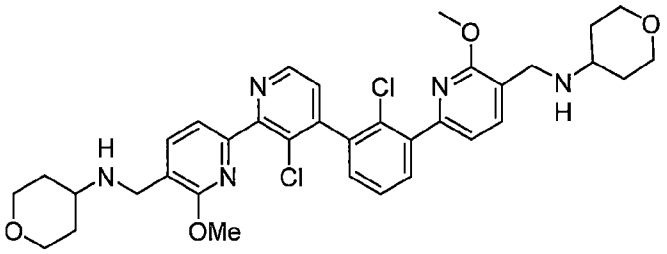
實施例 588: 2-((3'-氯-4'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (628)



【1329】 以與關於實施例 587 描述的類似的方式，在步驟(b)中利用中間物 3'-氯-4'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-5-甲醛並用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備 2-((3'-氯-4'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 714, 716 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.02 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 – 8.62 (m, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 4.09 (s, 4H), 4.03 (s, 6H), 3.85 (d, 8H), 3.63 (d, 4H), 2.65 (s,

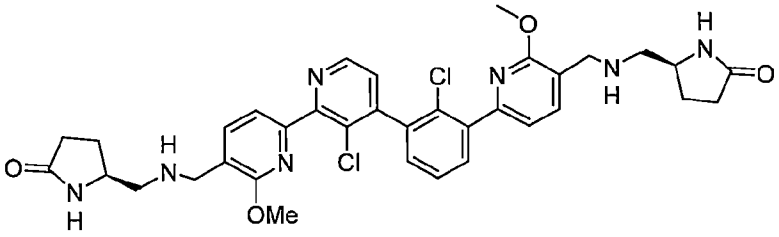
4H).

實施例 589: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (629)



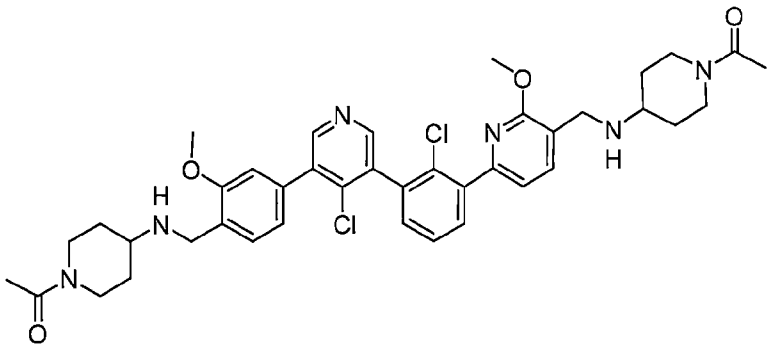
【1330】 以與關於實施例 587 描述的類似的方式，在步驟(b)中利用中間物 3'-氯-4'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-5-甲醛並用四氫哌喃-4-胺代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 664, 666 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.17 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 (dd, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 4H), 4.07 (d, 8H), 4.02 (s, 2H), 3.45 (t, 4H), 2.07 (d, 4H), 1.75 – 1.56 (m, 4H).

實施例 590: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (630)

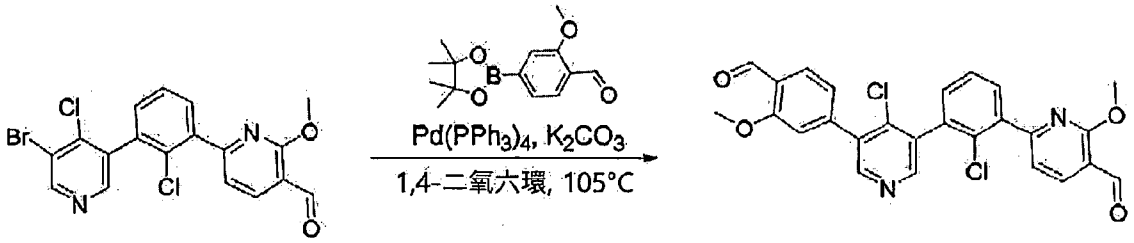


【1331】 以與關於實施例 587 描述的類似的方式，在步驟(b)中利用中間物 3'-氯-4'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-5-甲醛，用(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。LC/MS: *m/z 實測值* 690, 692 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.07 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.31 (d, 1H), 4.09 (s, 4H), 4.07 – 4.04 (m, 6H), 3.95 (s, 2H), 2.97 (q, 4H), 2.42 – 2.26 (m, 6H), 1.93 – 1.78 (m, 2H).

實施例 591: 1-(4-(((6-(3-(5-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-4-氯吡啶-3-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (641)



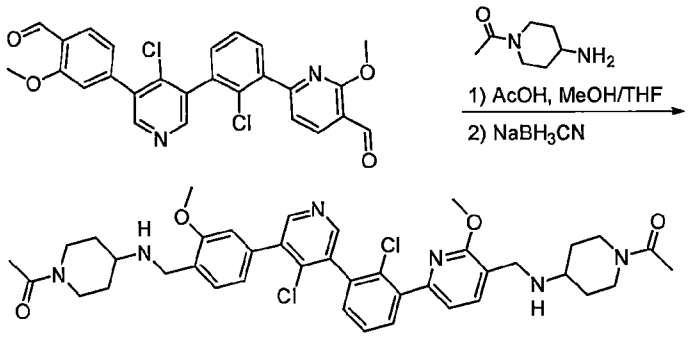
(a) 6-(2-氯-3-(4-氯-5-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-3-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【1332】 將四(三苯基膦)鈀(0)（47 mg, 0.04 mmol）、碳酸鉀（85 mg, 0.62 mmol）、6-[3-(5-溴-4-氯-3-吡啶基)-2-氯-苯基]-2-甲氧基-

吡啶-3-甲醛（90 mg, 0.21 mmol）、和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（81 mg, 0.31 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-50% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 6-(2-氯-3-(4-氯-5-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-3-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（23 mg, 23 %產率）。MS: *m/z* 實測值 493, 495 $[M+H]^+$.

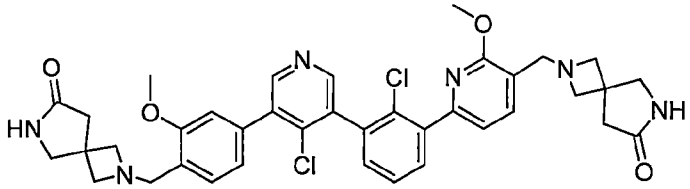
(b) 1-(4-(((6-(3-(5-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-4-氯吡啶-3-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1333】 將 6-(2-氯-3-(4-氯-5-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-3-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（11 mg, 0.02 mmol）、乙酸（3 mg, 0.04 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（10 mg, 0.07 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（4 mg, 0.07 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((6-(3-(5-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-4-氯吡啶-3-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（3 mg, 17 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 745, 747 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.12 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (d, 1H),

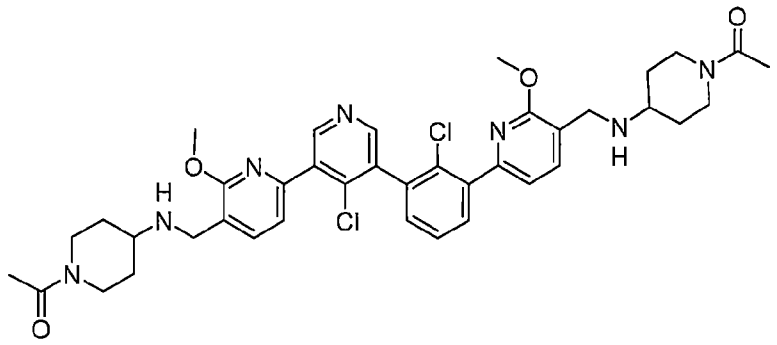
8.49 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.06 (d, 4H), 3.98 (s, 4H), 3.19 (t, 4H), 2.70 (t, 2H), 2.28 – 2.06 (m, 10H), 1.66 – 1.33 (m, 4H).

實施例 592: 2-(4-(4-氯-5-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (642)

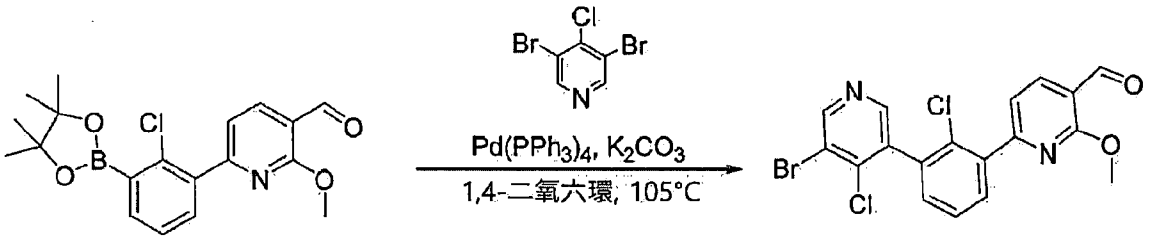


【1334】 以與關於**實施例 591** 描述的類似的方式，在步驟(b)中利用中間物 6-(2-氯-3-(4-氯-5-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-3-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用 2,6-二氮雜螺-[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烯酮來製備 2-(4-(4-氯-5-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 713, 715 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.00 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.03 (d, 3H), 3.96 (s, 4H), 3.82 (s, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.65 (s, 2H).

實施例 593: 1-(4-(((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (639)

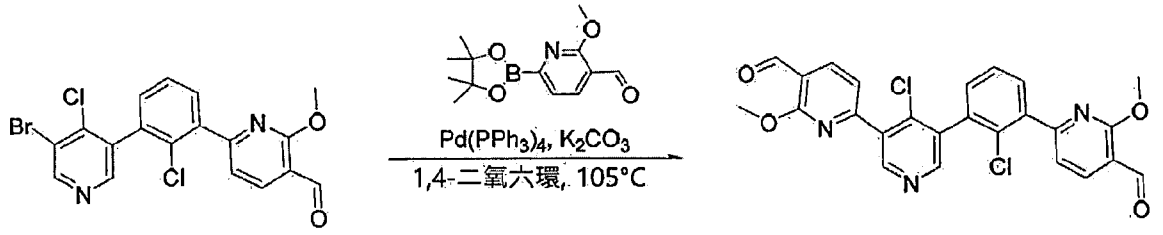


(a) 6-(3-(5-溴-4-氯吡啶-3-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【1335】 將 3,5-二溴-4-氯-吡啶（203 mg, 0.75 mmol）、四(三苯基膦)鈀(0)（124 mg, 0.11 mmol）、碳酸鉀（222 mg, 1.61 mmol）、和 6-[2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（200 mg, 0.54 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 10 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（10-60% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 6-(3-(5-溴-4-氯吡啶-3-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（184 mg, 79 %產率）。MS: *m/z* 實測值 438, 440 $[M+H]^+$.

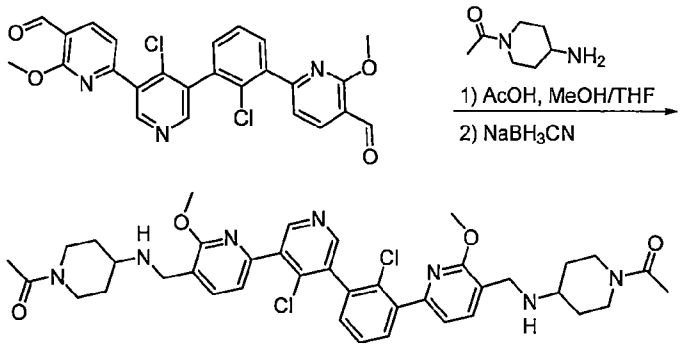
(b) 4'-氯-5'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-甲醛



【1336】 將四(三苯基膦)鈀(0)（47 mg, 0.04 mmol）、碳酸鉀（85 mg, 0.62 mmol）、6-(3-(5-溴-4-氯吡啶-3-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基煙

鹼醛（90 mg, 0.21 mmol）、和 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-3-甲醛（81 mg, 0.31 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 4 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-50% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色固體的 4'-氯-5'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-甲醛（30 mg, 29 %產率）。MS: *m/z* 實測值 494, 496 $M+H]^+$.

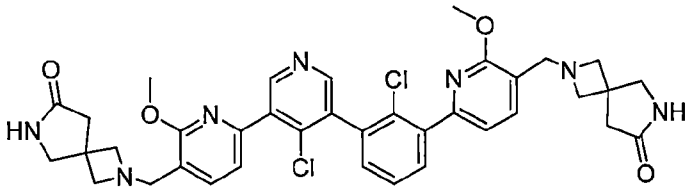
(c) 1-(4-(((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1337】 將 4'-氯-5'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-甲醛（15 mg, 0.03 mmol）、乙酸（4 mg, 0.06 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮 (13 mg, 0.09 mmol) 溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（6 mg, 0.09 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-胺基)-哌啶-1-基)乙烷-1-酮（7 mg, 29 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 746, 748 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.07 min (方法 C). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.79 (s, 1H),

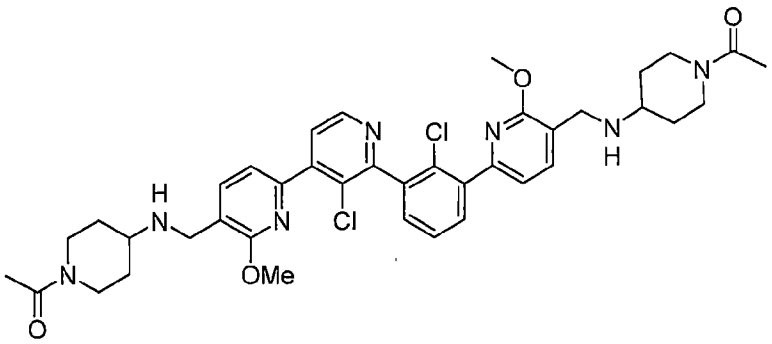
8.52 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.86 (dd, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.09 – 4.05 (m, 8H), 4.01 (d, 2H), 3.18 (t, 4H), 2.70 (t, 2H), 2.12 (s, 10H), 1.46 (m, 4H).

實施例 594: 2-((4'-氯-5'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (640)

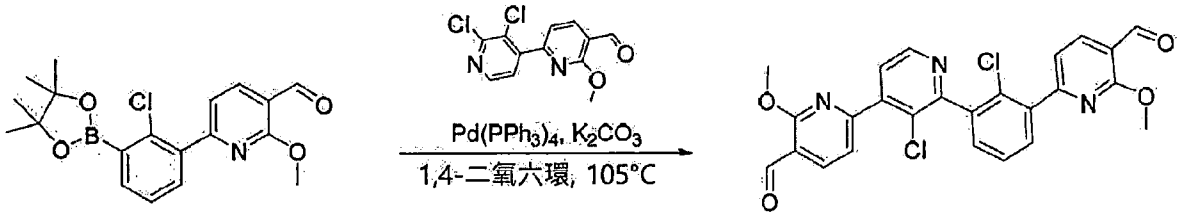


【1338】 以與關於實施例 593 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 4'-氯-5'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-甲醛並用 2,6-二氮雜螺-[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烯酮來製備 2-((4'-氯-5'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 714, 716 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.98 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.81 (dd, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.06 – 4.00 (m, 8H), 3.86 (s, 4H), 3.77 (s, 4H), 3.63 (t, 4H), 2.65 (d, 4H).

實施例 595: 1-(4-(((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (572)

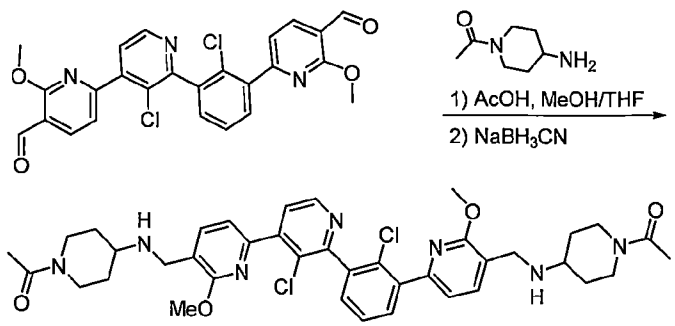


(a) 3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛



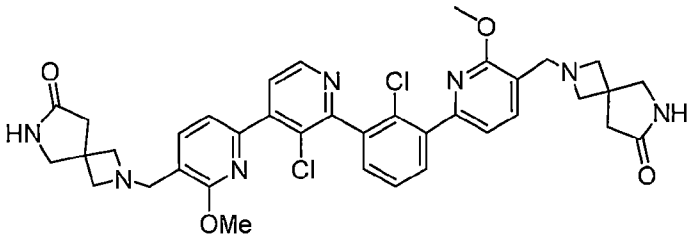
【1339】 將 6-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（80 mg, 0.28 mmol）、四(三苯基膦)鈀(0)（65 mg, 0.06 mmol）、碳酸鉀（117 mg, 0.85 mmol）、和 6-[2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（106 mg, 0.28 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（10-60% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（138 mg, 99 %產率）。MS: *m/z* 實測值 494, 496 $[M+H]^+$.

(b) 1-(4-(((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



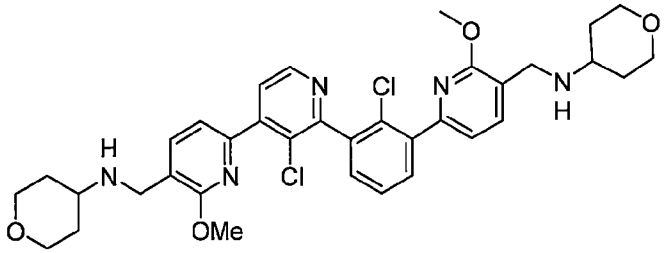
【1340】 將 3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（34 mg, 0.07 mmol）、乙酸（8.26 mg, 0.14 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（29 mg, 0.21 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（13 mg, 0.21 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（23 mg, 45 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 746, 748 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.10 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.69 – 8.62 (m, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.49 (dd, 2H), 7.35 (d, 1H), 4.63 (t, 2H), 4.22 (d, 4H), 4.08 (dd, 6H), 3.37 (s, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.22 (t, 4H), 2.12 (d, 6H), 1.66 – 1.39 (m, 4H).

實施例 596: 2-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (573)



【1341】 以與關於實施例 595 描述的類似的方式，在步驟(b)中利用中間物 3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛，用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備 2-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 714, 716 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.97 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.68 – 8.58 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.16 (d, 2H), 4.07 (q, 10H), 3.93 (s, 4H), 3.68 – 3.63 (m, 4H), 2.71 – 2.66 (m, 4H).

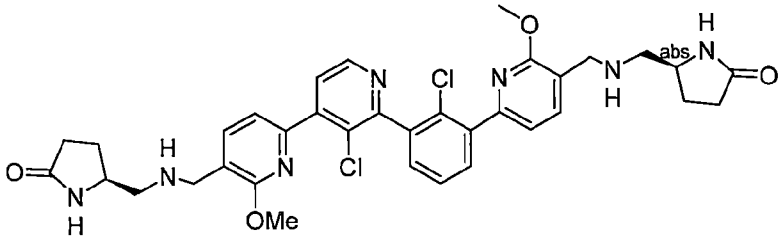
實施例 597: N-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (574)



【1342】 以與關於實施例 595 描述的類似的方式，在步驟(b)中利用中間物 3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛並用四氫哌喃-4-胺代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備 N-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 664, 666 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.16 min (方法 C).^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.68 – 8.60 (m, 1H), 8.48 (d, 2H), 7.91 (d,

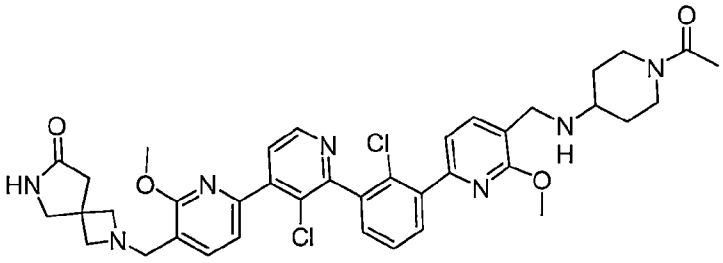
1H), 7.86 (d, 1H), 7.75 (dd, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.49 (dd, 2H), 7.35 (d, 1H), 4.23 – 4.18 (m, 2H), 4.16 (d, 2H), 4.08 (dd, 6H), 4.07 – 3.98 (m, 4H), 3.45 (t, 4H), 3.23 (s, 1H), 2.05 (q, 4H), 1.66 (t, 4H).

實施例 598: (S)-5-((((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (575)

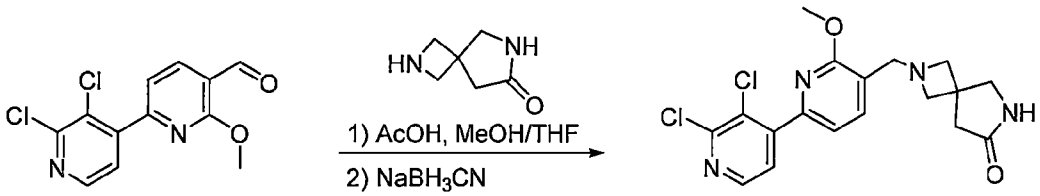


【1343】 以與關於實施例 595 描述的類似的方式，在步驟(b)中利用中間物 3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛並用(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備(S)-5-((((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 690, 692 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.00 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.67 – 8.62 (m, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 4.11 (d, 2H), 4.06 (m, 6H), 4.04 (s, 2H), 3.98 – 3.89 (m, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.40 – 2.30 (m, 6H), 1.87 (d, 2H).

實施例 599: 2-((2'-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (680)

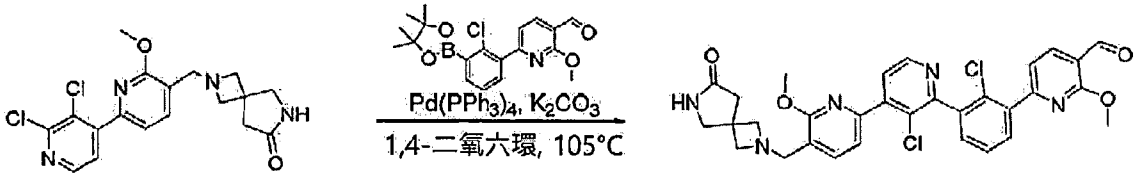


(a) 2-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



【1344】 將 6-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（250 mg, 0.88 mmol）、乙酸（53 mg, 0.88 mmol）、和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（145 mg, 1.15 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 5 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。逐部分加入氰基硼氫化鈉（166 mg, 2.65 mmol），並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。通過矽膠層析法（0-10% DCM/MeOH）純化粗樣品以提供呈白色泡沫的 2-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（200 mg, 58 %產率）。MS: *m/z* 實測值 393, 395 $[M+H]^+$.

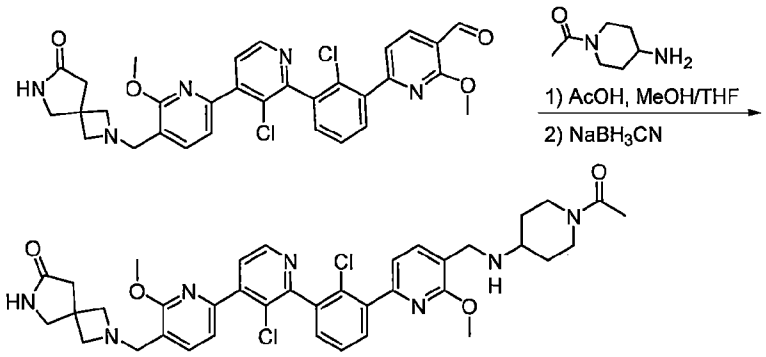
(b) 6-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【1345】 將 2-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（200 mg, 0.51 mmol）、四(三苯基膦)鈀(0)（117 mg, 0.10 mmol）、碳酸鉀（211 mg, 1.53 mmol）、和 6-[2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-

3-甲醛（190 mg, 0.51 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 6 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用萃取 DCM（3 x 10 mL）。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-10% MeOH/DCM）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 6-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（158 mg, 51 %產率）。MS: *m/z* 實測值 604, 606 $[M+H]^+$.

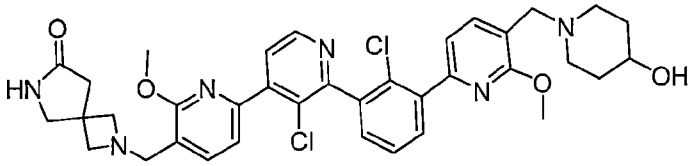
(c) 2-((2'-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



【1346】 將 6-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（2 mg, 0.03 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（7 mg, 0.05 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（4 mg, 0.07 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 2-((2'-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（9 mg, 39 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 730, 732 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.99 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 – 8.61 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.86 (d, 1H),

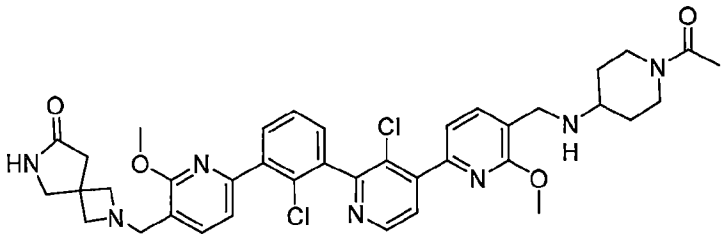
7.77 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.07 (d, 3H), 4.02 (d, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.53 (s, 4H), 3.20 (t, 2H), 2.70 (t,1H), 2.60 (s, 2H), 2.19 (t, 2H), 2.13 (d, 3H), 1.64 – 1.41 (m, 2H).

實施例 600: 2-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (681)

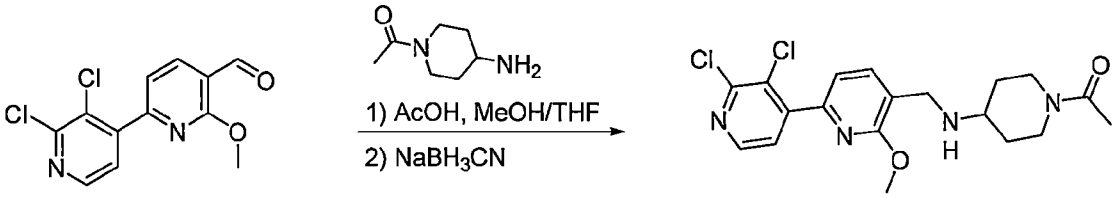


【1347】 以與關於實施例 599 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 6-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用哌啶-4-醇代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備 2-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體(甲酸鹽)的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 689, 691 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.97 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 3H), 7.57 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.04 (d, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (d, 6H), 2.95 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.77 (s, 2H).

實施例 601: 2-((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (682)

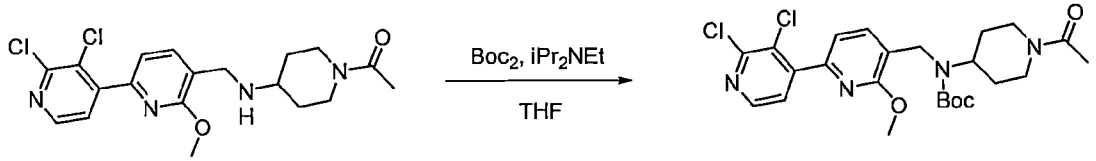


(a) 1-(4-(((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1348】 將 6-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（177 mg, 0.63 mmol）、乙酸（38 mg, 0.63 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（125 mg, 0.88 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 5 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。逐部分加入氰基硼氫化鈉（79 mg, 1.25 mmol），並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。將油狀的殘留物溶解在 10 mL 水中並用 DCM（3 x 5 mL）萃取。合併的有機物經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供呈黃色油狀物的 1-(4-(((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（255 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 409, 411 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

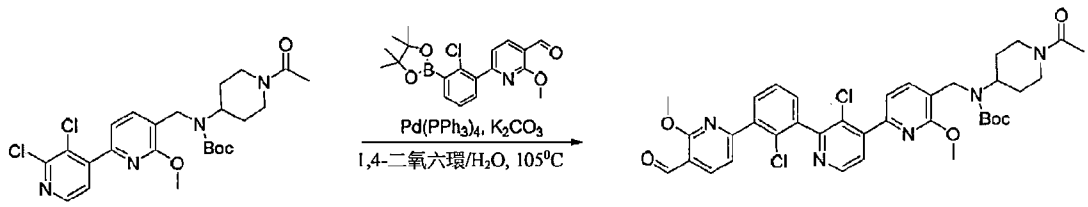
(b) (1-乙醯基哌啶-4-基)((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1349】 將 1-(4-(((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（255 mg, 0.63 mmol, 粗製的）、DMAP（15 mg, 0.13 mmol）、和 N,N-二異丙基乙胺（161 mg, 1.25 mmol）

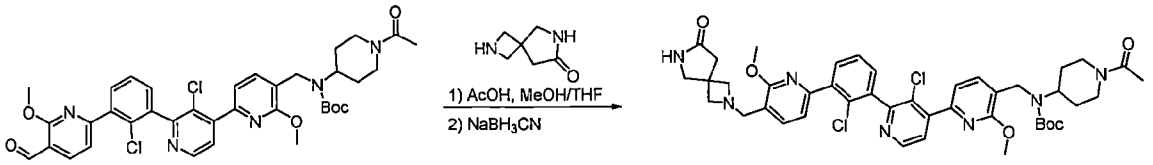
溶解在 8 mL THF 中，然後逐部分加入二碳酸二三級丁酯（191 mg, 0.88 mmol）。在室溫下將所得的混合物攪拌 18 小時。用水（15 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取溶液。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈白色泡沫的(1-乙醯基哌啶-4-基)((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（198 mg, 62 %產率）。MS: *m/z* 實測值 509, 511 $[M+H]^+$.

(c) (1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



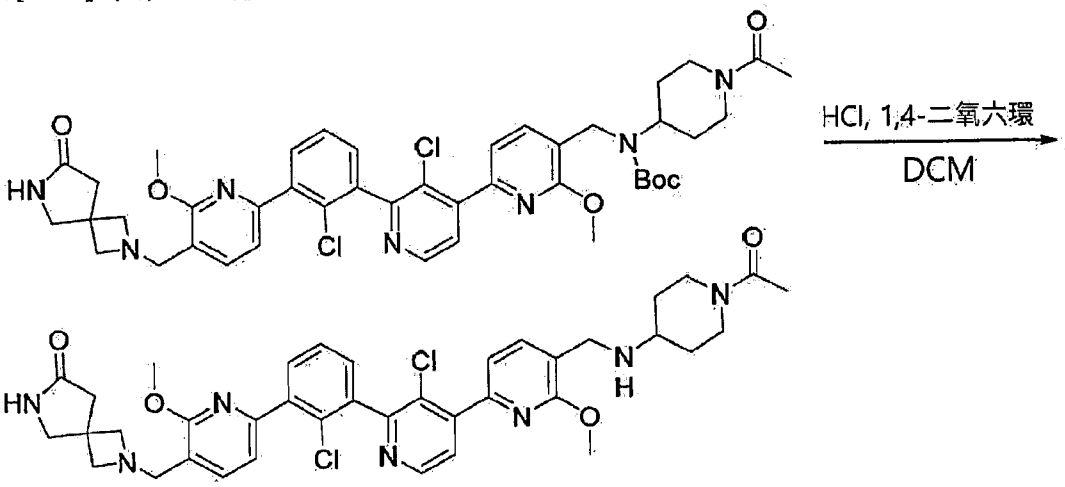
【1350】 將(1-乙醯基哌啶-4-基)((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（100 mg, 0.20 mmol）、四(三苯基膦)鈀(0)（45 mg, 0.04 mmol）、碳酸鉀（81 mg, 0.59 mmol）、和 6-[2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（73 mg, 0.20 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 5 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-10% MeOH/DCM）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的(1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（63 mg, 45 %產率）。MS: *m/z* 實測值 720, 722 $[M+H]^+$.

(d) (1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1351】 將(1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（2 mg, 0.03 mmol）、和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（5 mg, 0.04 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（4 mg, 0.06 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應並使殘留物懸浮在 5 mL 水中，然後用 DCM（3 x 3 mL）萃取。用鹽水洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供呈透明油狀物的(1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（23 mg, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 830, 832 $[M+H]^+$。材料用於接下來的步驟而無需進一步純化。

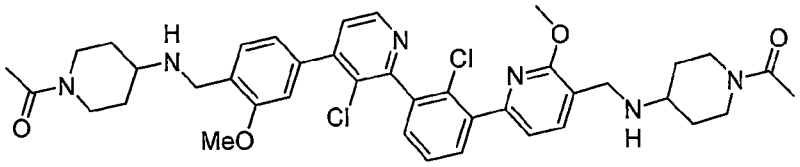
(e) 2-((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



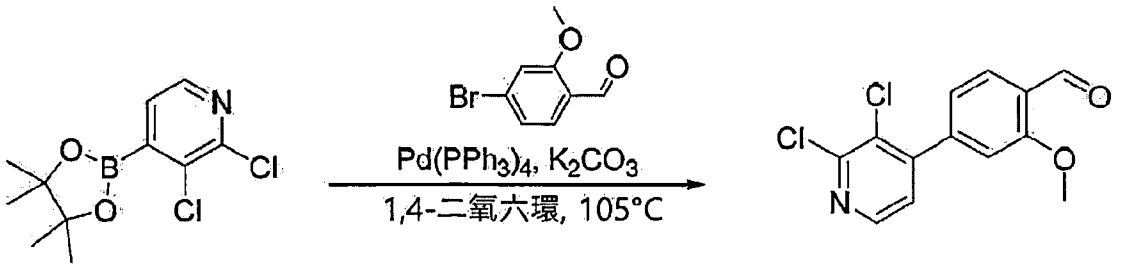
【1352】 將(1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-

((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（23 mg, 0.03 mmol, 粗製的）溶解在 1 mL DCM 中並加入 1,4-二氧六環中的 4M HCl 溶液（28 μL, 0.11 mmol）。在室溫下將反應攪拌 60 分鐘並在減壓下去除溶劑。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 2-((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（14 mg, 67 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 730, 732 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.0 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.08 (d, 3H), 4.01 (s, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.60 (s, 6H), 3.20 (d, 2H), 2.70 (t, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.17 (d, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.48 (dd, 2H).

實施例 602: 1-(4-(((6-(3-(4-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (621)



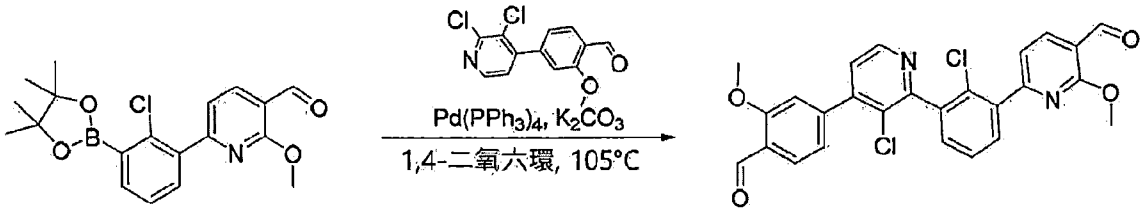
(a) 4-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲氧基苯甲醛



【1353】 將 4-溴-2-甲氧基-苯甲醛（1.10 g, 5.11 mmol）、四(三苯基膦)鈀(0)（0.30 g, 0.26 mmol）、碳酸鉀（1.06 g, 7.67 mmol）、

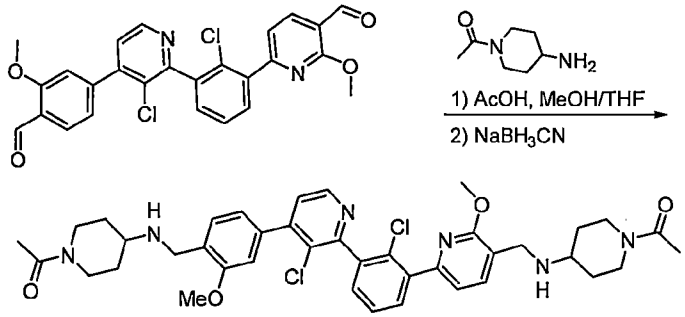
和 2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶（0.70 g, 2.56 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 25 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 40 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 30 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物，並通過正相 SiO_2 層析法（0-30% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈白色固體的 4-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲氧基苯甲醛（0.35 g, 49 %產率）。MS: *m/z* 實測值 282，284 $[M+H]^+$。

(b) 6-(2-氯-3-(3-氯-4-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



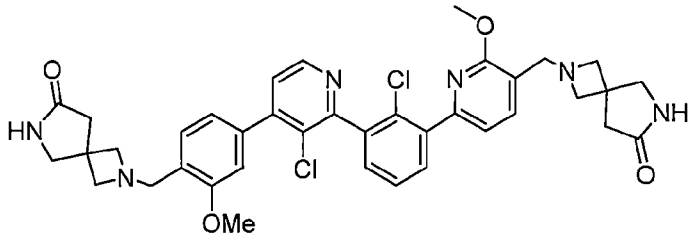
【1354】 將 4-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲氧基苯甲醛（150 mg, 0.53 mmol）、四(三苯基膦)鈀(0)（123 mg, 0.11 mmol）、碳酸鉀（220 mg, 1.60 mmol）、和 6-[2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（199 mg, 0.53 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 5 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（10-60% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色泡沫的 6-(2-氯-3-(3-氯-4-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（262 mg, 100 %產率）。MS: *m/z* 實測值 493, 495 $[M+H]^+$.

(c) 1-(4-(((6-(3-(4-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



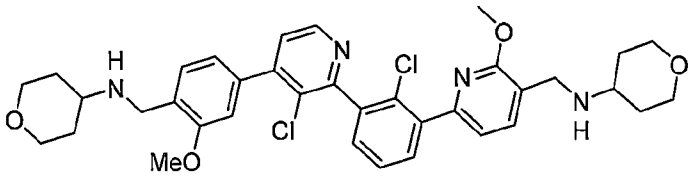
【1355】 將 6-(2-氯-3-(3-氯-4-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（20 mg, 0.04 mmol）、乙酸（5 mg, 0.08 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（17 mg, 0.12 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（8 mg, 0.12 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((6-(3-(4-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（19 mg, 64 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 745, 747 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.15 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (d, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.05 (d, 5H), 3.97 (s, 3H), 3.19 (t, 4H), 2.69 (t, 2H), 2.20 (t, 4H), 2.12 (d, 6H), 1.69 – 1.30 (m, 4H).

實施例 603: 2-(4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (622)



【1356】 以與關於實施例 602 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 6-(2-氯-3-(3-氯-4-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備 2-(4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 713, 715 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.05 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 – 8.58 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.72 (t, 2H), 7.55 (dd, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.01 (d, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.65 – 3.58 (m, 8H), 2.64 (s, 2H), 2.61 (s, 2H).

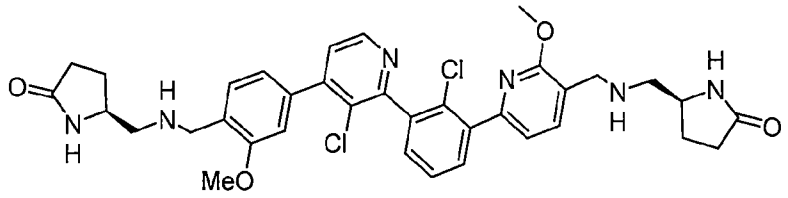
實施例 604: N-(4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (623)



【1357】 以與關於實施例 602 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 6-(2-氯-3-(3-氯-4-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用四氫哌喃-4-胺代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備 N-(4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 663, 665 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.2 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.56 (dd, 2H), 7.49 (dd, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.03 (d, 3H), 4.00 (s, 6H), 3.96 (d, 3H), 3.43 (t, 4H), 3.16

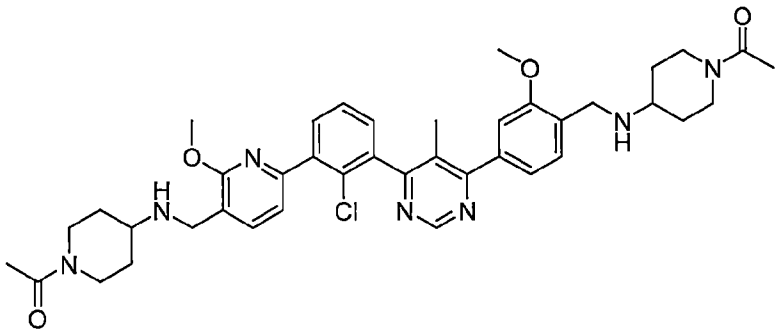
(s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.01 (t, 4H), 1.69 – 1.48 (m, 4H).

實施例 605: (S)-5-(((4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (624)

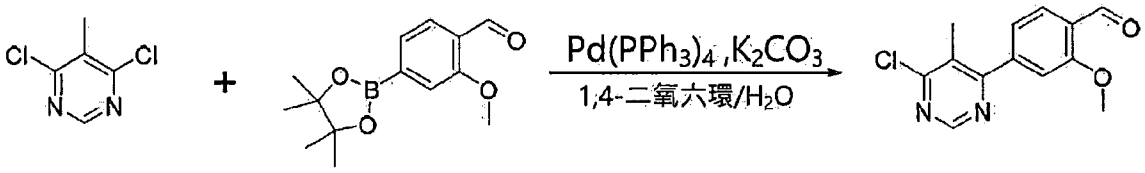


【1358】 以與關於實施例 602 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物 6-(2-氯-3-(3-氯-4-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛並用(5S)-5-(胺基甲基)-吡咯啶-2-代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備(S)-5-(((4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 689, 691 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.07 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (d, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 4H), 7.31 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 2H), 4.06 (dd, 5H), 3.97 (s, 5H), 3.06 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.44 – 2.28 (m, 6H), 1.86 (s, 2H).

實施例 606: 1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (522)

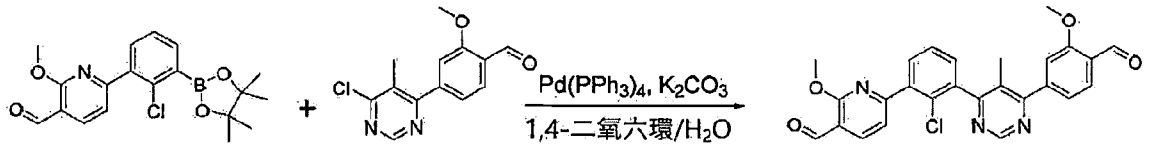


(a) 4-(6-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯甲醛



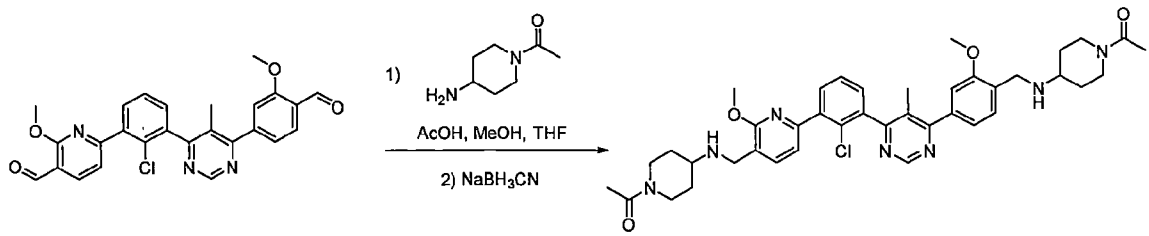
【1359】 用 N_2 將 4,6-二氯-5-甲基嘧啶（0.51 g, 3.10 mmol）、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（實施例 77, 步驟(a)）（0.81 g, 3.10 mmol）和碳酸鉀（1.29 g, 9.30 mmol）在 1,4-二氧六環（18 mL）和水（4.5 mL）中的混合物吹掃 5 分鐘。然後加入四(三苯基膦)鈀(0)（110 mg, 0.09 mmol）並在密封小瓶中於 95°C 下將混合物攪拌 2 小時。冷卻後的反應混合物分配在乙酸乙酯(75 mL）與水（75 mL）之間。分離有機相，用飽和鹽水（2 x 50 mL）洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供褐色固體（1.13 g,）。通過正相 SiO_2 層析法（0 至 100%的在己烷中的乙酸乙酯）純化粗產物以提供作為膏狀固體的 4-(6-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯甲醛（0.44 g, 54.0%產率）。MS: *m/z* 實測值 263 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.87 min (方法 B). ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.53 (d, 1H), 8.90 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

(b) 6-(2-氯-3-(6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【1360】 用 N_2 將 6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（181 mg, 0.48 mmol）、4-(6-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯甲醛（127 mg, 0.48 mmol）和碳酸鉀（201 mg, 1.45 mmol）在 1,4-二氧六環（4 mL）和水（1 mL）中的混合物吹掃 5 分鐘。加入四(三苯基膦)鈀(0)（17 mg, 0.01 mmol）並在密封小瓶中於 95°C 下將混合物攪拌 2 小時。然後將冷卻的反應混合物分配在乙酸乙酯（40 mL）和水（40 mL）之間。分離有機相，用飽和鹽水（2 x 40 mL）洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供黃色糖漿（0.371 g）。通過正相 SiO_2 層析法（0 至 100%的在己烷中的乙酸乙酯）純化粗產物以提供呈黃色泡沫的 6-(2-氯-3-(6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（189.5 mg, 82.5%產率）。MS: *m/z* 實測值 474 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.02 min (方法 B). ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.54 (d, 1H), 10.43 (d, 1H), 9.24 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

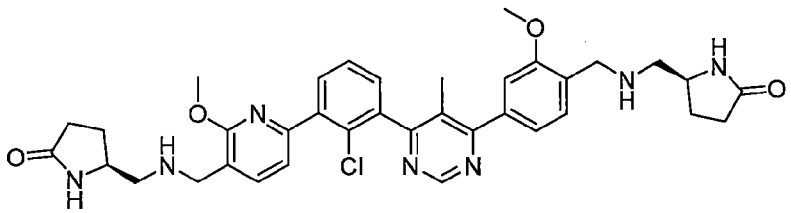
(c) 1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



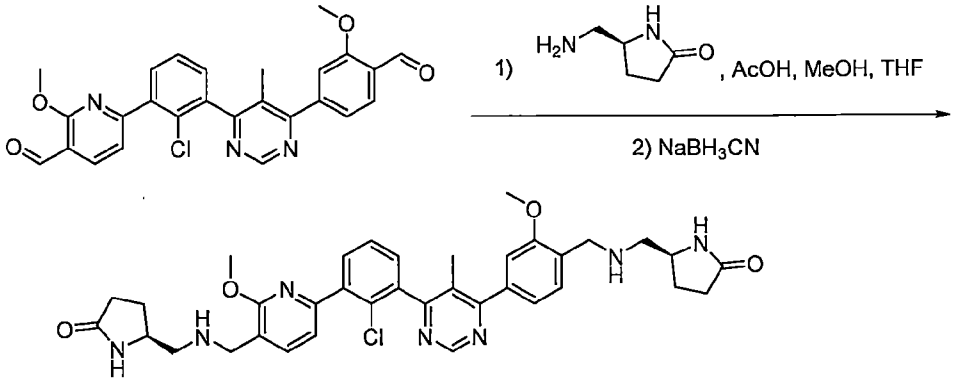
【1361】 在 N_2 下於室溫下將 6-(2-氯-3-(6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（50 mg, 0.11 mmol）、

1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮（45 mg, 0.32 mmol）和乙酸（13 mg, 0.21 mmol）在乾燥的四氫呋喃（1.5 mL）和乾燥的甲醇（1.5 mL）中的混合物攪拌 2 h 20 分鐘。然後加入氰基硼氫化鈉(20 mg, 0.32 mmol)並將混合物攪拌 2 小時。通過加入飽和水性碳酸氫鈉溶液（5 mL）使反應猝滅並將渾濁的懸浮液劇烈攪拌 15 分鐘。然後將混合物分配在乙酸乙酯（60 mL）和 1/2 飽和鹽水（30 mL）之間，將有機相分離，用飽和鹽水（30 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供玻璃狀物（glass）（62 mg）。利用逆相 HPLC 純化粗產物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（24.7 mg, 32%產率）。MS: *m/z* 實測值 726 $[M+H]^+$, 保留時間 0.57 min (方法 B). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.14 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 4.68 – 4.52 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.04 – 4.01 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.29 – 3.04 (m, 4H), 2.77 – 2.64 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 – 2.09 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.65 – 1.34 (m, 4H).

實施例 607: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (523)

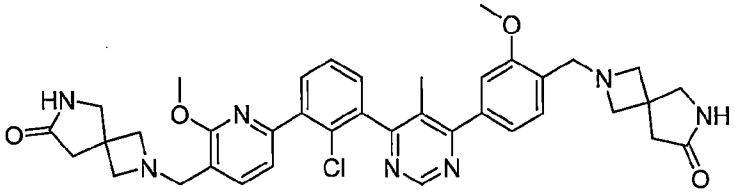


(a)(S)-5-((((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

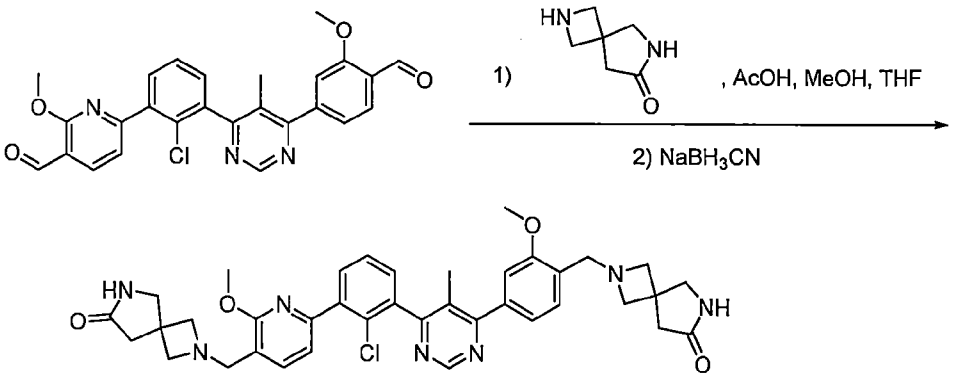


【1362】 以與關於實施例 606 描述的類似的方式，在步驟(c)中用(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。MS: *m/z* 實測值 670 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.14 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.13 (q, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.28 (dd, 1.6 Hz，1H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (d, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 3.07 – 2.94 (m, 2H), 2.94 – 2.81 (m, 2H), 2.47 – 2.26 (m, 6H), 2.23 (d, 3H), 1.93 – 1.79 (m, 2H).

實施例 608: 2-((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (535)

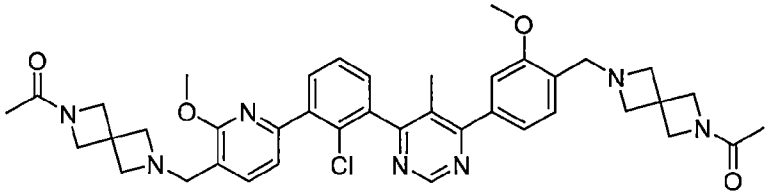


(a) 2-((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮

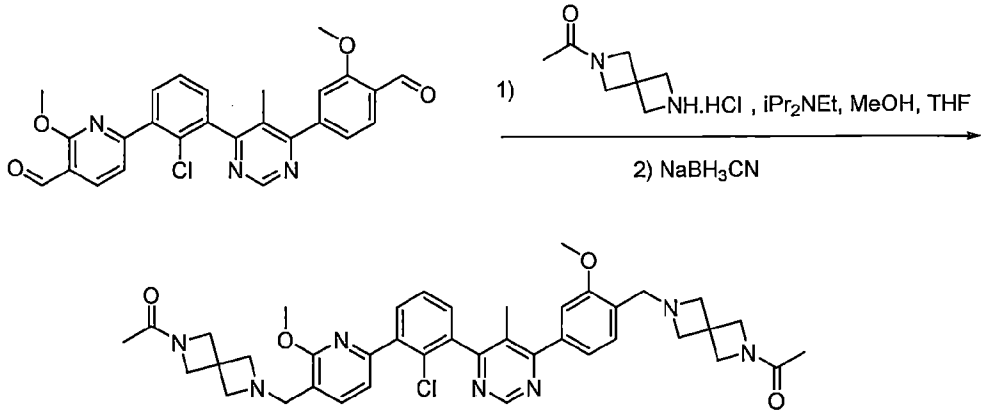


【1363】 以與關於實施例 606 描述的類似的方式，在步驟(c)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備 2-((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。MS: *m/z* 實測值 694 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.11 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.13 (s, 1H), 8.44 (brs, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 3.73 (s, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

實施例 609: 1-(6-((6-(3-(6-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (538)



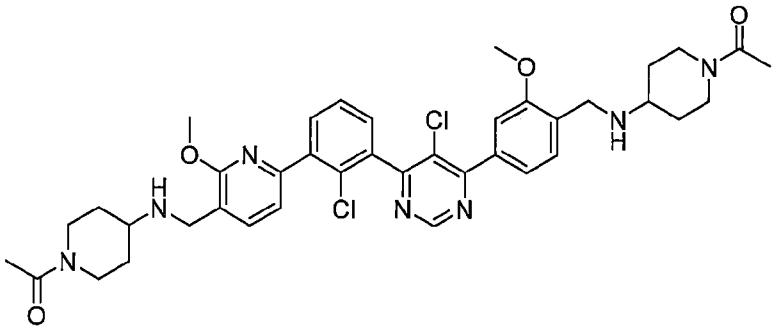
(a) 1-(6-((6-(3-(6-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮



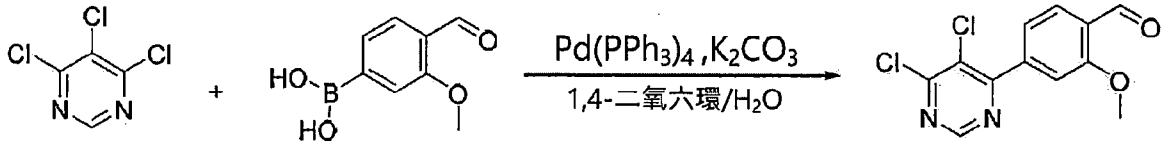
【1364】 在 N_2 下於室溫下將 6-(2-氯-3-(6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 606，步驟(b)）（41 mg, 0.09 mmol）、1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮鹽酸化物（46 mg, 0.26 mmol）和二異丙基乙胺（37 mg, 0.28 mmol）在甲醇（1.5 mL）和四氫呋喃（1.5 mL）中的混合物攪拌 21 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（22 mg, 0.35 mmol）並在室溫下將反應混合物攪拌 2 3/4 小時。然後通過加入飽和水性碳酸氫鈉（5 mL）使反應猝滅並將所得的懸浮液劇烈攪拌 15 分鐘。然後將混合物分配在乙酸乙酯(60 mL）和 1/2 飽和鹽水（30 mL）之間，將有機相分離，用飽和鹽水（20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供無色玻璃狀物(50 mg)。利用逆相 HPLC 純化粗產物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(6-((6-(3-(6-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮(7.0 mg, 11.2%)。MS: *m/z* 實測值 722 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.23 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.13 (d, 1H), 8.45 (brs, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.08 – 4.05 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.88 – 3.80 (m, 4H), 2.22 (d, 3H), 1.85 (s, 6H).

實施例 610: 1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-

甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (540)

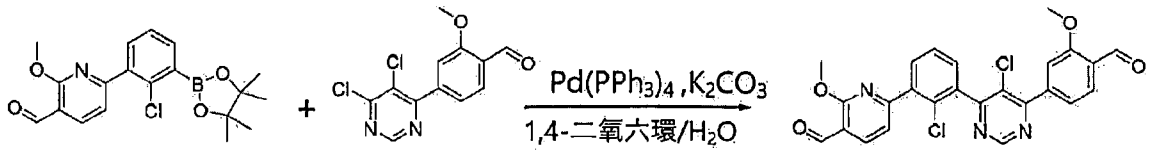


(a) 4-(5,6-二氯嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯甲醛



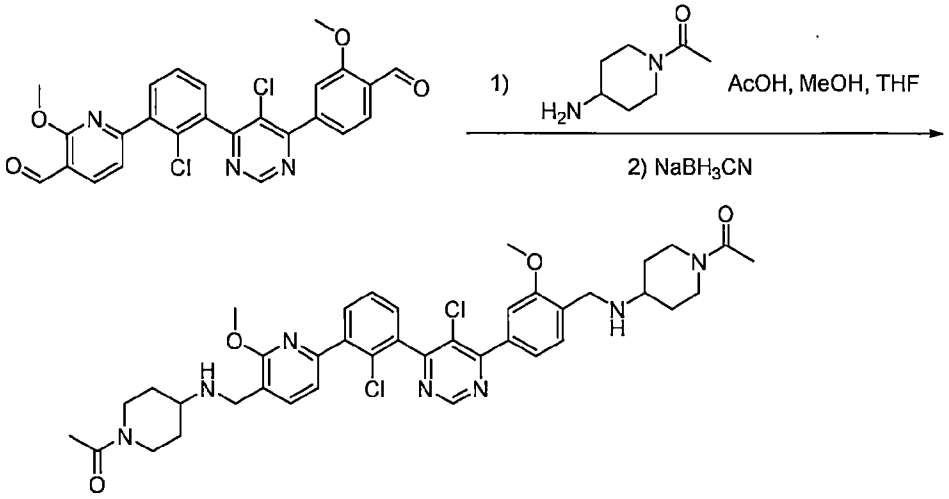
【1365】 用 N_2 將(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)硼酸（0.84 g, 4.65 mmol）、4,5,6-三氯嘧啶（0.85 g, 4.65 mmol）和碳酸鉀（1.93 g, 13.95 mmol）在 1,4-二氧六環（16 mL）和 H_2O（4 mL）中的混合物吹掃 5 分鐘。加入四(三苯基膦)鈀(0)（160 mg, 0.14 mmol）並在密封小瓶中於 95°C 下將混合物攪拌 3 小時。然後將冷卻的反應混合物分配在乙酸乙酯（75 mL）和水（75 mL）之間，將有機相分離，用飽和鹽水（2 x 40 mL）洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供褐色固體（1.28 g）。通過正相 SiO_2 層析法（0 至 100%的在己烷中的乙酸乙酯）純化粗產物以提供呈白色固體的 4-(5,6-二氯嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯甲醛（0.47 g, 36%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.54 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.01 (s, 3H).

(b) 6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【1366】 用 N_2 將 4-(5,6-二氯嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯甲醛（0.44 g, 1.55 mmol）、6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.58 g, 1.55 mmol）和碳酸鉀（0.64 g, 4.66 mmol）在 1,4-二氧六環（12 mL）和 H_2O（3 mL）中的混合物吹掃 5 分鐘。然後加入四(三苯基膦)鈀(0)（54 mg, 0.05 mmol）並在密封小瓶中於 95°C 下將混合物攪拌 16 小時。將冷卻後的反應混合物分配在乙酸乙酯（75 mL）和 H_2O（70 mL）之間，將有機相分離，用飽和鹽水（2 x 40 mL）洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供橙色糖漿（1.08 g）。通過正相 SiO_2 層析法（0-70%的在己烷中的乙酸乙酯）純化粗產物以提供作為灰白色固體的 6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.52g，67.7%）。MS: *m/z* 實測值 494 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.07 min (方法 B). ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.55 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.03 (s, 3H).

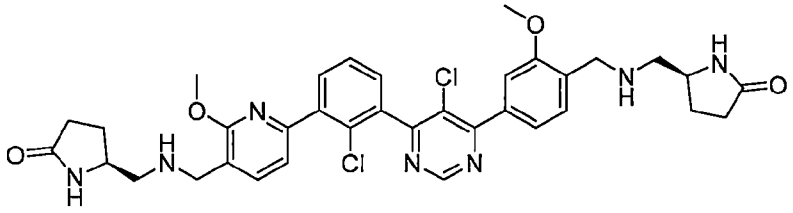
(c) 1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



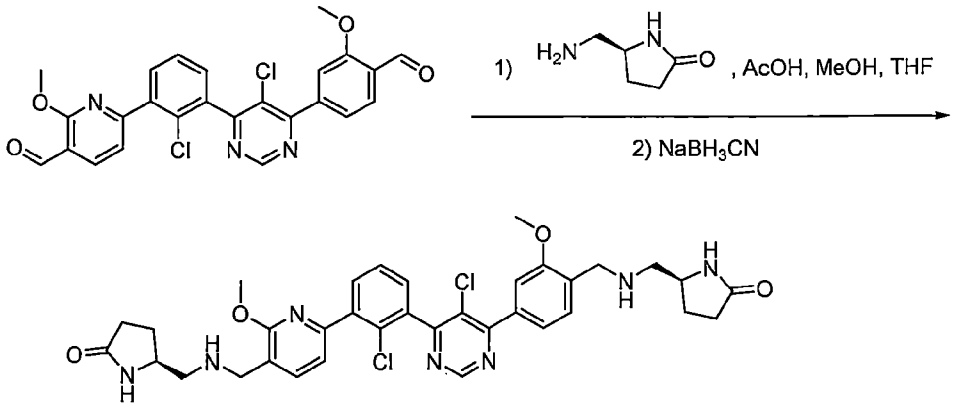
【1367】 在 N_2 下於室溫下將 6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-甲醯基-3-甲

氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（50 mg, 0.10 mmol）、1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮（43 mg, 0.30 mmol）和乙酸（12 mg, 0.20 mmol）在乾燥的四氫呋喃（1.5 mL）和乾燥的甲醇（1.5 mL）中的混合物攪拌 14 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（25 mg, 0.40 mmol）並將混合物攪拌 2 小時。通過加入飽和水性碳酸氫鈉溶液（5 mL）使反應猝滅並將渾濁的懸浮液劇烈攪拌 15 分鐘。然後將混合物分配在乙酸乙酯（60 mL）和 1/2 飽和鹽水（30 mL）之間，將有機相分離，用飽和鹽水（20 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供無色糖漿（83.5 mg）。利用逆相 HPLC 純化粗產物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（51 mg, 68%）。MS: *m/z* 實測值 746 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.57 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.23 (s, 1H), 8.56 (brs), 7.83 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 4H), 7.32 (d, 1H), 4.67 – 4.51 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.06 (s, 4H), 4.04 – 4.01 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.29 – 3.04 (m, 4H), 2.76 – 2.64 (m, 2H), 2.24 – 2.07 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.63 – 1.33 (m, 4H).

實施例 611: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (543)

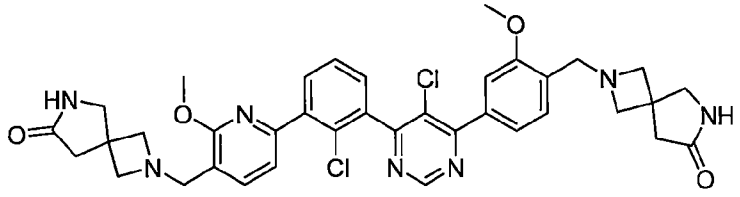


(a) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

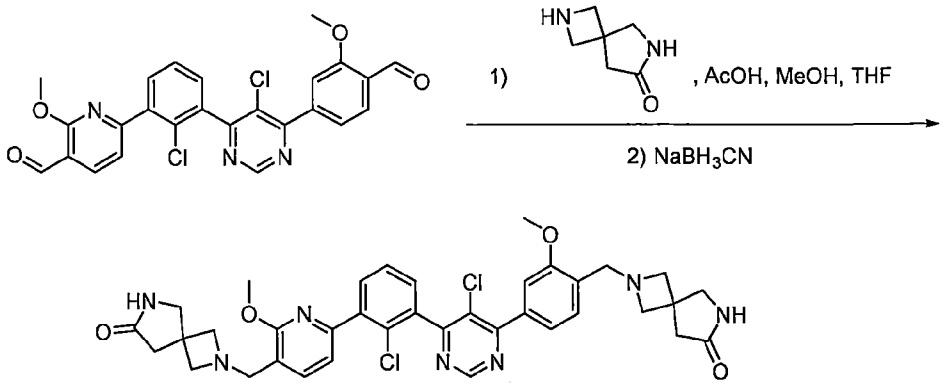


【1368】 以與關於實施例 610 描述的類似的方式，在步驟(c)中用(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備(S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。MS: *m/z* 實測值 690 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.38 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.23 (s, 1H), 8.39 (brs), 7.83 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 4.13 – 4.05 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.12 – 3.02 (m, 2H), 3.02 – 2.91 (m, 2H), 2.46 – 2.27 (m, 6H), 1.95 – 1.80 (m, 2H).

實施例 612: 2-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (554)

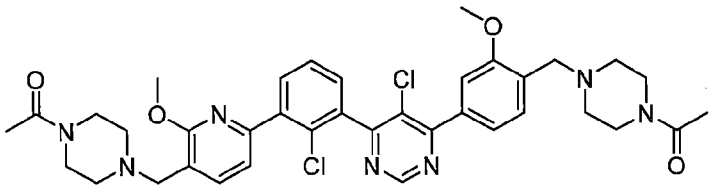


(a)2-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮

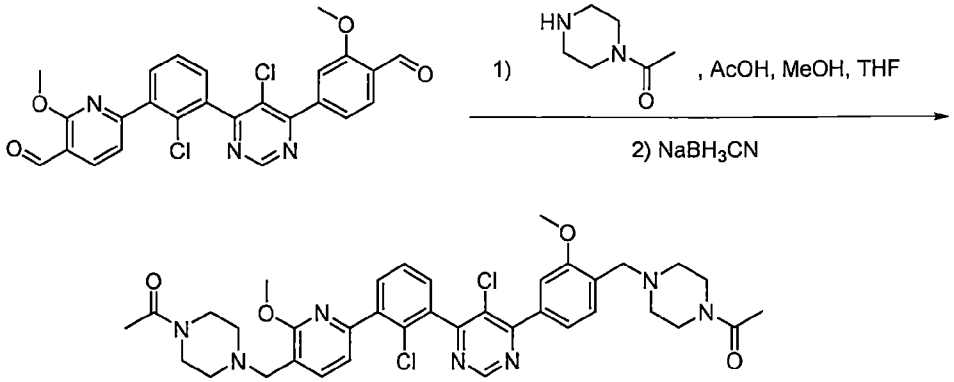


【1369】 以與關於實施例 610 描述的類似的方式，在步驟(c)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備 2-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。MS: *m/z* 實測值 714 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.32 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.22 (s, 1H), 8.49 (brs), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 4H), 7.30 (d, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.68 (s, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.63 (s, 2H).

實施例 613: 1-(4-((6-(3-(6-(4-((4-乙醯基哌啉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)乙烷-1-酮 (562)

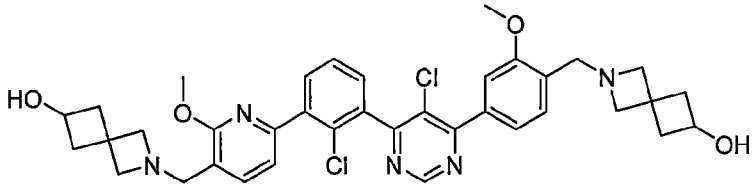


(a) 1-(4-((6-(3-(6-(4-((4-乙醯基哌啉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)乙烷-1-酮



【1370】 以與關於實施例 610 描述的類似的方式，在步驟(c)中用 1-(哌啡-1-基)乙烷-1-酮代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備 1-(4-((6-(3-(6-(4-((4-乙醯基哌啡-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)乙烷-1-酮。MS: *m/z* 實測值 718 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.41 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.21 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 8H), 2.72 – 2.53 (m, 8H), 2.10 (s, 6H).

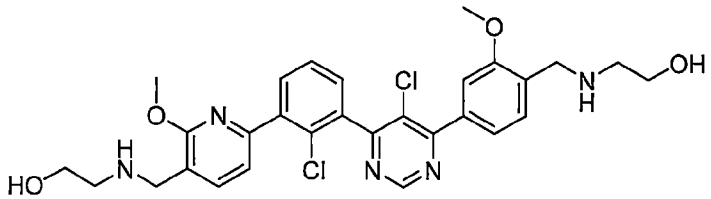
實施例 614: 2-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇 (568)



【1371】 在 N_2 下於室溫下將 6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(實施例 610, 步驟(b))(50 mg, 0.10 mmol)、2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇鹽酸化物（45 mg, 0.30 mmol）和乙酸鈉（25 mg, 0.30 mmol）在乾燥的甲醇（1.5 mL）和乾燥的 THF（1.5 mL）中的混合物攪拌 19 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（25 mg, 0.40 mmol）並使攪拌持續 2 小時。然後通過加入飽和水性

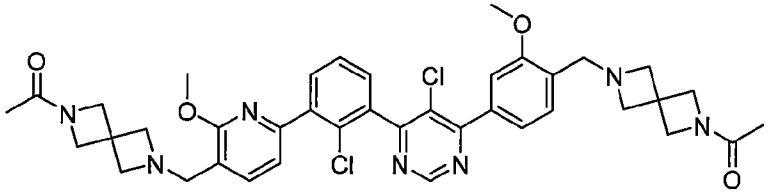
碳酸氫鈉溶液（5 mL）使反應猝滅並將所得的懸浮液劇烈攪拌 15 分鐘。然後將混合物分配在乙酸乙酯（60 mL）和 1/2 飽和鹽水（30 mL）之間並用乙酸乙酯（30 mL）萃取回水相。用飽和鹽水（30 mL）洗滌合併的有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供白色泡沫（70 mg）。利用逆相 HPLC 純化粗產物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 2-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇（38.1 mg, 55%）。MS: *m/z* 實測值 688 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.49 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.24 (s, 1H), 8.51 (brs), 7.84 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.18 – 4.09 (m, 6H), 4.07 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.68 – 2.56 (m, 4H), 2.20 – 2.08 (m, 4H).

實施例 615: 2-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇



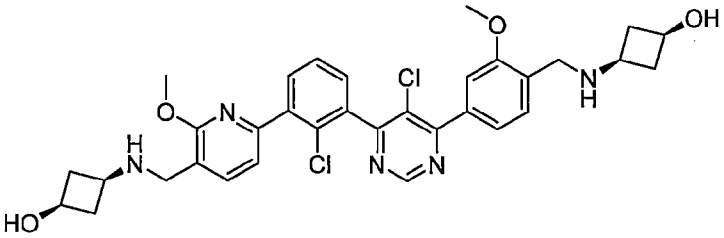
【1372】 以與關於實施例 610 描述的類似的方式，在步驟(c)中用 2-胺基乙烷-1-醇代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備 2-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇。MS: *m/z* 實測值 584 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.31 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.24 (s, 1H), 8.48 (brs), 7.89 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 4H), 7.37 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.87 – 3.81 (m, 4H), 3.20 – 3.14 (m, 4H).

實施例 616: 1-(6-((6-(3-(6-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (589)



【1373】 以與關於實施例 614 描述的類似的方式，在步驟(a)中用 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮鹽酸化物代替 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇鹽酸化物製備 1-(6-((6-(3-(6-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮。MS: *m/z* 實測值 742 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.43 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.23 (s, 1H), 8.42 (brs), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.20 – 4.15 (m, 4H), 4.15 – 4.07 (m, 7H), 4.05 (s, 3H), 4.02 – 3.95 (m, 8H), 1.85 (s, 6H).

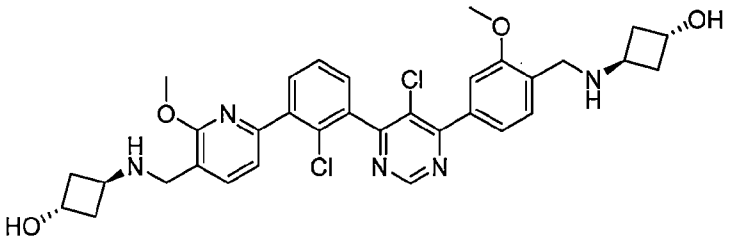
實施例 617: (1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇 (592)



【1374】 以與關於實施例 610 描述的類似的方式，在步驟(c)中用順式-3-胺基環丁醇代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧

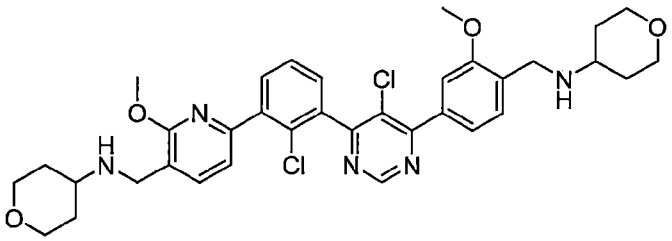
基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇。MS: *m/z* 實測值 636 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.43 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.24 (s, 1H), 8.49 (brs), 7.86 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.10 – 4.04 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.38 – 3.27 (m, 2H), 2.78 – 2.65 (m, 4H), 2.13 – 1.96 (m, 4H).

實施例 618: (1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇 (593)



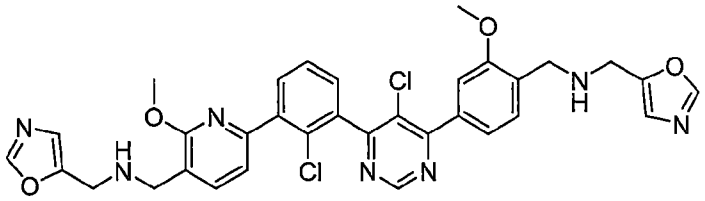
【1375】 以與關於實施例 610 描述的類似的方式，在步驟(c)中用反式-3-胺基環丁醇代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇。MS: *m/z* 實測值 636 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.38 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.24 (s, 1H), 8.50 (brs, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.98 – 3.82 (m, 2H), 2.56 – 2.42 (m, 4H), 2.38 – 2.26 (m, 4H).

實施例 619: N-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (626)



【1376】 以與關於實施例 610 描述的類似的方式，在步驟(c)中用四氫-2H-哌喃-4-胺代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮製備 N-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺。MS: *m/z* 實測值 664 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.65 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) d 9.23 (s, 1H), 8.53 (brs), 7.84 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.06 – 4.01 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.51 – 3.40 (m, 4H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 3.19 – 3.08 (m, 1H), 2.12 – 1.98 (m, 4H), 1.75 – 1.54 (m, 4H).

實施例 620: 1-(6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((噁唑-5-基甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-(噁唑-5-基甲基)甲胺 (643)

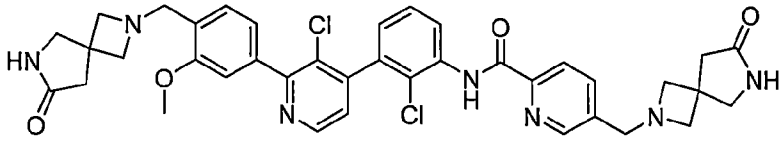


【1377】 以與關於實施例 614 描述的類似的方式，在步驟(c)中用噁唑-5-基甲胺鹽酸化物代替 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇鹽酸化物製備 1-(6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((噁唑-5-基甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-(噁唑-5-基甲基)甲胺。MS: *m/z* 實測值 658 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.41 min (方法 A).

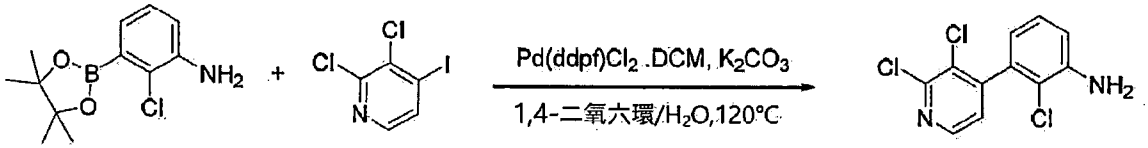
^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.22 (s, 1H), 8.35 (brs), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.56 – 7.49 (m,

4H), 7.30 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.26 – 4.20 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.12 – 4.10 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

實施例 621: N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶醯胺 (672)

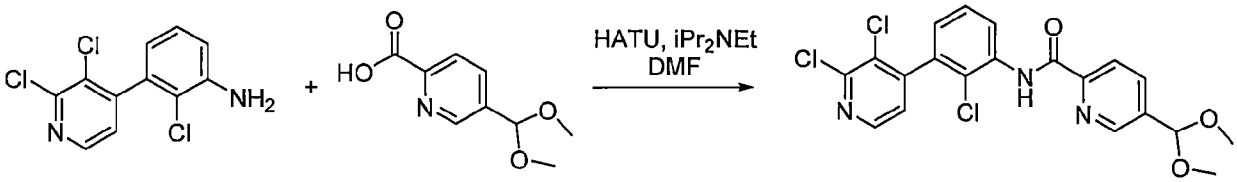


(a) 2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯胺



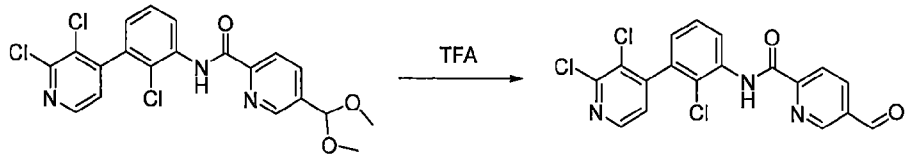
【1378】 在密封管中將 2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺（1000 mg, 3.94 mmol）、2,3-二氯-4-碘-吡啶（1080 mg, 3.94 mmol）、[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵] 二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（322 mg, 0.39 mmol）和碳酸鉀（1633 mg, 11.83 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（5:1）中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 10 分鐘，然後將容器密封並在 120℃下加熱 1 小時。使反應冷卻至室溫，用水稀釋，並用 EtOAc 萃取。濃縮合併的有機物並通過矽膠柱，採用 0-40% 的在已烷中的 EtOAc 梯度洗脫來純化粗樣品以提供 2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯胺（950 mg, 88%）。LCMS: m/z 實測值 273.0 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.94 min (方法 B).

(b) N-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-5-(二甲氧基甲基)吡啶醯胺



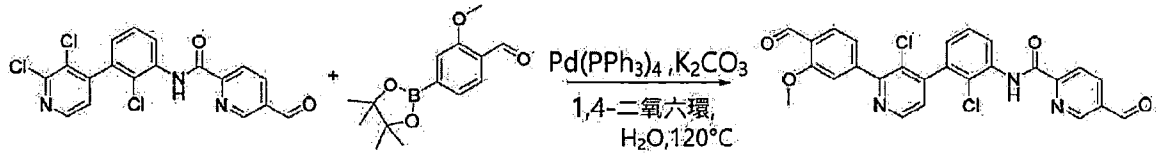
【1379】 向 5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-羧酸(1153 mg, 5.85 mmol)和 HATU（2224 mg, 5.85 mmol）在 DMF 中的溶液加入 N,N-二異丙基乙胺（1.02 ml, 756 mg, 5.85 mmol）。攪拌 10 分鐘後，分次加入 2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯胺（400 mg, 1.46 mmol）並在室溫下將反應混合物攪拌過夜。用水稀釋混合物並用 EtOAc 萃取。合併的有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，真空濃縮，並通過快速柱層析法純化以提供 N-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-甲醯胺（650 mg, 98%）。LCMS: m/z 實測值 452.0 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.14 min (方法 B).

(c) N-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺



【1380】 在室溫下將 N-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-甲醯胺（700 mg, 1.55 mmol）和三氟乙酸（5 mL）的混合物攪拌 2 hrs。將過量的三氟乙酸蒸發。通過飽和碳酸氫鈉溶液將所得的混合物中和至 pH=8 並用 DCM 萃取三次。合併的有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供 N-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（620 mg, 99%）。LCMS: m/z 實測值 406.0 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.06 min (方法 B).

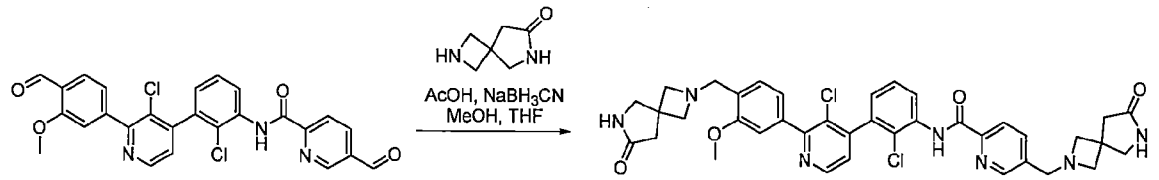
(d) N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺



【1381】 向 N-[2-氯-3-(2,3-二氯-4-吡啶基)苯基]-5-甲醯基-吡啶

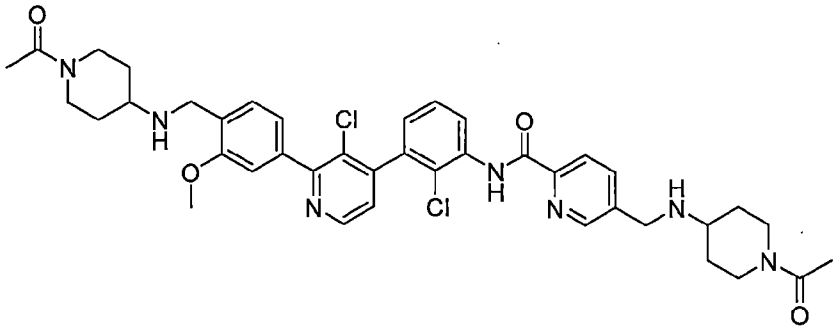
-2-甲醯胺（500 mg, 1.23 mmol）、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（322 mg, 1.23 mmol）和碳酸鉀（510 mg, 3.69 mmol）在脫氣 1,4-二氧六環/水（6:1）中的混合物加入四(三苯基膦)鈀(0)（142 mg, 0.12 mmol）並在 120℃下將混合物攪拌 2 hrs。加入水並將混合物萃取到 EtOAc 中三次。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並在矽膠柱上純化以提供 N-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（350 mg, 56%）。LCMS: m/z 實測值 506.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.03 min (方法 B).

(e) N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶醯胺



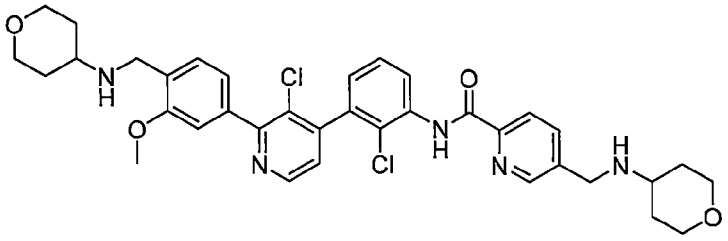
【1382】 按照還原胺化程序 A，由 N-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（30 mg, 0.06 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（30 mg, 0.24 mmol）將此化合物製備成甲酸鹽。81%產率。LCMS: m/z 實測值 726.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.46 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 – 8.60 (m, 3H), 8.37 (s, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.13 (s, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.58 (s, 2H).

實施例 622: 5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺 (673)



【1383】 按照還原胺化程序 A，由 N-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（30 mg, 0.06 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（34 mg, 0.24 mmol）將 5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺製備成甲酸鹽。82%產率。LCMS: m/z 實測值 758.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.64 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.74 (d, 1H), 8.71 – 8.59 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.54 (dt, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.04 – 3.89 (m, 4H), 3.45 (t, 1H), 3.26 – 3.09 (m, 2H), 3.01 – 2.87 (m, 1H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 2.24 (t, 2H), 2.16 – 1.98 (m, 8H), 1.77 – 1.21 (m, 4H).

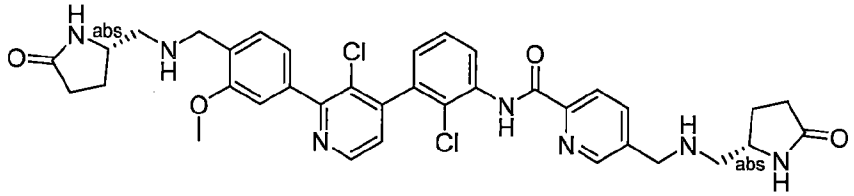
實施例 623: N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (674)



【1384】 按照還原胺化程序 A，由 N-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（30 mg,

0.06 mmol）和四氫哌喃-4-胺（24 mg, 0.24 mmol）將 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶醯胺製備成甲酸鹽。87%產率。LCMS: m/z 實測值 676.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.73 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.74 (d, 1H), 8.71 – 8.62 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.17 – 8.05 (m, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.09 – 4.03 (m, 2H), 4.03 – 3.93 (m, 5H), 3.52 – 3.36 (m, 5H), 3.04 – 2.90 (m, 1H), 2.12 (d, 2H), 1.98 (d, 2H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.62 – 1.43 (m, 2H).

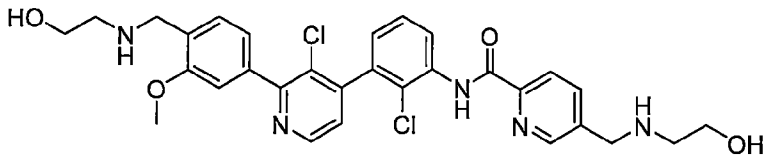
實施例 624: N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (675)



【1385】 按照還原胺化程序 A，由 N-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（35 mg, 0.07 mmol）和(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（32 mg, 0.28 mmol）將 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺製備成甲酸鹽。90%產率。LCMS: m/z 實測值 702.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.48 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.76 – 8.58 (m, 3H), 8.40 (s, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.12 – 8.01 (m, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.24 (d, 2H), 4.06 – 3.89 (m, 6H), 3.84 (q, 1H), 3.16 – 3.00 (m, 2H), 2.84 – 2.62 (m, 2H), 2.48 – 2.19 (m, 6H),

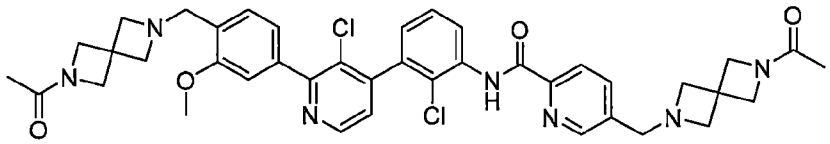
1.98 – 1.73 (m, 2H).

實施例 625: N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (676)



【1386】 按照還原胺化程序 A，由 N-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（40 mg, 0.08 mmol）和 2-胺基乙醇（19 mg, 0.32 mmol）將 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺製備成甲酸鹽。91%產率。LCMS: m/z 實測值 596.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.43 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.76 (d, 1H), 8.71 – 8.61 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.87 – 3.81 (m, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.96 (t, 2H).

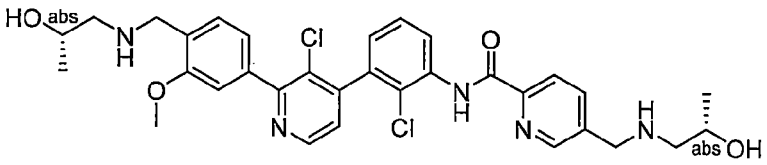
實施例 626: 5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺 (677)



【1387】 按照還原胺化程序 A，由 N-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（40 mg, 0.08 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮（44 mg, 0.32 mmol）將 5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-

氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺製備成甲酸鹽。34%產率。LCMS: m/z 實測值 754.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.59 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 – 8.61 (m, 3H), 8.40 (s, 2H), 8.24 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.30 (s, 4H), 4.23 – 4.09 (m, 6H), 4.05 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.56 – 3.42 (m, 4H), 1.91 – 1.79 (m, 6H).

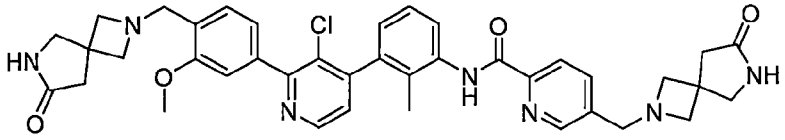
實施例 627: N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (678)



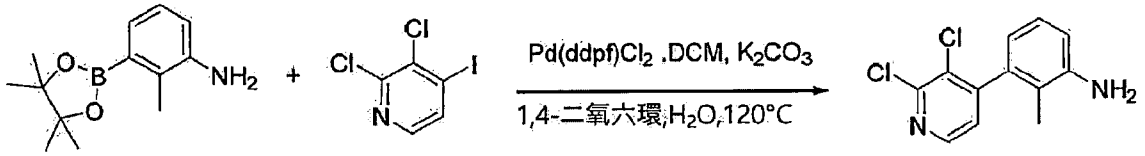
【1388】 按照還原胺化程序 A，由 N-[2-氯-3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（40 mg, 0.08 mmol）和(2S)-1-胺基丙烷-2-醇（24 mg, 0.32 mmol）將 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺製備成甲酸鹽。90%產率。LCMS: m/z 實測值 624.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.62 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.73 (s, 1H), 8.70 – 8.62 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.13 – 4.02 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H), 2.86 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 1.23 (d, 3H), 1.19 (d, 3H).

實施例 628: N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((7-側氧基-2,6-二氮

雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶醯胺 (590)

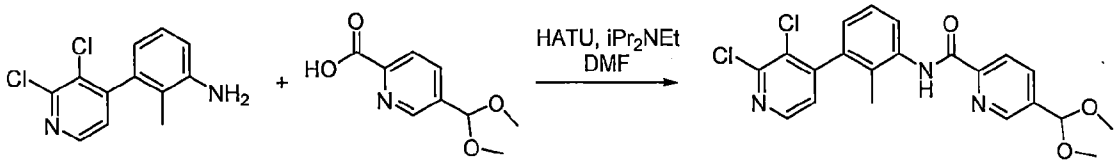


(a) 3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯胺



【1389】 在密封管中將 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺（500 mg, 2.14 mmol）、2,3-二氯-4-碘-吡啶（587 mg, 2.14 mmol）、[1,1′-雙(聯苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（175 mg, 0.21 mmol）和碳酸鉀（888 mg, 6.43 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（5:1）中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 10 分鐘，然後將容器密封並在 120℃下加熱 90 分鐘。使反應冷卻至室溫，用水稀釋，並用 EtOAc 萃取。濃縮合併的有機物，並通過矽膠柱，採用 0-40%的在己烷中的 EtOAc 梯度洗脫來純化粗樣品以提供 3-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲基-苯胺(500 mg, 92%)。LCMS: m/z 實測值 253.0 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.73 min (方法 B).

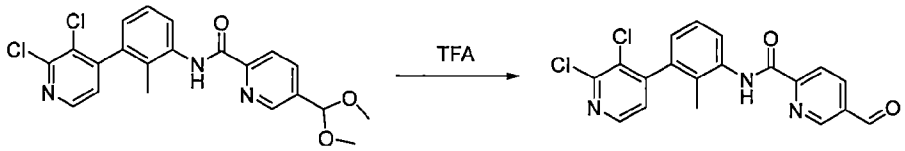
（b） N-(3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(二甲氧基甲基)吡啶醯胺



【1390】 向 5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-羧酸（584 mg, 2.96 mmol）和 HATU（1127 mg, 2.96 mmol）在 DMF 中的溶液加入 N,N-二異丙基乙胺（0.52 ml, 383 mg, 2.96 mmol）。攪拌 10 分鐘後，分次加入 3-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲基-苯胺（250 mg, 0.99 mmol）並在室溫下將反應混合物攪拌過夜。用水稀釋混合物並用 EtOAc 萃取。用鹽水

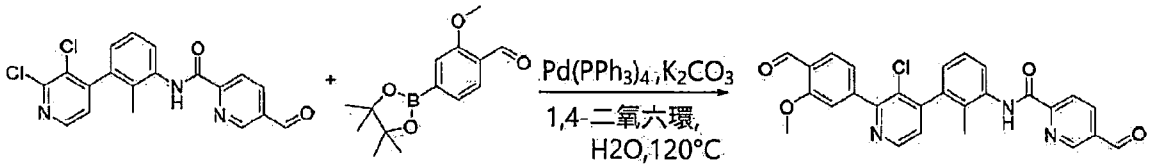
洗滌合併的有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，真空濃縮，並通過快速柱層析法純化以提供 N-[3-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲基-苯基]-5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-甲醯胺(406 mg, 95%)。LCMS: m/z 實測值 432.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.08 min (方法 B).

(c) N-(3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺



【1391】 在室溫下將 N-[3-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲基-苯基]-5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-甲醯胺（420 mg, 0.97 mmol）和三氟乙酸（4 mL）的混合物攪拌 2 hrs。將過量的三氟乙酸蒸發。通過飽和碳酸氫鈉溶液將所得的混合物中和至 pH=8 並用 DCM 萃取三次。合併的有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供 N-[3-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲基-苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（370 mg, 99%）。LCMS: m/z 實測值 386.0 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.99 min (方法 B).

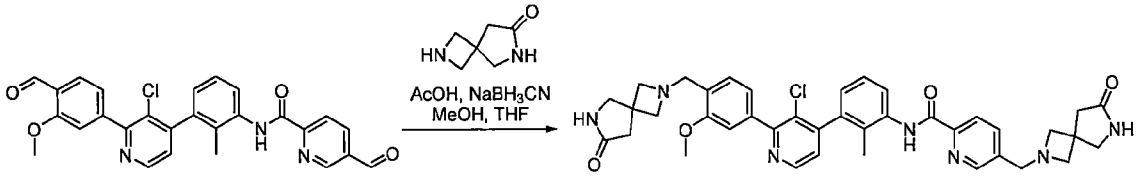
(d) N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺



【1392】 向 N-[3-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲基-苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（300 mg, 0.78 mmol）、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（204 mg, 0.78 mmol）和碳酸鉀（322 mg, 2.33 mmol）在脫氣 1,4-二氧六環/水（6:1）中的混合物加入四(三苯基膦)鈀(0)（90 mg, 0.08 mmol）並在 120℃下將混合物攪拌 4 hrs。加入水並將混合物萃取到 EtOAc 中三次。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並在矽膠柱上純化以提供 N-[3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧

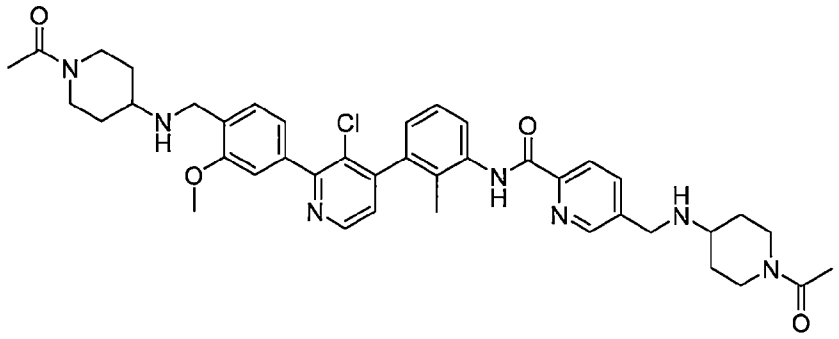
基-苯基)-4-吡啶基]-2-甲基-苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（200 mg, 53%）。LCMS: m/z 實測值 486.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.98 min (方法 B).

(e) N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶醯胺



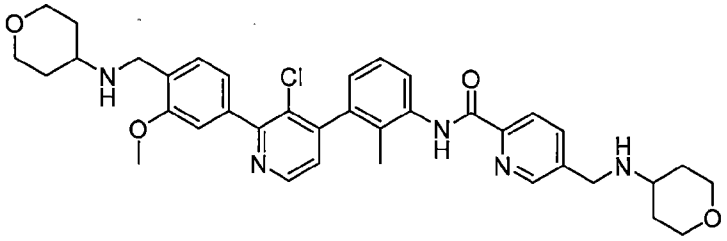
【1393】 按照還原胺化程序 A，由 N-[3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]-2-甲基-苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（30 mg, 0.06 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（31 mg, 0.25 mmol）將 N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶醯胺製備成甲酸鹽。82%產率。LCMS: m/z 實測值 706.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.27 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69 – 8.58 (m, 2H), 8.36 (s, 2H), 8.20 (d, 1H), 7.97 (t, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.13 (s, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

實施例 629: 5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)吡啶醯胺 (645)



【1394】 按照還原胺化程序 A，由 N-[3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]-2-甲基-苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（30 mg, 0.06 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（35 mg, 0.25 mmol）將 5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)吡啶醯胺製備成甲酸鹽。50%產率。LCMS: m/z 實測值 738.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.45 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.74 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 – 7.31 (m, 4H), 7.12 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.15 – 4.04 (m, 3H), 4.03 – 3.90 (m, 4H), 3.54 – 3.38 (m, 1H), 3.26 – 3.10 (m, 2H), 3.06 – 2.90 (m, 1H), 2.71 (q, 2H), 2.24 (t, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 5H), 1.73 – 1.26 (m, 4H).

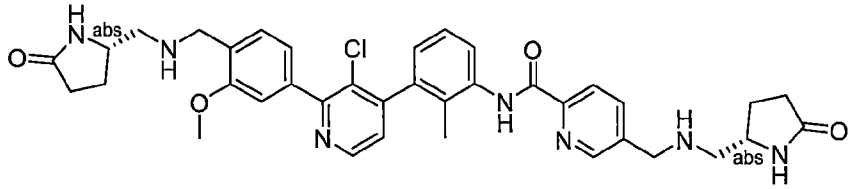
實施例 630: N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (646)



【1395】 按照還原胺化程序 A，由 N-[3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]-2-甲基-苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（30 mg,

0.06 mmol）和四氫哌喃-4-胺（25 mg, 0.25 mmol）將 N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶醯胺製備成甲酸鹽。52%產率。LCMS: m/z 實測值 656.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.57 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 2H), 4.02 – 3.92 (m, 7H), 3.54 – 3.35 (m, 5H), 2.91 – 2.76 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (d, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.80 – 1.58 (m, 2H), 1.58 – 1.41 (m, 2H).

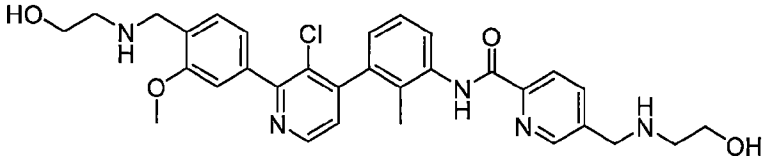
實施例 631: N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (647)



【1396】 按照還原胺化程序 A，由 N-[3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]-2-甲基-苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（30 mg, 0.06 mmol）和(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（28 mg, 0.25 mmol）將 N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺製備成甲酸鹽。66%產率。LCMS: m/z 實測值 682.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.43 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.72 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 – 7.32 (m, 4H), 7.12 (d, 1H), 4.39 – 4.22 (m, 2H), 4.09 – 3.94 (m, 6H), 3.91 – 3.78 (m, 1H), 3.24 – 3.08 (m, 2H), 2.91 – 2.67 (m, 2H), 2.48 – 2.21 (m,

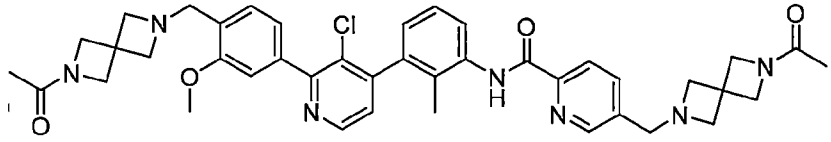
6H), 2.17 (s, 3H), 1.98 – 1.75 (m, 2H).

實施例 632: N-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (648)



【1397】 按照還原胺化程序 A，由 N-[3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]-2-甲基-苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（30 mg, 0.06 mmol）和 2-胺基乙醇（15 mg, 0.25 mmol）將 N-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺製備成甲酸鹽。65%產率。LCMS: m/z 實測值 576.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.27 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.77 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.17 (s, 3H).

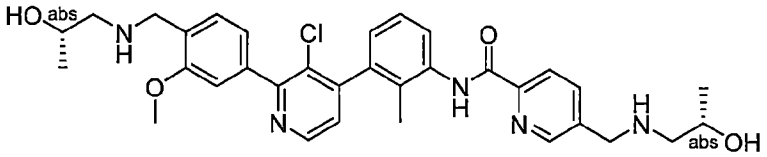
實施例 633: 5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)吡啶醯胺 (649)



【1398】 按照還原胺化程序 A，由 N-[3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]-2-甲基-苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（30 mg, 0.06 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮（35 mg, 0.25 mmol）將 5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)吡啶醯胺製備成甲酸鹽。33%產率。LCMS:

m/z 實測值 734.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.42 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.74 – 8.52 (m, 2H), 8.33 (s, 2H), 8.21 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 4H), 7.12 (d, 1H), 4.38 (s, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.26 (s, 4H), 4.14 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.56 – 3.50 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.85 (s, 6H).

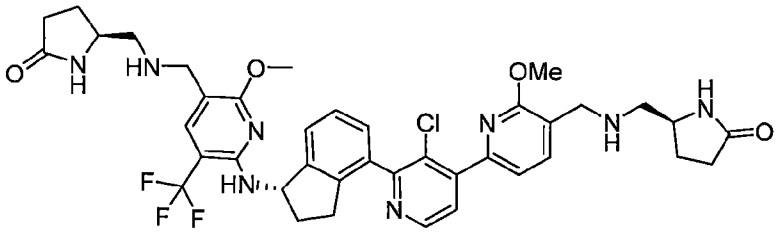
實施例 634: N-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (650)



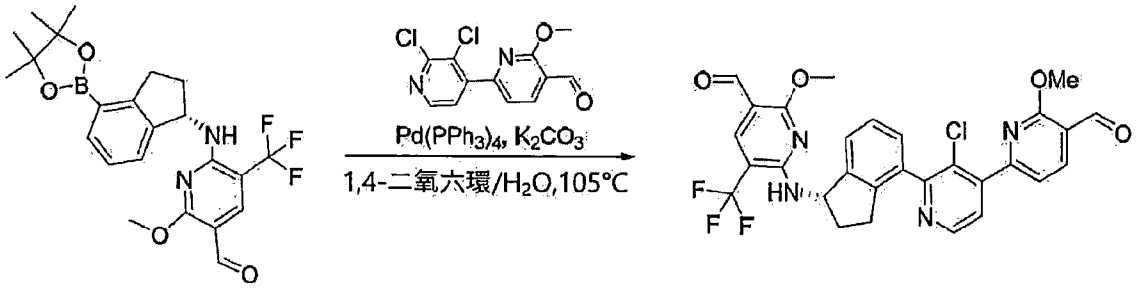
【1399】 按照還原胺化程序 A，由 N-[3-[3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基-苯基)-4-吡啶基]-2-甲基-苯基]-5-甲醯基-吡啶-2-甲醯胺（30 mg, 0.06 mmol）和(2S)-1-胺基丙烷-2-醇（19 mg, 0.25 mmol）將 N-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺製備成甲酸鹽。80% 產率。LCMS: m/z 實測值 604.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.51 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.77 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 4H), 3.09 (dd, 1H), 2.97 – 2.82 (m, 2H), 2.77 (dd, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.30 – 1.15 (m, 6H).

實施例 635: (S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)

吡咯啶-2-酮 (223)

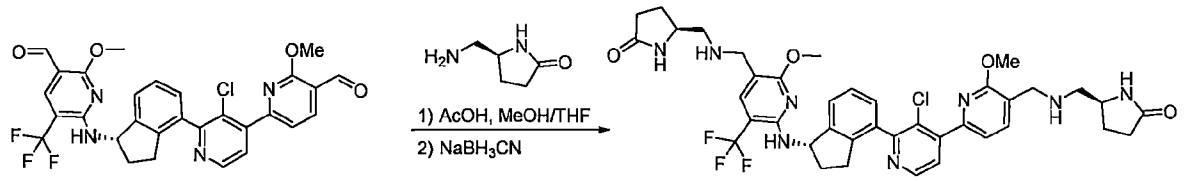


(a) (S)-3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛



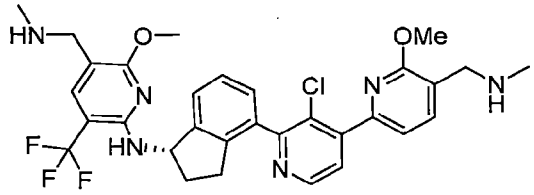
【1400】 將四(三苯基膦)鈀(0)（16 mg, 0.01 mmol）、碳酸鉀（29 mg, 0.21 mmol）、2-甲氧基-6-[[(1S)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)二氫茚-1-基]胺基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛（32 mg, 0.07 mmol）、和 6-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（29 mg, 0.10 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 2 mL）中，然後在 105 ℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相 SiO_2 層析法（0-3% MeOH/DCM）純化粗樣品以提供作為棕褐色泡沫的(S)-3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（30 mg, 74 %產率）。MS: *m/z 實測值* 583, 585 $[M+H]^+$.

(b) (S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



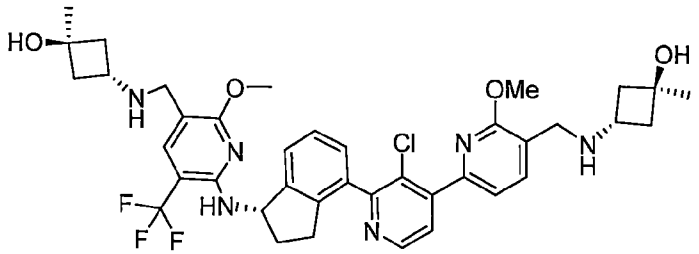
【1401】 將(S)-3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（10 mg, 0.02 mmol）、乙酸（2 mg, 0.03 mmol）、和(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（8 mg, 0.07 mmol）(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（8 mg, 0.07 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25 ℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（2 mg, 0.03 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（9 mg, 65 %產率）。LC/MS: *m/z 實測值* 779, 781 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.22 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 – 8.57 (m, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.33 (s, 3H), 6.30 (d, 1H), 5.89 (t, 1H), 4.06 (d, 5H), 3.99 (d, 3H), 3.94 (s, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.87 (d, 4H), 2.62 (s, 1H), 2.35 (d, 6H), 2.17 – 2.02 (m, 1H), 1.86 (s, 2H).

實施例 636: (S)-N-(4-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (224)



【1402】 以與關於實施例 635 描述的相同的方式，在步驟(b)中利用中間物(S)-3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛並用甲胺代替(5S)-5-(胺基甲基)-吡咯啶-2-酮來製備(S)-N-(4-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。MS: *m/z 實測值* 613, 615 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.27 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.68 – 8.59 (m, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.33 (d, 3H), 6.35 (d, 1H), 5.92 (q, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (t, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.94 (d, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.70 – 2.67 (m, 3H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.12 (q, 1H).

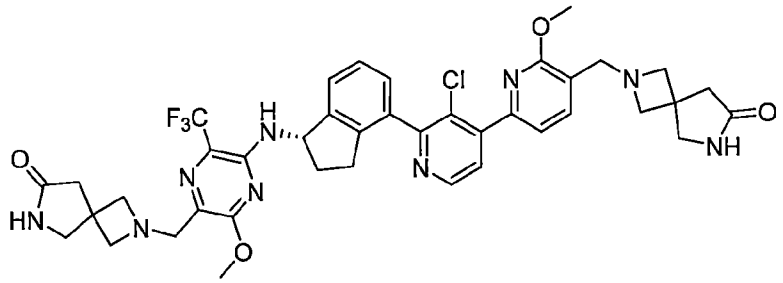
實施例 637: (1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)-胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇 (225)



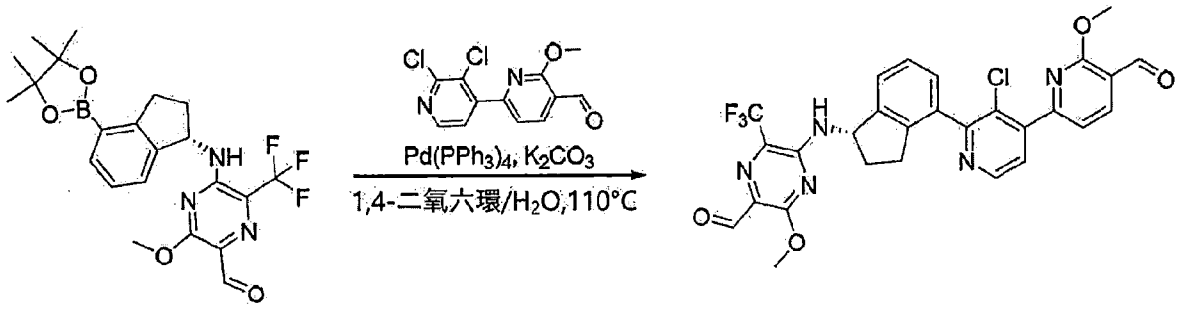
【1403】 以與關於實施例 635 描述的相同的方式，在步驟(b)中利用中間物(S)-3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)-吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛並用3-胺基-1-甲基-環丁醇代替(5S)-5-(胺基甲基)-吡咯啶-2-酮來製備(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)-胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇。獲

得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 753, 755 [M+H]$^+$, 保留時間 = 2.25 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (d, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.32 (s, 3H), 6.31 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.07 (d, 3H), 3.94 (s, 7H), 3.83 (t, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.34 (d, 4H), 2.13 (t, 3H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.39 – 1.34 (m, 6H).

實施例 638: (S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (304)



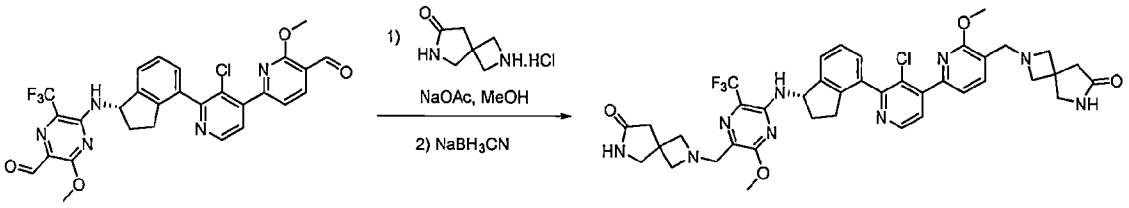
(a) (S)-3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛



【1404】 在 110°C 下將(S)-3-甲氧基-5-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-6-(三氟甲基)吡啉-2-甲醛（實施例 644, 步驟(a)）（0.5 g, 1.08 mmol）、6-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（183 mg, 648 μmol）、碳酸鉀（298 mg, 2.16 mmol）和四(三苯基膦)鈀（125 mg, 108 μmol）在二氧六環

/水（10:1, 11 mL）中的混合物攪拌 2 小時。用水（25 mL）稀釋反應混合物並用乙酸乙酯（3 x 25 mL）萃取。用鹽水（2 x 20 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（10-50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的(S)-3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（0.4 g）。MS: m/z 實測值 584.1 $[M+H]^+$.

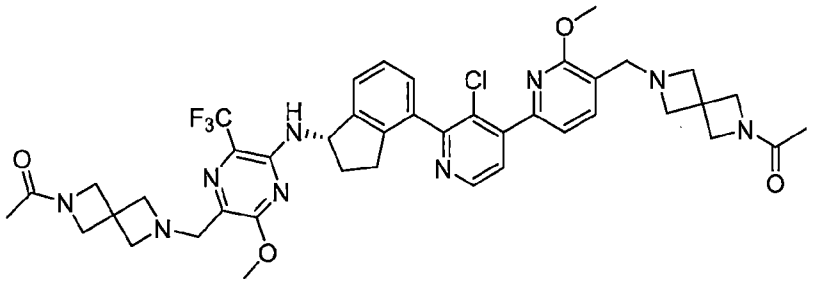
(b) (S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



【1405】 向(S)-3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（150 mg, 257 μmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮鹽酸鹽（84 mg, 514 μmol）在甲醇（5 mL）中的溶液加入乙酸鈉（84 mg, 1 mmol）。在室溫下將溶液攪拌 12 小時。加入氰基硼氫化鈉（65 mg, 1 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供(S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（35 mg）。MS: m/z 實測值 804.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.78 min (方法 A). ^1H NMR (400MHz, 甲醇-d_4): δ = 8.62 (d, 1H), 8.37 (br s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.34 -7.33 (m, 3H), 5.84 (t, 1H), 4.19 -4.15 (m, 2H), 4.04 – 4.01 (m, 7H), 3.94 -3.90 (m, 5H), 3.65 -3.62 (m, 8H), 288-2.84 (m, 2H), 2.68 (s, 2H),

2.62 (s, 3H), 2.19 -2.09 (m, 1H).

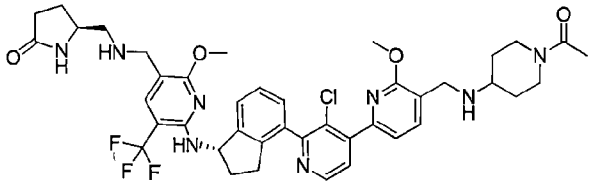
實施例 639: (S)-1-(6-((5-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (305)



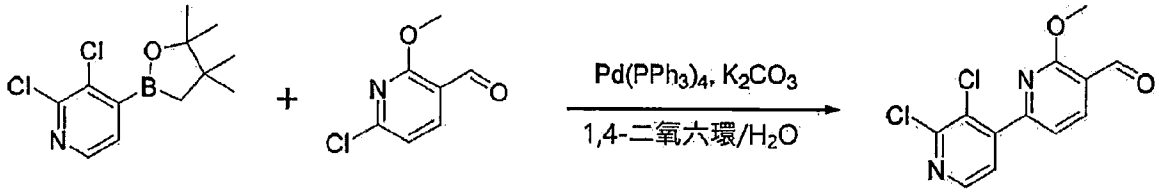
【1406】 向(S)-3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啡-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（實施例 638, 步驟(a)）（150 mg, 257 μmol）和作為甲酸鹽的 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮（131 mg, 514 μmol）在甲醇 (1.5 mL）中的溶液加入乙酸鈉（84 mg, 1 mmol）。在室溫下將溶液攪拌 12 小時。加入氰基硼氫化鈉（65 mg, 1 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供(S)-1-(6-((5-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（41 mg）。MS: m/z 實測值 832.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.89 min (方法 A). ^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4): δ 8.62 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 -7.33 (m, 3H), 5.84 (t, 1H), 4.35 (d, 4H), 4.19 -4.09 (m, 10H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (s, 4H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.65 -2.59 (m, 1H), 2.19 -2.09 (m, 1H), 1.85 (s, 6H).

實施例 640: (S)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲

基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮(486)

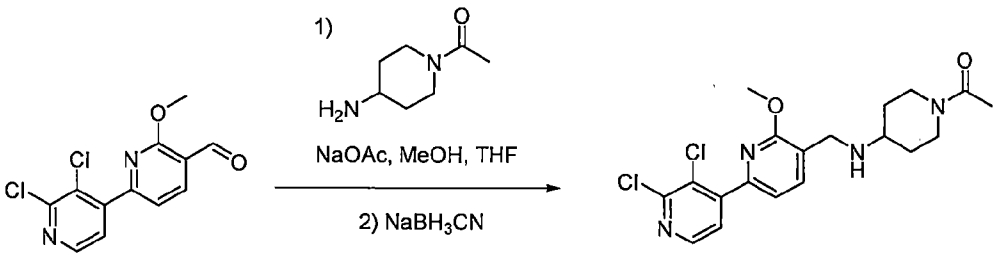


(a) 2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛



【1407】 將 2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,2-氧雜硼烷-2-基)吡啶（22.75 g, 83 mmol）、6-氯-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（15 g, 87 mmol）、四(三苯基膦)鈀(0)（5.05 g, 4.37 mmol）、和碳酸鉀（36.25 g, 262 mmol）在 1,4-二氧六環（375 mL）和水（20 mL）中的混合物脫氣並用 N_2 吹掃。在 95°C 下將混合物攪拌 4 小時。將混合物濃縮，之後加入水（300 mL）。用 EtOAc（2 x 400 mL）萃取水層，用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。用 EtOAc（200mL）洗滌固體並乾燥以提供 2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（10 g, 40%產率）。

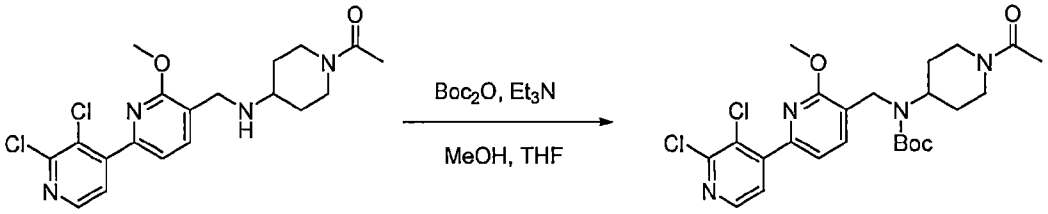
(b) 1-(4-(((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



【1408】 向 2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（1.5 g, 5.3 mmol）和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（1.13 g, 7.95 mmol）在 THF/MeOH 混合物（1:1, 30 mL）中的混合物加入乙酸鈉（0.87 g, 10.6

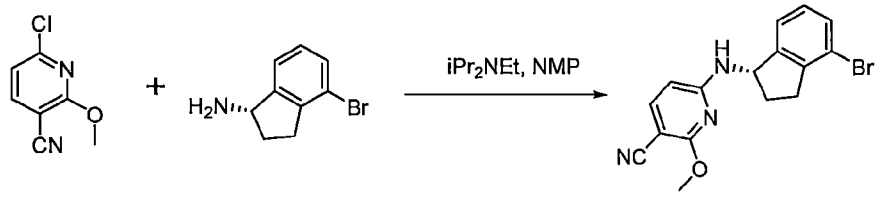
mmol）。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。加入氰基硼氫化鈉（1 g, 15.9 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。混合物用於接下來的步驟而無需後處理（out work-up）。1-(4-(((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。MS: m/z 實測值 409 $[M+Na]^+$.

(c) (1-乙醯基哌啶-4-基)((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1409】 向 1-(4-(((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮在 THF/MeOH 中的溶液加入二碳酸二三級丁酯（3 ml, 13 mmol）和三乙胺（0.74 ml, 5.3 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 5 小時。將混合物濃縮，並用水（20 mL）和鹽水（30 mL）稀釋殘留物。用乙酸乙酯/THF 混合物（3:1, 50 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-15%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供(1-乙醯基哌啶-4-基)((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（2.3 g, 68%）。MS: m/z 實測值 531 $[M+Na]^+$.

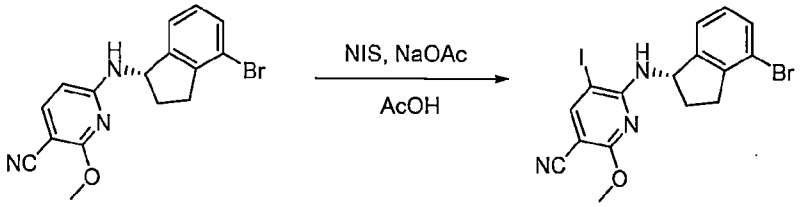
(d) (S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基菸鹼甲腈



【1410】 在 N_2 氣氛下向 6-氯-2-甲氧基菸鹼甲腈（4.5 g, 26.7 mmol）和作為鹽酸鹽的(S)-4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-胺（7.3 g, 29.4 mmol）在 NMP（80 mL）中的混合物一次性加入 N,N-二異丙基乙胺

（9.3 ml, 53.4 mmol）。在 100°C 下將混合物攪拌 6 小時。向混合物中加入水（50 mL）和鹽水（50 mL）。用乙酸乙酯（40 mL）萃取混合物。用鹽水（2 x 100 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-15%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈褐色固體的(S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基菸鹼甲腈（3 g, 32%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 7.46 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.50 (br s, 1H), 5.04 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.61-2.58 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H).

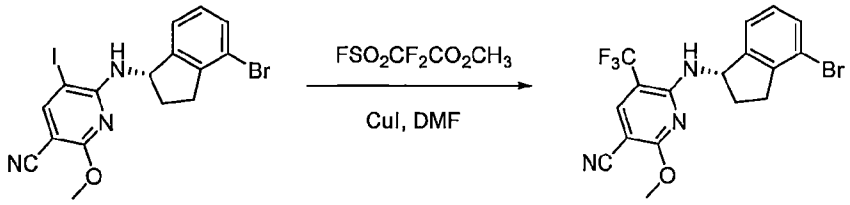
(e) (S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-5-碘-2-甲氧基菸鹼甲腈



【1411】 向(S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基菸鹼甲腈（3 g, 8.72 mmol）在乙酸（50 mL）中的混合物加入 N-碘代琥珀醯亞胺（2.16 g, 9.59 mmol）和乙酸鈉（8.55 g, 87.2 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。用飽和水性 NaOH 溶液（800 mL）中和混合物。用乙酸乙酯（2 x 100 mL）萃取混合物。用鹽水（2 x 100 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。直接通過正相 SiO_2 層析法（0-7%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供(S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-5-碘-2-甲氧基菸鹼甲腈（3.2 g, 78%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 7.81 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 5.67 (q, 1H), 5.54 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.66-2.64 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H).

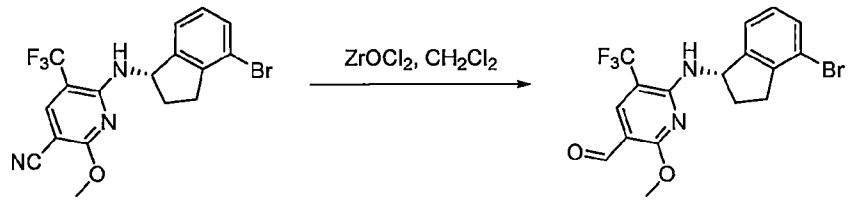
(f) (S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)

菸鹼甲腈



【1412】 向(S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-5-碘-2-甲氧基菸鹼甲腈（3.2 g, 6.8 mmol）和 2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯（1.73 ml, 13.6 mmol）在 DMF（30 mL）中的混合物加入碘化亞銅(I)（1.94 g, 10.2 mmol）。在 110°C 下將混合物攪拌 2 小時。將混合物過濾，然後向濾液中加入水（100 mL）和鹽水（100 mL）。用乙酸乙酯（2 x 100 mL）萃取混合物。用鹽水（2 x 50 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。直接通過正相 SiO_2 層析法（0-10%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供(S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)菸鹼甲腈（2.7 g, 96%）。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.77 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 5.78 (q, 1H), 5.50 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H).

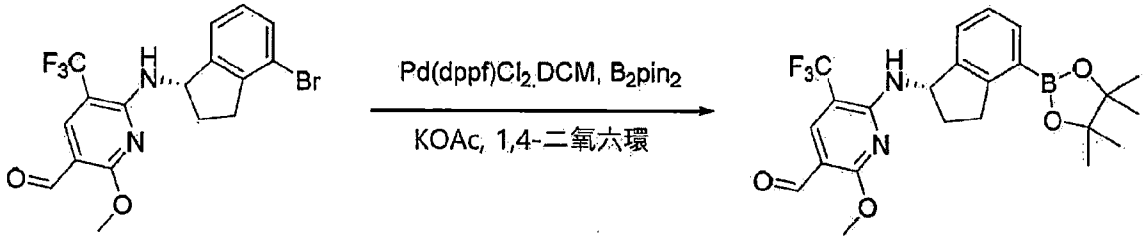
(g) (S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛



【1413】 在 N_2 氣氛下於 0°C 下向(S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)菸鹼甲腈（2.4 g, 5.82 mmol）在二氯甲烷（80 mL）中的混合物加入二氯氧化鋯水合物（金屬基）（2.64 g, 9.9 mmol）。在 0°C 下將混合物攪拌 20 分鐘。通過正相 SiO_2 層析法（0-10%乙酸乙酯/石油醚）純化混合物以提供(S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（1.2 g, 49%）。^1H

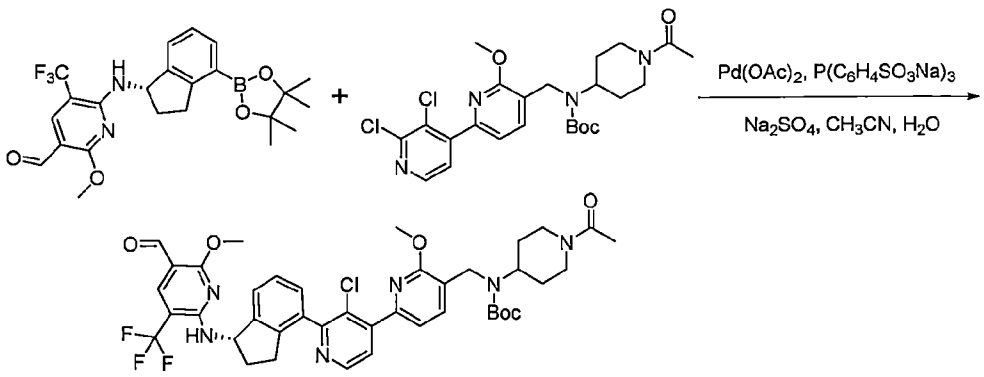
NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 10.03 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 5.87-5.79 (m, 1H), 5.58 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 1H), 1.95-1.52 (m, 1H).

(h) (S)-2-甲氧基-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛



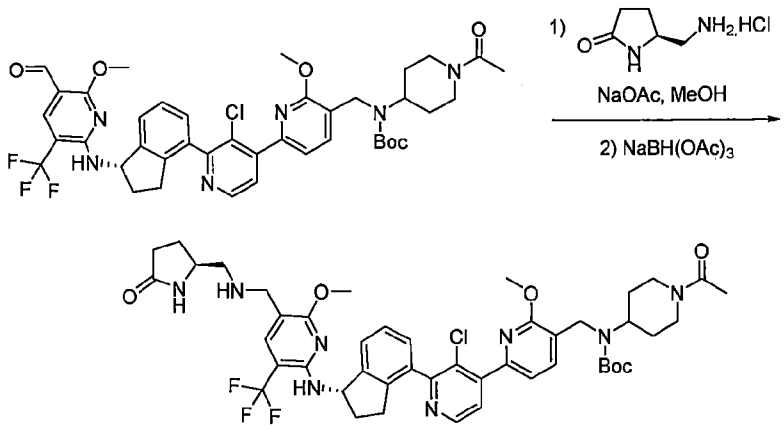
【1414】 向(S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（0.3 g, 0.72 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼烷（0.55 g, 2.17 mmol）在 1,4-二氧六環（5 mL）中的混合物加入乙酸鉀（0.21 g, 2.17 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.03 g, 0.04 mmol）。在 120°下將混合物攪拌 24 小時。將混合物濃縮，並通過正相 SiO_2 層析法（0-15%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供(S)-2-甲氧基-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛（0.54 g, 粗製的）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.03 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.19-7.18 (m, 2H), 5.75 (q, 1H), 5.57-5.56 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.28 (s, 12H).

(i) (S)-(1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



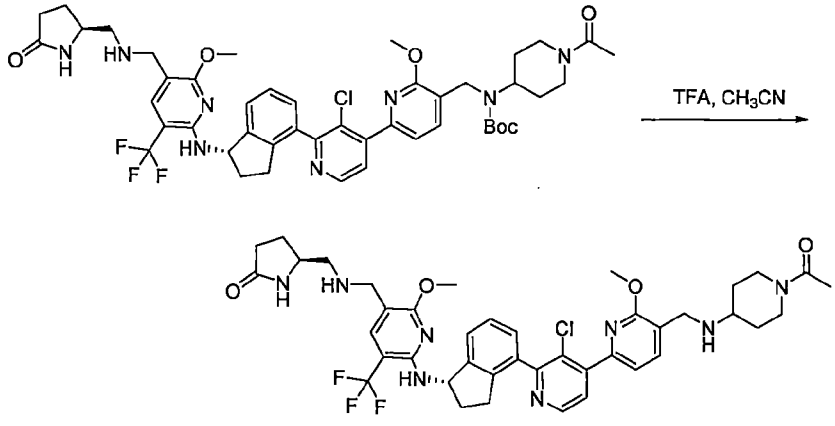
【1415】 在 N_2 下將二乙酸鈀（10 mg, 0.04 mmol）和三苯基膦-3,3′,3′′-三磺酸三鈉鹽（0.1 g, 0.17 mmol）在 MeCN/H_2O 混合物（1:2，2.7 mL）中的混合物在超聲清洗機下保持 5 分鐘。向上面的混合物中一次性加入 MeCN/H_2O 混合物（1:2，6 mL）中的(S)-2-甲氧基-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛（0.1 g, 0.22 mmol）、(1-乙醯基哌啶-4-基)((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.1 g, 0.19 mmol）和硫酸鈉（0.07 g, 0.65 mmol）。在 N_2 下於 100°C 下將混合物攪拌 1 小時。將混合物與 30 mg 規模的另一批料合併。向混合物中加入水（5 mL）和鹽水（10 mL）。用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 20 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過製備 TLC（矽膠, 石油醚 :乙酸乙酯 = 0:1 純化殘留物以提供(S)-(1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.1 g, 50%）。MS: m/z 實測值 809 $[M+H]^+$.

(j) (1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



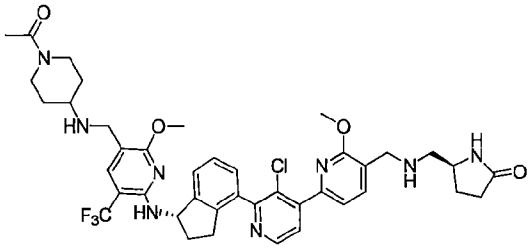
【1416】 向(S)-(1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（95 mg, 0.12 mmol）和(S)-5-(胺基甲基)-2-吡咯啶酮鹽酸鹽（26 mg, 0.18 mmol）在甲醇（4 mL）中的混合物加入乙酸鈉（29 mg, 0.35 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（74 mg, 0.35 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮以提供粗製的(1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.16 g, 粗製的）。MS: m/z 實測值 907 $[M+H]^+$.

(k) (S)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮

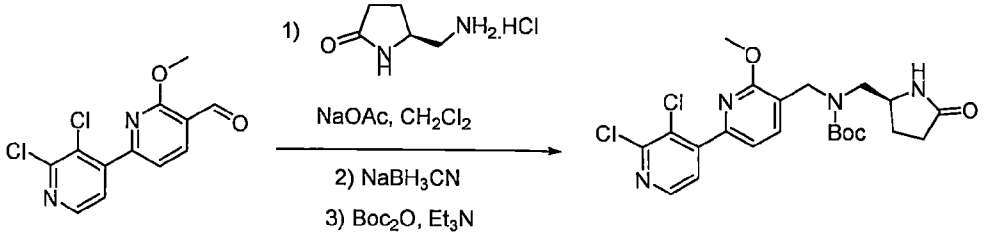


【1417】 向(1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.15 g, 0.16 mmol）在乙腈（0.2 mL）中的混合物加入三氟乙酸（3 ml, 41 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供(S)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（3.5 mg, 2%）。MS: m/z 實測值 807 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.26 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.61 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 5.89-5.80 (m, 2H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.94-3.87 (m, 6H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.85-2.63 (m, 7H), 2.34-2.27 (m, 3H), 2.10-2.02 (m, 6H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.40-1.27 (m, 2H).

實施例 641: (S)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (633)

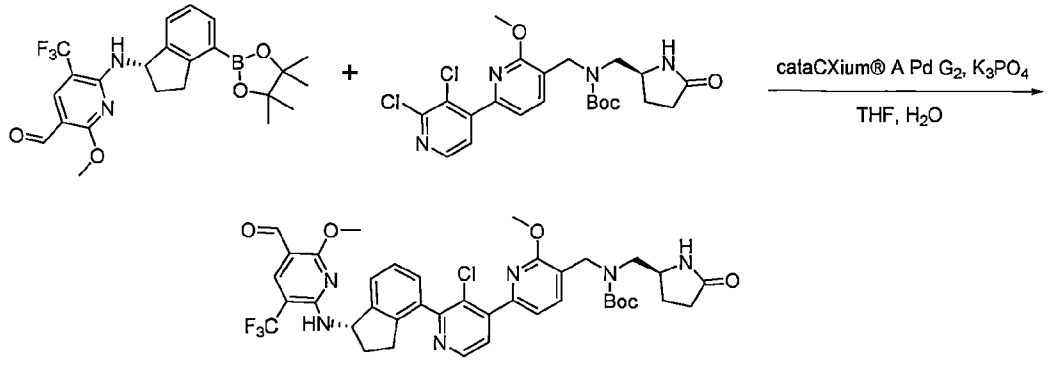


(a) (S)-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1418】 向 2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（實施例 640, 步驟(a)）（5.0 g, 5.3 mmol）和(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸化物（1.6 g, 10.6 mmol）在二氯甲烷（15 mL）中的混合物加入乙酸鈉（1.74 g, 21.2 mmol）。在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1.5 小時。加入氰基硼氫化鈉（0.67 g, 10.6 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1.5 小時。向混合物中加入二碳酸二三級丁酯（3.66 g, 16.8 mmol）和三乙胺（1.33 g, 13.11 mmol）。在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮，並通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚）之後進行逆相 HPLC 來純化殘留物以提供(S)-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（500 mg, 62%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62-7.47 (m, 2H), 4.54-4.41 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.83-3.82 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 3H), 1.79-1.78 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 9H).

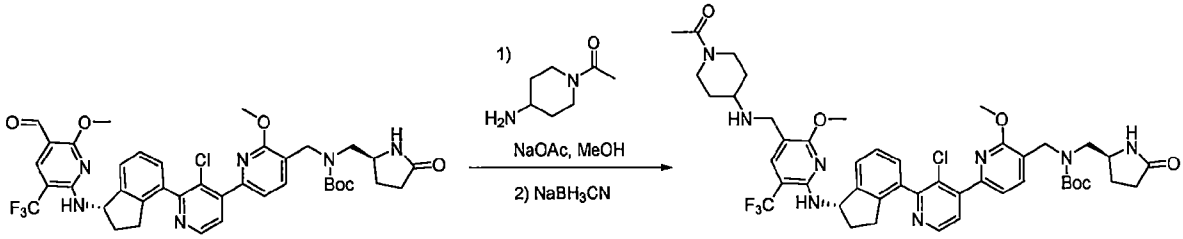
(b) ((3'-氯-2'-((S)-1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1419】 向(S)-2-甲氧基-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼

烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛（實施例640，步驟(h)）（0.49 g, 1.06 mmol）和(S)-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.3 g, 0.62 mmol）在THF/水（20:3，23 mL）中的混合物加入磷酸鉀（0.4 g, 1.87 mmol）和氯[(二(1-金剛烷基)-N-丁基膦)-2-(2-胺基聯苯基)]鈀(II)（0.04 g, 0.06 mmol）。在80°C下將混合物攪拌5小時。將混合物濃縮，並用水（50 mL）和鹽水（50 mL）稀釋殘留物。用乙酸乙酯/THF混合物（1:1, 100 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的((3'-氯-2'-((S)-1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.8 g, 40%）。MS: m/z 實測值 781 $[M+H]^+$.

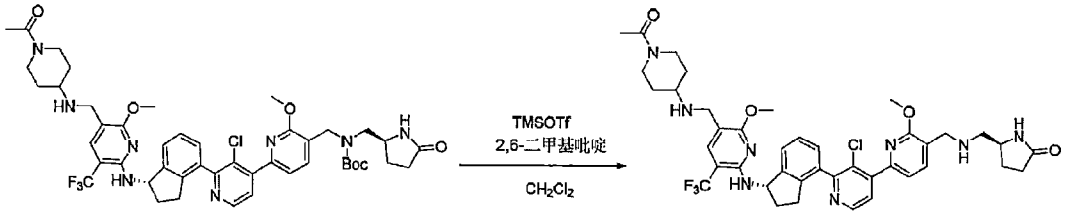
(c) ((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1420】 向((3'-氯-2'-((S)-1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.38 g, 0.49 mmol）和1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷酮（0.08 g, 0.54 mmol）在甲醇（6 mL）中的混合物加入乙酸鈉（0.12 g, 1.46 mmo）。在室溫下將混合物攪拌2小時。加入氰基硼氫化鈉（0.09 g, 1.46 mmol）並在室溫下將混合物攪拌1小時。將混合物濃縮並且殘留物通過正相 SiO_2

層析法（50-100%乙酸乙酯/石油醚至 20% MeOH/乙酸乙酯）純化並進一步通過製備 TLC（矽膠，乙酸乙酯:甲醇 = 1:1.5）純化以提供((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（75 mg, 13%）。MS: m/z 實測值 907 $[M+H]^+$.

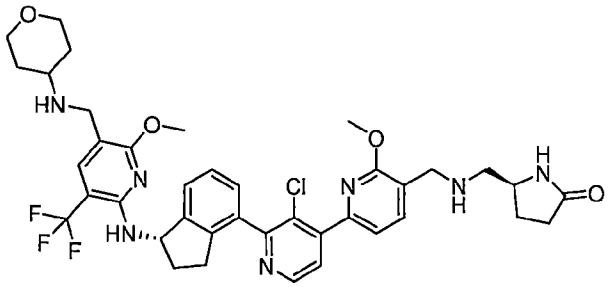
(d) (S)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



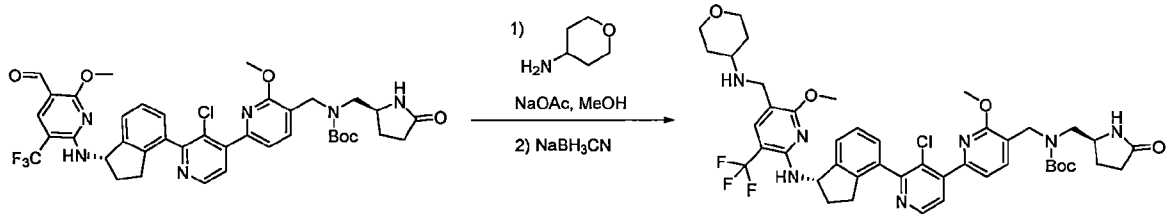
【1421】 向((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.07 g, 0.08 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的混合物加入 2,6-二甲基吡啶（0.04 g, 0.39 mmol）和三氟甲磺酸三甲基甲矽烷酯（0.07 ml, 0.39 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供(S)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（2.7 mg, 2%）。MS: m/z 實測值 807 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.11 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.51 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.25-7.20 (m, 3H), 5.81-5.75 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85-3.78 (m, 4H), 3.76-3.68 (m, 5H), 3.06-3.05 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 4H), 2.25-2.18

(m, 3H), 2.01-1.92 (m, 6H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.33-1.21 (m, 2H).

實施例 642: (S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (634)



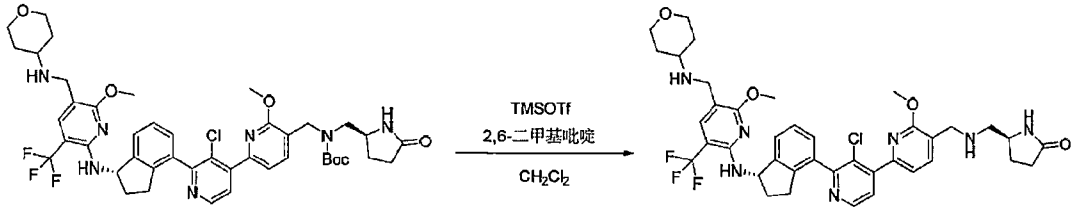
(a) ((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1422】 向((3'-氯-2'-((S)-1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 641, 步驟(b)）（0.38 g, 0.49 mmol）和四氫-2H-哌喃-4-胺（0.06 g, 0.58 mmol）在甲醇（6 mL）中的混合物加入乙酸鈉（0.12 g, 1.46 mmo）。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（0.09 g, 1.46 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮並且殘留物通過正相 SiO_2 層析法（50-100%乙酸乙酯/石油醚至 20%甲醇/乙酸乙酯）純化並進一步通過製備 TLC（矽膠, 乙酸乙酯 : MeOH = 1:1）純化以提供((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-

基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.1 g, 20%）。MS: m/z 實測值 866 $[M+H]^+$.

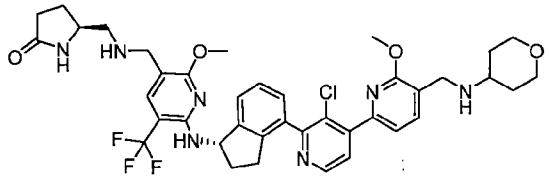
(b) (S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



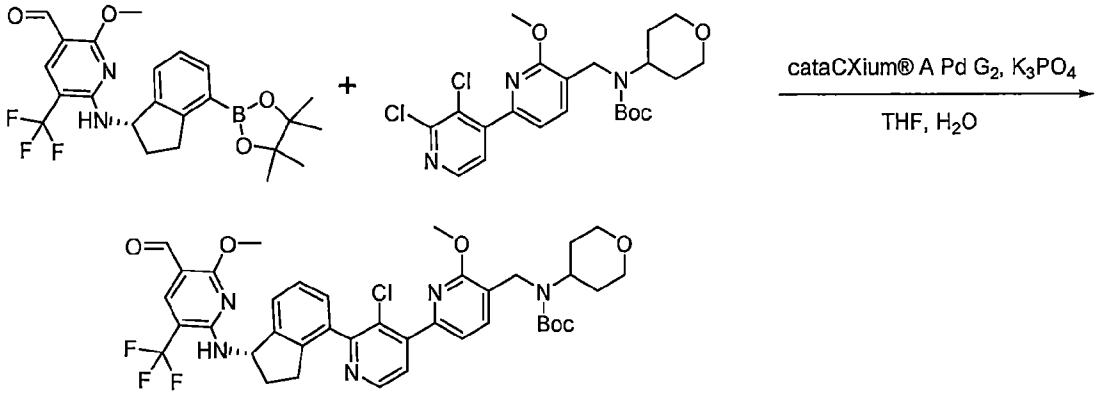
【1423】 向((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.1 g, 0.11 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的混合物加入 2,6-二甲基吡啶（0.06 g, 0.58 mmol）和三氟甲磺酸三甲基甲矽烷酯（0.1 ml, 0.58 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（6.7 mg, 2%）。MS: m/z 實測值 766 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.24 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.51 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.25-7.20 (m, 3H), 5.81-5.75 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 5H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 3H), 2.62-2.52 (m, 3H), 2.25-2.22 (m, 3H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 2H).

實施例 643: (S)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃

-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (666)

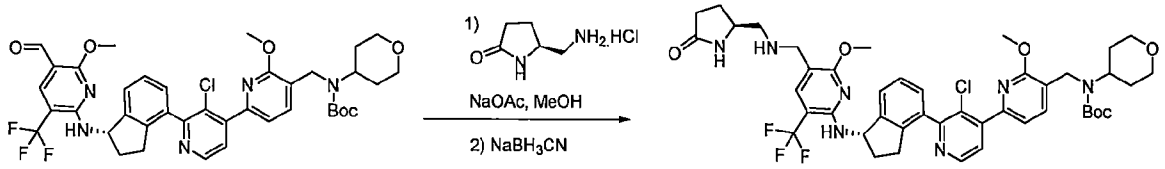


(a) (S)-((3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯



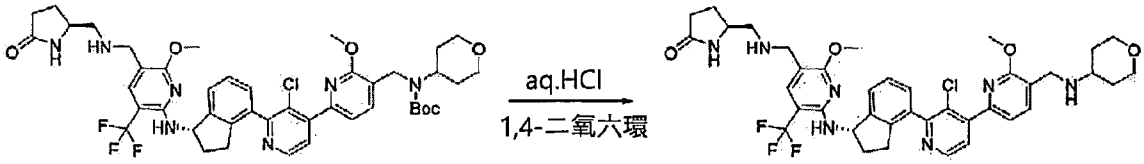
【1424】 在 N_2 下向(S)-2-甲氧基-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛（實施例 640, 步驟(h)）（0.18 g, 0.38 mmol）和((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（0.1 g, 0.21 mmol）在 THF/水混合物（20:1, 20.4 mL）中的混合物一次性加入磷酸鉀（0.14 g, 0.64 mmol）和氯[(二(1-金剛烷基)-N-丁基膦)-2-(2-胺基聯苯基)]鈀(II)（0.02 g, 0.02 mmol）。在 85°C 下將混合物攪拌 5 小時。向混合物中加入水（5 mL）。用乙酸乙酯（2 x 5 mL）萃取混合物。用鹽水（2 x 5 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘留物通過正相 SiO_2 層析法（0-90% MeOH/乙酸乙酯）純化並通過逆相 HPLC 純化以提供呈黃色油狀物的(S)-((3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（13 mg, 4%）。MS: m/z 實測值 768 $[M+H]^+$.

(b) ((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【1425】 向(S)-((3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（8 mg, 10.4 μmol）和(S)-5-(胺基甲基)-2-吡咯啶酮鹽酸鹽（2 mg, 12.5 μmol）在甲醇（1.5 mL）中的混合物加入乙酸鈉（1.7 mg, 20.8 μmol）。在室溫下將混合物攪拌 1.5 小時。加入氰基硼氫化鈉（2 mg, 31.2 μmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮以提供呈白色固體的((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（15 mg, 粗製的）。MS: m/z 實測值 866 $[M+H]^+$.

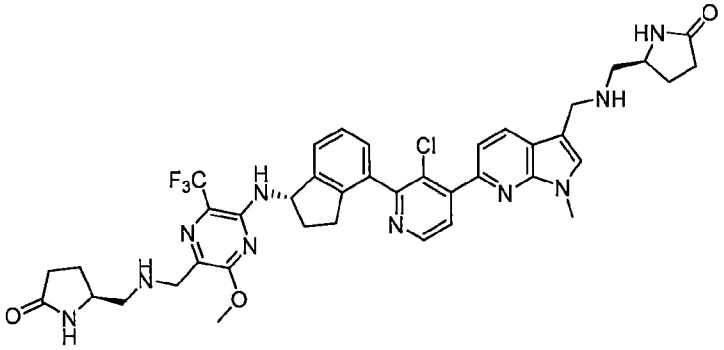
(c) (S)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



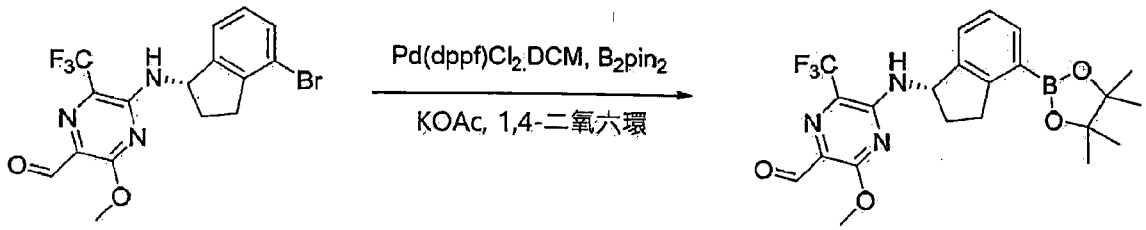
【1426】 在 N_2 下向((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(四氫-2H-

哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（23 mg, 0.03 mmol）在 1,4-二氧六環（1.5 mL）中的混合物一次性加入水性 HCl 溶液（12 M, 0.4 mL）。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。通過逆相 HPLC 純化混合物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（1.1 mg, 4%）。MS: m/z 實測值 m/z: 766 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 3H), 5.93-5.88 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.08-4.04 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.95-3.88 (m, 3H), 3.46-3.44 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 4H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 3H), 2.13-2.09 (m, 3H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 2H).

實施例 644: (S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啡-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (532)

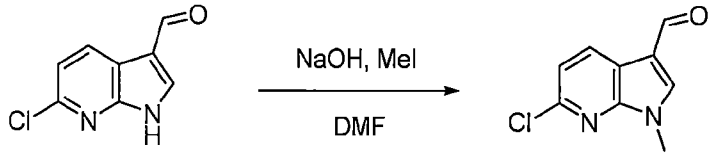


(a) (S)-3-甲氧基-5-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-6-(三氟甲基)吡啡-2-甲醛



【1427】 向(S)-5-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啡-2-甲醛(實施例 646, 步驟(e))(2.25 g, 5.41 mmol)、雙(頻哪醇合)二硼烷（2.06 g, 8.11 mmol）在 1,4-二氧六環（40 mL）中的混合物加入乙酸鉀（1.59 g, 16.2 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（441 mg, 0.540 mmol）。在 N_2 下於 110°C 下將混合物攪拌 5 小時。用水（20 mL）稀釋混合物並用 EtOAc（2 x15 mL）萃取。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（8-15% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的(S)-3-甲氧基-5-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-6-(三氟甲基)吡啡-2-甲醛（2 g, 79%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.85 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.38-7.37(m，1H), 7.26-7.26(m，1H), 5.96-5.90 (m, 1H), 3.99(s，3H), 3.57-3.48(m，1H), 3.03-2.73(m，1H), 2.57-2.56(m，1H), 2.52-2.27(m，1H), 1.39 (s, 12H).

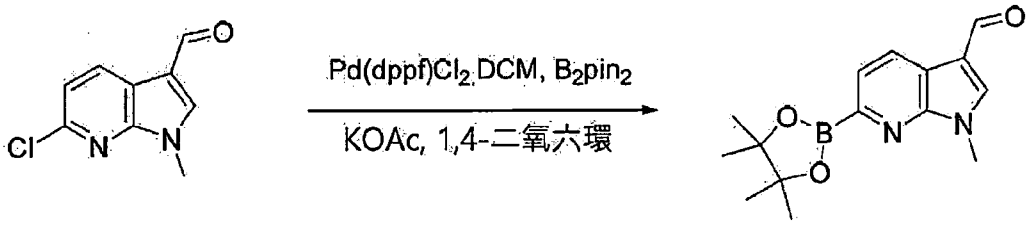
(b) 6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛



【1428】 在 N_2 下於室溫下將 6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（10 g, 55.4 mmol）、氫氧化鈉（4.43 g, 111 mmol）和碘甲烷（15.7 g, 111 mmol）在 DMF（150 mL）中的混合物攪拌 12 小時。向混合物中加入水（500 mL）並用乙酸乙酯（3 x 500 mL）萃取。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-35% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 6-氯-1-甲基-1H-吡咯

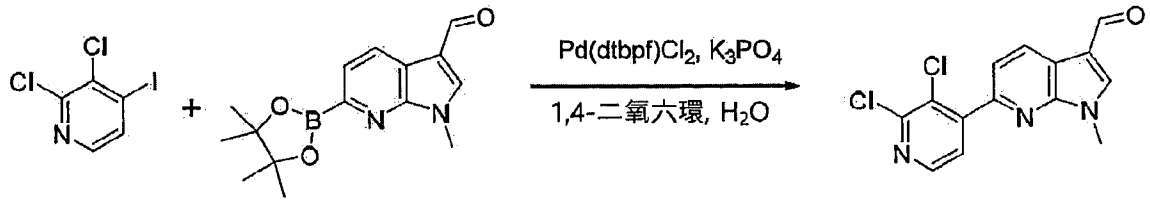
并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（8.1 g, 75%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.92 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 3.88 (s, 3H).

(c) 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛



【1429】 向 6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（2.8 g, 14.4 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼烷（11 g, 43.2 mmol）在 1,4-二氧六環（60 mL）中的混合物加入乙酸鉀（4.24 g, 43.2 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（1.17 g, 1.44 mmol）。在 N_2 下於 85°C 下將混合物攪拌 2 小時。用水（30 mL）稀釋混合物並用乙酸乙酯（2 x 100 mL）萃取。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-40% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈褐色固體的 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(850 mg, 20%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.92 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

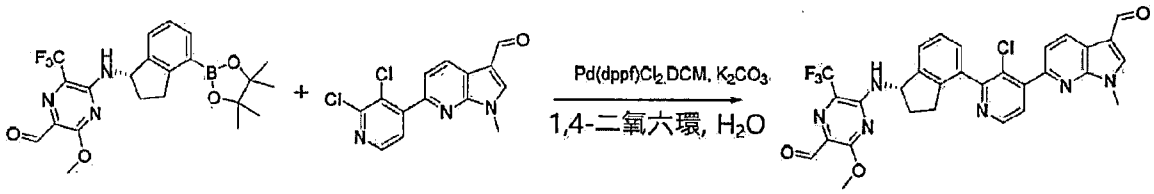
(d) 6-(2,3-二氯吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛



【1430】 向 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（1 g, 3.49 mmol）和 2,3-二氯-4-碘吡

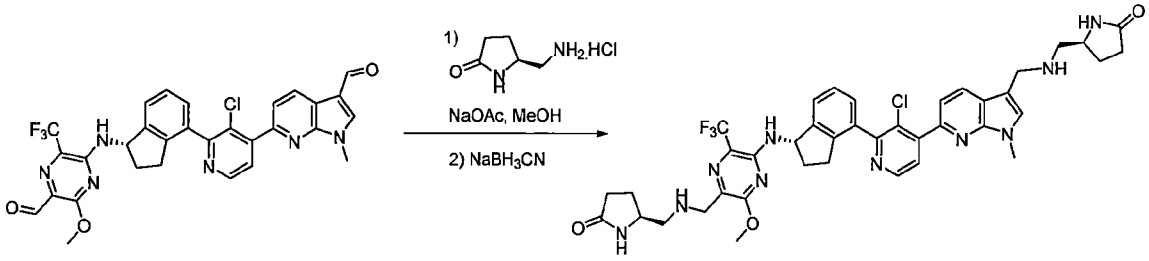
啶（0.96 g, 3.49 mmol）在二氧六環/水（5:1, 24 mL）中的混合物加入[1,1′-雙(二三級丁基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)（0.23 g, 0.35 mmol）和磷酸鉀（2.23 g, 10.5 mmol）。在 N_2 下於 95°C 下將混合物攪拌 2 小時。用水（50 mL）稀釋混合物並用乙酸乙酯（2 x 30 mL）萃取。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-40% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈褐色固體的 6-(2,3-二氯吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（480 mg, 44%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 10.03 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 4.00 (s, 3H).

(e) (S)-6-(3-氯-2-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啡-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛



【1431】 向(S)-3-甲氧基-5-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-6-(三氟甲基)吡啡-2-甲醛（150 mg, 489 μmol）和 6-(2,3-二氯吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（340 mg, 734 μmol）在 1,4-二氧六環/水（4:1, 5 mL）中的混合物加入碳酸鉀（203 mg, 1.47 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（40 mg, 49 μmol）。在 N_2 下於 95°C 下將混合物攪拌 1 小時。將溶劑蒸發，並通過正相 SiO_2 層析法（20-28%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-6-(3-氯-2-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啡-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（270 mg, 52%）。MS: m/z 實測值 607 $[M+H]^+$.

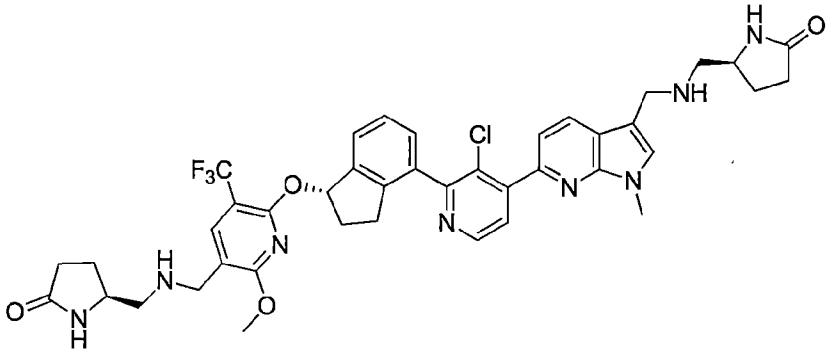
(f) (S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啡-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



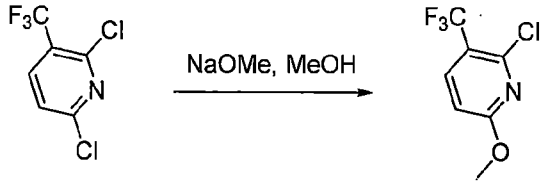
【1432】 向(S)-6-(3-氯-2-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啡-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（260 mg, 0.43 mmol）、((S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽（146 mg, 0.96 mmol）在甲醇（4 mL）中的混合物加入乙酸鈉 (105 mg, 1.29 mmol）。在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1 小時。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（272 mg, 1.29 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾並濃縮濾液並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啡-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（51 mg, 13%）。MS: m/z 實測值 803 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.89 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.37(s，3H), 5.88-5.84 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.31-4.30 (m, 2H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 8H), 3.04-3.01(m，2H), 2.93-2.89 (m, 4H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 6H), 1.91-1.86 (m, 2H).

實施例 645: (S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二

氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (545)

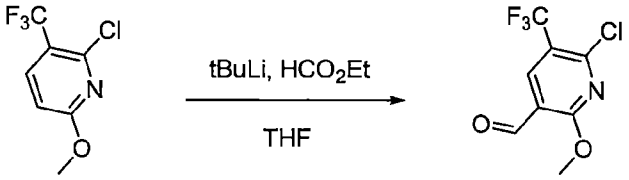


(a) 2-氯-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶



【1433】 向 2,6-二氯-3-(三氟甲基)吡啶（10 g, 46 mmol）在甲醇（80 mL）中的溶液加入甲醇鈉（9.2 g, 51 mmol, 30%）。在室溫下將混合物攪拌 1 h 並在 60°C 下攪拌 1 小時。用水（100 mL）稀釋反應並過濾以提供濾餅。然後將濾餅乾燥以提供呈白色固體的 2-氯-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶（7 g, 71%產率）。產物用於接下來的步驟而無需進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.17 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 3.95 (s, 3H).

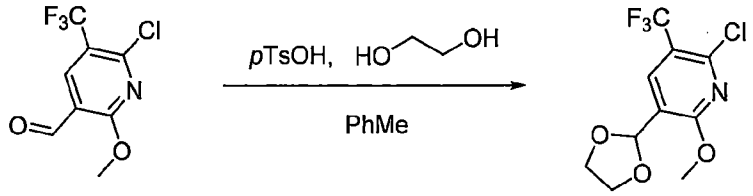
(b) 6-氯-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛



【1434】 向-78°C 下 2-氯-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶（4 g, 19 mmol）在 THF（30 mL）中的溶液加入三級丁基鋰（26.2 ml, 1.3 mol/L）。在 N_2 下於-78°C 下將混合物攪拌 1 小時，之後加入甲酸乙酯（4.2 g, 57 mmol）。在 N_2 下將混合物攪拌 0.5 小時。用 HCl 使反應猝滅並用水（50 mL）稀釋。用 EtOAc（2 x 200 mL）萃取水層。合併

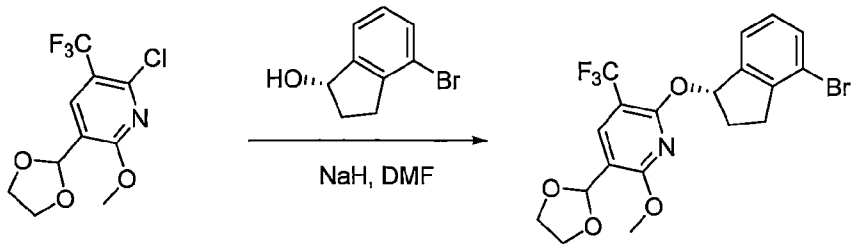
的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-10% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的 6-氯-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛(2.4 g, 53%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO -d_6): δ 10.23 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.10 (s, 3H).

(c) 2-氯-5-(1,3-二氧戊環-2-基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶



【1435】 向 6-氯-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（2.5 g, 10.4 mmol）和乙二醇（2.59 g, 41.74 mmol）在甲苯（25 mL）中的混合物加入 4-甲基苯磺酸水合物（397 mg, 2.09 mmol）。在 N_2 下於 130°C 下將混合物攪拌 5 小時。用飽和碳酸氫鈉（30 mL）溶液使反應猝滅並用 EtOAc（2 x100 mL）萃取。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-15% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供作為無色油的 2-氯-5-(1,3-二氧戊環-2-基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶（1.9 g, 64%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO -d_6): δ 8.03 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.02-3.86 (m, 7H).

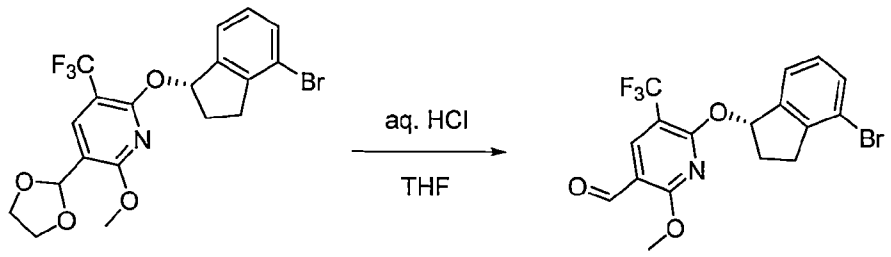
(d) (S)-2-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-(1,3-二氧戊環-2-基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶



【1436】 向 0°C 下(S)-4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-醇（1.89 g, 8.9 mmol）在 DMF（35 mL）中的溶液加入氫化鈉（385 mg, 9.7 mmol, 60%）。在 N_2 下於 0°C 下將混合物攪拌 1 小時。加入 2-氯-5-(1,3-二

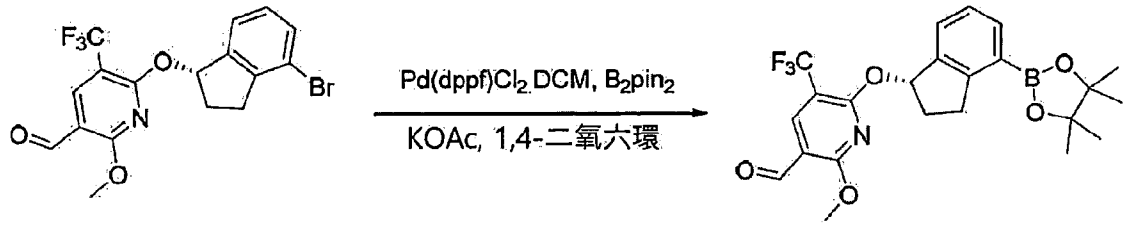
氧戊環-2-基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶（2.1 g, 7.4 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。加入飽和碳酸氫鈉（200 mL）溶液並用 EtOAc（2 x100 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-15% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的(S)-2-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-(1,3-二氧戊環-2-基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶（2 g, 59%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.95 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.09-3.94 (m, 7H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H).

(e) (S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基）煙鹼醛



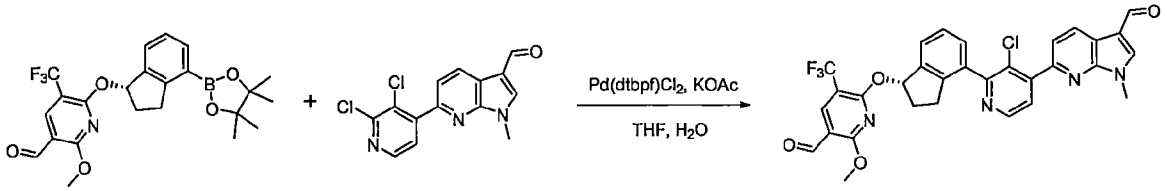
【1437】 向(S)-2-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-(1,3-二氧戊環-2-基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶（1.7 g, 3.69 mmol）在 THF（45 mL）中的溶液加入 HCl（9 ml, 6 mol/L）。在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 2 小時。用飽和碳酸氫鈉溶液稀釋混合物並用 EtOAc（2 x100 mL）萃取。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-15% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（1.4 g, 77%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO -d_6): δ 10.17 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.10-3.07 (m, 1H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H).

(f) (S)-2-甲氧基-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛



【1438】 向(S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛(150 mg, 0.36 mmol)和雙(頻哪醇合)二硼烷(275 mg, 1.08 mmol)在 1,4-二氧六環(5 mL)中的混合物加入[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物(29 mg, 0.04 mmol)和乙酸鉀 (106 mg, 1.08 mmol)。在 N_2 下於 110°C 下將混合物攪拌 5 小時。將混合物過濾，濃縮濾液並通過正相 SiO_2 層析法(0-20% EtOAc/石油醚)純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-2-甲氧基-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛(150 mg, 89%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.12 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.71-6.8 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.32 (s, 12H).

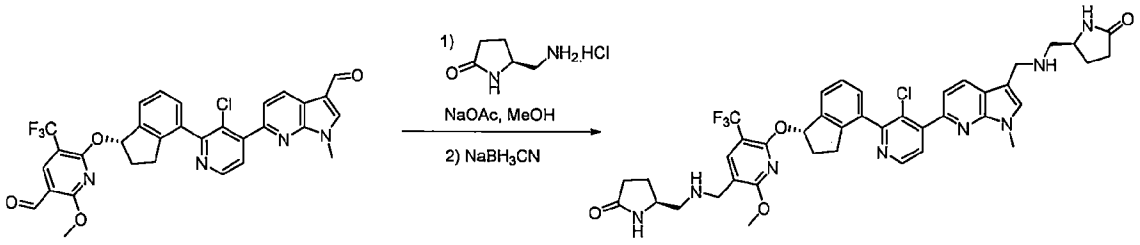
(g) (S)-6-(3-氯-2-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛



【1439】 向 6-(2,3-二氯吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啶-3-甲醛（實施例 644, 步驟(d)）（150 mg, 0.49 mmol）和(S)-2-甲氧基-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛（454 mg, 0.98 mmol）在 THF/水（5:1, 6 mL）中的混合物加入乙酸鉀（312 mg, 1.47 mmol）和[1,1'-雙(二三級丁基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)（32 mg, 0.05 mmol）。在 N_2 下於 80°C 下將混合物攪拌 3 小時。用水（10 mL）稀釋混合物並用乙酸乙酯（2 x 20 mL）萃取。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-6-(3-氯-2-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(110 mg, 37%)。MS: m/z 實測值 607 $[M+H]^+$.

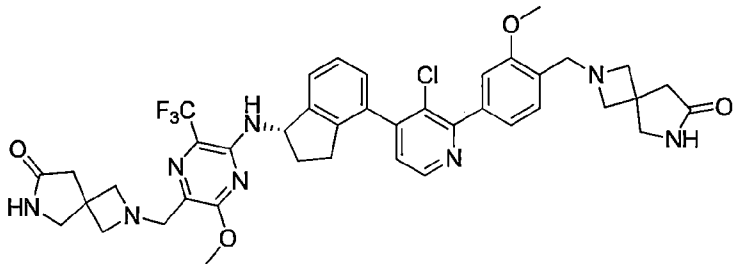
(h) (S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



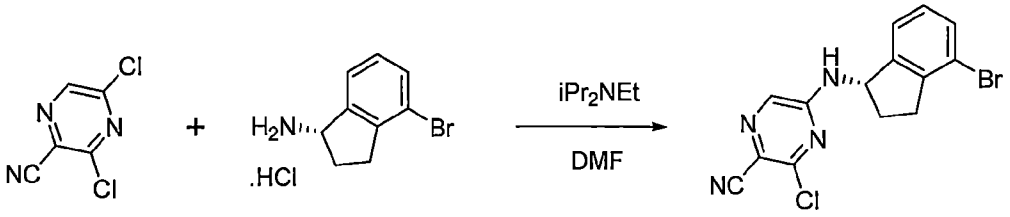
【1440】 向(S)-6-(3-氯-2-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（100 mg, 165 μmol）和(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸化物（99 mg, 659 μmol）在甲醇（5 mL）中的混合物加入乙酸鈉（68 mg, 824 μmol）。在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（41 mg, 659 μmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫

-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（28.5 mg, 20%產率）。MS: m/z 實測值 803 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.19 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.71 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 4H), 6.64 (t, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 4H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 9H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 1H), 1.04-1.02 (m, 1H), 0.87-0.82 (m, 1H).

實施例 646: (S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啡-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (366)



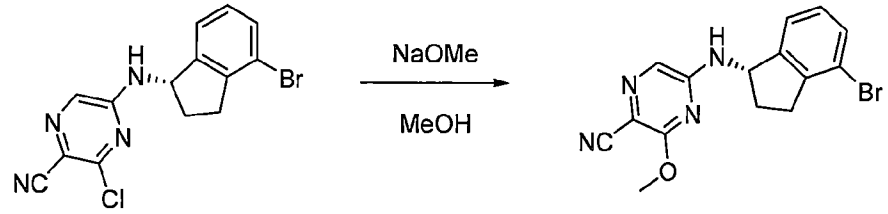
(a) (S)-5-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-氯吡啡-2-腈



【1441】 在 0°C 下將(S)-4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-胺鹽酸鹽（3 g, 12.1 mmol）在 DMF（30 mL）和 N,N-二異丙基乙胺（4.6 ml, 26.5 mmol)中的溶液攪拌 10 分鐘。向混合物中加入 3,5-二氯吡啡-2-腈(2.2 g, 12.7 mmol）。在室溫下將所得的混合物攪拌 20 分鐘。將反應與 2 g 規模的另一批料合併。將反應混合物倒入水（50 mL）中。用乙酸乙酯（3 x 40 mL）洗滌合併的有機層。用鹽水（2 x 50 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（5-

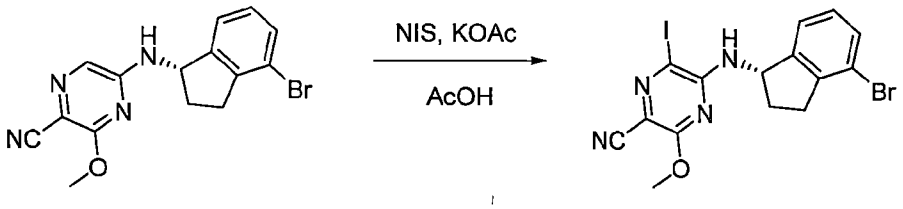
50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈淡黃色固體的(S)-5-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-氯吡啡-2-腈（5.2 g）。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4): δ = 7.85 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.15 -7.12 (m, 1H), 5.68 (t, 1H), 3.35 -3.05 (m, 1H), 2.97 -2.92 (m, 1H), 2.90-2.63 (m, 1H), 2.01 -1.97 (m, 1H).

(b) (S)-5-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基吡啡-2-腈



【1442】 向(S)-5-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-氯吡啡-2-腈（5.1 g, 14.6 mmol）在甲醇（50 mL）中的溶液加入甲醇鈉（5.25 g, 29 mmol, 30%在 MeOH)。在 40°C 下將混合物攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物並在室溫下用甲醇（50 mL）磨碎殘留物 10 min 以提供呈白色固體的(S)-5-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基吡啡-2-腈（4.3 g）。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 7.53 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.14 -7.10 (m, 1H), 5.71 (br s, 1H), 3.98 (d, 3H), 3.31 – 3.07 (m, 1H), 2.94 -2.90 (m, 1H), 2.66 -2.64 (m, 1H), 2.04 -1.99 (m, 1H).

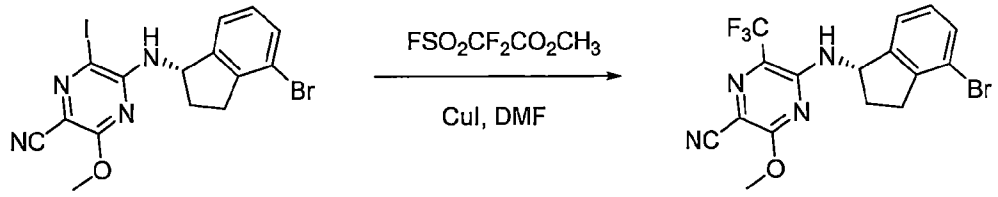
(c) (S)-5-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-6-碘-3-甲氧基吡啡-2-腈



【1443】 向 S)-5-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基吡啡-2-腈（4.3 g, 12.5 mmol）在乙酸（60 mL）中的溶液加入乙酸鉀（3.07 g, 31.3 mmol）。在室溫下將懸浮液攪拌 20 分鐘。加入 N-碘

代琥珀醯亞胺（3.03 g, 13.4 mmol）並在 50°C 下將所得的混合物攪拌 3 小時。用水（40 mL）稀釋反應混合物。過濾所形成的固體並用水（100 mL）洗滌濾餅。將固體乾燥以提供呈白色固體的(S)-5-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-6-碘-3-甲氧基吡啡-2-腈（5.5 g, 粗製的）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.93 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.21 -7.19 (m, 1H), 7.15 -7.12 (m, 1H), 5.57-5.54 (m, 1 H), 3.79 (s, 3H), 3.05 -2.98 (m, 1H), 2.90-2.50 (m, 1H), 2.50-2.48(m，1H), 2.28 -2.25 (m, 1H).

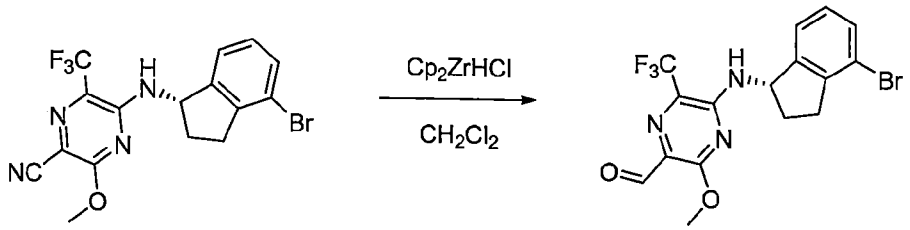
(d) (S)-5-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啡-2-腈



【1444】 在 N_2 氣氛下於 120°C 下將(S)-5-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-6-碘-3-甲氧基吡啡-2-腈（3 g, 6.4 mmol）、碘化亞銅(I)（1.46 g, 7.6 mmol）和 2,2-二氟-2-氟磺醯基-乙酸甲酯（6.12 g, 4.05 mL）在 DMF（40 mL）中的混合物攪拌 3 小時。將反應混合物倒入水（40 mL）中並用乙酸乙酯（3 x 40 mL）萃取。用鹽水（2 x 25 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-25%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-5-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啡-2-腈（1.82 g, 3 個步驟 31%/產率）。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-*d*): δ = 7.46 (d, 1H), 7.19 -7.11 (m, 2H), 5.80 -5.76 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.11 -3.08 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.74 -2.72 (m, 1H), 2.01 -1.96 (m, 1H)

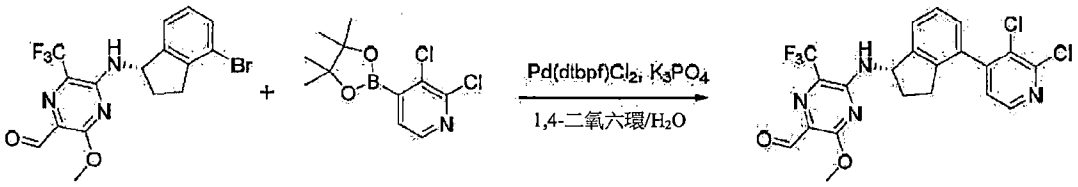
(e) (S)-5-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)

吡啉-2-甲醛



【1445】 在 0°C 下向(S)-5-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啉-2-腈（0.55 g, 1.33 mmol）在二氯甲烷（20 mL）中的溶液加入雙（環戊二烯基）氯氫化鋯(IV)（bis(cyclopentadienyl)zirconium(IV) chloride hydride）（0.62 g, 2.33 mmol）。在 N_2 下於室溫下將溶液攪拌 1 小時。用水（20 mL）稀釋反應混合物並用乙酸乙酯（3 x 20 mL x 3）萃取。用鹽水（2 x 10 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（5-20%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供(S)-5-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啉-2-甲醛（0.15 g, 27%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.79 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.48 -7.42 (m, 1H), 7.21 -7.19 (m, 1H), 7.16 -7.12 (m, 1H), 5.97 (q, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.01 -2.99 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.88 -2.86 (m, 1H), 2.31 -2.26 (m, 1H).

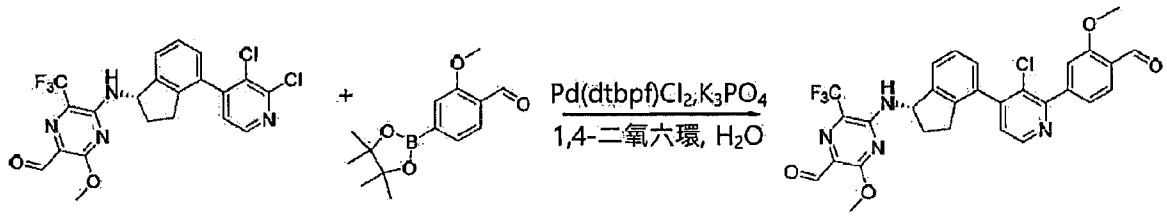
(f) (S)-5-((4-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啉-2-甲醛



【1446】 將(S)-5-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啉-2-甲醛（1 g, 2.40 mmol）、2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶（1.32 g, 4.81 mmol）、磷酸鉀（1.53 g, 7.21 mmol）和[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)

（156 mg, 240 μmol）在 1,4-二氧六環/水（10:1, 33 mL）中的混合物脫氣並用 N_2 吹掃。在 N_2 氣氛下於 100°C 下將混合物攪拌 3 小時。用水（25 mL）稀釋反應混合物並用乙酸乙酯（3 x 25 mL）萃取。用鹽水（2 x 20 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（10-50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的(S)-5-((4-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啡-2-甲醛（1.1 g, 63%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ = 9.98 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.40 -7.39 (m, 2H), 7.27 -7.22 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.89 (br s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.80 (br s, 2H), 2.06 – 2.0 (m, 2H).

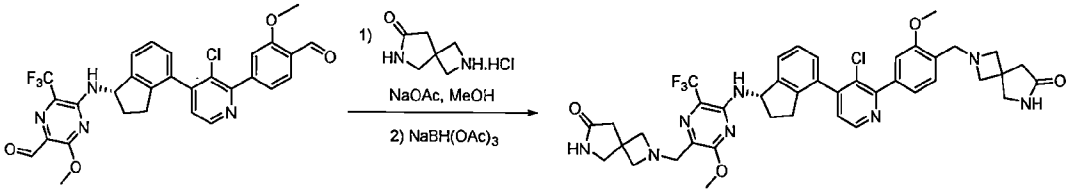
(g) (S)-5-((4-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啡-2-甲醛



【1447】 將(S)-5-((4-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啡-2-甲醛（0.6 g, 1.24 mmol）、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（651 mg, 2.48 mmol）、磷酸鉀（791 mg, 3.7 mmol）和[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（405 mg, 620 μmol）在 1,4-二氧六環/水（10:1, 2.2 mL）中的混合物脫氣並用 N_2 吹掃。在 95°C 下將混合物攪拌 3 小時。通過加入鹽水（25 mL）使反應混合物猝滅並用乙酸乙酯（3 x 25 mL）萃取。用鹽水（2 x 15 mL）洗滌合併的有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（10-50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-5-((4-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啡-2-甲醛（0.32 g, 44%）。MS: m/z 實測值 583.2

$[M+H]^+$.

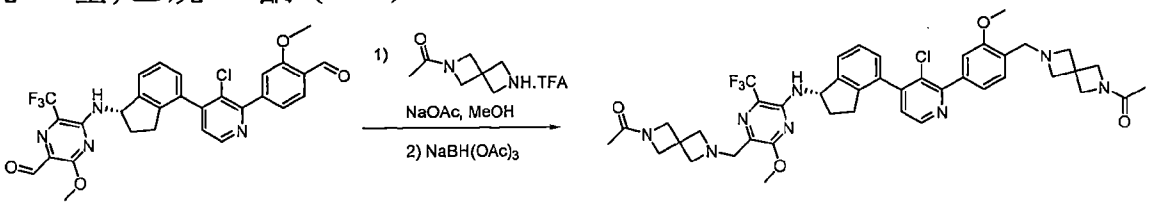
(h)(S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



【1448】 向(S)-5-((4-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啉-2-甲醛（150 mg, 257 μmol）和作為鹽酸鹽的 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（126 mg, 772 μmol）在甲醇 (1 mL）中的溶液加入乙酸鈉（84 mg, 1 mmol）。在室溫下將溶液攪拌 12 小時。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（109 mg, 515 μmol）並在室溫下將溶液攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（29.4 mg, 13%）。MS: m/z 實測值 803.3 $[(M+H]^+$, 保留時間 = 2.88 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ = 8.59 (d, 1H), 8.49 (br s, 1H), 7.45（br d，1H), 7.39 -7.29 (m, 6H), 7.22（br d，1H), 5.82（br t，1H), 4.10 -4.08 (m, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.90 (s, 5H), 3.79 (br s, 4H), 3.68 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.86-2.84 (m, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.17 -2.12 (m, 1H).

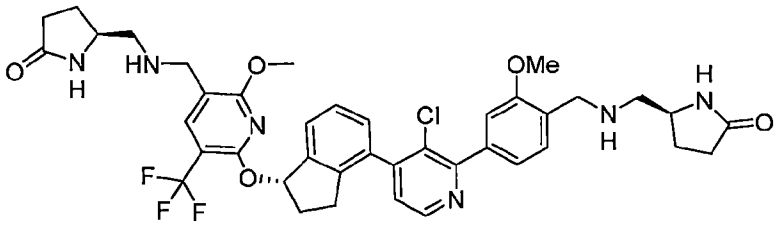
實施例 647: (S)-1-(6-((5-((4-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚

烷-2-基)乙烷-1-酮 (367)

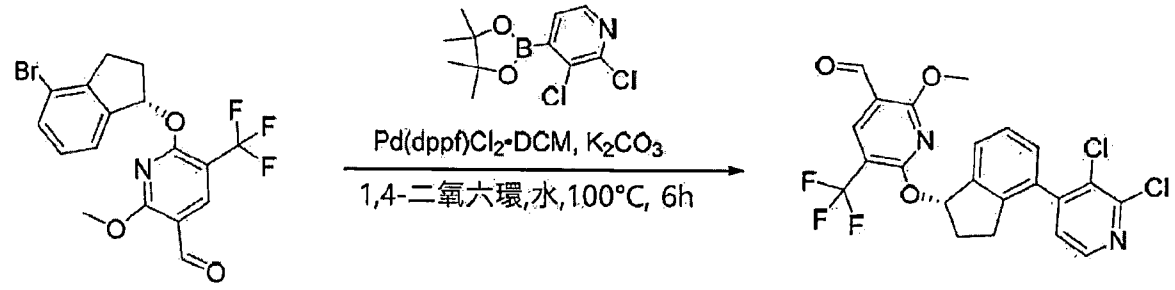


【1449】 向(S)-5-((4-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啡-2-甲醛（實施例 646, 步驟(g)）（150 mg, 257 μmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮三氟乙酸鹽（131 mg, 515 μmol）在甲醇（1 mL）中的溶液加入乙酸鈉（84 mg, 1 mmol）。在室溫下將溶液攪拌 12 小時。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（109 mg, 515 μmol）並在室溫下將所得的溶液攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-1-(6-((5-((4-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（49 mg, 22%）。MS: m/z 實測值 831.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.06 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ = 8.60 (d, 1H), 8.48 (br s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.35 -7.30 (m, 4H), 7.22 (d, 1H), 5.83 (t, 1H), 4.34 (d, 4H), 4.14 (s, 2H), 4.09 (d, 4H), 3.99 -3.86 (m, 17H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.66 -2.59 (m, 1H), 2.20 -2.10 (m, 1H), 1.85 (s, 6H).

實施例 648: (S)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (269)

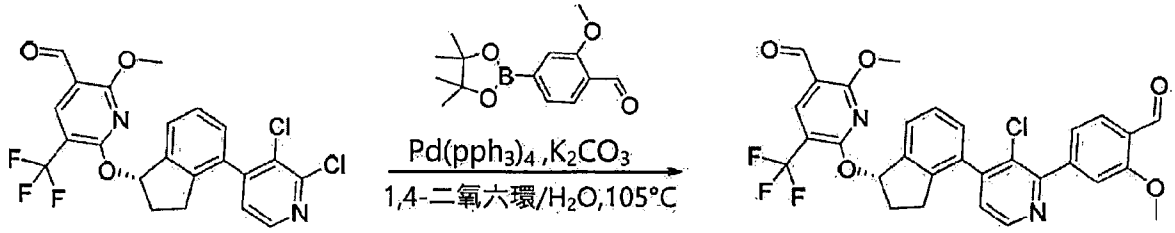


(a) (S)-6-((4-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛



【1450】 將(S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（25 mg, 0.06 mmol）、2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶（17 mg, 0.06 mmol）、[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（5 mg, 0.01 mmol）、和碳酸鉀（21 mg, 0.15 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 2 mL）中，然後在 100℃下將溶液加熱 6 小時。使反應冷卻至室溫，用 5 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 3 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（0-20% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色油狀物的(S)-6-((4-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（8 mg, 27 %產率）。MS: m/z 實測值 483, 485 $[M+H]^+$.

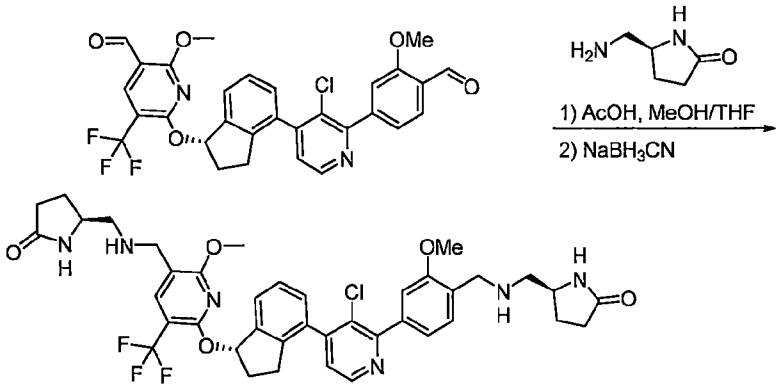
(b) (S)-6-((4-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛



【1451】 將四(三苯基膦)鈀(0)（4 mg, 0.003 mmol）、碳酸鉀（7 mg, 0.05 mmol）、(S)-6-((4-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（8 mg, 0.02 mmol）、和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（6 mg, 0.02

mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 1 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 3 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相 SiO_2 層析法（0-50% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈白色固體的(S)-6-((4-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（7 mg, 72 %產率）。MS: *m/z* 實測值 583 $[M+H]^+$.

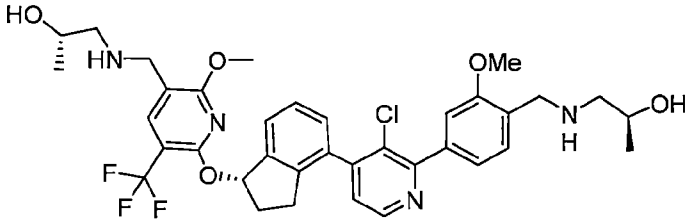
(c) (S)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【1452】 將(S)-6-((4-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（7 mg, 0.01 mmol）、乙酸（2 mg, 0.02 mmol）、和(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（5 mg, 0.05 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（2 mg, 0.02 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。隨後用水（2 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)

甲基)吡咯啶-2-酮（8 mg, 84 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 779, 781 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.31 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.31 (dd, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (d, 3H), 3.98 (d, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.81 (s, 4H), 2.48 – 2.15 (m, 7H), 1.85 (s, 2H).

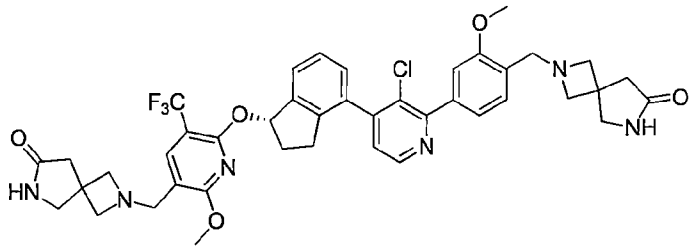
實施例 649: (S)-1-(((6-(((S)-4-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇(270)



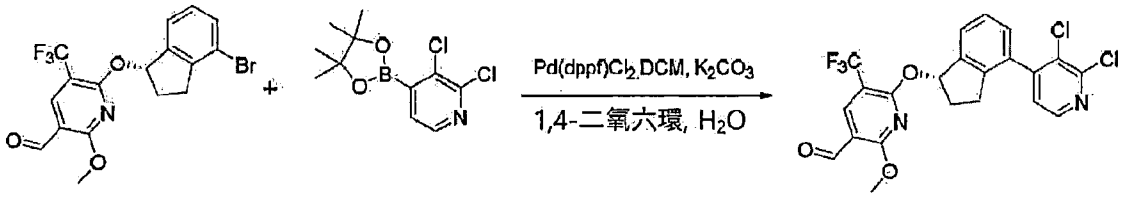
【1453】 以與關於實施例 648 描述的相同的方式，在步驟(c)中利用中間物(S)-6-((4-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛並用(2S)-1-胺基丙烷-2-醇代替(5S)-5-(胺基甲基)-吡咯啶-2-酮來製備(S)-1-(((6-(((S)-4-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 701, 703 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.38 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.96 (d, 7H), 2.99 (d, 2H), 2.88 – 2.61 (m, 5H), 2.22 (s, 1H), 1.21 (t, 6H).

實施例 650: (S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-

1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮(292)

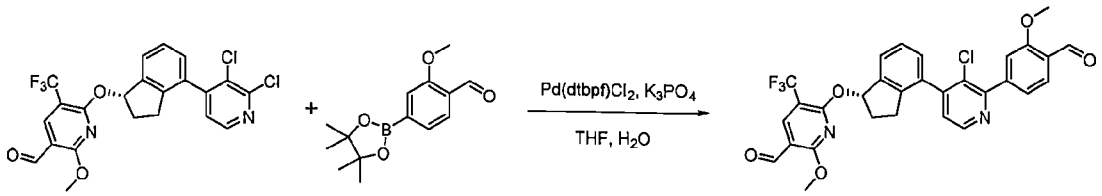


(a) (S)-6-((4-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛



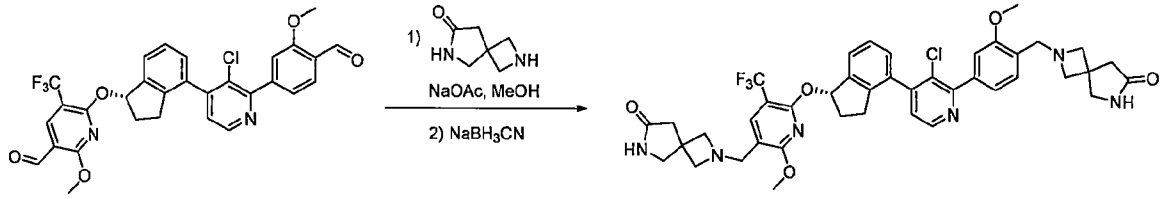
【1454】 在N_2下於95°C下將(S)-6-((4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（500 mg, 1.20 mmol）、2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶（362 mg, 1.32 mmol）、碳酸鉀（498 mg, 3.60 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（98.1 mg, 0.12 mmol）在1,4-二氧六環/水（5:1, 18 mL）中的混合物攪拌1.5小時。將混合物與200 mg規模的另一批料合併。用水（30 mL）稀釋混合物並用EtOAc（2 x 30 mL）萃取。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相SiO_2層析法（0-20% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供(S)-6-((4-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（280 mg）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.13 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.58-7.57 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.90-2.75 (m, 3H), 2.16-2.12 (m, 1H).

(b) (S)-6-((4-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛



【1455】 向(S)-6-((4-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（180 mg, 0.37 mmol）和2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（195 mg, 0.74 mmol）在THF/水（5:1, 6 mL）中的混合物加入磷酸鉀（237 mg, 1.12 mmol）和[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（24 mg, 0.04 mmol）。在 N_2 下於80°C下將混合物攪拌1小時。用水（30 mL）稀釋混合物並用EtOAc（2 x10 mL）萃取。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-40% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供(S)-6-((4-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（130 mg, 粗製的）。MS: m/z 實測值 583 $[M+H]^+$.

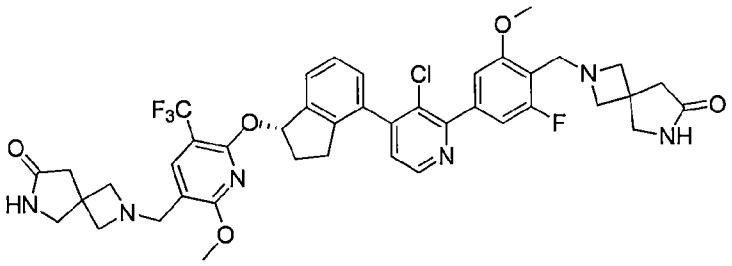
(c) (S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



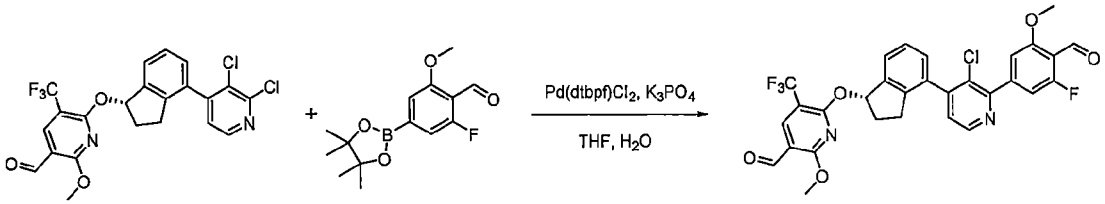
【1456】 在 N_2 下於室溫下將(S)-6-((4-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（120 mg, 0.21 mmol）、2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（104 mg, 0.82 mmol）和乙酸鈉（101 mg, 1.24 mmol）在甲醇（5 mL）中的混合物攪拌0.5小時。加入氰基硼氫化鈉（78 mg, 1.24 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌0.5小時。將混合物濃縮並通過逆相HPLC純化殘留物以提供(S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-

二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（40.6 mg, 23%）。MS: m/z 實測值 803 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.28 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.61-6.58 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.38-3.35 (m, 4H), 3.21-3.14 (m, 8H), 3.86-3.76 (m, 3H), 2.33 (s, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H).

實施例 651: (S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (306)



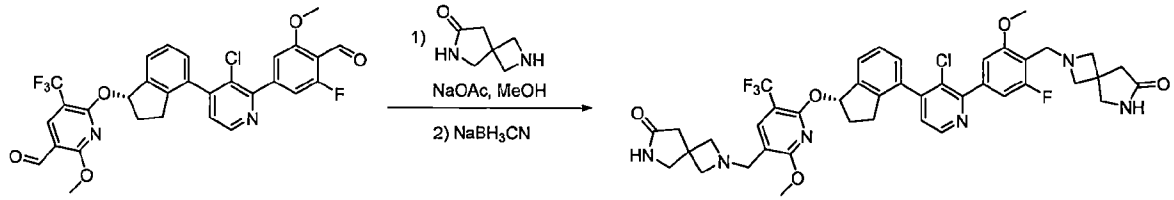
(a) (S)-6-((4-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛



【1457】 向(S)-6-((4-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（實施例 650, 步驟(a)）（100 mg, 0.21 mmol）和 2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（116 mg, 0.41 mmol）在 THF/水（5:1, 6 mL）中的混合物加入磷酸鉀（132 mg, 0.62 mol）和[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（14 mg, 0.02 mmol）。在 N_2 下於 80°C 下將混合

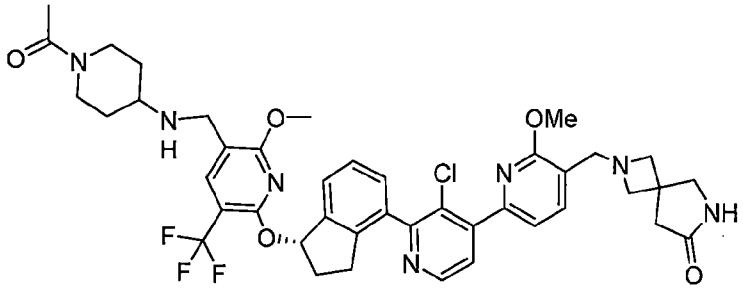
物攪拌 1 小時。用水（15 mL）稀釋反應混合物並用 EtOAc（2 x20 mL）萃取。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-30% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供(S)-6-((4-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（95 mg, 粗製的）。MS: m/z 實測值 601 $[M+H]^+$.

(b) (S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮

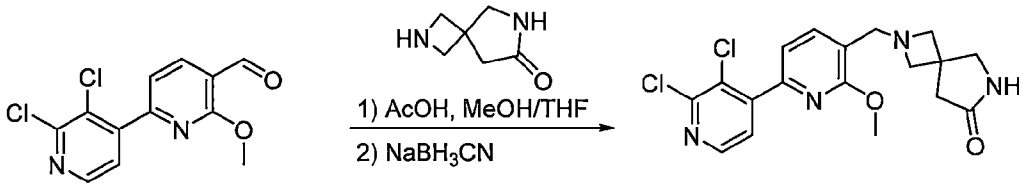


【1458】 在 N_2 下於室溫下將(S)-6-((4-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（76 mg, 599 μmol）、2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮和乙酸鈉（73.71 mg, 899 μmol）在甲醇（8 mL）中的混合物攪拌 1.5 小時。加入氰基硼氫化鈉（57 mg, 899 μmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供(S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（27.9 mg, 22%）。MS: m/z 實測值 821 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.32 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.69 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 4H), 7.43 (t, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.64-6.63 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.19 (s, 8H), 3.89-3.87 (m, 3H), 2.36 (s, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.11-2.06 (m, 1H).

實施例 652: (S)-2-((2'-(1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (551)

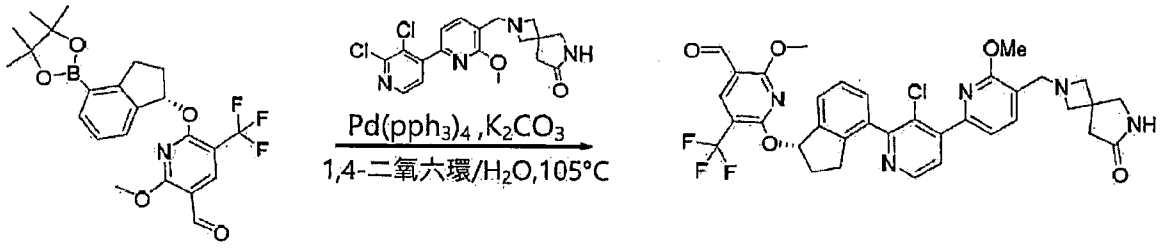


(a) 2-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



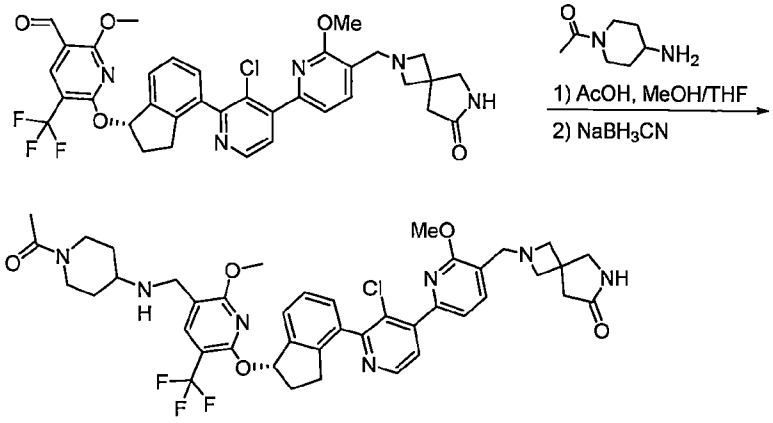
【1459】 將 6-(2,3-二氯-4-吡啶基)-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛（200 mg, 0.71 mmol）、2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（125 mg, 0.99 mmol）、和乙酸（21 mg, 0.35 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 4 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。使反應冷卻至 0℃並在 3 分鐘內逐部分加入氰基硼氫化鈉（89 mg, 1.41 mmol）。將所得的混合物溫熱至 25℃並再攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應並將殘留物溶解在 15 mL DCM 中。用水（2 x 15 mL）和鹽水溶液洗滌有機溶液，然後經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮溶液並通過矽膠層析法（0-10% MeOH/DCM）純化粗樣品以提供呈透明油狀物的 2-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（203 mg, 73 %產率）。MS: *m/z* 實測值 393, 395 $[M+H]^+$.

(b) (S)-6-((4-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛



【1460】 將四(三苯基膦)鈀(0)（19 mg, 0.02 mmol）、碳酸鉀（35 mg, 0.25 mmol）、(S)-2-甲氧基-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛（實施例645, 步驟(f)）（39 mg, 0.08 mmol）、和 2-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（46 mg, 0.12 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色固體的(S)-6-((4-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（16 mg, 28 %產率）。MS: *m/z* 實測值 694, 696 $[M+H]^+$。

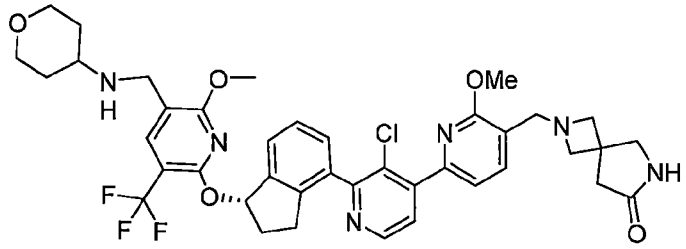
(c) (S)-2-((2'-(1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



【1461】 將(S)-6-((4-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜

螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（16 mg, 0.02 mmol）、乙酸（3 mg, 0.05 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（7 mg, 0.05 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（4 mg, 0.07 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-2-((2'-(1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（4 mg, 19 %產率）。LC/MS: *m/z 實測值* 820, 822 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.28 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, 3H), 6.69 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.14 (d, 3H), 4.02 (d, 6H), 3.76 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.46 (s, 4H), 3.25 – 2.96 (m, 3H), 2.89 – 2.64 (m, 3H), 2.59 (s, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.39 (s, 2H).

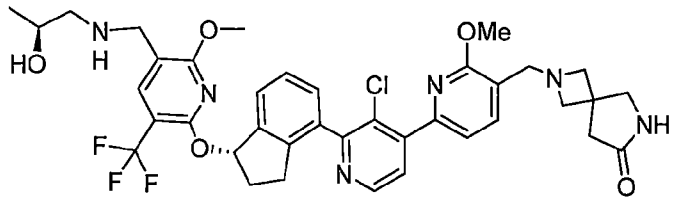
實施例 653: (S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (552)



【1462】 以與關於實施例 652 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物(S)-6-((4-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛並用四氫哌喃-4-胺代替 1-(4-胺基-1-哌啶

基)乙烷酮來製備(S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體(甲酸鹽)的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 779, 781 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.35 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 6.69 (t, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.04 – 3.95 (m, 7H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.42 (d, 6H), 3.10 – 2.96 (m, 2H), 2.88 – 2.70 (m, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.27 – 2.14 (m, 1H), 2.00 (d, 2H), 1.63 – 1.48 (m, 2H).

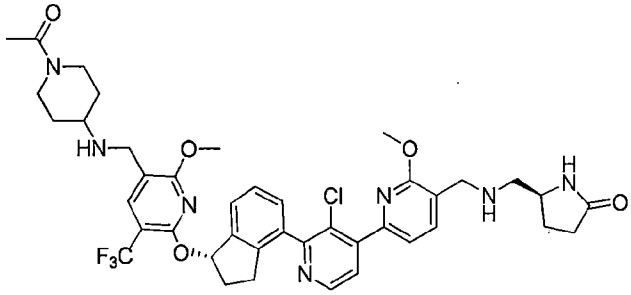
實施例 654: 2-((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (553)



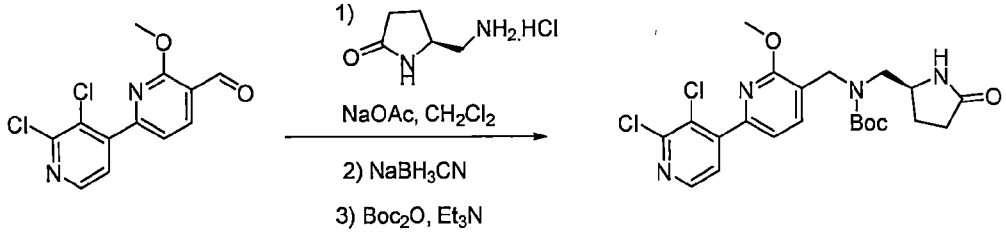
【1463】 以與關於實施例 652 描述的類似的方式，在步驟(c)中利用中間物(S)-6-((4-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛並用(2S)-1-胺基丙烷-2-醇代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備 2-((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 753, 755 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.31 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 4.15 (s, 3H),

4.07 (s, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.92 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.21 (d, 3H).

實施例 655: (S)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (527)



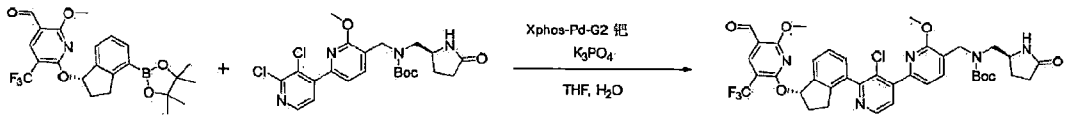
(a) (S)-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1464】 向 2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（實施例 640, 步驟(a)）（5.0 g, 5.3 mmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸化物（1.6 g, 10.6 mmol）在 DCM（15 mL）中的混合物加入乙酸鈉（1.74 g, 21.2 mmol），然後在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1.5 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（0.67 g, 10.6 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1.5 小時以提供(S)-5-((((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（MS: m/z 實測值 381 $[M+H]^+$）。然後加入二碳酸二三級丁酯（3.66 g, 16.8 mmol）和三乙胺（1.33 g, 13.11 mmol, 1.83 ml, 2.5 *eq*）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法(0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供粗產物（1.9 g）。通過逆相 HPLC 純化 800

mg 的粗產物以提供(S)-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（500 mg, 62%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO -d_6): δ 8.54 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62-7.47 (m, 2H), 4.54-4.41 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.83-3.82 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 3H), 1.79-1.78 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 9H).

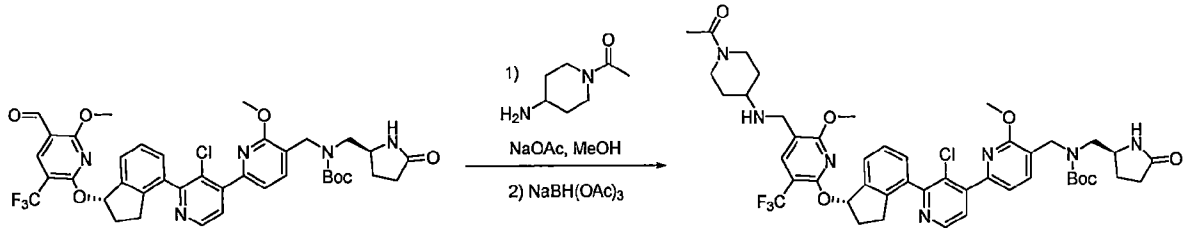
(b) ((3'-氯-2'-((S)-1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1465】 向(S)-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（300 mg, 0.62 mmol）和(S)-2-甲氧基-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛（實施例 645, 步驟(f)）（577 mg, 1.25 mmol）在 THF/水（5:1, 12 mL）中的混合物加入磷酸鉀（397 mg, 1.87 mmol）和[2-(胺基-κN)[1,1-聯苯基]-2-基-κC]氯[二環己基[2,4,6-三(1-甲基乙基)[1,1-聯苯基]-2-基]膦]鈀（49 mg, 0.06 mmol）。在 N_2 下於 80°C 下將混合物攪拌 6 小時。用水（10 mL）稀釋混合物並用 EtOAc（2 x25 mL）萃取。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物為((3'-氯-2'-((S)-1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（190 mg, 38%）。MS: m/z 實測值 782 $[M+H]^+$.

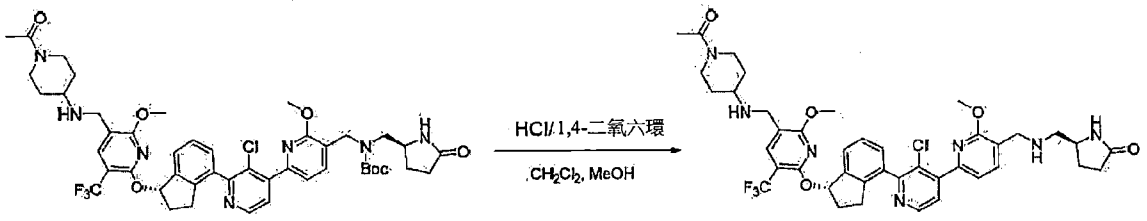
(c) ((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-

(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1466】 在 N_2 下於室溫下將((3'-氯-2'-((S)-1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（180 mg, 230 μmol）、1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷酮（65.4 mg, 460 μmol）和乙酸鈉（57 mg, 690 μmol）在甲醇（10 mL）中的混合物攪拌 1 小時。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（146 mg, 690 μmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過製備 TLC（SiO2, EtOAc:MeOH = 3:1）純化殘留物以提供((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（145 mg, 69%）。MS: m/z 實測值 908 $[M+H]^+$.

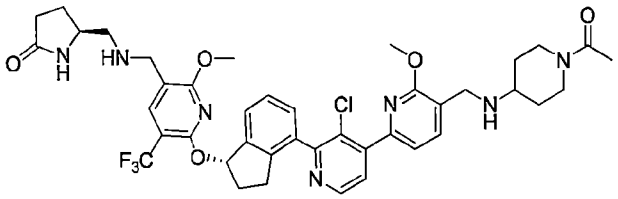
(d) (S)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



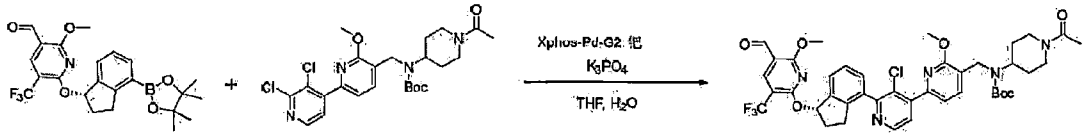
【1467】 在 N_2 下於室溫下將((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-

茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（140 mg, 154 μmol）和 HCl/二氧六環（2 mol/L, 12 mL）在 DCM/MeOH（3:1, 8 mL）中的混合物攪拌 5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供(S)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（14.1 mg, 10%）。MS: m/z 實測值 808 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.14 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 6.63 (t, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.74-3.63 (m, 6H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 6H), 2.34-2.09 (m, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.83-1.70 (m, 3H), 1.25-1.10 (m, 2H).

實施例 656: (S)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (544)



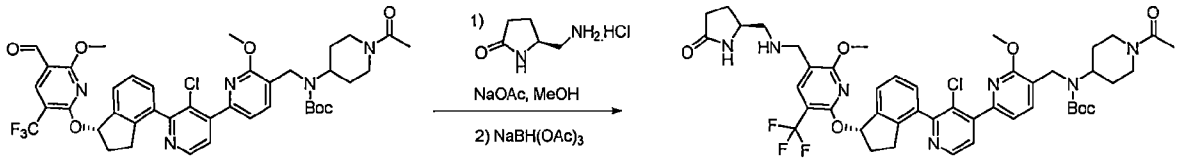
(a) (S)-(1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1468】 向(1-乙醯基哌啶-4-基)((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 640, 步驟(c)）（300 mg,

0.59 mmol）和(S)-2-甲氧基-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛（實施例 645, 步驟(f)）（546 mg, 1.18 mmol）在 THF/水（5:1, 6 mL）中的混合物加入磷酸鉀（375 mg, 1.77 mmol）和[2-(胺基-κN)[1,1-聯苯基]-2-基-κC]氯[二環己基[2,4,6-三(1-甲基乙基)[1,1-聯苯基]-2-基]膦]鈀（46.3 mg, 0.065 mmol）。在 N_2 下於 80°C 下將混合物攪拌 4 小時。將混合物濃縮並通過製備 TLC（SiO_2, EtOAc: MeOH = 9:1）純化殘留物為呈黃色油狀物的(S)-(1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（150 mg, 31%）。MS: m/z 實測值 810 $[M+H]^+$.

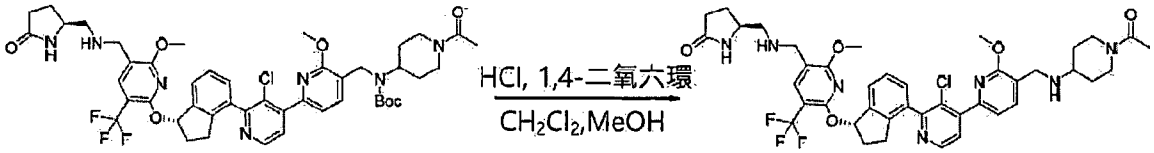
(b) (1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1469】 在 N_2 下於室溫下將(S)-(1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（140 mg, 173 μmol）、(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸化物（52 mg, 346 μmol）和乙酸鈉（43 mg, 518 μmol）在甲醇（5 mL）中的混合物攪拌 5 小時。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（110 mg, 518 μmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過製備 TLC（SiO_2, EtOAc: MeOH = 3:1）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的(1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-

1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（60 mg, 38%）。MS: m/z 實測值 908 $[M+H]^+$.

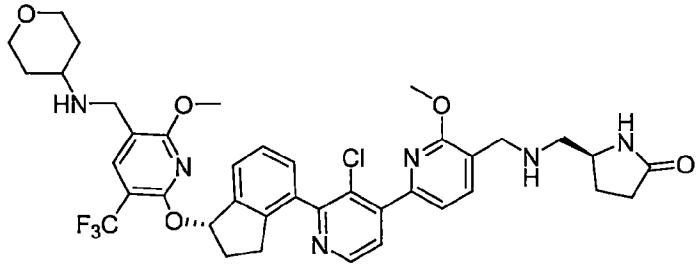
(c) (S)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



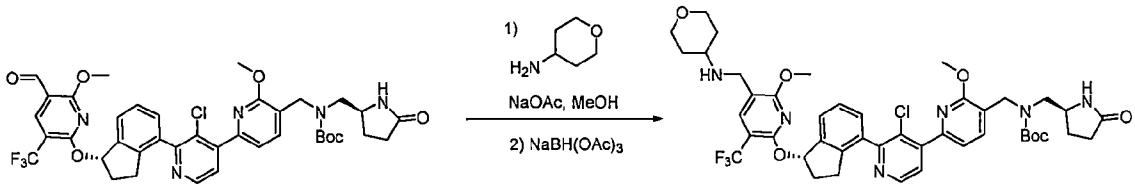
【1470】 在 N_2 下於室溫下將(1-乙醯基哌啶-4-基)((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（60 mg, 66 μmol）和 HCl/二氧六環（2 mol/L, 6 mL）在 DCM/MeOH（4:1, 5 mL）中的混合物攪拌 5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（11.9 mg, 21%）。MS: m/z 實測值 808 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.21 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 6.63 (t, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.76-3.73 (m, 3H), 3.65-3.60 (m, 3H), 3.10-3.07 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.82-2.67 (m, 4H), 2.13-2.09 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.31-1.13 (m, 2H).

實施例 657: (S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫

-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (608)

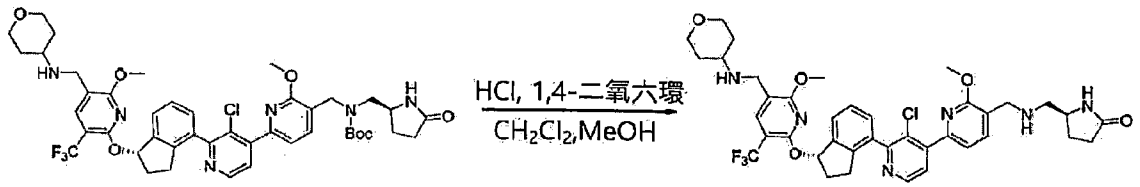


(a) ((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



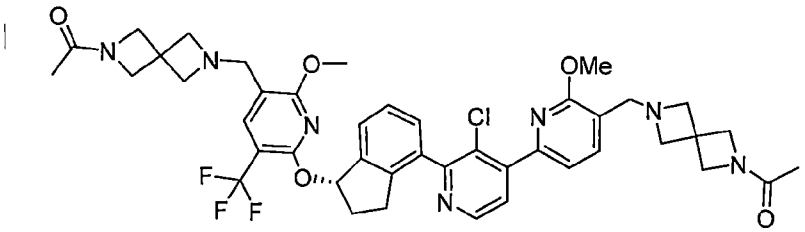
【1471】 在 N_2 下於室溫下將((3'-氯-2'-((S)-1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 655, 步驟(b)）（190 mg, 243 μmol）、四氫-2H-哌喃-4-胺（49.1 mg, 486 μmol）和乙酸鈉（60 mg, 729 μmol）在甲醇（5 mL）中的混合物攪拌 3 小時。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（154 mg, 729 μmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過製備 TLC（SiO_2, EtOAc: MeOH = 3:1）純化殘留物以提供呈白色固體的((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（45 mg, 21%）。MS: m/z 實測值 867 $[M+H]^+$.

(b) (S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



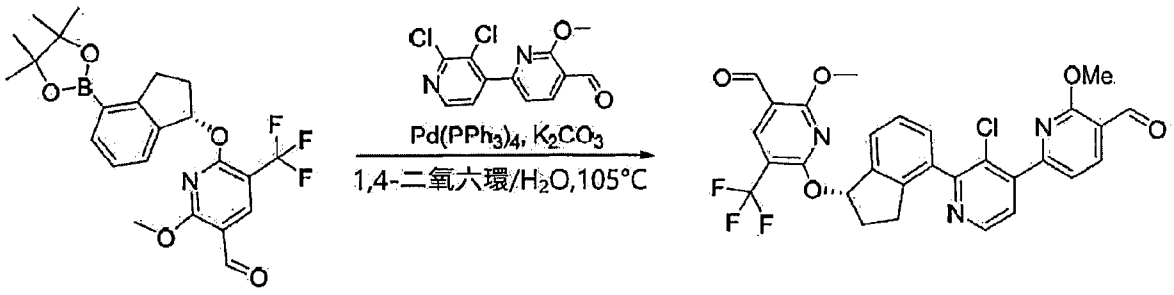
【1472】 在 N_2 下於室溫下將((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（80 mg, 92 μmol）和 HCl/二氧六環（2 mol/L, 10 mL）在 DCM/MeOH（3:1, 8 mL）中的混合物攪拌 5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（3.6 mg, 9%）。MS: m/z 實測值 767 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.28 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.62 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 3H), 6.69 (t, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.87-3.81 (m, 5H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 5H), 2.38-2.26 (m, 4H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.53-1.31 (m, 2H).

實施例 658: (S)-1-(6-((6-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (248)



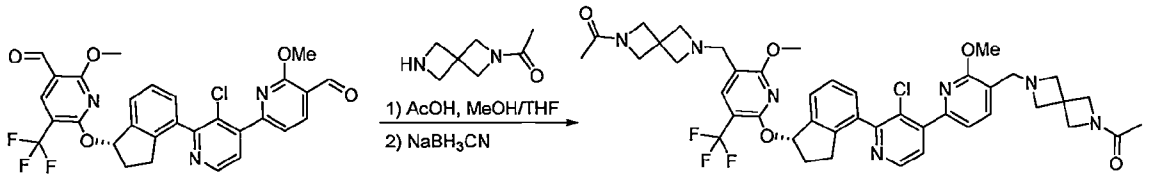
(a) (S)-3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧

基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛



【1473】 將四(三苯基膦)鈀(0)（51 mg, 0.04 mmol）、碳酸鉀（91 mg, 0.66 mmol）、(S)-2-甲氧基-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛（實施例 645, 步驟(f)）（102 mg, 0.22 mmol）、和 2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（實施例 640, 步驟(a)）（94 mg, 0.33 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 3 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 10 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 5 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色固體的(S)-3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（67 mg, 52 %產率）。MS: *m/z 實測值* 584 $[M+H]^+$.

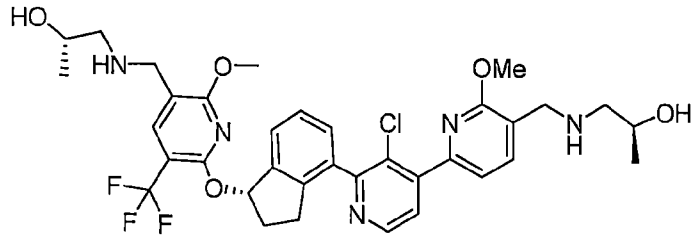
(b) (S)-1-(6-((6-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮



【1474】 將(S)-3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（16 mg, 0.03 mmol）、1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烯酮（5 mg,

0.03 mmol）、和乙酸（3 mg, 0.05 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 4 小時。隨後加入氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 2 小時。用水（2 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 2 mL）萃取。用鹽水進一步洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-1-(6-((6-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（2 mg, 7 %產率）。LC/MS: *m/z 實測值* 832, 834 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.34 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 4.32 (s, 4H), 4.11 (t, 3H), 4.07 (s, 4H), 4.03 (t, 3H), 3.85 (d, 3H), 3.74 (d, 7H), 2.98 (s, 1H), 2.87 – 2.69 (m, 2H), 1.84 (s, 6H).

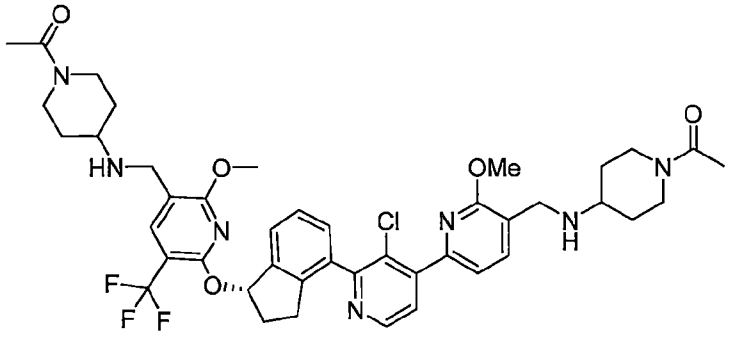
實施例 659: (S)-1-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇 (253)



【1475】 以與關於實施例 658 描述的相同的方式，在步驟(b)中利用中間物(S)-3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛並用(S)-1-胺基丙烷-2-醇代替 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烯酮來製備(S)-1-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-

[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 702, 704 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.27 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 6.70 (t, 1H), 4.18 – 4.12 (m, 5H), 4.11 (s, 2H), 4.09 – 4.06 (m, 3H), 4.02 (d, 2H), 3.07 – 2.91 (m, 3H), 2.90 – 2.66 (m, 4H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 1.25 – 1.15 (m, 6H).

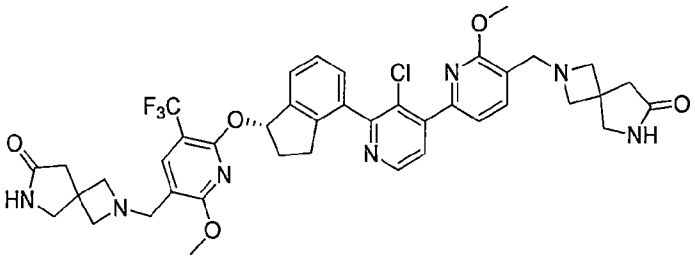
實施例 660: (S)-1-(4-(((6-((4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (254)



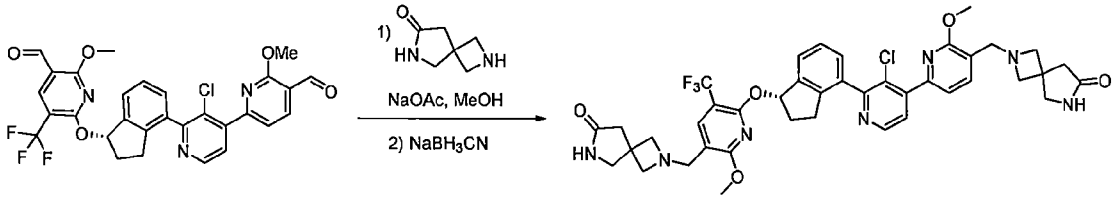
【1476】 以與關於實施例 658 描述的相同的方式，在步驟(b)中利用中間物(S)-3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)-吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛並用 1-(4-胺基-1-哌啶基)-乙烷酮代替 1-(2,6-二氮雜螺-[3.3]庚烷-2-基)乙烯酮來製備(S)-1-(4-(((6-((4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。獲得呈白色固體（甲酸鹽）的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 836, 838 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.31 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 – 8.58 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.55 (d, 2H), 4.16 – 4.11 (m, 3H), 4.09 – 4.05 (m, 5H), 4.01

(d, 4H), 3.23 – 2.95 (m, 5H), 2.90 – 2.62 (m, 4H), 2.11 (d, 11H), 1.43 (m, 4H).

實施例 661: (S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (336)



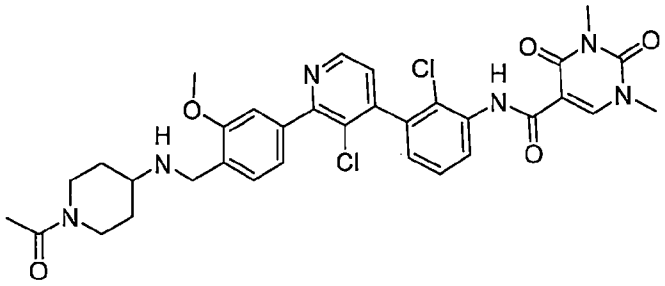
(a) (S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



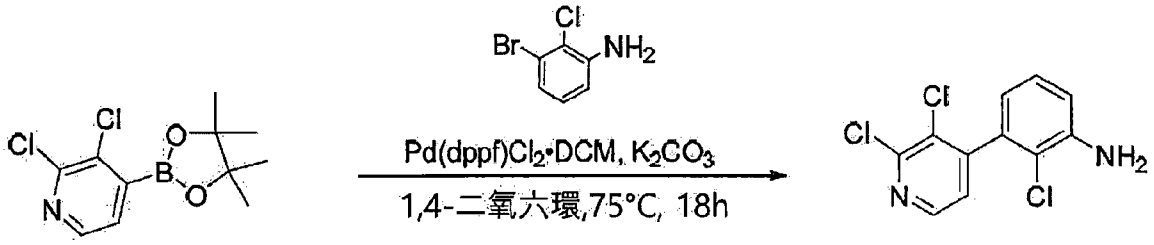
【1477】 在 N_2 下於室溫下將(S)-3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（17 mg, 29.1 μmol）、2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (15 mg, 116 μmol) 和乙酸鈉（14.3 mg, 175 μmol）在甲醇（3 mL)中的混合物攪拌 1.5 小時。加入氰基硼氫化鈉(11.0 mg, 175 μmol)並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮(3.8 mg, 15%)。MS: m/z 實測值 804 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.02 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ

8.69 (d, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 6.64-6.61 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.43-3.40 (m, 4H), 3.28-3.19 (m, 8H), 2.97-2.96 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.38 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.10-2.09 (m, 1H).

實施例 662: N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (656)

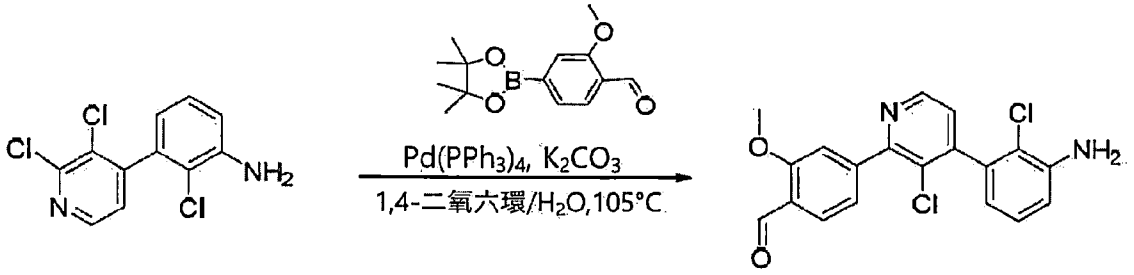


(a) 2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯胺



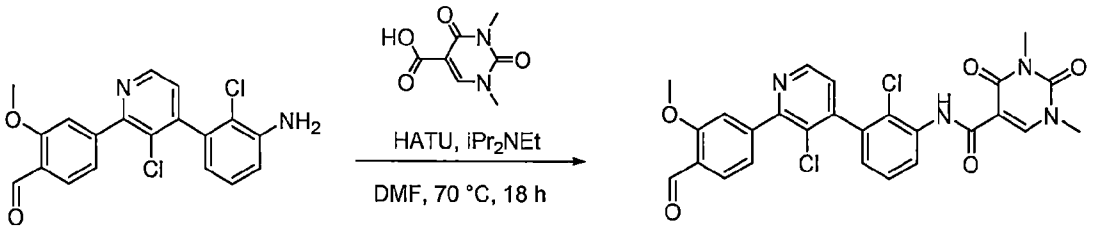
【1478】 在密封管中將 3-溴-2-氯-苯胺（422 mg, 2.04 mmol）、2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶（400 mg, 1.46 mmol）、[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（119 mg, 0.15 mmol）、和碳酸鉀（564 mg, 4.09 mmol）懸浮在 15 mL 1,4-二氧六環中。使氮氣鼓泡通過反應溶液 2 分鐘，然後將容器密封並在 75℃下加熱 18 小時。通過 CELITE 過濾反應並在減壓下濃縮濾液。通過矽膠層析法（0-30% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈白色固體的 2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯胺（206 mg, 52 %產率）。MS: *m/z* 實測值 273, 275 $[M+H]^+$.

(b) 4-(4-(3-胺基-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛



【1479】 將四(三苯基膦)鈀(0)（174 mg, 0.15 mmol）、碳酸鉀（312 mg, 2.26 mmol）、2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯胺（206 mg, 0.75 mmol）、和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（257 mg, 0.98 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 15 mL）中，然後在 105℃下將溶液加熱 20 分鐘。使反應冷卻至室溫，用 20 mL 水稀釋，並用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（10-50% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色油狀物的 4-(4-(3-胺基-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（168 mg, 60 %產率）。MS: *m/z* 實測值 373, 375 $[M+H]^+$.

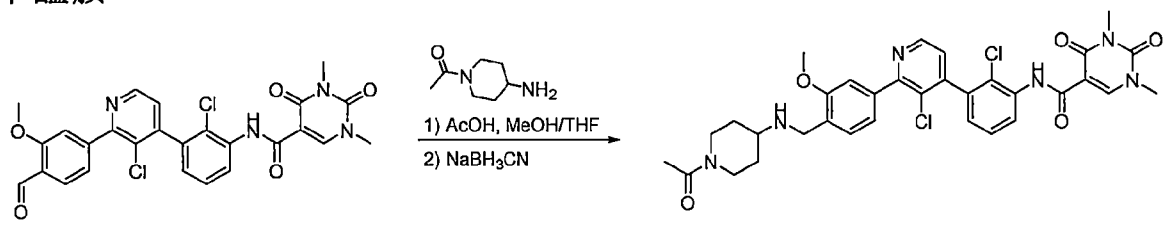
(c) N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺



【1480】 將 1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽（HATU)（257 mg, 0.68 mmol）、1,3-二甲基-2,4-二側氧基-嘧啶-5-羧酸（91 mg, 0.50 mmol）、和 2 當量的 N,N-二異丙基乙胺溶解在 5 mL DMF 中，然後在室溫下將混合物攪拌 20 分鐘。在室溫下將此溶液向 4-(4-(3-胺基-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（168 mg, 0.45 mmol）和 2 當量的 N,N-二異丙基乙胺在 5 mL DMF 中的溶液逐滴加入。在 70℃下將所得的混合物攪拌 18

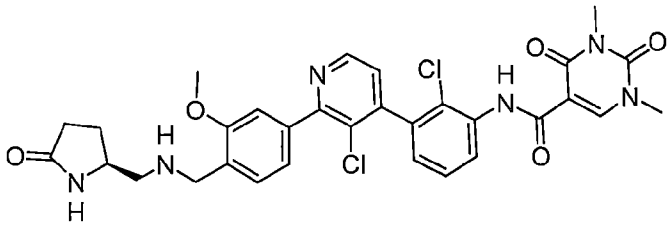
小時。用水（30 mL）稀釋反應並用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取。在減壓下濃縮合併的有機物並通過矽膠層析法（5-80% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈黃色固體的 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（44 mg, 18 %產率）。MS: *m/z* 實測值 539, 541 $[M+H]^+$.

(d) N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺



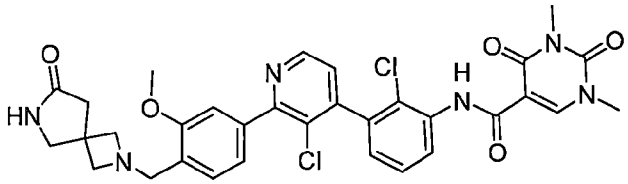
【1481】 將 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（14 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 mg, 0.05 mmol）、和 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮（11 mg, 0.08 mmol）溶解在 MeOH/THF（1:1, 1 mL）中，然後在 25℃下將溶液攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（5 mg, 0.08 mmol）並在 25℃下將所得的混合物攪拌 1 小時。通過 CELITE 過濾反應，並在減壓下濃縮濾液。通過逆相 HPLC 純化粗樣品以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（8 mg, 48 %產率）。LC/MS: *m/z* 實測值 665, 667 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.37 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.67 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.04 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.27 – 3.11 (m, 2H), 2.69 (t, 1H), 2.12 (s, 5H), 1.67 – 1.35 (m, 2H).

實施例 663: (S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (657)



【1482】 以與關於實施例 662 描述的類似的方式，在步驟(d)中利用中間物 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺並用(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺。獲得呈白色固體(甲酸鹽)的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 637, 639 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.33 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.67 (s, 1H), 8.63 (dd, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (d, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.37 (d, 3H), 1.85 (s, 1H).

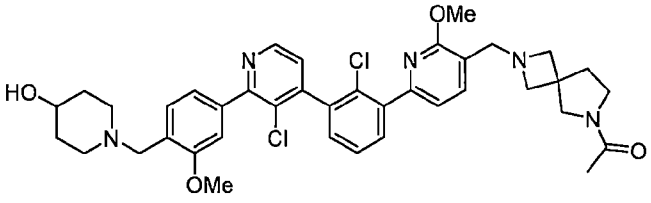
實施例 664: N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (658)



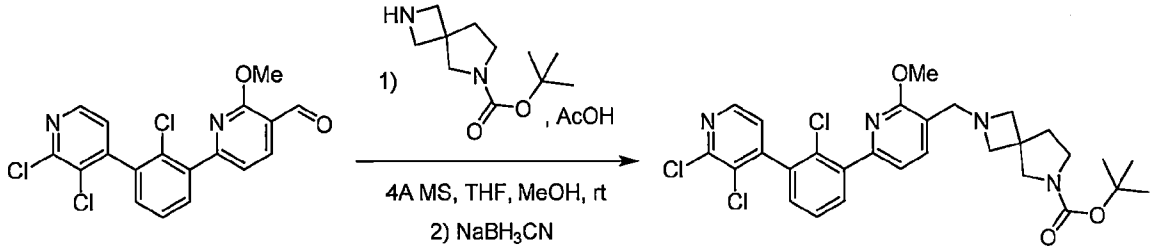
【1483】 以與關於實施例 662 描述的類似的方式，在步驟(d)中利用中間物 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯

基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺並用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺。獲得呈白色固體(甲酸鹽)的產物。LC/MS: *m/z 實測值* 649, 651 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.34 min (方法 C). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.67 (d, 1H), 8.63 (dd, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 3H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.56 (d, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.66 (s, 2H).

實施例 665: 1-(2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮 (692)



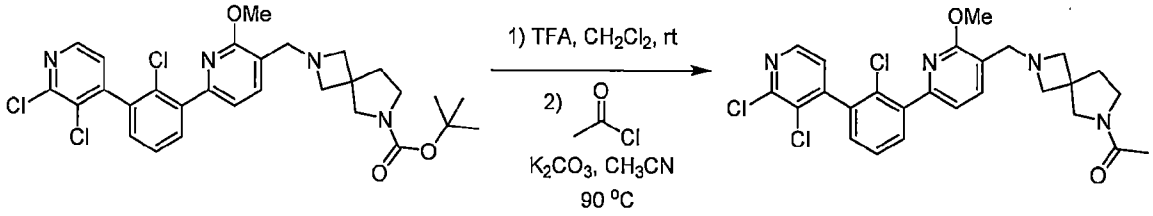
(a) 2-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羧酸三級丁酯



【1484】 向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(0.10 g, 0.25 mmol)、2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羧酸三級丁酯(0.11 g, 0.51 mmol)、和 4 A 分子篩(1 g)在 1:1 THF/MeOH (8 mL)中的混合物加入乙酸(0.03 g, 0.51 mmol)並在室溫下將混合物攪拌 3 hrs。然後加入氰基硼氫化鈉(0.04 g, 0.64 mmol),並在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。通過加入 1 mL 水使反應猝滅,然後用 50 ml 乙酸

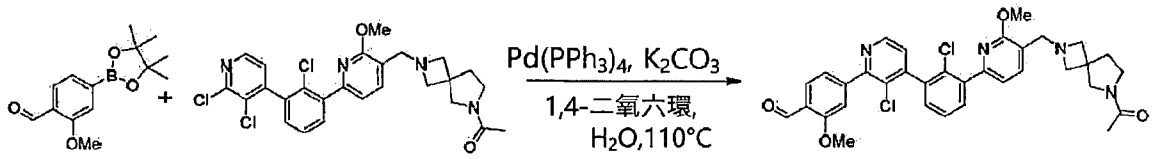
乙酯稀釋，並用飽和水性鹽水溶液（1 x 30 mL）洗滌。用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取水層，然後合併的有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用線性梯度（0-5% 甲醇/二氯甲烷）純化殘留物以提供 2-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羧酸三級丁酯（0.14 g, 93 %產率）。MS: m/z 實測值 589 $[M+H]^+$.

(b) 1-(2-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮



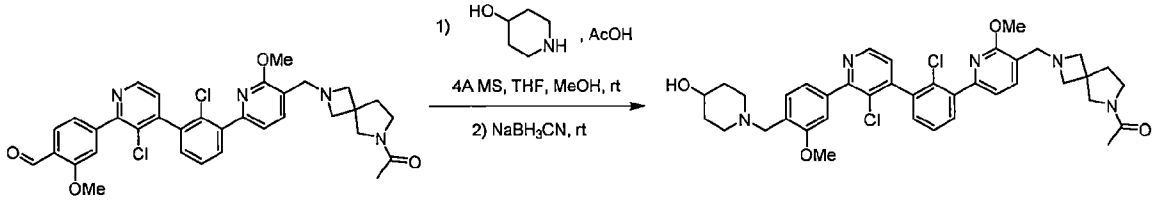
【1485】 用二氯甲烷（3 ml）和三氟乙酸（1 ml）對容納 2-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羧酸三級丁酯（0.05 g, 0.08 mmol）的燒瓶進料。將反應攪拌 10 分鐘，然後蒸發，並且使用作為 TFA 鹽的粗產物（0.06 g, 10 %產率）。MS: m/z 實測值 489 $[M+H]^+$。向材料中加入碳酸鉀（0.06 g, 0.41 mmol）、乙腈（5 ml）、和乙醯氯（0.02 g, 0.25 mmol）。在 90°C 下將反應攪拌 2 小時，然後蒸發，用 50 ml 乙酸乙酯稀釋，然後用飽和水性鹽水溶液（1 x 30 mL）洗滌。用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取水層，然後合併的有機相經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用線性梯度（0-10%甲醇/二氯甲烷）純化殘留物以提供 1-(2-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮（0.094 g, 22 %產率）。MS: m/z 實測值 531 $[M+H]^+$.

(c) 4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛:



【1486】 用 2-甲氧基-4-(4,4,5-三甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（0.06 g, 0.24 mmol）、1-(2-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮（0.10 g, 0.19 mmol）、碳酸鉀（0.08 g, 0.56 mmol）、和四(三苯基膦)鈀(0)（0.04 g, 0.04 mmol）對燒瓶進料。用氮氣吹掃燒瓶，然後加入 1,4-二氧六環（16 ml），並用氮氣使反應鼓泡，然後加入 4 mL 的水。在 110°C 下將混合物熱攪拌 30 分鐘。用 50 ml 乙酸乙酯稀釋混合物，然後用飽和水性鹽水溶液（1 x 30 mL）洗滌，然後用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取水層，合併的有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用梯度（0-5% MeOH/二氯甲烷）純化殘留物以提供 4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（0.085 g, 71 %產率）。MS: m/z 實測值 631 $[M+H]^+$.

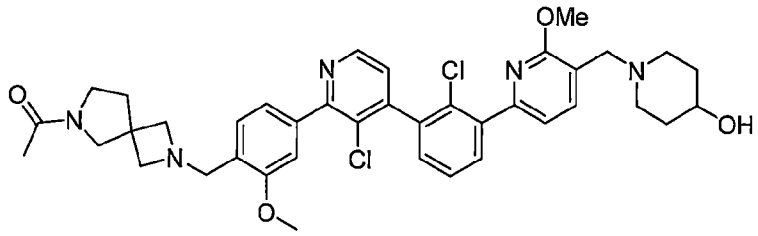
(d) 1-(2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮



【1487】 向 4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（0.09 g, 0.14 mmol）、哌啶-4-醇（0.03 g, 0.29 mmol）、和 4 A 分子篩（1 g）在 1:1 THF/MeOH（20 mL）中的混合物加入乙酸（0.02 g, 0.29 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 3 hrs。然後加入氰基硼氫化

鈉（0.02 g, 0.36 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。通過加入 1 mL 水使反應猝滅 ，然後用 50 ml 乙酸乙酯稀釋，並用飽和水性鹽水溶液（1 x 30 mL）洗滌。用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取水層，並經硫酸鈉乾燥合併的有機層並在減壓下濃縮。通過製備 HPLC（含 0.05%甲酸改性劑）純化殘留物以提供 1-(2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮（0.038 g, 40 %產率）。MS: m/z 實測值 716 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.63 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.55 (t, 2H), 7.49 – 7.33 (m, 4H), 7.30 (dd, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.03 (d, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.90 – 3.75 (m, 4H), 3.72 (s, 1H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 3.55 (t, 1H), 3.43 (t, 3H), 3.27-3.15 (m, 4H), 2.27 (t, 1H), 2.17 (t, 1H), 2.03 (d, 4H), 1.83 (s, 2H).

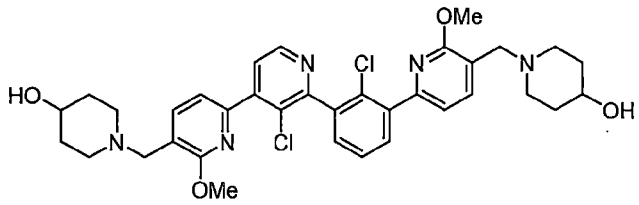
實施例 666: 1-(2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮 (693）



【1488】 以類似於**實施例 665** 的方式，在步驟(a)中用哌啶-4-醇代替 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羧酸三級丁酯並在步驟(d)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替哌啶-4-醇來製備 1-(2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮。MS: m/z 實測值 716 $[M+H]^+$; 保留時間 = 1.62 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.55

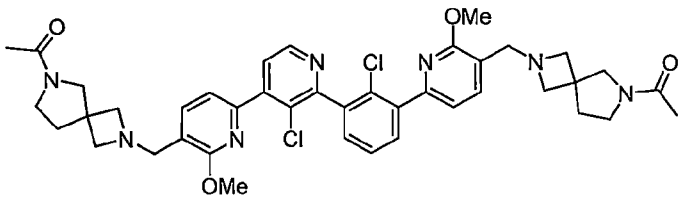
(t, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 3H), 7.37 – 7.26 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.03 (d, 5H), 3.99 – 3.83 (m, 7H), 3.82 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.55 (t, 1H), 3.43 (t, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.28 (t, 1H), 2.17 (t, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 5H), 1.77 – 1.69 (m, 2H).

實施例 667: 1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)哌啶-4-醇 (759)



【1489】 以類似於**實施例 595** 的方式，在步驟(b)中用哌啶-4-醇代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備 1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)哌啶-4-醇。將所得的甲酸鹽轉化成游離域。MS: m/z 實測值 664 $[M+H]^+$; 保留時間 = 1.59 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 3H), 7.53 (t, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 3.98 (d, 6H), 3.67 – 3.55 (m, 6H), 2.84 (d, 4H), 2.27 (t, 4H), 1.85 (dd, 4H), 1.58 (q, 4H).

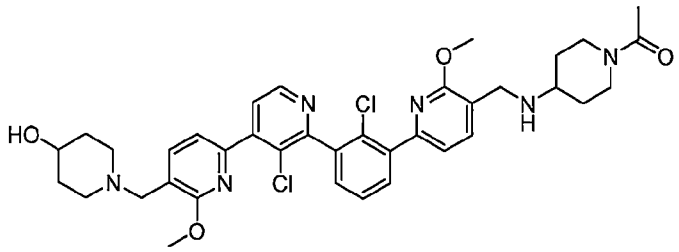
實施例 668: 1-(2-((6-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮 (760)



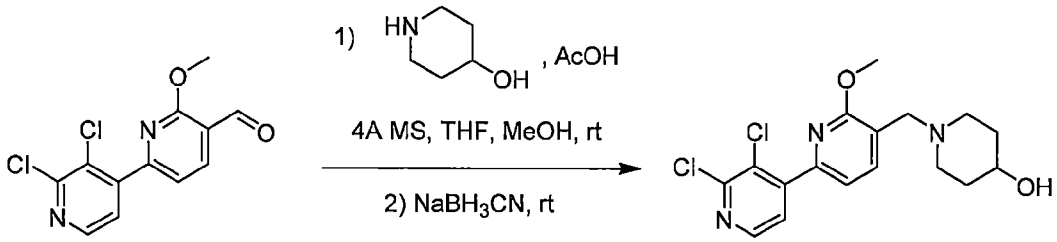
【1490】 以類似於**實施例 595** 的方式，在步驟(b)中用 1-(2,6-二氮

雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備 1-(2-((6-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮。將所得的甲酸鹽轉化成游離城。MS: m/z 實測值 770 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.65 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 4H), 7.53 (t, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 3.99 (dd, 6H), 3.73 (t, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.56 – 3.48 (m, 4H), 3.42 – 3.34 (m, 10H), 2.19 (t, 2H), 2.14 – 1.97 (m, 8H).

實施例 669: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3'-氯-5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (761)



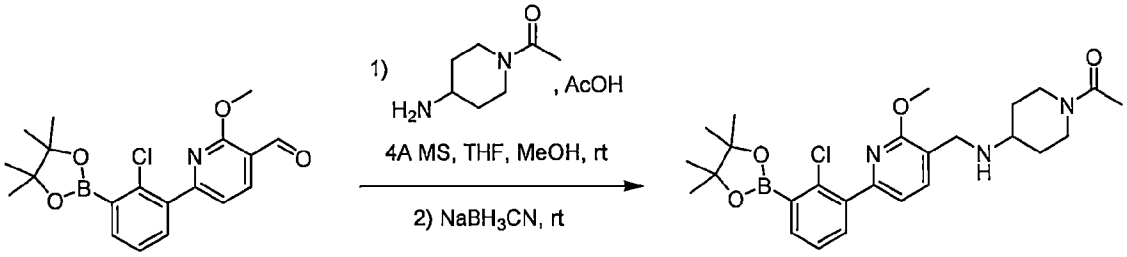
(a) 1-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)哌啶-4-醇



【1491】 向 2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（**實施例 640, 步驟(a)**）（0.10 g, 0.35 mmol）、哌啶-4-醇 (0.07 g, 0.71 mmol) 和 4 A 分子篩（1 g）在 1:1 THF/MeOH（20 mL）中的混合物加入乙酸（0.04 g, 0.71 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 3 hrs。然後加入氰基硼氫化鈉（0.06 g, 0.88 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。通過加入 1 mL 水使反應猝滅。然後用 50 ml 乙酸乙酯稀釋反應，用飽和水性鹽水溶液（1 x 30 mL）洗滌，然後用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃

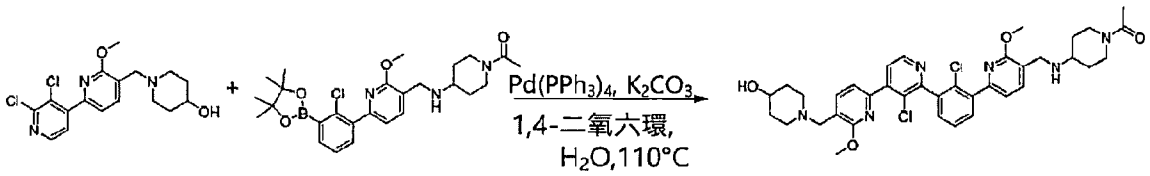
取水層。合併的有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用線性梯度（0-10% MeOH/二氯甲烷）純化殘留物以提供 1-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)哌啶-4-醇（0.1 g, 77 %產率）。MS: m/z 實測值 368 $[M+H]^+$.

(b) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



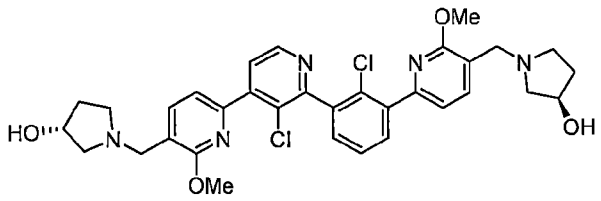
【1492】 向 6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.50 g, 1.34 mmol）、1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮（0.21 g, 1.47 mmol）、和 4 A 分子篩（1 g）在 1:1 THF/MeOH（20 mL）中的混合物加入乙酸（0.1 g, 1.61 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 3 hrs。然後加入氰基硼氫化鈉（0.1 g, 1.61 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。通過加入 1 mL 水使反應猝滅。用 50 ml 乙酸乙酯稀釋混合物，然後用飽和水性鹽水溶液（1 x 30 mL）洗滌，然後用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取水層。合併的有機相經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。通過正相快速 SiO_2 層析法，採用線性梯度（0-10% MeOH/二氯甲烷）純化殘留物以提供 1-(4-(((6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（0.46 g, 69 %產率）。MS: m/z 實測值 500 $[M+H]^+$.

(c) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3'-氯-5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



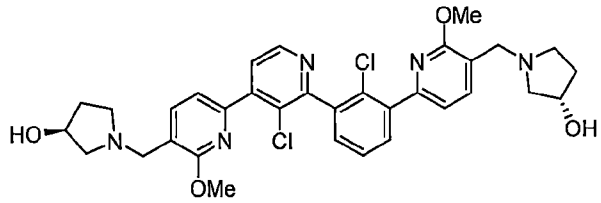
【1493】 用 1-(4-(((6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（0.07 g, 0.14 mmol）、1-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)哌啶-4-醇（0.05 g, 0.14 mmol）、碳酸鉀（0.06 g, 0.41 mmol）和四(三苯基膦)鈀(0)（0.03 g, 0.03 mmol）對燒瓶進料。用氮氣吹掃燒瓶，然後加入 1,4-二氧六環（16 ml）並用氮氣使反應鼓泡，然後加入 4 mL 的水。在 110°C 下將混合物攪拌 30 分鐘。用 50 ml 乙酸乙酯稀釋混合物，然後用飽和水性鹽水溶液（1 x 30 mL）洗滌，然後用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取水層，然後合併的有機相經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。通過製備 HPLC（含 0.05%甲酸改性劑）純化殘留物。將乙腈蒸發掉，然後用 5%碳酸鈉使水層鹼化，然後用乙酸乙酯（5x 10 ml）萃取。將合併的有機層蒸發，然後加入 2 mL 的水並將水性部分冷凍乾燥以提供 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3'-氯-5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮(0.014 g, 15 %產率)。MS: m/z 實測值 705 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.57 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.60 (d, 1H), 7.84 – 7.67 (m, 4H), 7.53 (t, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.99 (d, 6H), 3.91 (d, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.65 – 3.56 (m, 3H), 3.12 (t, 1H), 2.88 – 2.72 (m, 3H), 2.76 – 2.63 (m, 1H), 2.26 (t, 2H), 2.10 – 1.93 (m, 6H), 1.86 – 1.80 (m, 1H), 1.65 – 1.51 (m, 2H), 1.43 – 1.24 (m, 2H).

實施例 670: (R)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇 (772)



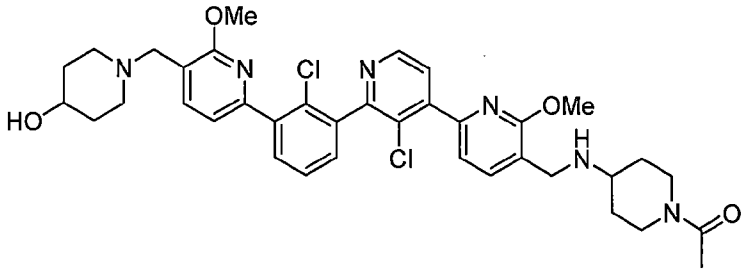
【1494】 以類似於**實施例 595** 的方式，在步驟(b)中用(R)-吡咯啶-3-醇代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備(R)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇。將所得的甲酸鹽轉化成游離域。MS: m/z 實測值 636 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.66 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.52 (t, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 2H), 3.98 (d, 6H), 3.76 – 3.62 (m, 4H), 2.89 – 2.73 (m, 4H), 2.64 – 2.50 (m, 4H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 1.77 – 1.64 (m, 2H).

實施例 671: (S)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇 (773)



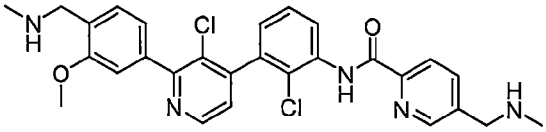
【1495】 以類似於**實施例 595** 的方式，在步驟(b)中用(S)-吡咯啶-3-醇代替 1-(4-胺基-1-哌啶基)乙烷酮來製備(S)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇。將所得的甲酸鹽轉化成游離域。MS: m/z 實測值 636 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.66 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.52 (t, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 2H), 3.98 (d, 6H), 3.77 – 3.63 (m, 4H), 2.90 – 2.75 (m, 4H), 2.65 – 2.51 (m, 4H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 1.77 – 1.66 (m, 2H).

實施例 672: 1-(4-(((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (774)



【1496】 以類似於**實施例 669** 的方式，在步驟(a)中用 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮代替哌啶-4-醇並在步驟(b)中用哌啶-4-醇代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮來製備此化合物。 MS: m/z 實測值 705 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 6H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.09 (t, 1H), 2.87 – 2.63 (m, 4H), 2.24 (t, 3H), 2.08 – 1.91 (m, 5H), 1.81 (d, 2H), 1.59 – 1.52 (m, 2H), 1.37 – 1.22 (m, 3H).

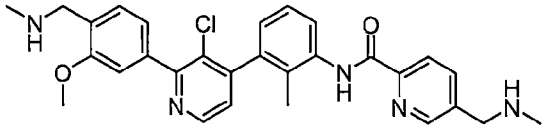
實施例 673: N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺 (694)



【1497】 通過還原胺化程序 A，由 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（40 mg, 0.08 mmol）和甲胺溶液（在乙醇中 33% wt, 0.32 mmol）將 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺製備成甲酸鹽。87%產率。LCMS: m/z 實測值 536.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.55 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.73 (d, 1H), 8.72 – 8.60 (m, 2H), 8.53 (s, 2H), 8.30 (d, 1H),

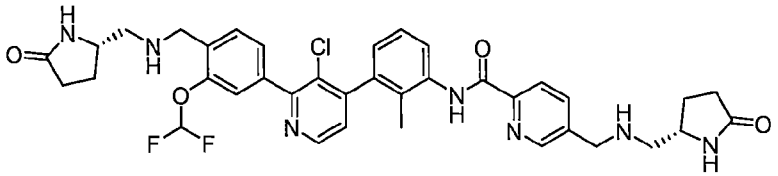
8.09 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

實施例 674: N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺 (696)

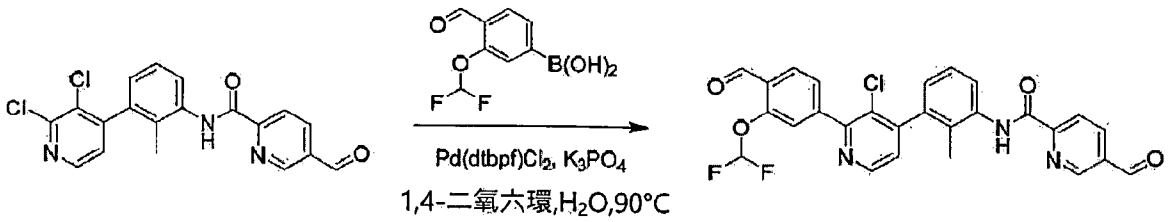


【1498】 通過還原胺化程序 A，由 N-(3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（50 mg, 0.10 mmol）和甲胺溶液（在乙醇中 33% wt, 0.41 mmol）製備 N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺。92%產率。LCMS: m/z 實測值 516.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.46 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.72 – 8.65 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.05 – 7.91 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 6H), 2.18 (s, 3H).

實施例 675: N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺(725)

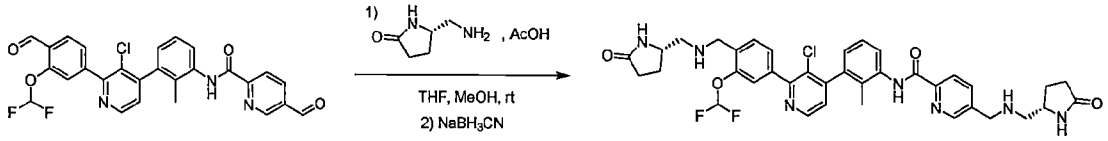


(a) N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺



【1499】 向 N-(3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（**實施例 628, 步驟(c)**）（50 mg, 0.13 mmol）、(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基-苯基)硼酸（28 mg, 0.13 mmol）和磷酸鉀（82 mg, 0.39 mmol）在脫氣 1,4-二氧六環/水（6:1）中的混合物加入[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（8 mg, 0.01 mmol）並在 90℃下將混合物攪拌 2 小時。加入水並將混合物萃取到 EtOAc 中三次。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並在矽膠柱上純化以提供 N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（60 mg, 89%）。LCMS m/z 實測值 522.1 $[M+H]^+$.

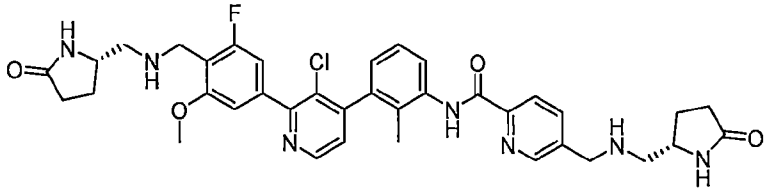
(b) N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺



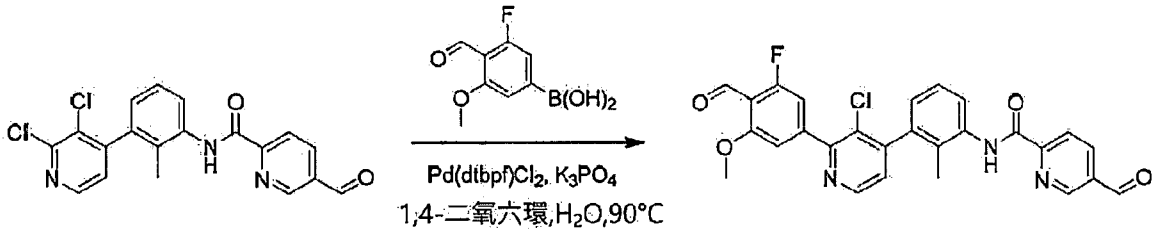
【1500】 在室溫下將 N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（30 mg, 0.06 mmol）、(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（26 mg, 0.23 mmol）和乙酸（3 uL, 3 mg, 0.06 mmol）在 MeOH/THF（1:1）中的混合物攪拌 1 小時，然後加入氰基硼氫化鈉（14 mg, 0.23 mmol）。將混合物再攪拌 30 分鐘，用水猝滅，並直接通過反相層析法純化以提供作為甲酸鹽的產物。合併所收集的級分並在真空下去除乙腈。用水性碳酸鈉中和濃縮的水溶液並將產物萃取到二氯甲烷三次。合併的有機層經無水硫酸鎂乾燥並濃縮以提供作為游離城的 N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-

(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺（25 mg, 54%）。LCMS: m/z 實測值 718.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.54 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 4H), 3.87 – 3.77 (m, 2H), 2.77 – 2.62 (m, 4H), 2.38 – 2.22 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.88 – 1.76 (m, 2H).

實施例 676: N-(3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺(726)



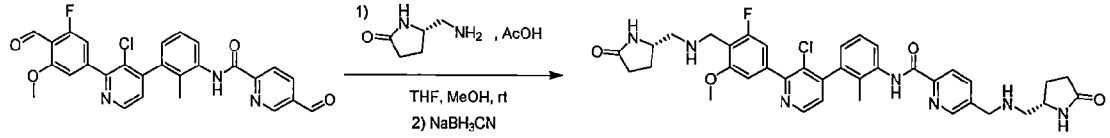
(a) N-(3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺



【1501】 向 N-(3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（**實施例 628, 步驟(c)**）（30 mg, 0.08 mmol）、(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基-苯基)硼酸（15 mg, 0.08 mmol）和磷酸鉀（49 mg, 0.23 mmol）在脫氣 1,4-二氧六環/水（6:1）中的混合物加入[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（5 mg, 0.01 mmol）並在 90℃下將混合物攪拌過夜。加入水並將混合物萃取到 EtOAc 中三次。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並在矽膠柱上純化以提供 N-(3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶醯

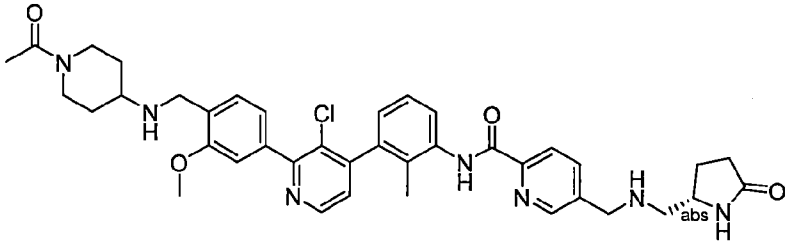
胺（13 mg, 33%）。LCMS m/z 實測值 504.1 $[M+H]^+$.

(b) N-(3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺



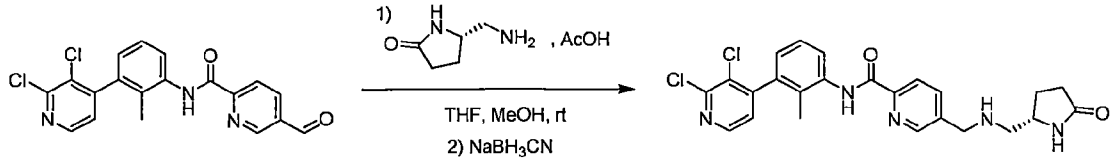
【1502】 在室溫下將 N-(3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（10 mg, 0.02 mmol）、(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（9 mg, 0.08 mmol）和乙酸（1 uL, 1 mg, 0.02 mmol）在 MeOH/THF（1:1）中的混合物攪拌 1 小時，然後加入氰基硼氫化鈉（5 mg, 0.08 mmol）。將混合物再攪拌 30 分鐘，用水猝滅，並直接通過反相層析法純化以提供作為甲酸鹽的產物。合併所收集的級分並在真空下去除乙腈。用水性碳酸鈉中和濃縮的水溶液並將產物萃取到二氯甲烷三次。合併的有機層經無水硫酸鎂乾燥並濃縮以提供作為游離域的 N-(3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺（6 mg, 43%）。LCMS: m/z 實測值 700.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.49 min (方法 D).

實施例 677: (S)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (747)



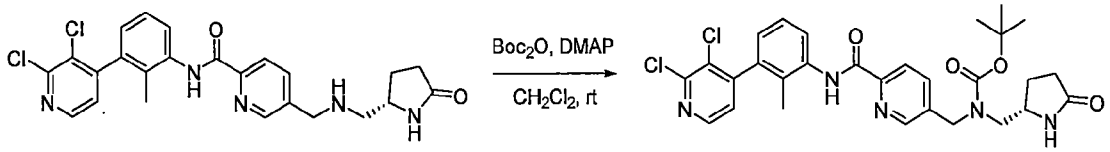
(a) (S)-N-(3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶

-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺



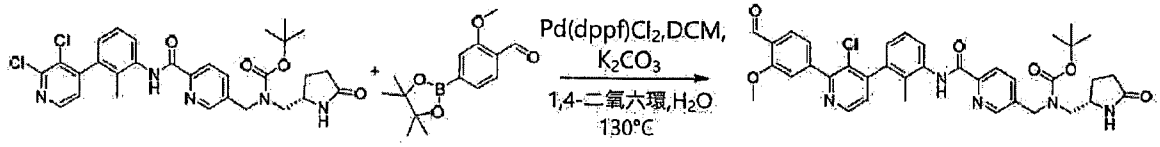
【1503】 在室溫下將 N-(3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（**實施例 628,步驟(c)**）（300 mg, 0.78 mmol）、(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮（177 mg, 1.55 mmol）和乙酸（44 uL, 47 mg, 0.78 mmol）在 MeOH/THF（1:1）中的混合物攪拌 1 小時。加入氰基硼氫化鈉（98 mg, 1.55 mmol），將混合物再攪拌 2 hrs 並用水猝滅。濃縮後，將粗物質萃取到二氯甲烷中三次。合併的有機層經無水硫酸鎂乾燥，在真空下濃縮以提供(S)-N-(3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺，其直接用於接下來的步驟中而無需進一步純化。LCMS: m/z 實測值 484.1 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.74 min (方法 B).

(b) (S)-((6-((3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



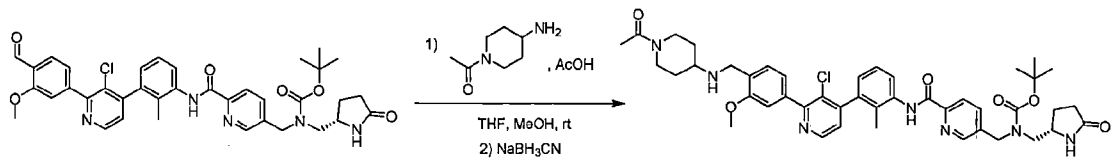
【1504】 向(S)-N-(3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺（300 mg, 0.62 mmol）在二氯甲烷中的溶液加入二碳酸二三級丁酯（149 mg, 0.68 mmol）和催化量的 DMAP（8 mg, 0.06 mmol）。將混合物攪拌 2 小時，真空濃縮，並在矽膠柱上用二氯甲烷中的 MeOH（0 至 10%梯度）作為洗脫液純化以提供(S)-((6-((3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯。LCMS: m/z 實測值 584.2 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.02 min (方法 B).

(c) (S)-((6-((3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1505】 向(S)-((6-((3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（280 mg, 0.48 mmol）、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（126 mg, 0.48 mmol）和碳酸鉀（199 mg, 1.44 mmol）在脫氣 1,4-二氧六環/水（6:1）中的溶液加入[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（39 mg, 0.05 mmol）並在 130℃下將混合物攪拌 2 hrs。加入水並將混合物萃取到 EtOAc 中三次。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並在矽膠柱上純化以提供(S)-((6-((3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（280 mg, 85%）。LCMS: m/z 實測值 684.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.00 min (方法 B).

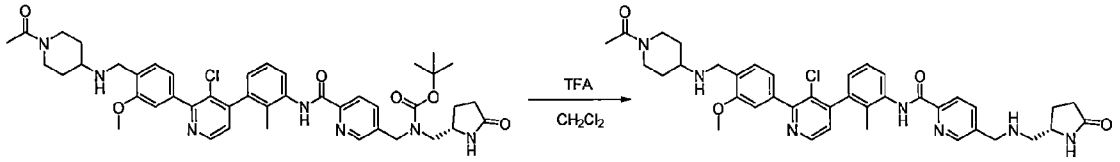
(d) (S)-((6-((3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1506】 在室溫下將(S)-((6-((3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）、1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮（12 mg, 0.09 mmol）和乙酸（3 uL, 3 mg, 0.04

mmol）在 MeOH/THF（1:1）中的混合物攪拌 1 小時。加入氰基硼氫化鈉（6 mg, 0.09 mmol），將混合物再攪拌 30 分鐘，用水猝滅並直接通過反相層析法純化以提供(S)-((6-((3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（32 mg, 90%產率）。LCMS: m/z 實測值 810.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.31 min (方法 D).

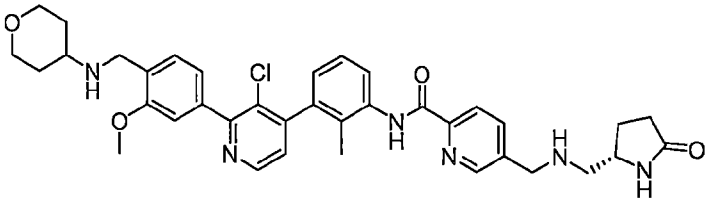
(e) (S)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺



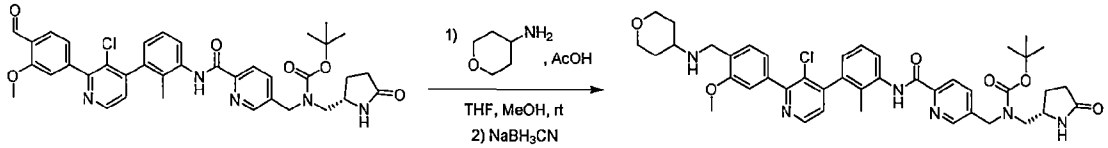
【1507】 將(S)-((6-((3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和二氯甲烷/三氟乙酸 (1:1）的混合物攪拌 30 分鐘，濃縮並直接通過反相層析法純化。合併所收集的級分並在真空下去除乙腈。用水性碳酸鈉中和濃縮的水溶液並將產物萃取到二氯甲烷三次。合併的有機層經無水硫酸鎂乾燥並濃縮以提供作為游離堿的(S)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺（19 mg, 73%產率）。LCMS: m/z 實測值 710.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.58 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.08 – 8.01 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 3H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 8H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 3.17 – 3.10 (m, 1H), 2.80 – 2.62 (m, 4H), 2.37 – 2.30 (m, 2H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10

(s, 3H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.43 – 1.30 (m, 2H).

實施例 678: (S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (748)



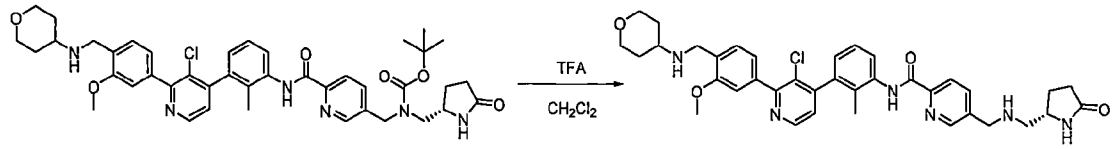
(a) (S)-((6-((3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1508】 在室溫下將(S)-((6-((3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（**實施例 677, 步驟(c)**）（30 mg, 0.04 mmol）、四氫-2H-哌喃-4-胺（9 mg, 0.09 mmol）和乙酸（3 uL, 3 mg, 0.04 mmol）在 MeOH/THF（1:1）中的混合物攪拌 1 小時。加入氰基硼氫化鈉（6 mg, 0.09 mmol），將混合物再攪拌 30 分鐘，用水猝滅並直接通過反相層析法純化以提供(S)-((6-((3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（27 mg, 80%）。LCMS: m/z 實測值 769.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.38 min (方法 D).

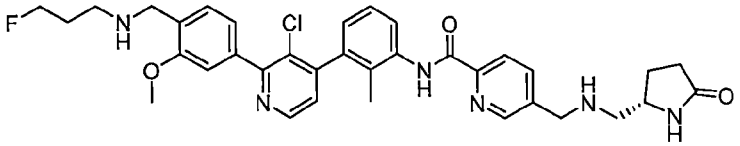
(b) (S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)

甲基)吡啶醯胺



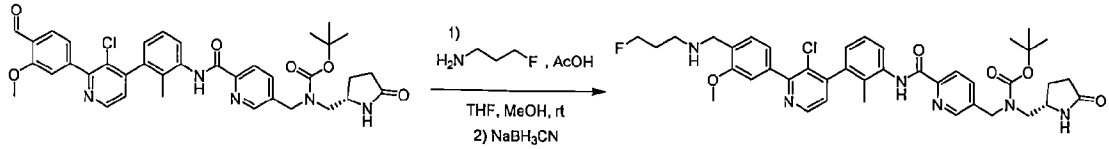
【1509】 將(S)-((6-((3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（30 mg, 0.04 mmol）和二氯甲烷/三氟乙酸（1:1）的混合物攪拌 30 分鐘，濃縮並直接通過反相層析法純化。合併所收集的級分並在真空下去除乙腈。用水性碳酸鈉中和濃縮的水溶液並將產物萃取到二氯甲烷三次。合併的有機層經無水硫酸鎂乾燥並濃縮以提供作為游離城的(S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺（18 mg, 69%）。LCMS: m/z 實測值 669.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.61 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.40 (dd, 3H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 3.99 – 3.95 (m, 1H), 3.95 – 3.91 (m, 6H), 3.90 – 3.87 (m, 2H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 2.77 – 2.60 (m, 3H), 2.37 – 2.30 (m, 2H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 1H), 1.53 – 1.39 (m, 2H).

實施例 679: (S)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (749)



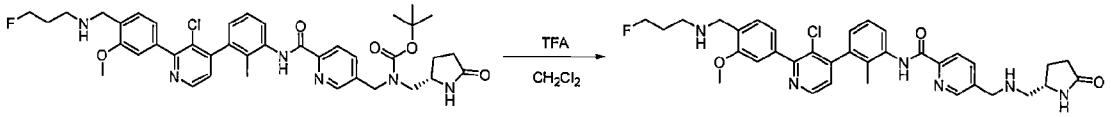
(a) (S)-((6-((3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-

2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1510】 在室溫下將(S)-((6-((3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（**實施例 677, 步驟(c)**）（30 mg, 0.04 mmol）、3-氟丙烷-1-胺（7 mg, 0.09 mmol）和乙酸（3 uL, 3 mg, 0.04 mmol）在 MeOH/THF（1:1）中的混合物攪拌 1 小時。加入氰基硼氫化鈉（6 mg, 0.09 mmol），將混合物再攪拌 30 分鐘，用水猝滅並直接通過反相層析法純化以提供(S)-((6-((3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(27 mg, 82%）。LCMS: m/z 實測值 745.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.43 min (方法 D).

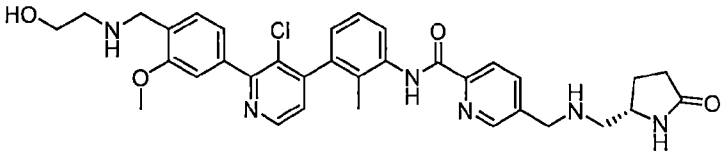
(b)(S)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺



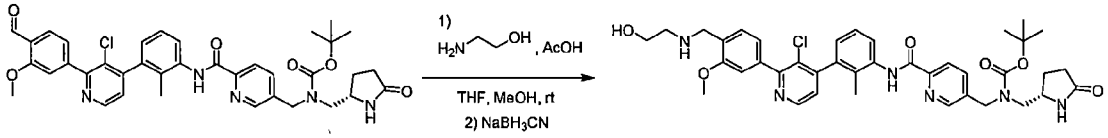
【1511】 將(S)-((6-((3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）和二氯甲烷/三氟乙酸（1:1）的混合物攪拌 30 分鐘，濃縮並直接通過反相層析法純化。合併所收集的級分並在真空下去除乙腈。用水性碳酸鈉中和濃縮的水溶液並將產物萃取到二氯甲烷三次。合併的有機層經無水硫酸鎂乾燥並濃縮以提供作為游離城的(S)-((6-((3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡

啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(12 mg, 68%)。LCMS: m/z 實測值 645.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.65 min (方法 D). ^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3): δ 10.14 (s, 1H), 8.73 – 8.47 (m, 2H), 8.31 – 8.09 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H), 7.39 (dt, 2H), 7.33 – 7.19 (m, 3H), 7.06 (dd, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.59 (t, 1H), 4.47 (t, 1H), 3.97 – 3.81 (m, 5H), 3.78 (s, 2H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 3H), 2.55 (dd, 1H), 2.24 – 2.07 (m, 6H), 1.92 – 1.67 (m, 3H).

實施例 680: (S)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (750)



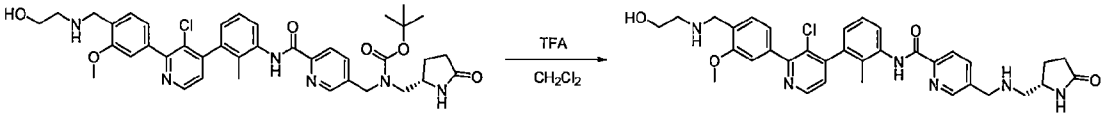
(a) (S)-((6-((3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1512】 在室溫下將(S)-((6-((3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(實施例 677, 步驟(c))(30 mg, 0.04 mmol)、2-胺基乙醇(5 mg, 0.09 mmol)和乙酸(3 uL, 3 mg, 0.04 mmol)在 MeOH/THF(1:1)中的混合物攪拌 1 小時。加入氰基硼氫化鈉(6 mg, 0.09 mmol),將混合物再攪拌 30 分鐘,用水猝滅並直接通過反相層析法純化以提供(S)-((6-((3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(20 mg,

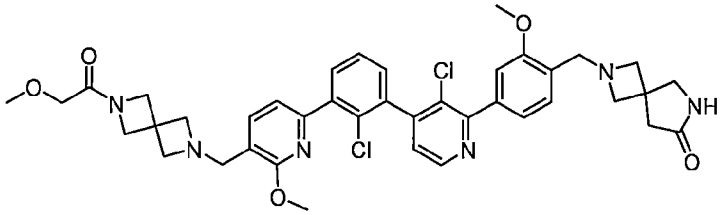
62%）。LCMS: m/z 實測值 729.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.27 min (方法 D).

(b) (S)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺

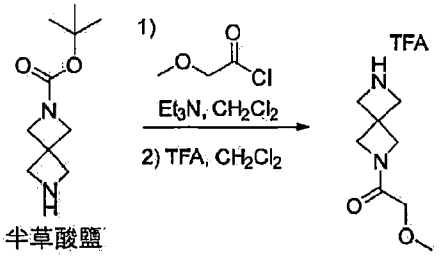


【1513】 將(S)-((6-((3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）和二氯甲烷/三氟乙酸（1:1）的混合物攪拌 30 分鐘，濃縮並直接通過反相層析法純化。合併所收集的級分並在真空下去除乙腈。用水性碳酸鈉中和濃縮的水溶液並將產物萃取到二氯甲烷三次。合併的有機層經無水硫酸鎂乾燥並濃縮以提供作為游離堿的(S)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺（10 mg, 57%）。LCMS: m/z 實測值 629.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.53 min (方法 D).

實施例 681: 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (687)



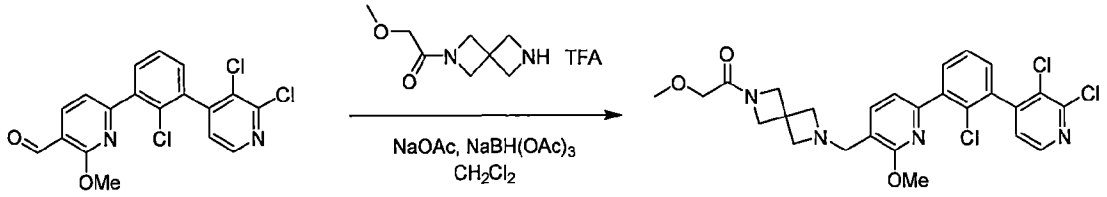
(a) 2-甲氧基-1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮三氟乙酸鹽



【1514】 向 2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯半草酸鹽（0.75 g, 1.54 mmol)在 40 mL 二氯甲烷中的混合物加入三乙胺（1.89 ml, 13.56 mmol）。在冰浴中使混合物冷卻。緩慢加入 2-甲氧基乙醯氯（0.42 ml, 4.62 mmol）在 10 mL 二氯甲烷中的溶液。3 小時後，用飽和水性碳酸氫鈉（20 mL）、水性 HCl（0.2 M, 20 mL）、以及飽和水性碳酸氫鈉（20 mL）洗滌混合物。有機物經硫酸鈉乾燥，蒸發，並通過正相 SiO_2 層析法（15%至 100% EtOAc/己烷）純化以提供 6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯（0.59 g, 71%）。

【1515】 向 0°C 6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯（0.20 g, 0.74 mmol）在 7 mL 二氯甲烷中的溶液加入三氟乙酸（1.85 ml, 7.40 mmol）在 3 mL 二氯甲烷中的溶液。10 min 後，去除冰浴。30 min 後，真空去除揮發物。使所得的透明油與甲苯（5 mL）共沸兩次以提供粗製的 2-甲氧基-1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮三氟乙酸鹽（0.27 g）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 4.47 (s, 2H), 4.23 (d, 6H), 3.97 (s, 2H), 3.37 (d, 3H).

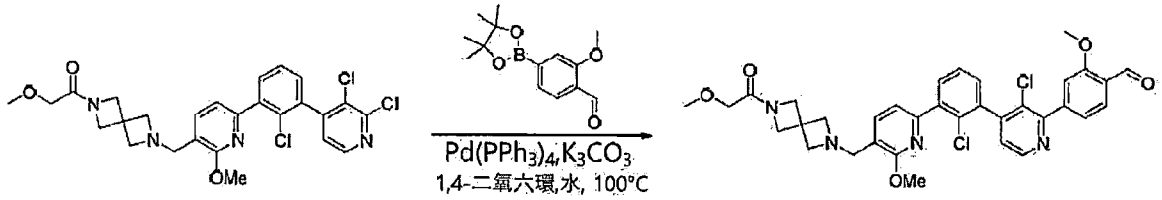
(b) 1-(6-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮



【1516】 在室溫下將 2-甲氧基-1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮三氟乙酸鹽（86 mg, 0.30 mmol）和乙酸鈉（71 mg, 0.86

mmol）在 0.45 mL 二氯甲烷中的混合物攪拌 10 分鐘。加入 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（85 mg, 0.22 mmol）後，將混合物攪拌 5 分鐘。加入三乙醯氧基硼氫化鈉（92 mg, 0.43 mmol）。攪拌過夜後，用 EtOAc（20 mL）稀釋反應混合物並用飽和水性碳酸氫鈉（20 mL）洗滌。用 EtOAc （10 mL）萃取水層。用鹽水（10 mL）洗滌合併的有機物，經硫酸鈉乾燥，並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（1% 至 10% 甲醇/二氯甲烷）純化粗產物以提供 1-(6-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮（61 mg, 51%）。MS: m/z 實測值 547.2 和 549.2 $[M+H]^+$.

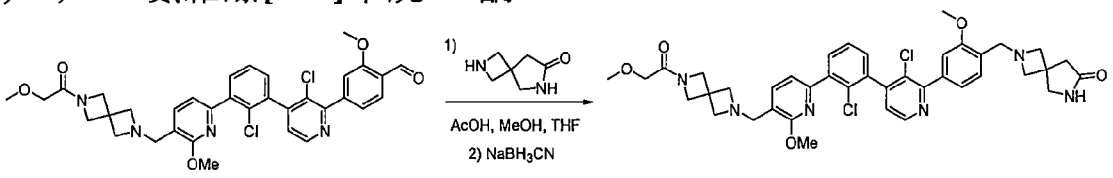
(c) 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛



【1517】 將四(三苯基膦)鈀(0)（10 mg, 0.01 mmol）、碳酸鉀（45 mg, 0.33 mmol）、1-(6-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮（60 mg, 0.11 mmol）、和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（32 mg, 0.12 mmol）懸浮在 1,4-二氧六環/水（4:1, 2 mL）中並在 100℃下將反應混合物加熱 30 分鐘。冷卻後，用 10 mL 水稀釋反應混合物，並用 EtOAc（3 x 10 mL）萃取。合併的有機物經硫酸鈉乾燥，然後在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（20-100% EtOAc/己烷）純化粗樣品以提供呈白色泡沫的 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（55 mg, 78%）。MS: m/z

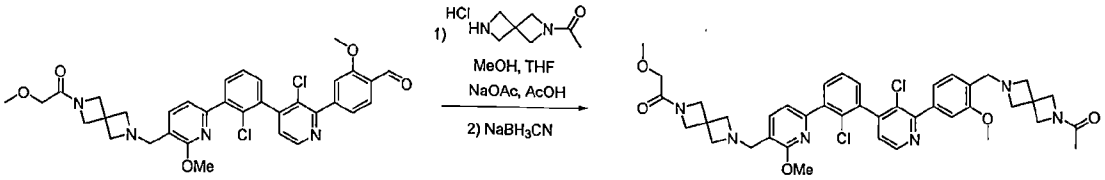
實測值 647.3 和 649.3 $[M+H]^+$.

(d) 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



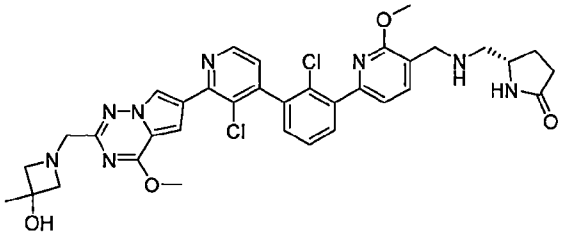
【1518】 向 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（12 mg, 0.09 mmol）和 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（33 mg, 0.05 mmol）在 0.12 mL THF 和 0.12 mL MeOH 中的溶液加入乙酸（3 μL, 0.05 mmol）。2 小時後，加入氰基硼氫化鈉（8 mg, 0.13 mmol）。在室溫下攪拌過夜後，將混合物濃縮。通過逆相 HPLC 純化所得的殘留物以提供作為甲酸鹽的 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（18 mg, 46%）。LCMS: m/z 實測值 757.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.58 min (方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.56 (td, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.02 (d, 3H), 4.00 – 3.93 (m, 9H), 3.90 (s, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.36 (m, 3H), 2.68 (s, 2H).

實施例 682: 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮 (691)



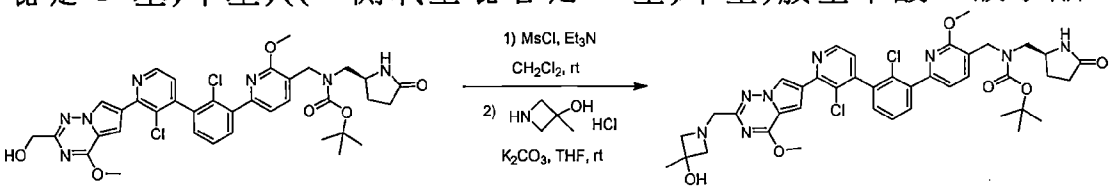
【1519】 向乙酸鈉（8 mg, 0.10 mmol）、1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 HCl（17 mg, 0.10 mmol）和 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲醛（34 mg, 0.05 mmol）在 0.12 mL THF 和 0.12 mL MeOH 中的混合物加入乙酸（3 μL, 0.05 mmol）。2 小時後，加入氰基硼氫化鈉（8 mg, 0.13 mmol）。在室溫下攪拌過夜後，將混合物濃縮。通過逆相 HPLC 純化所得的殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮（8 mg, 18%）。LCMS: m/z 實測值 771.4 [M+H]+, 保留時間 = 2.64 min，(方法 A); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 3H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.37 (d, 4H), 4.12 (d, 7H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 4H), 3.96 (d, 6H), 3.82 (s, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.36 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).

實施例 683: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (697)



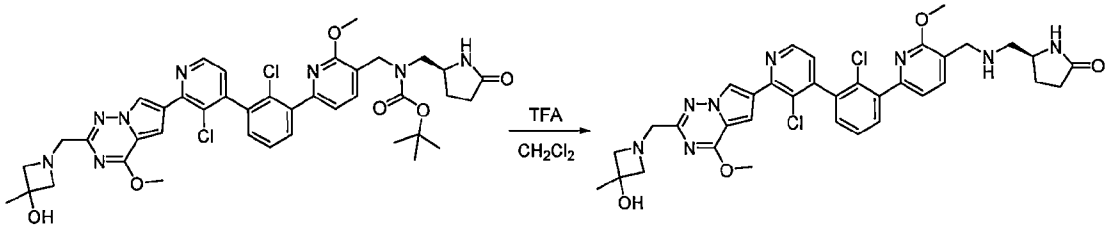
(a) (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧

基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1520】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）在二氯甲烷（0.5 mL）中的溶液加入三乙胺（8 uL, 6 mg, 0.05 mmol）和甲磺醯氯（4 uL, 6 mg, 0.05 mmol）。在室溫下將反應攪拌 1 小時。LCMS 表明形成了所期望的甲磺酸化產物。將溶劑蒸發並使殘留物懸浮在 THF（0.4 mL）中，之後加入碳酸鉀（7 mg, 0.05 mmol）和 3-甲基四氫吖唉-3-醇鹽酸化物（7 mg, 0.05 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。將溶劑蒸發並使殘留物懸浮在水中。收集形成的沉澱物以提供(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（12 mg, 91%）。LCMS: m/z 實測值 803.6 $[M+H]^+$.

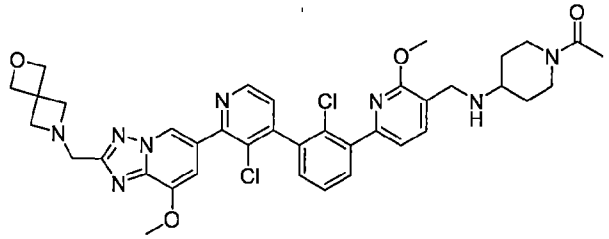
(b)(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



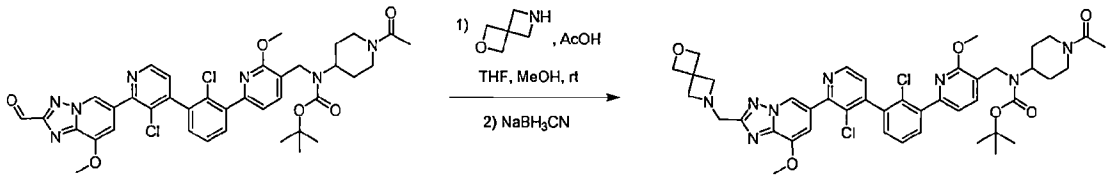
【1521】 向(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（12 mg, 0.01 mmol）在二氯甲烷（0.3 mL）中的溶液加入

三氟乙酸（0.06 ml, 0.09 g, 0.75 mmol）並在室溫下攪拌反應 1 小時。將溶劑蒸發並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（5 mg, 47%）。LCMS: m/z 實測值 703.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.65 min (方法 B). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.14 (d, 2H), 4.08 (d, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.97 (d, 3H), 2.97 (t, 2H), 2.43 – 2.29 (m, 3H), 1.86 (dd, 1H), 1.56 (s, 3H).

實施例 684: 1-(4-(((6-(3-(2-(2-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (698)



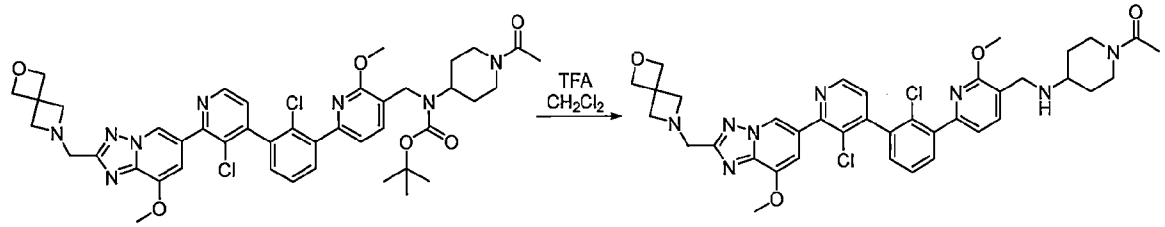
(a) ((6-(3-(2-(2-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【1522】 將(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 uL, 3 mg, 0.05 mmol）和 2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷（5 mg, 0.05 mmol）溶解在 1 mL 的 1:1 THF/MeOH 中並在室溫下攪拌反應 10 分鐘。一次

性加入氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）並在室溫下將所得的混合物攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮並使殘留物懸浮在 2 mL 水中。通過過濾收集形成的沉澱物並乾燥以提供呈白色固體的((6-(3-(2-(2-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(15 mg, 68%)。LCMS: m/z 實測值 843.5 $[M+H]^+$.

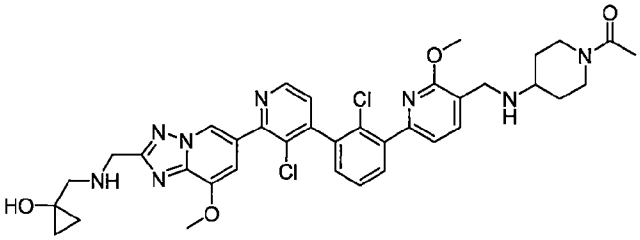
(b) 1-(4-(((6-(3-(2-(2-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



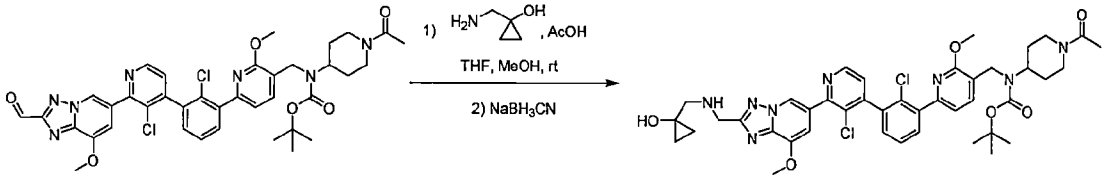
【1523】 向((6-(3-(2-(2-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯（15 mg, 0.02 mmol）在二氯甲烷（0.3 mL）中的溶液加入三氟乙酸（0.07 ml, 0.10 g, 0.89 mmol）並在室溫下攪拌反應 1 小時。將溶劑蒸發並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的 1-(4-(((6-(3-(2-(2-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（2.4 mg, 18%）。LCMS: m/z 實測值 743.5 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.52 min (方法 B). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.20 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.63 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.07 (s, 7H), 3.74 (s, 2H), 3.34 (d, 2H), 3.20 (t, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.21

(t, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.48 (d, 1H).

實施例 685: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (699)



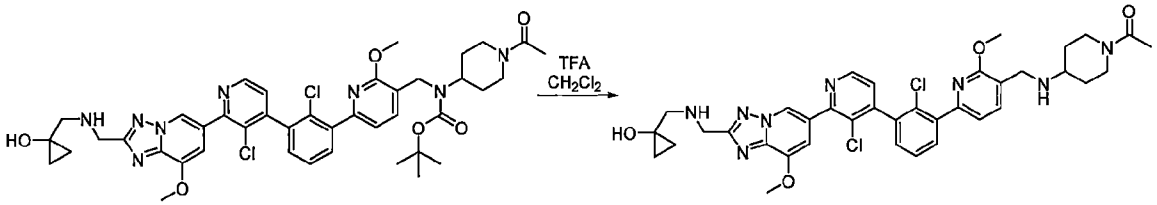
(a) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1524】 將(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(20 mg, 0.03 mmol)、乙酸(3 uL, 3 mg, 0.05 mmol)和 1-(胺基甲基)環丙烷-1-醇(5 mg, 0.05 mmol)溶解在 1:1 THF/MeOH(1 mL)中並在室溫下攪拌反應 10 分鐘。一次性加入氰基硼氫化鈉(3 mg, 0.05 mmol)並在室溫下將所得的混合物攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮並使殘留物懸浮在 2 mL 水中。通過過濾收集形成的沉澱物並乾燥以提供呈白色固體的(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(17 mg, 78%)。LCMS: m/z 實測值 831.6 $[M+H]^+$.

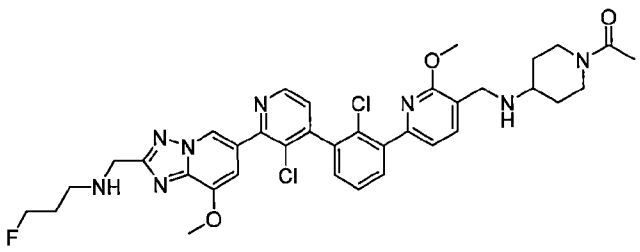
(b) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲

基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮

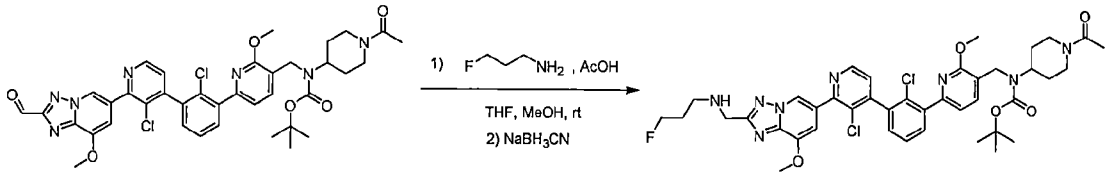


【1525】 向(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（17 mg, 0.02 mmol）在二氯甲烷（0.3 mL）中的溶液加入三氟乙酸（0.08 ml, 0.12 g, 1.02 mmol）並在室溫下攪拌反應 1 小時。將溶劑蒸發並殘留物通過製備 HPLC 純化以提供呈白色固體的 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（6 mg, 40%）。LCMS: m/z 實測值 731.5 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.61 min (方法 B). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.81 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.16 (d, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 3.28 – 3.15 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.70 (t, 1H), 2.19 (d, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.63 – 1.37 (m, 2H), 0.87 – 0.80 (m, 2H), 0.71 – 0.65 (m, 2H).

實施例 686: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (713)

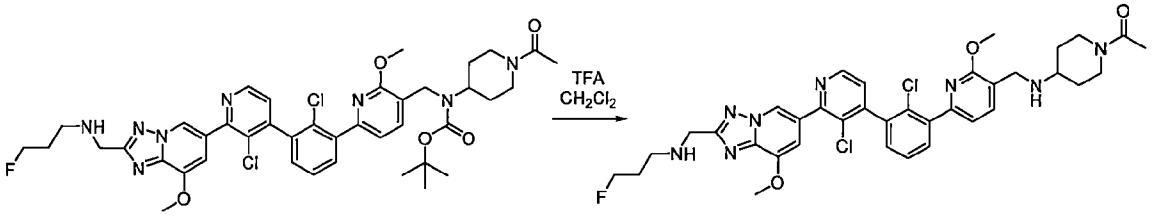


(a) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1526】 將(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（20 mg, 0.03 mmol）、乙酸（3 uL, 3 mg, 0.05 mmol）和 3-氟丙烷-1-胺（4 mg, 0.05 mmol）溶解在 1:1 THF/MeOH（1 mL）中並在室溫下攪拌反應 10 分鐘。一次性加入氰基硼氫化鈉（3 mg, 0.05 mmol）並在室溫下將所得的混合物攪拌 1 小時。使反應濃縮並將殘留物溶解在 2 mL 水中。通過過濾收集形成的沉澱物並乾燥以提供呈白色固體的(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（15 mg, 69%）。LCMS: m/z 實測值 821.4 $[M+H]^+$.

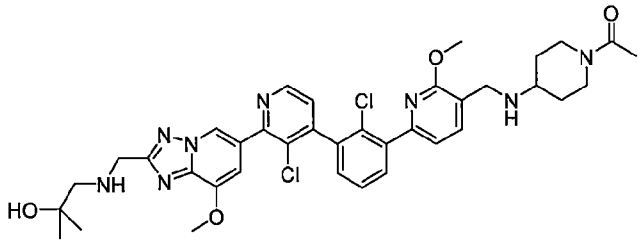
(b) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



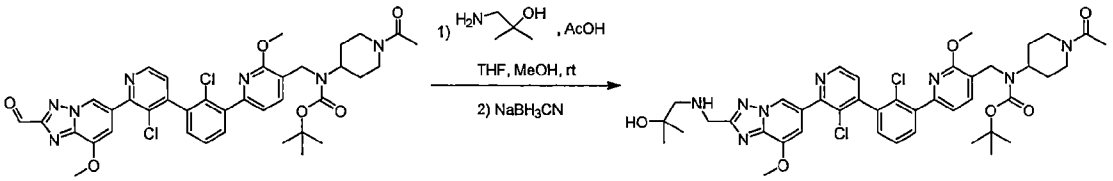
【1527】 向(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（15 mg, 0.02 mmol）在二氯甲烷（0.3 mL）中的溶液加入三氟乙酸（0.07 ml, 0.10

g, 0.89 mmol）並在室溫下攪拌反應 1 小時。將溶劑蒸發並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（4 mg, 32%）。LCMS: m/z 實測值 721.3 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.61 min (方法 D). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.81 (d, 1H), 8.74 – 8.70 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.66 – 4.58 (m, 2H), 4.50 (t, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.17 (d, 3H), 4.11 (d, 4H), 4.06 (s, 4H), 4.02 (s, 1H), 3.19 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.70 (t, 1H), 2.20 (d, 2H), 2.12 (s, 4H), 2.09 – 1.99 (m, 1H).

實施例 687: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (714)



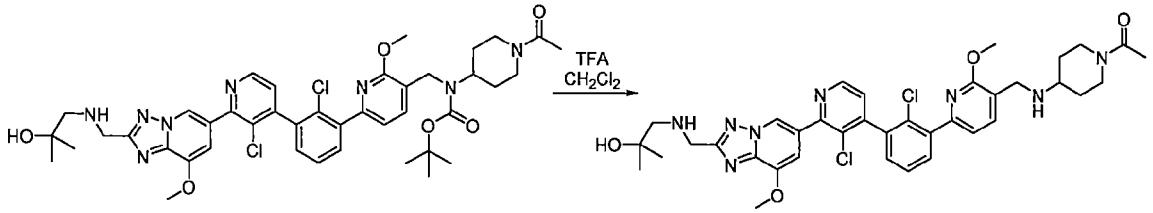
(a) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1528】 將(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（26 mg, 0.03 mmol）、乙酸（4 uL, 4 mg, 0.07 mmol）和 1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇（6 mg, 0.07 mmol）

溶解在 1:1 THF/MeOH（1 mL）中並在室溫下攪拌反應 60 分鐘。一次性加入氰基硼氫化鈉（4 mg, 0.07 mmol）並在室溫下將所得的混合物攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮並使殘留物懸浮在 2 mL 水中。通過過濾收集形成的沉澱物並乾燥以提供呈白色固體的(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（17 mg, 60%）。LCMS: m/z 實測值 833.5 $[M+H]^+$.

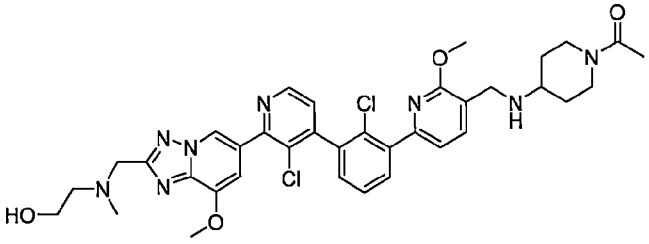
(b) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮



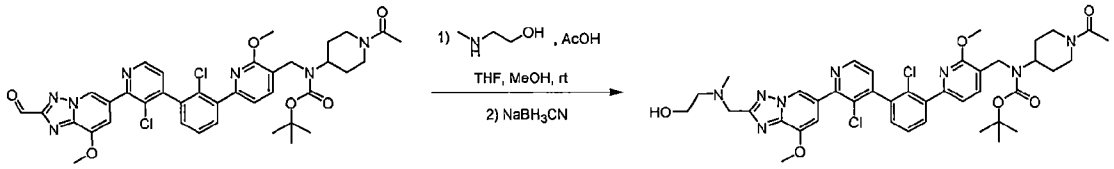
【1529】 向(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（17 mg, 0.02 mmol）在二氯甲烷（0.3 mL）中的溶液加入三氟乙酸（0.08 ml, 0.12 g, 1.02 mmol）並在室溫下攪拌反應 1 小時。將溶劑蒸發並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（6 mg, 41%）。LCMS: m/z 實測值 733.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.61 min (方法 B). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.85 (d, 1H), 8.73 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.13 (d, 3H), 4.09 (s, 4H), 3.56 – 3.46 (m, 1H), 3.33 (d, 1H),

3.22 (s, 3H), 2.70 (t, 1H), 2.26 (t, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.75 – 1.45 (m, 1H), 1.33 (s, 6H).

實施例 688: 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (715)



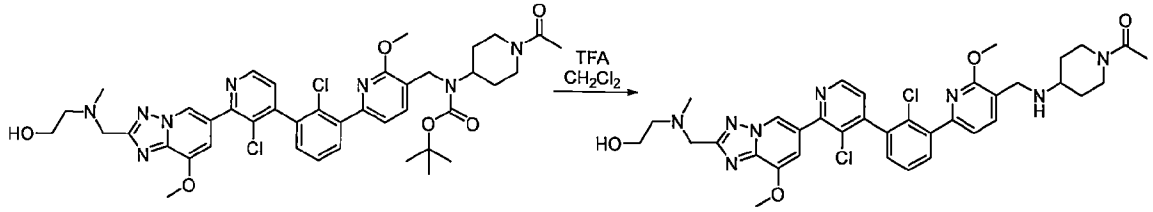
(a) (1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1530】 將(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(26 mg, 0.03 mmol)、乙酸(4 uL, 4 mg, 0.07 mmol)和 2-(甲胺基)乙醇(5 mg, 0.07 mmol)溶解在 1:1 THF/MeOH(1 mL)中並在室溫下攪拌反應 60 分鐘。一次性加入氰基硼氫化鈉(4 mg, 0.07 mmol)並在室溫下將所得的混合物攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮並使殘留物懸浮在 2 mL 水中。通過過濾收集形成的沉澱物並乾燥以提供呈白色固體的(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(18 mg, 64%)。LCMS: m/z 實測值 819.4 $[M+H]^+$.

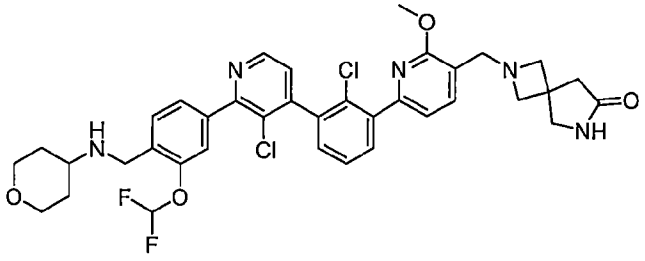
(b) 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-8-

甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮

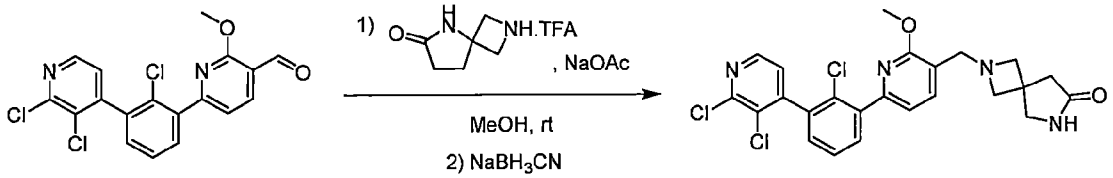


【1531】 向(1-乙醯基哌啶-4-基)((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（18 mg, 0.02 mmol）在二氯甲烷（0.3 mL）中的溶液加入三氟乙酸（0.08 ml, 0.13 g, 1.10 mmol）並在室溫下攪拌反應 1 小時。將溶劑蒸發並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮（6 mg, 38%）。LCMS: m/z 實測值 719.4 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.59 min (方法 B). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.83 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (td, 2H), 7.36 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.08 (s, 4H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 3.23 (d, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.70 (t, 1H), 2.25 (t, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.74 – 1.46 (m, 1H).

實施例 689: 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (685)

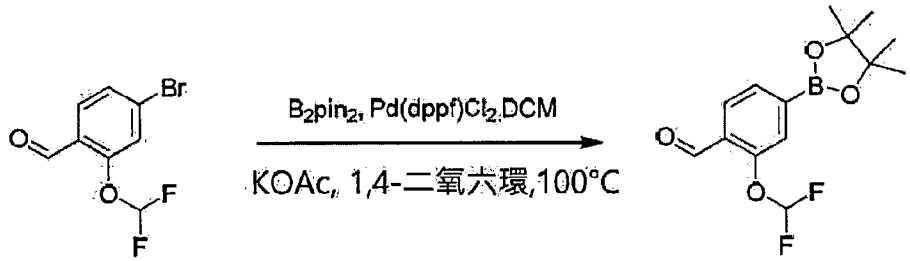


(a) 2-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



【1532】 向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（600 mg, 1.52 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮三氟乙酸鹽（1.46 g, 6.10 mmol）在甲醇（10 mL）中的混合物加入乙酸鈉（1.25 g, 15.2 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 3 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（1.62 g, 7.62 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。然後將混合物過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-45% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的化合物 2-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（480 mg, 56%產率）。MS: *m/z* 實測值 503 $[M+H]^+$.

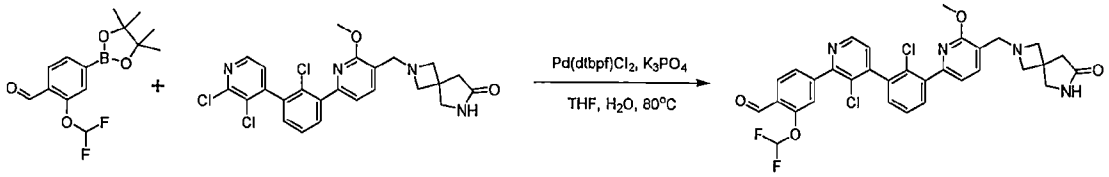
(b) 2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛



【1533】 向 4-溴-2-(二氟甲氧基)苯甲醛（300 mg, 1.20 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼（394 mg, 1.55 mmol）在 1,4-二氧六環（3 mL）中的混合物加入乙酸鉀（234 mg, 2.39 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（97.6 mg, 0.119 mmol）並在 N_2 下於 100°C 下將混合物攪拌 1 小時。然後加入水（10 mL）並用 EtOAc（2 x 10 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-15% EtOAc/石油醚）

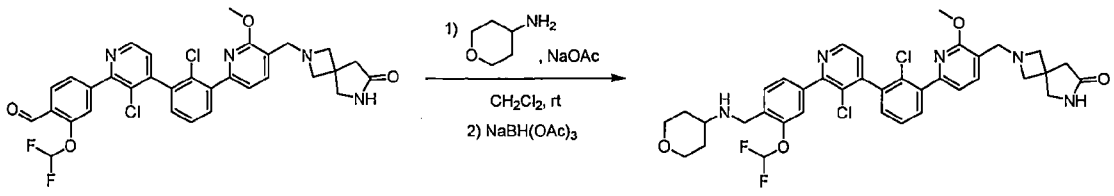
純化殘留物以提供呈黃色油狀物的 2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（230 mg, 粗製的）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.37 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.75-7.35 (m, 1H), 7.68-7.32 (m, 2H), 1.34 (s, 12H).

(c) 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苯甲醛



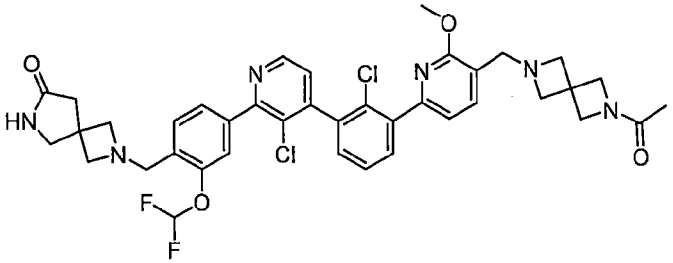
【1534】 向 2-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（200 mg, 0.397 mmol）和 2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（177 mg, 0.59 mmol）在 THF/水（5:1, 6 mL）中的混合物加入磷酸鉀（252 mg, 1.19 mmol）和[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（25.8 mg, 0.04 mmol）並在 N_2 下於 80°C 下將混合物攪拌 2 小時。然後加入水（10 mL）並用 EtOAc（2 x 10 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-60% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苯甲醛（130 mg, 24%產率）。MS: *m/z* 實測值 639 $[M+H]^+$.

(d) 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮

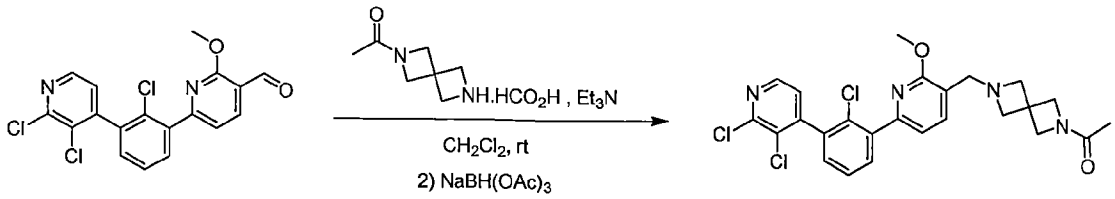


【1535】 向 4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苯甲醛（120 mg, 187 umol）和四氫-2H-哌喃-4-胺（28.4 mg, 281 umol）在二氯甲烷（3 mL）中的混合物加入乙酸鈉（46.2 mg, 562 umol），並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1h。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（119 mg, 562 umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（26 mg, 18%產率）。MS: *m/z* 實測值 724 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.94 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.47 (d, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.05-3.97 (m, 7H), 3.82 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.43-3.41 (m, 6H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.59 (s, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H).

實施例 690: 2-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (688)



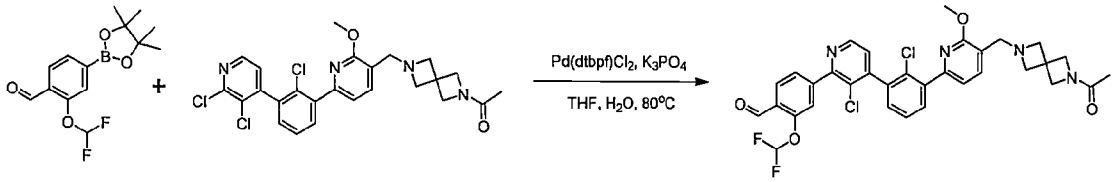
(a) 1-(6-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮



1)

【1536】 向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.60 g, 1.52 mmol）和 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮甲酸鹽（1.16 g, 4.57 mmol）在二氯甲烷（10 mL）中的混合物加入三乙胺（0.62 g, 6.10 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 2.5 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（0.97 g, 4.57 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。加入水（20 mL）並用 EtOAc（2 x 30 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-40% MeOH/EtOAc）純化殘留物以提供呈白色固體的 1-(6-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（600 mg, 76%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.51 (d, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 4H), 1.78-1.75 (m, 4H), 1.73 (s, 3H).

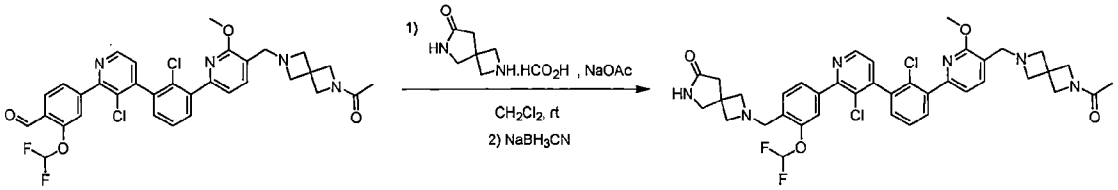
(b) 4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苯甲醛



【1537】 向 1-(6-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮（500 mg, 0.97 mmol）和 2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（實施例 689, 步驟(b)）（432 mg, 1.45 mmol）在 THF/

水(5:1, 18 mL)中的混合物加入磷酸鉀(615 mg, 2.90 mmol)和[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)(62.9 mg, 0.09 mmol)並在 N_2 下於 80°C 下將混合物攪拌 3 小時。加入水(20 mL)並用 EtOAc(2 x30 mL)萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法(0-30% EtOAc/MeOH)純化殘留物以提供呈白色固體的 4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苯甲醛(444 mg, 70%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.30 (s, H), 8.75 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.68-7.66 (m, 4H), 7.59 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.50 (s, 2H), 3.32-3.31 (m, 4H), 1.68 (s, 3H).

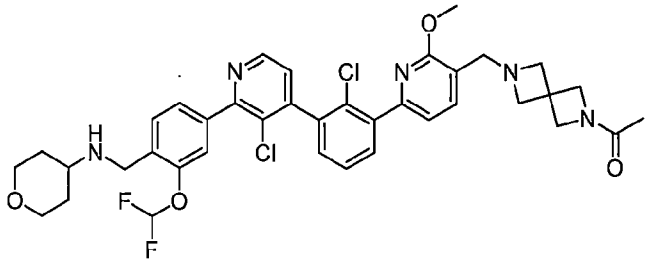
(c) 2-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮



【1538】 向 4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苯甲醛(150 mg, 0.23 mmol)和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮甲酸鹽(276 mg, 1.15 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的混合物加入乙酸鈉(151 mg, 1.84 mmol)並在室溫下將混合物攪拌 2.5 小時。然後加入氰基硼氫化鈉(57.7 mg, 0.92 mmol)並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體(甲酸鹽)的 2-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮(35.3 mg, 19%產率)。MS: *m/z*

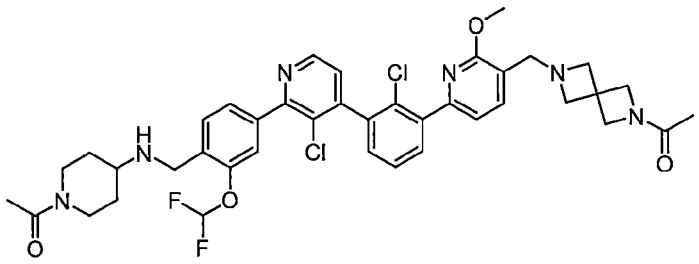
實測值 763 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.63 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.67 (d, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 4H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 1.87 (s, 3H).

實施例691: 1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (689)



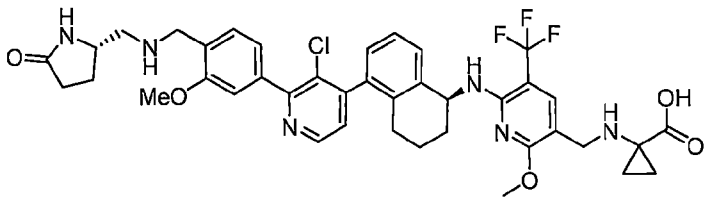
【1539】 以類似於實施例 690 的方式，在步驟(c)中用四氫-2H-哌喃-4-胺代替 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮甲酸鹽來製備 1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮。白色固體（甲酸鹽），MS: *m/z* 實測值 738 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.74 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (d, 1H), 7.73-7.66 (m, 4H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.08-4.02 (m, 7H), 3.76 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 3H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.65-1.55 (m, 2H).

實施例 692: 1-(4-((4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (690)

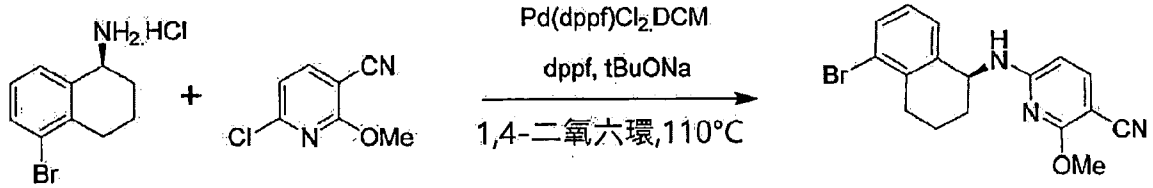


【1540】 以類似於實施例 690 的方式，在步驟(c)中用 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮鹽酸鹽代替 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮甲酸鹽並用三乙醯氧基硼氫化鈉代替氰基硼氫化鈉來製備 1-(4-((4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。白色固體（甲酸鹽），MS: *m/z* 實測值 779 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.85 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.65 (d, 1H), 7.74-7.64 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.03-4.00 (m, 4H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 4H), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.55-1.42 (m, 2H).

實施例 693: 1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸 (705)



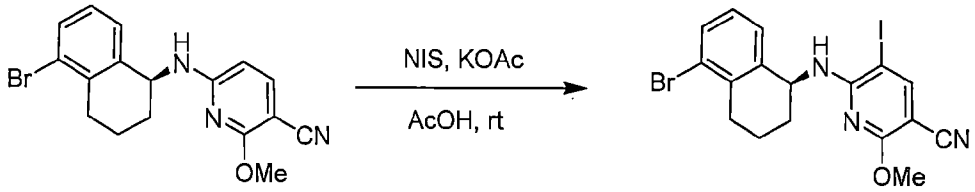
(a) (S)-6-((5-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基菸鹼甲腈



【1541】 在 N_2 下向 6-氯-2-甲氧基菸鹼甲腈（5.4 g, 32 mmol）和

作為鹽酸鹽的(S)-5-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-胺（7.57 g, 28.8 mmol）在1,4-二氧六環（120 mL）中的混合物一次性加入三級丁醇鈉（6.77 g, 70.5 mmol）和 1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵（0.89 g, 1.6 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.52 g, 0.64 mmol）。在 110°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮，然後將水（500 mL）和飽和水性鹽水溶液（100 mL）加入殘留物中。用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 500 mL）萃取混合物，用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-10%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-6-((5-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基菸鹼甲腈（16.8 g, 60%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 7.46-7.42 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 5.92 (d, 1H), 5.11-5.01 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.82-2.68 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 4H).

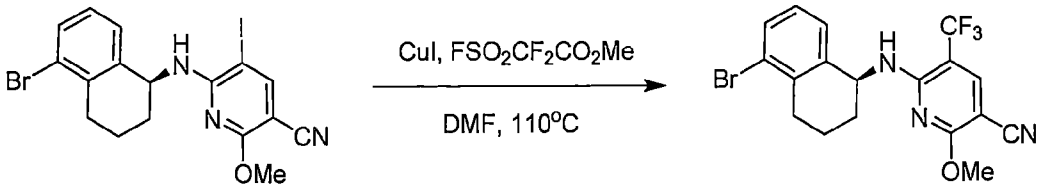
(b) (S)-6-((5-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-5-碘-2-甲氧基菸鹼甲腈



【1542】 在 N_2 下向(S)-6-((5-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基菸鹼甲腈（5.6 g, 15.6 mmol）在冰乙酸（55 mL）和乙酸鉀（15.3 g, 156 mmol）中的混合物一次性加入 N-碘代琥珀醯亞胺（3.87 g, 17.2 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 3 小時。用飽和水性碳酸氫鈉溶液中和混合物，然後加入水（500 mL）和飽和水性鹽水溶液（100 mL）。用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 500 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。直接通過正相 SiO_2 層析法（0-7%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-6-((5-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-5-碘-2-甲氧基菸鹼甲腈（18 g, 63%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 7.81 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.19-7.18 (m, 2H), 7.00

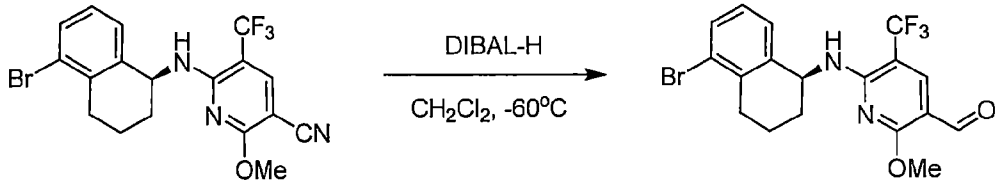
(t, 1H), 5.51-5.49 (m, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.84-2.72 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 4H).

(c) (S)-6-((5-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)菸鹼甲腈



【1543】 在 N_2 下向(S)-6-((5-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-5-碘-2-甲氧基菸鹼甲腈（6 g, 12.4 mmol）和 2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯（6.3 ml, 49.6 mmol）在 DMF（70 mL）中的混合物一次性加入碘化亞銅(I)（3.5 g, 18.6 mmol）並在 110°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物與 7 g 規模的另一批料合併。將混合物過濾並濃縮濾液。向殘留物中加入水（500 mL）和飽和水性鹽水溶液（100 mL）並用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 500 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。直接通過正相 SiO_2 層析法（0-10%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的(S)-6-((5-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)菸鹼甲腈（20 g, 79%純度）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d): δ 7.75 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.43-5.41 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.88-1.53 (m, 3H).

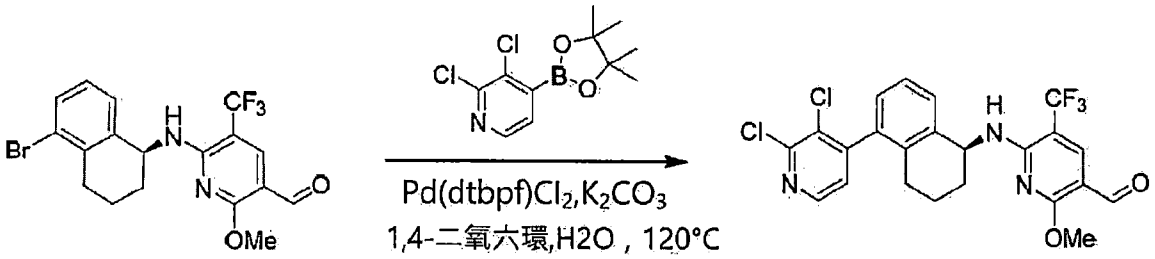
(d) (S)-6-((5-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛



【1544】 在 N_2 下於-60°C 下向(S)-6-((5-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)

胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)菸鹼甲腈（5 g, 11.7 mmol）在二氯甲烷（50 mL）中的混合物一次性逐滴加入二異丁基氫化鋁（1 M, 16 mL）。在-60°C 下將混合物攪拌 1 小時。在-20°C 下向混合物中加入水（0.1 mL）和 2 N 水性 NaOH 溶液（0.1 mL）以使二異丁基氫化鋁猝滅。然後加入乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 100 mL）並用無水硫酸鈉乾燥混合物，過濾並濃縮。直接通過正相 SiO_2 層析法（1-10%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-6-((5-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（8 g, 69%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d): δ 10.03 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.53-5.47 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.05-1.89 (m, 1H), 1.88-1.51 (m, 3H).

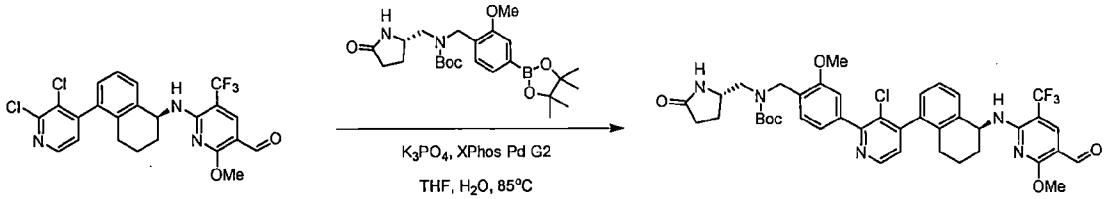
(e) (S)-6-((5-(2,3-二氯吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛



【1545】 在 N_2 下向(S)-6-((5-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（0.5 g, 1.16 mmol）和 2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶（0.7 g, 2.56 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（5:1, 18 mL）中的混合物一次性加入[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（0.08 g, 0.12 mmol）和碳酸鉀（0.74 g, 3.49 mmol）並在 120°下將混合物攪拌 12 小時。向混合物中加入 2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶（0.32 g, 1.16 mmol）並在 120°下將混合物再攪拌 12 小時。將混合物濃縮，水（50 mL）並將飽和水性鹽水溶液（50 mL）加入殘留物中，並用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 100 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，

過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-6%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供作為黃色膠的(S)-6-((5-(2,3-二氯吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（0.23 g, 28%產率）。MS: *m/z* 實測值 496 $[M+H]^+$.

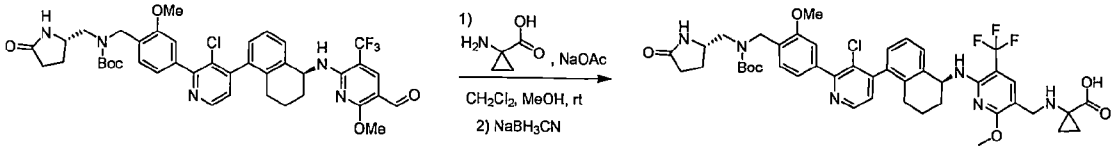
(f) 4-(3-氯-4-((S)-5-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1546】 在 N_2 下向(S)-6-((5-(2,3-二氯吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（0.14 g, 0.28 mmol）和(S)-2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.39 g, 0.85 mmol）在THF/水混合物（10:1, 5.5 mL）中的混合物一次性加入磷酸鉀（0.18 g, 0.85 mmol）和氯(2-二環己基膦基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯基)[2-(2′-胺基-1,1′-聯苯基)]鈀(II)（0.02 g, 0.03 mmol）並在 85°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮，向殘留物中加入水（5 mL）和飽和水性鹽水溶液（5 mL），並用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 10 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（15-70% (乙酸乙酯中的 10% THF)/石油醚）純化殘留物以提供作為黃色膠的 4-(3-氯-4-((S)-5-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.2 g, 67%產率）。MS: *m/z* 實測值 794 $[M+H]^+$.

(g) 1-(((6-(((S)-5-(2-(4-(((三級丁氧基羰基)((S)-5-側氧基吡咯啶-

2-基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷羧酸



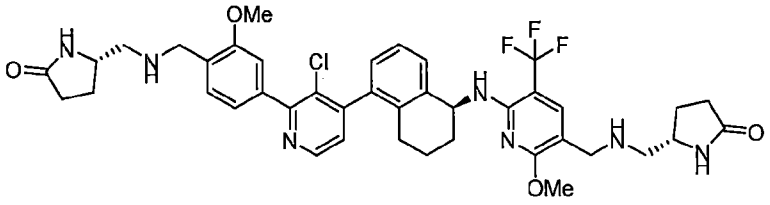
【1547】 在 N_2 下向 4-(3-氯-4-((S)-5-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.19 g, 0.24 mmol）和 1-胺基環丙烷羧酸 (24 mg, 0.24 mmol）在二氯甲烷/甲醇混合物（3:2，5 mL）中的混合物一次性加入乙酸鈉（ 0.04 g, 0.48 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 5 小時。向混合物中加入氰基硼氫化鈉（0.05 g, 0.72 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（10-100% (乙酸乙酯中的 10% MeOH)/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 1-(((6-(((S)-5-(2-(4-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷羧酸（110 mg, 44%產率）。MS: *m/z* 實測值 879 $[M+H]^+$.

(h) 1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷羧酸

【1548】 向 1-(((6-(((S)-5-(2-(4-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷羧酸（0.11 g, 0.12 mmol）在 1,4-二氧六環（2 mL）中的混

合物一次性加入濃 HCl 溶液（0.3 mL）並在室溫下將混合物攪拌 4 小時。用氨水中和混合物並直接通過逆相 HPLC 純化混合物以提供呈白色固體的 1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷羧酸（34.1 mg, 35%產率）。MS: *m/z* 實測值 779 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.47 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.61-8.59 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 6.22-6.13 (m, 1H), 5.64-5.54 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.01-3.96 (m, 8H), 3.91-3.87 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.65-2.45 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 3H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.40-1.37 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 2H).

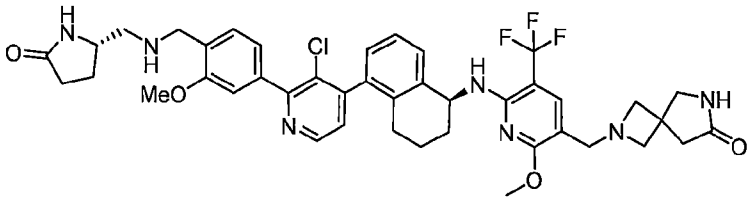
實施例 694: (S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (710)



【1549】 以類似於實施例 693 的方式，在步驟(g)用(R)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽代替 1-胺基環丙烷羧酸來製備(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。白色固體，MS: *m/z* 實測值 792 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.34 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.60 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.35-7.23 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 5.87-5.78 (m, 1H), 5.59-5.53 (m,

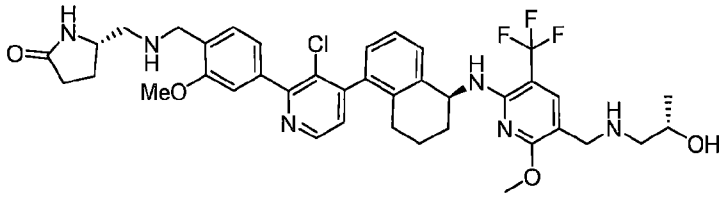
1H), 4.00-3.82 (m, 10H), 3.72-3.68 (m, 2H), 2.71-2.24 (m, 12H), 2.12-1.73 (m, 6H).

實施例 695: 2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (724)



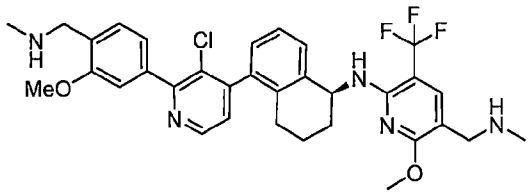
【1550】 以類似於實施例 693 的方式，在步驟(g)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮三氟乙酸鹽代替 1-胺基環丙烷羧酸並用三乙醯氧基硼氫化鈉代替氰基硼氫化鈉來製備 2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。白色固體，MS: *m/z* 實測值 804 $[M+H]^+$，保留時間 = 3.28 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.59 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 5.84-5.76 (m, 1H), 5.57-5.54 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 9H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.36-3.35 (m, 4H), 2.70-2.28 (m, 9H), 2.13-1.82 (m, 5H).

實施例 696: (S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (736)

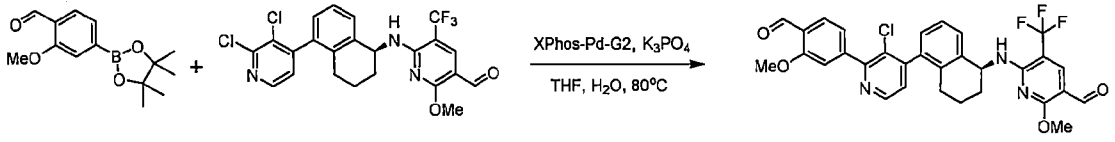


【1551】 以類似於實施例 693 的方式，在步驟(g)中用(S)-1-胺基丙烷-2-醇代替 1-胺基環丙烷羧酸來製備(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。白色固體，MS: *m/z* 實測值 753 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.65 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.60 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 5.94-5.85 (m, 1H), 5.62-5.51 (m, 1H), 3.95-3.94 (m, 6H), 3.90-3.72 (m, 6H), 2.71-2.46 (m, 6H), 2.38-2.26 (m, 3H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.96-1.76 (m, 3H), 1.19 (d, 3H).

實施例 697: (S)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (741)



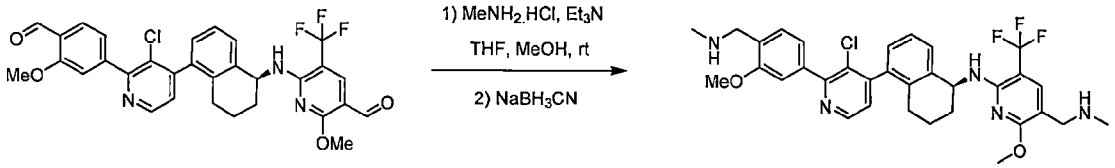
(a) (S)-6-((5-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛



【1552】 向(S)-6-((5-(2,3-二氯吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（0.32 g, 0.64 mmol）（實施例 693, 步驟(e)）和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（0.24 g, 0.9 mmol）在 THF/水混合物（6:1, 7.2 mL）中的溶液加入氯(2-二環己基膦基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯基)[2-(2′-胺基-1,1′-聯苯基)]鈀(II)（0.05 g, 0.06 mmol）和磷酸鉀（0.41 g, 1.93 mmol）並在 80°C 下將混合物攪拌 1 小時。然後加入水（10 mL），並

用乙酸乙酯（2 x 10 mL）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 10 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（10-50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-6-((5-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（230 mg, 46%產率）。MS: *m/z* 實測值 596 $[M+H]^+$.

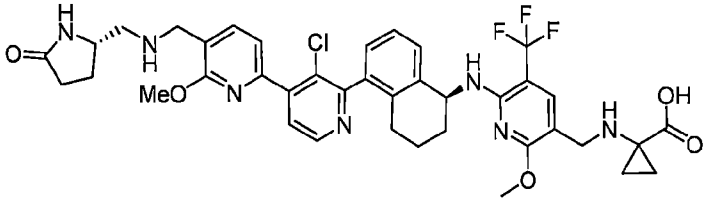
(b) (S)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺



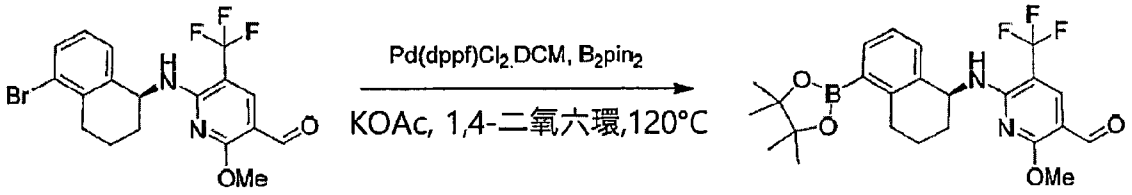
【1553】 在 N_2 下向(S)-6-((5-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（0.1 g, 0.17 mmol）和甲胺鹽酸鹽（0.03 g, 0.5 mmol）在 THF/甲醇（3:2，5 mL）中的混合物一次性加入三乙胺（0.05 g, 0.5 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。向混合物中加入氰基硼氫化鈉（0.03 g, 0.5 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供作為鹽酸鹽的(S)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺（20 mg）。用飽和水性碳酸氫鈉溶液中和 20 mg 的(S)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺鹽酸鹽並用二氯甲烷（50 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾，濃縮並冷凍乾燥以提供呈白色固體的(S)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(8.2 mg, 7%產率）。MS: *m/z* 實測值 626 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.48 min

(方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): 8.48 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.20-7.14 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 5.46-5.41 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 6H), 3.74 (s, 2H), 3.56-3.50 (m, 2H), 2.54-2.39 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 2H).

實施例 698: 1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷羧酸 (704)



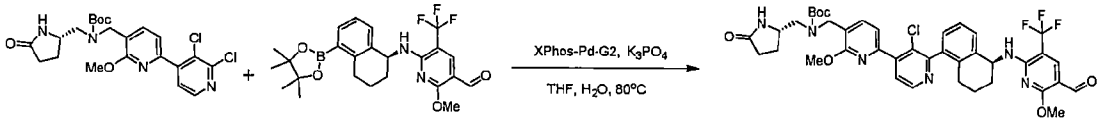
(a) (S)-2-甲氧基-6-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛



【1554】 在 N_2 下向(S)-6-((5-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)煙鹼醛（實施例 693, 步驟(d)）（3 g, 6.99 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼（4.44 g, 17.5 mmol）在 1,4-二氧六環（100 mL）中的混合物一次性加入乙酸鉀（2.06 g, 21 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.29 g, 0.35 mmol）並在 120°下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（0-10%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供 5.5 g 的產物。通過逆相 HPLC 純化 0.5 g 的產物以提供作為黃色膠的(S)-2-甲氧基-6-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛（0.2 g, 36%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 10.03 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.12

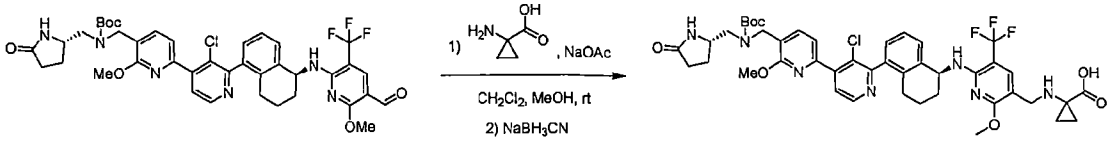
(t, 1H), 5.55-5.53 (m, 1H), 5.48-5.43 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.00-2.98 (m, 1H), 1.97-1.77 (m, 4H), 1.28 (s, 12H).

(b) ((3'-氯-2'-((S)-5-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



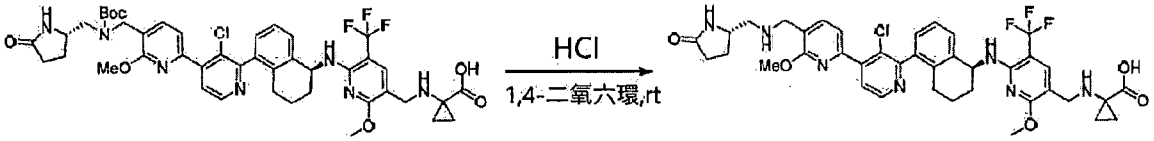
【1555】 在 N_2 下向(S)-2-甲氧基-6-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛(0.15 g, 0.31 mmol)和(S)-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(0.08 g, 0.16 mmol)在 THF/水混合物(10:1, 5.5 mL)一次性加入磷酸鉀(0.1 g, 0.47 mmol)和氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(中的混合物 2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)(12 mg, 16 umol)並在 80°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮並將水(5 mL)和飽和水性鹽水溶液(5 mL)加入殘留物中。用乙酸乙酯/THF 混合物(1:1, 10 mL)萃取混合物並用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法(15-60% (乙酸乙酯中的 10% THF)/石油醚)純化殘留物以提供作為黃色膠的((3'-氯-2'-((S)-5-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(0.11 g, 59%產率)。MS: *m/z* 實測值 795 $[M+H]^+$.

(c) 1-(((6-(((S)-5-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷羧酸



【1556】 在 N_2 下向((3'-氯-2'-((S)-5-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.11 g, 0.14 mmol）和 1-胺基環丙烷羧酸（14 mg, 0.14 mmol）在二氯甲烷/甲醇混合物（3:2，5 mL）中的混合物一次性加入乙酸鈉（23 mg, 0.28 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（26 mg, 0.41 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。直接通過製備 TLC（矽膠, 乙酸乙酯: MeOH =2:1）純化混合物以提供呈白色固體的 1-(((6-(((S)-5-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷羧酸（70 mg, 47%產率）。MS: *m/z* 實測值 902 $[M+Na]^+$.

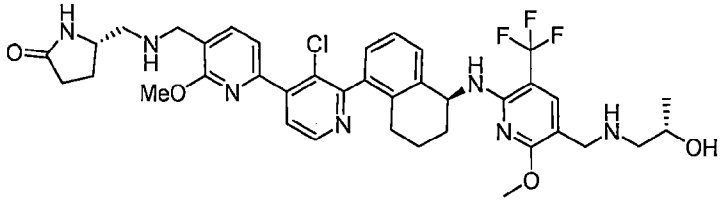
(d) 1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷羧酸



【1557】 向 1-(((6-(((S)-5-(5-(((三級丁氧基羰基)(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷羧酸（0.14 g, 0.15 mmol）在 1,4-二氧六環（2 mL）中的混合物一次性加入濃 HCl 溶液（0.3 mL）並在室溫下將混合物攪拌 4 小時。然後用氨水將混合物中和並直接通過逆相 HPLC 純化混合物以提供呈白色固體的 1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-

基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷羧酸（19.2 mg, 15%產率）。MS: *m/z* 實測值 780 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.30 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.51 (t, 1H), 7.74-7.73 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.14-5.91 (m, 1H), 5.53-5.42 (m, 1H), 4.17 (d, 2H), 4.00-3.78 (m, 9H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.51-2.21 (m, 5H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 3H), 1.31-1.27 (m, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H).

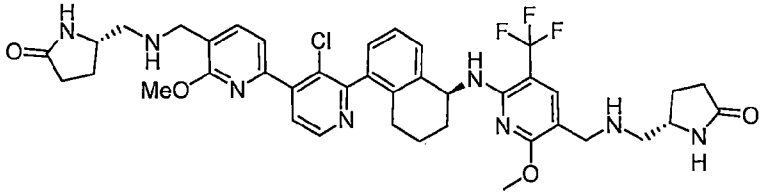
實施例 699: (S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (707)



【1558】 以類似於實施例 698 的方式，在步驟(c)中用(S)-1-胺基丙烷-2-醇代替 1-胺基環丙烷羧酸來製備(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。白色固體，MS: *m/z* 實測值 754 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.11 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63-8.61 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.85-5.61 (m, 1H), 5.60-5.54 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.99-3.85 (m, 7H), 3.77-3.67 (m, 2H), 2.73-2.34 (m, 9H), 2.18-1.83 (m, 5H), 1.19 (d, 3H).

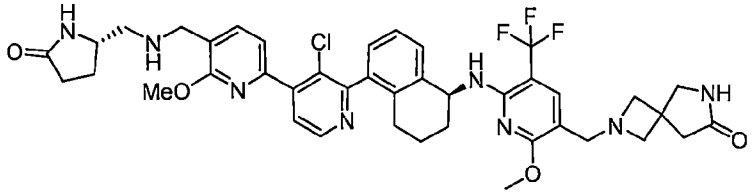
實施例 700: (S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-

基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (709)



【1559】 以類似於實施例 698 的方式，在步驟(c)中用(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽代替 1-胺基環丙烷羧酸來製備(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。白色固體，MS: *m/z* 實測值 793 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.21 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63-8.61 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.84-5.62 (m, 1H), 5.60-5.54 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.99-3.83 (m, 7H), 3.71-3.67 (m, 2H), 2.74-2.23 (m, 12H), 2.21-1.74 (m, 6H).

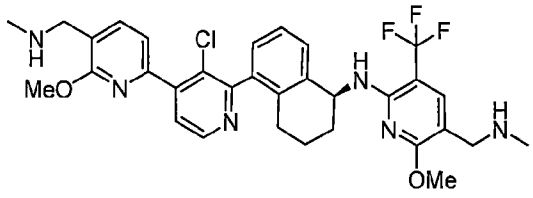
實施例 701: 2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (720)



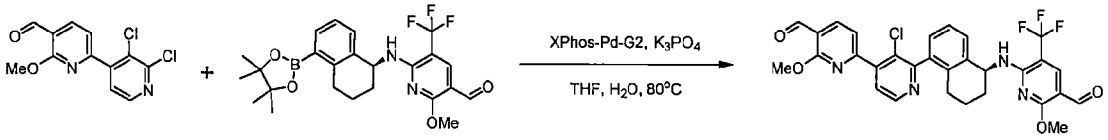
【1560】 以類似於實施例 698 的方式，在步驟(c)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮三氟乙酸鹽代替 1-胺基環丙烷羧酸並用三乙胺代替乙酸鈉來製備 2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷

-7-酮。白色固體，MS: *m/z* 實測值 805 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.06 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.51-8.49 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.72-5.50 (m, 1H), 5.48-5.40 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89-3.85 (m, 3H), 3.79-3.66 (m, 3H), 3.46-3.45 (m, 4H), 3.25-3.24 (m, 4H), 2.60-2.17 (m, 9H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.85-1.62 (m, 3H).

實施例 702: (S)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (732)



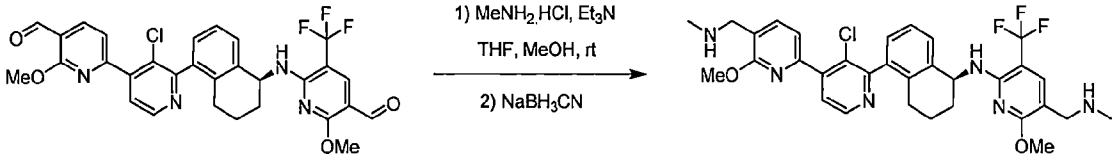
(a) (S)-3'-氯-2'-(5-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛



【1561】 在 N_2 下向(S)-2-甲氧基-6-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛(0.21 g, 0.45 mmol）（實施例 698, 步驟(a)）和 2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（0.07 g, 0.25 mmol）在 THF/水混合物（10:1, 4.4 mL）中的混合物一次性加入氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)（0.02 g, 0.02 mmol）和磷酸鉀（0.16 g, 0.74 mmol）並在 80°C 下將混合物攪拌 4 小時。將混合物與同規模的另一批料合併並將混合物濃縮。向殘留物中加入水（20 mL）和飽和水性鹽水溶液（20 mL）並用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 50 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正

相 SiO_2 層析法（0-15%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供作為黃色膠的(S)-3'-氯-2'-(5-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（0.12 g, 40%產率）。MS: *m/z* 實測值 597 $[M+H]^+$.

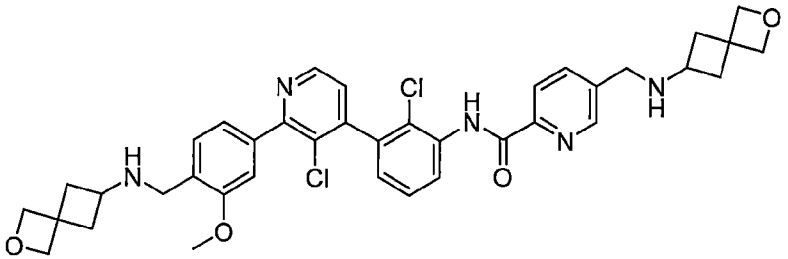
(b)((S)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺



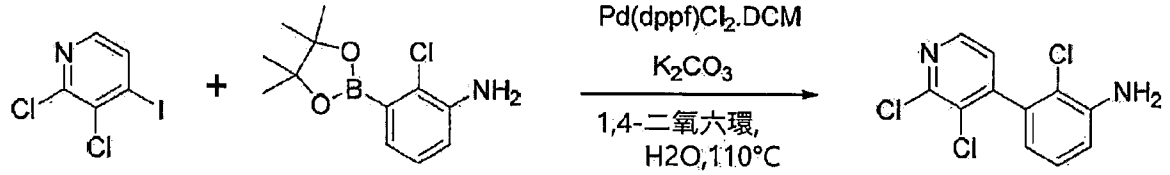
【1562】 在 N_2 下向(S)-3'-氯-2'-(5-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（0.11 g, 0.18 mmol）和甲胺鹽酸鹽（0.04 g, 0.52 mmol）在THF/甲醇混合物（3:2，5 mL）中的混合物一次性加入三乙胺（0.04 g, 0.53 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。向混合物中加入氰基硼氫化鈉（0.06 g, 0.88 mmol)）。在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時，然後加入水（1 mL）並將混合物濃縮。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺鹽酸鹽（20 mg, 16%產率）。用飽和水性碳酸氫鈉溶液中和產物並用二氯甲烷（2 x 10 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥合併的有機相，過濾並濃縮。將殘留物冷凍乾燥以提供呈白色固體的(S)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺（17.2 mg, 58%產率）。MS: *m/z* 實測值 741 $[M+TFA]^+$, 保留時間 = 3.36 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.51-8.49 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.49-5.39 (m, 1H), 3.94 (s,

3H), 3.87-3.81 (m, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.54-2.80 (m, 8H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.97-1.73 (m, 2H).

實施例 703: 5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺 (695)

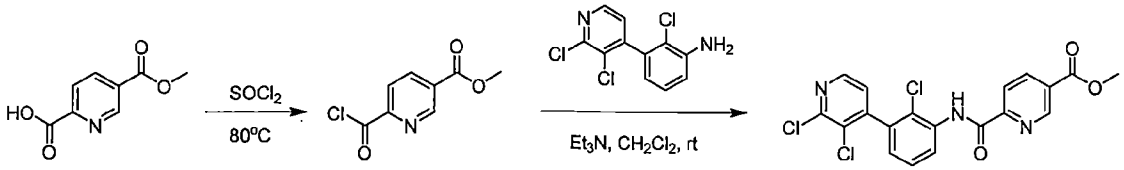


(a) 2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯胺



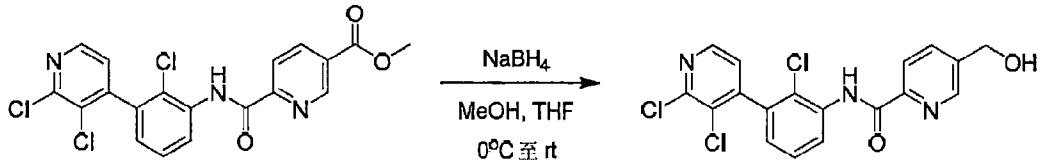
【1563】 在 N_2 下向 2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺（3.8 g, 15 mmol）和 2,3-二氯-4-碘吡啶（3.5 g, 12.8 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（70:15，85 mL）中的混合物一次性加入碳酸鉀（5.3 g, 38.3 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.21 g, 0.26 mmo）。在 110°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮。向殘留物中加入水（30 mL）和飽和水性鹽水溶液（100 mL）並用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 200 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-15% 乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯胺（2.7 g, 77%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.26 (d, 1H), 7.19-7.07 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H), 6.52 (dd, 1H).

(b) 6-((2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)煙酸甲酯



【1564】 在 N_2 下於 80°C 下將 5-(甲氧基羰基)吡啶羧酸（0.5 g, 2.76 mmol）在亞硫醯氯（4 mL）中的混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮以提供呈白色固體的粗製的 6-(氯羰基)煙酸甲酯（0.55 g, 粗製的）。在 N_2 下向 6-(氯羰基)煙酸甲酯（0.55 g, 2.76 mmol）和 2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯胺（0.64 g, 2.34 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的混合物一次性加入三乙胺（1.2 ml, 8.27 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。向反應溶液中加入水（50 mL）並將混合物過濾。將濾餅乾燥以提供呈白色固體的 6-((2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)煙酸甲酯（0.65 g, 54%產率）。MS: *m/z* 實測值 436 和 438 $[M+H]^+$.

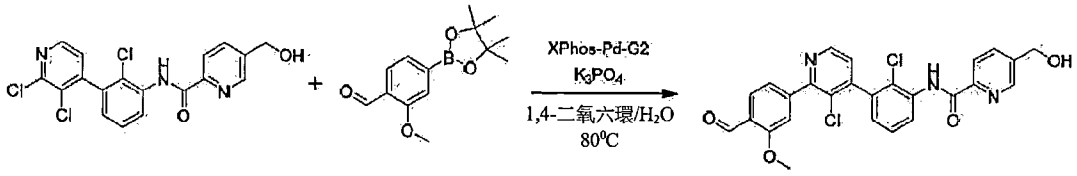
(c) N-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-5-(羥甲基)吡啶醯胺



【1565】 在 N_2 下於 0°C 下向 6-((2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)煙酸甲酯（0.65 g, 1.49 mmol）在 MeOH/THF 混合物（2:5，70 mL）中的混合物分次加入硼氫化鈉（0.56 mg, 14.9 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。向混合物中加入水（20 mL）以使硼氫化鈉猝滅並將混合物濃縮。向殘留物中加入水（20 mL）和飽和水性鹽水溶液（5 mL）並用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 50 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-50% (乙酸乙酯中的 30% THF)/石油醚）純化殘留物以提供呈淡黃色固體的 N-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-5-(羥甲基)吡啶醯胺（0.4 g, 65%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.73 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H),

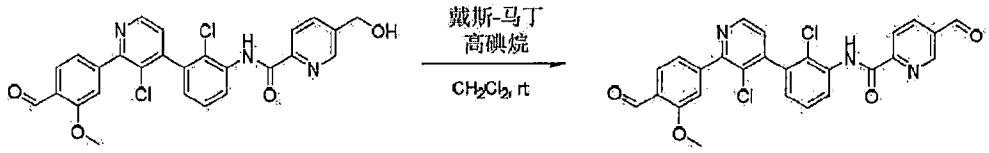
7.38 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 4.80 (s, 2H).

(d) N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(羥甲基)吡啶醯胺



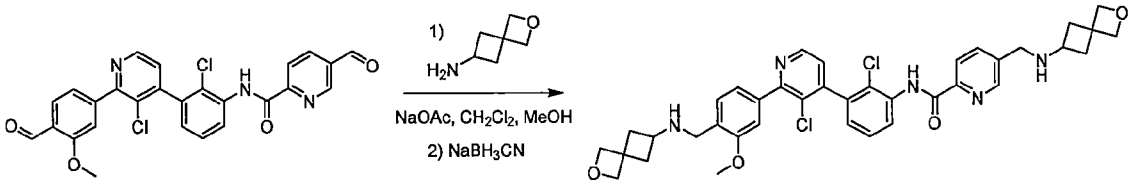
【1566】 在 N_2 下向 N-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-5-(羥甲基)吡啶醯胺（0.2 g, 0.49 mmol）和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（0.17 g, 0.64 mmol）（實施例 714, 步驟(f)）在 1,4-二氧六環/水混合物（6:1, 7 mL）中的混合物一次性加入氯(2-二環己基膦基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯基)[2-(2′-胺基-1,1′-聯苯基)]鈀(II)（0.04 g, 0.05 mmol）和磷酸鉀（0.31 g, 1.47 mmol）。在 80°C 下將混合物攪拌 12 小時。向混合物中加入水（10 mL）並用乙酸乙酯（2 x 50 mL）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 50 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-30% (乙酸乙酯中的 30% THF)/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(羥甲基)吡啶醯胺（90 mg, 32%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 5.60 (t, 1H), 4.73 (d, 2H), 4.05 (s, 3H).

(e) N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺



【1567】 在 N_2 下向 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(羥甲基)吡啶醯胺（0.08 g, 0.16 mmol）在二氯甲烷（4 mL）中的混合物一次性加入戴斯-馬丁高碘烷（0.09 g, 0.2 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。在無需後處理的情況下直接通過正相 SiO_2 層析法（0-30% (乙酸乙酯中的 30% THF)/石油醚）純化混合物以提供呈淡黃色固體的 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（70 mg, 62%產率）。MS: *m/z* 實測值 506 $[M+H]^+$.

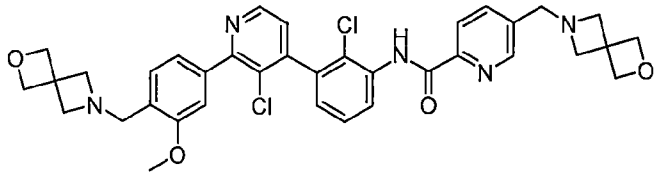
(f) 5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺



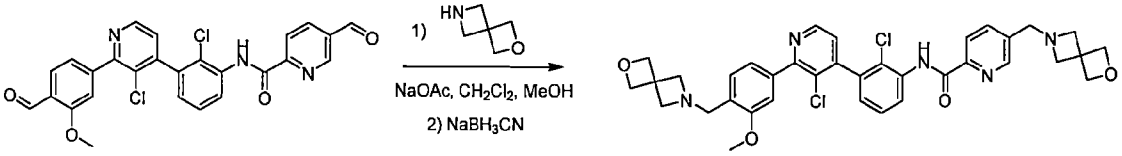
【1568】 在 N_2 下向 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（0.06 g, 0.12 mmol）和 2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺鹽酸鹽（0.04 g, 0.3 mmol）在二氯甲烷/甲醇混合物（1:1, 4 mL）中的混合物一次性加入乙酸鈉（0.06 g, 0.71 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 2 小時，然後加入氰基硼氫化鈉（0.03 g, 0.47 mmol）。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺（17.6 mg, 19%產率）。MS: *m/z* 實測值 700 $[M+H]^+$, 保留時間 = 0.70 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.63 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.08 (s, 2H),

3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.53-2.52 (m, 2H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.08-2.07 (m, 2H).

實施例 704: 5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺 (701)



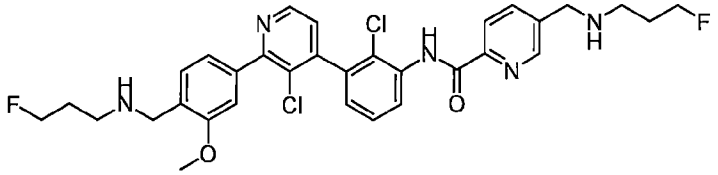
（a） 5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺



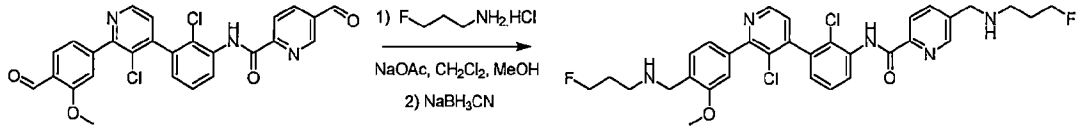
【1569】 在 N_2 下向 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（0.1 g, 0.20 mmol）（實施例 703, 步驟(e)）和 2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷（0.05 g, 0.49 mmol）在甲醇/二氯甲烷混合物（1:1, 4 mL）中的混合物一次性加入乙酸鈉（0.1 g, 1.18 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 11 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（0.05 g, 0.79 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮並通過製備 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺（11.7 mg, 8%產率）。MS: m/z 實測值 672 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.75 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69-8.68 (m, 2H), 8.66-8.65 (m, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.22

(dd, 1H), 4.81 (s, 4H), 4.77 (s, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.56 (s, 4H).

實施例 705: N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((3-氟丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (702)



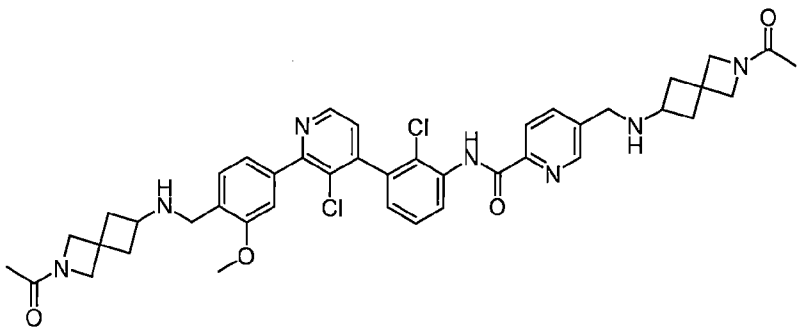
(a) N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((3-氟丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺



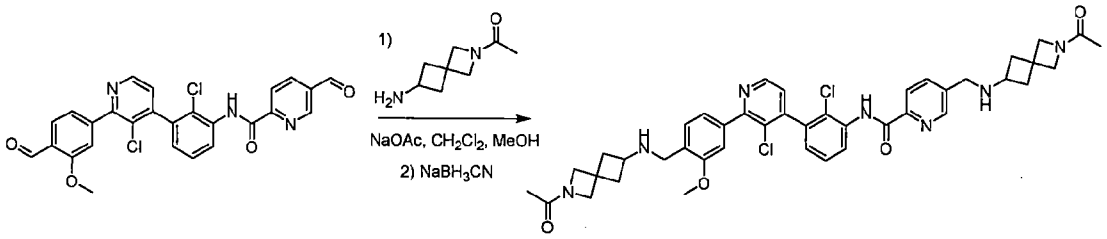
【1570】 在 N_2 下向 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（0.1 g, 0.2 mmol）（實施例 703, 步驟(e)）和 3-氟丙烷-1-胺鹽酸鹽（0.06 g, 0.5 mmol）在二氯甲烷/甲醇混合物（1:1, 1 mL）中的混合物一次性加入乙酸鈉（0.1 g, 1.18 mmol)並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。然後加入氰基硼氫化鈉(0.05 g, 0.79 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((3-氟丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺（14.4 mg, 10%產率）。MS: *m/z* 實測值 628 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.97 min (方法 A). 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.75 (s, 1H), 8.70-8.66 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.20-1.96 (m, 4H).

實施例 706: 5-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-N-

(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺 (706)



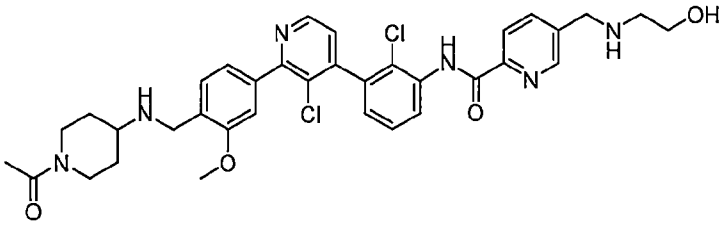
(a) 5-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺



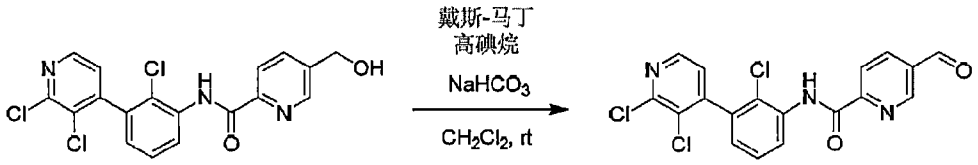
【1571】 在 N_2 下於室溫下向 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（0.13 g, 0.26 mmol）（實施例 703, 步驟(e)）和 1-(6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷酮（0.1 g, 0.65 mmol）（實施例 375, 步驟(d)）在甲醇/二氯甲烷混合物（1:1, 4 mL）中的混合物一次性加入乙酸鈉（0.1 g, 1.31 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 11 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（0.07 g, 1.05 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮並通過製備 HPLC純化殘留物以提供呈白色固體的5-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺（8.7 mg 4%產率）。MS: *m/z* 實測值 782 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.73 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.60-8.58 (m, 3H), 8.17 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 4.15 (d, 2H), 4.05 (d, 2H),

3.92-3.89 (m, 5H), 3.82-3.81 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.08-2.07 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.78-1.77 (m, 6H).

實施例 707: N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (733)

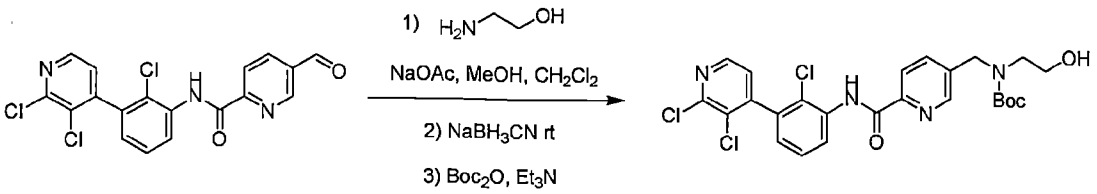


(a) N-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺



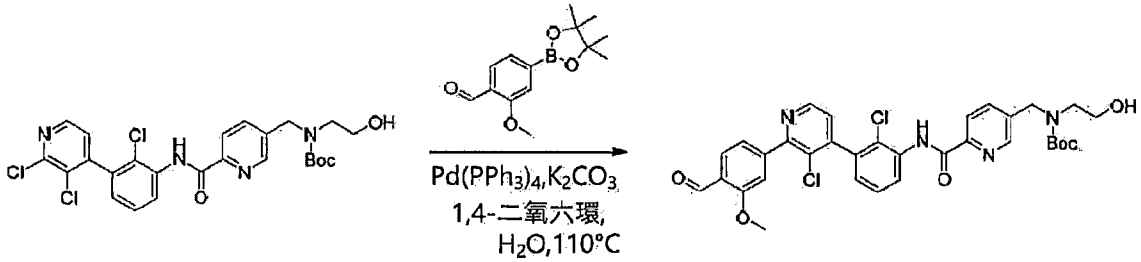
【1572】 在 N_2 下向 N-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-5-(羥甲基)吡啶醯胺（實施例 703, 步驟(c)）（1 g, 2.45 mmol）在二氯甲烷（10 mL）中的混合物一次性加入碳酸氫鈉（0.41 g, 4.89 mmol）和戴斯-馬丁高碘烷（1.14 g, 2.69 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。在無需後處理的情況下直接通過正相 SiO_2 層析法（0-15% (乙酸乙酯中的 10% THF)/石油醚）純化混合物以提供呈白色固體的 N-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（0.37 g, 22%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.78 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.54-8.53 (m, 2H), 8.46-8.40 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.30 (d, 1H).

(b) ((6-((2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1573】 在 N_2 下向 N-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（0.47 g, 1.16 mmol）和 2-胺基乙醇（0.08 g, 1.27 mmol）在二氯甲烷/甲醇混合物（2:1, 30 mL）中的混合物加入乙酸鈉並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（0.22 g, 3.47 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。然後在 N_2 下一次性加入二碳酸二三級丁酯（0.31 ml, 1.35 mmol）和三乙胺（0.14 ml, 1.04 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。加入水（10 mL）並用乙酸乙酯（2 x 10 mL）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 10 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（15-50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的((6-((2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（0.47 g, 52%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.75 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.59-8.56 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 4.79 (t, 1H), 4.64-4.61 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.33-3.32 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 9H).

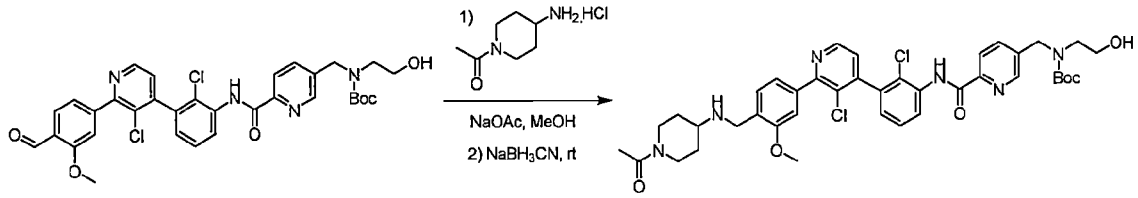
(c) ((6-((2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1574】 在 N_2 下向((6-((2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（0.12 g, 0.22

mmol)和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（**實施例 714, 步驟(f)**）（0.07 g, 0.28 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（4:1, 5 mL）中的混合物一次性加入四(三苯基膦)鈀(0)（0.02 g, 0.02 mmol）和碳酸鉀（0.09 g, 0.65 mmol）。在 110°C 下將混合物攪拌 3 小時，然後將混合物與 30 mg 和 130 mg 規模的另外的批料合併。將合併的反應混合物濃縮，向殘留物中加入水（20 mL）和乙酸乙酯（20 mL）並用乙酸乙酯（2 x 50 mL）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 50 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-25%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的((6-((2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（0.24 g, 72%產率）。MS: *m/z* 實測值 651 $[M+H]^+$.

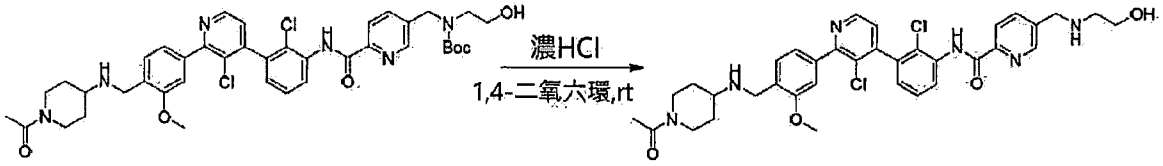
(d)((6-((3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1575】 在 N_2 下向((6-((2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（0.2 g, 0.3 mmol）和 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷酮鹽酸鹽（0.08 g, 0.46 mmol）在甲醇/THF 混合物（1:1, 5 mL）中的混合物一次性加入乙酸鈉（0.07 g, 0.9 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（0.06 g, 0.92 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（0-50% 甲醇/乙酸乙酯）純化殘留物以提供呈白色固體的((6-((3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)胺基甲

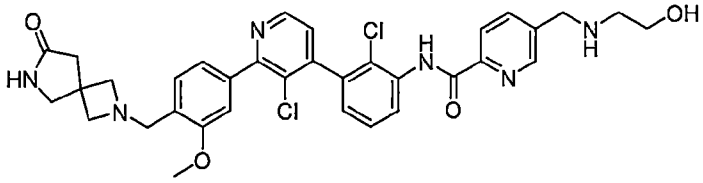
醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（0.18 g, 62%產率）。MS: *m/z* 實測值 777 $[M+H]^+$.

(e) N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺



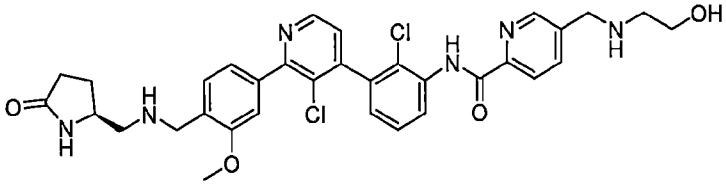
【1576】 在 N_2 下向((6-((3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（0.17 g, 0.22 mmol）在 1,4-二氧六環（1 mL）中的混合物一次性加入濃 HCl 溶液（3 mL）並在室溫下將混合物攪拌 3 小時。用氨水中和混合物並將混合物濃縮。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的 N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺（9.3 mg, 5%產率）。MS: *m/z* 實測值 677 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.65 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.72 (d, 1H), 8.69-8.65 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.45-7.44 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 8H), 3.71 (t, 2H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.84-2.68 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.43-1.32 (m, 2H).

實施例 708: N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (754)



【1577】 以類似於實施例 707 的方式，在步驟(d)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷酮鹽酸鹽來製備 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺。MS: *m/z* 實測值 661 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.56 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.72-8.65 (m, 3H), 8.26 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.78 (t, 2H), 2.58 (s, 2H).

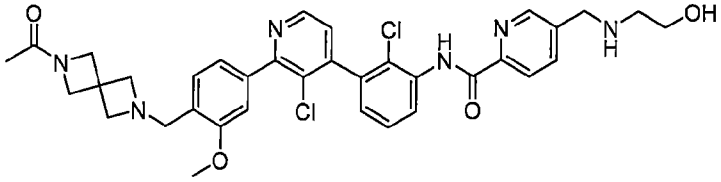
實施例 709: (S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (755)



【1578】 以類似於實施例 707 的方式，在步驟(d)中用作為鹽酸鹽的(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷酮鹽酸鹽來製備(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺。MS: *m/z* 實測值 649 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.56 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.72-8.65 (m, 3H), 8.26 (d, 1H), 8.07 (dd, 1 H), 7.55 (t, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90-3.89 (m, 2H) 3.87-3.82 (m, 1H), 3.71 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.72 -2.69 (m, 2H), 2.37-

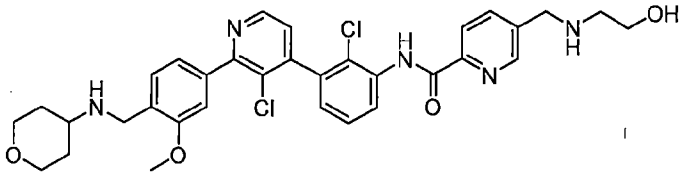
2.26 (m, 3H), 1.84-1.77 (m, 1H).

實施例 710: N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (757)



【1579】 以類似於實施例 707 的方式，在步驟(d)中用 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮三氟乙酸鹽代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷酮鹽酸鹽來製備 N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺。MS: *m/z* 實測值 675 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.61 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.72-8.65 (m, 3H), 8.26 (d, 1H), 8.07 (dd, 1 H), 7.55 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.51 (q, 4H), 2.77 (t, 2H), 1.86 (s, 3H).

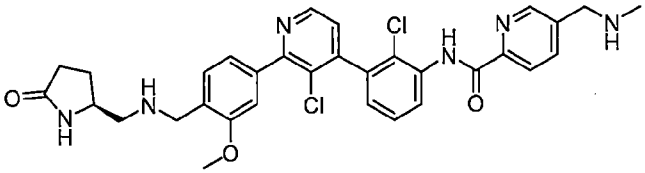
實施例 711: N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (768)



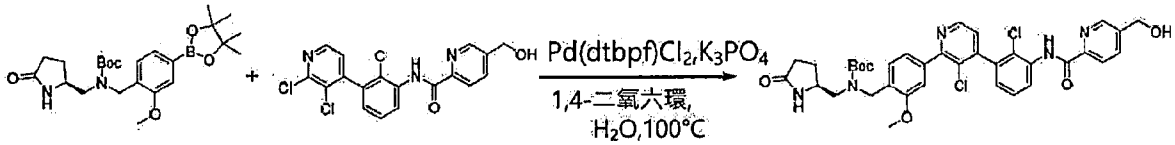
【1580】 以類似於實施例 707 的方式，在步驟(d)中用四氫-2H-哌喃-4-胺代替 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷酮鹽酸鹽來製備 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)

苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺。MS: *m/z* 實測值 636 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.74 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.72-8.65 (m, 3H), 8.26 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 3.99-3.95 (m, 7H), 3.92 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.77 (t, 3H), 1.92 (dd, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H).

實施例 712: (S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺 (751)



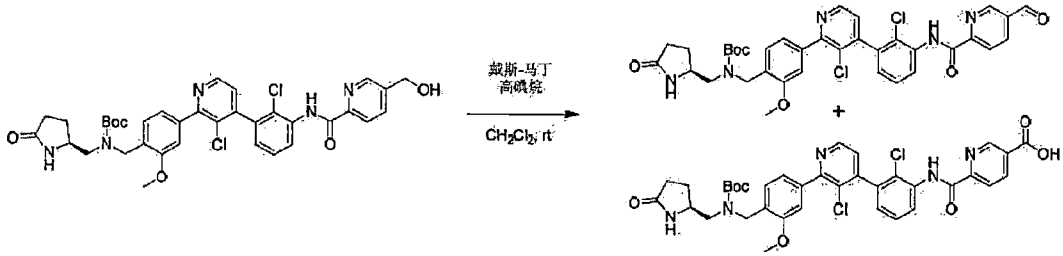
(a) (S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(羥甲基)吡啶醯胺基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1581】 在 N_2 下向 N-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-5-(羥甲基)吡啶醯胺（實施例 703, 步驟(c)）（0.35 g, 0.86 mmol）和(S)-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 542, 步驟(p)）（0.55 g, 1.2 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（10:1, 8.8 mL）中的混合物一次性加入[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵] 二氯鈀(II)（0.03 g, 0.04 mmol）和磷酸鉀（0.55 g, 2.57 mmol）並在 100°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物與 50 mg 規模的另一批料合併。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（0-15% (乙酸乙酯中的 30% THF)/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(羥甲基)吡啶醯胺

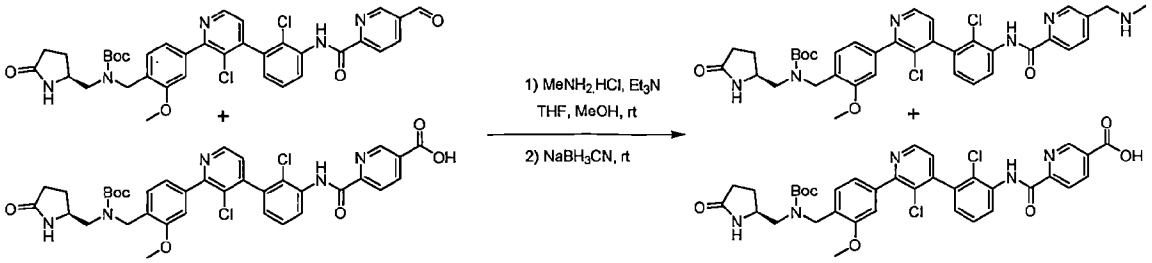
基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.35 g, 50%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.70-8.65 (m, 3H), 8.27 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.21 (dd, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.95-3.92 (m, 4H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 3H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 9H).

(b) (S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基吡啶醯胺基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1582】 在 N_2 下向(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(羥甲基)吡啶醯胺基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.34 g, 0.48 mmol）在二氯甲烷（10 mL）中的混合物一次性加入戴斯-馬丁高碘烷（0.26 g, 0.63 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。直接通過正相 SiO_2 層析法（30-100% 乙酸乙酯中的 30%THF/石油醚）純化混合物以提供(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基吡啶醯胺基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（MS: *m/z* 實測值 704 $[M+H]^+$）與(S)-6-((3-(2-(4-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)胺基甲醯基)煙酸（MS: *m/z* 實測值 720 $[M+H]^+$）的混合物（0.34 g）——為黃色固體。

(c) (S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



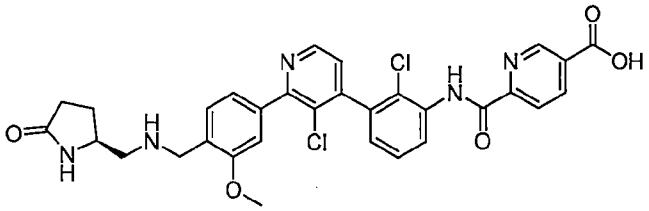
【1583】 在 N_2 下向(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲醯基吡啶醯胺基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯與(S)-6-((3-(2-(4-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)胺基甲醯基)煙酸（0.34 g, 0.48 mmol）和甲胺鹽酸鹽（0.16 g, 2.41 mmol）在 THF/MeOH 混合物（5:1, 6 mL）中的混合物一次性加入三乙胺（0.33 ml, 2.41 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（0.09 g, 1.45 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮，向殘留物中加入水（5 mL）和飽和水性鹽水溶液（5 mL）並用乙酸乙酯/THF 混合物（1:1, 10 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過逆相 HPLC 純化殘留物，並用飽和水性碳酸氫鈉溶液中和產物並用二氯甲烷（2 x 20 mL）萃取以提供呈黃色固體的(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（70 mg, 15%產率）（MS: *m/z* 實測值 719 $[M+H]^+$）和呈黃色固體的(S)-6-((3-(2-(4-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)胺基甲醯基)煙酸（70 mg, 18%產率）。MS: *m/z* 實測值 720 $[M+H]^+$).

(d)(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺

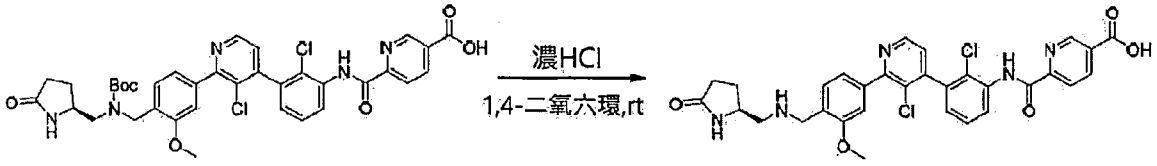
【1584】 向(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺

基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（65 mg, 0.09 mmol）在 1,4-二氧六環（1.5 mL）中的混合物一次性加入濃 HCl 溶液（0.4 mL）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物與 5 mg 規模的另一批料合併。用飽和水性碳酸鈉溶液中和混合物，將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺（14 mg, 20%產率）。MS: *m/z* 實測值 599 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.35 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70-8.64 (m, 3H), 8.24 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91-3.83 (m, 5H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.37-2.28 (m, 3H), 1.83-1.80 (m, 1H).

實施例 713: (S)-6-((2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)煙酸 (752)



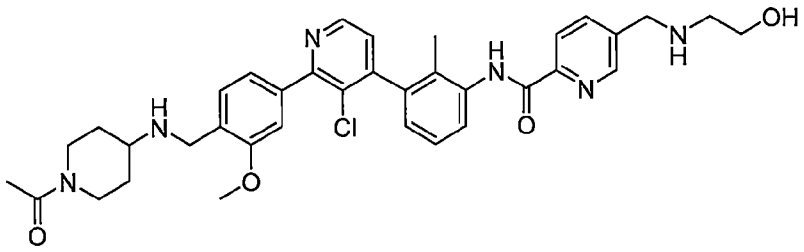
(a) (S)-6-((2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)煙酸



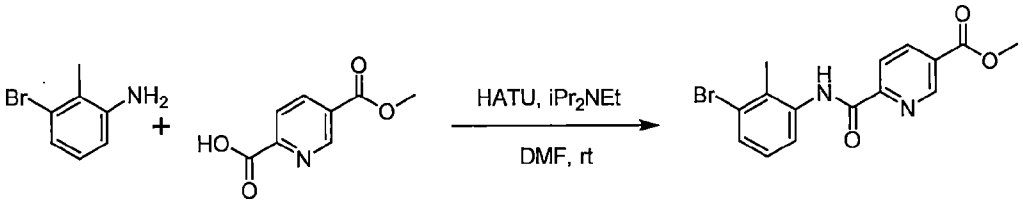
【1585】 向(S)-6-((3-(2-(4-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)胺基甲醯基)煙酸（實施例 712, 步驟(c)）（65 mg, 0.09 mmol）在 1,4-二氧六環（1 mL）中的混合物一次性加入濃 HCl 溶液（0.3 mL）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物與 5 mg 規模的另一批料合併。

將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-6-((2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)煙酸(26.2 mg, 35%產率)。MS: *m/z* 實測值 620 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.51 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.17 (d, 1H), 8.69-8.66 (m, 2H), 8.50 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.07-3.96 (m, 4H), 3.16-3.14 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 3H), 1.94-1.86 (m, 1H).

實施例 714: N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (700)



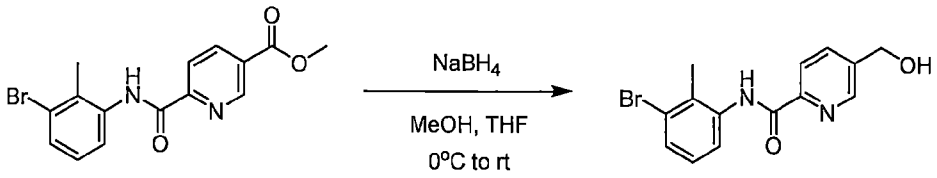
(a) 6-((3-溴-2-甲基苯基)胺基甲醯基)煙酸甲酯



【1586】 向 5-(甲氧基羰基)吡啶羧酸（3 g, 16.6 mmol）在 DMF（2 mL）中的混合物加入 HATU（9.45 g, 24.84 mmol）和 N,N-二異丙基乙胺（7.21 ml, 41.40 mmol）。0.2 小時後，加入 3-溴-2-甲基苯胺（2.24 ml, 18.2 mmol）並在室溫下將反應攪拌 12 小時。向反應中加入水（60 mL）並將混合物攪拌 1 小時。然後將混合物過濾，並用水（100 mL）洗滌濾餅以提供灰白色固體。在減壓下乾燥固體以提供作為灰白色固體的 6-((3-溴-2-甲基苯基)胺基甲醯基)煙酸甲酯（4.71 g, 81%產率），其用於接下來的步驟中而無需進一步純化。^{1}H NMR (400

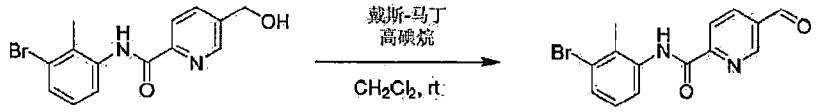
MHz, DMSO-d_6): δ 10.64 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.51 (dd, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.16 (t, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H).

(b) N-(3-溴-2-甲基苯基)-5-(羥甲基)吡啶醯胺



【1587】 在 N_2 下於 0°C 下向 6-((3-溴-2-甲基苯基)胺基甲醯基)煙酸甲酯（4.1 g, 11.7 mmol）在 MeOH/THF（1/1, 300 mL）中的混合物加入硼氫化鈉（1.78 g, 47.0 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。然後加入水（20 mL）並將混合物濃縮。使殘留物分配在乙酸乙酯（200 mL）和水（200 mL）之間，並用乙酸乙酯（200 mL）萃取回水相。用無水硫酸鈉乾燥合併的有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 N-(3-溴-2-甲基苯基)-5-(羥甲基)吡啶醯胺（2.66 g, 70%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.00 (dd, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.21 (t, 1 H), 5.54 (t, 1 H), 4.68 (d, 2 H), 2.36 (s, 3 H).

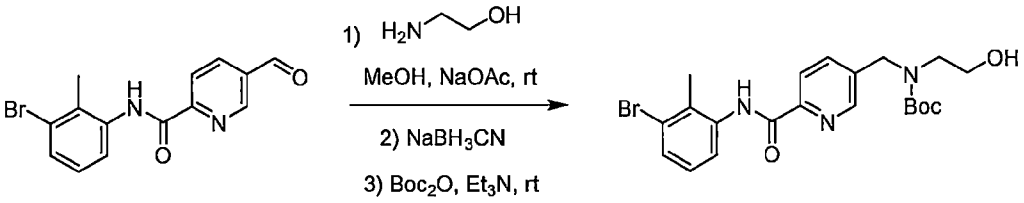
(c) N-(3-溴-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺



【1588】 向 N-(3-溴-2-甲基苯基)-5-(羥甲基)吡啶醯胺（2.6 g, 8.10 mmol）在二氯甲烷（40 mL）中的溶液加入戴斯-馬丁高碘烷（8.58 g, 20.2 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 2 小時。然後濃縮混合物並通過正相 SiO_2 層析法（20-30% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 N-(3-溴-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（2 g, 77%產率）。

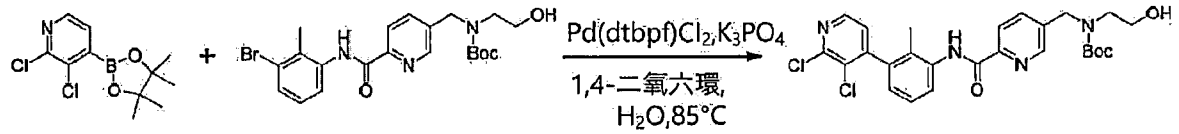
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.73 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.58-8.55 (m, 1 H), 8.39 (d 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.27 (t, 1 H), 2.40 (s, 3 H).

(d) ((6-((3-溴-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1589】 向 N-(3-溴-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺（1 g, 3.13 mmol）和 2-胺基乙醇（383 mg, 6.27 mmol）在甲醇（80 mL）中的混合物加入乙酸鈉（771 mg, 9.40 mmol）並將混合物攪拌 12 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（591 mg, 9.40 mmol），並在室溫下將混合物再攪拌 2 小時。加入另外的氰基硼氫化鈉（4 eq）並使攪拌再持續 6 小時。然後加入二碳酸二三級丁酯（1.71 g, 7.82 mmol）和三乙胺（1.31 ml, 9.39 mmol），並在室溫下將混合物攪拌 2 小時。向混合物中加入飽和水性鹽水溶液（30 mL）並用二氯甲烷（40 ml x 3）萃取混合物。在減壓下濃縮合併的有機層。通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的((6-((3-溴-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（1.2 g, 71%產率）。MS: *m/z* 實測值 464 和 466 $[M+H]^+$.

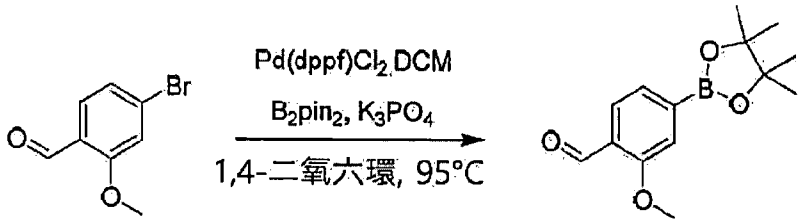
(e) ((6-((3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1590】 在 N_2 下向((6-((3-溴-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（400 mg, 0.86 mmol, 3 個批

料）和 2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶（519 mg, 1.90 mmol）在 1,4-二氧六環/水（5/1，24 mL）中的混合物一次性加入磷酸鉀（549 mg, 2.58 mmol）和[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（56 mg, 0.09 mmol）並在 85°C 下將混合物攪拌 6 小時。加入水（20 mL）並用乙酸乙酯（100 mL）萃取混合物。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮濾液。通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供作為紅色油的((6-((3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（340 mg, 16%產率）。MS: *m/z* 實測值 531 $[M+H]^+$.

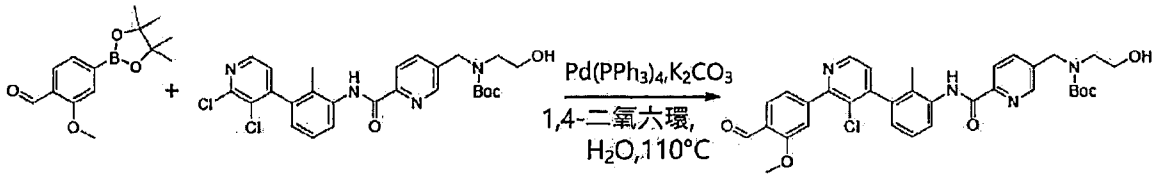
(f) 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛



【1591】 向 4-溴-2-甲氧基苯甲醛（10 g, 46.5 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼烷（23.6 g, 93.0 mmol）在 1,4-二氧六環（100 mL）中的溶液加入乙酸鉀（13.7 g, 139 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（1.90 g, 2.33 mmol）並在 95°C 下將混合物攪拌 12 小時。然後將冷卻後的反應混合物過濾，並濃縮濾液。通過正相 SiO_2 層析法（0-100% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供黃色固體。然後在-30℃下通過從石油醚/EtOAc（6/1, 50 mL）重結晶兩次而進一步純化固體產物以提供呈白色固體的 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（12 g, 98%產率）。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.40 (s, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.37 (d, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 1.32 (s, 12 H).

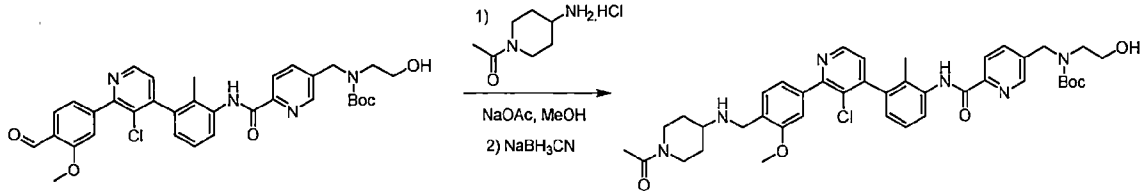
(g) ((6-((3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)

胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1592】 在 N_2 下向((6-((3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯(200 mg, 0.38 mmol)和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（109 mg, 0.41 mmol）在 1,4-二氧六環/水（10/1,9.9 mL）中的混合物一次性加入碳酸鉀(156 mg, 1.13 mmol)和四(三苯基膦)鈀(0)(43.5 mg, 0.04 mmol）並在 110°C 下將混合物攪拌 12 小時。然後加入飽和水性鹽水溶液（10 mL）並用 EtOAc（30 ml）萃取混合物。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液。通過正相 SiO_2 層析法(0-25% EtOAc/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的((6-((3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（230 mg, 35%產率）。MS: *m/z* 實測值 631 $[M+H]^+$.

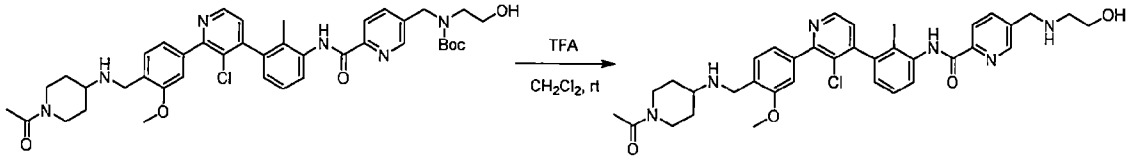
(h)((6-((3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1593】 向((6-((3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（100 mg, 0.16 mmol）和 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷酮鹽酸鹽（42.5 mg, 0.24 mmol）在甲醇（3 mL）中的混合物加入乙酸鈉（39 mg, 0.48 mmol）並將混合物攪拌 2 小時。加入氰基硼氫化鈉（29.9 mg, 0.48

mmol）並在室溫下將混合物再攪拌 4 小時。然後濃縮混合物並通過正相 SiO_2 層析法（20% MeOH/CH_2Cl_2）純化殘留物以提供呈白色固體的((6-((3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（85 mg, 60%產率）。MS: *m/z* 實測值 757 $[M+H]^+$.

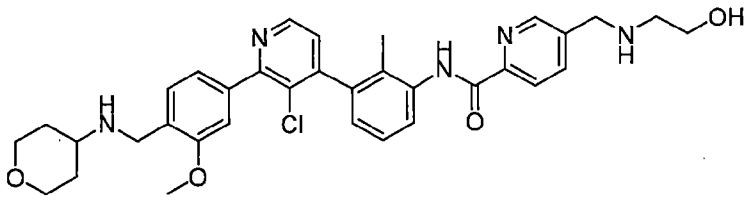
(i) N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺



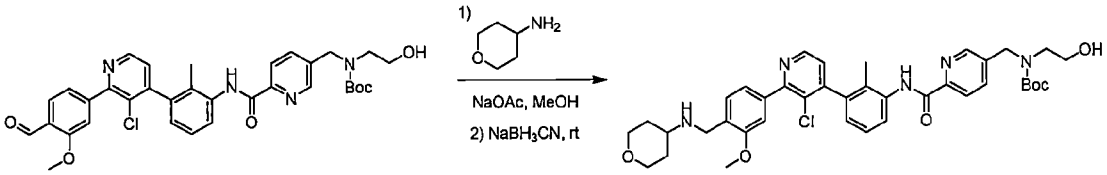
【1594】 向((6-((3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（80 mg, 0.11 mmol）在二氯甲烷（2 mL）中的混合物加入三氟乙酸（1 ml, 13.5 mmol）並在室溫下將反應攪拌 0.5 小時。在減壓下將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體（甲酸鹽）的 N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺（36.5 mg, 48%產率）。MS: *m/z* 實測值 657 $[M+H]^+$, 保留時間 = 1.49 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.80 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.47 (br s, 2 H), 8.29 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.45-7.41 (m, 3 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 4.68 (d, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 4.09 (d, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.81 (t, 2 H), 3.44 (t, 1 H), 3.23 (t, 1 H), 3.05 (t, 2 H), 2.72 (t, 1 H), 2.29-2.22 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.68-1.63 (m, 1 H), 1.57-1.53 (m, 1 H).

實施例 715: N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯

胺 (703)

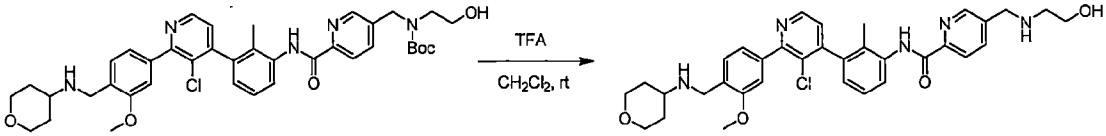


(a) ((6-((3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1595】 向((6-((3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（110 mg, 0.17 mmol）（實施例 714, 步驟(g)）和四氫-2H-哌喃-4-胺（26.4 mg, 0.26 mmol）在甲醇（2 mL）中的混合物加入乙酸鈉（42.9 mg, 0.52 mmol）並將混合物攪拌 2 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（32.9 mg, 0.52 mmol）並在室溫下將混合物再攪拌 10 小時。物通過製備 TLC（20% 甲醇/二氯甲烷）純化反應混合以提供呈白色固體的((6-((3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（85 mg, 68%產率）。

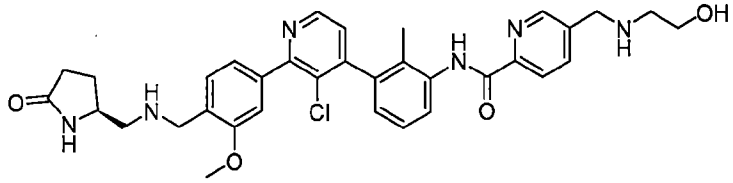
(b)N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺



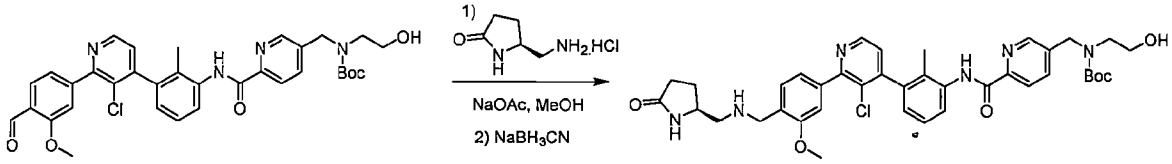
【1596】 向((6-((3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（80 mg, 0.11 mmol）在二氯甲烷（2

mL）中的混合物加入三氟乙酸（1 ml, 13.51 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 20 分鐘。在減壓下將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的 N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺（27.3 mg, 39%產率）。MS: *m/z* 實測值 616 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.54 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.72 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.44-7.40 (m, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.13 (dd, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 4.03 (dd, 2 H), 3.98 (s, 4 H), 3.72 (t, 2 H), 3.48-3.42 (m, 2 H), 3.15-3.10 (m, 1 H), 2.80 (t, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.03 (dd, 2 H), 1.67-1.58 (m, 2 H).

實施例 716: (S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (735)



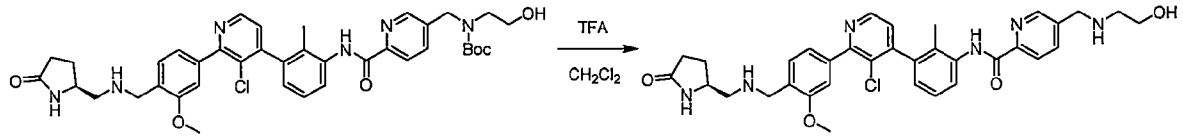
(a) (S)-((6-((3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1597】 向((6-((3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（135 mg, 0.21 mmol）（實施例 714, 步驟(g)）和(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽（64.4 mg, 0.43 mmol）在甲醇（2 mL）中的混合物加入乙酸鈉（52.6 mg, 0.64 mmol）並將混合物攪拌 11 小時。加入

氰基硼氫化鈉（40.3 mg, 0.64 mmol）並在室溫下將混合物再攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物並通過製備 TLC（20% 甲醇/二氯甲烷）純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-((6-((3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（130 mg, 75%產率）。MS: *m/z* 實測值 729 $[M+H]^+$.

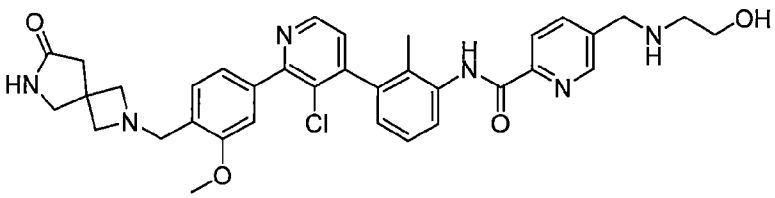
(b) (S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺



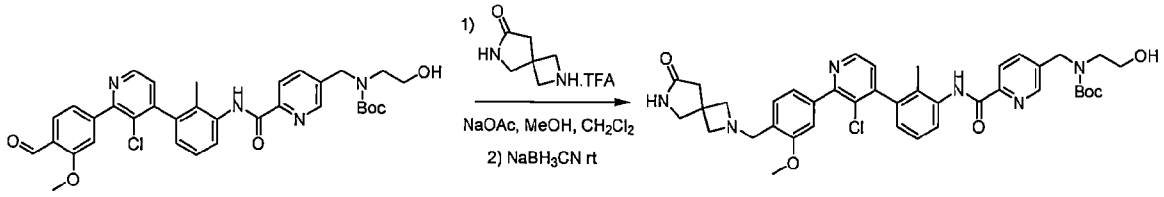
【1598】 向(S)-((6-((3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（120 mg, 0.16 mmol）在二氯甲烷（2 mL）中的溶液加入三氟乙酸（2.40 ml, 32 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。在減壓下濃縮反應並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺（30.1 mg, 28%產率）。MS: *m/z* 實測值 629 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.37 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.72 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.44-7.40 (m, 3 H), 7.30-7.21 (m, 2 H), 7.13 (d, 1 H), 3.96 (d, 5 H), 3.90-3.84 (m, 3 H), 3.71 (t, 2 H), 2.78 (t, 2 H), 2.71-2.69 (m, 2 H), 2.37-2.28 (m, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.85-1.77 (m, 1 H).

實施例 717: N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]

辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (744)

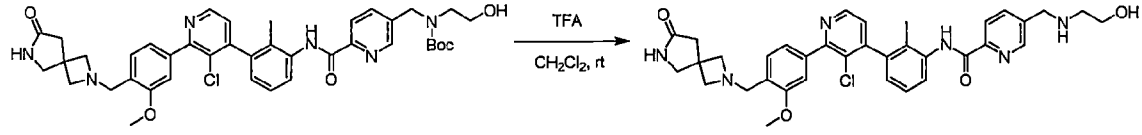


(a) ((6-((3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



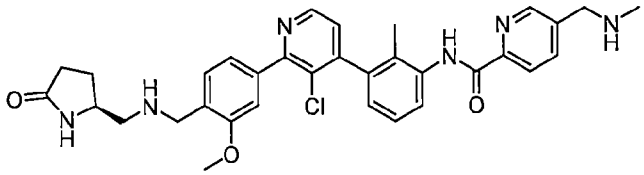
【1599】 向((6-((3-(3-氯-2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯(100 mg, 0.16 mmol)(實施例 714, 步驟(g))和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮三氟乙酸鹽(114 mg, 0.48 mmol)在甲醇/二氯甲烷(1/1, 2.4 mL)中的混合物加入乙酸鈉(114 mg, 1.39 mmol)並將混合物攪拌 0.5 小時。加入氰基硼氫化鈉(29.9 mg, 0.48 mmol)並在室溫下將混合物再攪拌 11.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物並通過正相 SiO_2 層析法(0-10% 甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物以提供呈白色固體的((6-((3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯(140 mg, 59%產率)。

(b) N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺

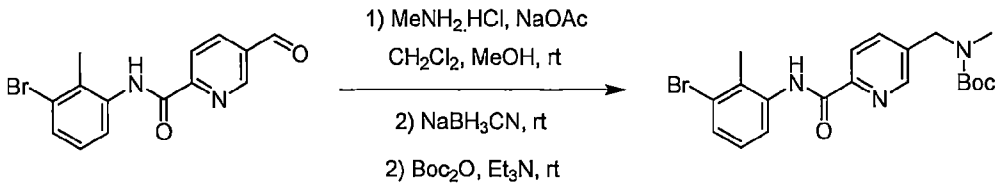


【1600】 向((6-((3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（130 mg, 0.18 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的混合物加入三氟乙酸 (1 ml, 13.5 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 2 小時。然後在減壓下濃縮反應混合物並通過逆相HPLC純化殘留物以提供呈黃色固體的N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺（21.6 mg, 18.7%產率）。MS: *m/z* 實測值 641 $[M+H]^+$, 保留時間 2.32 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.80 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.45-7.41 (m, 2 H), 7.38-7.34 (m, 2 H), 7.14 (d, 1 H), 4.25 (s, 4 H), 3.98 (s, 7 H), 3.81 (m, 2 H), 3.66 (s, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 2.69 (s, 2 H), 2.19 (s, 3 H).

實施例 718: (S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺 (756)



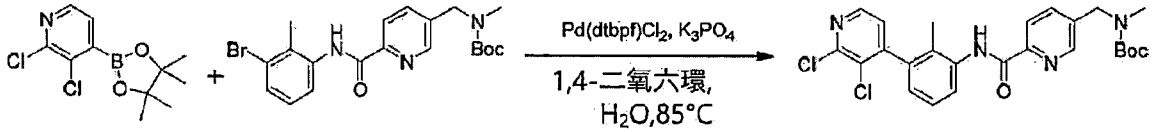
(a) ((6-((3-溴-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1601】 向 N-(3-溴-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶醯胺(實施例 714, 步驟(c)）（1 g, 3.13 mmol）和甲胺鹽酸鹽（317 mg, 4.70 mmol）在 MeOH/二氯甲烷（1/1, 30 mL）中的混合物加入乙酸鈉（771 mg, 9.40 mmol）並攪拌 12 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（591 mg, 9.40 mmol）

並在室溫下將混合物再攪拌 1 小時。然後加入三乙胺（1.31 ml, 9.43 mmol）和二碳酸二三級丁酯（1.37 g, 6.28 mmol）並在室溫下將反應攪拌 12 小時。加入飽和水性鹽水溶液（15 mL）並用乙酸乙酯（40 ml）萃取混合物。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾 並在減壓下濃縮濾液。通過正相 SiO_2 層析法（0-50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的((6-((3-溴-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（1 g, 73%產率）。$_1$H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 10.07 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 7.70 (br s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.11 (t, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 2.90-2.85 (m, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H).

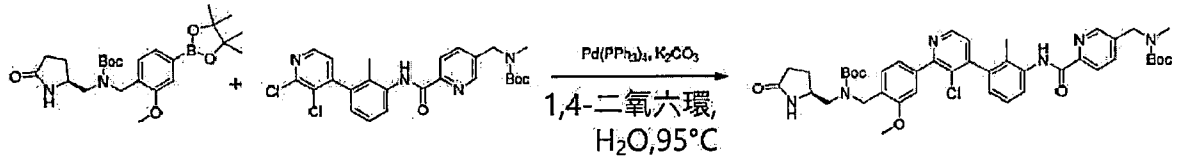
(b) ((6-((3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1602】 在 N_2 下向((6-((3-溴-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（200 mg, 0.46 mmol）和 2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶（290 mg, 1.06 mmol）在 1,4-二氧六環/水（5/1, 12 mL）中的混合物一次性加入磷酸鉀（293 mg, 1.38 mmol）和[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（30.0 mg, 0.05 mmol）並在 85°C 下將混合物攪拌 6 小時。加入另外的 2,3-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶（150 mg）並在 85°C 下將混合物再攪拌 12 小時。將混合物與 20 mg 規模的另一批料合併，加入水（50 mL）並用乙酸乙酯（200 mL）萃取混合物。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液。通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的((6-((3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（250 mg ,79%產率）。MS: *m/z* 實測值

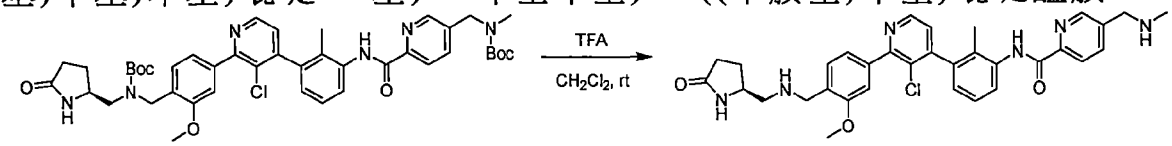
501 $[M+H]^+$.

(c) (S)-((6-((3-(2-(4-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1603】 在 N_2 下向((6-((3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（100 mg, 0.20 mmol）和(S)-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 542, 步驟(p)）（119 mg, 0.26 mmol）在 1,4-二氧六環/水（5/1, 6 mL）中的混合物一次性加入碳酸鉀（82.7 mg, 0.60 mmol）和四(三苯基膦)鈀(0)（23.0 mg, 0.02 mmol）並在 95°C 下將混合物攪拌 3 小時。加入水（30 mL）並用乙酸乙酯（200 mL）萃取混合物。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液。通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(S)-((6-((3-(2-(4-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（150 mg, 34%產率）。MS: *m/z* 實測值 799 $[M+H]^+$.

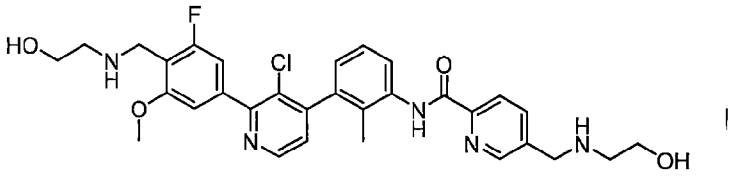
(d) (S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺



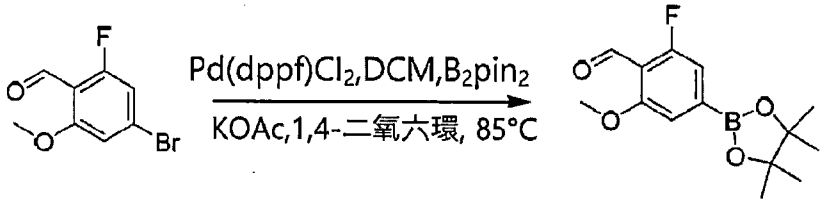
【1604】 向(S)-((6-((3-(2-(4-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（145 mg, 0.18

mmol）在二氯甲烷（2 mL）中的混合物加入三氟乙酸（1 mL, 13.5 mmol）並在室溫下將反應攪拌 0.5 小時。在減壓下將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物兩次以提供呈白色固體的(S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺（20.6 mg, 18%產率）。MS: m/z 實測值 599 $[M+H]^+$, 保留時間 2.35 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.72 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 3.97-3.92 (m, 7H), 3.88-3.84 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.85-1.79 (m, 1H).

實施例 719: N-(3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (762)



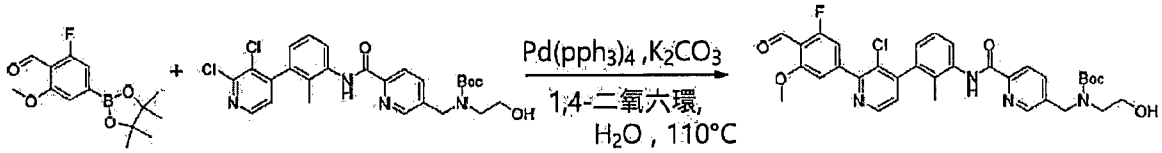
(a) 2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛



【1605】 向 4-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲醛（980 mg, 4.21 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼（2.14 g, 8.41 mmol）在 1,4-二氧六環（20 mL）中的溶液加入乙酸鉀（825 mg, 8.41 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（343 mg, 0.42 mmol）並在 85°C 下將混合物攪拌 6 小時。將混合物過濾並濃縮濾液。通過正相 SiO_2 層析法（0-10%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（1.3 g,

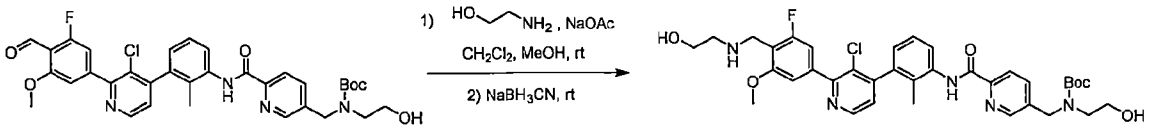
99%產率)。MS: m/z 實測值 199 $[M-82]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.32 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.32 (s, 12H).

(b) ((6-((3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1606】 在 N_2 下向((6-((3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（50 mg, 0.09 mmol）（實施例 714, 步驟(e)）和 2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（36.9 mg, 0.13 mmol）在 1,4-二氧六環/水（10/1, 3.3 mL）中的混合物一次性加入碳酸鉀（39.0 mg, 0.28 mmol）和四(三苯基膦)鈀(0)（10.9 mg, 9.41 umol）並在 110°C 下將混合物攪拌 12 小時。加入飽和水性鹽水溶液（20 mL）並用乙酸乙酯（80 mL）萃取混合物。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮濾液。通過正相 SiO_2 層析法（0-80%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的((6-((3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（83 mg, 39%產率）。MS: m/z 實測值 649 $[M+H]^+$.

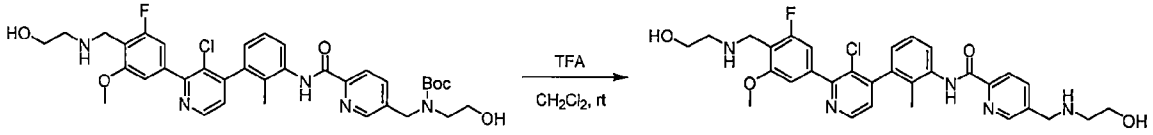
(c) ((6-((3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1607】 向((6-((3-(3-氯-2-(3-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三

級丁酯（78 mg, 0.12 mmol）和 2-胺基乙醇（22.02 mg, 0.36 mmol）在 MeOH/二氯甲烷（1/1, 2 mL）中的混合物加入乙酸鈉（29.6 mg, 0.36 umol）並將混合物攪拌 12 小時。加入氰基硼氫化鈉（22.7 mg, 0.36 umol）並在室溫下將混合物再攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物並通過正相 SiO_2 層析法（0~20% 甲醇/二氯甲烷）純化殘留物以提供作為灰白色固體的((6-((3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（73 mg, 77.0%產率）。MS: m/z 實測值 694 $[M+H]^+$.

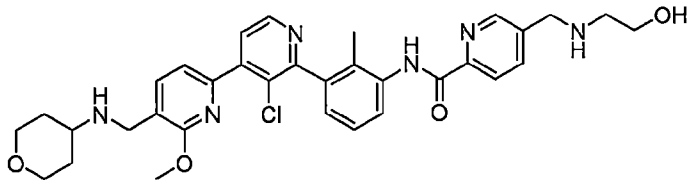
(d) N-(3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺



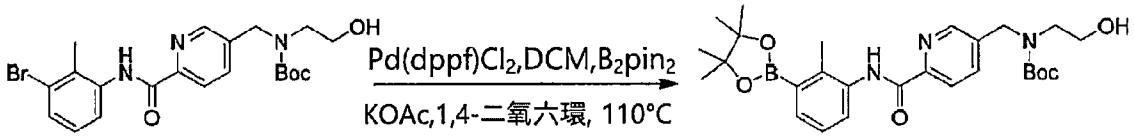
【1608】 向((6-((3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（68 mg, 98 umol）在二氯甲烷（1 mL）中的混合物加入三氟乙酸（0.5 ml, 6.75 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。在減壓下將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的 N-(3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺（21.7 mg, 37%產率）。MS: m/z 實測值 594 $[M+H]^+$, 保留時間 2.43 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.93 (d, 7H), 3.66 (dd, 4H), 2.74 (t, 4H), 2.15 (s, 3H).

實施例 720: N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲

基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (766)

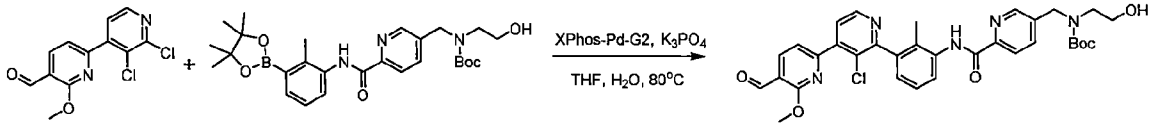


(a) (2-羥乙基)((6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1609】 向((6-((3-溴-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 714, 步驟(d)）（1 g, 2.15 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼（1.64 g, 6.46 mmol）在 1,4-二氧六環（8 mL）中的混合物加入乙酸鉀（634 mg, 6.46 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（176 mg, 0.22 mmol）並在 N_2 下於 110°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（10-50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的(2-羥乙基)((6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（800 mg, 79%產率）。MS: m/z 實測值 512 $[M+H]^+$.

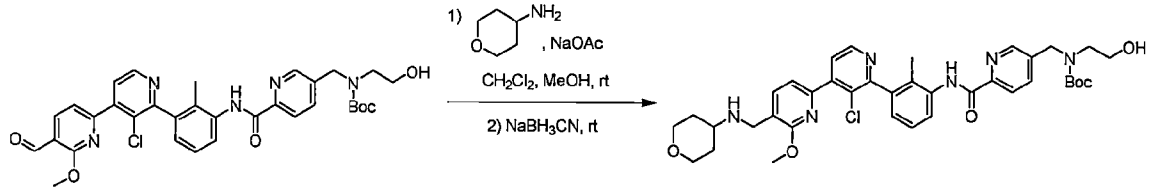
(b) ((6-((3-(3'-氯-5-甲醯基-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1610】 向(2-羥乙基)((6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（271 mg, 0.53 mmol）和 2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（實施例 640, 步驟(a)）（100 mg, 0.35 mmol）在 THF/水（10:1, 5.5

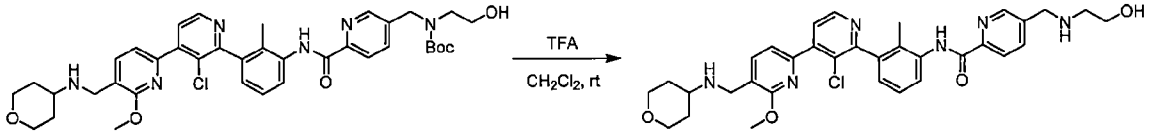
mL）中的混合物加入氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)（27.8 mg, 0.04 umol）和磷酸鉀（225 mg, 1.06 mmol）並在 N_2 下於 80°C 下將混合物攪拌 1 小時。加入水（5 mL）並用乙酸乙酯（2 x10 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過製備 TLC（SiO_2, 乙酸乙酯：石油醚 = 1:0）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的((6-((3-(3'-氯-5-甲醯基-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（70 mg, 31%產率）。MS: m/z 實測值 632 $[M+H]^+$.

(c) ((6-((3-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



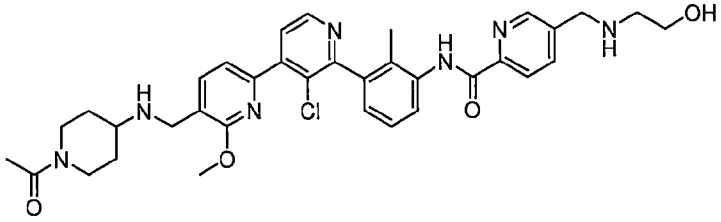
【1611】 向((6-((3-(3'-氯-5-甲醯基-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（60 mg, 94.9 umol）和四氫-2H-哌喃-4-胺（19.2 mg, 190 umol）在二氯甲烷/MeOH（1:1, 6 mL）中的混合物加入乙酸鈉（23.4 mg, 285 umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1.5 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（17.9 mg, 285 umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過製備 TLC（SiO_2, 乙酸乙酯：MeOH = 1:2）純化殘留物以提供呈白色固體的((6-((3-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（45 mg, 66%產率）。MS: m/z 實測值 717 $[M+H]^+$.

(d) N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺



【1612】 向((6-((3-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（40 mg, 0.06 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的溶液加入三氟乙酸（1 ml, 13.5 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的 N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺（12.3 mg, 34%產率）。MS: m/z 實測值 617 $[M+H]^+$, 保留時間 2.32 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.72 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.00-3.97 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.47-3.44 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 2H).

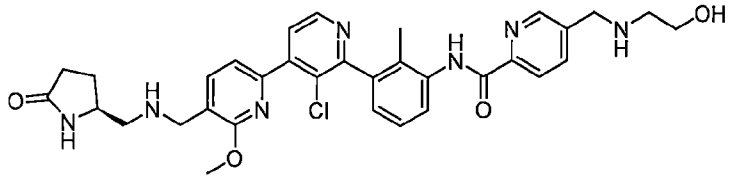
實施例 721: N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (769)



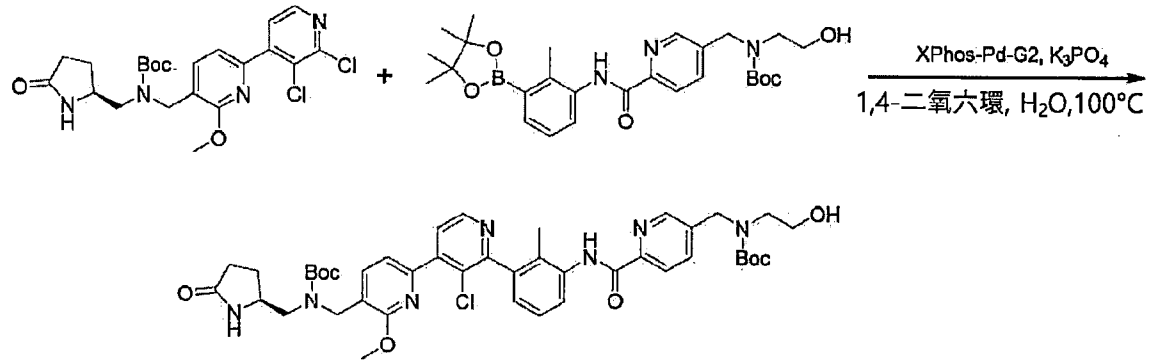
【1613】 以類似於實施例 720 的方式，在步驟(c)中用 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮鹽酸鹽代替四氫-2H-哌喃-4-胺來製備 N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺。MS: m/z 實測值

658 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.32 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.59 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.81-3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.32-1.17 (m, 2H).

實施例 722: (S)-N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (771)



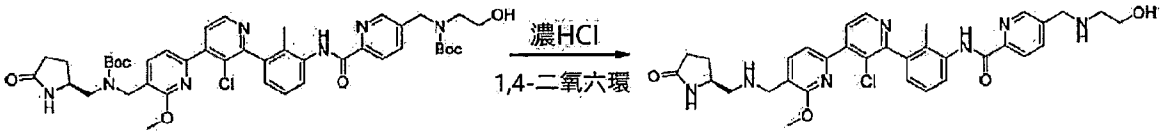
(a) (S)-((6-((3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1614】 在 N_2 下向(S)-((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.2 g, 0.42 mmol）（實施例 655, 步驟(a)）和(2-羥乙基)((6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 720, 步驟(a)）（0.32 g, 0.62 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（5:1, 6 mL）中的混合物一次性加入磷酸鉀（0.26

g, 1.25 mmol）和氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)（0.03 g, 0.04 mmol）並在 100°C 下將混合物攪拌 4 小時。將混合物與 85 mg 規模的另一批料合併。加入水（15 mL）並用乙酸乙酯（2 x 15 mL）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 15 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供作為無色固體的(S)-((6-((3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（0.12 g, 24%產率）。MS: m/z 實測值 830 $[M+H]^+$.

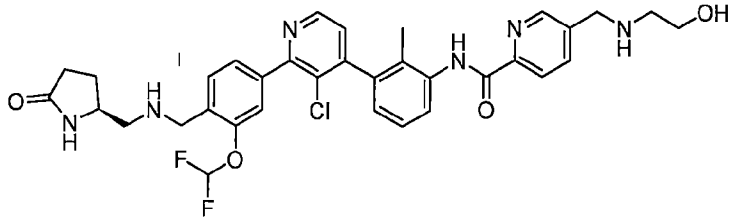
(b) (S)-N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺



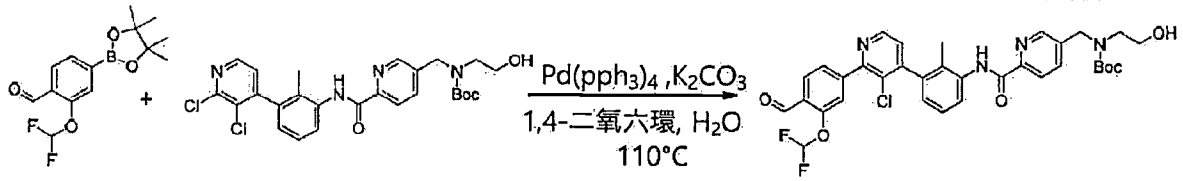
【1615】 在 N_2 下向(S)-((6-((3-(5-(((三級丁氧基羰基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（0.11 g, 0.13 mmol）在 1,4-二氧六環（1 mL）中的混合物一次性加入濃 HCl 溶液（0.13 mL）並在室溫下將混合物攪拌 2 小時。將混合物與 10 mg 規模的另一批料合併。用飽和水性碳酸氫鈉溶液中和混合物。通過逆相 HPLC 純化混合物以提供呈白色固體的(S)-N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺（25.2 mg, 28%產率）。MS: m/z 實測值 630 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 4.02

(s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.83-3.79 (m, 3H), 3.67 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.34-2.22 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, 1H).

實施例 723: (S)-N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺 (770)

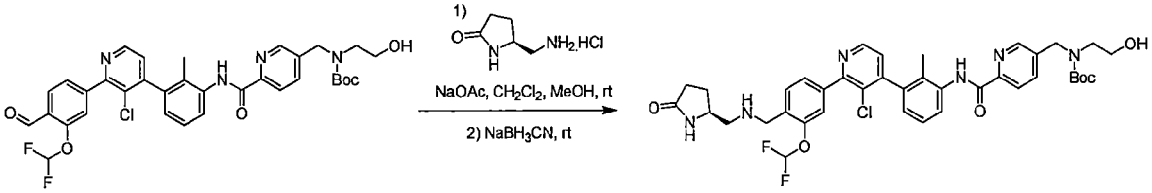


(a) ((6-((3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



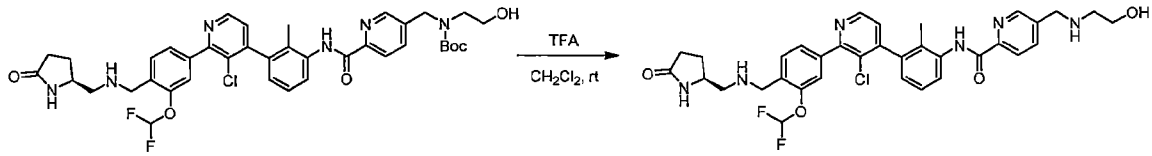
【1616】 向((6-((3-(2,3-二氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（實施例 714, 步驟(e)）（266 mg, 0.89 mmol）和 2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（實施例 529, 步驟(b)）（190 mg, 0.38 mmol）在 1,4-二氧六環/水（5:1, 12 mL）中的混合物加入四(三苯基膦)鈀(0)（41.3 mg, 0.05 mmol）和碳酸鉀（148 mg, 1.07 mmol）並在 N_2 下於 110°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（10-50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的((6-((3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（150 mg, 62 %產率）。MS: m/z 實測值 667 $[M+H]^+$.

(b) (S)-((6-((3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1617】 向((6-((3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-甲醯基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（140 mg, 0.21 mmol）和(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽（94.8 mg, 0.63 mmol）在二氯甲烷/MeOH（1:1, 3 mL）中的混合物加入乙酸鈉（51.6 mg, 0.63 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 2 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（65.9 mg, 1.05 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過正相製備 TLC（SiO_2, 乙酸乙酯: 甲醇 = 1:1）純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-((6-((3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（80 mg, 77%產率）。MS: m/z 實測值 765 $[M+H]^+$.

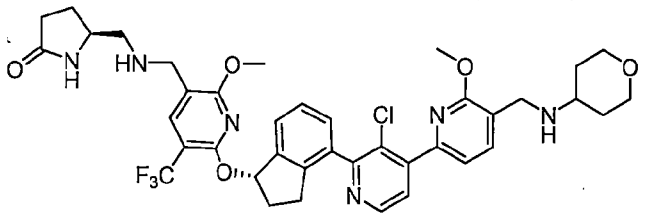
(c) (S)-N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((((5-側氧基吡咯啶-2 yl)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺



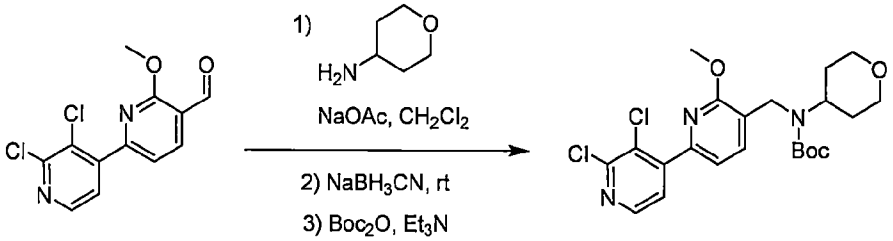
【1618】 向(S)-((6-((3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)胺基甲醯基)吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（70 mg, 0.09 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的混合物加入三氟乙酸（0.70 ml, 9.45 mmol）

並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((((5-側氧基吡咯啶-2 yl)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺（20.5 mg, 32 %產率）。MS: m/z 實測值 665 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.68 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.72 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.15-6.79 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 4H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.71 (t, 2H), 2.80-2.71 (m, 4H), 2.38-2.27 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.86-1.82 (m, 1H).

實施例 724: (S)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (686)



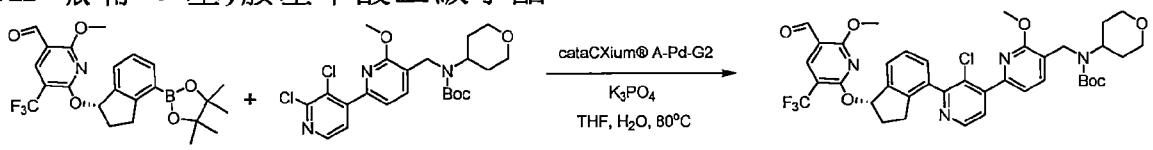
(a) ((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【1619】 向 2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（1.4 g, 4.95 mmol）（實施例 640, 步驟(a)）和四氫-2H-哌喃-4-胺（750 mg, 7.42 mmol）在二氯甲烷（30 mL）中的溶液加入乙酸鈉（1.62 g, 19.8 mmol）並在室溫下將溶液攪拌 12 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（932

mg, 14.8 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 2 小時。然後加入三乙胺（1.36 ml, 9.78 mmol）和二碳酸二三級丁酯（2.13 g, 9.78 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 4 小時。在減壓下濃縮反應並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（1.3 g, 56%產率）。

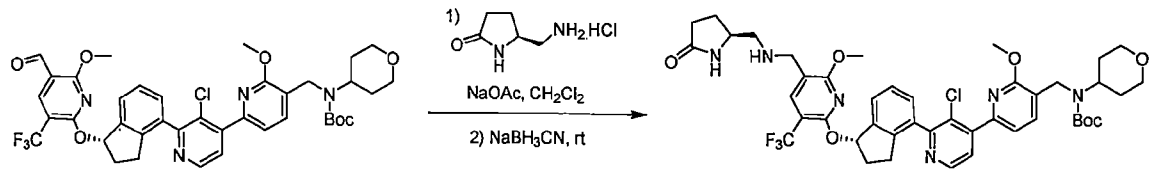
(b) (S)-((3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【1620】 在 N_2 下向(S)-2-甲氧基-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-(三氟甲基)煙鹼醛（實施例 645, 步驟(f)）（640 mg, 1.38 mmol）和((2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（220 mg, 0.47 mmol）在 THF/水（4/1, 7.5 mL）中的混合物一次性加入磷酸鉀（299 mg, 1.41 mmol）和氯[(二(1-金剛烷基)-N-丁基膦)-2-(2-胺基聯苯基)]鈀(II)（31.4 mg, 0.05 mmol）並在 80°C 下將混合物攪拌 1 小時。加入水（20 mL）並用乙酸乙酯（100 mL）萃取混合物。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（10-30%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的(S)-((3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（145 mg, 40%產率）。

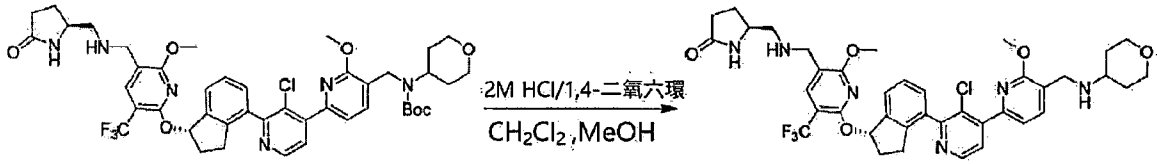
(c) ((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三

級丁酯



【1621】 向(S)-((3'-氯-2'-(1-((5-甲醯基-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（60 mg, 0.08 mmol）在二氯甲烷（1 mL）中的混合物加入(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽（17.6 mg, 0.11 mmol）和乙酸鈉（19.2 mg, 0.23 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 2 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（14.7 mg, 0.23 mmol）並將混合物再攪拌 10 小時。加入水（5 mL）並用二氯甲烷（30 mL）萃取混合物。在真空下濃縮有機層並且殘留物通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚至 0~50% MeOH/乙酸乙酯）純化，然後通過製備 TLC（20% MeOH/乙酸乙酯）純化以提供呈白色固體的((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（85 mg, 24%產率）。MS: *m/z* 實測值 867 $[M+H]^+$.

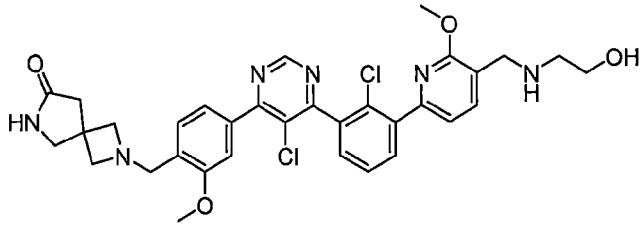
(d)(S)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



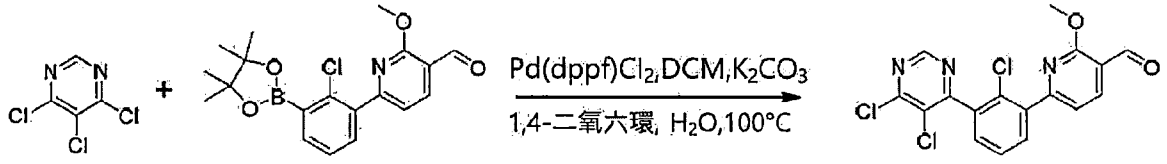
【1622】 向((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸三級丁酯（74 mg, 85.3 umol）在二氯甲烷/MeOH（3/1, 3.2

mL）中的混合物加入二氧六環中的 2M HCl（2.5 ml, 5 mmol）並在室溫下將反應攪拌 12 小時。向混合物中加入二氧六環中的 2M HCl（1 mL）並將混合物再攪拌 12 小時。然後加入飽和氨水（0.5 mL）並在減壓下濃縮混合物。通過逆相 HPLC 純化殘留物兩次以提供呈白色固體（甲酸鹽）的(S)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（2.3 mg, 3.4%產率）。MS: *m/z* 實測值 767 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.64 (d, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 6.69 (t, 1H), 4.13-4.10 (m, 7H), 4.04 (dd, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.80 (d, 2H), 3.50-3.41 (m, 3H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.87-2.69 (m, 4H), 2.38-2.23 (m, 4 H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 2H).

實施例 725: 2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (711)



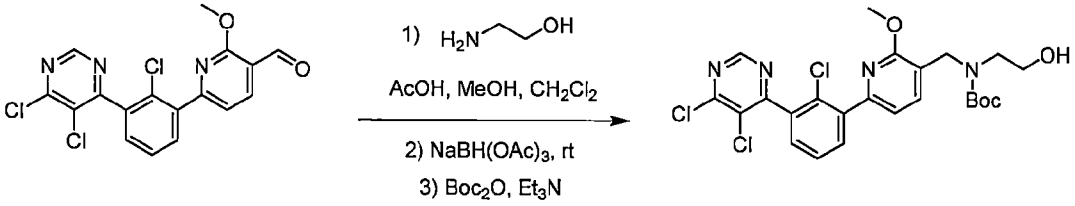
(a) 6-(2-氯-3-(5,6-二氯嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【1623】 在 N_2 下向 6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛(1 g, 2.68 mmol)和 4,5,6-三氯嘧啶(0.98 g, 5.35 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（10:1, 20 mL）中的混合物

一次性加入碳酸鉀（1.11 g, 8.03 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.11 g, 0.13 mmol）並在100°C下將混合物攪拌3小時。將混合物濃縮，將水（200 mL）和飽和水性鹽水溶液（20 mL）加入殘留物中，並用乙酸乙酯/THF混合物（1:1, 200 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-15%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 6-(2-氯-3-(5,6-二氯嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.6 g, 51%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.36 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 4.06 (s, 3H).

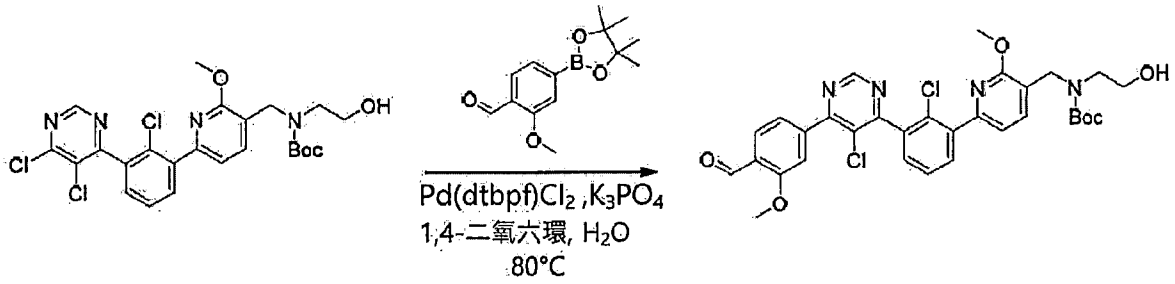
(b)((6-(2-氯-3-(5,6-二氯嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1624】向 6-(2-氯-3-(5,6-二氯嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.6 g, 1.5 mmol）和 2-胺基乙醇（0.1 g, 2 mmol）在二氯甲烷/甲醇混合物（1:1, 10 mL）中的溶液加入冰乙酸（0.2 ml, 3 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉（0.3 g, 4.6 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。然後加入三乙胺（0.2 ml, 1.5 mmol）和二碳酸二三級丁酯（1 ml, 3 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。加入水（20 mL）並用乙酸乙酯（2 x 20 mL）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 10 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（10-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的((6-(2-氯-3-(5,6-二氯嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（570 mg, 70%產率）。MS: *m/z* 實測值 539 和 541 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR

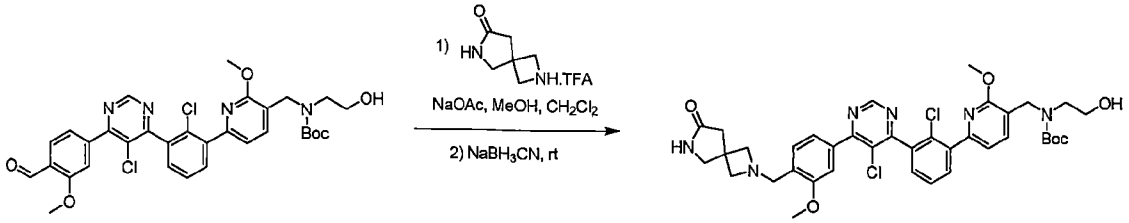
(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.54-3.53 (m, 2H), 3.33-3.32 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 9H).

(c) ((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1625】 向((6-(2-氯-3-(5,6-二氯嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（0.3 g, 0.6 mmol）和2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（實施例 714, 步驟(f)）（0.15 g, 0.6 mmol）在1,4-二氧六環/水混合物（5:1, 6 mL）中的溶液加入磷酸鉀（0.35 g, 2 mmol）和[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (18 mg, 0.03 mmol）並在80°C下將混合物攪拌1小時。加入水（20 mL）並用乙酸乙酯（2 x 20 mL）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 20 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-50%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（250 mg, 70%產率）。MS: *m/z* 實測值 639 $[M+H]^+$.

(d) ((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯



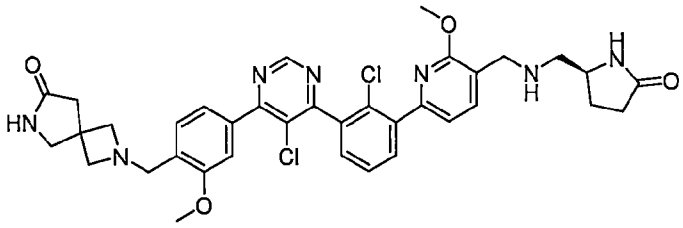
【1626】 向((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（0.23 g, 0.36 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮三氟乙酸鹽（0.78 g, 3.24 mmol）在二氯甲烷/甲醇混合物（10:3, 13 mL）中的溶液加入乙酸鈉（0.35 g, 4.32 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（0.07 g, 1.08 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（20-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯(0.55 g, 粗製的）。MS: *m/z* 實測值 749 $[M+H]^+$.

(e) 2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮

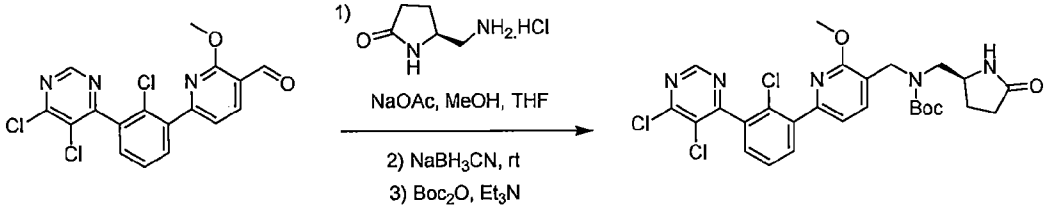
【1627】 向((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(2-羥乙基)胺基甲酸三級丁酯（0.5 g, 0.7 mmol）在 1,4-二氧六環（3 mL）中的溶液加入濃 HCl 溶液（0.4 mL）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的 2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（29.6 mg, 6%產率）。MS: *m/z* 實測值 649 $[M+H]^+$, 保留

時間 = 2.23 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.21 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.45-3.41 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 2.58 (s, 2H).

實施例 726: (S)-2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (742)



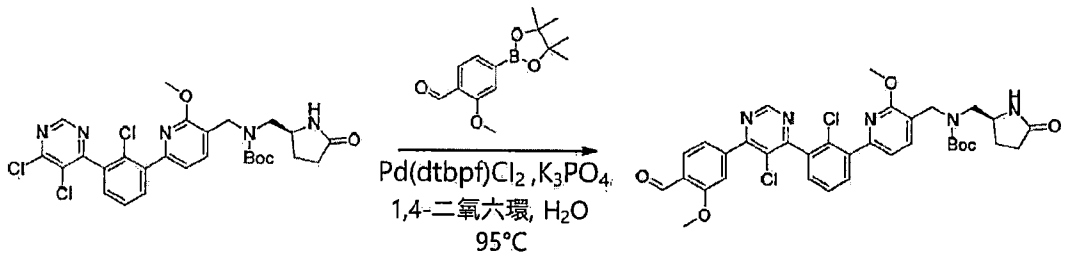
(a) (S)-((6-(2-氯-3-(5,6-二氯嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1628】 向 6-(2-氯-3-(5,6-二氯嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.6 g, 1.52 mmol）（實施例 725, 步驟(a)）和(S)-5-(胺基甲基)-2-吡咯啶酮鹽酸鹽（0.25 g, 1.67 mmol）在 THF/MeOH 混合物（1:1, 6 mL）中的溶液加入乙酸鈉（0.37 g, 4.56 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（0.29 g, 4.56 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。然後加入二碳酸二三級丁酯（0.66 g, 3 mmol）和三乙胺（0.2 ml, 1.5 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。然後加入水（20 mL）並用乙酸乙酯（2 x 10 mL）萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液（2 x 10 mL）洗滌合併的有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚）

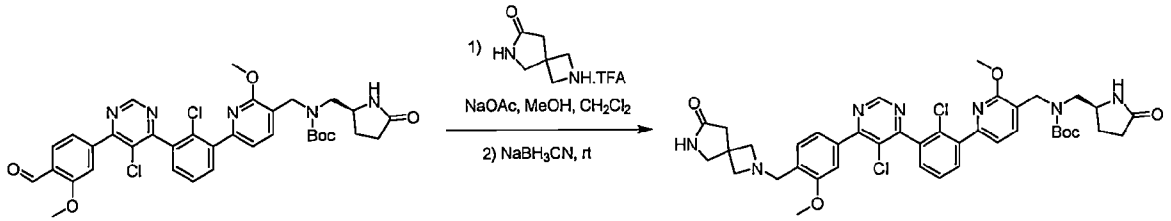
純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-((6-(2-氯-3-(5,6-二氯嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(640 mg, 72%產率)。MS: *m/z* 實測值 592 和 594 $[M+H]^+$.

(b) (S)-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



【1629】 向(S)-((6-(2-氯-3-(5,6-二氯嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(0.1 g, 0.17 mmol)和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛(實施例 714, 步驟(f))(0.07 g, 0.25 mmol)在 1,4-二氧六環/水混合物(10:1, 3 mL)中的溶液加入磷酸鉀(0.11 g, 0.5 mmol)和[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(6 mg, 8 umol)並在 95°C 下將混合物攪拌 2 小時。然後加入水(20 mL)並用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取混合物。用飽和水性鹽水溶液(2 x 20 mL)洗滌合併的有機相,用無水硫酸鈉乾燥,過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法(0-50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(450 mg, 50%產率)。MS: *m/z* 實測值 692 $[M+H]^+$.

(c) (S)-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯



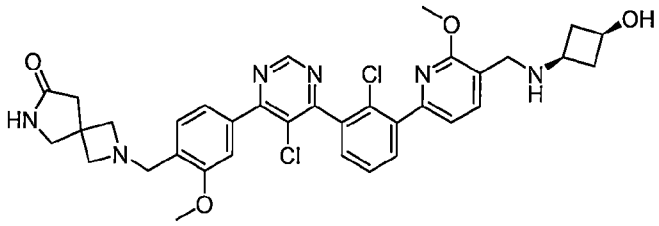
【1630】 向(S)-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.42 g, 0.61 mmol）和 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮三氟乙酸鹽（0.66 g, 2.73 mmol）在二氯甲烷/甲醇混合物（1:1, 40 mL）中的溶液加入乙酸鈉（0.6 g, 7.28 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（0.11 g, 1.82 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。通過逆相 HPLC 純化混合物以提供呈白色固體的(S)-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（70 mg, 14%產率）。MS: *m/z* 實測值 802 $[M+H]^+$.

(d)(S)-2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮

【1631】 向(S)-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(65 mg, 0.081 mmol）在 1,4-二氧六環（2 mL）中的溶液加入濃 HCl（0.4 mL）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。通過逆相 HPLC 純化混合物以提供呈白色固體的(S)-2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄

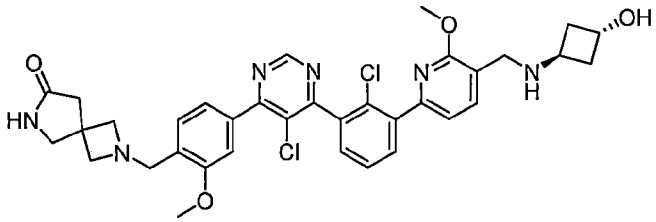
基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮（27.4 mg, 48%產率）。MS: *m/z* 實測值 702 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.36 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.21 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.45-3.40 (m, 4H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.37-2.30 (m, 3H), 1.88-1.79 (m, 1H).

實施例 727: 2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (737)



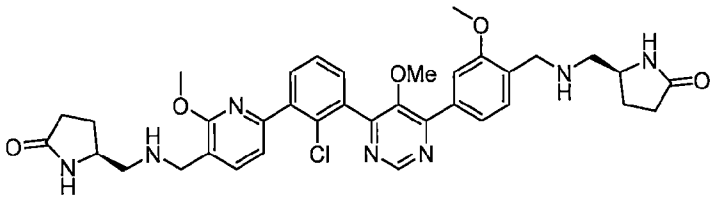
【1632】 以類似於實施例 726 的方式，在步驟(a)中用(1s,3s)-3-胺基環丁烷-1-醇鹽酸鹽代替(S)-5-(胺基甲基)-2-吡咯啶酮鹽酸鹽來製備 2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。MS: *m/z* 實測值 675 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.44 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.21 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.99-3.89 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.45-3.40 (m, 4H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 4H), 1.73-1.66 (m, 2H).

實施例 728: 2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (740)

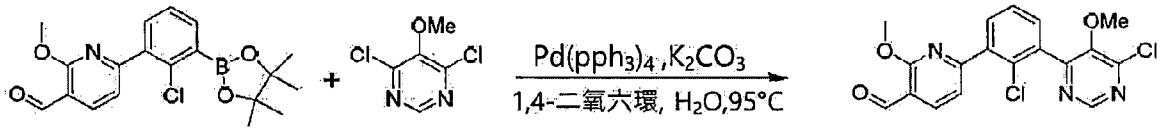


【1633】 以類似於實施例 726 的方式，在步驟(a)中用(1r,3r)-3-胺基環丁烷-1-醇鹽酸鹽代替(S)-5-(胺基甲基)-2-吡咯啶酮鹽酸鹽來製備 2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。MS: *m/z* 實測值 675 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.41 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.21 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 4H), 2.58 (s, 2H), 2.22-2.12 (m, 4H).

實施例 729: (S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (716)



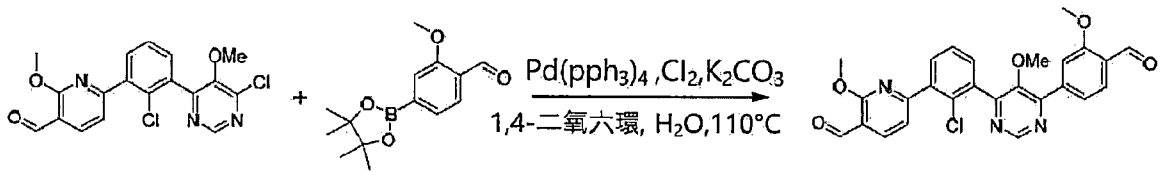
(a) 6-(2-氯-3-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



【1634】 在 N_2 下向 6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（2 g, 5.35 mmol）和 4,6-二氯-5-甲氧基嘧啶（1.44 g, 8.03 mmol）在 1,4-二氧六環/水（5/1, 120 mL）中的混合物一次性加入碳酸鉀（2.22 g, 16.1 mmol）和四(三苯基膦)鈀(0)

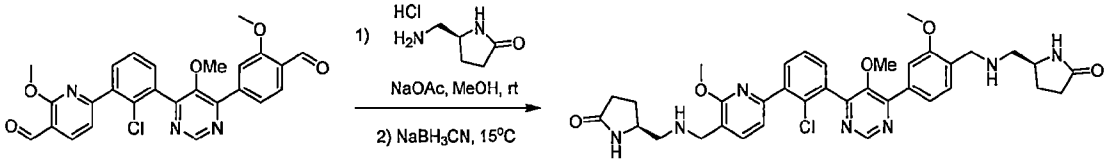
（309 mg, 0.27 mmol）並在 95°C 下將混合物攪拌 5 小時。加入飽和水性鹽水溶液（30 ml）並用乙酸乙酯（100 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-30%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色油狀物的 6-(2-氯-3-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（0.8 g, 32%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d): δ 10.41 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.51 (t, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H).

(b) 6-(2-氯-3-(6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛



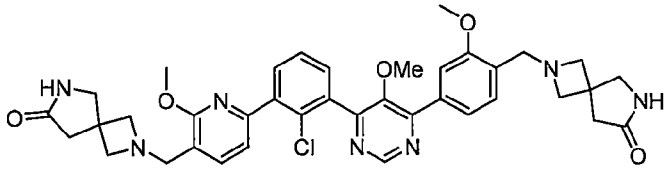
【1635】 向 6-(2-氯-3-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（800 mg, 2.05 mmol）和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（實施例 714, 步驟(f)）（591 mg, 2.26 mmol）在 1,4-二氧六環/水（10/1, 44 mL）中的溶液加入四(三苯基膦)鈀(0)（237 mg, 0.21 mmol）和碳酸鉀（850 mg, 6.15 mmol）並在 110°C 下將混合物攪拌 12 小時。將混合物與 200 mg 規模的另一批料合併。加入水（20 mL）並用乙酸乙酯（100 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 6-(2-氯-3-(6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（430 mg, 40%產率）。MS: *m/z* 實測值 490 和 492 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 10.56 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.84-7.77 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.47 (s, 3H).

(c) (S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【1636】 將 6-(2-氯-3-(6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（80 mg, 0.16 mmol）、(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽（98.4 mg, 0.65 mmol）和乙酸鈉（67 mg, 0.82 mmol）在甲醇（5 mL）中的混合物攪拌 12 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（51.3 mg, 0.82 mmol）並在 15°C 下將混合物再攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮（48.1 mg, 42%產率）。MS: *m/z* 實測值 686 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.13 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.04 (s, 1 H), 7.79-7.76 (m, 4 H), 7.60-7.59 (m, 2 H), 7.48 (d, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 3.91-3.85 (m, 6 H), 3.46 (s, 3 H), 2.75-2.69 (m, 4 H), 2.38-2.28 (m, 6 H), 1.86-1.81 (m, 2 H).

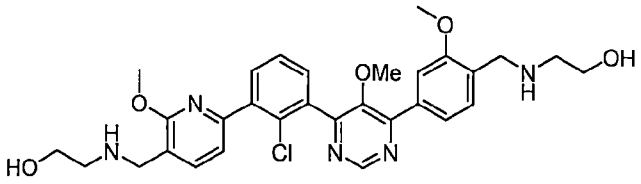
實施例 730: 2-((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮 (727)



【1637】 以類似於實施例 729 的方式，在步驟(c)中用 2,6-二氮雜

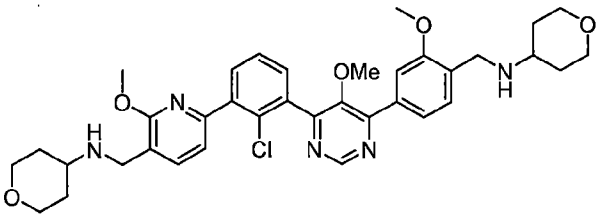
螺[3.4]辛烷-7-酮三氟乙酸鹽代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽來製備 2-((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮。MS: *m/z* 實測值 710 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.25 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.04 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.59-7.58 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.60 (d, 4H), 3.45-3.42 (m, 11H), 2.59 (d, 4H).

實施例 731: 2-((4-(6-(2-氯-3-(5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙烷-1-醇 (728)



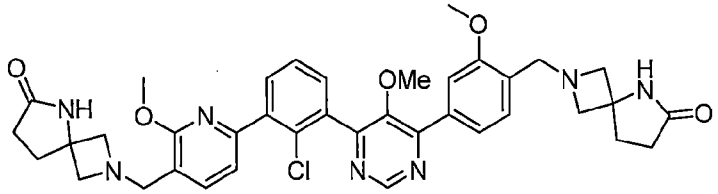
【1638】 以類似於實施例 729 的方式，在步驟(c)中用 2-胺基乙醇代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽來製備 2-((4-(6-(2-氯-3-(5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙烷-1-醇。MS: *m/z* 實測值 580 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.22 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.05 (s, 1 H), 7.79-7.75 (m, 4 H), 7.60-7.59 (m, 2 H), 7.47 (d, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 3.95 (s, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 3.73-3.71 (m, 4 H), 3.46 (s, 3 H), 2.82-2.78 (m, 4 H).

實施例 732: N-((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺 (734)



【1639】 以類似於實施例 729 的方式，在步驟(c)中用四氫-2H-哌喃-4-胺代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽來製備 N-((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺。MS: *m/z* 實測值 660 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.68 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.04 (s, 1 H), 7.79-7.76 (m, 4 H), 7.62-7.58 (m, 2 H), 7.48 (d, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.99-3.97 (m, 7 H), 3.93 (s, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 3.46-3.39 (m, 7 H), 2.80-2.74 (m, 2 H), 1.95-1.92 (m, 4 H), 1.54-1.44 (m, 4 H).

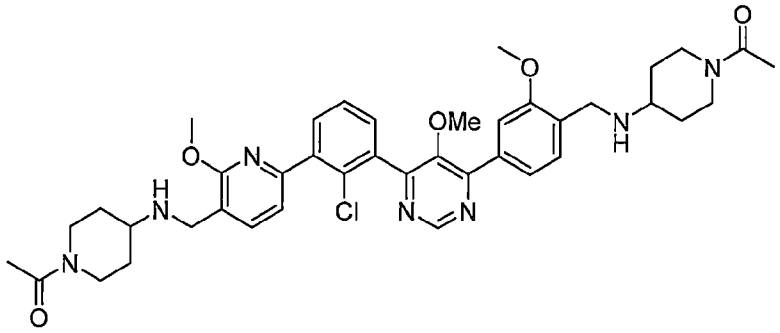
實施例 733: 2-((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮 (743)



【1640】 以類似於實施例 729 的方式，在步驟(c)中用 2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮三氟乙酸鹽代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽來製備 2-((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮。MS: *m/z* 實測值 710 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.28 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.04 (s, 1 H), 7.78-7.76 (m, 3 H), 7.73 (d, 1 H), 7.62-7.57 (m, 2 H), 7.44 (d, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 3.80 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.60-3.56 (m, 4 H), 3.45 (s, 3 H), 3.40 (d, 4 H), 2.45-

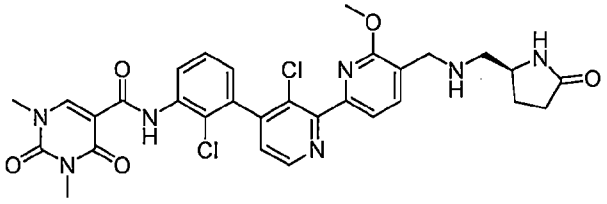
2.35 (m, 8 H).

實施例 734: 1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (717)

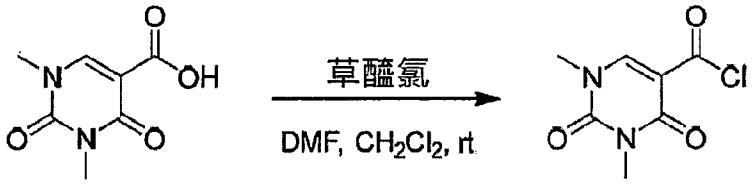


【1641】 以類似於實施例 729 的方式，在步驟(c)中用 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽來製備 1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。MS: *m/z* 實測值 742 $[M+H]^+$, 保留時間 = 2.33 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.04 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 4H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.99-3.94 (m, 7H), 3.89 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.84-2.71 (m, 4H), 2.12 (d, 6H), 2.07-2.00 (m, 4H), 1.43-1.29 (m, 4H).

實施例 735: (S)-N-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (738)

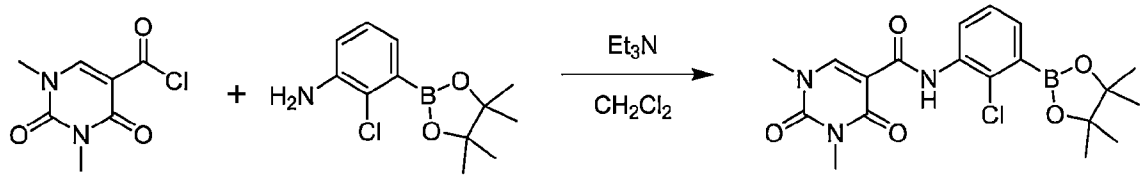


(a) 1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羰基氯



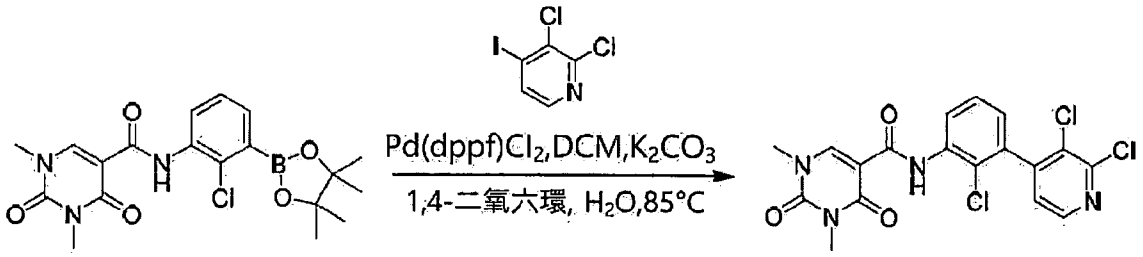
【1642】 在 N_2 下向 1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸（1 g, 5.43 mmol）在二氯甲烷（15 mL）中的混合物一次性加入草醯氯（0.82 g, 6.52 mmol）和 DMF（0.039 g, 0.54 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮以提供呈白色固體的 1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羰基氯（1.2 g, 粗製的）。

(b) N-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺



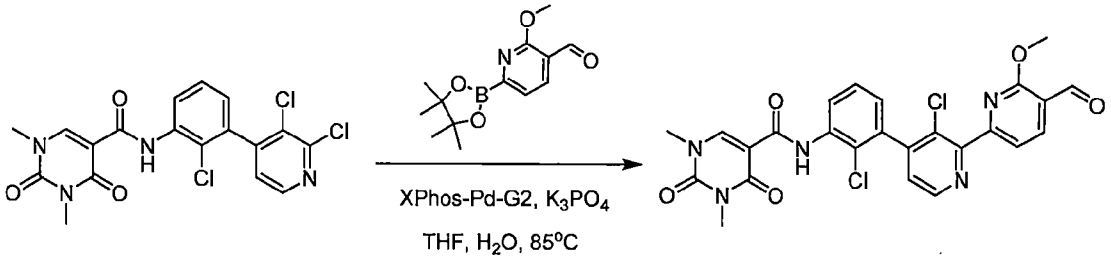
【1643】 在 N_2 下於室溫下向 1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羰基氯（1.2 g, 5.92 mmol）和 2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺（1.65 g, 6.52 mmol）在二氯甲烷（20 mL）中的混合物一次性加入三乙胺（2.47 ml, 17.7 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮，向殘留物中加入水（5 mL）並將混合物過濾。在真空下乾燥濾餅以獲得粗產物。用石油醚（5 mL）洗滌粗產物並在真空下乾燥以提供呈白色固體的 N-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（2.8 g, 73%產率）。MS: m/z 實測值 420 $[M+H]^+$.

(c) N-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺



【1644】 在 N_2 下向 N-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（0.6 g, 1.43 mmol）和 2,3-二氯-4-碘吡啶（0.39 g, 1.43 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（6:1, 12.5 mL）中的混合物一次性加入[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵] 二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.12 g, 0.14 mol）和碳酸鉀（0.6 g, 4.29 mmol）並在 85°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮並直接通過柱層析法純化殘留物以提供呈黃色固體的 N-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（0.6 g, 66%產率）。MS: m/z 實測值 439 和 441 $[M+H]^+$.

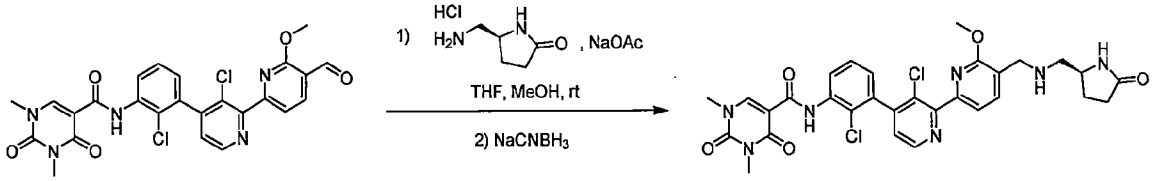
(d) N-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲醯基-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺



【1645】 在 N_2 下向 N-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（0.28 g, 0.64 mmol）和 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)煙鹼醛（實施例 376, 步驟(a)）（0.57 g, 2.17 mmol）在 THF/水（5:1, 17 mL）中的混合物一次性加入氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)（0.03 g, 0.03 mmol）和磷酸鉀（0.41 g, 1.91 mmol）並在 85°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃

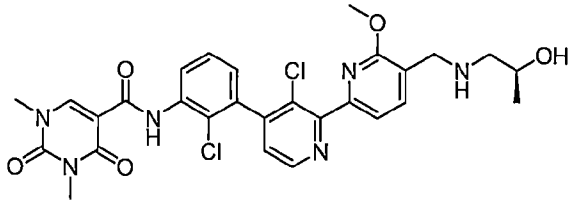
縮並直接通過柱層析法純化殘留物以提供呈白色固體的 N-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲醯基-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺(0.22 g, 25%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.68 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.29 (s, 3H).

(e)(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺



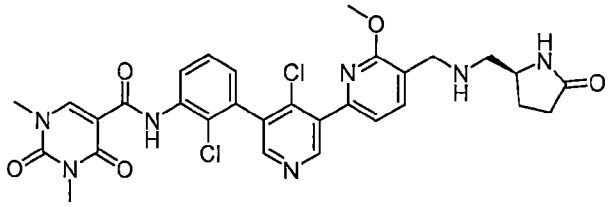
【1646】 在 N_2 下向 N-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲醯基-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺(0.1 g, 0.19 mmol)和(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(0.03 g, 0.2 mmol)在 THF/MeOH (1:1, 3 mL) 中的混合物一次性加入乙酸鈉 (0.05 g, 0.6 mmol) 並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。然後加入氰基硼氫化鈉(0.03 g, 0.6 mmol)並在室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (17.3 mg, 14%產率) 。MS: m/z 實測值 638 $[M+H]^+$, 保留時間 = 3.13 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.70 (s, 1H), 8.67-8.62 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.88-3.83 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 3H), 1.90-1.77 (m, 1H).

實施例 736: (S)-N-(2-氯-3-(3-氯-5'-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (739)

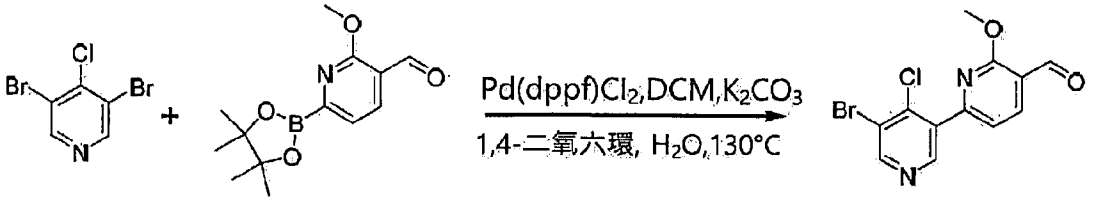


【1647】 以類似於實施例 735 的方式，在步驟(e)中用(S)-1-胺基丙烷-2-醇代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽來製備(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-5'-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺。MS: m/z 實測值 599 $[M+H]^+$; 保留時間 = 3.24 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.62 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.94-3.82 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.68-2.58 (m, 2H), 1.19 (d, 3H).

實施例 737: (S)-N-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (712)



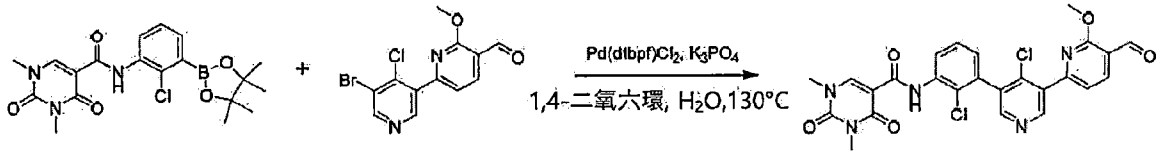
(a) 5'-溴-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-甲醛



【1648】 向 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)

煙鹼醛（實施例 376, 步驟(a)）（1 g, 3.80 mmol）和 3,5-二溴-4-氯吡啶（2.58 g, 9.50 mmol）在 1,4-二氧六環/水（5:1, 12 mL）中的混合物加入碳酸鉀（1.58 g, 11.4 mmol）和[1,1′-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（0.31 g, 0.38 mmol）並在 N_2 下於 100°C 下將混合物攪拌 2 小時。將混合物濃縮，向殘留物中加入水（50 mL）並用乙酸乙酯（2 x50 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-25 %乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 5'-溴-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-甲醛（0.5 g, 41%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.31 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 4.06 (s, 3H).

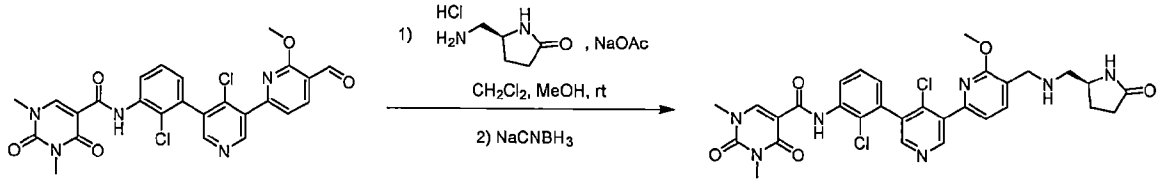
(b) N-(2-氯-3-(4'-氯-5-甲醯基-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺



【1649】 向 5'-溴-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5-甲醛（120 mg, 0.37 mmol）和 N-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（實施例 735, 步驟(b)）（200 mg, 0.48 mmol）在 1,4-二氧六環/水（5:1, 6 mL）中的混合物加入磷酸鉀（233 mg, 1.10 mmol）和[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（23.9 mg, 0.04 mmol）並在 N_2 下於 130°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物與 0.3 g 規模的另一批料合併。將混合物濃縮，向殘留物中加入水（10 mL）並用乙酸乙酯（2 x30 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-25 %乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 N-(2-氯-3-(4'-氯-5-甲醯基-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（500 mg,

粗製的）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.66 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.66-8.63 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.28 (s, 3H).

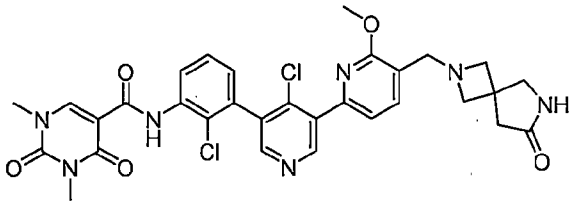
(c) (S)-N-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺



【1650】 向 N-(2-氯-3-(4'-氯-5-甲醯基-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（200 mg, 0.4 mmol）、(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽（167 mg, 1.11 mmol）在二氯甲烷/MeOH（1:1, 10 mL）中的混合物加入乙酸鈉（152 mg, 1.85 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1.5 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（69.8 mg, 1.11 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物過濾並濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-N-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（61.5 mg, 25%產率）。MS: m/z 實測值 638 $[M+H]^+$; 保留時間 = 2.95 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_6): δ 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.91-3.83 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.77-2.67 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 3H), 1.87-1.82 (m, 1H).

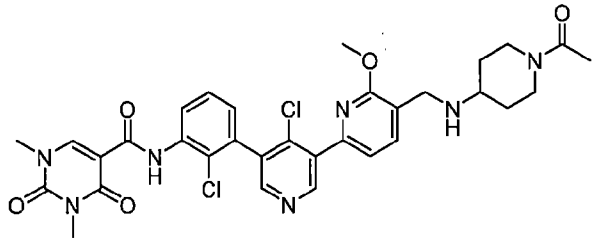
實施例 738: N-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二

側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (722)



【1651】 以類似於實施例 737 的方式，在步驟(c)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽來製備 N-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺。MS: m/z 實測值 650 $[M+H]^+$; 保留時間 = 2.95 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.44-3.43 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 2.60 (s, 2H).

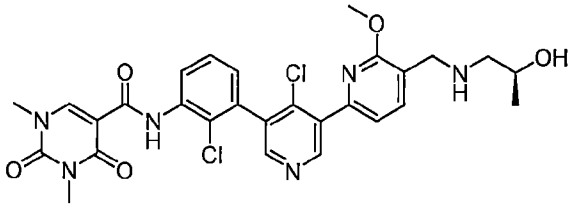
實施例 739: N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (723)



【1652】 以類似於實施例 737 的方式，在步驟(c)中用 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽來製備 N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺。MS: m/z 實測值 666 $[M+H]^+$; 保留時間 = 3.11 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.65-8.63 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.39 (d, 1H),

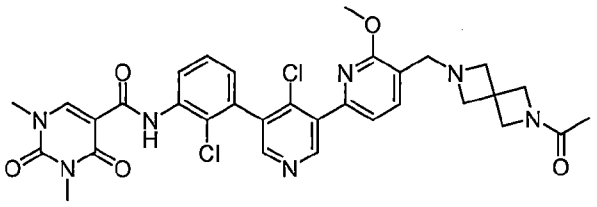
7.20 (dd, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.97-3.90 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.46-1.26 (m, 2H).

實施例 740: (S)-N-(2-氯-3-(4'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (729)



【1653】 以類似於實施例 737 的方式，在步驟(c)中用(S)-1-胺基丙烷-2-醇代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽來製備(S)-N-(2-氯-3-(4'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺。MS: m/z 實測值 599 $[M+H]^+$; 保留時間 = 3.17 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.94-3.81 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.67-2.57 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.19 (d, 3H).

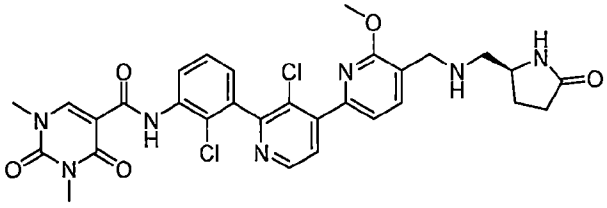
實施例 741: N-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (730)



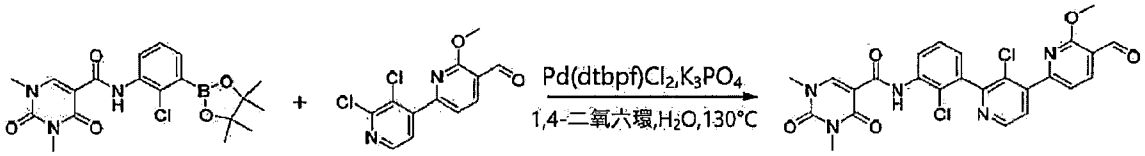
【1654】 以類似於實施例 737 的方式，在步驟(c)中用 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮三氟乙酸酯鹽代替(S)-5-(胺基甲基)吡

咯啶-2-酮鹽酸鹽來製備 N-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺。MS: m/z 實測值 664 $[M+H]^+$; 保留時間 = 3.13 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.80 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

實施例 742: (S)-N-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (718)



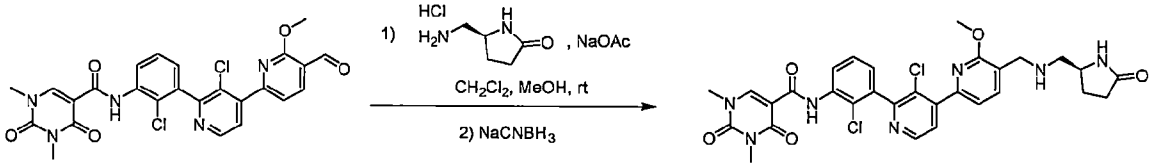
(a) N-(2-氯-3-(3'-氯-5-甲醯基-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺



【1655】 向 2',3'-二氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-甲醛（實施例 640, 步驟(a)）（1 g, 3.53 mmol）和 N-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（實施例 735, 步驟(b)）（1.93 g, 4.59 mmol）在 1,4-二氧六環/水（5:1, 36 mL）中的混合物加入磷酸鉀（2.25 g, 10.6 mmol）和[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（230 mg, 0.35 mmol）並在 N_2 下於 130°C 下將混合物攪拌 2 小時。將混合物濃縮，向殘留物中加入水（20 mL）並用乙酸乙酯（2 x50 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鹽乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法

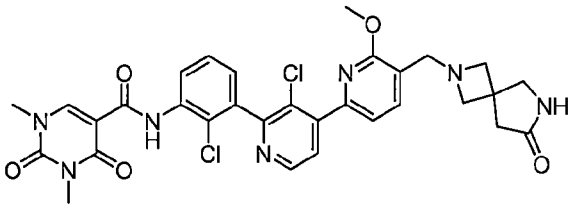
（0-70 %乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的 N-(2-氯-3-(3'-氯-5-甲醯基-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（700 mg, 37%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.64 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.81-8.79 (m, 2H), 8.62 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.28 (s, 3H).

(b) (S)-N-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺



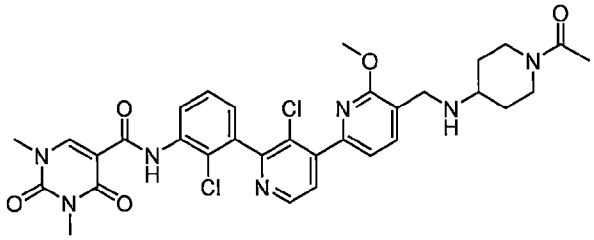
【1656】 向 N-(2-氯-3-(3'-氯-5-甲醯基-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（100 mg, 185 umol）和(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽（83.6 mg, 555 umol）在二氯甲烷/MeOH（1:1, 10 mL）中的混合物加入乙酸鈉（75.9 mg, 925 umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 1.5 小時。加入氰基硼氫化鈉（34.9 mg, 555 umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-N-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（27.9 mg, 23%產率）。MS: m/z 實測值 638 $[M+H]^+$; 保留時間 = 2.89 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (s, 1H), 8.66-8.64 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.87-3.83 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.38-2.27 (m, 3H), 1.86-1.83 (m, 1H).

實施例 743: N-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (719)



【1657】 以類似於實施例 742 的方式，在步驟(b)中用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮三氟乙酸酯鹽代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽來製備 N-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺。MS: m/z 實測值 650 $[M+H]^+$; 保留時間 = 2.88 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69 (s, 1H), 8.66-8.63 (m, 2H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.45-3.41 (m, 7H), 2.60 (s, 2H).

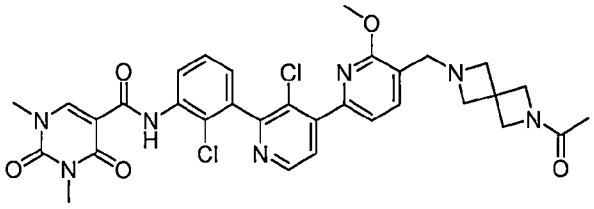
實施例 744: N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (721)



【1658】 以類似於實施例 742 的方式，在步驟(b)中用 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮鹽酸鹽代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽來製備 N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四

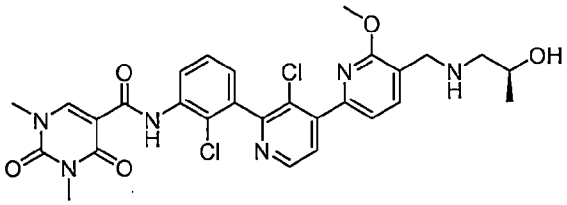
氫嘧啶-5-甲醯胺。MS: m/z 實測值 666 $[M+H]^+$; 保留時間 = 3.03 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69 (s, 1H), 8.66-8.63 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.94-3.93 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.82-2.71(m，2H), 2.12 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.44-1.29 (m, 2H).

實施例 745: N-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (731)



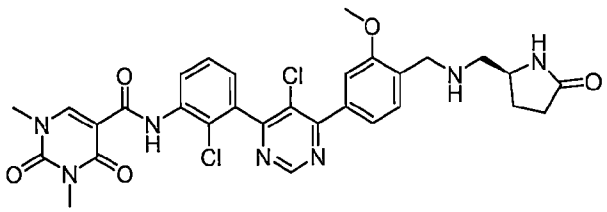
【1659】 以類似於實施例 742 的方式，在步驟(b)中用作為三氟乙酸鹽的 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽來製備 N-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺。MS: m/z 實測值 664 $[M+H]^+$; 保留時間 = 3.07 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.69-8.64 (m, 3H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.58-3.50 (m, 7H), 3.41 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

實施例 746: (S)-N-(2-氯-3-(3'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (745)

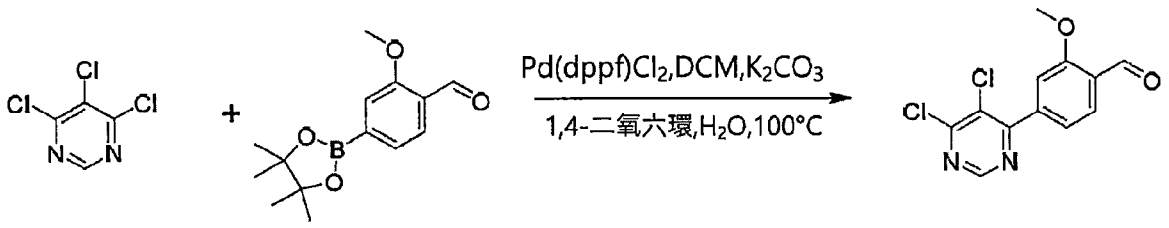


【1660】 以類似於實施例 742 的方式，在步驟(b)中用(S)-1-胺基丙烷-2-醇代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽來製備(S)-N-(2-氯-3-(3'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺。MS: m/z 實測值 599 $[M+H]^+$; 保留時間 = 3.01 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.54 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79-3.65 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.51-2.41 (m, 2H), 1.04 (d, 3H).

實施例 747: (S)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (708)



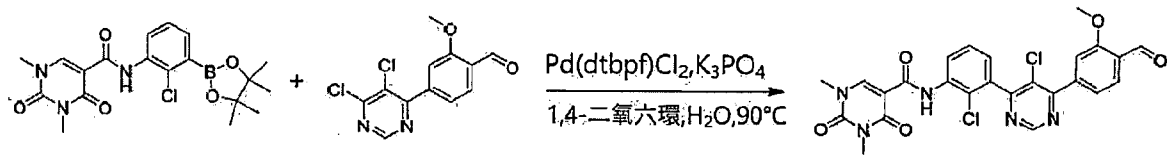
(a) 4-(5,6-二氯嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯甲醛



【1661】 在 N_2 下向 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醛（實施例 714, 步驟(f)）（3 g, 11.5 mmol）和 4,5,6-三氯嘧啶（4.2 g, 22.9 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（10:1, 77 mL）中的混合物一次性加入[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物(0.19 g, 0.23 mmol)和碳酸鉀(3.95 g, 28.6 mmol)

並在 100°C 下將混合物攪拌 2 小時。加入水（100 mL）並將混合物過濾。用石油醚（5 mL）洗滌濾餅並在真空下乾燥以提供呈黃色固體的粗製的 4-(5,6-二氯嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯甲醛（3.8 g, 92%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 10.47 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.94 (s, 3H).

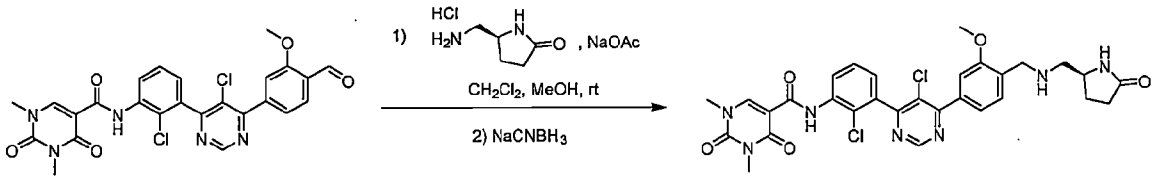
(b) N-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺



【1662】 在 N_2 下向 N-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（0.41 g, 0.97 mmol）（實施例 735, 步驟(b)）和 4-(5,6-二氯嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯甲醛（0.25 g, 0.88 mmol）在 1,4-二氧六環/水混合物（5:1, 6 mL）中的混合物一次性加入磷酸鉀（0.56 g, 2.65 mmol）和[1,1′-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（0.06 g, 0.09 mmol）並在 90°C 下將混合物攪拌 2 小時。將混合物濃縮並將水（50 mL）和飽和水性鹽水溶液（10 mL）加入殘留物中。用乙酸乙酯/THF 混合物(1:1, 50 mL）萃取混合物。用無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾並濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（30-100%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的 N-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（0.1 g, 15%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.74 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

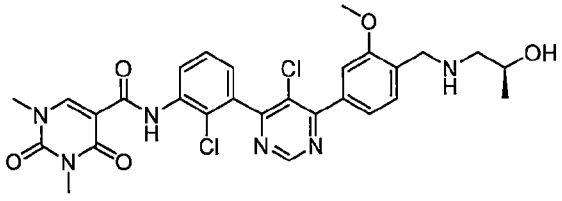
(c) (S)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲

基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺



【1663】 在 N_2 下向 N-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-甲醯基-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（0.08 g, 0.16 mmol）和(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽（0.03 g, 0.19 mmol）在二氯甲烷/MeOH（2:1, 3 mL）中的混合物一次性加入乙酸鈉（0.04 g, 0.47 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 11 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（0.03 g, 0.47 mmol）並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的(S)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺（20.7 mg, 16%產率）。MS: m/z 實測值 638 $[M+H]^+$; 保留時間 = 2.89 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.22 (s, 1H), 8.70-8.69 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.26 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95-3.87 (m, 3H), 3.58 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 3H), 1.87-1.78 (m, 1H).

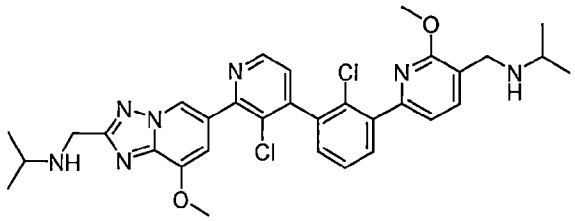
實施例 748: (S)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺 (746)



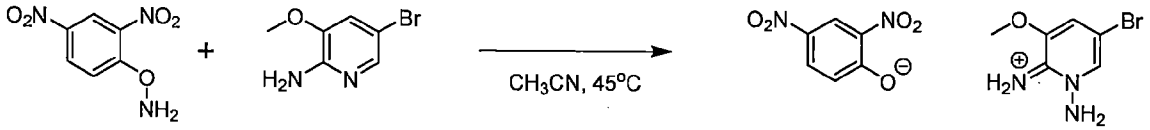
【1664】 以類似於實施例 747 的方式，在步驟(c)中用(S)-1-胺基丙烷-2-醇代替(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽來製備(S)-N-(2-氯

-3-(5-氯-6-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺。MS: m/z 實測值 599 $[M+H]^+$; 保留時間 = 3.11 min (方法 A).

實施例 749: N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-胺 (763)

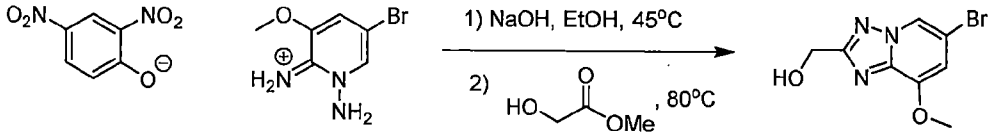


(a) 1-胺基-5-溴-3-甲氧基吡啶-2(1H)-亞胺 2,4-二硝基苯酚鹽



【1665】 在 N_2 下於 45°C 下將 O-(2,4-二硝基苯基)羥胺（3.0 g, 15.1 mmol）和 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-胺（3.1 g, 15.1 mmol）在乙腈（20 mL）中的混合物攪拌 12 小時。將混合物過濾以提供呈黃色固體的 1-胺基-5-溴-3-甲氧基吡啶-2(1H)-亞胺 2,4-二硝基苯酚鹽(205 mg, 53%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.77 (d, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.04 (s, 3H).

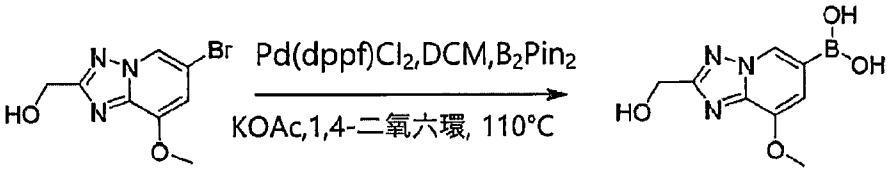
(b) (6-溴-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇



【1666】 向 1-胺基-5-溴-3-甲氧基吡啶-2(1H)-亞胺離子 2,4-二硝基苯酚鹽（11.5 g, 28.6 mmol）在乙醇（60 mL）中的混合物加入氫氧化鈉（1.49 g, 37.2 mmol），然後在 N_2 下於 60°C 下將混合物攪拌 1 小時。然後加入 2-羥基乙酸甲酯（2.42 ml, 31.5 mmol）並在 N_2 下於 80°C 下將混合物攪拌 4 小時。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法

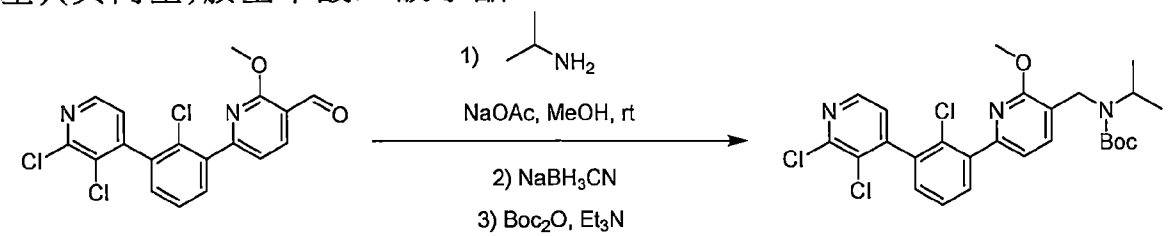
（0-11%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈黃色固體的(6-溴-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇（4.8 g, 88%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.49 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

(c) （2-(羥甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)硼酸



【1667】 向(6-溴-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇（1.92 g, 7.44 mmol）和雙(頻哪醇合)二硼（4.72 g, 18.6 mmol）在1,4-二氧六環（25 mL）中的混合物加入乙酸鉀（2.19 g, 22.3 mmol）和[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵] 二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（607.56 mg, 0.744 mmol）並在 N_2 下於 110°C 下將混合物攪拌 2 小時。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（100% MeOH/乙酸乙酯）純化殘留物以提供呈黃色固體的(2-(羥甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)硼酸（2.1 g, 91% ）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.16 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.91 (s, 2H).

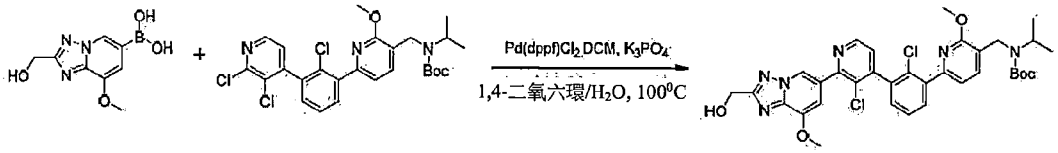
(d) ((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(異丙基)胺基甲酸三級丁酯



【1668】 向 6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基煙鹼醛（實施例 10, 步驟(a)）（2 g, 5.10 mmol）和丙烷-2-胺（450 mg, 7.62 mmol）在甲醇（30 mL）中的混合物加入乙酸鈉（1.25 g, 15.2

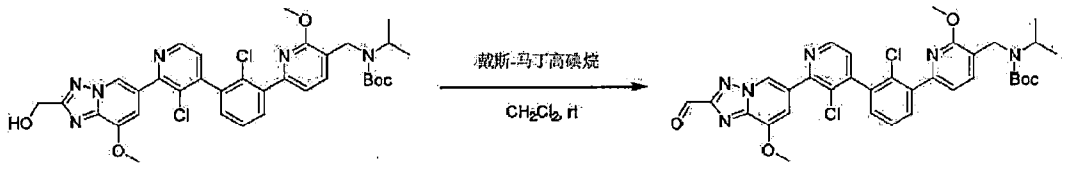
mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 2 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（3.19 g, 50.2 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 h 以提供 N-((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-胺（MS: m/z 實測值 436 $[M+H]^+$）。然後加入二碳酸二三級丁酯（3.70 ml, 16.0 mmol）和三乙胺（2.55 ml, 18.3 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 2 小時。加入水（20 mL）並用乙酸乙酯（2 x 20 mL）萃取混合物。合併的有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。通過正相 SiO_2 層析法（0-16%乙酸乙酯/石油醚）純化殘留物以提供呈白色固體的((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(異丙基)胺基甲酸三級丁酯（2.1 g, 85%產率）。MS: m/z 實測值 536 $[M+H]^+$.

(e) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(異丙基)胺基甲酸三級丁酯



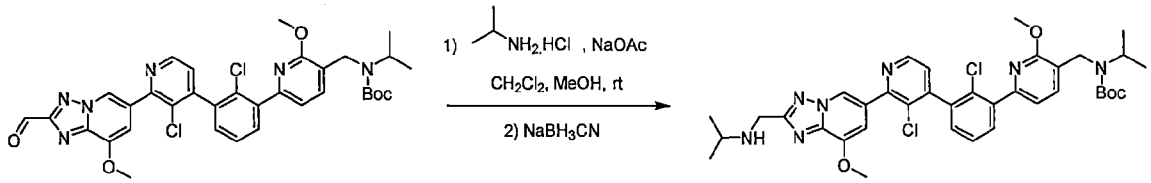
【1669】 向((6-(2-氯-3-(2,3-二氯吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(異丙基)胺基甲酸三級丁酯（1 g, 1.86 mmol）和(2-(羥甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)硼酸（1.66 g, 7.45 mmol）在 1,4-二氧六環/水（5:1, 18 mL）中的混合物加入[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷的絡合物（121 mg, 0.19 umol）和磷酸鉀（1.20 g, 5.60 mmol）並在 N_2 下於 110°C 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法（100% 甲醇/乙酸乙酯）純化殘留物以提供呈白色固體的((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(異丙基)胺基甲酸三級丁酯（900 mg, 70%產率）。MS: m/z 實測值 679 $[M+H]^+$.

(f) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(異丙基)胺基甲酸三級丁酯



【1670】 向((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(羥甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(異丙基)胺基甲酸三級丁酯（900 mg, 1.32 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中的混合物加入戴斯-馬丁高碘烷（1.00 g, 2.36 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮並通過正相 SiO_2 層析法(50-65%乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物以提供呈黃色固體的((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(異丙基)胺基甲酸三級丁酯 （700 mg, 70%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.12 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.06-4.01 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 1.55-1.24 (m, 9H), 1.11 (d, 6H).

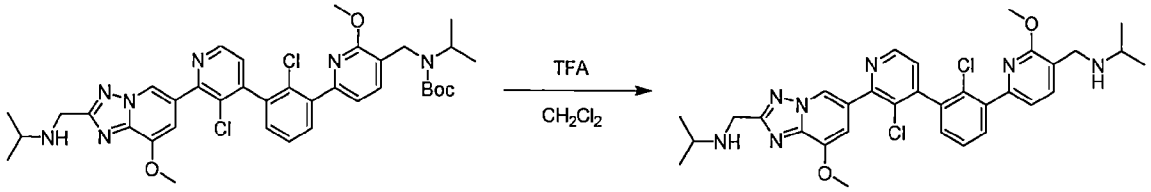
(g) ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(異丙基)胺基甲酸三級丁酯



【1671】 向((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-甲醯基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(異丙基)胺基甲酸三級丁酯(120 mg, 177 umol)和丙烷-2-胺鹽酸化物(33.8

mg, 354 umol）在二氯甲烷/甲醇（1:1, 4 mL）中的混合物加入乙酸鈉（43.6 mg, 531 umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 2 小時。然後加入氰基硼氫化鈉（33.4 mg, 531 umol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮以提供呈白色固體的((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(異丙基)胺基甲酸三級丁酯（250 mg, 65%產率）。MS: m/z 實測值 720 $[M+H]^+$.

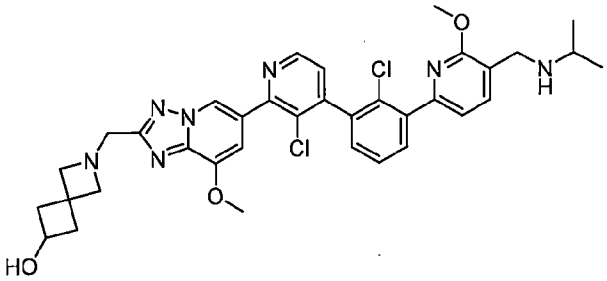
(h) N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-胺



【1672】 向((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(異丙基)胺基甲酸三級丁酯（200 mg, 0.28 mmol）在二氯甲烷（3 mL）中的混合物加入三氟乙酸 (1.88 ml, 25.4 mmol）並在 N_2 下於室溫下將混合物攪拌 0.5 小時。將混合物濃縮並通過逆相 HPLC 純化殘留物以提供呈白色固體的 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-胺（1.8 mg, 1%產率）。MS: m/z 實測值 620 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.80 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.95-2.90 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 12H).

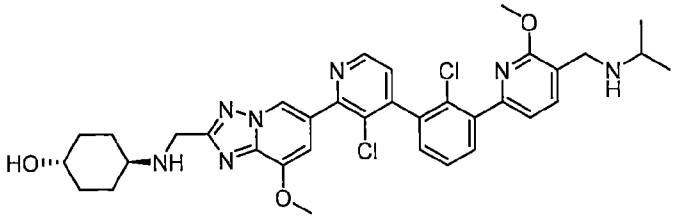
實施例 750: 2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基

吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇 (753)



【1673】 以類似於實施例 749 的方式，在步驟(g)中用 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇鹽酸鹽代替丙烷-2-胺鹽酸化物來製備 2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇。MS: m/z 實測值 674 $[M+H]^+$; 保留時間 = 2.79 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.80 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 4.18-4.08 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.18 (d, 6H).

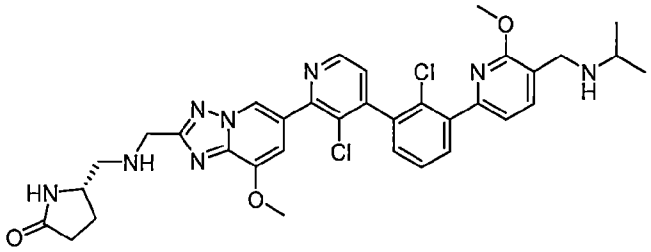
實施例 751: (1r,4r)-4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)環己醇 (758)



【1674】 以類似於實施例 749 的方式，在步驟(g)中用(1r,4r)-4-胺基環己烷-1-醇代替丙烷-2-胺鹽酸化物來製備(1r,4r)-4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)環己醇。MS: m/z

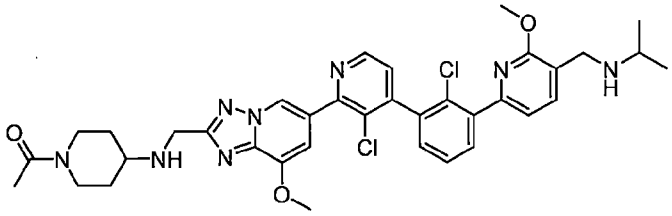
實測值 676 $[M+H]^+$; 保留時間 = 2.76 min (方法 A). ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.80 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.16-3.15 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 4H), 1.34-1.24 (m, 10H).

實施例 752: (S)-5-((((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮 (764)



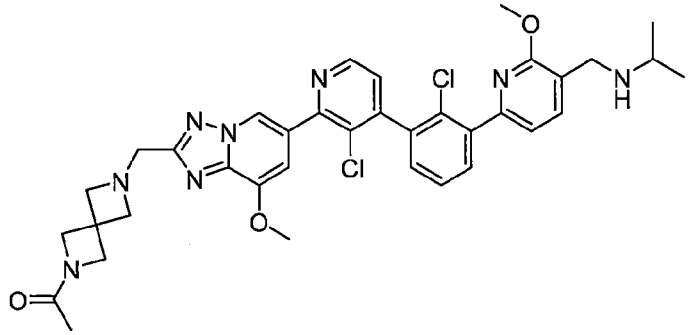
【1675】 以類似於實施例 749 的方式，在步驟(g)中用(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽代替丙烷-2-胺鹽酸化物來製備(S)-5-((((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。MS: m/z 實測值 675 $[M+H]^+$; 保留時間 = 2.71 min (方法 A). 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.68 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.99-3.94 (m, 5H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.26-2.09 (m, 3H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.29 (d, 6H).

實施例 753: 1-(4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (765)



【1676】 以類似於實施例 749 的方式，在步驟(g)中用 1-(4-胺基哌啶-1-基)乙烷-1-酮鹽酸鹽代替丙烷-2-胺鹽酸化物來製備 1-(4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。MS: m/z 實測值 703 $[M+H]^+$; 保留時間 = 2.78 min (方法 A). ^{1}NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.80 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 5H), 4.05 (s, 3H), 3.95-3.87 (m, 3H), 3.16-3.15 (m, 1H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H), 1.18 (d, 6H).

實施例 754: 1-(6-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (767)



【1677】 以類似於實施例 749 的方式，在步驟(g)中用 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮三氟乙酸酯鹽代替丙烷-2-胺鹽酸化物來製備 1-(6-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)

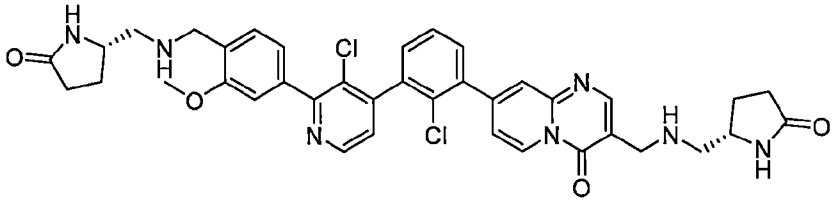
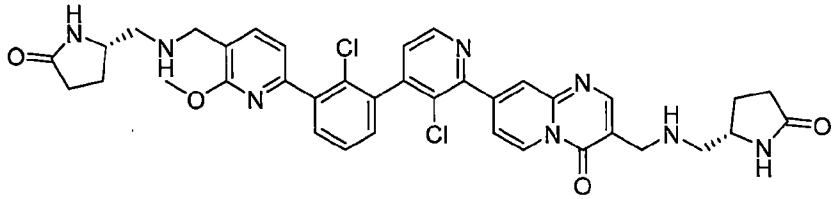
甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮。MS: m/z 實測值 701 $[M+H]^+$; 保留時間 = 2.75 min (方法 A). ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.75 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.61-3.56 (m, 4H), 2.95-2.90 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.17 (d, 6H).

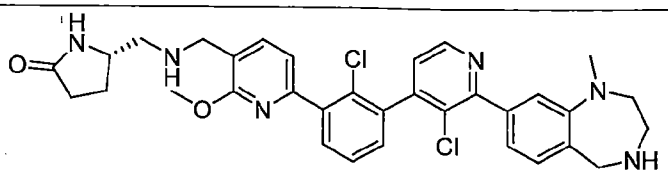
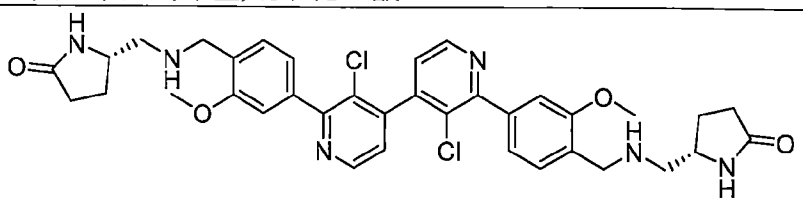
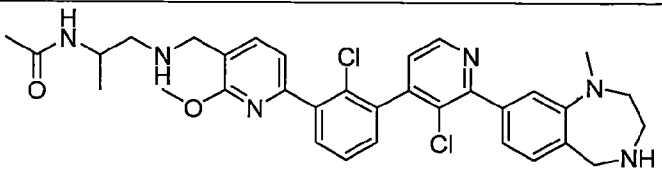
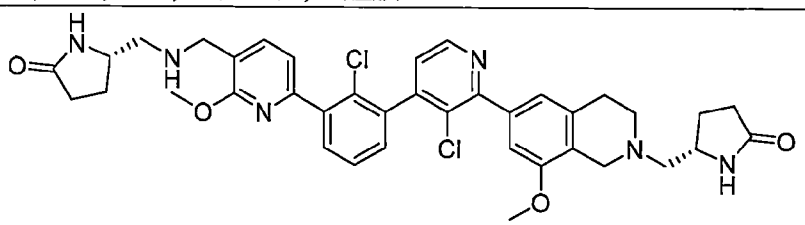
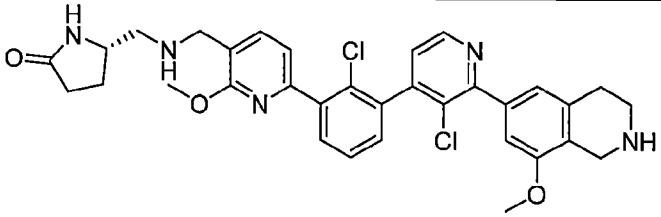
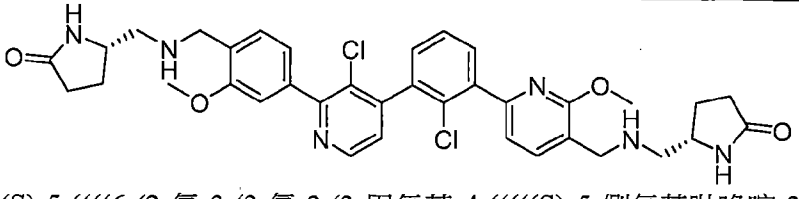
【1678】 可以根據本文其它部分中描述的合成路徑及/或鑒於本文其它部分所提供的教導而根據本領域技術人員已知的方法來製備化合物 **196-205**。

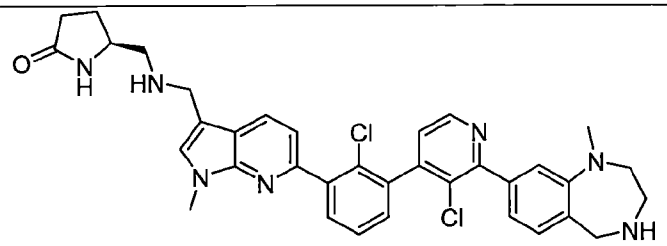
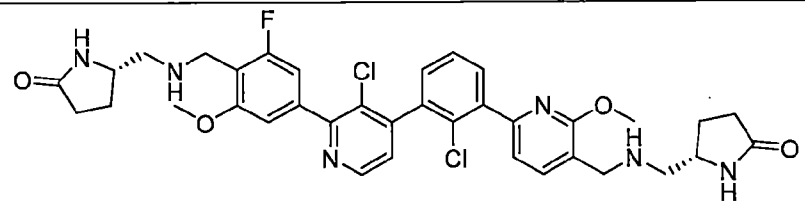
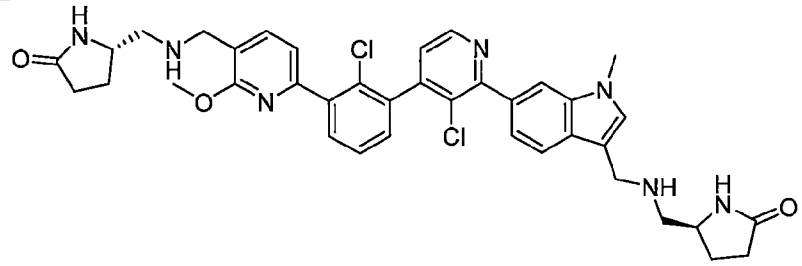
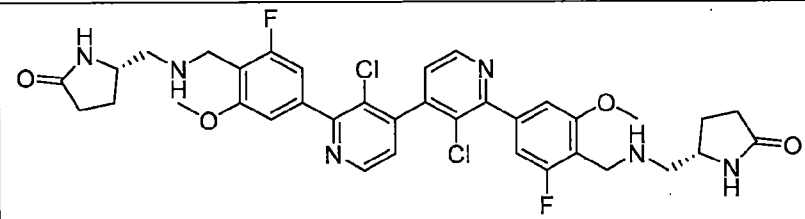
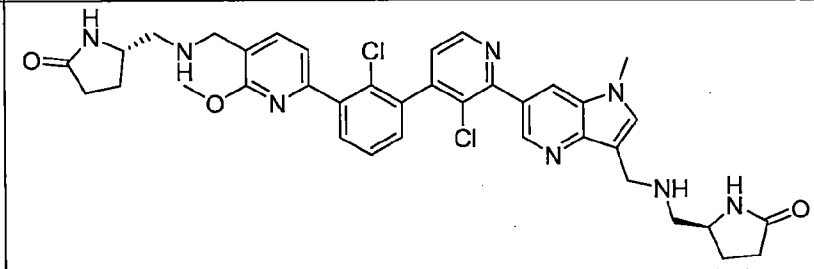
實施例 755: HTRF 測定

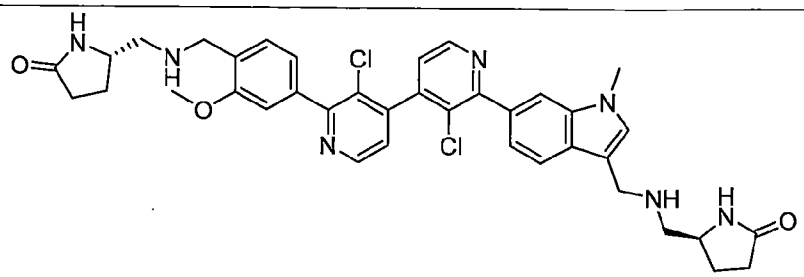
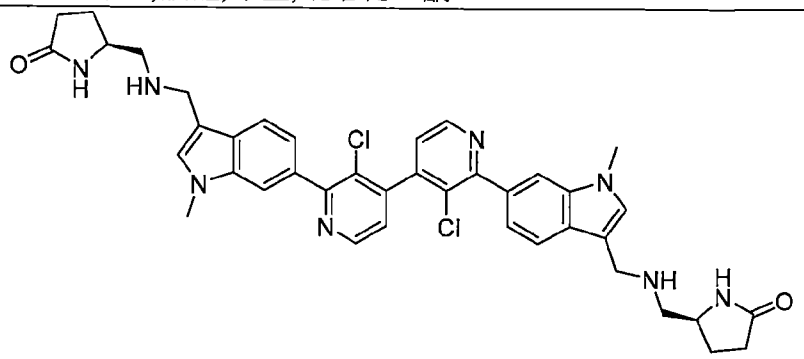
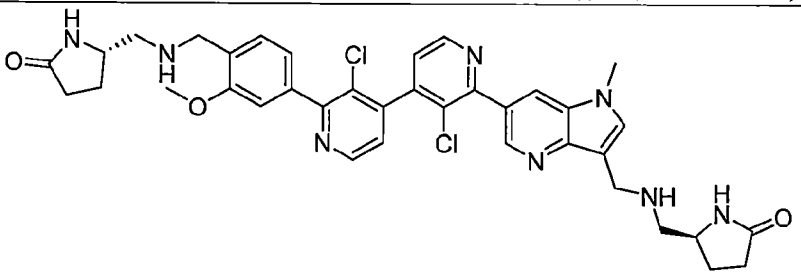
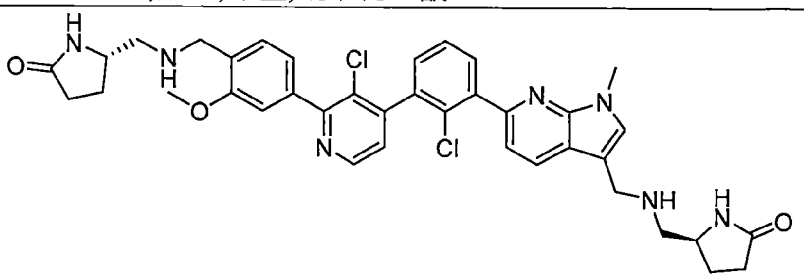
【1679】 製備 PD-L1 His 蛋白並以 6 nM 的終濃度將其添加到白色不透明 384 孔板（Corning 目錄#3824BC）中。將 PD-L1 小分子抑制劑從 1 μM 開始稀釋 3 倍，並且最終濃度為 0.00001 μM，並添加到孔中。以 6 nm 的終濃度添加 PD-1 Fc 蛋白。將 PD-L1 His 蛋白、PD-L1 小分子抑制劑、和 PD1 Fc 蛋白按此順序加入孔中，其中每一個 5 μl 體積，並在室溫下孵育 15 分鐘。分別以 6.7 nM 和 0.35 nM 來混合 PAb 抗人 IgG-XL665（Cisbio, 目錄#61HFCXLA）和 Mab 抗 6HIS 鋱穴狀化合物金（Tb cryptate Gold）（Cisbio, 目錄#61HI2TLA），並將總體積為 5 μL 的混合物添加到孔中並在室溫下孵育過夜。使用 PerkinElmer Envision 讀板器讀取板並使用 Prism 6 軟件分析數據。結果如表 1 所示。

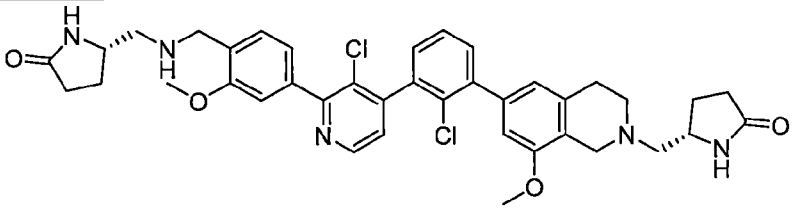
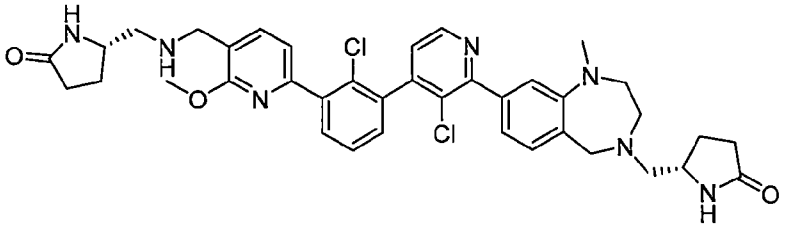
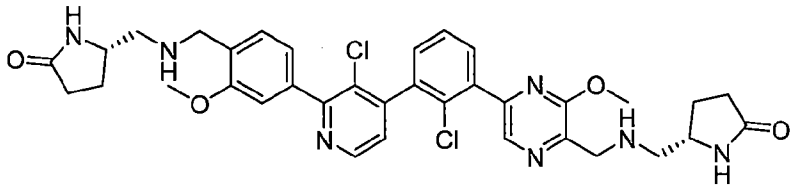
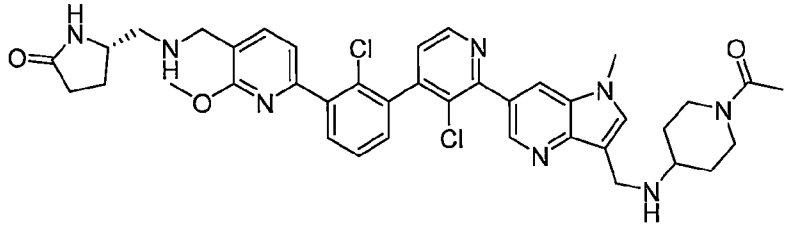
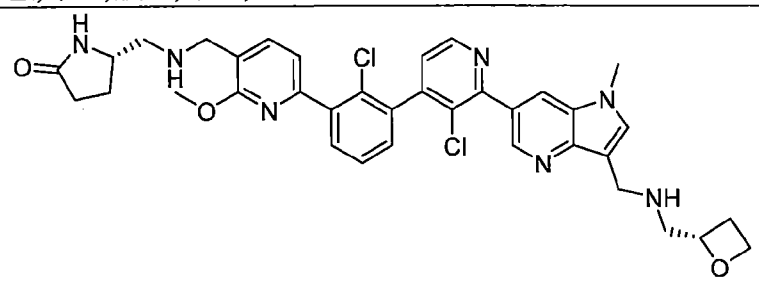
表 1.

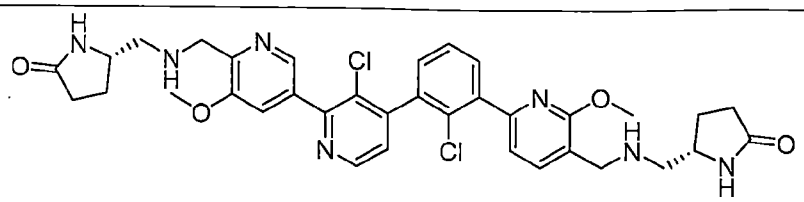
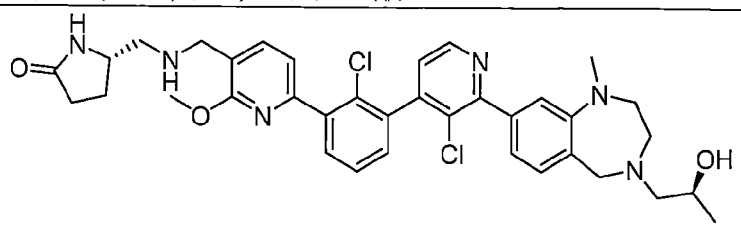
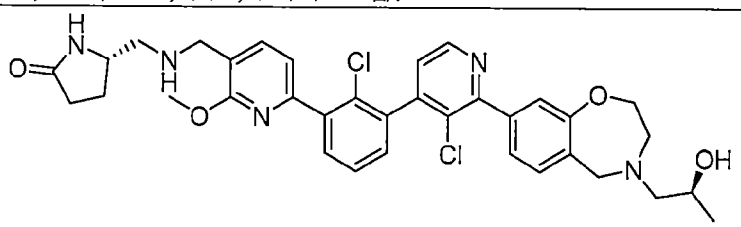
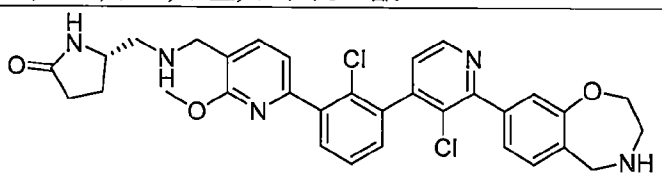
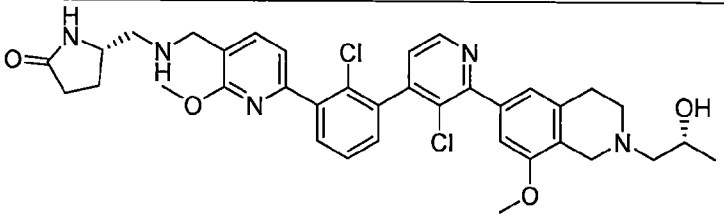
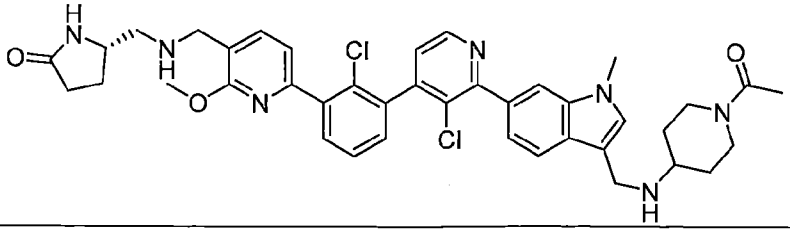
化合物編號	化合物	PD-L1 HTRF IC_{50} (μM)
1	 8-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮	0.0002
2	 8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮	0.00004

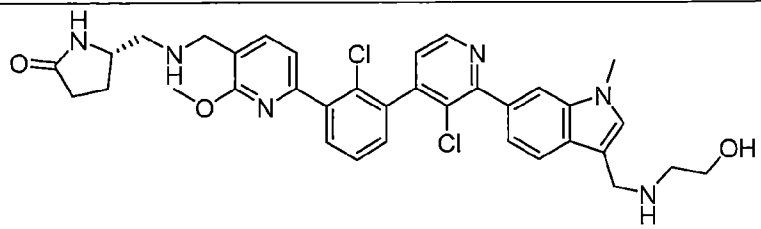
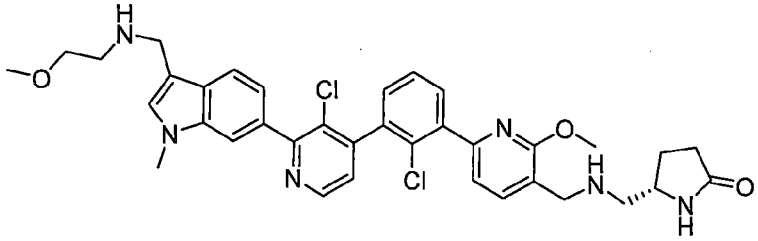
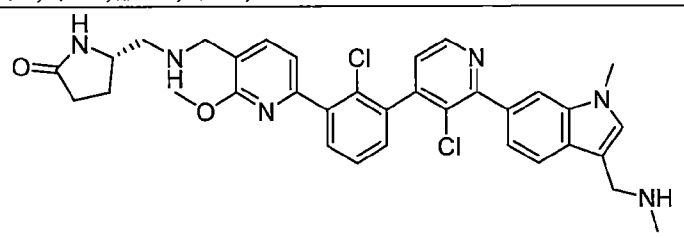
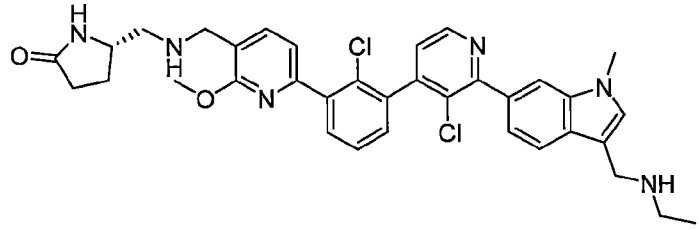
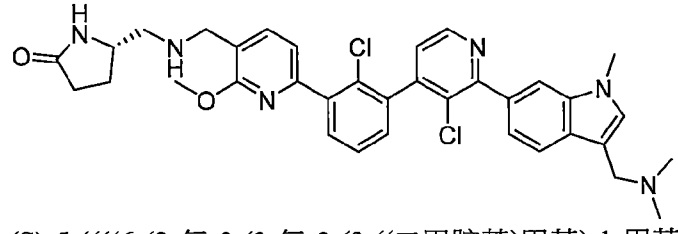
3	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0014
4	 (5S,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)	0.0083
5	 N-(1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-基)乙醯胺	0.00004
6	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0006
7	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0021
8	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0001

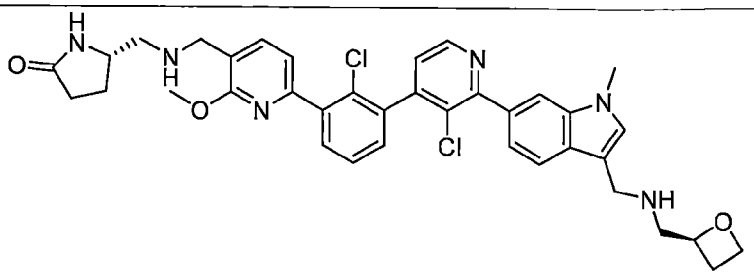
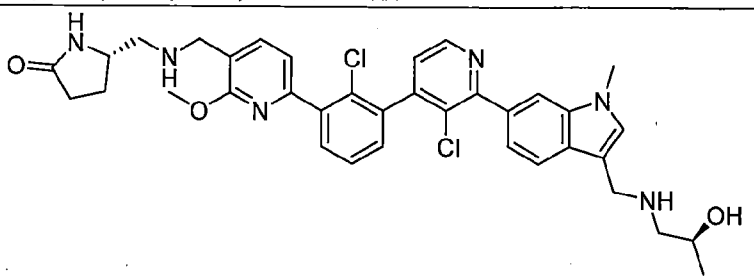
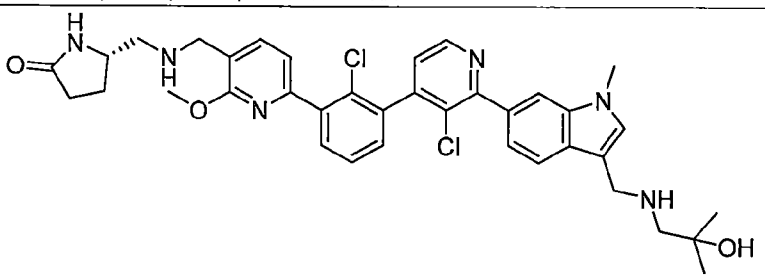
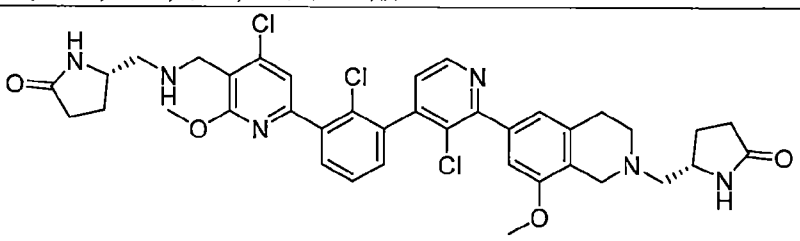
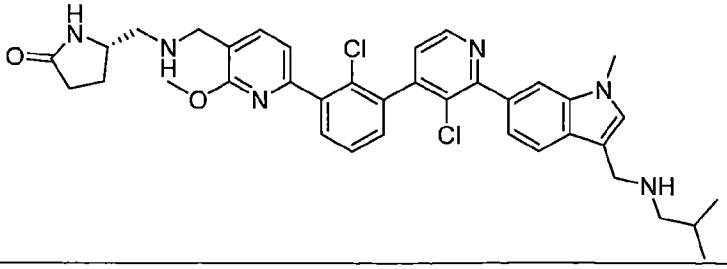
9	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0155
10	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0001
11	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0282
12	 (5S,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)	0.0001
13	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0001

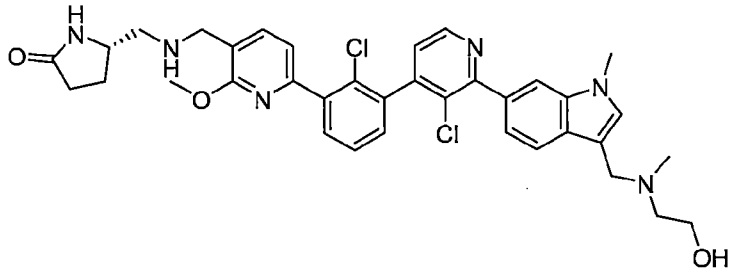
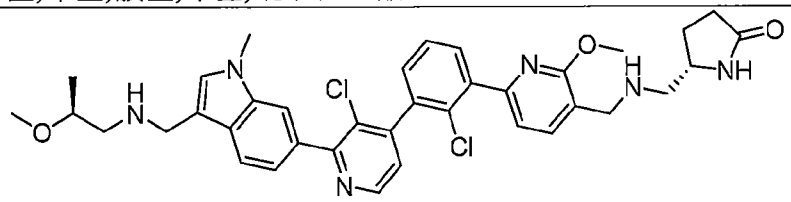
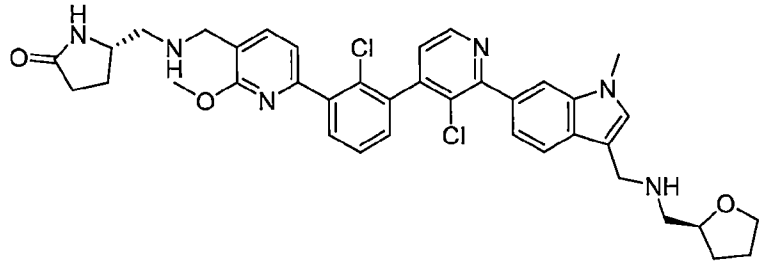
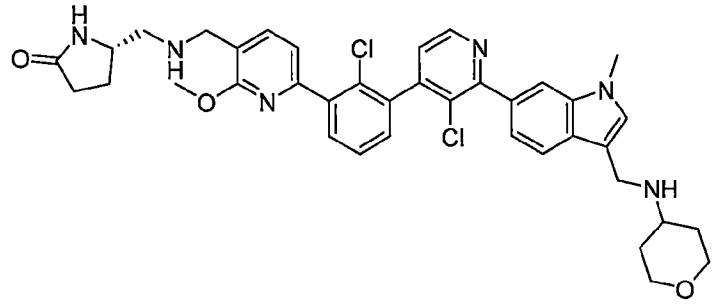
14	 (S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0006
15	 (5S,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(1-甲基-1H-吲哚-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)	0.1075
16	 (S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0010
17	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0024

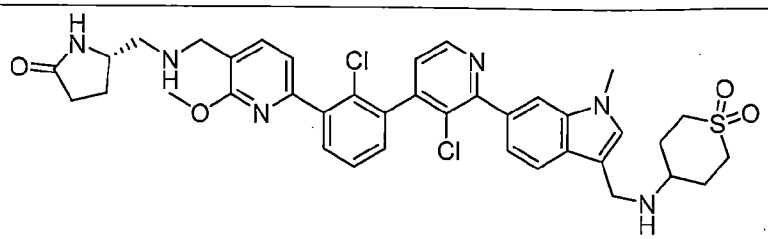
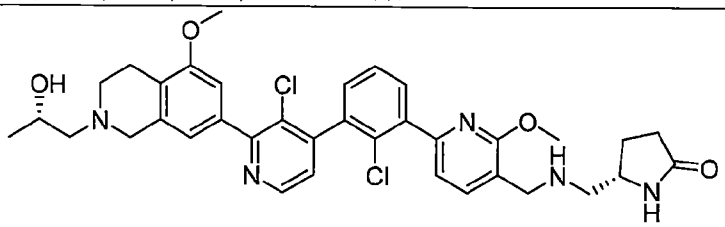
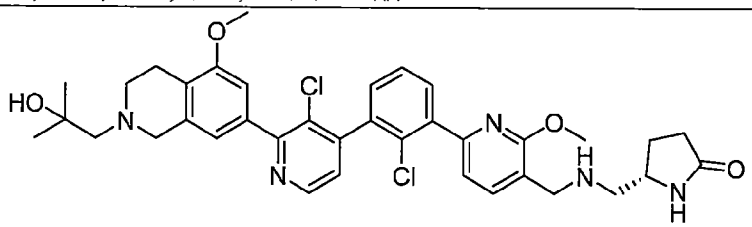
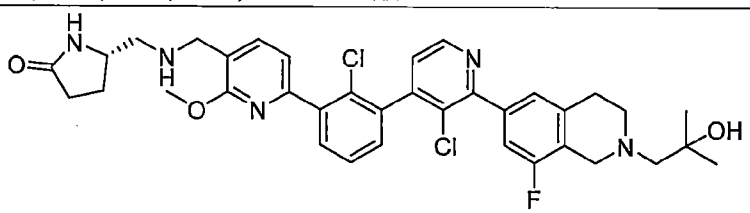
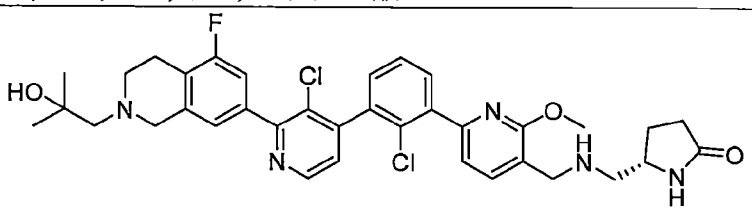
18	 (S)-5-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0398
19	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0002
20	 (S)-5-((((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡咔-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0001
21	 (S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0001
22	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0003

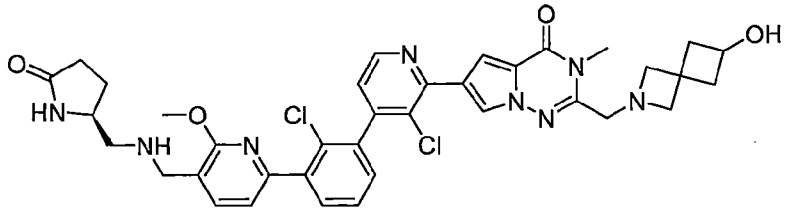
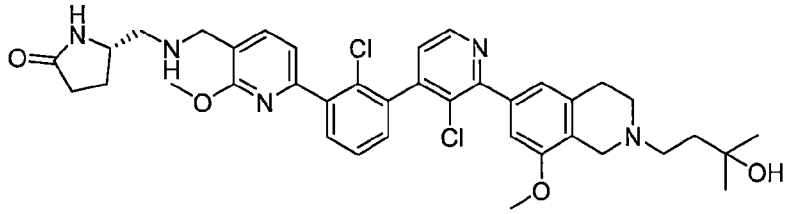
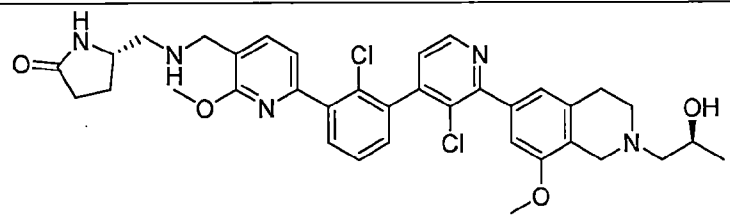
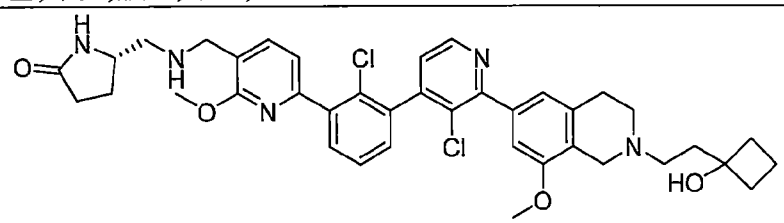
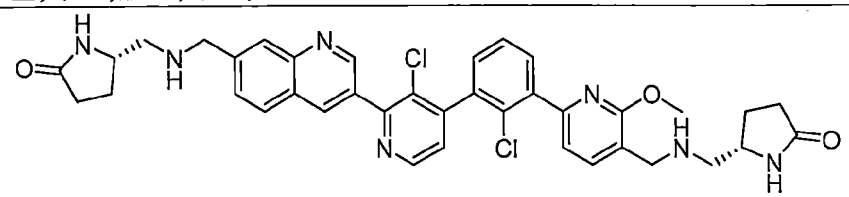
23	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0001
24	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0008
25	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0005
26	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0002
27	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0001
28		0.0012

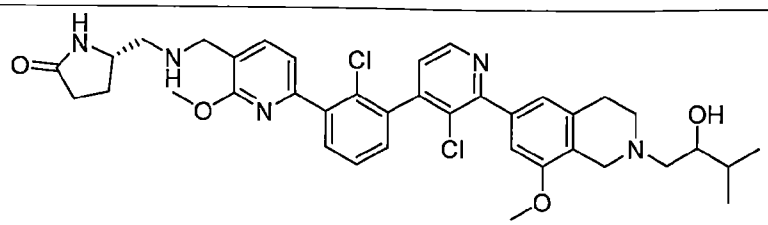
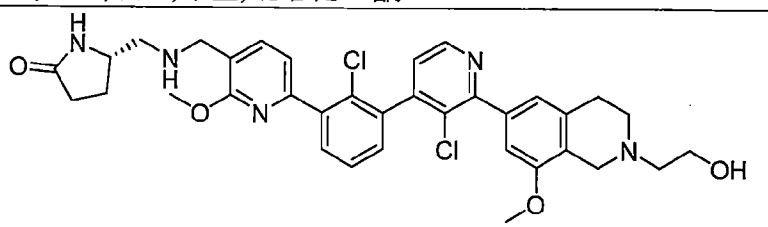
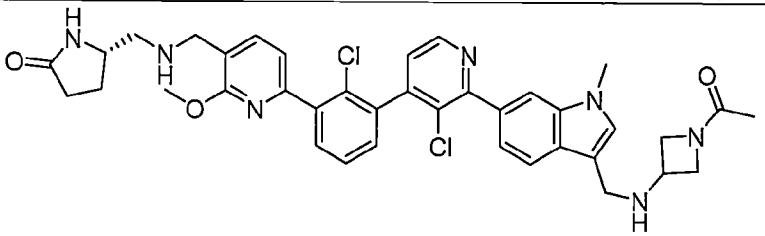
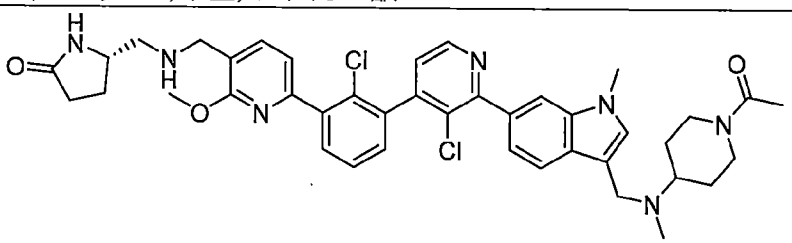
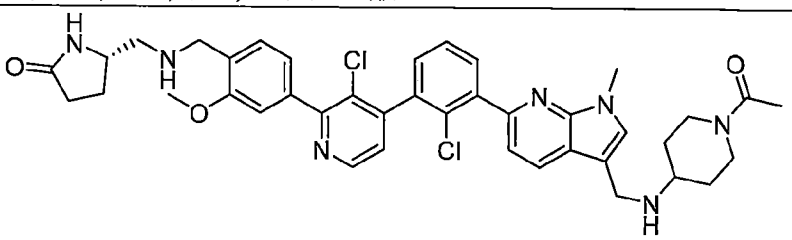
	(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	
29	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0011
30	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0154
31	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0003
32	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((乙胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0007
33	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((二甲胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0004

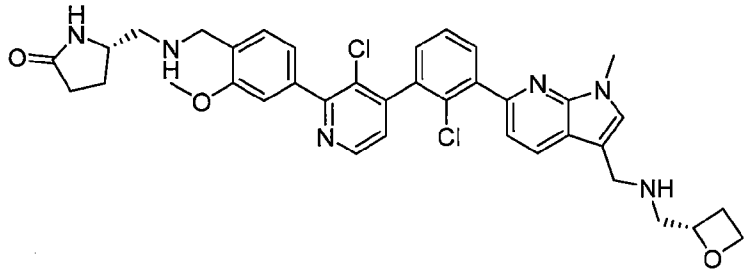
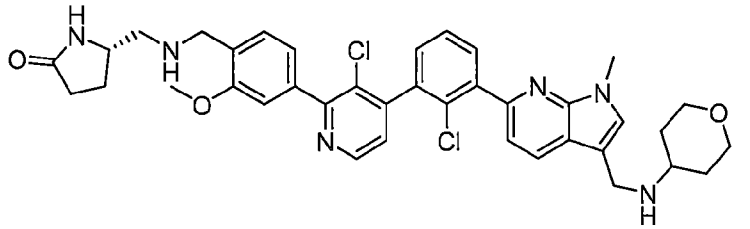
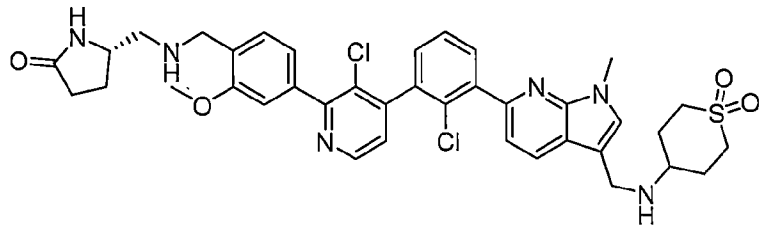
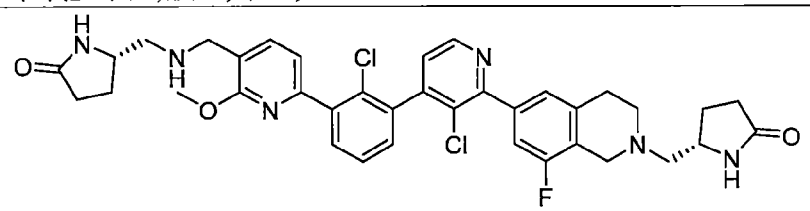
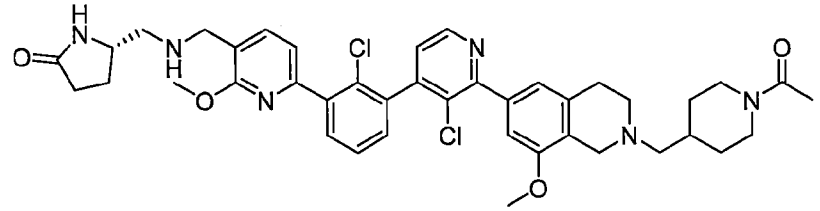
34	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0721
35	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0011
36	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0034
37	 (S)-5-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0071
38		0.1163

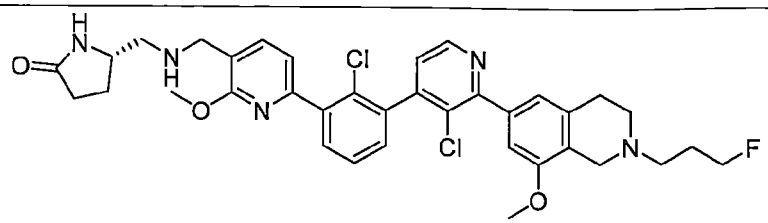
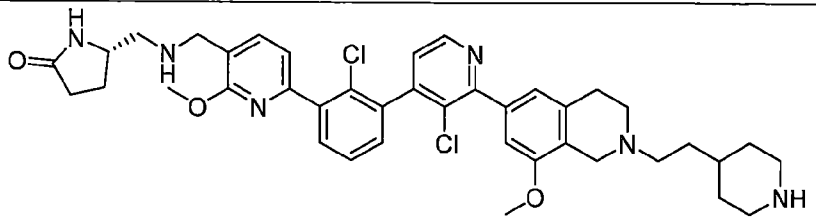
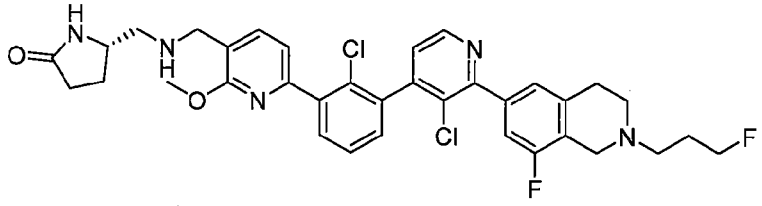
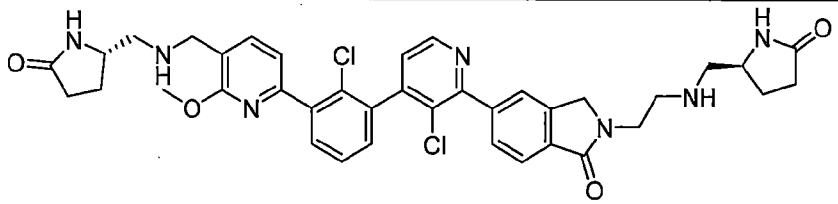
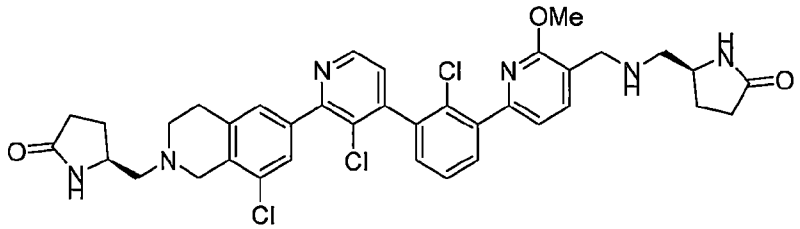
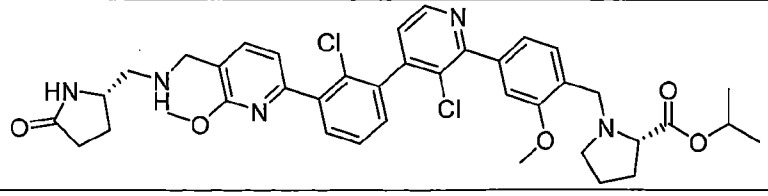
	(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((異丁基胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	
39	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0010
40	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-甲氧基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0103
41	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0339
42	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0001

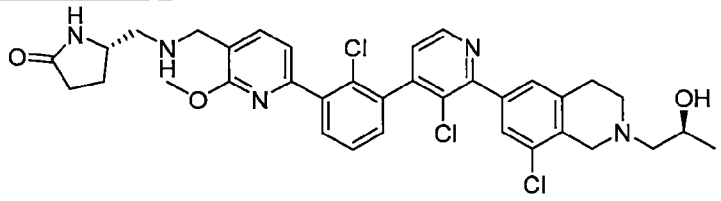
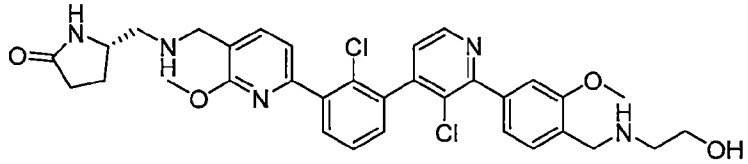
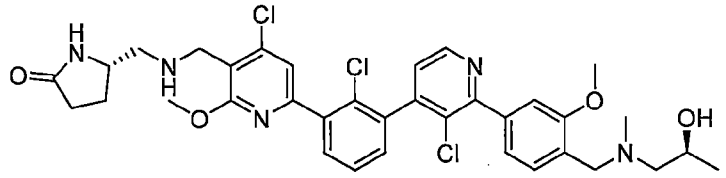
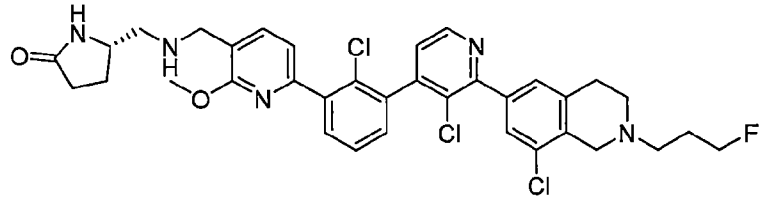
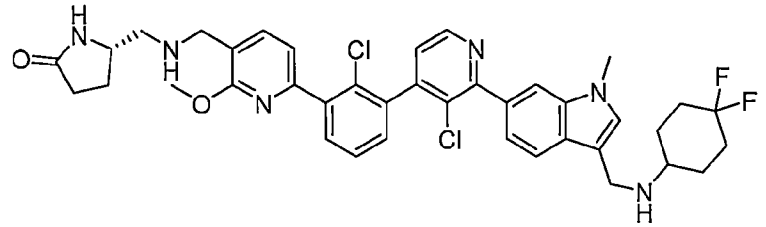
43	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0002
44	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0002
45	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0216
46	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0080
47	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0156

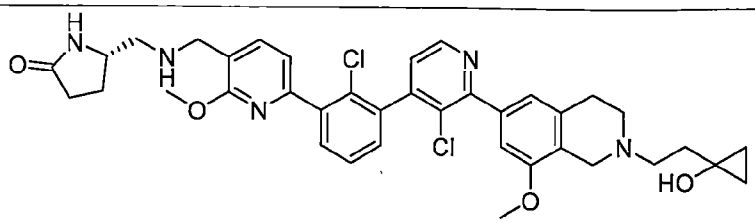
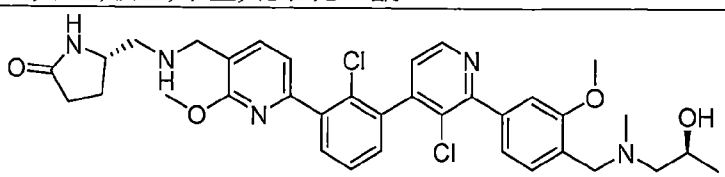
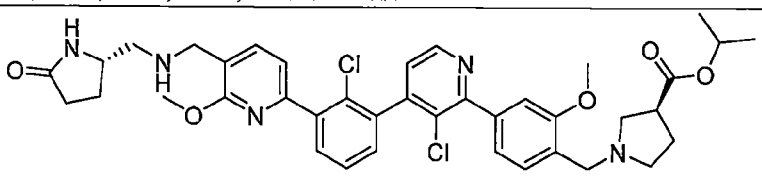
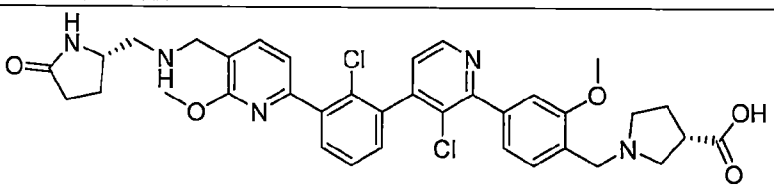
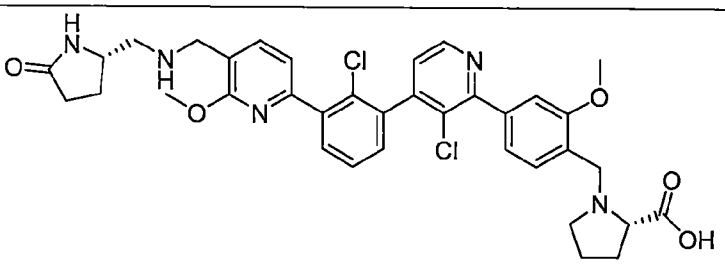
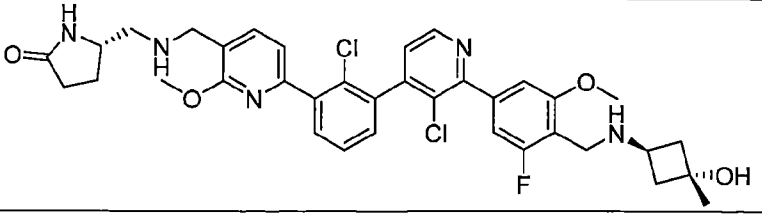
48	 (S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮	0.00004
49	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0005
50	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0002
51	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丁基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0005
52	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(7-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-3-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0002

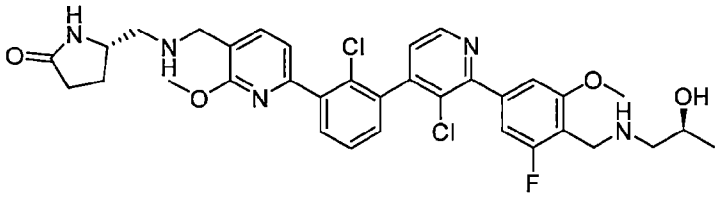
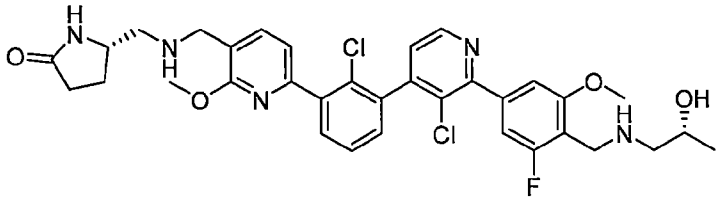
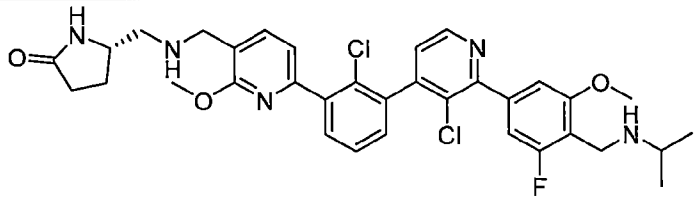
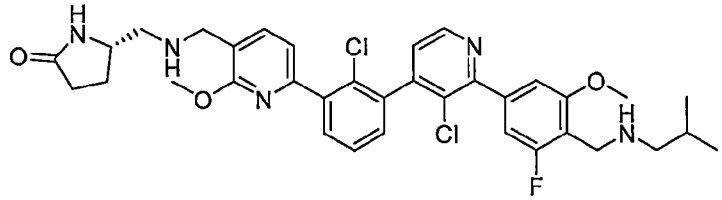
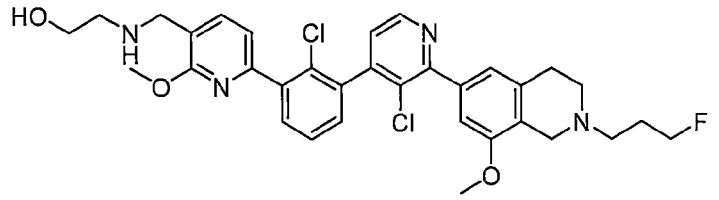
53	 (5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0003
54	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0001
55	 (S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0049
56	 (S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.004
57	 (S)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0007

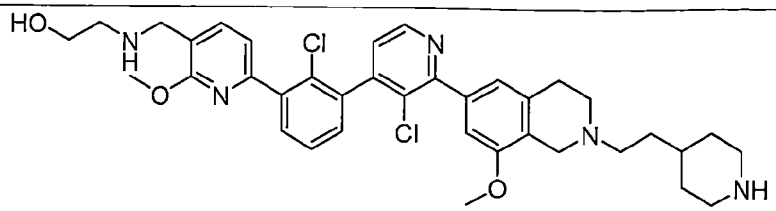
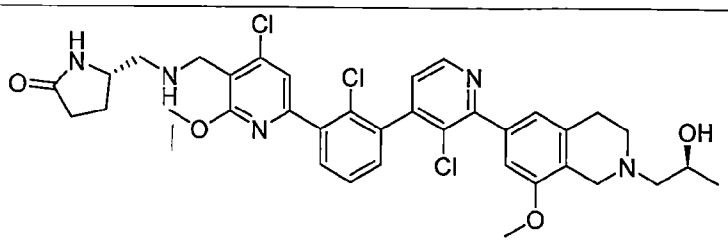
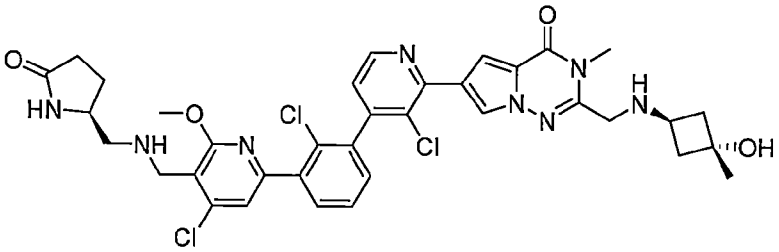
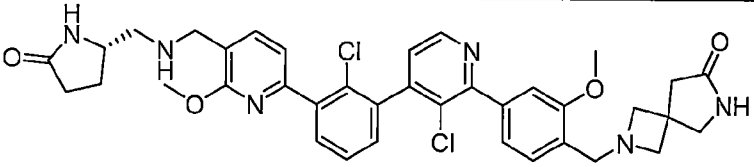
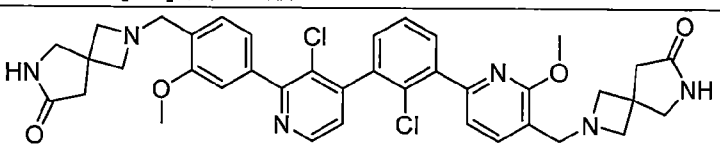
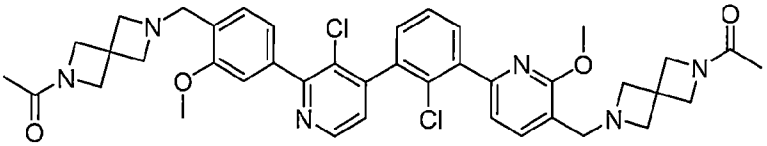
58	 (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0013
59	 (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0008
60	 (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0034
61	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0011
62	 (S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0008

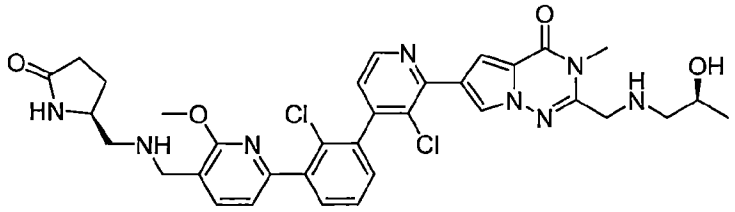
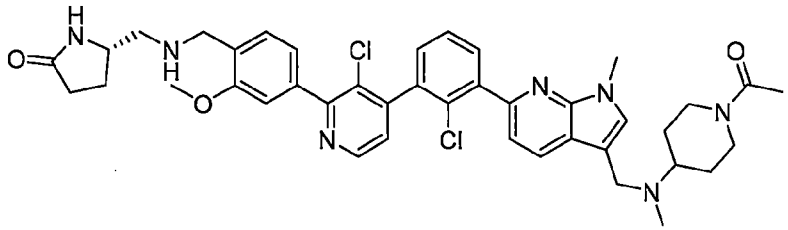
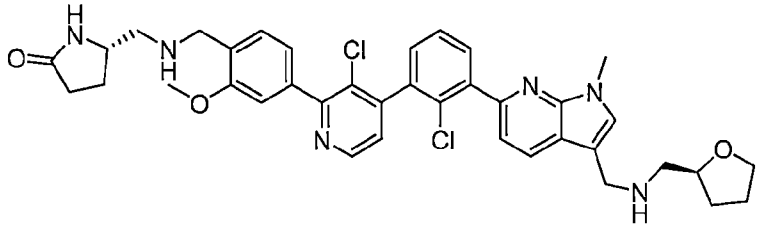
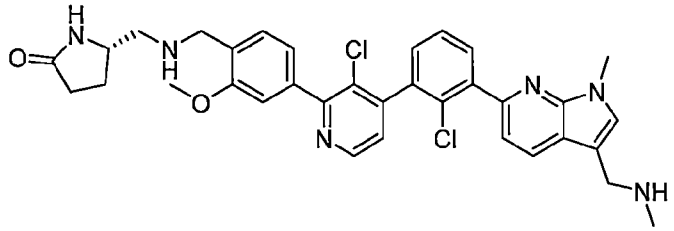
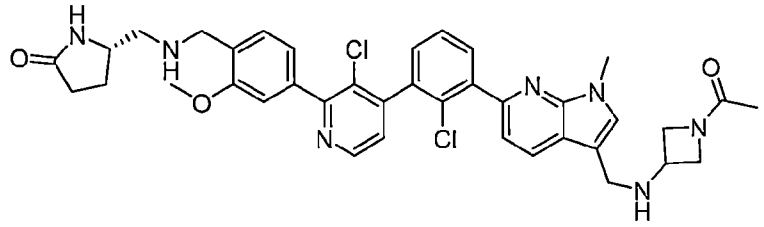
63	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0011
64	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0013
65	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.006
66	 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮	0.0006
67	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0008
68		0.008

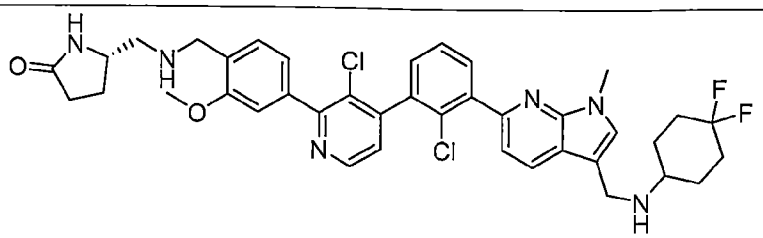
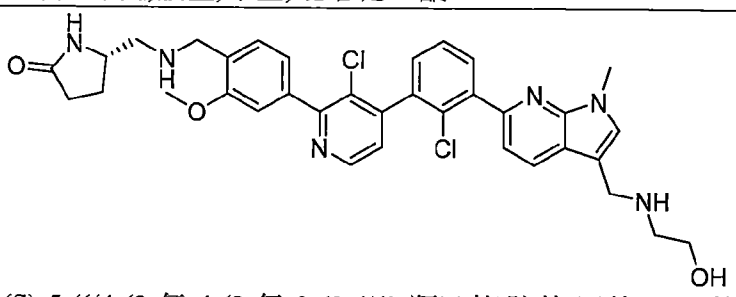
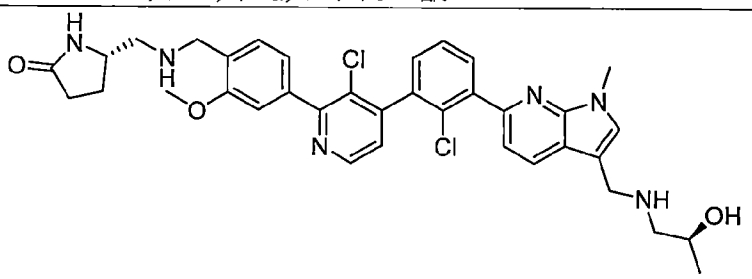
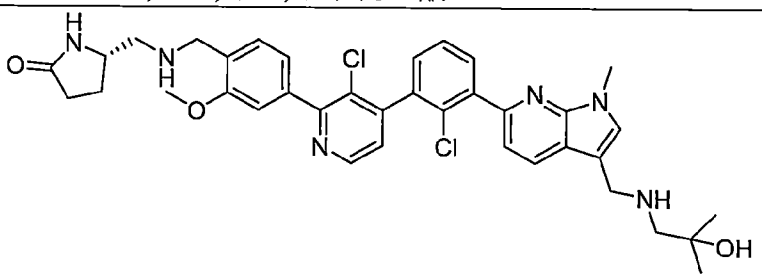
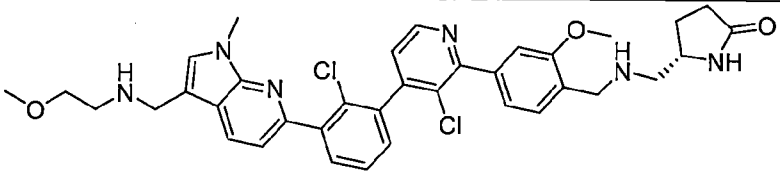
	(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-脯胺酸異丙酯	
69	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((S)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0007
70	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0007
71	 (S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0008
72	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.003
73	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0009

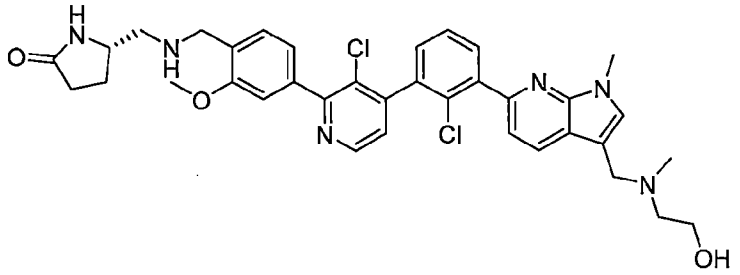
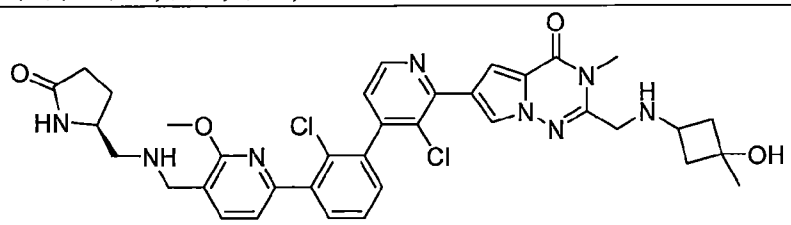
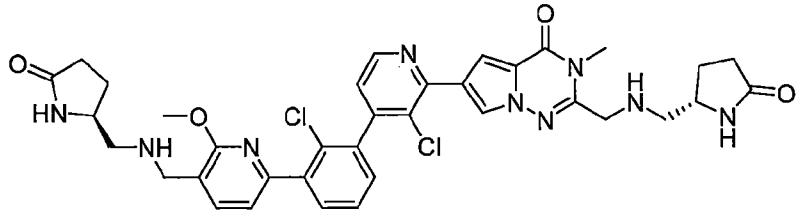
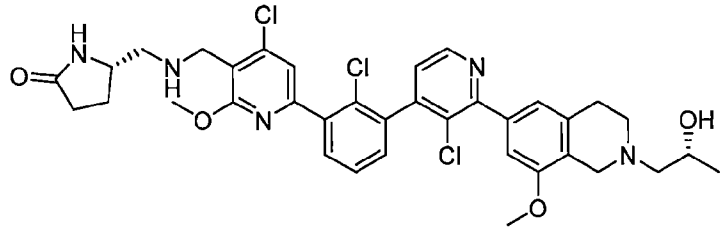
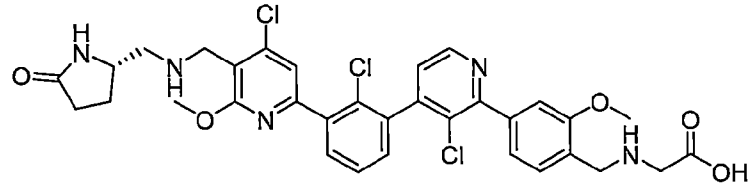
74	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0008
75	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0008
76	 (S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯	0.0025
77	 (S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸	0.0002
78	 (4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-脯胺酸	0.0002
79		0.0009

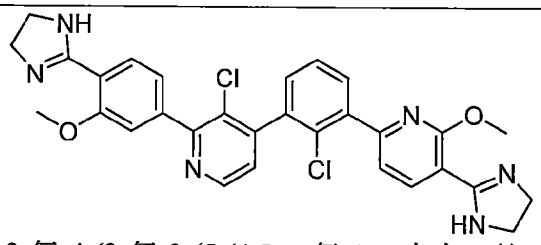
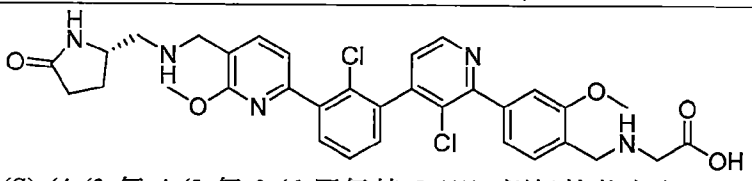
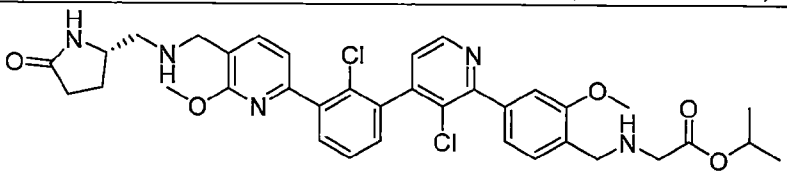
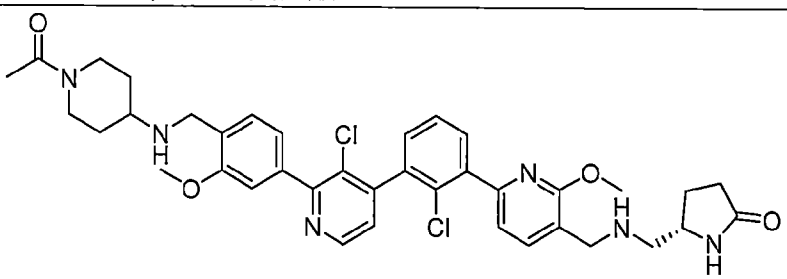
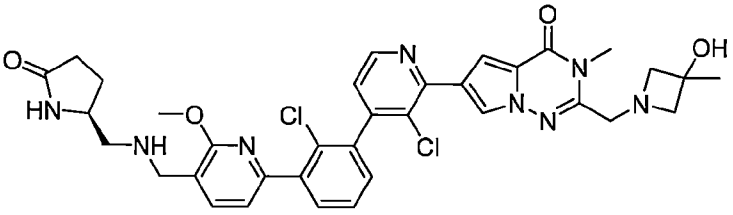
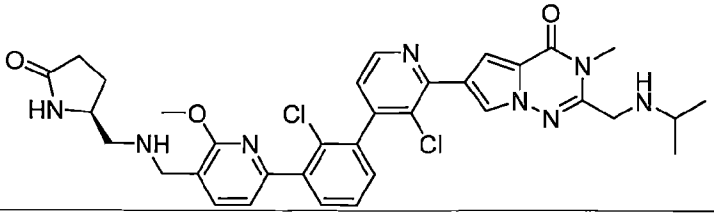
	(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	
80	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0008
81	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0008
82	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丙基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.001
83	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丁基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.004
84	 2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇	0.0017

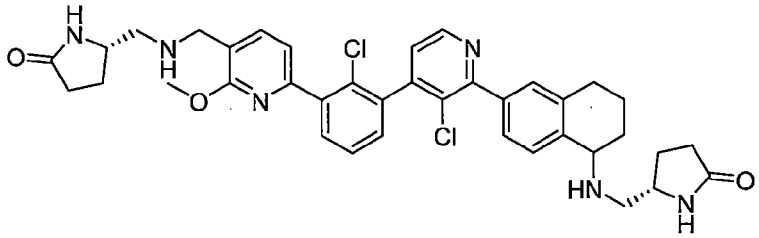
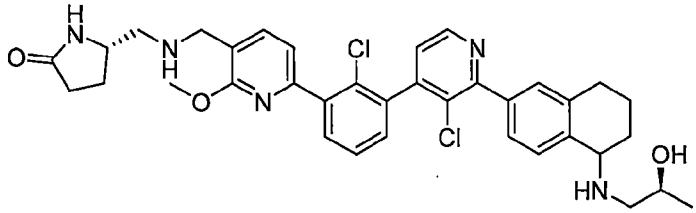
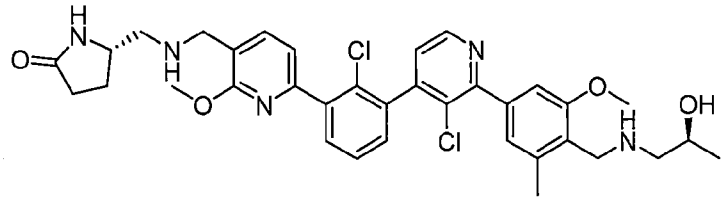
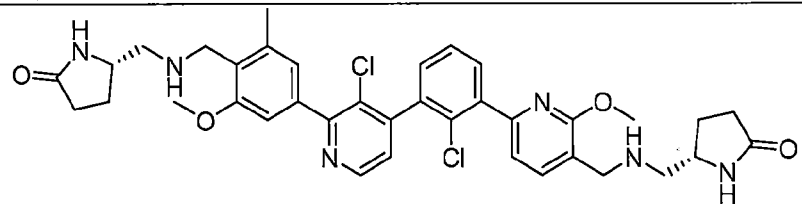
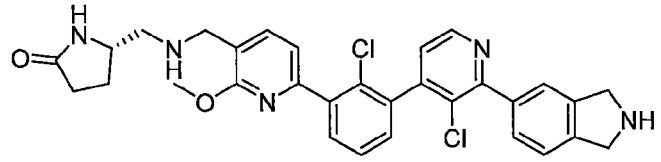
85	 2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇	0.0018
86	 (S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0004
87	 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4(3H)-酮	0.003
88	 (S)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.0007
89	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.0005
90	 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-	0.0007

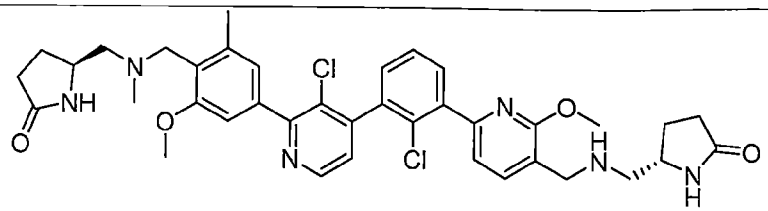
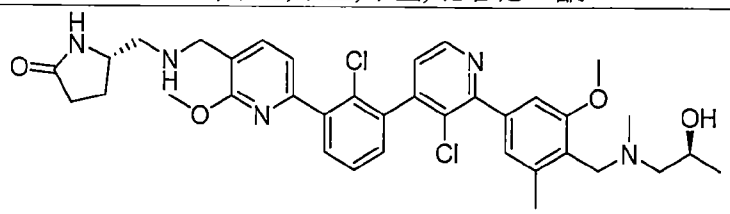
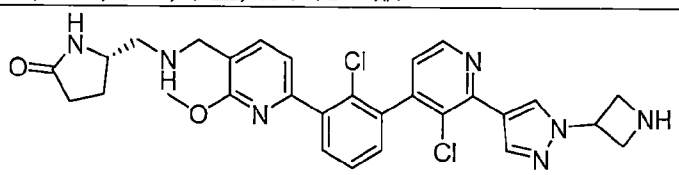
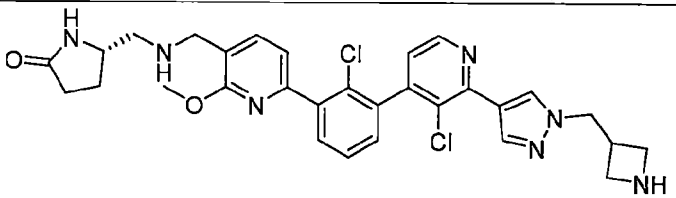
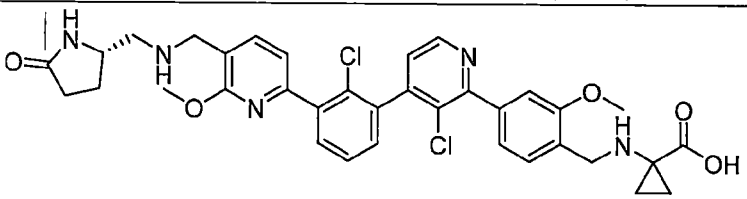
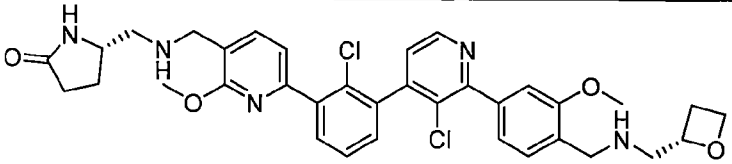
	甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	
91	 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮	0.0044
92	 (S)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0006
93	 (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0008
94	 (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0005
95	 (S)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0006

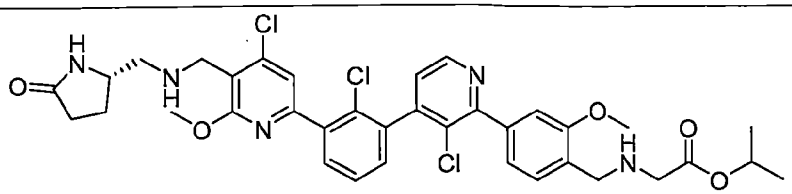
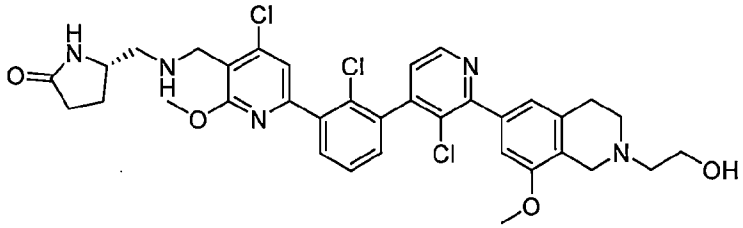
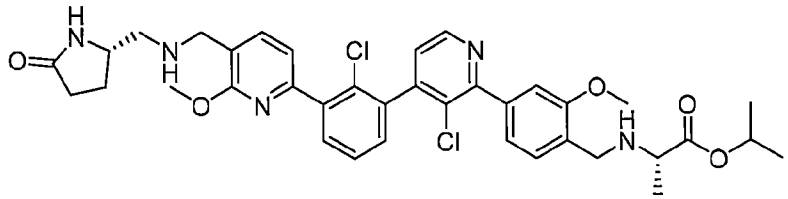
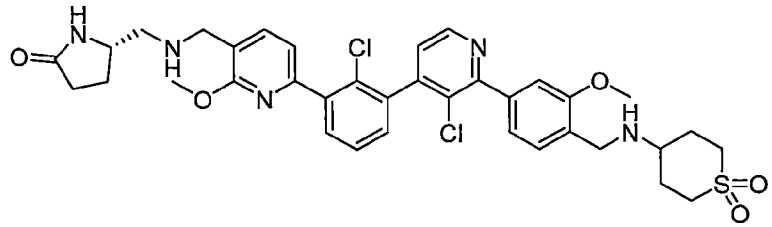
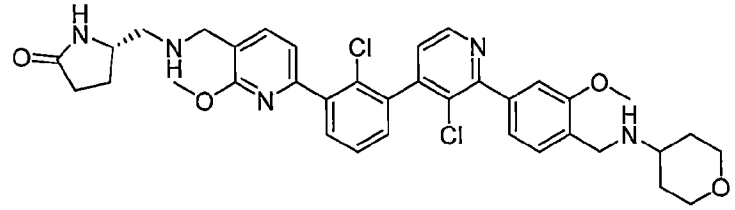
96	 (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0006
97	 (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0005
98	 (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0007
99	 (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0007
100	 (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-	0.0009

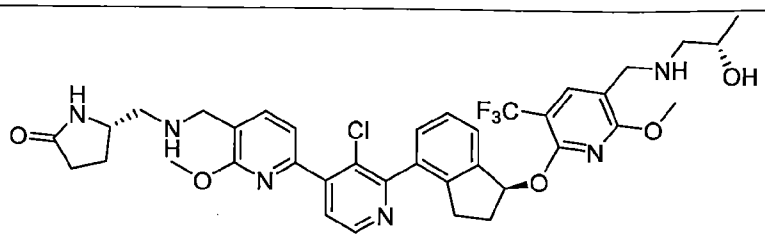
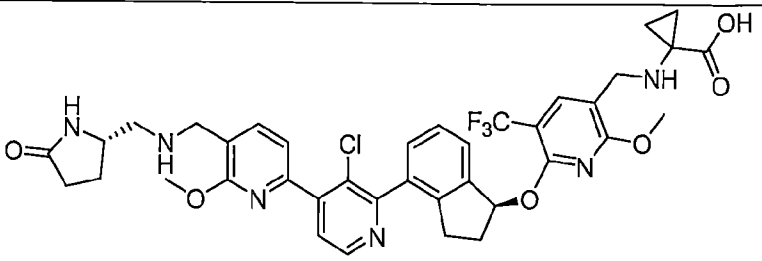
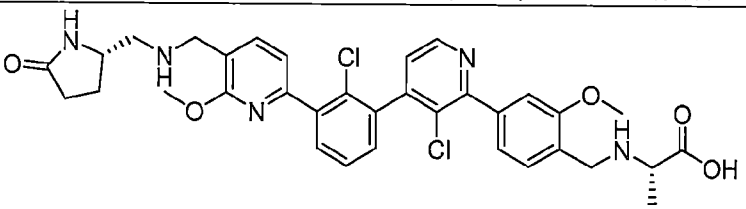
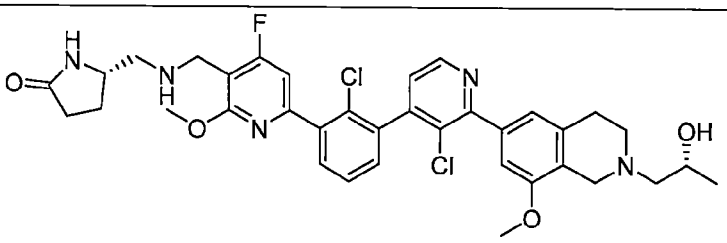
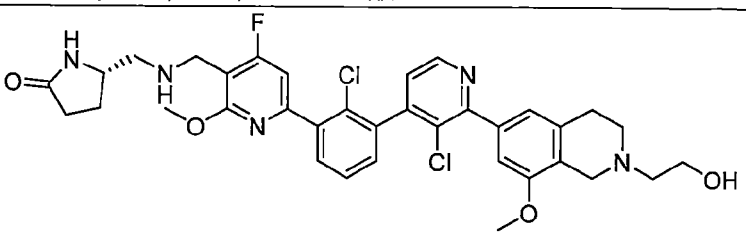
	甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	
101	 (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0005
102	 (S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4(3H)-酮	0.0006
103	 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4(3H)-酮	0.0007
104	 (S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0007
105	 (S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸	0.0002

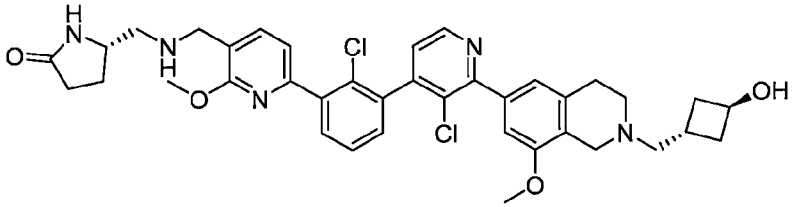
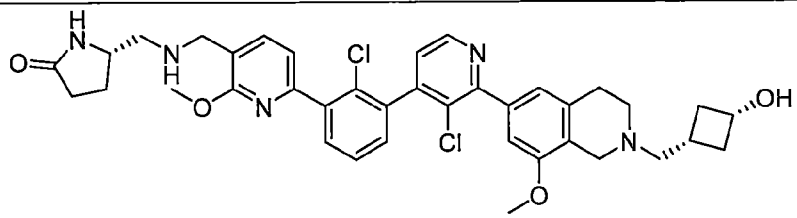
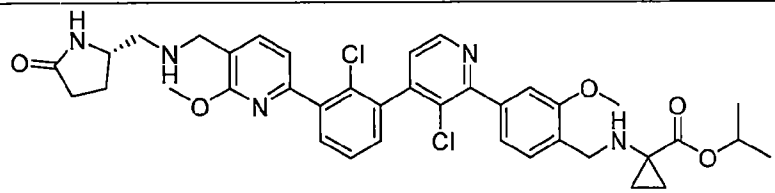
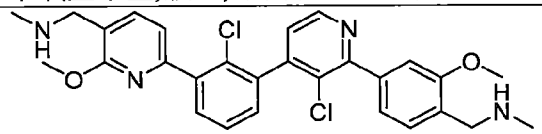
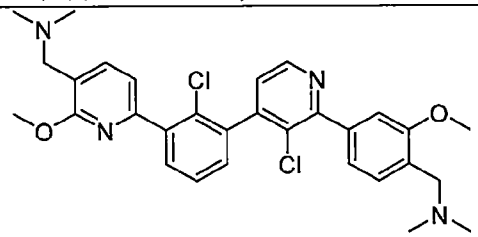
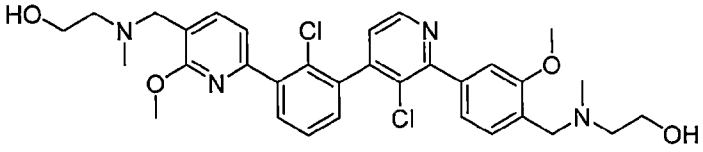
106	 3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶	0.0014
107	 (S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸	0.0004
108	 (S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸異丙酯	0.0027
109	 (S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0002
110	 (S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-4(3H)-酮	0.0009
111		0.0022

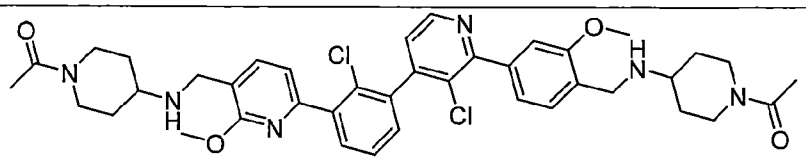
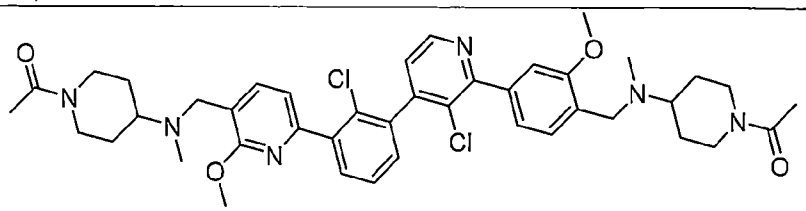
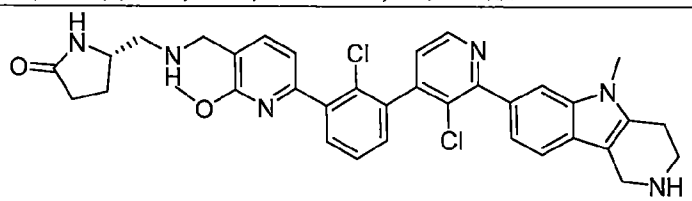
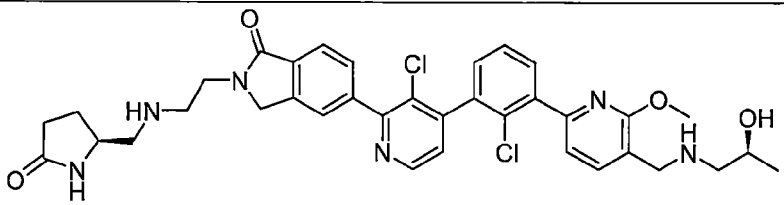
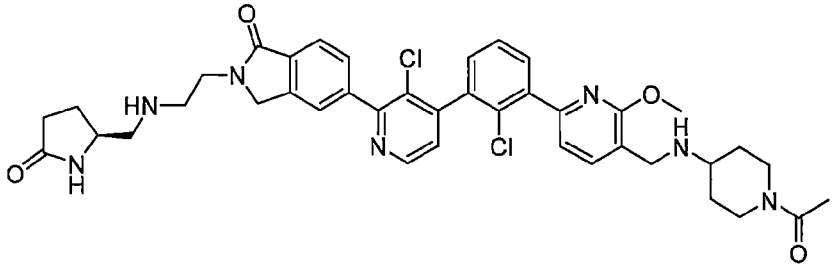
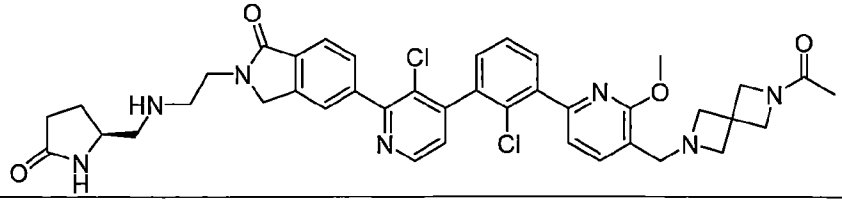
	(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((異丙基胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4(3H)-酮	
112	 (5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.001
113	 (5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-(((S)-2-羥丙基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0007
114	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0009
115	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0011
116	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0009

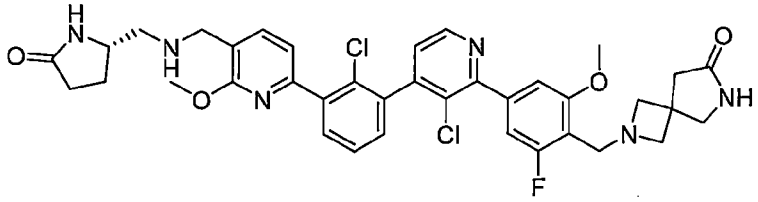
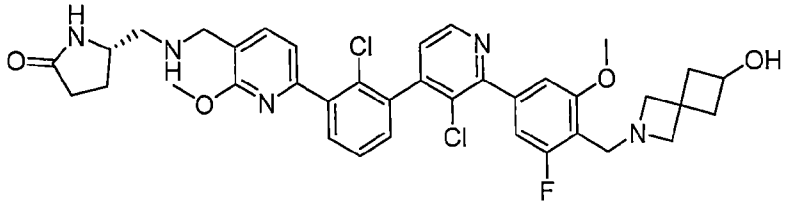
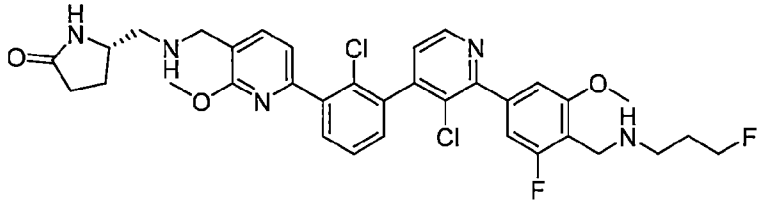
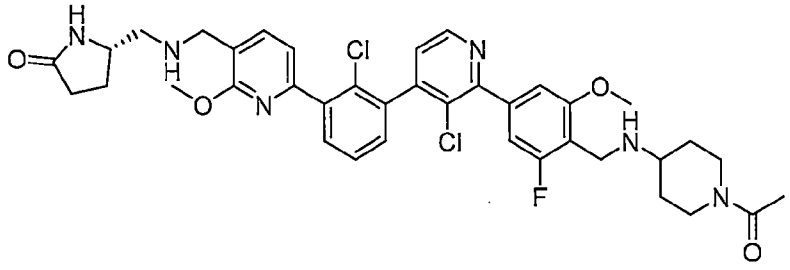
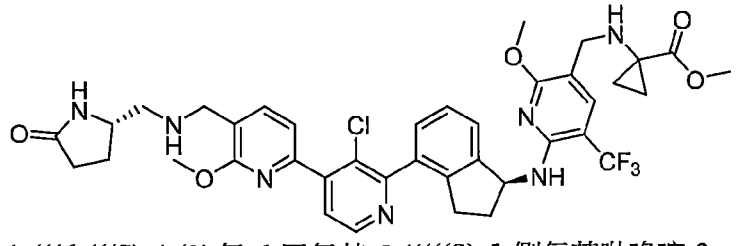
117	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0013
118	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0016
119	 (S)-5-((((6-(3-(2-(1-(四氫吖唉-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.002340
120	 (S)-5-((((6-(3-(2-(1-(四氫吖唉-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.003270
121	 (S)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸	0.000310
122	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000840

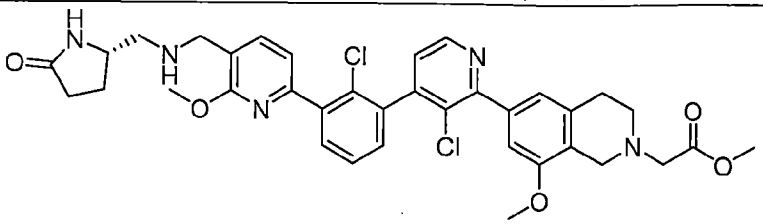
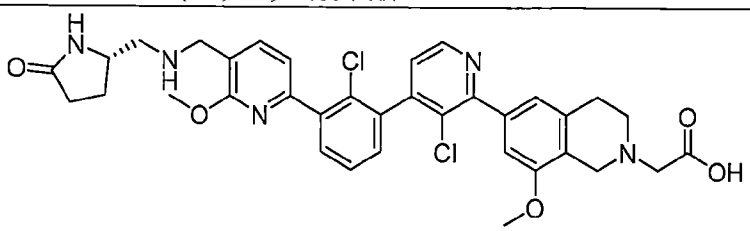
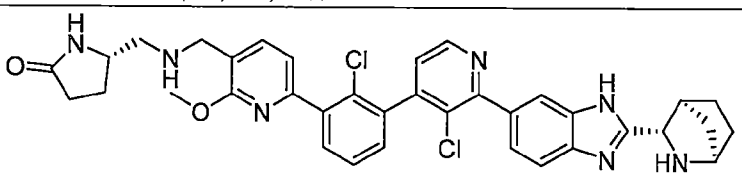
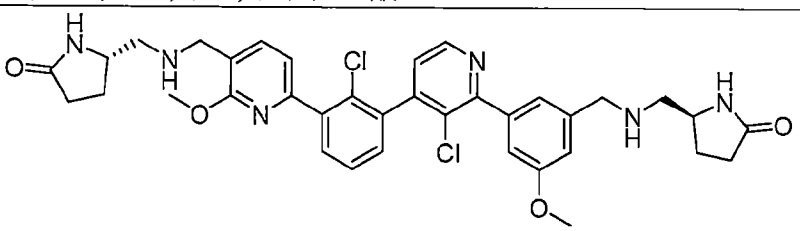
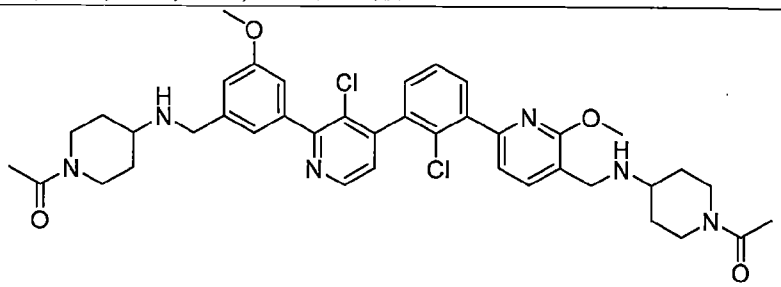
123	 (S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸異丙酯	0.002990
124	 (S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000490
125	 (4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸異丙酯	0.003810
126	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000650
127	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000460

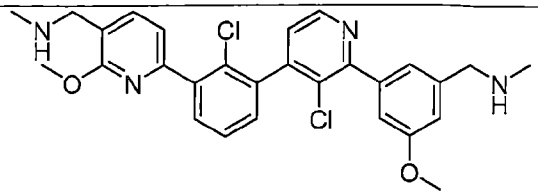
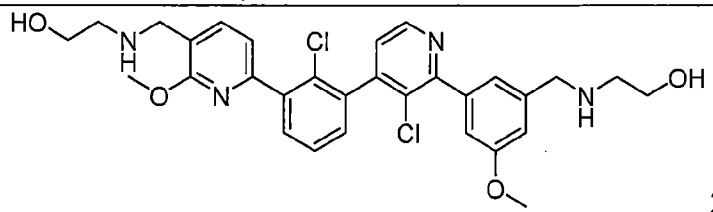
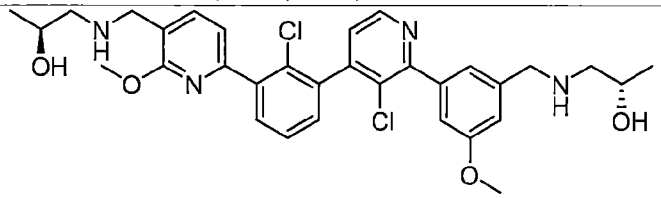
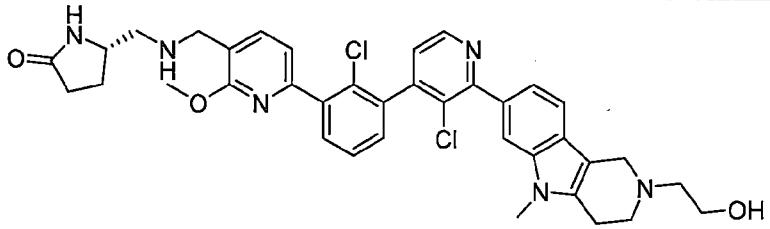
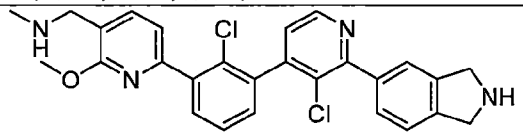
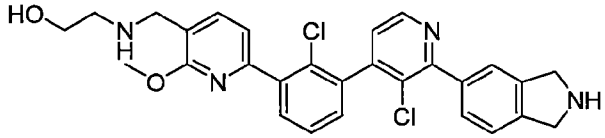
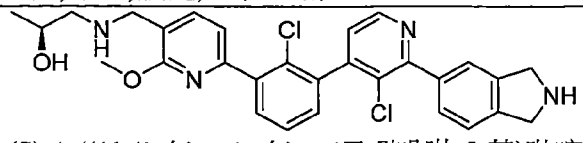
128	 (S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000542
129	 1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸	0.000305
130	 (4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸	0.000209
131	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000662
132	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000408

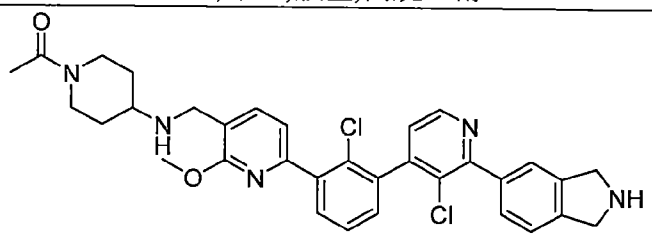
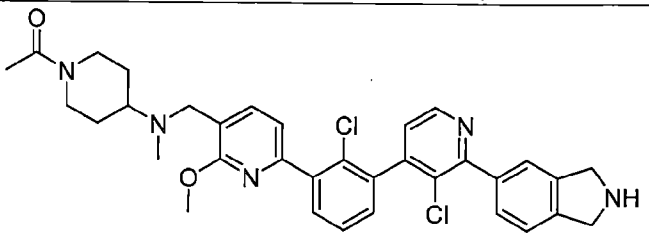
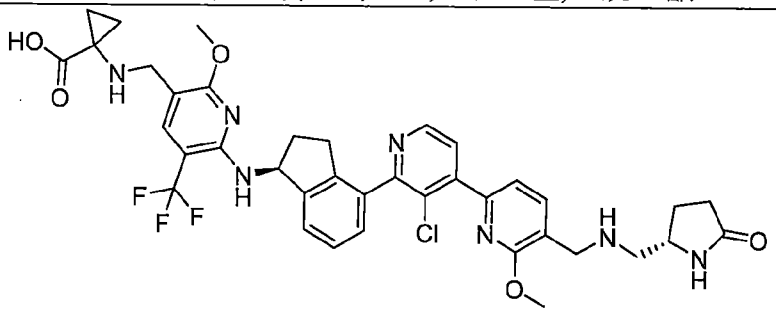
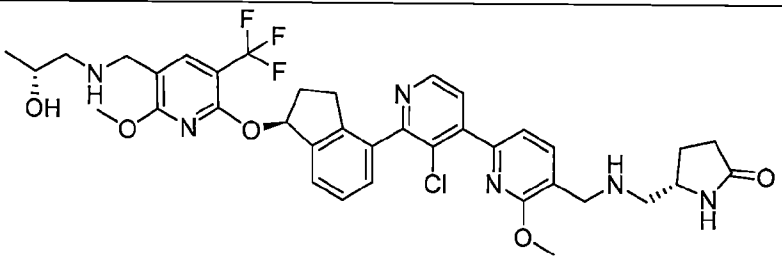
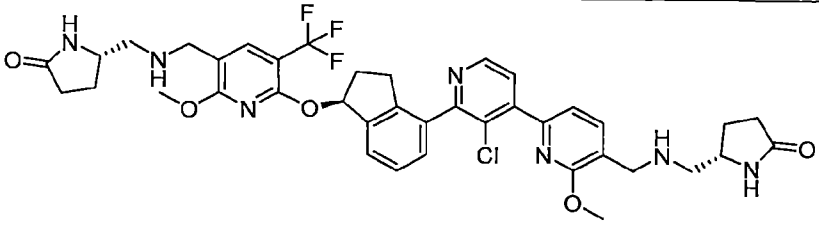
133	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1r,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000459
134	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1s,3s)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000426
135	 (S)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸異丙酯	0.031170
136	 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2 甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺	0.000708
137	 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((二甲胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺	0.001074
138	 2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)乙烷-1-醇	0.000720

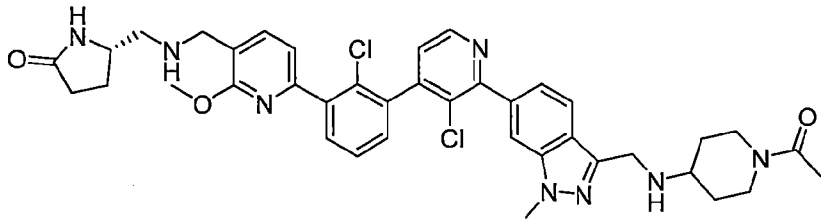
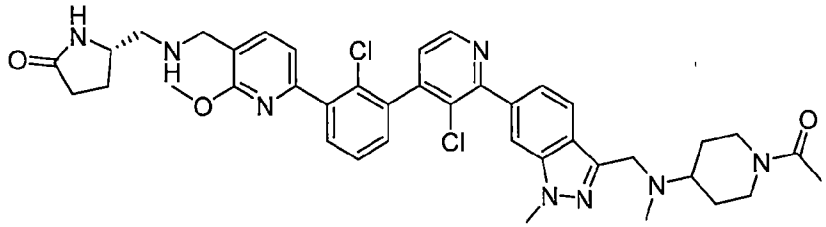
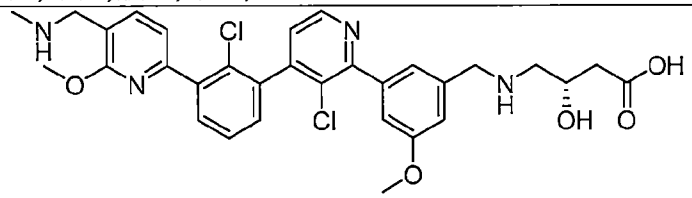
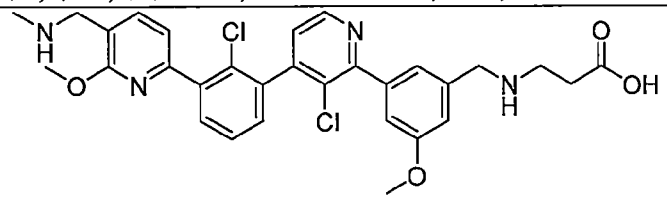
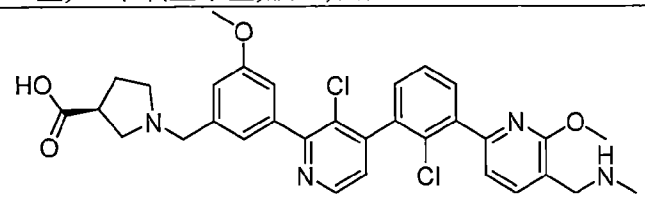
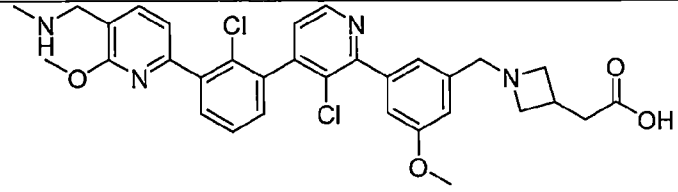
139	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.000255
140	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.002321
141	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000826
142	 5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮	0.006655
143	 (S)-5-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮	0.003941
144		0.002680

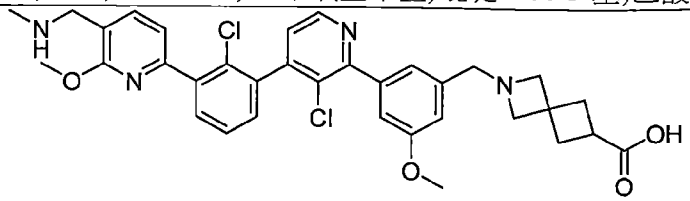
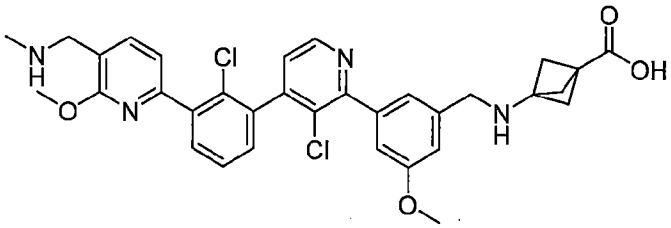
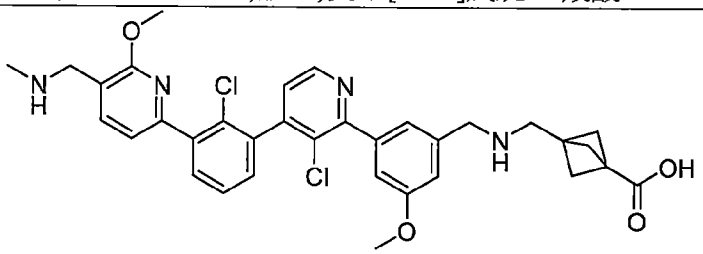
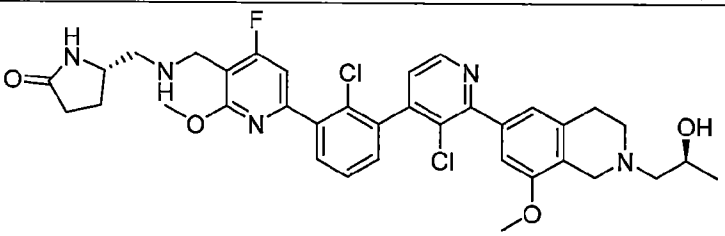
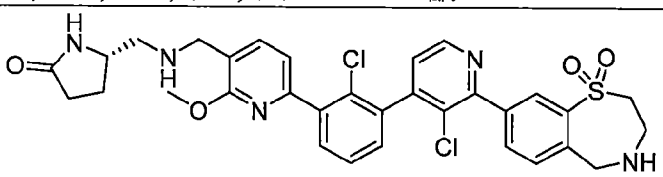
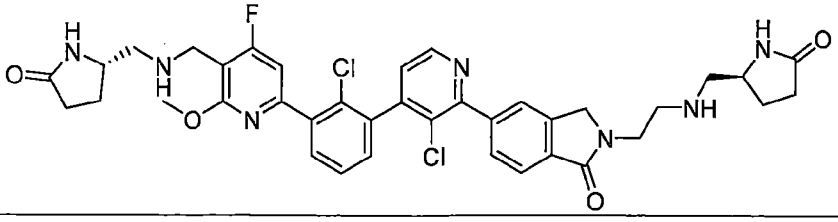
	(S)-5-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮	
145	 (S)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.002020
146	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000770
147	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.001960
148	 (S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.001110
149	 1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-	0.012650

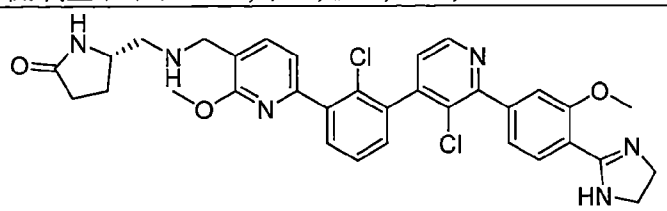
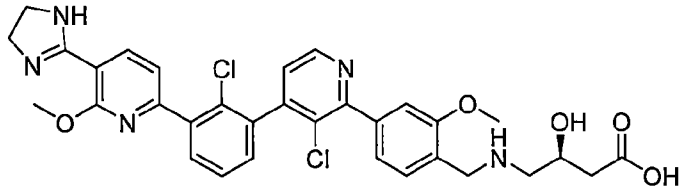
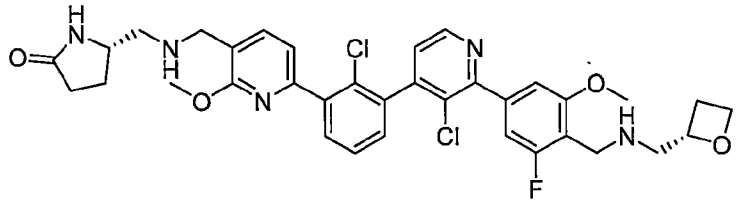
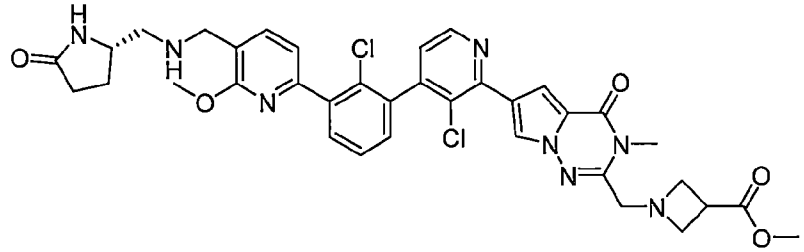
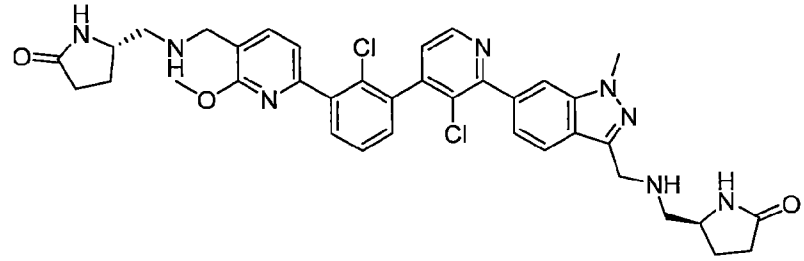
	基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸甲酯	
150	 (S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸甲酯	0.001380
151	 (S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸	0.000420
152	 (S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.002570
153	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.005140
154	 1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.008730

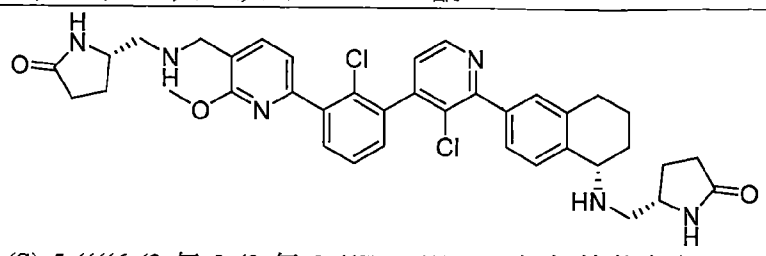
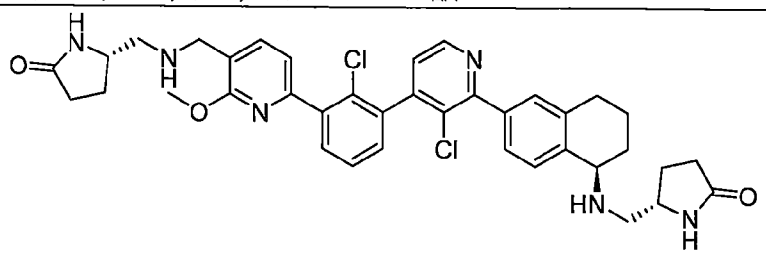
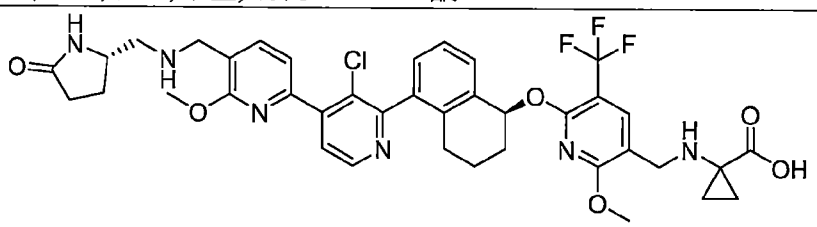
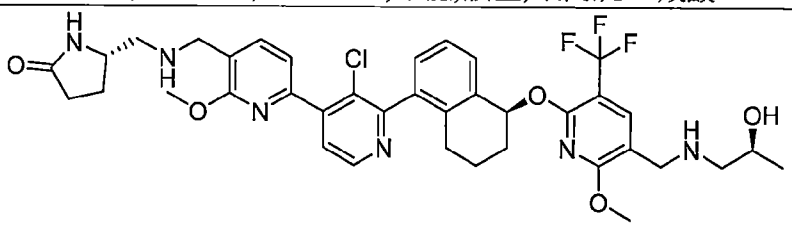
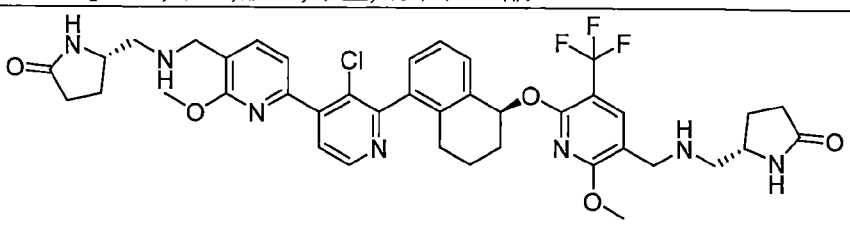
155	 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺	0.006820
156	 2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇	0.001180
157	 (S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇	0.002450
158	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡啶1503ne-2-酮	0.000640
159	 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺	0.001340
160	 2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇	0.000870
161	 (S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-	0.000730

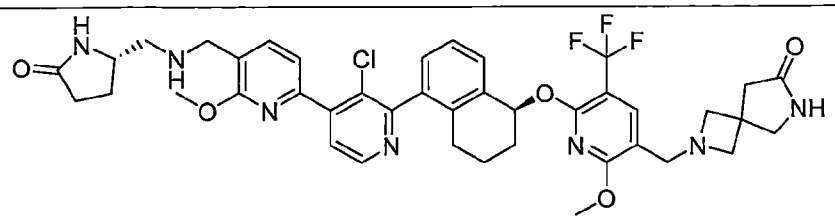
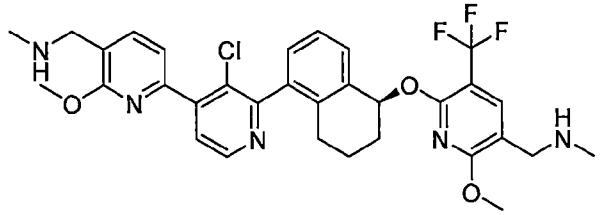
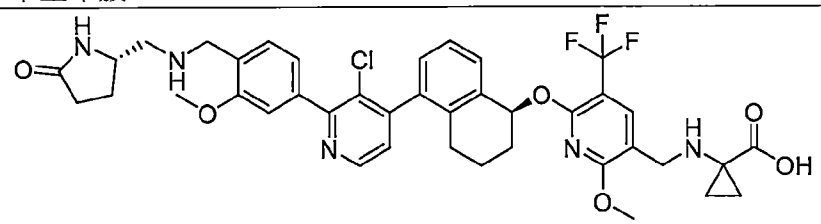
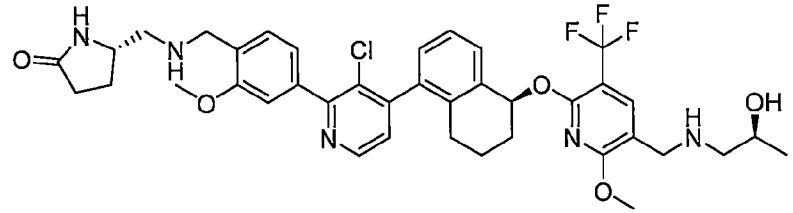
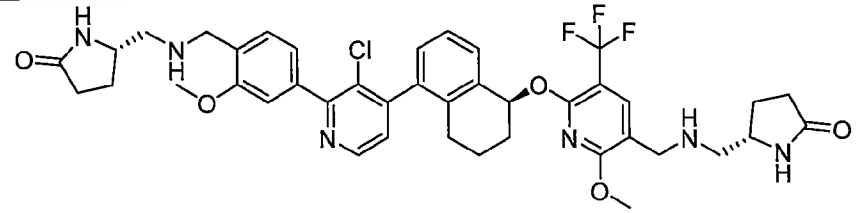
	甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇	
162	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異丙基哌啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.000780
163	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異丙基哌啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.003290
164	 1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸	0.000490
165	 (S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-(((®-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡啶1504ne-2-酮	0.000350
166	 (S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-	0.000180

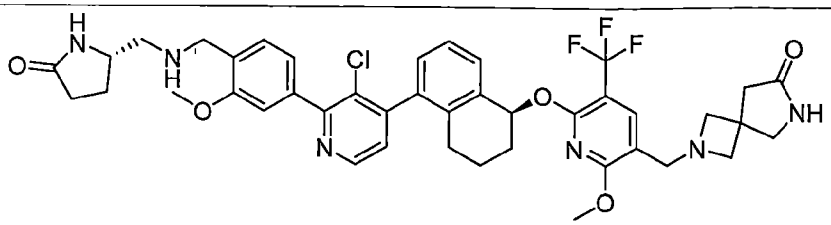
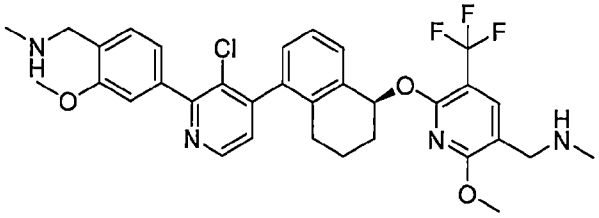
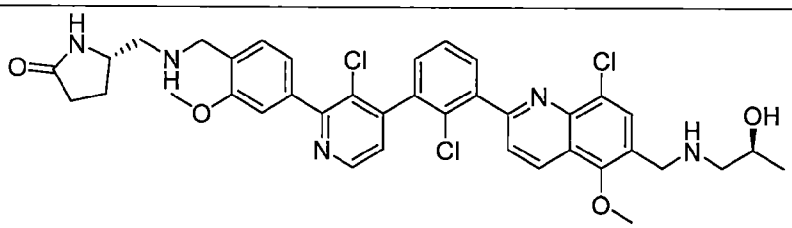
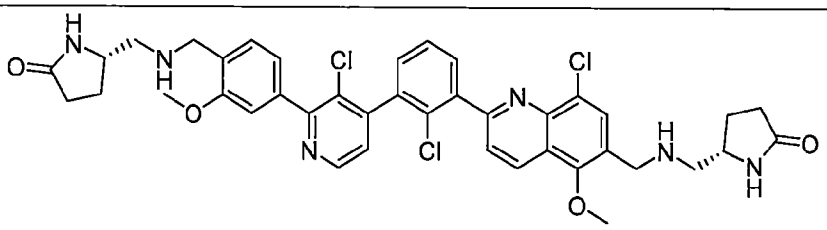
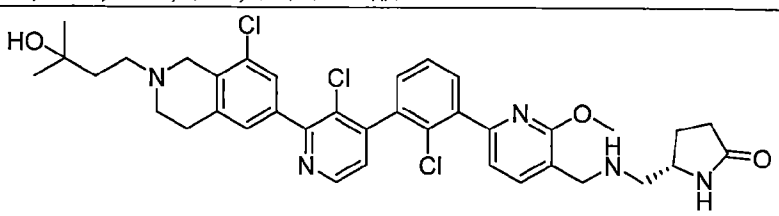
	基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡啶1505ne-2-酮	
167	 (S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡啶1505ne-2-酮	0.001470
168	 (S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡啶1505ne-2-酮	0.003600
169	 (S)-4-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸	0.001850
170	 3-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)丙酸	0.000730
171	 (S)-1-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸	0.001650
172	 2-(1-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-	0.003320

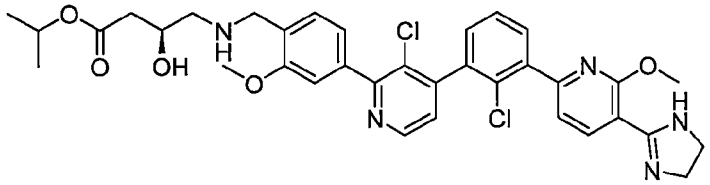
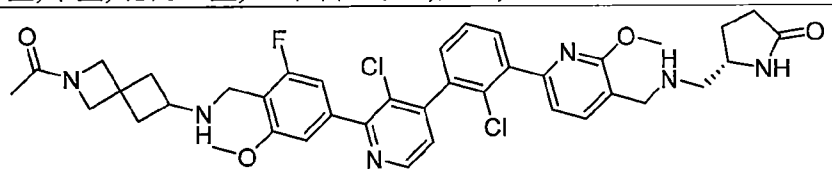
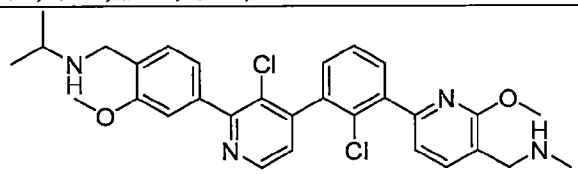
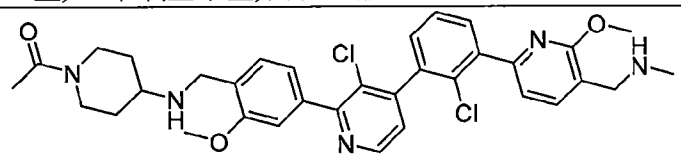
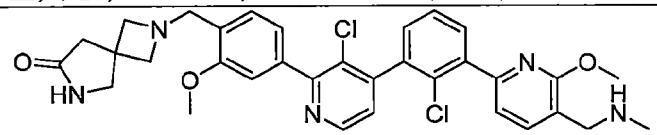
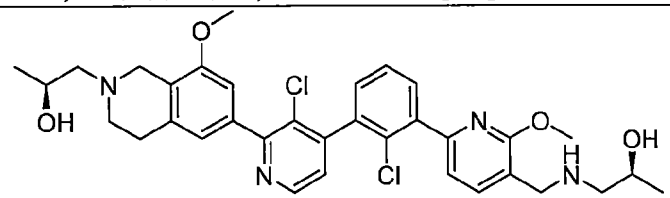
	基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)吡啶1506-3-基)乙酸	
173	 2-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸	0.032080
174	 3-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸	0.023630
175	 3-(((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸	0.008730
176	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡啶1506ne-2-酮	0.001050
177	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]吡啶1506n-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡啶1506ne-2-酮	0.001760
178		0.00125

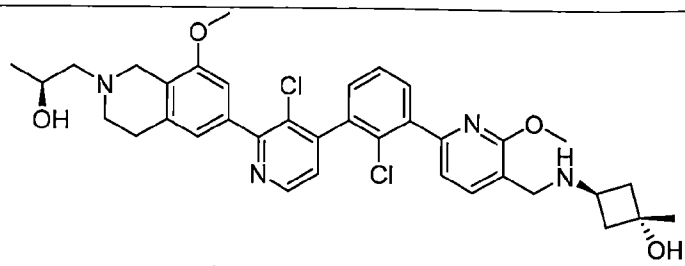
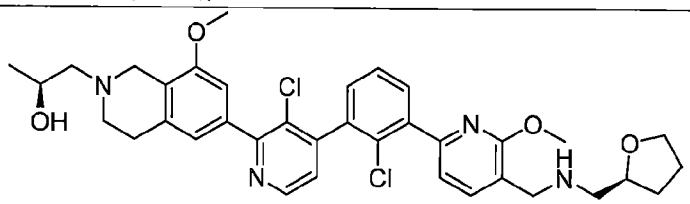
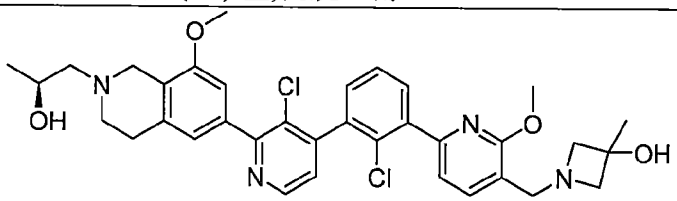
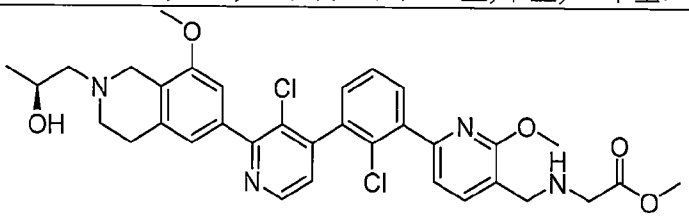
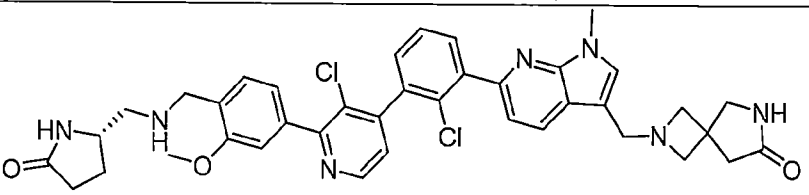
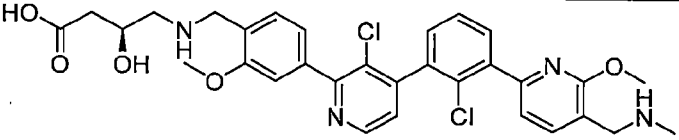
	5-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氟-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮	
179	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡啶1507ne-2-酮	0.00245
180	 (S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸	0.00564
181	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡啶1507ne-2-酮	0.01121
182	 (S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸甲酯	0.00246
183	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-	0.00295

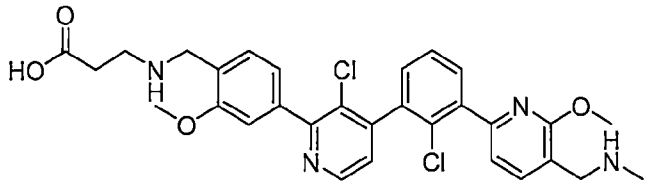
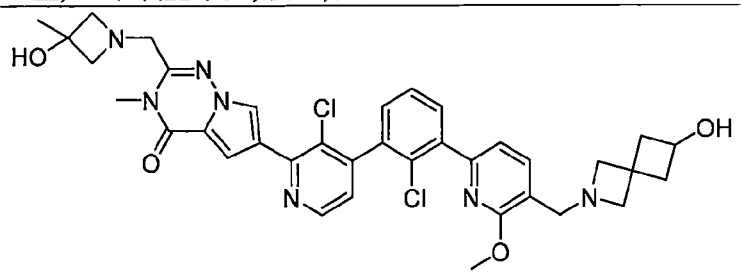
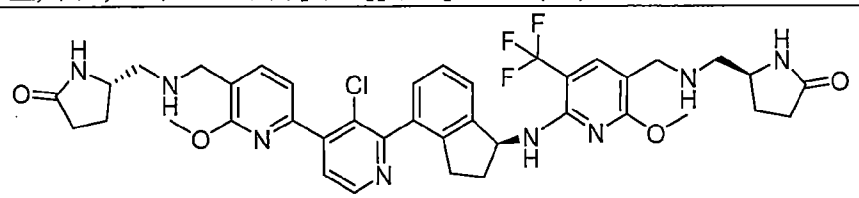
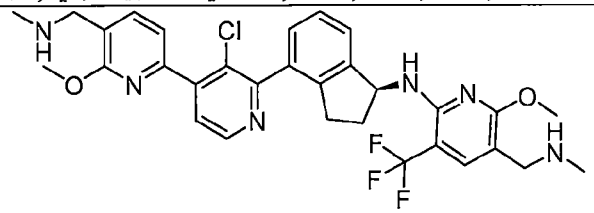
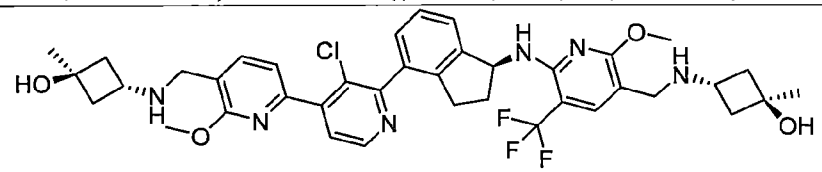
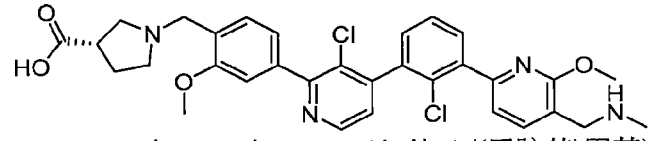
	基)甲基)胺基)甲基)吡啶1508ne-2-酮	
184	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡啶1508ne-2-酮	0.01554
185	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡啶1508ne-2-酮	0.01009
196	 1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸	-
197	 (S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	-
198	 (S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	-

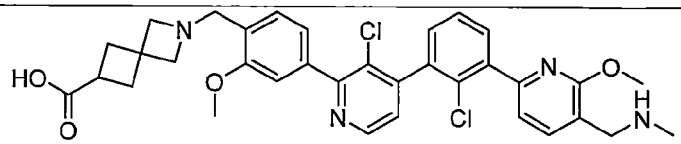
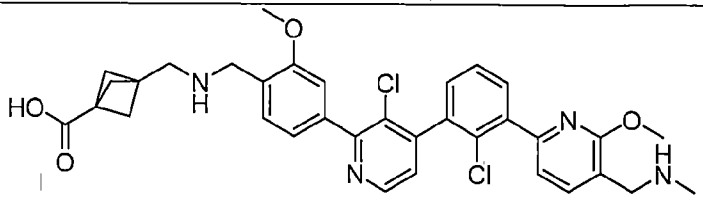
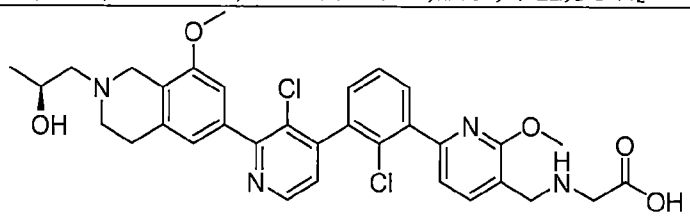
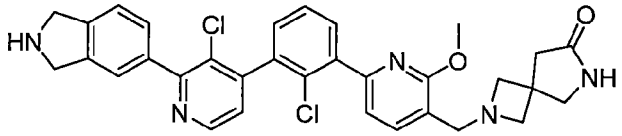
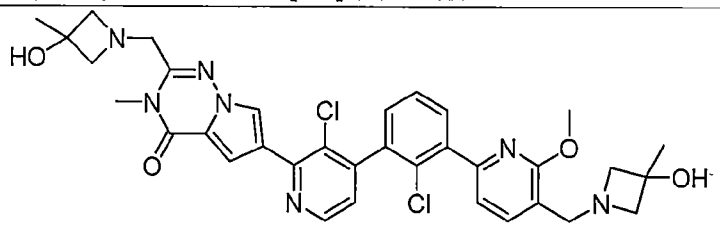
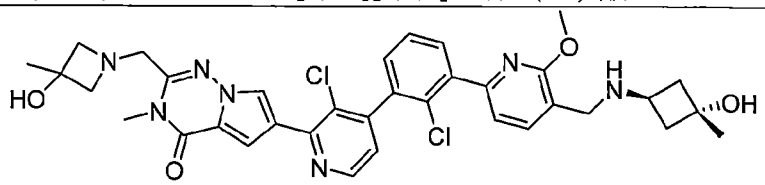
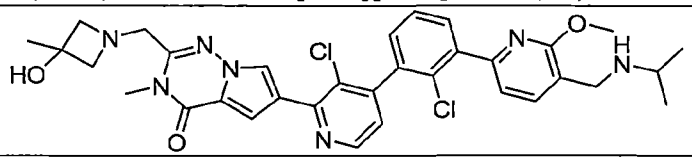
199	 2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	-
200	 (S)-1-(3'-氯-6-甲氧基-2'-(5-((6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-甲基甲胺	-
201	 1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸	-
202	 (S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	-
203	 (S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	-

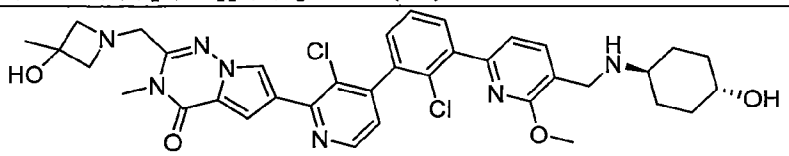
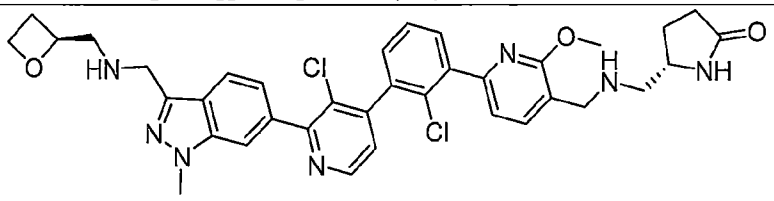
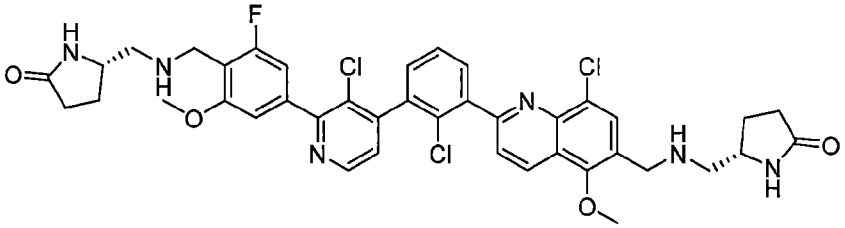
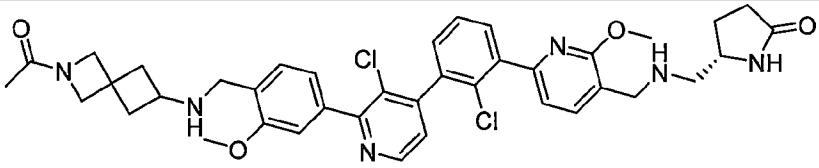
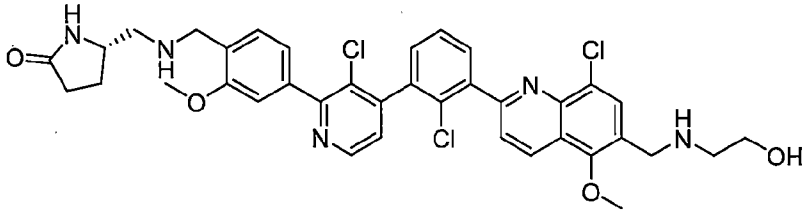
204	 2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	-
205	 (S)-1-(6-((5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基甲胺	-
206	 (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0008563
207	 (S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.007661
208	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.008045

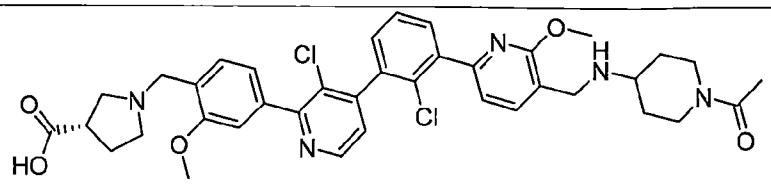
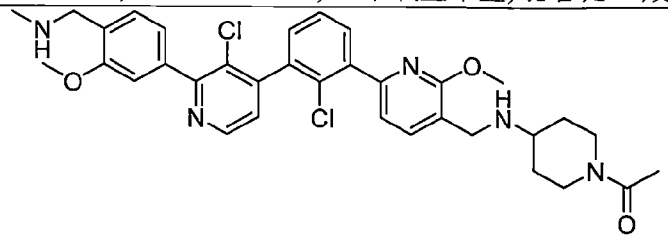
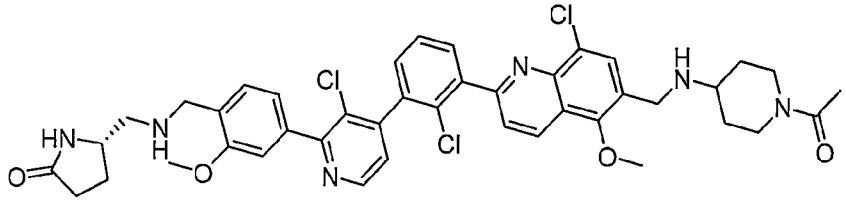
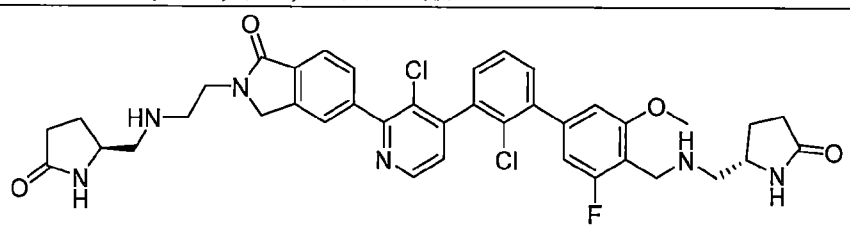
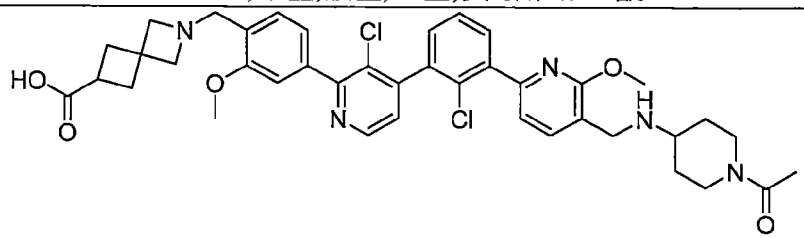
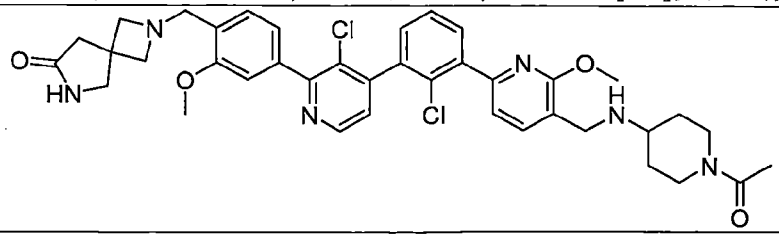
209	 (S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯	0.02285
210	 (S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.002123
211	 N-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)丙烷-2-胺	0.004201
212	 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.002722
213	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.002732
214	 (S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇	0.004309

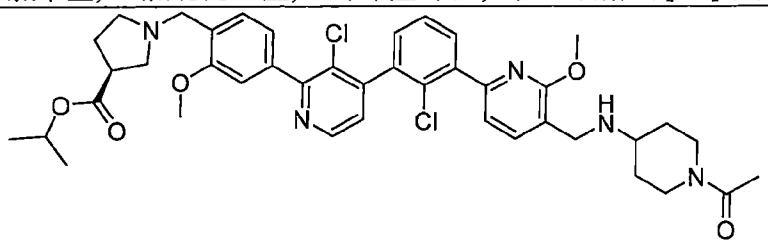
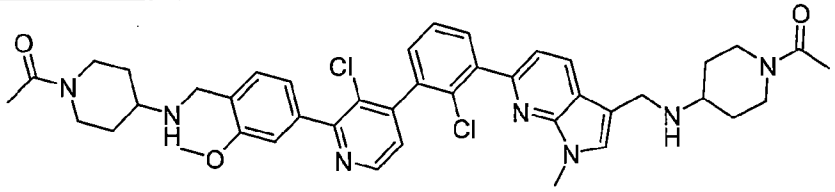
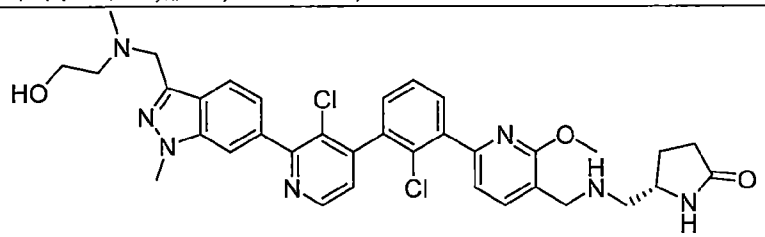
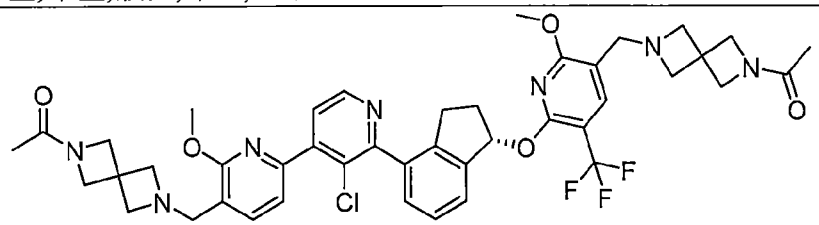
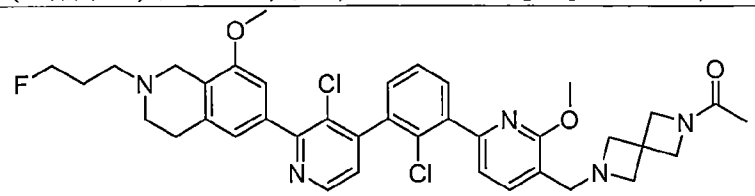
215	 (1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇	0.005580
216	 (S)-1-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇	0.004510
217	 (S)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇	0.002010
218	 (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸甲酯	0.007120
219	 (S)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.002730
220	 (S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸	0.002180

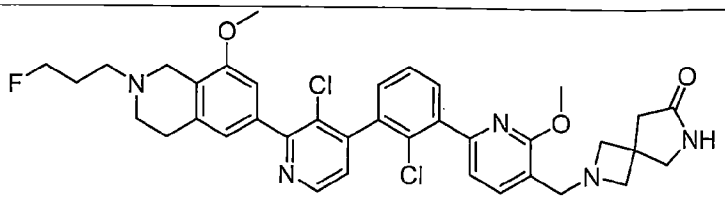
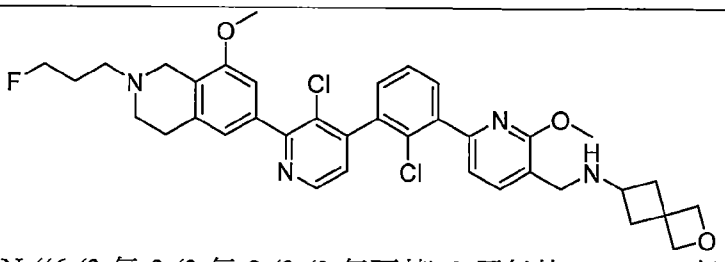
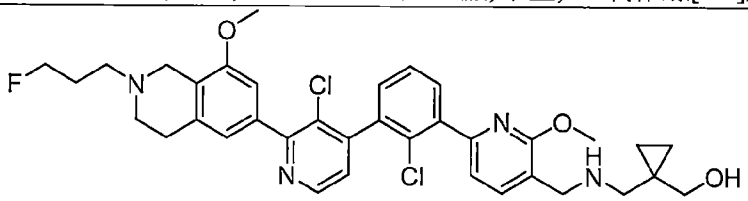
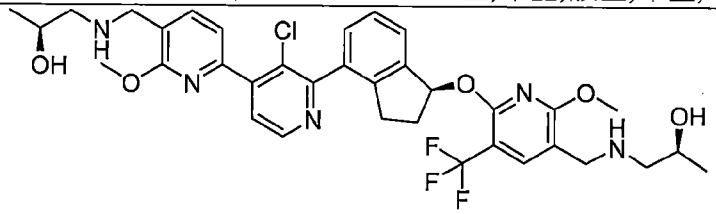
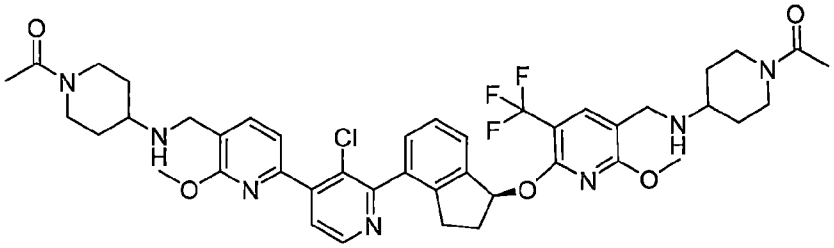
221	 3-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸	0.000200
222	 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮	0.002360
223	 (S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.007240
224	 (S)-N-(4-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺	0.008220
225	 (1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇	0.008200
226	 (S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸	0.000270

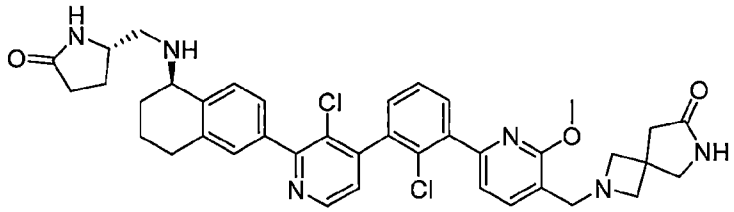
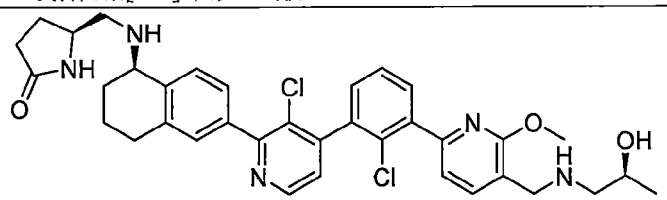
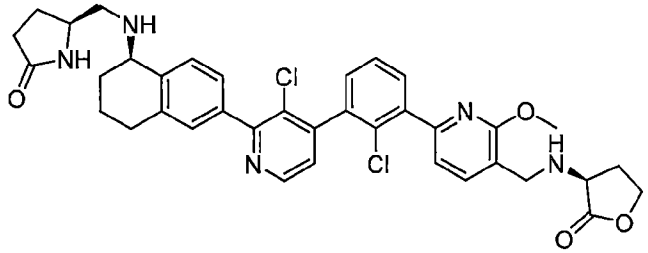
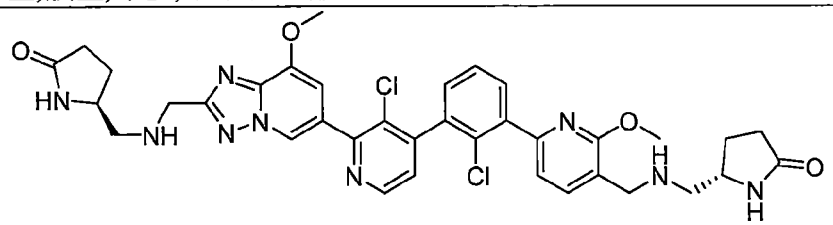
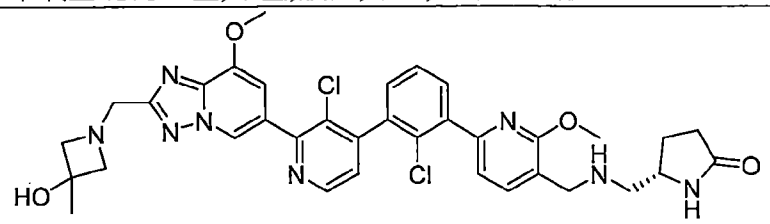
227	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸	0.005250
228	 3-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸	0.000230
229	 (S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸	0.001130
230	 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.010800
231	 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮	0.003530
232	 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮	0.008330
233		0.001210

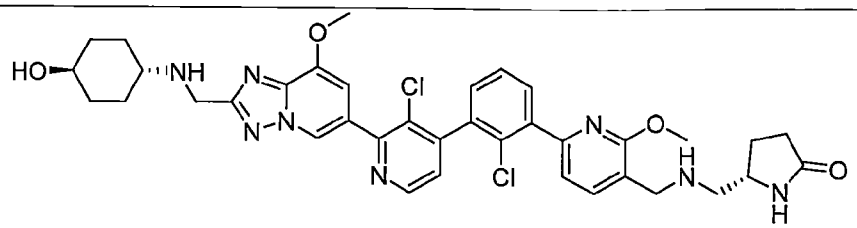
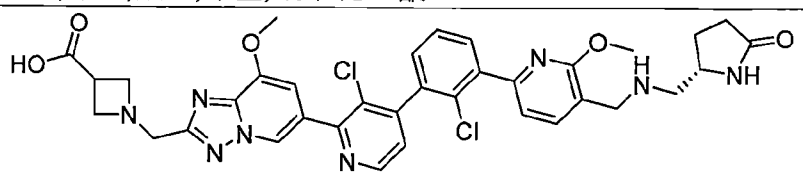
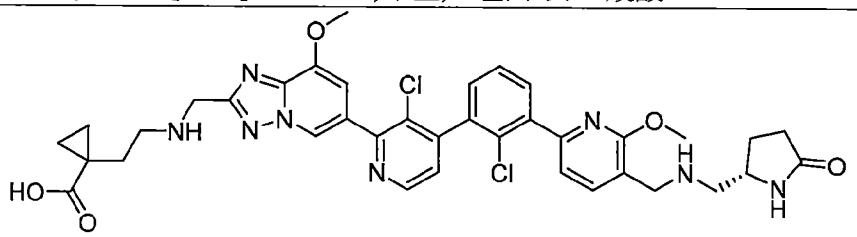
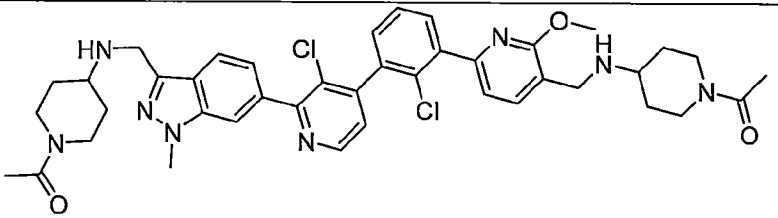
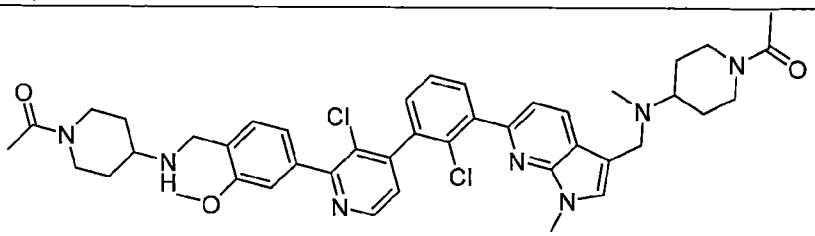
	6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮	
234	 6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮	0.007340
235	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.006470
236	 (S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.002920
237	 (S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.001010
238	 (S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000800

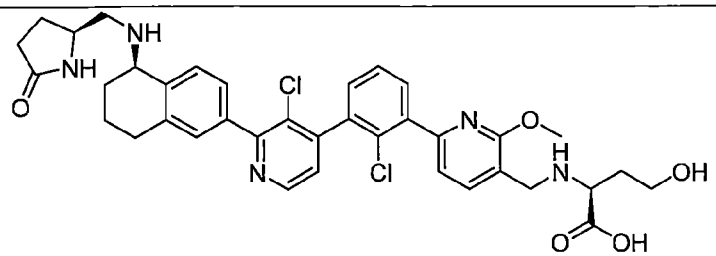
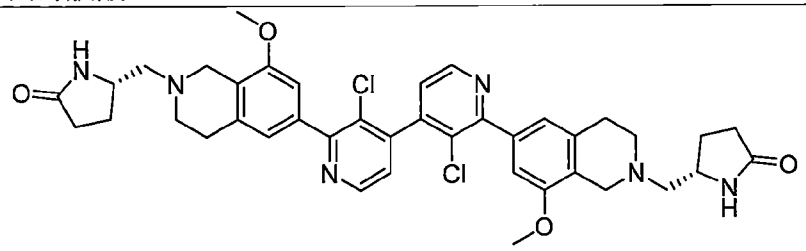
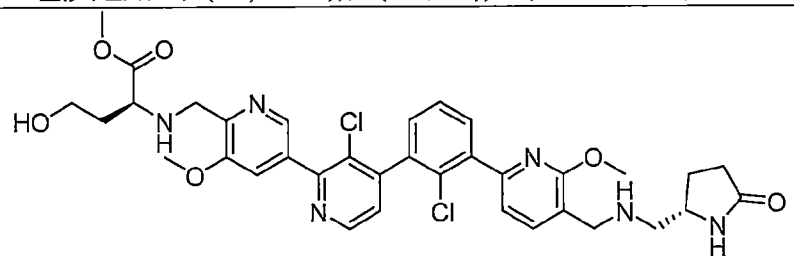
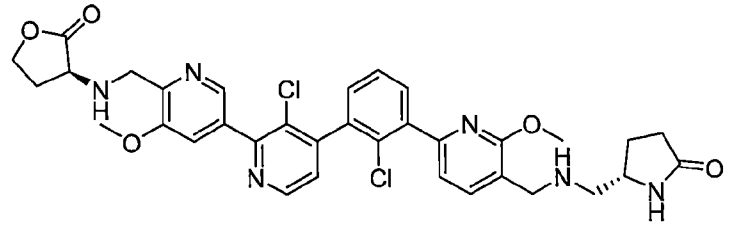
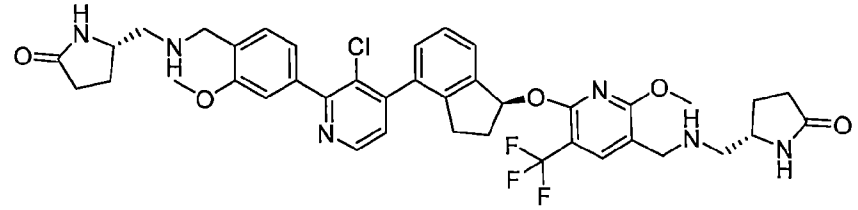
239	 (S)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸	0.000190
240	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.002210
241	 (S)-5-(((4-(4-(3-(6-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-氯-5-甲氧基喹啉-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.014290
242	 5-(3-氯-4-(2-氯-3'-氟-5'-甲氧基-4'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮	0.006920
243	 2-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸	0.009650
244		0.001290

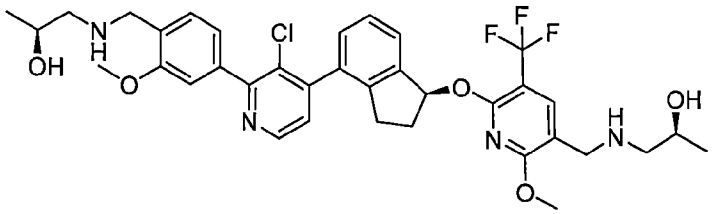
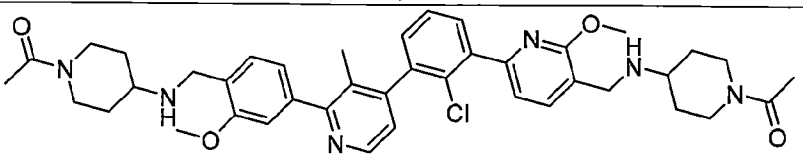
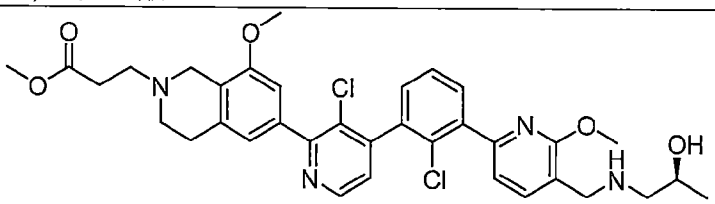
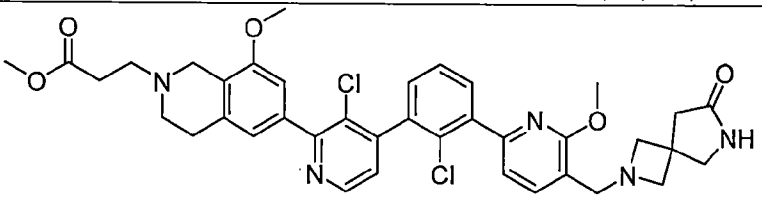
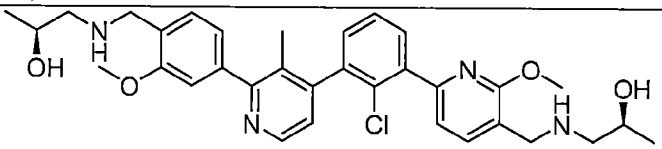
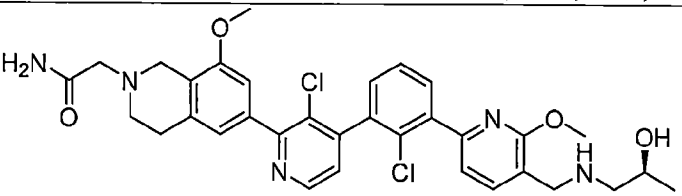
	2-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	
245	 (S)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯	0.079560
246	 1-(4-((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.000930
247	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.006741
248	 (S)-1-(6-((6-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.017180
249	 1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.005807

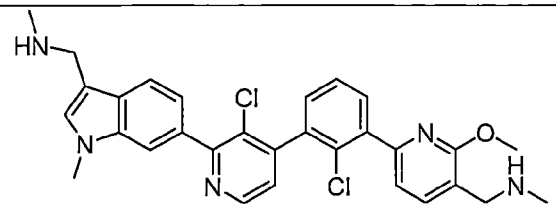
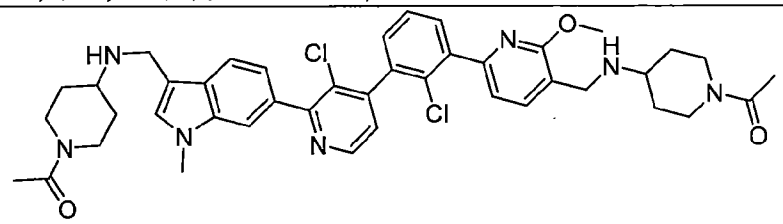
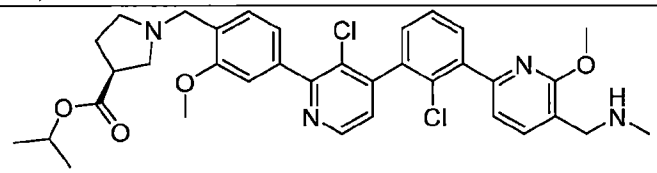
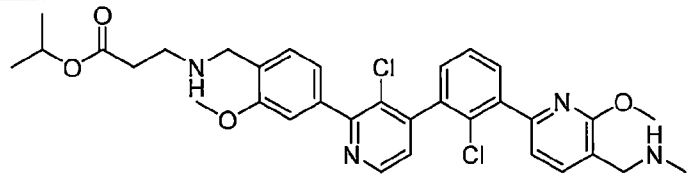
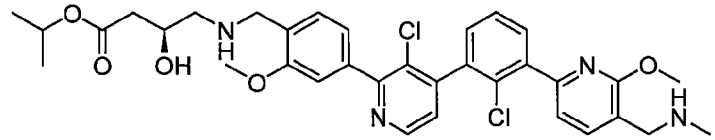
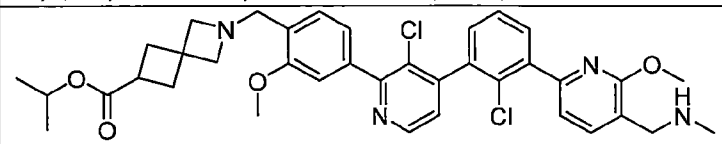
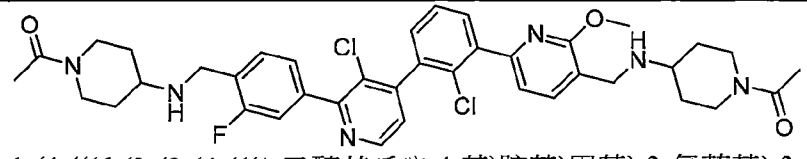
250	 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.003236
251	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺	0.002172
252	 (1-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)環丙基)甲醇	0.001308
253	 (S)-1-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇	0.014040
254	 (S)-1-(4-(((6-((4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.094310

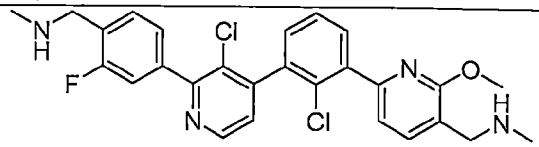
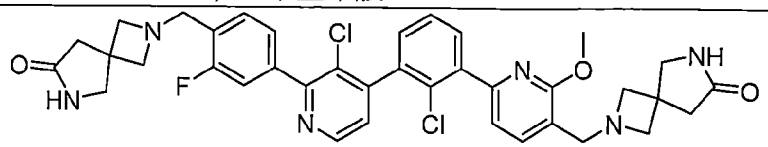
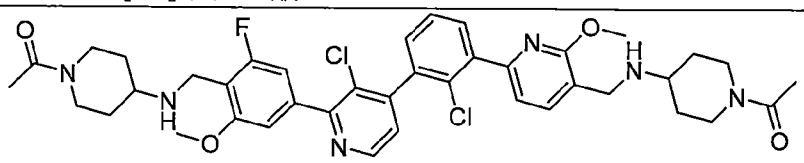
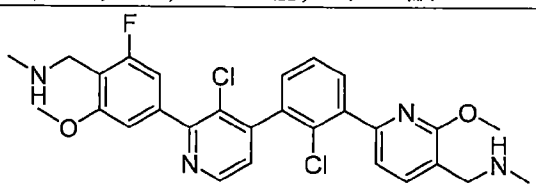
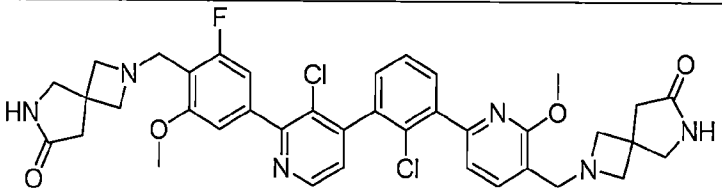
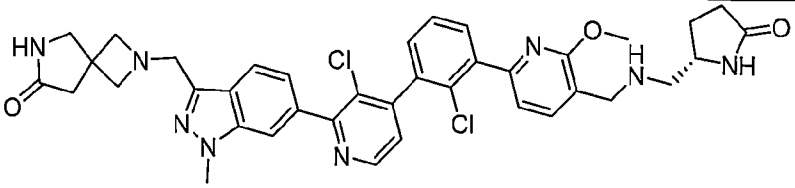
255	 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.001902
256	 (S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.021780
257	 (S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.009649
258	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000493
259	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000582

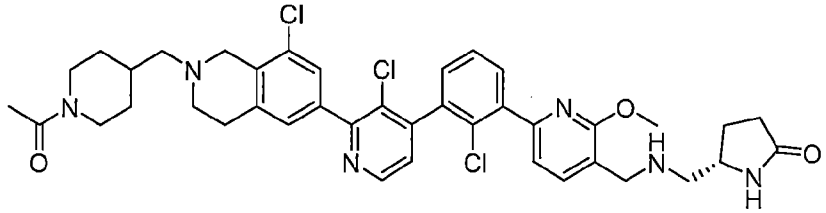
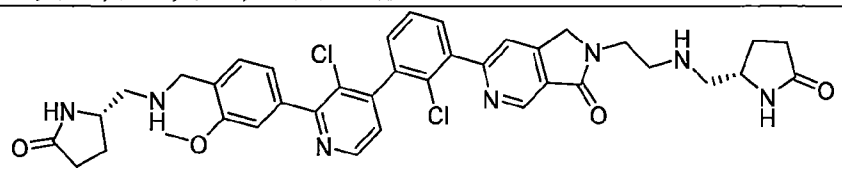
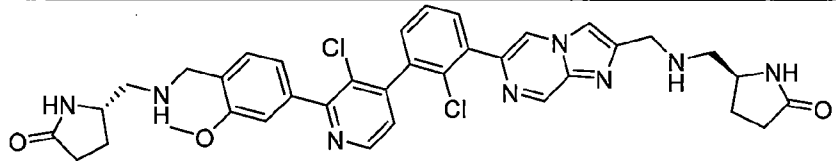
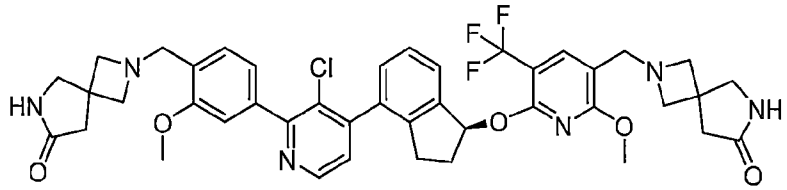
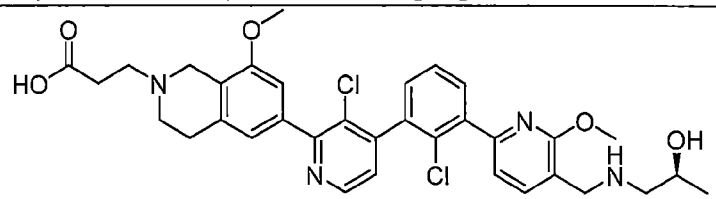
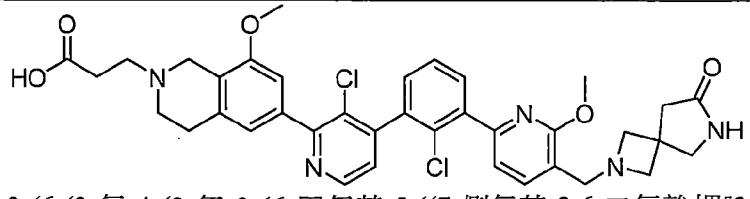
260	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000405
261	 (S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸	0.000116
262	 (S)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸	0.000312
263	 1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.001708
264	 1-(4-((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.002732

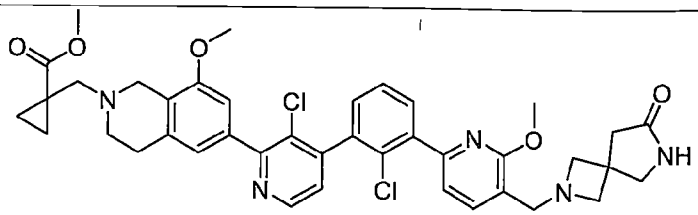
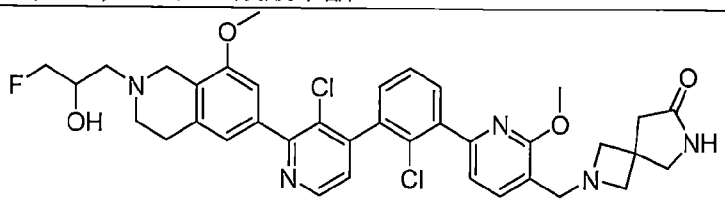
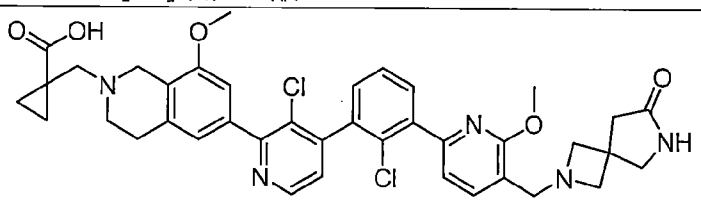
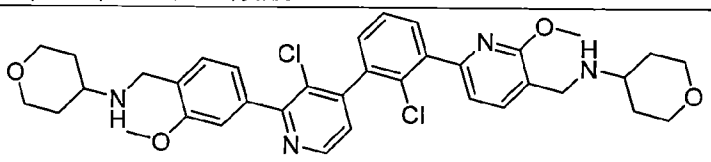
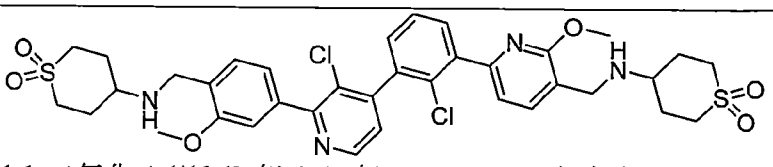
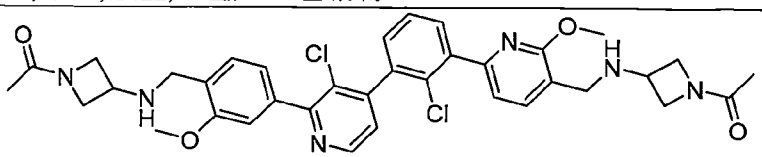
265	 ((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-L-高絲胺酸	0.000530
266	 (5S,5'S)-5,5'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-6,2(1H)-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)	0.018420
267	 ((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-L-高絲胺酸甲酯	0.002971
268	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.001462
269	 (S)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.012470

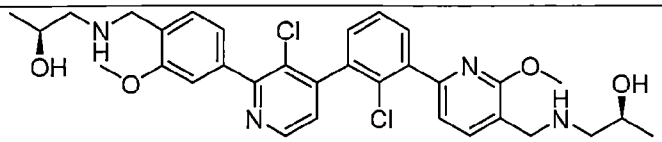
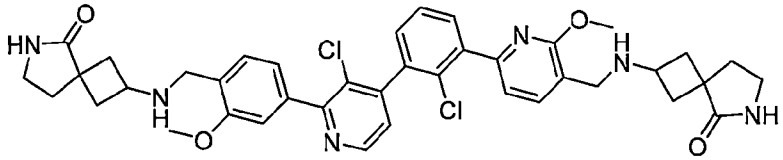
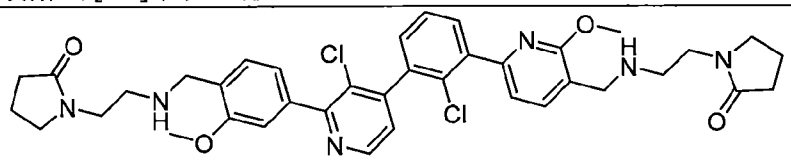
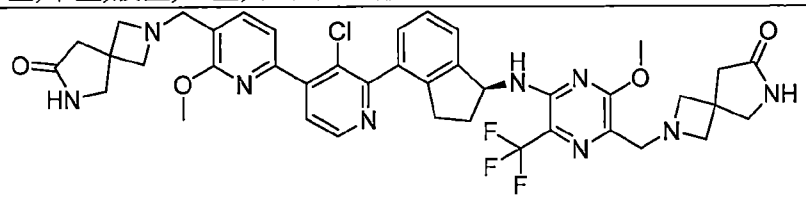
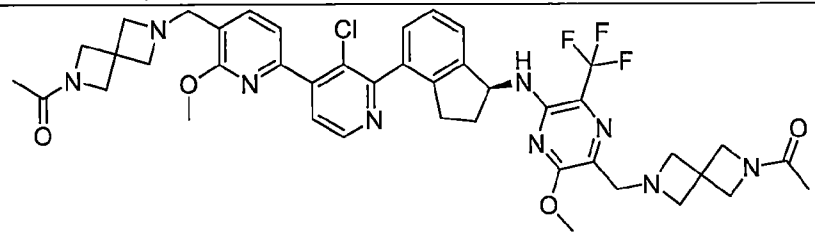
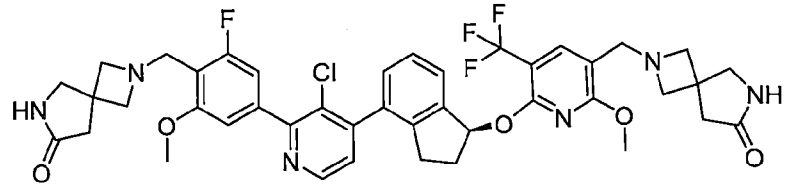
270	 (S)-1-(((6-(((S)-4-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇	0.005413
271	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.002612
272	 (S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯	0.002769
273	 3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯	0.003118
274	 (S)-1-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇	0.001490
275	 (S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙醯胺	0.005363

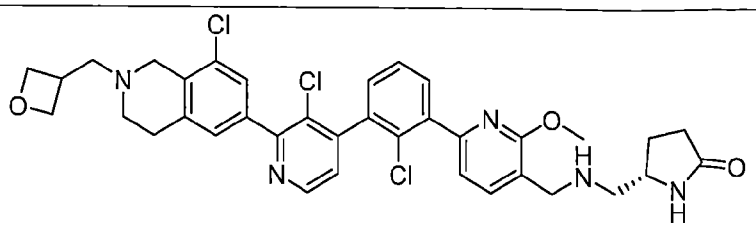
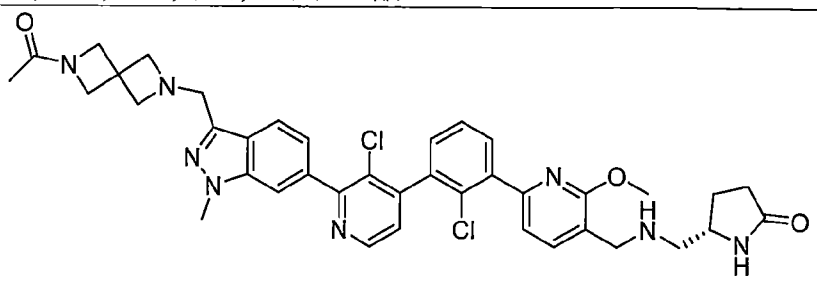
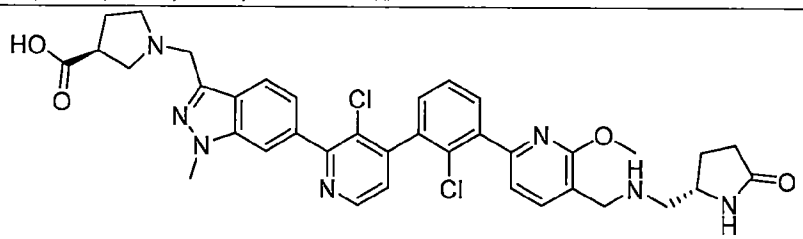
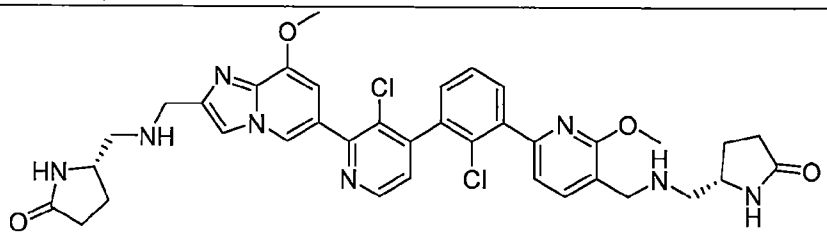
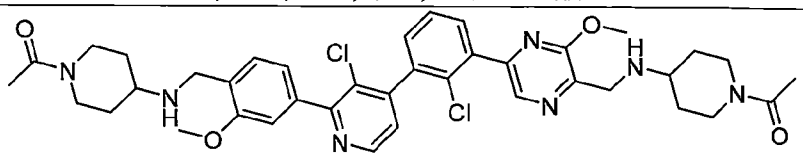
276	 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺	0.001044
277	 1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.001177
278	 (S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯	0.404300
279	 3-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸異丙酯	0.01243
280	 (S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯	0.02868
281	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸異丙酯	0.01095
282	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-	0.001562

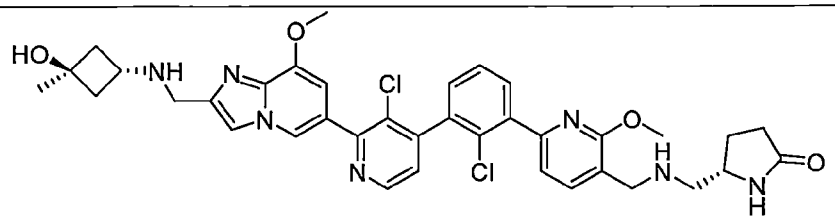
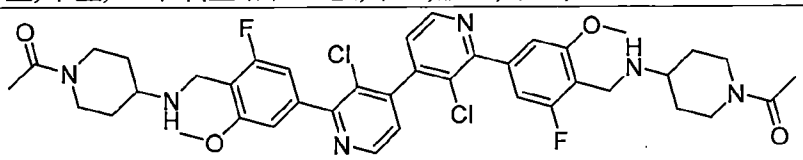
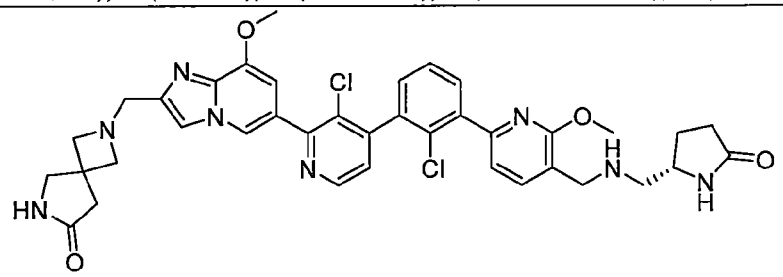
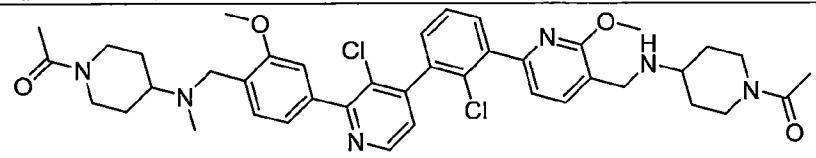
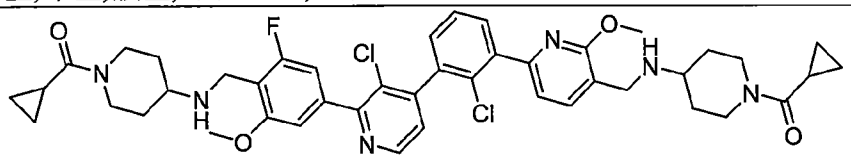
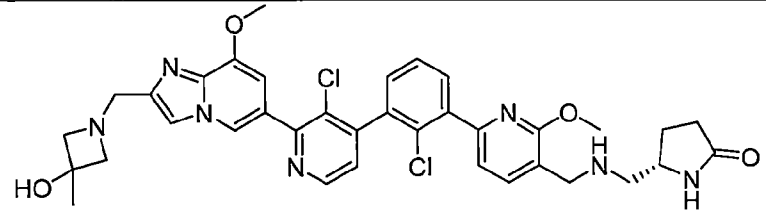
	基)乙烷-1-酮	
283	 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺	0.003938
284	 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.002808
285	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.0007155
286	 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺	0.005161
287	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.004670
288	 (S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.002330

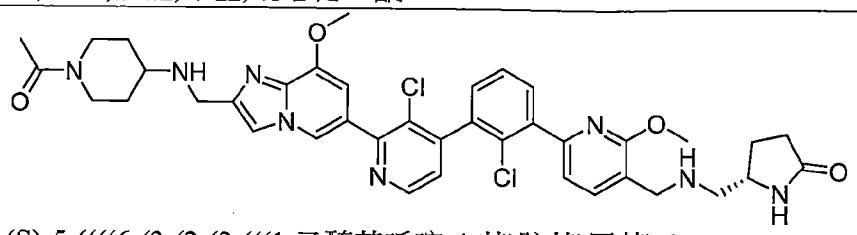
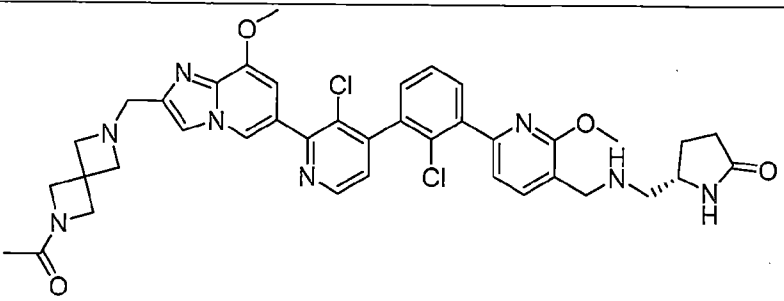
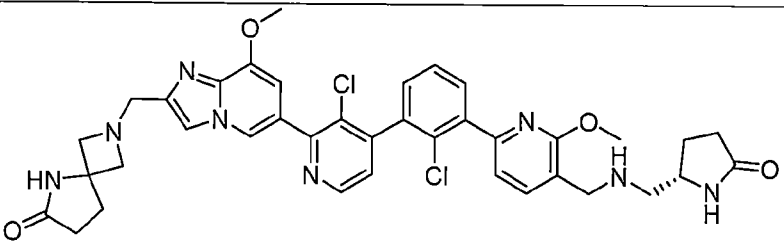
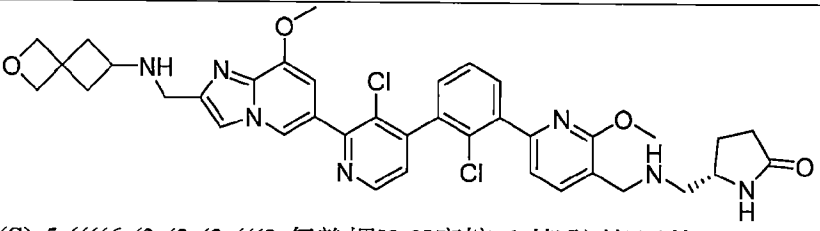
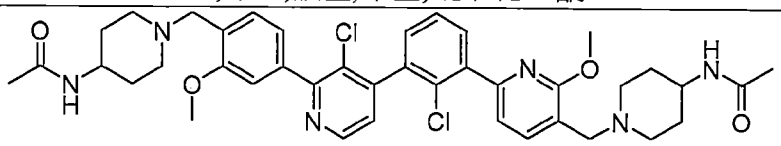
289	 (S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.002950
290	 6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮	0.003030
291	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.001410
292	 (S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.004400
293	 (S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸	0.000270
294	 3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸	0.000240

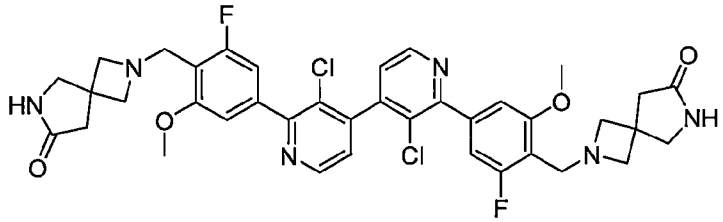
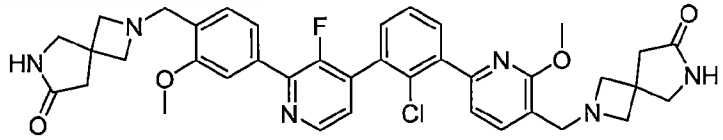
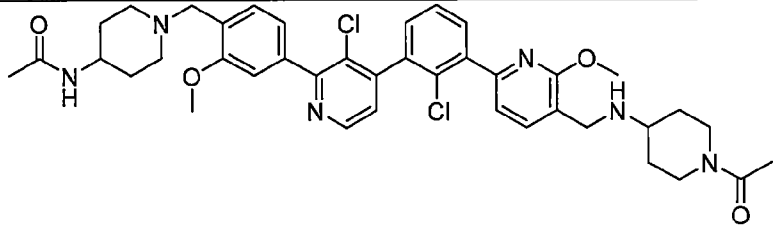
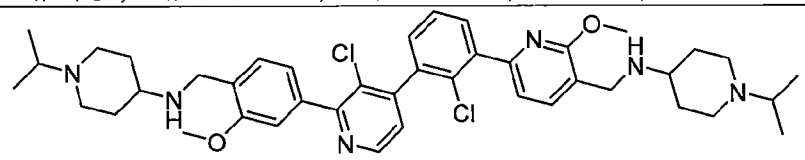
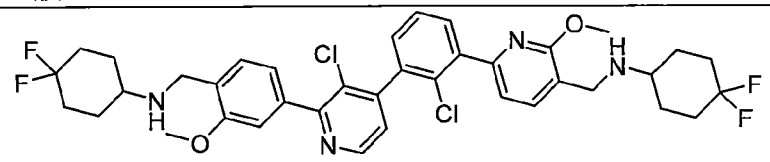
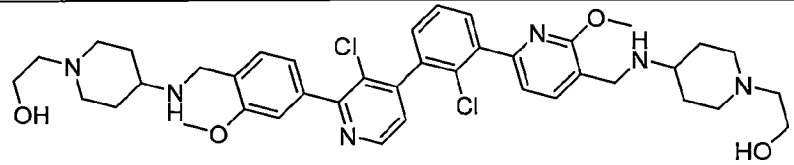
295	 1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)環丙烷-1-羧酸甲酯	0.002100
296	 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.003300
297	 1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)環丙烷-1-羧酸	0.000290
298	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.001780
299	 1,1-二氧化 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2H-噻哌喃	0.000790
300	 1-(3-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫吖唉-1-基)乙烷-1-酮	0.000870

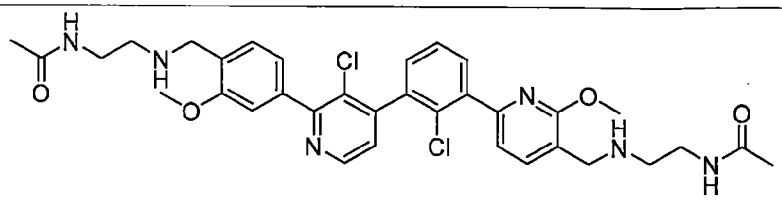
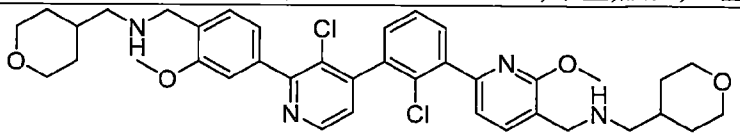
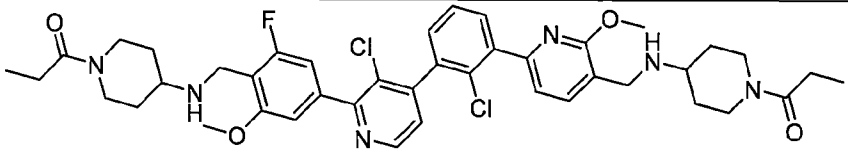
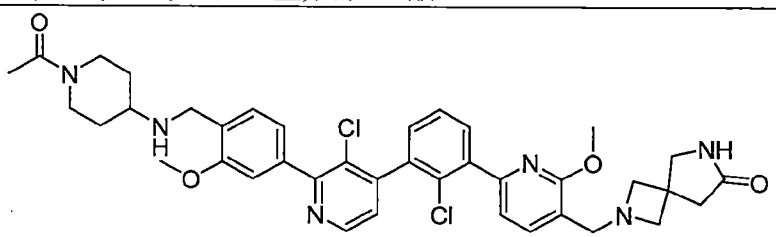
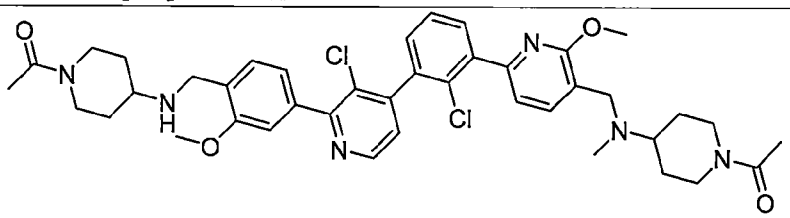
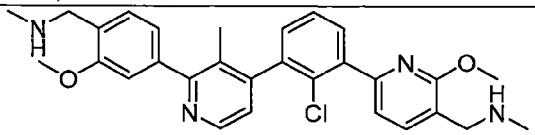
301	 (S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇	0.000570
302	 2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((5-側氧基-6-氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-6-氮雜螺[3.4]辛烷-5-酮	0.001110
303	 1-(2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙基)吡咯啶-2-酮	0.002830
304	 (S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啡-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.006510
305	 (S)-1-(6-((5-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.004960
306	 (S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.000760

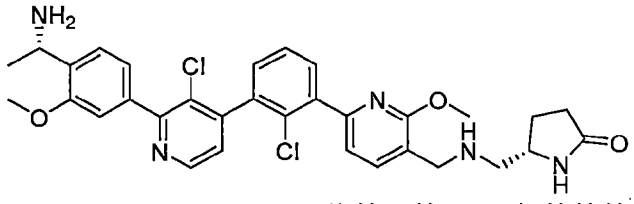
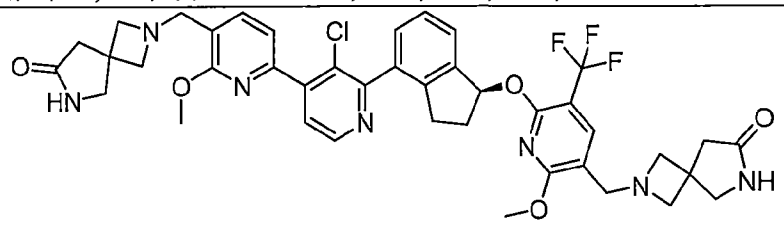
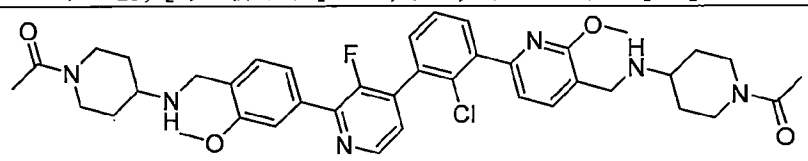
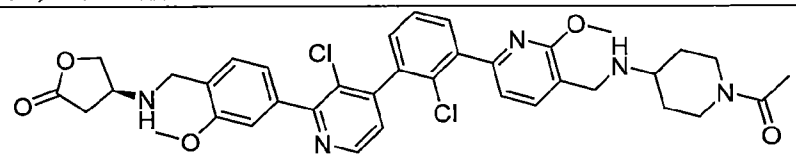
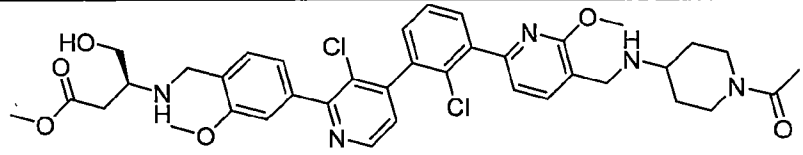
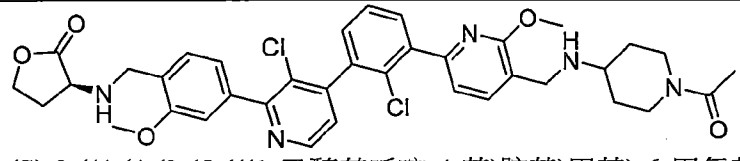
307	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.001410
308	 (S)-5-((((6-(3-(2-(3-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000950
309	 (S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸	0.000300
310	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.001800
311	 1-(4-(((5-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啡-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.000907

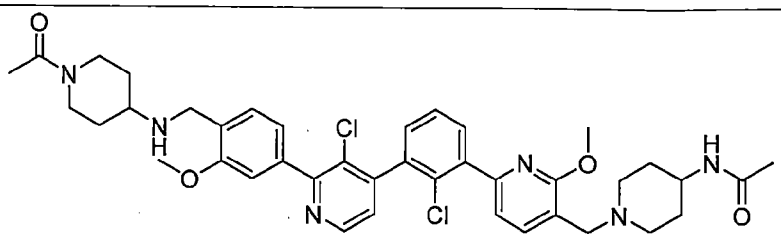
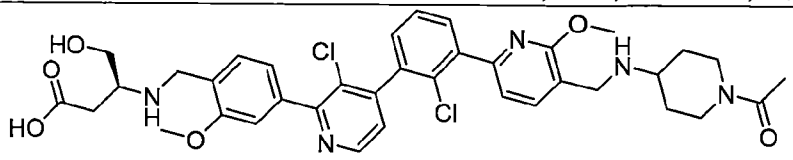
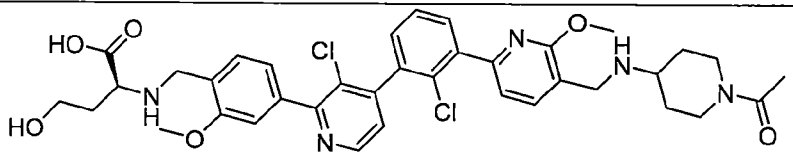
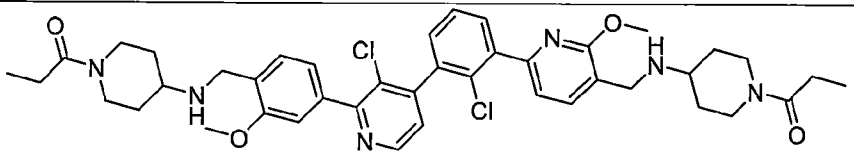
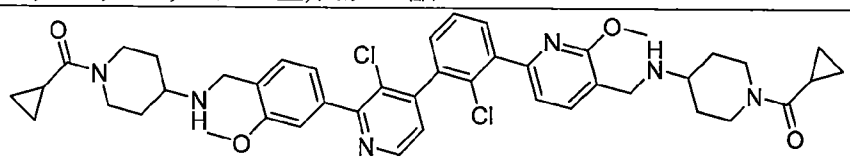
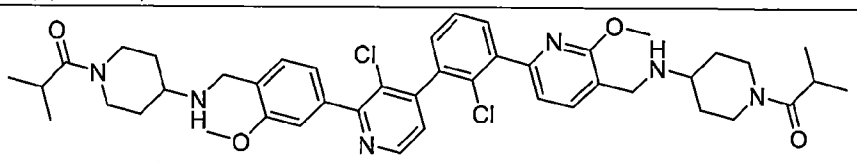
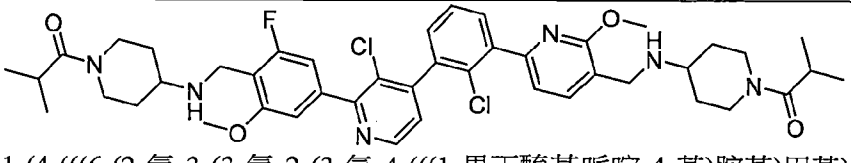
312	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000813
313	 1,1'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(哌啶-4,1-二基))雙(乙烷-1-酮)	0.004597
314	 (S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.001626
315	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.001536
316	 (4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮	0.003450
317	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-	0.001941

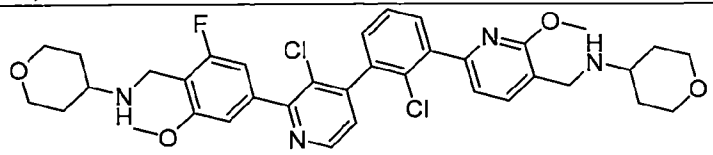
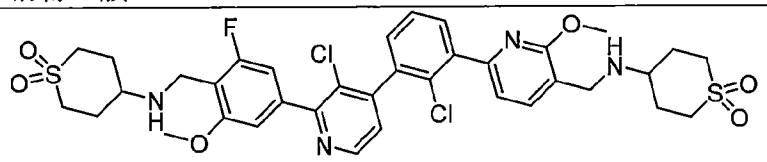
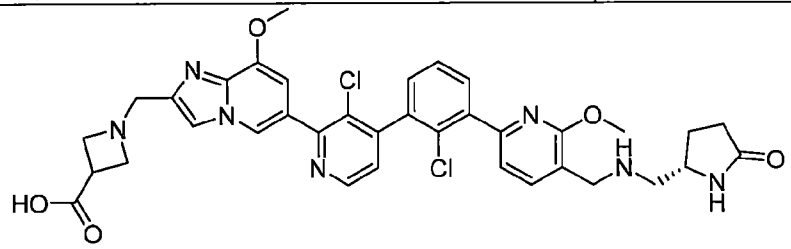
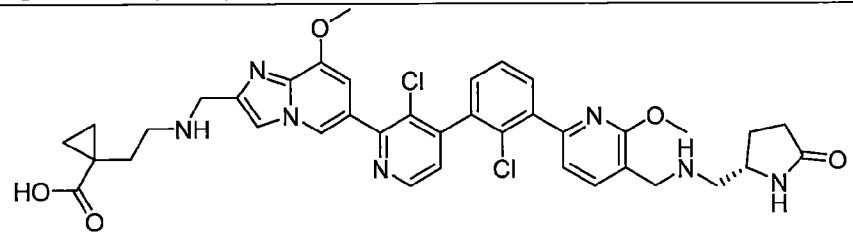
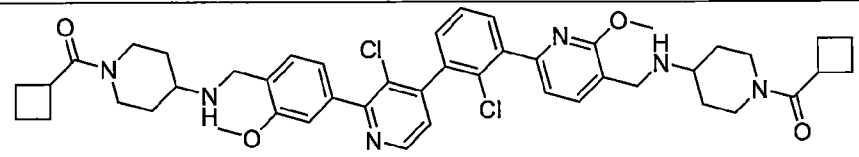
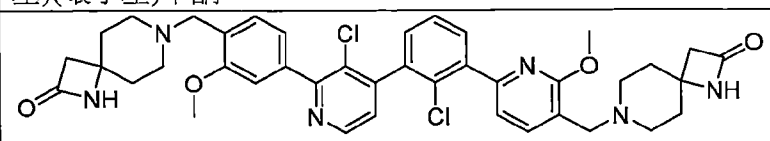
	基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	
318	 (S)-5-((((6-(3-(2-(2-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.001797
319	 (S)-5-((((6-(3-(2-(2-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0007675
320	 (S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮	0.0002315
321	 (S)-5-((((6-(3-(2-(2-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.0008473
322	 N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺	0.02305

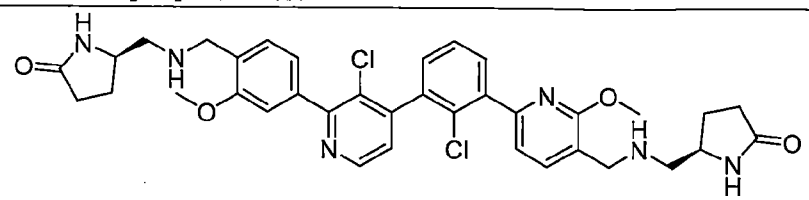
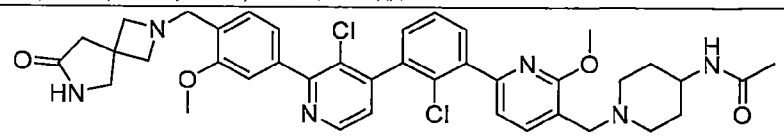
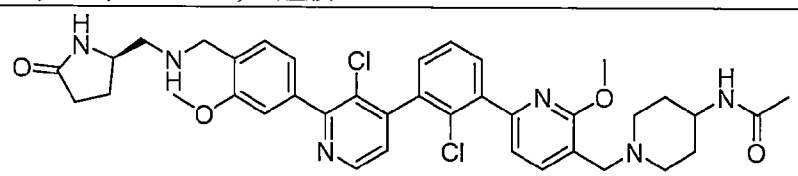
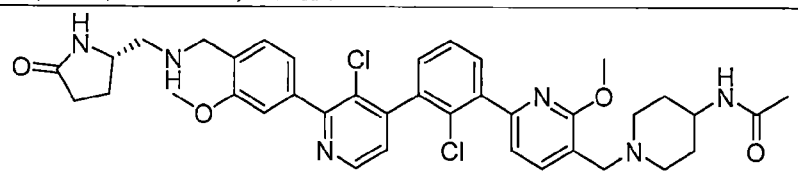
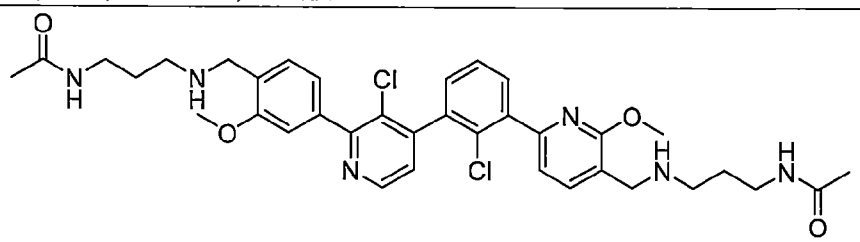
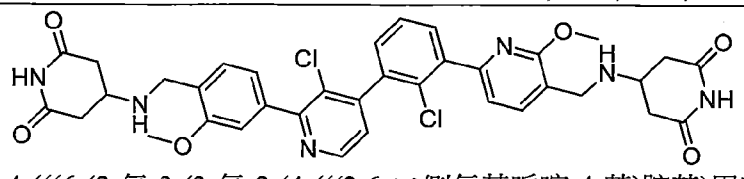
323	 2,2'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮)	0.001726
324	 2-(4-(4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-3-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.006877
325	 N-(1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺	0.002757
326	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-異丙基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-異丙基哌啶-4-胺	0.004234
327	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,4-二氟環己烷-1-胺	0.001705
328	 2-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2-羥乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇	0.001517

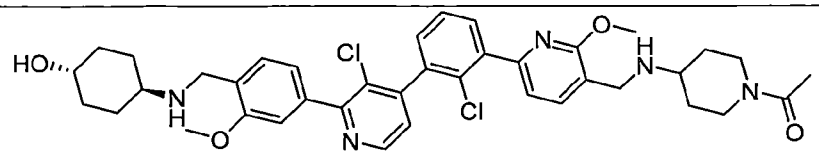
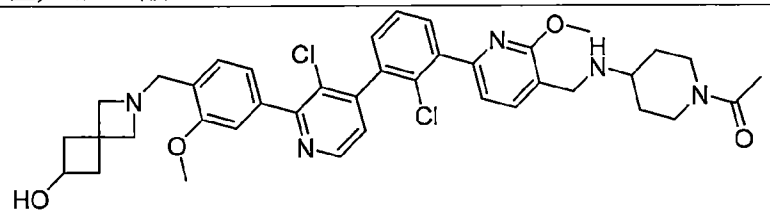
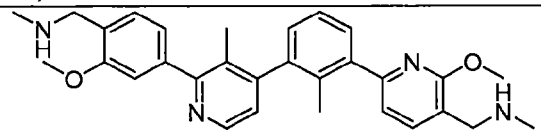
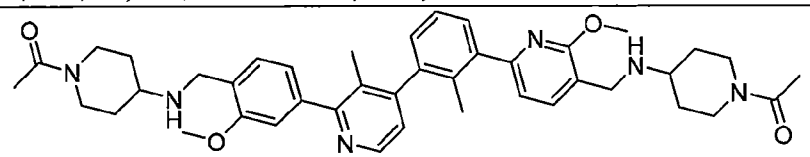
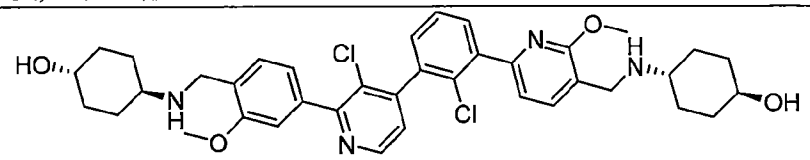
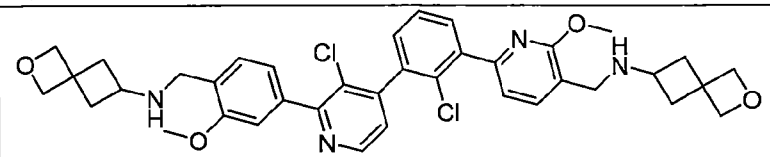
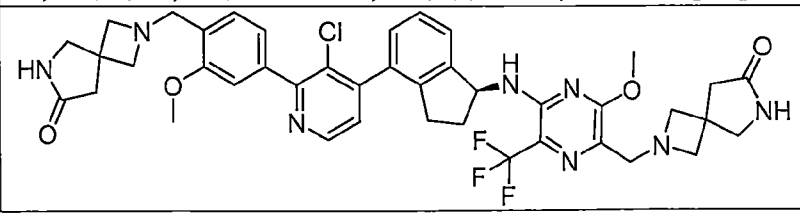
329	 N-(2-(((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯胺基乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙基)乙醯胺	0.001392
330	 1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)甲胺	0.005812
331	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((1-丙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮	0.023630
332	 2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.001797
333	 1-(4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.003118
334	 1-(6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺	0.001814

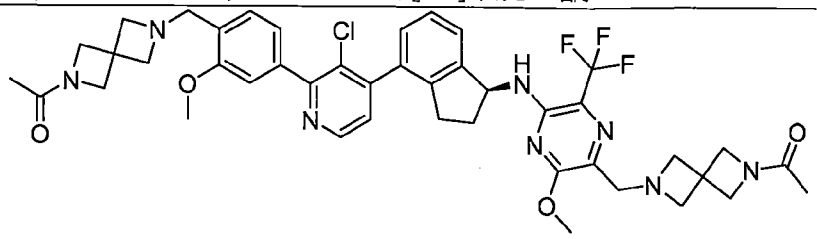
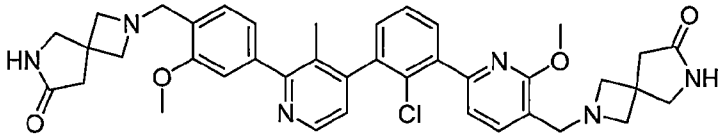
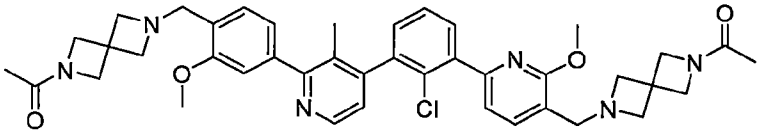
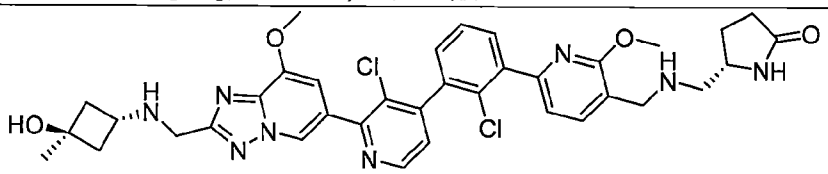
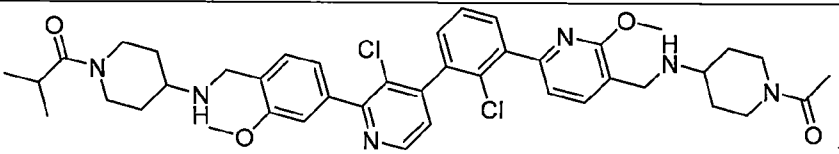
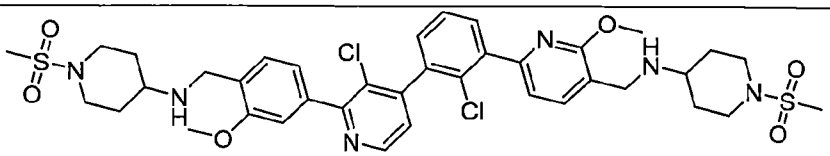
335	 (S)-5-((((6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000240
336	 (S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.000090
337	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.000300
338	 (S)-4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮	0.000170
339	 (S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸甲酯	0.000120
340	 (S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮	0.000100

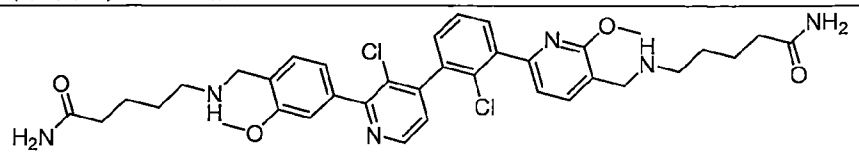
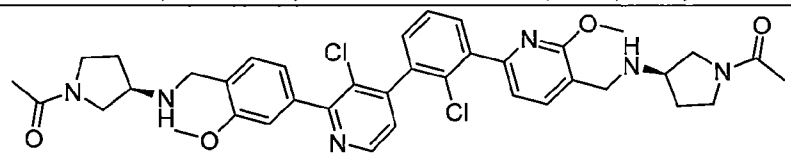
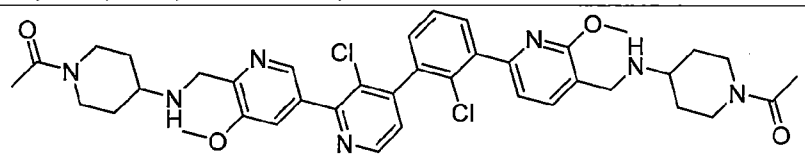
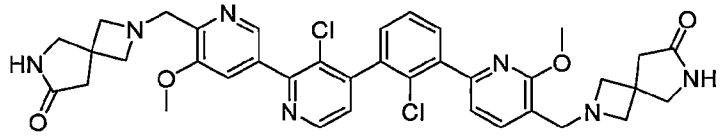
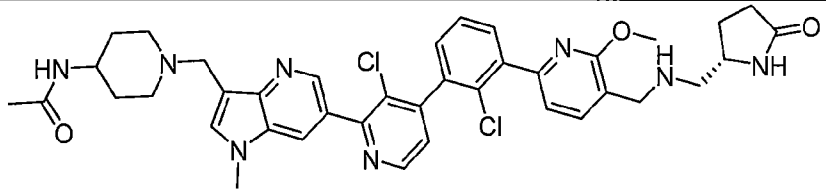
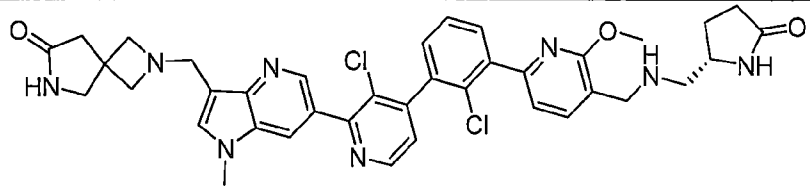
341	 N-(1-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺	0.001140
342	 (S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸	0.000080
343	 (4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-高絲胺酸	0.000090
344	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-丙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮	0.006410
345	 (4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮	0.001370
346	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-異丁醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮	0.006600
347	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((1-異丁醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-5-	0.004410

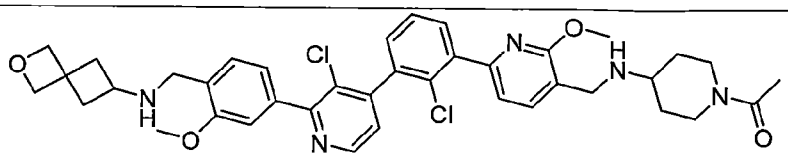
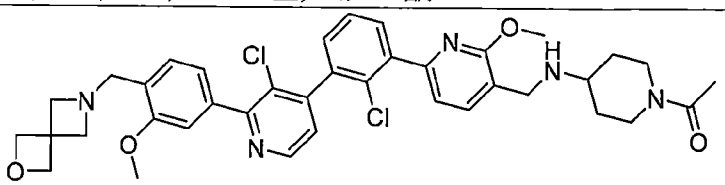
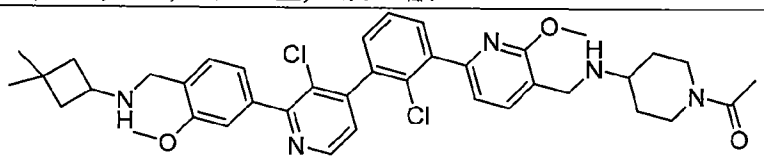
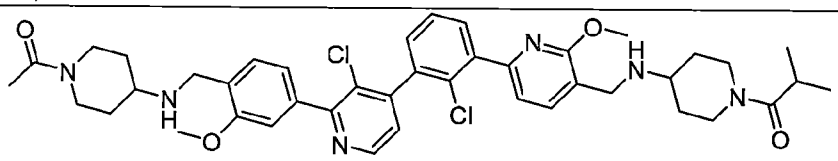
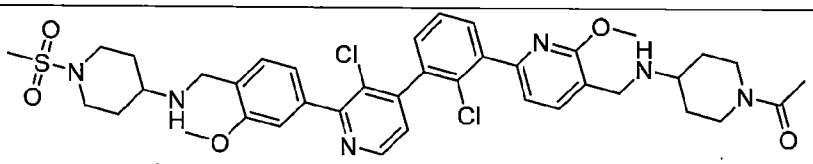
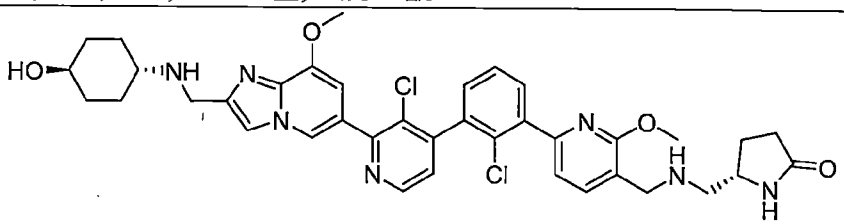
	甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮	
348	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.004690
349	 1,1-二氧化 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2H-噻哌喃	0.000800
350	 (S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸	0.000110
351	 (S)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸	0.000380
352	 (4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丁烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丁基)甲酮	0.000160
353	 7-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((2-側氧基-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-	

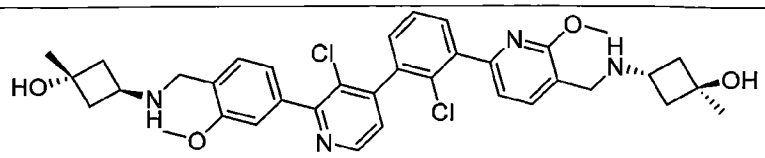
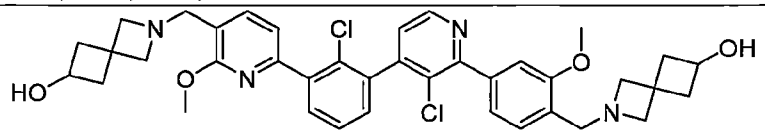
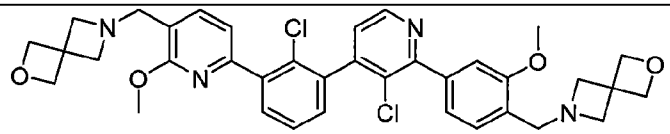
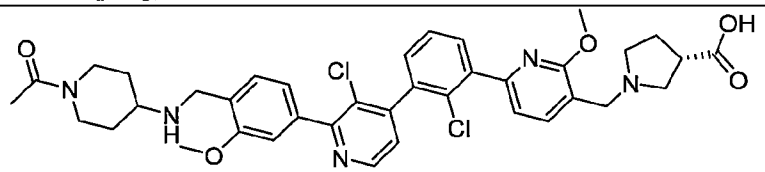
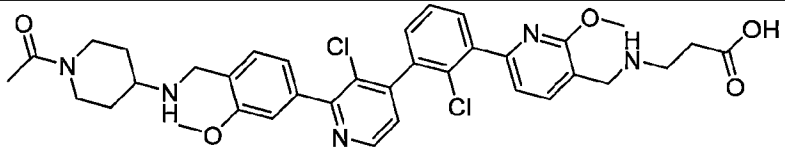
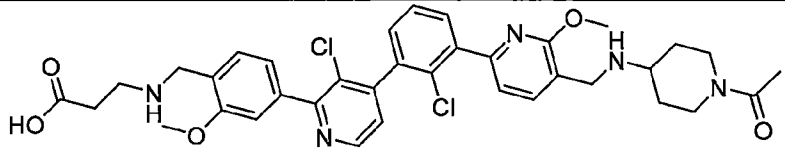
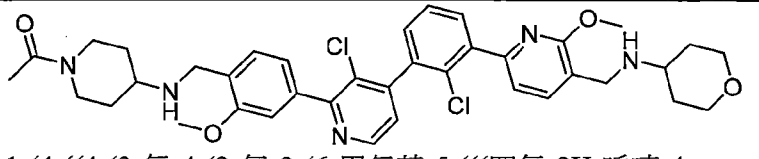
	基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-酮	
354	 (R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000340
355	 N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺	0.001270
356	 (R)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺	0.000400
357	 (S)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺	0.001430
358	 N-(3-(((6-(3-(2-(4-(((3-乙醯胺基丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙基)乙醯胺	0.000120
359	 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,6-二側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2,6-二酮	0.000080

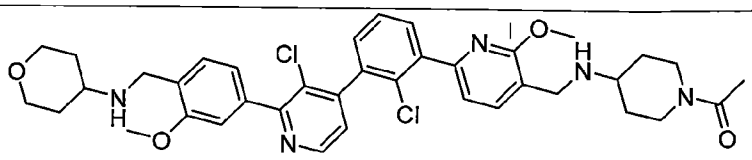
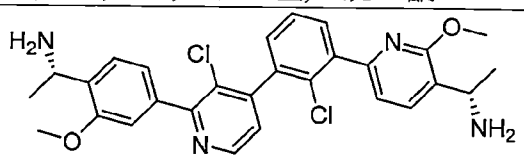
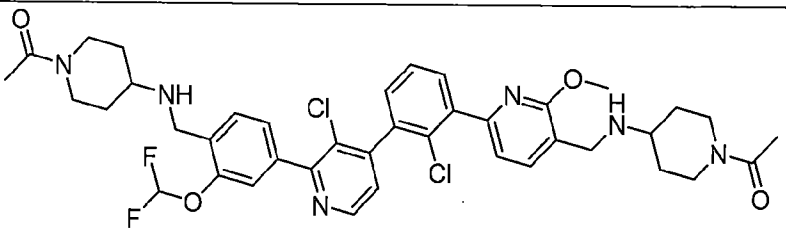
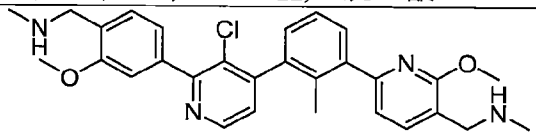
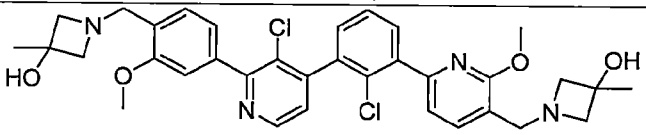
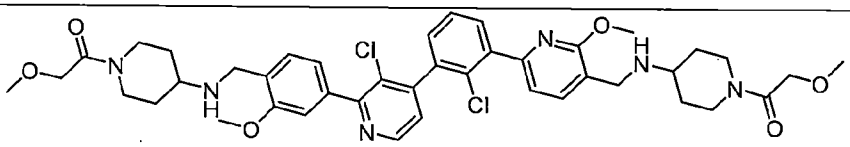
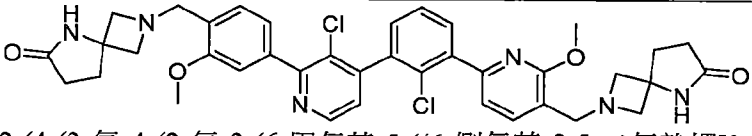
360	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.000150
361	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.000820
362	 1-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苯基)-N-甲基甲胺	0.000930
363	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.001220
364	 (1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇	0.000550
365	 N-(4-(4-(3-(5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺	0.001020
366		0.025000

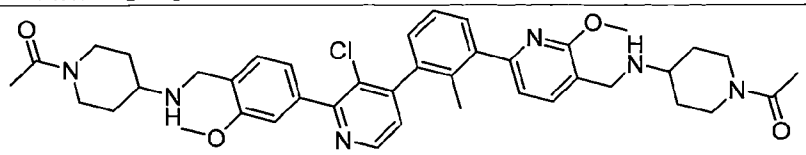
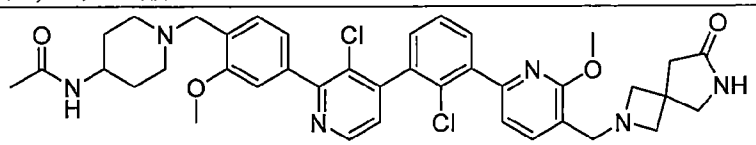
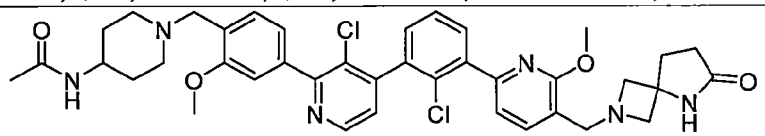
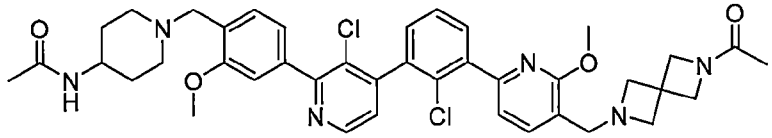
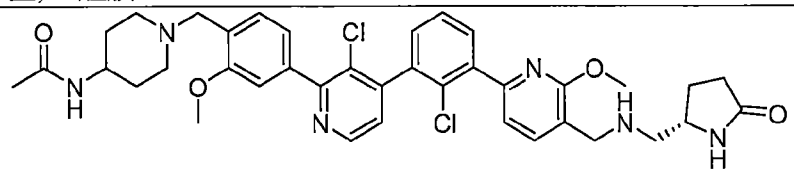
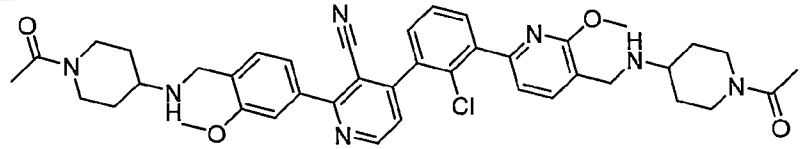
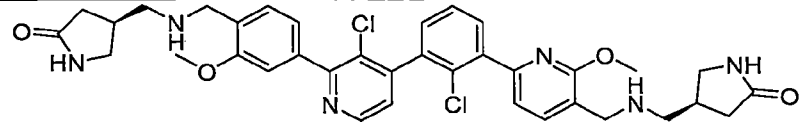
	(S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	
367	 (S)-1-(6-((5-((4-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啉-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.001436
368	 2-(4-(4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.000531
369	 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.000787
370	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000072
371	 1-(4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮	0.000803
372	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲磺醯)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-	0.000664

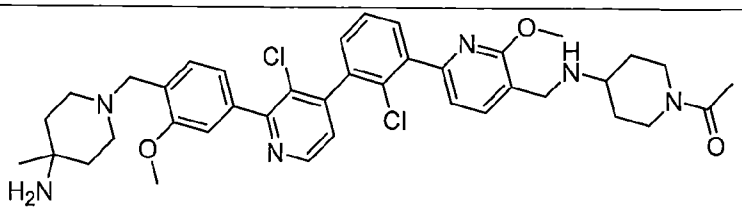
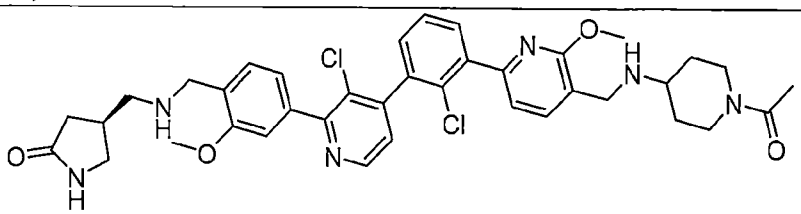
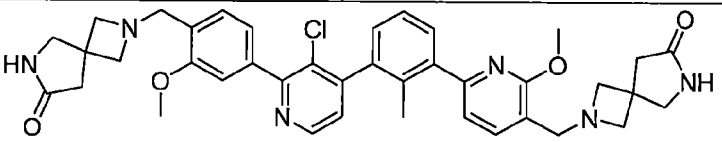
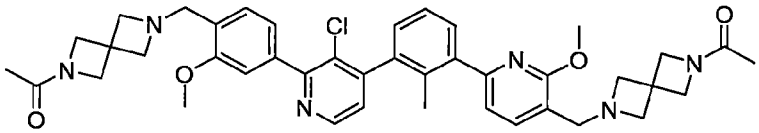
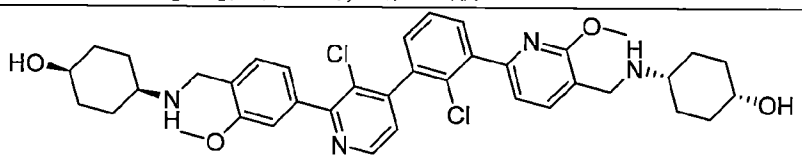
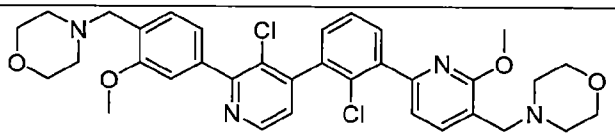
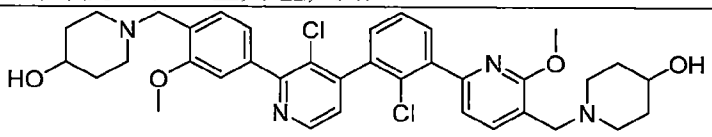
	(甲磺醯)哌啶-4-胺	
373	 5-(((6-(3-(2-(4-(((5-胺基-5-側氧基戊基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)戊醯烷	0.079800
374	 1-((R)-3-(((6-(3-(2-(4-((((R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-1-基)乙烷-1-酮	0.000478
375	 1-(4-(((6-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.001244
376	 2-((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.000458
377	 (S)-N-(1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺	0.001334
378	 (S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.001274

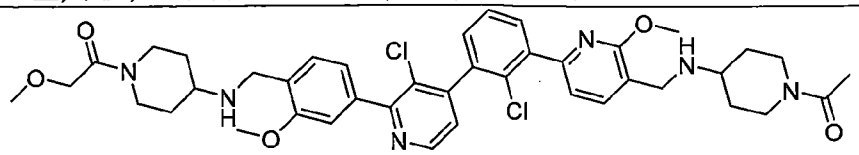
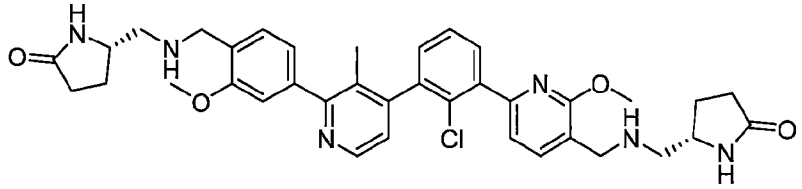
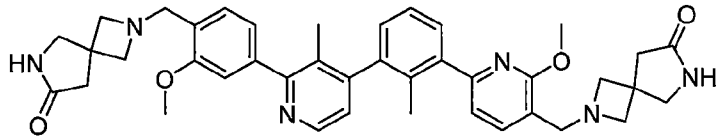
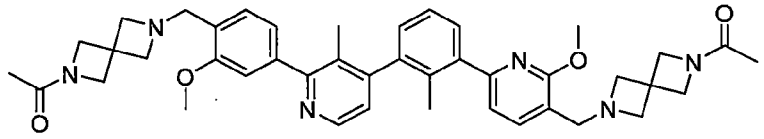
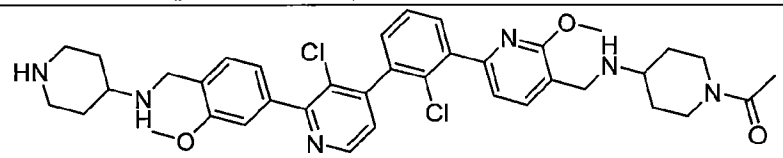
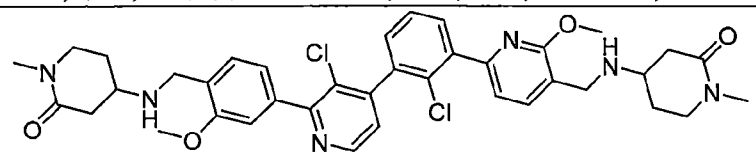
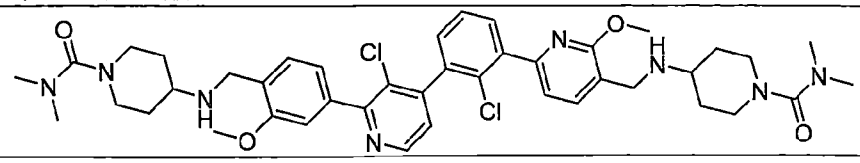
379	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.001978
380	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.001428
381	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3,3-二甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.000184
382	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮	0.000125
383	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲磺醯)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.000998
384	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000303

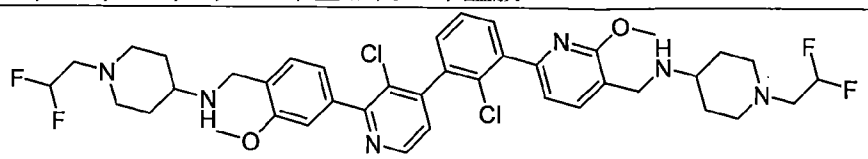
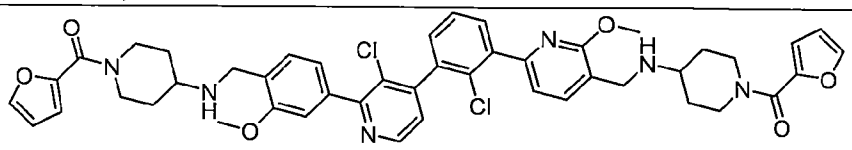
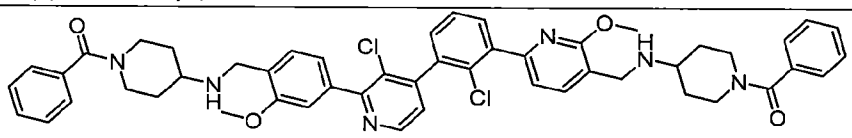
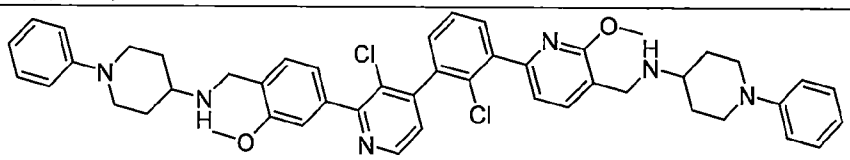
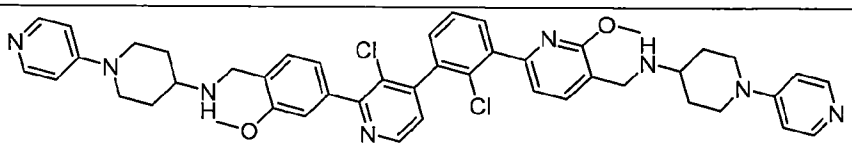
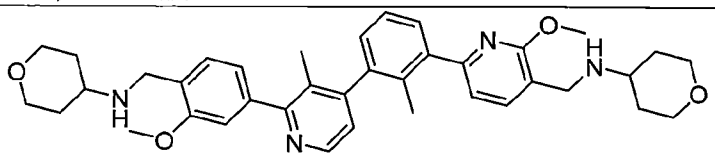
385	 (1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇	0.000238
386	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇	0.000506
387	 6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷	0.000670
388	 (S)-1-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸	0.000067
389	 3-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙酸	0.000046
390	 3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸	0.000110
391	 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.000515

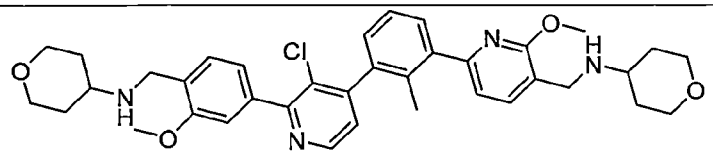
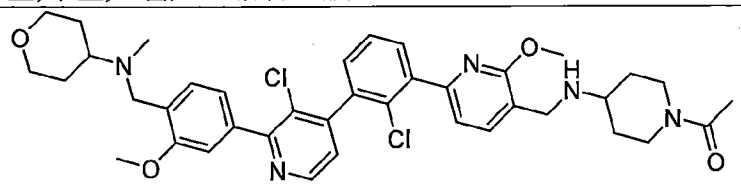
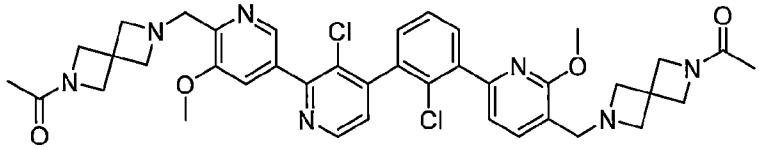
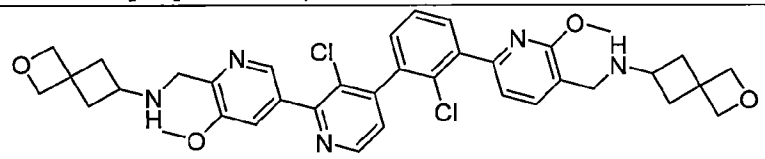
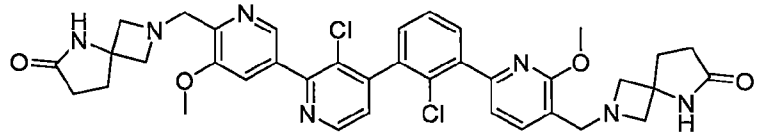
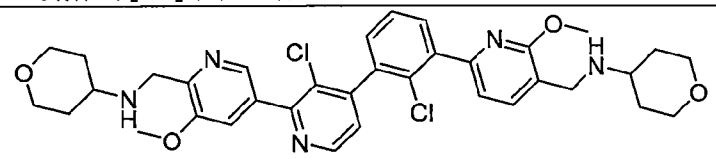
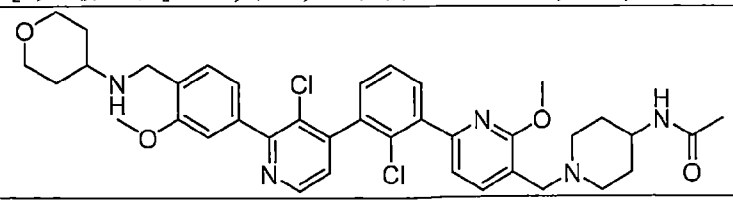
392	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.000580
393	 (S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺	0.007026
394	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.002161
395	 1-(6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺	0.000480
396	 1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇	0.001375
397	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮	0.000128
398	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,5-	0.000278

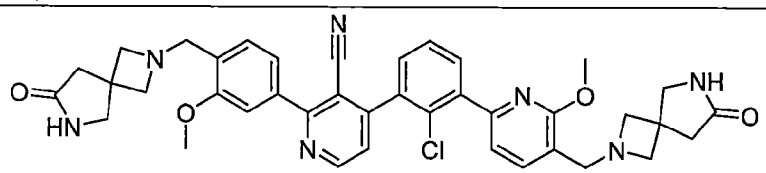
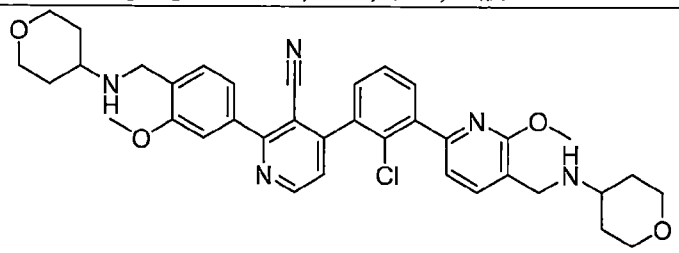
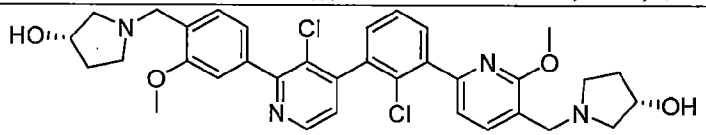
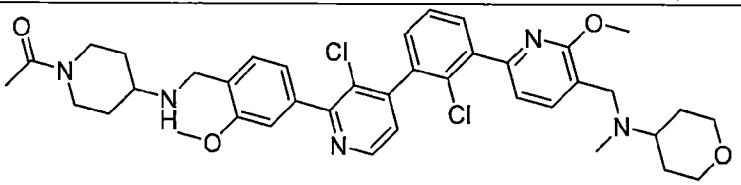
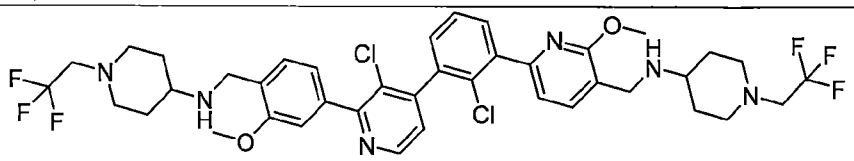
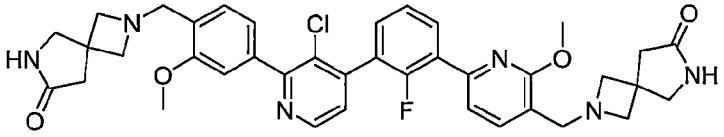
	二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮	
399	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.000185
400	 N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺	0.000272
401	 N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺	0.000874
402	 N-(1-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺	0.000234
403	 (S)-N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺	0.000317
404	 2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)煙腈	0.000411
405	 (S)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000237

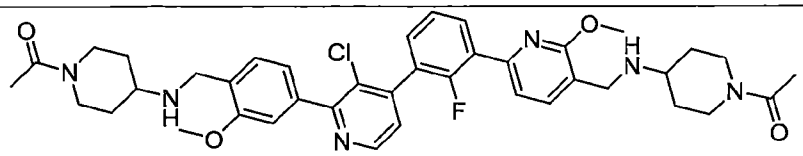
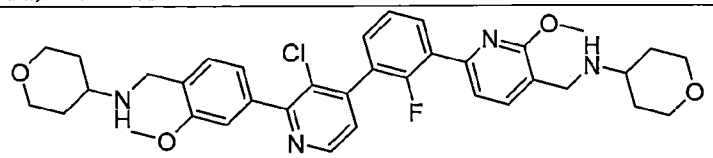
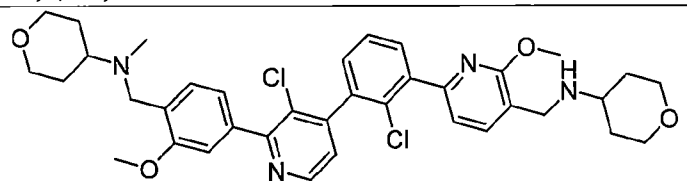
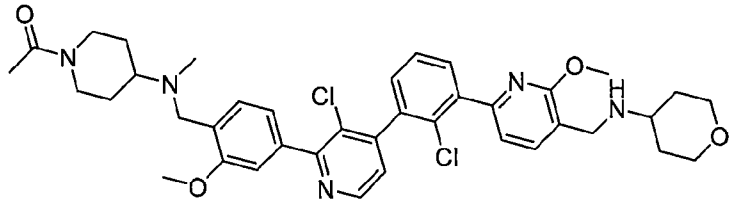
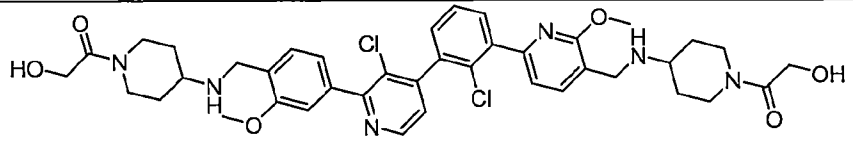
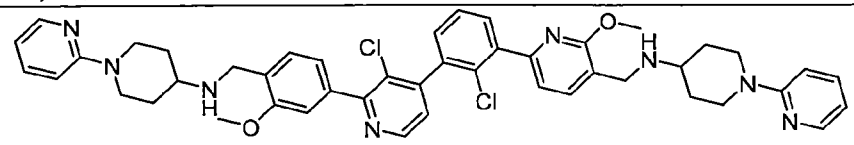
406	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.000544
407	 (S)-4-(((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.000427
408	 2-(4-(3-氯-4-(3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.000114
409	 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.000678
410	 (1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇	0.000666
411	 4-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(嗎啉代甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嗎啉	0.008284
412	 1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-	0.000210

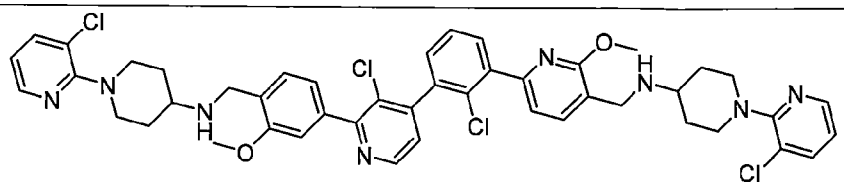
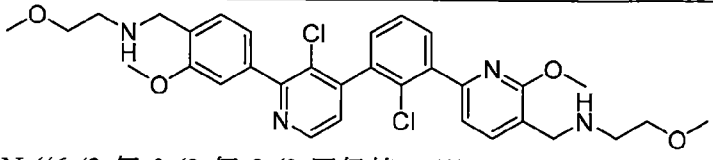
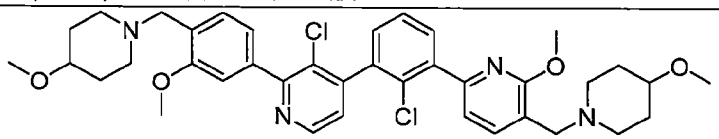
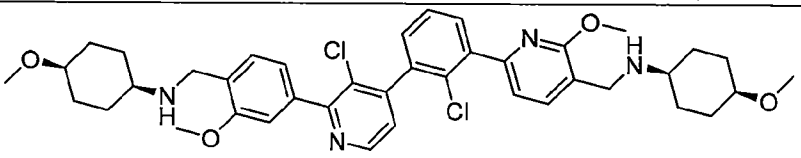
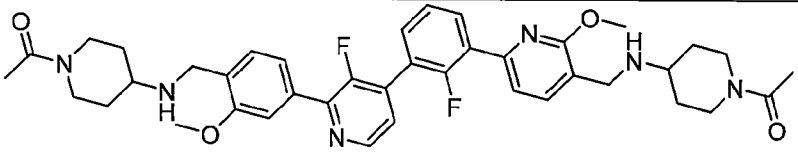
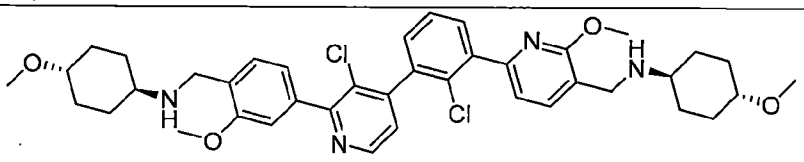
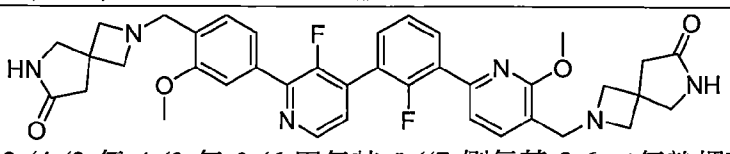
	4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-醇	
413	 1-(4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮	0.001450
414	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.001580
415	 2-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.000250
416	 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.006600
417	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((哌啶-4-基胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.003670
418	 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮	0.001120
419		0.005540

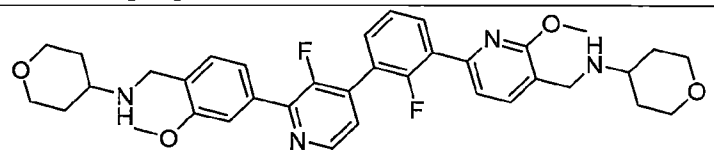
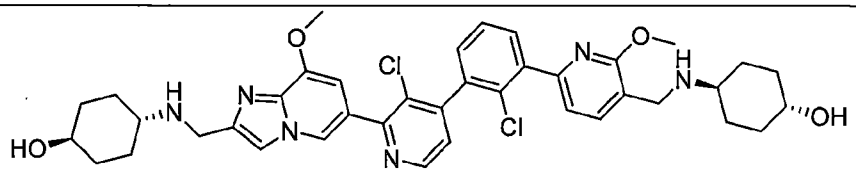
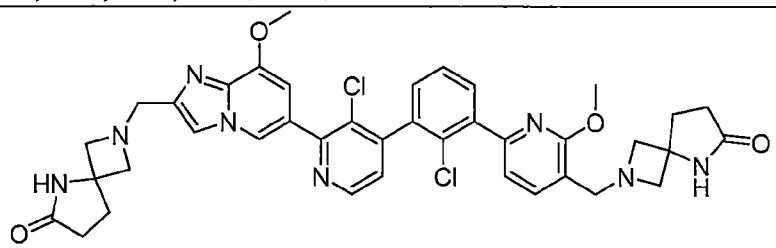
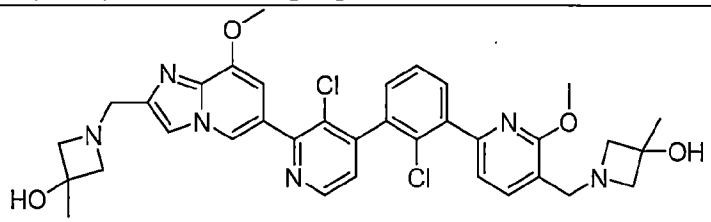
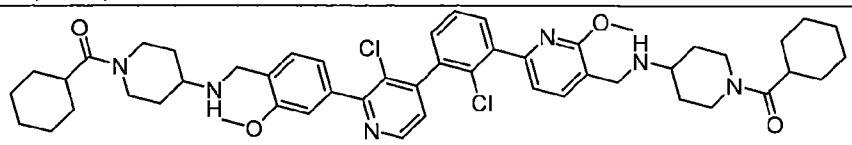
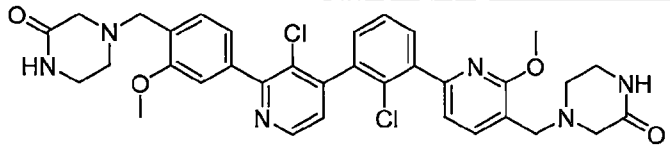
	4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(二甲基胺基甲醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲醯胺	
420	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-胺	0.005630
421	 (4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(呋喃-2-基)甲酮	0.001860
422	 (4-(((6-(3-(2-(4-(((1-苯甲醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮	0.000900
423	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-苯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-苯基哌啶-4-胺	0.007780
424	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(吡啶-4-基)哌啶-4-胺	0.003590
425	 N-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.007080

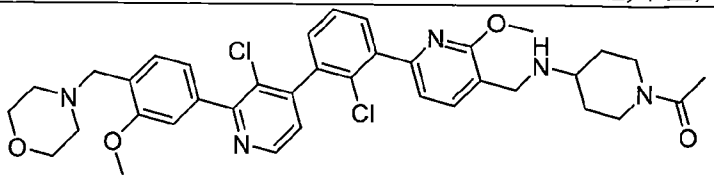
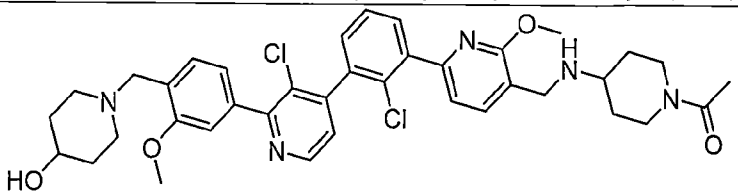
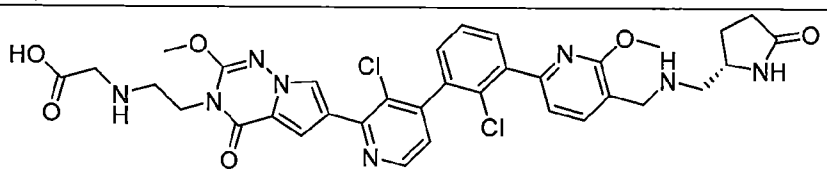
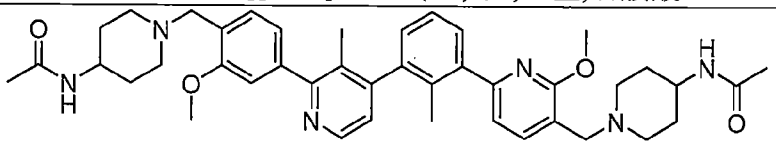
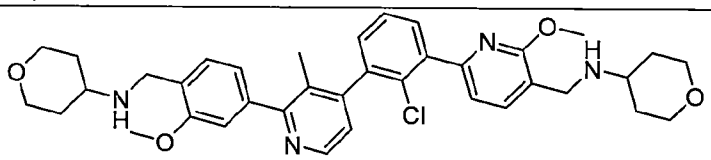
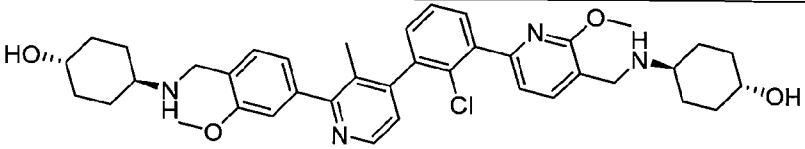
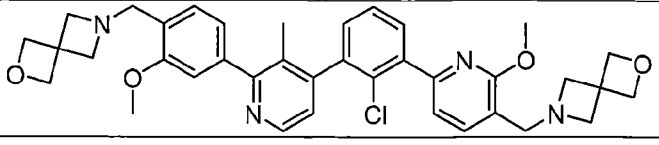
426	 N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.004230
427	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.008800
428	 1-(6-((6-(3-(6'-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.000770
429	 N-((4-(3-(5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺	0.004100
430	 2-((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮	0.000350
431	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.002030
432		0.002850

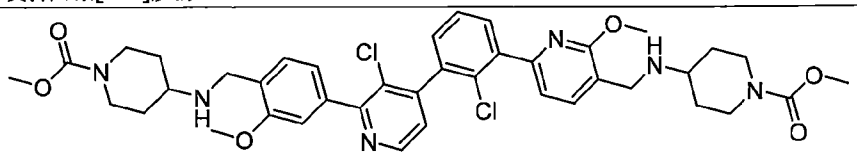
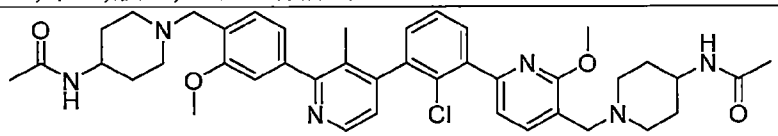
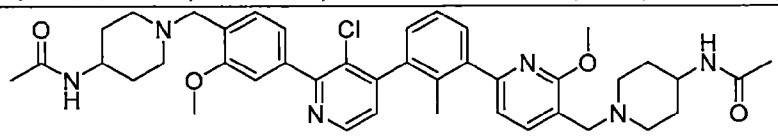
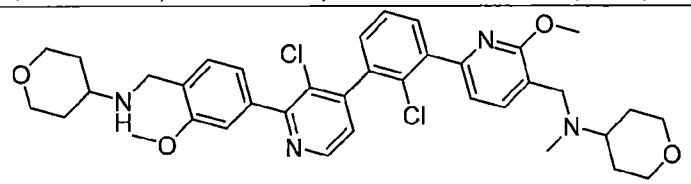
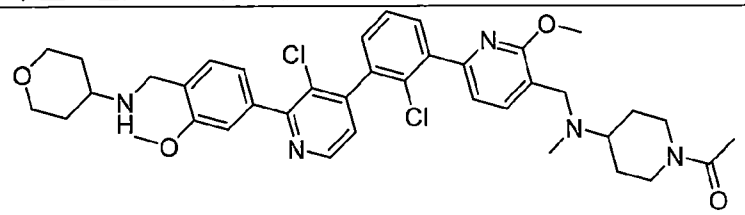
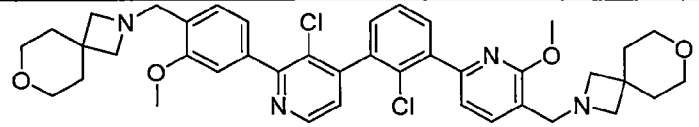
	N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺	
433	 4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)煙腈	0.000900
434	 4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)煙腈	0.003000
435	 (S)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇	0.004680
436	 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.007490
437	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺	0.005280
438	 2-(4-(3-氯-4-(2-氟-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.003100

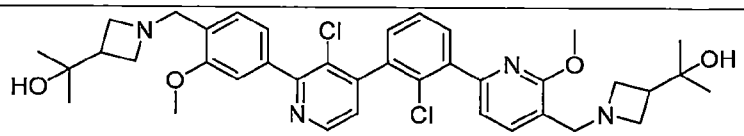
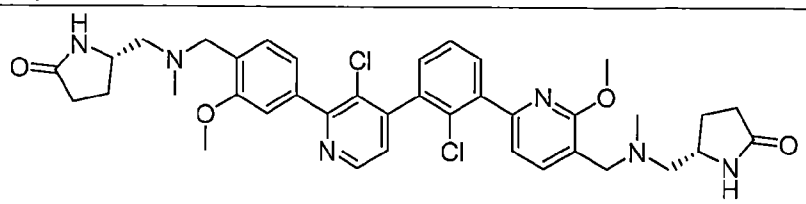
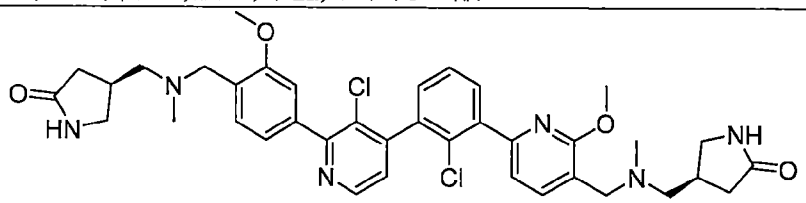
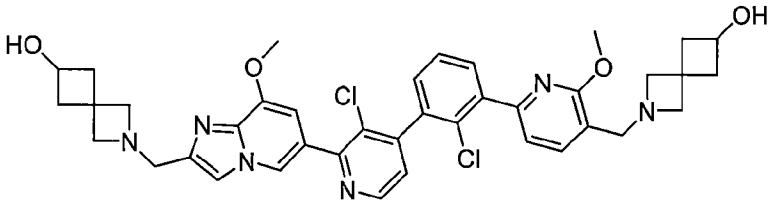
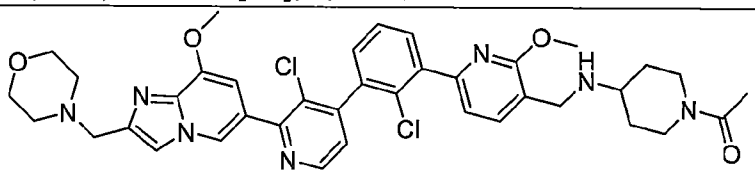
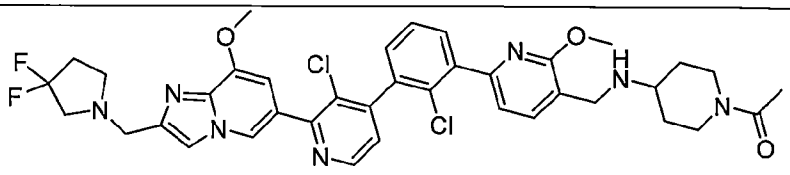
439	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.002740
440	 N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.009970
441	 N-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺	0.005610
442	 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.005940
443	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮	0.001110
444	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-胺	0.001130

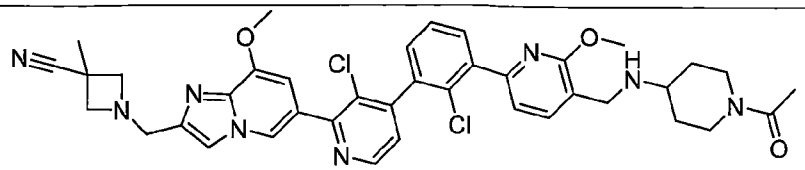
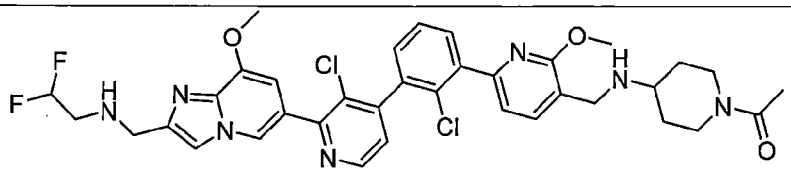
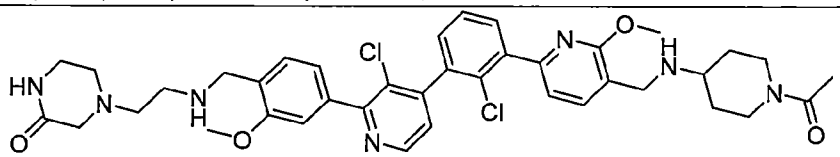
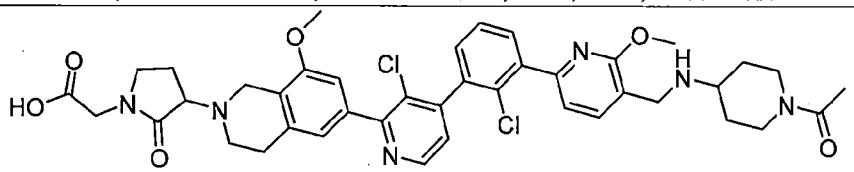
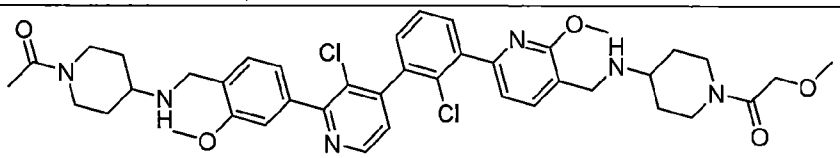
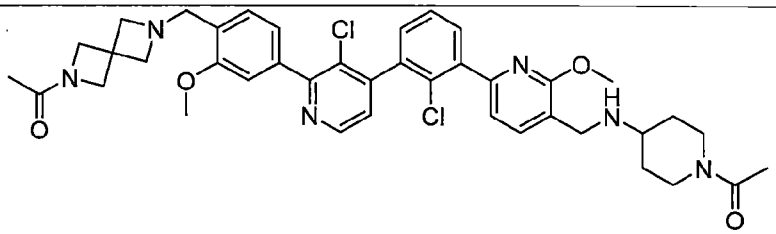
445	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-胺	0.025860
446	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基乙烷-1-胺	0.003750
447	 3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苯基)吡啶	0.005780
448	 (1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺	0.003330
449	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.012930
450	 (1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺	0.002360
451	 2-(4-(3-氟-4-(2-氟-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-	0.008310

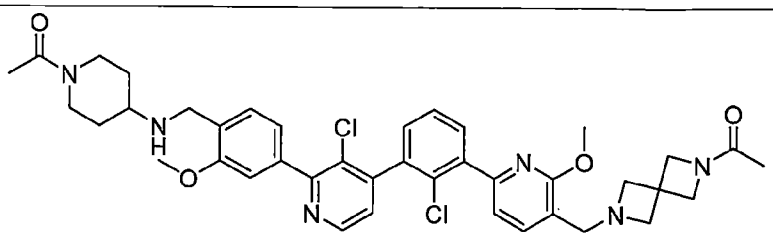
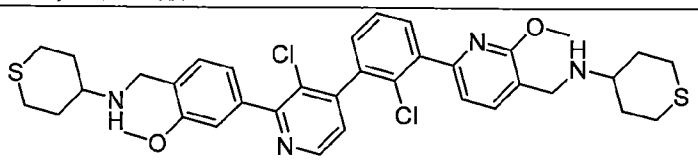
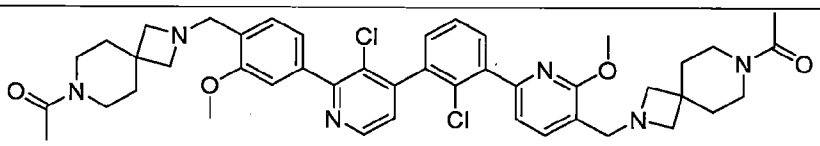
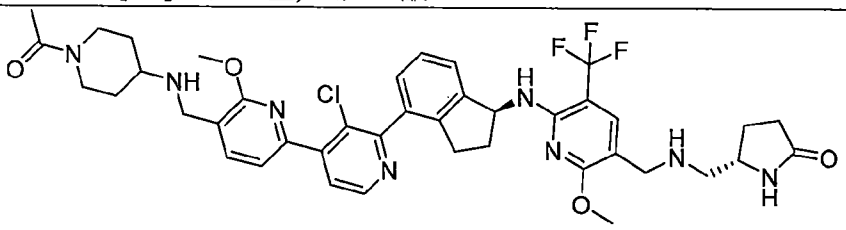
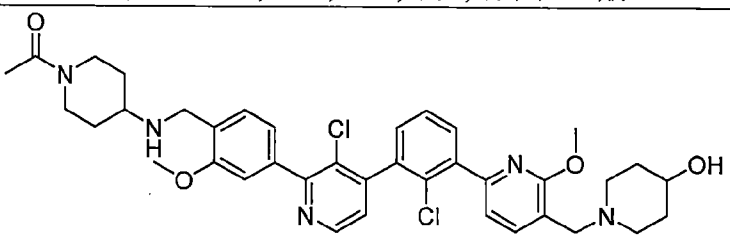
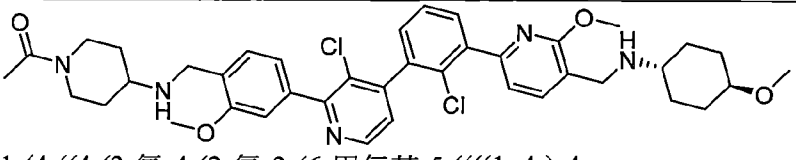
	基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	
452	 N-((6-(2-氟-3-(3-氟-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.022650
453	 (1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇	0.002080
454	 2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮	0.000800
455	 1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇	0.000770
456	 (4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環己烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環己基)甲酮	0.000610
457	 4-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((3-側氧基哌啡-1-	0.357000

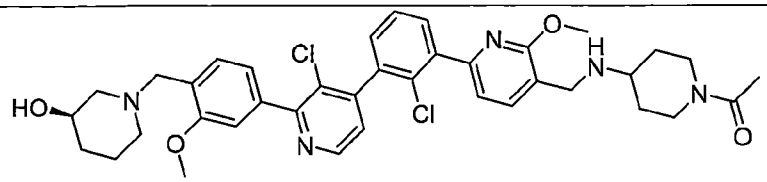
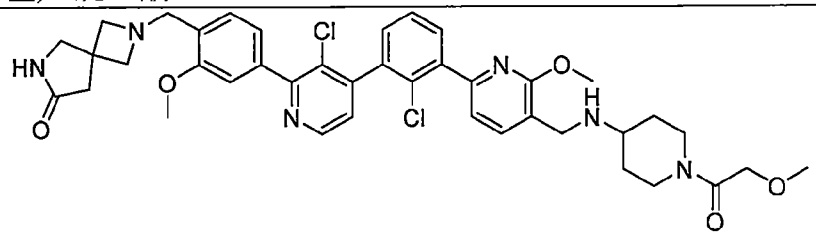
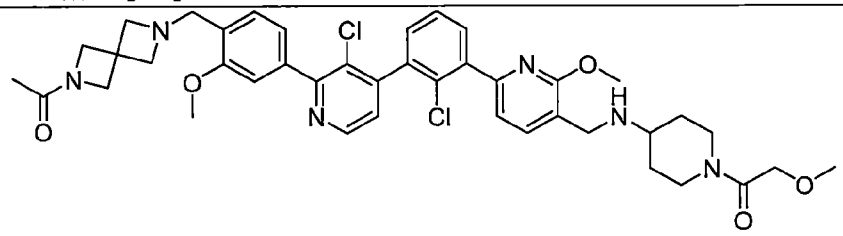
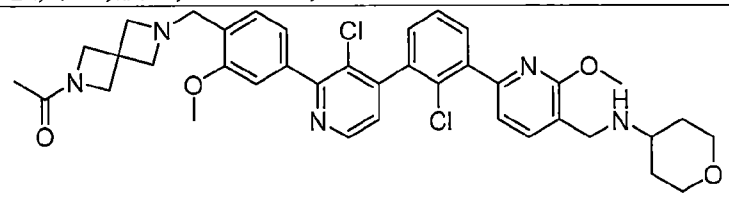
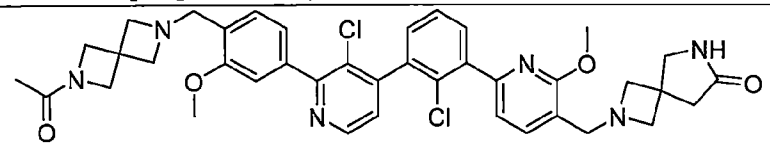
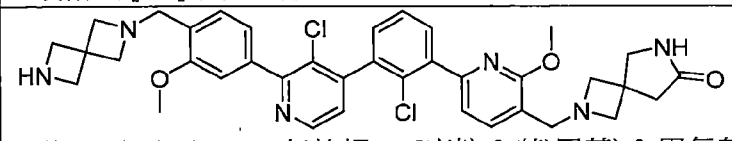
	基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啡-2-酮	
458	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(嗎啉代甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.024620
459	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.004650
460	 (S)-(2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-3(4H)-基)乙基)甘胺酸	0.000710
461	 N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺	0.045140
462	 N-((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.006780
463	 (1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇	0.002080
464		0.006210

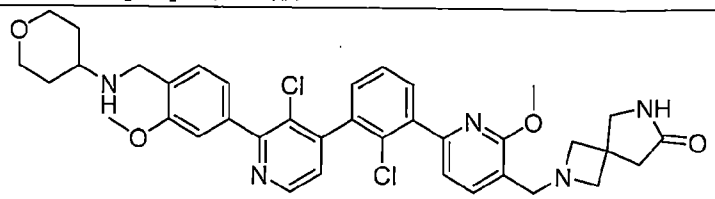
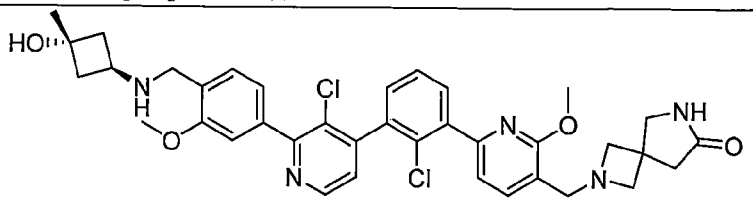
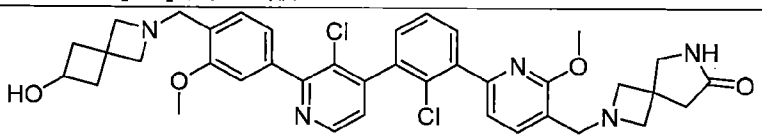
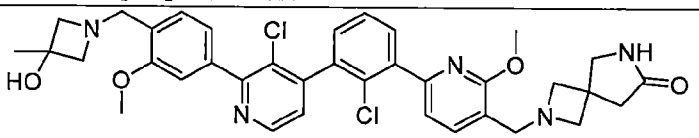
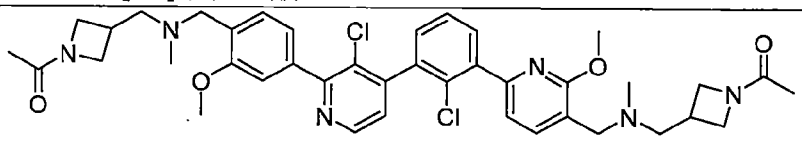
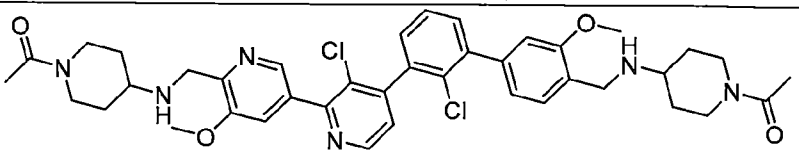
	6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷	
465	 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲氧基羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-羧酸甲酯	0.004590
466	 N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺	0.013520
467	 N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺	0.020180
468	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺	0.017940
469	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.003660
470	 2-(4-(4-(3-(5-((7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷	0.019330

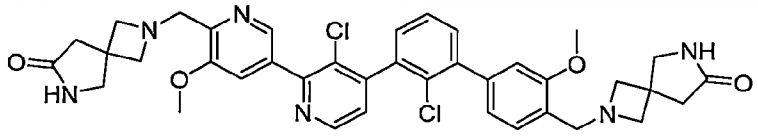
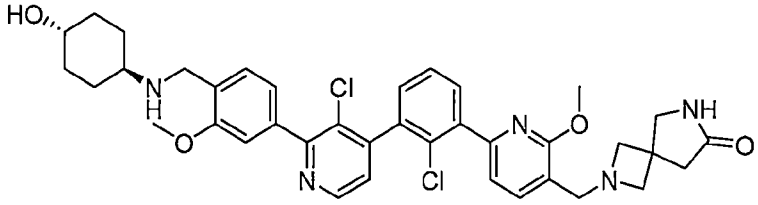
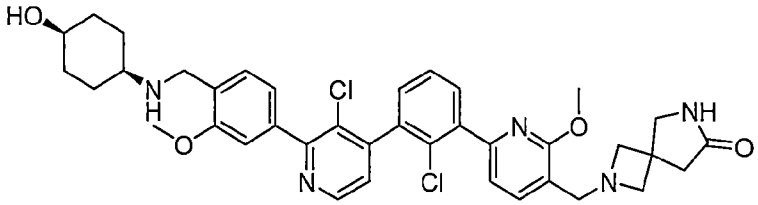
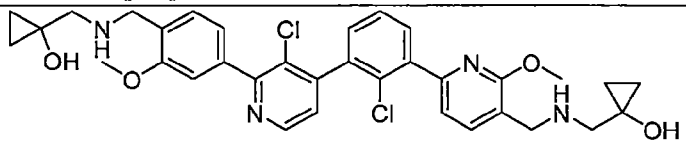
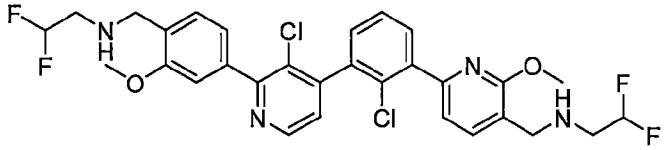
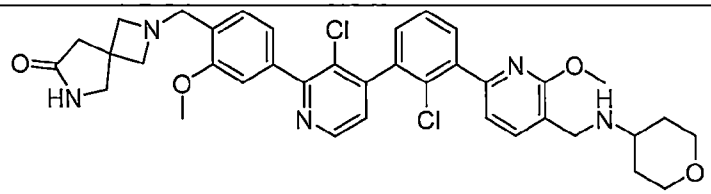
471	 2-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-(2-羥基丙烷-2-基)四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫吖唉-3-基)丙烷-2-醇	0.004630
472	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00245
473	 (R)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.016940
474	 2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇	0.002180
475	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(嗎啉代甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.027610
476	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.134900

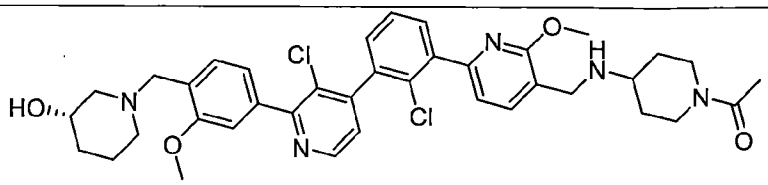
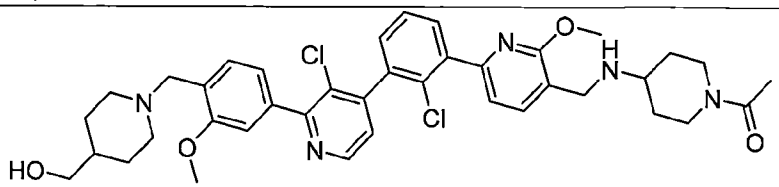
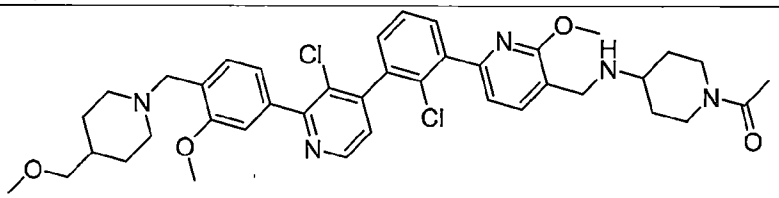
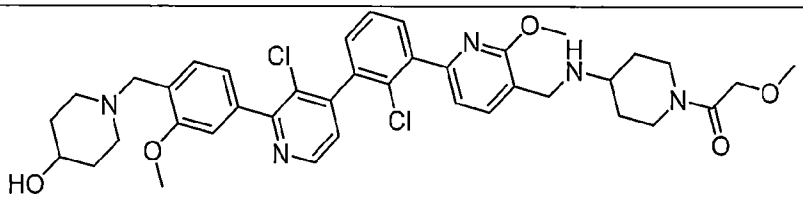
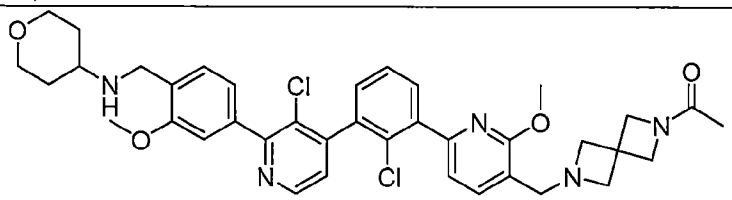
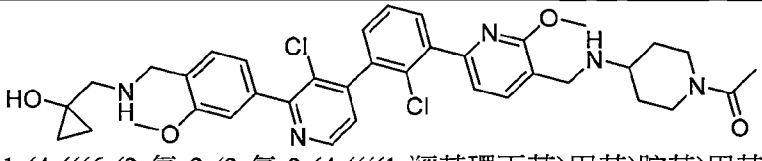
477	 1-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-腈	0.021380
478	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.043910
479	 4-(2-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙基)哌啡-2-酮	0.001390
480	 2-(3-(6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸	0.003900
481	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮	0.001360
482	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.002640

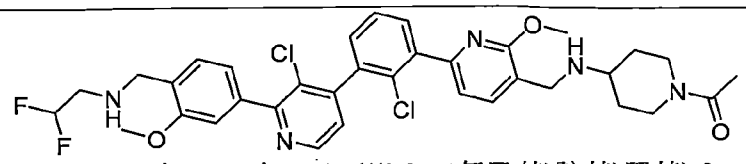
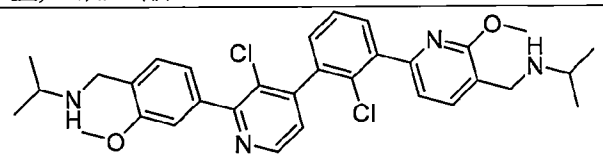
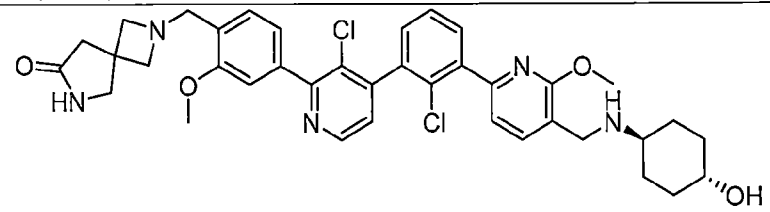
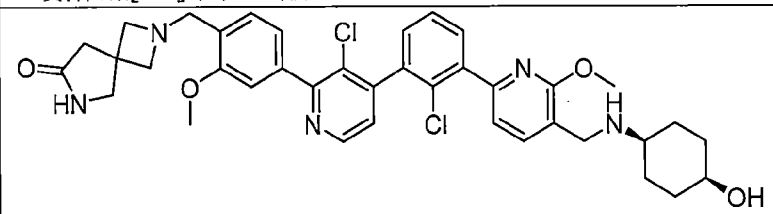
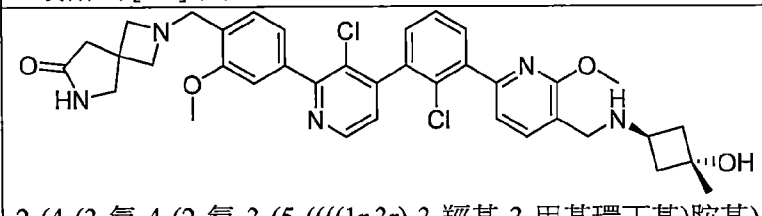
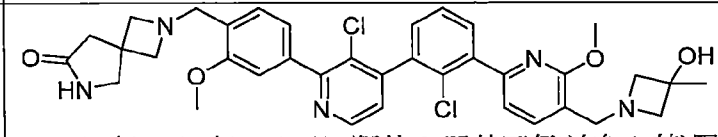
483	 1-(4-((4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.002630
484	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-噻哌喃-4-胺	0.012610
485	 1-(2-((6-(3-(2-(4-((7-乙醯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙烷-1-酮	0.002800
486	 (S)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.002950
487	 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.005960
488	 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.002660

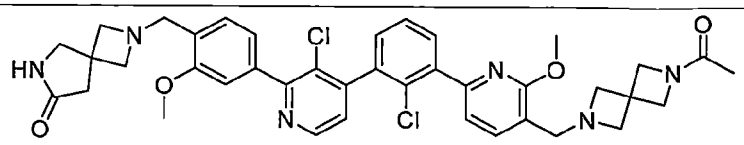
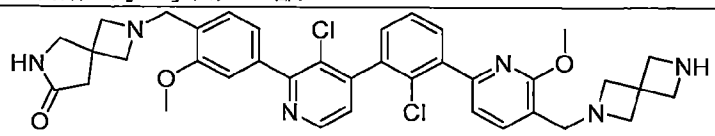
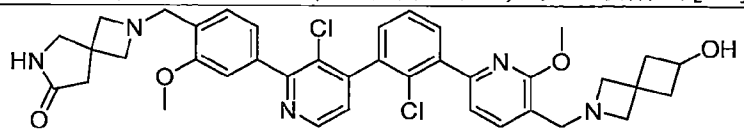
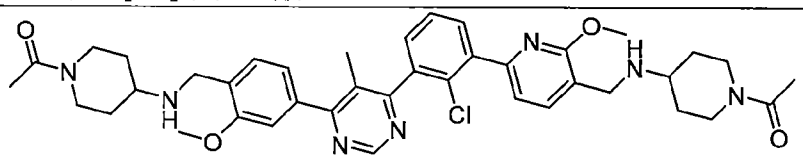
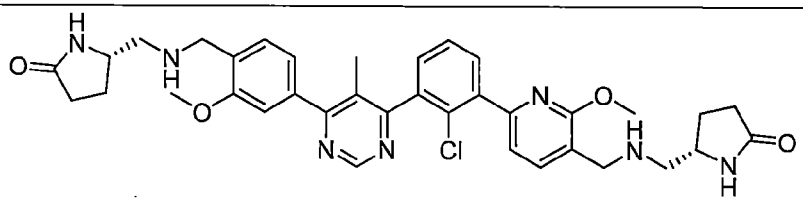
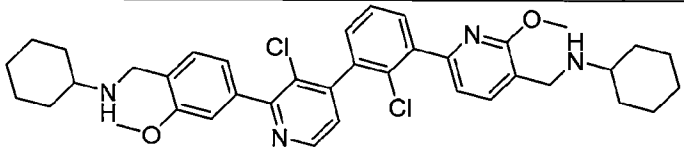
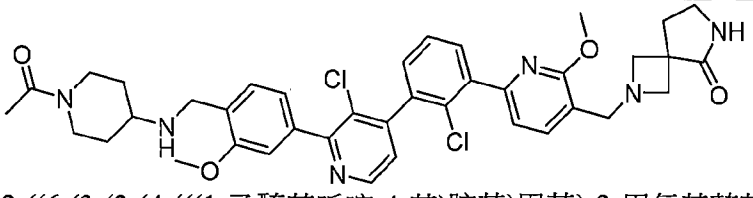
489	 (R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.004070
490	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.001800
491	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮	0.00058
492	 1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.00377
493	 2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00076
494	 2-((6-(3-(2-(4-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-	0.00521

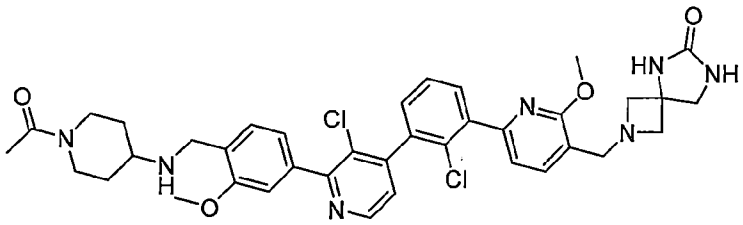
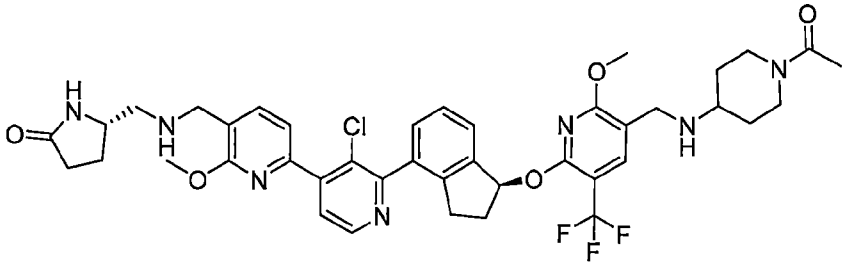
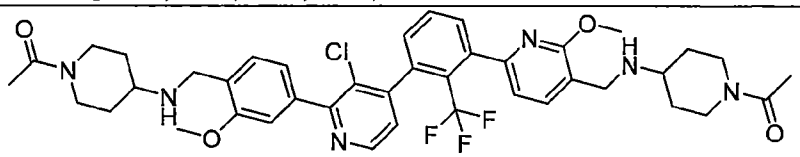
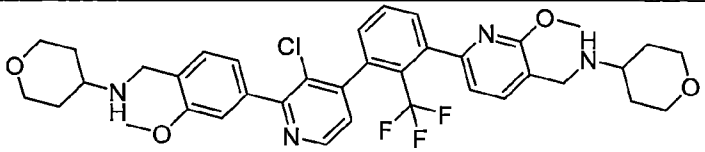
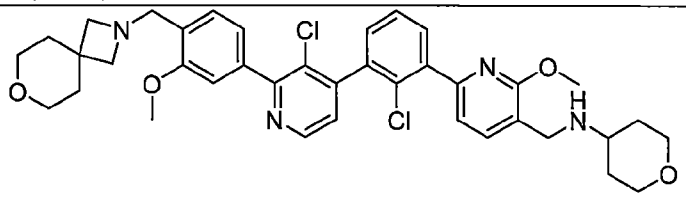
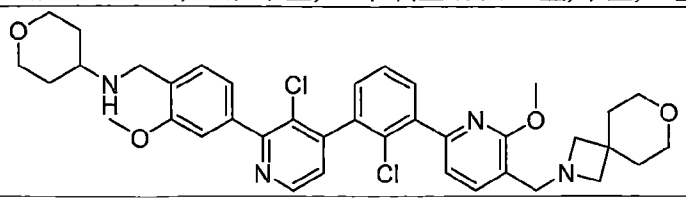
	二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	
495	 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00236
496	 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.0008
497	 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00098
498	 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00204
499	 1-(3-((((6-(3-(2-(4-((((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)四氫吖唉-1-基)乙烷-1-酮	0.00207
500	 1-(4-(((4-(4'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-2-氯-3'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00195

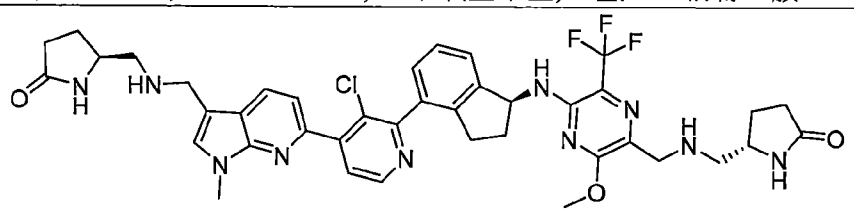
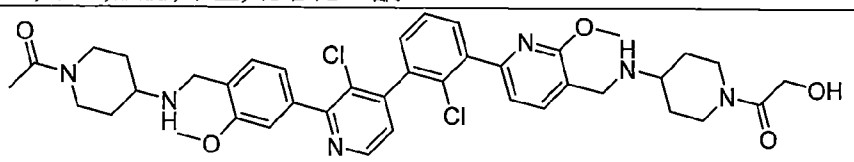
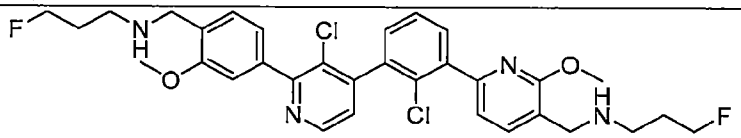
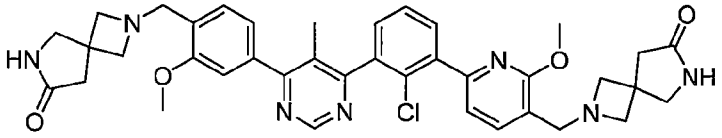
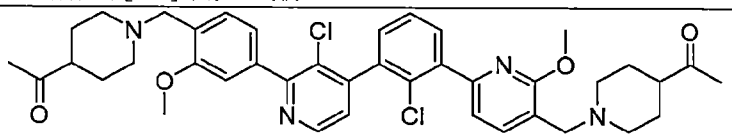
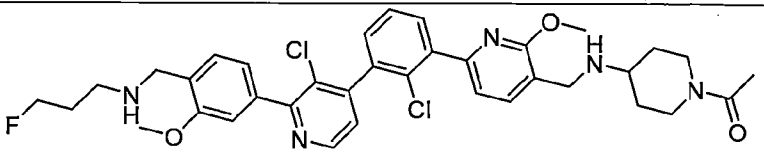
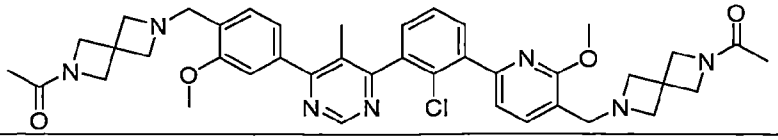
501	 2-((2'-氯-3'-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-3-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00092
502	 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00131
503	 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00888
504	 1-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)環丙烷-1-醇	0.01362
505	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,2-二氟乙烷-1-胺	0.35330
506	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00161

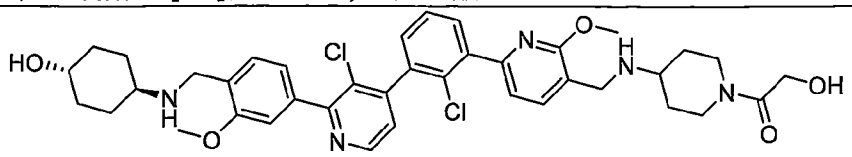
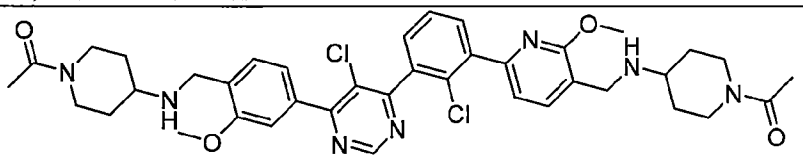
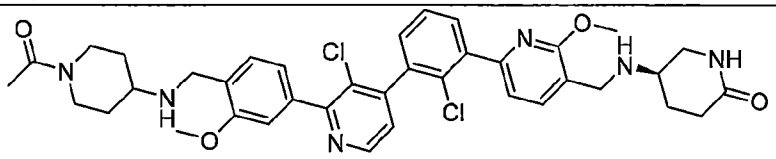
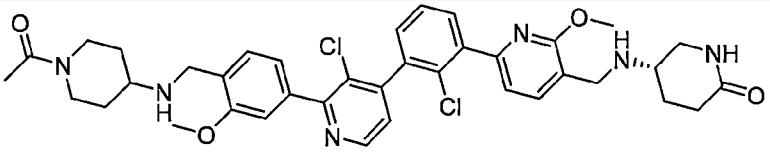
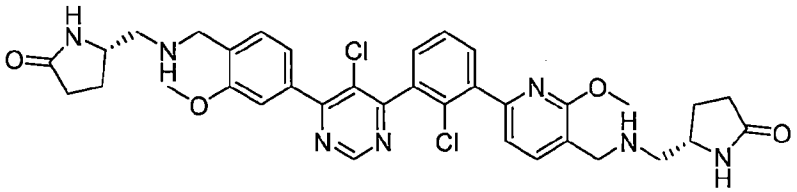
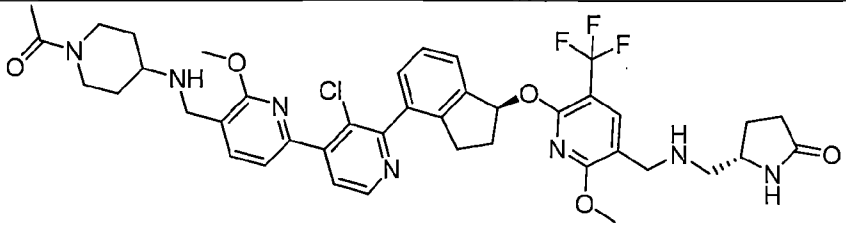
507	 (S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00453
508	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-(羥甲基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00388
509	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00977
510	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮	0.00255
511	 1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.00254
512	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00316

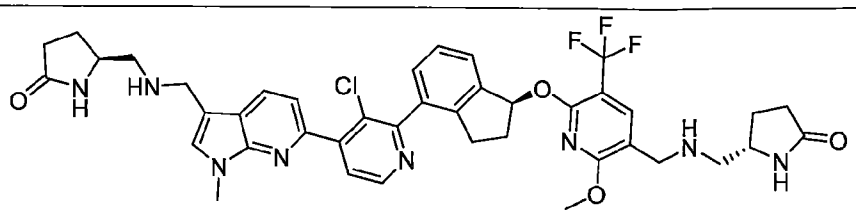
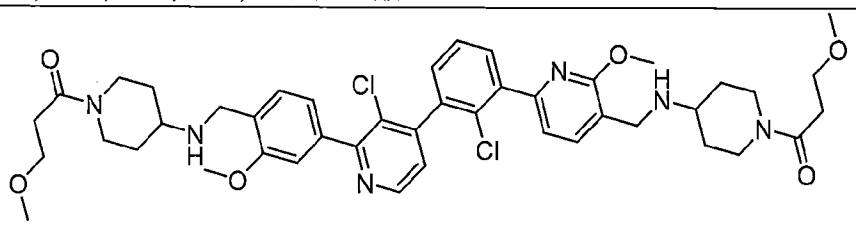
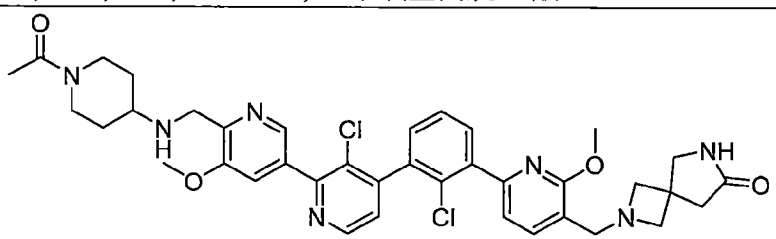
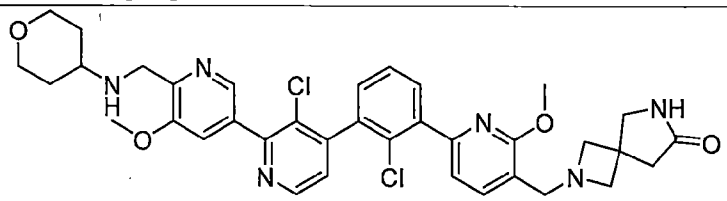
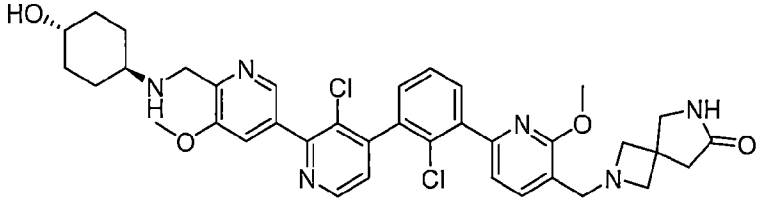
513	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.04711
514	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((異丙基胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-胺	0.00558
515	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00207
516	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00325
517	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00155
518	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00242

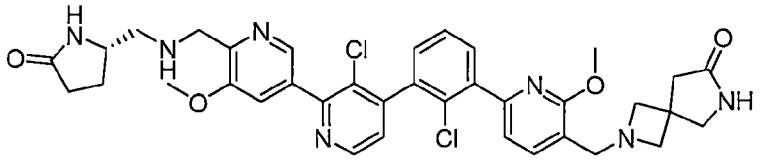
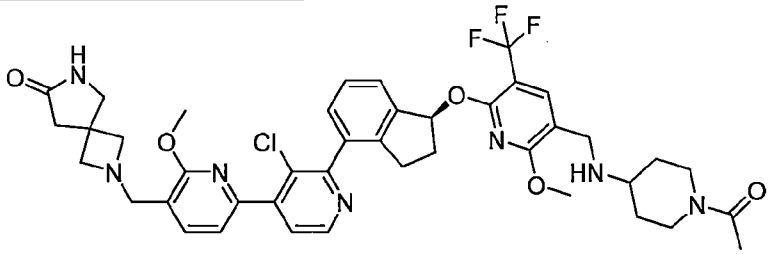
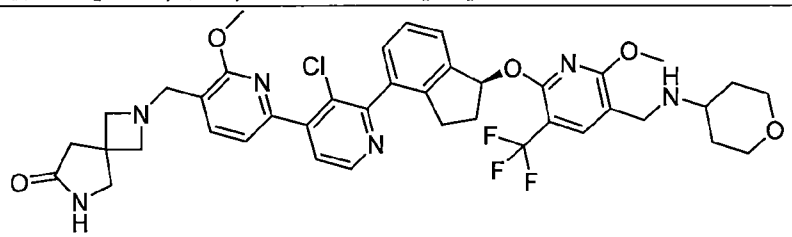
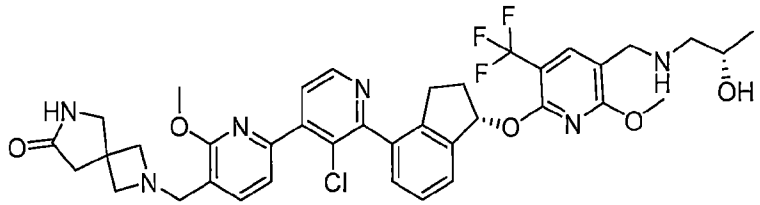
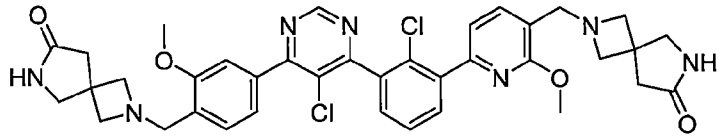
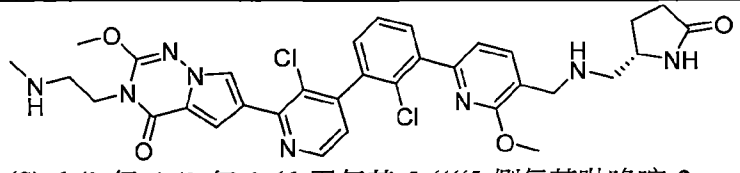
519	 2-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00186
520	 2-(4-(4-(3-(5-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00273
521	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00264
522	 1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00205
523	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00028
524	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((環己基胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)環己胺	0.00484
525	 2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-	0.00126

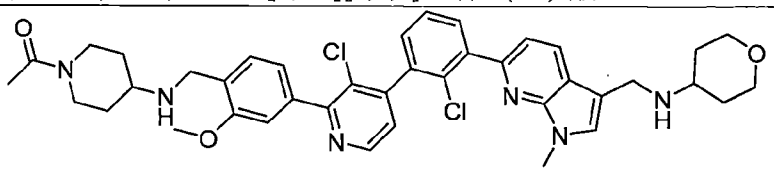
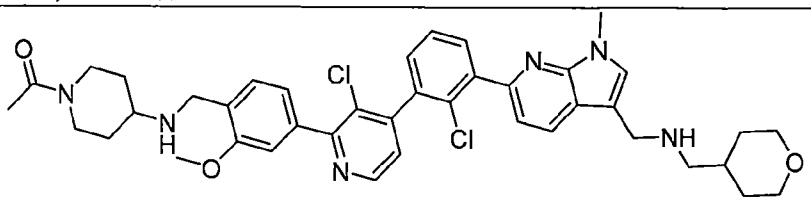
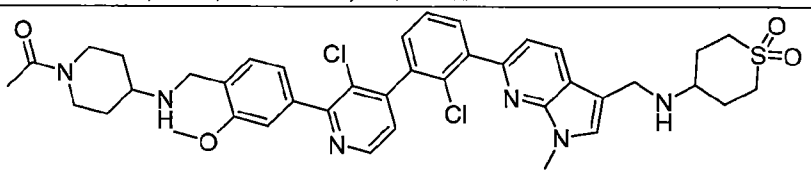
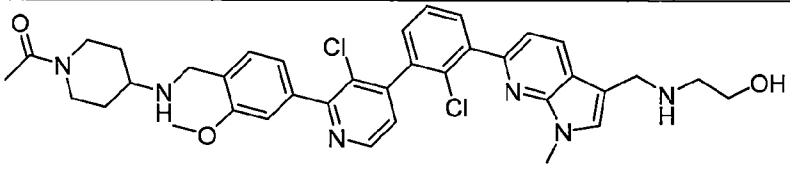
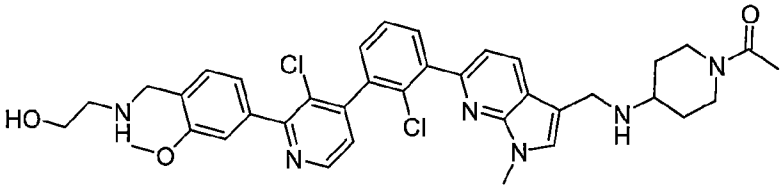
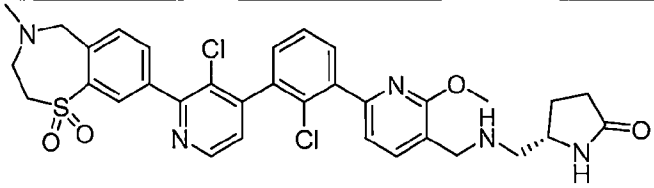
	二氮雜螺[3.4]辛烷-5-酮	
526	 2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5,7-三氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮	0.00064
527	 (S)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00157
528	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.08039
529	 N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.10960
530	 N-((6-(3-(2-(4-((7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.00251
531		0.00271

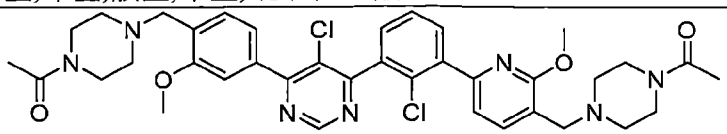
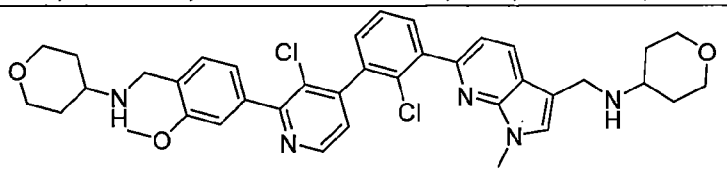
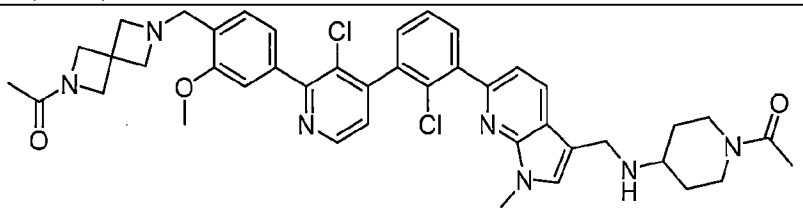
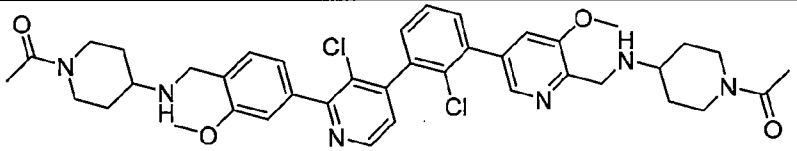
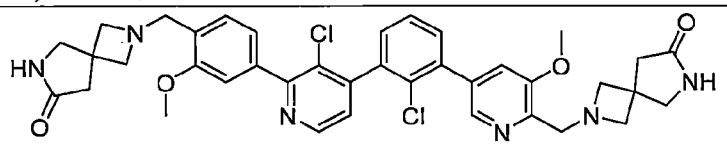
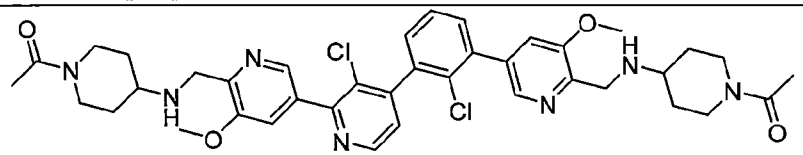
	N-(4-(4-(3-(5-((7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺	
532	 (S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00038
533	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮	0.00065
534	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-氟丙烷-1-胺	0.00940
535	 2-(4-(6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00078
536	 1-(1-((6-(3-(2-(4-(((4-乙醯基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙烷-1-酮	0.00670
537	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00198
538		0.00259

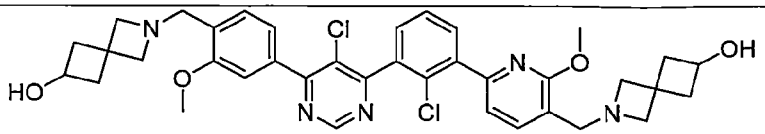
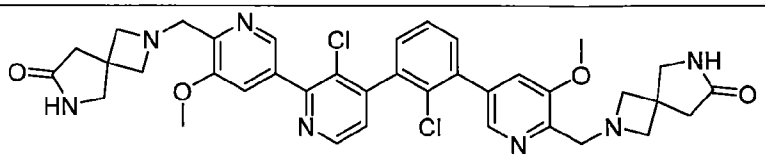
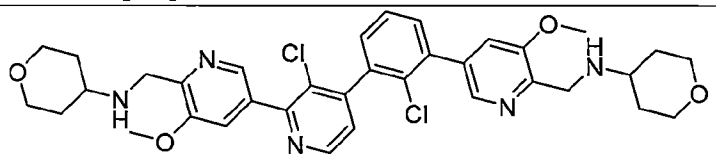
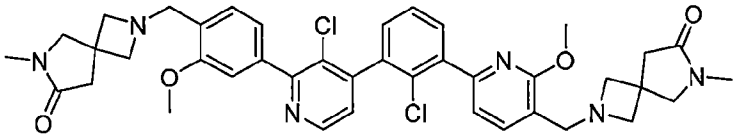
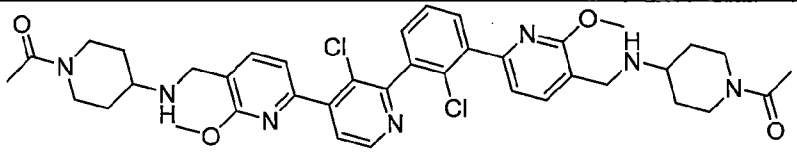
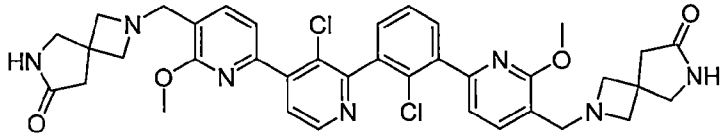
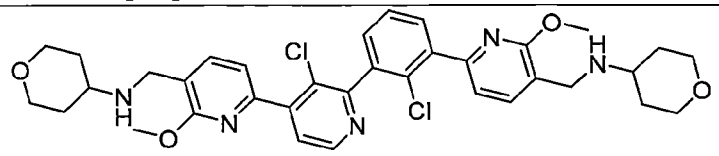
	1-(6-((6-(3-(6-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	
539	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮	0.00028
540	 1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-chloro 嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00050
541	 (R)-5-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2-酮	0.00079
542	 (S)-5-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2-酮	0.00053
543	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00029
544	 (S)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00080

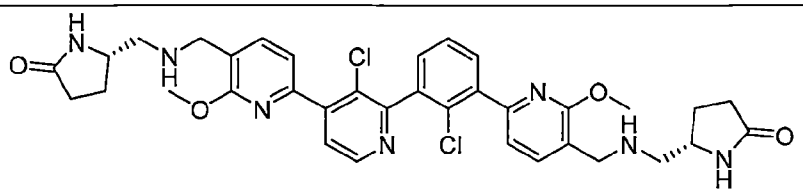
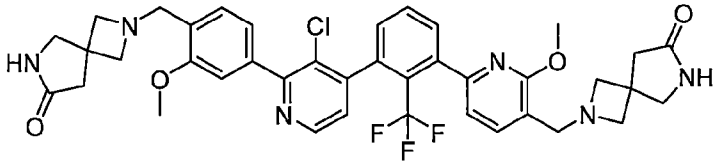
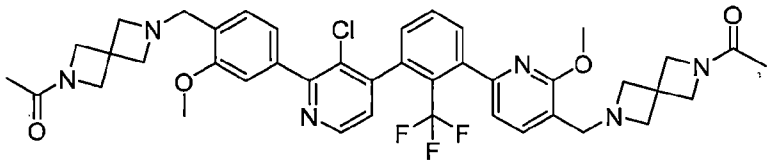
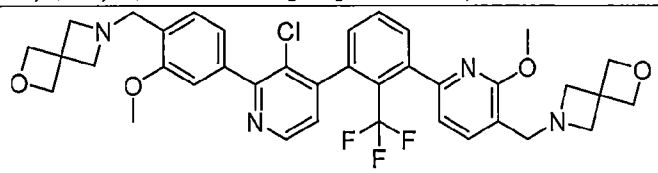
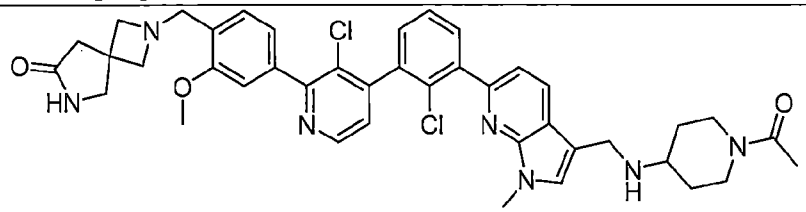
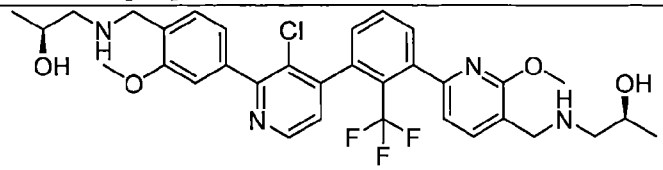
545	 (S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00043
546	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(3-甲氧基 propanoyl)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮	0.00125
547	 2-((6-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00035
548	 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00113
549	 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00042

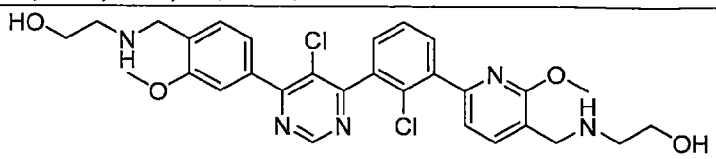
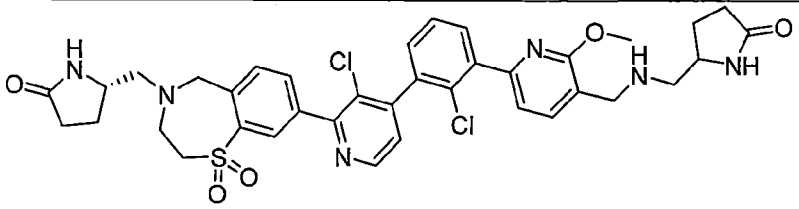
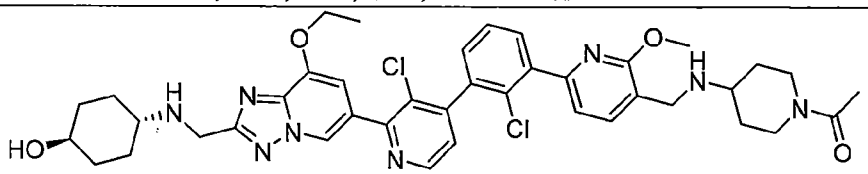
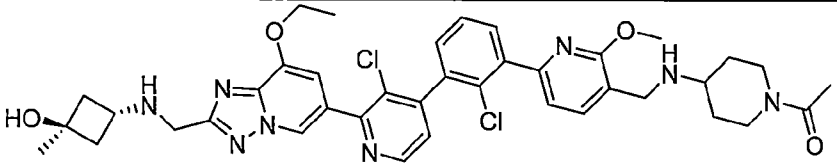
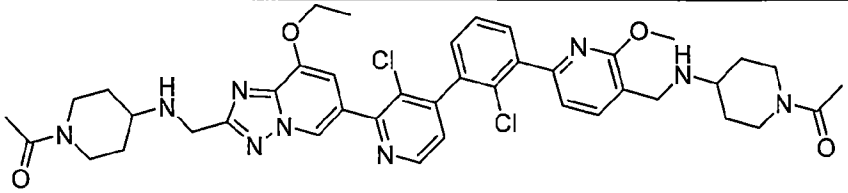
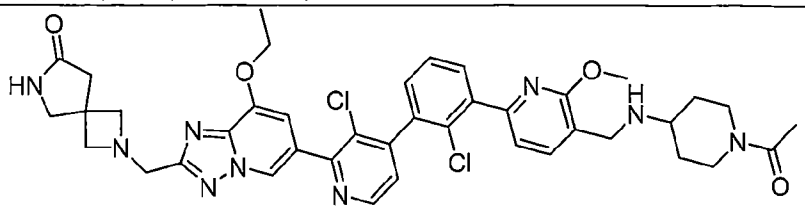
550	 (S)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00028
551	 (S)-2-((2'-(1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00032
552	 (S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00025
553	 2-((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00169
554	 2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00039
555	 (S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-	0.00232

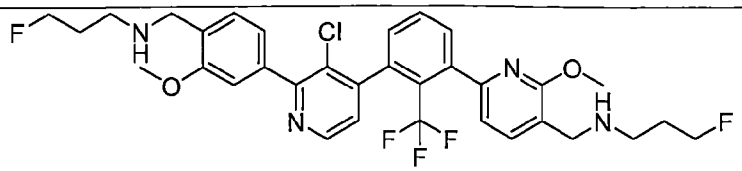
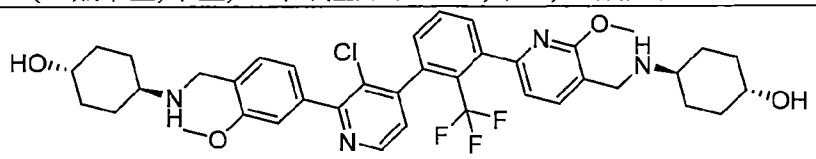
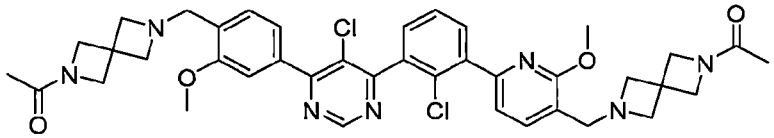
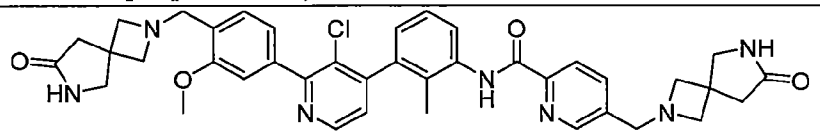
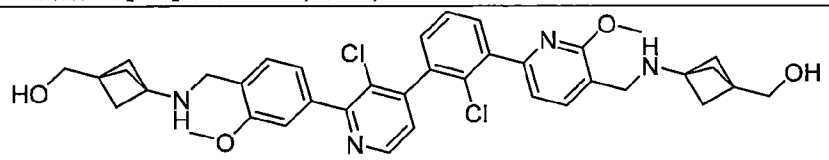
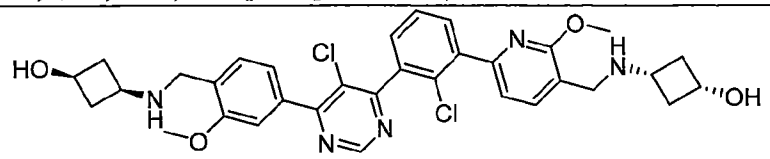
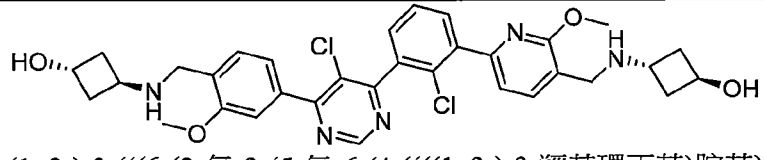
	基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-3-(2-(甲胺基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮	
556	 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00122
557	 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00252
558	 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00262
559	 1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00161
560	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00166
561	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲基-1,1-二側氧基-2,3,4,5-	0.00167

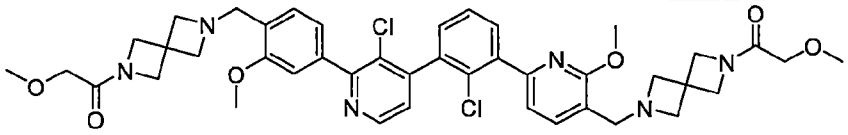
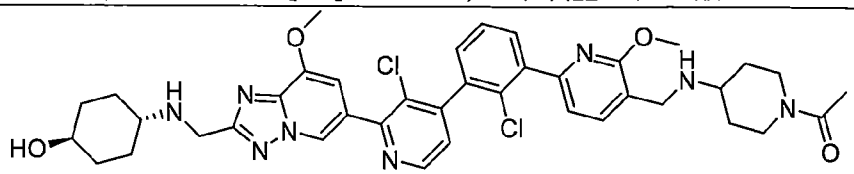
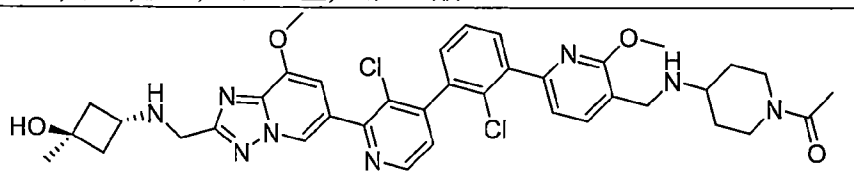
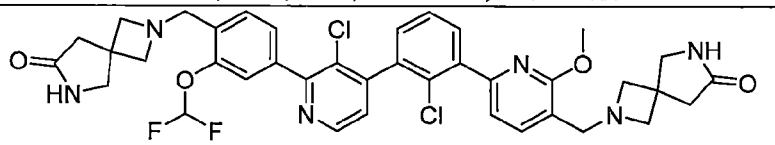
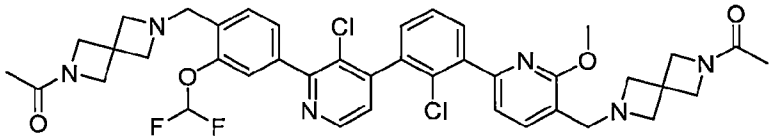
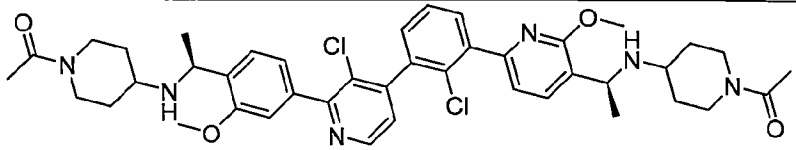
	四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	
562	 1-(4-((6-(3-(6-(4-((4-乙醯基哌啡-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)乙烷-1-酮	0.03698
563	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.00407
564	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00146
565	 1-(4-(((5-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00172
566	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-3-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00093
567	 1-(4-(((5-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.01768

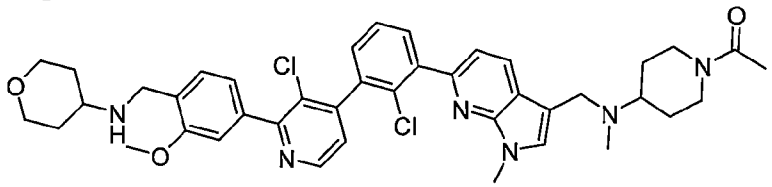
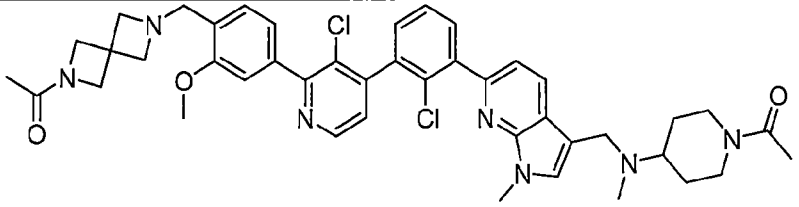
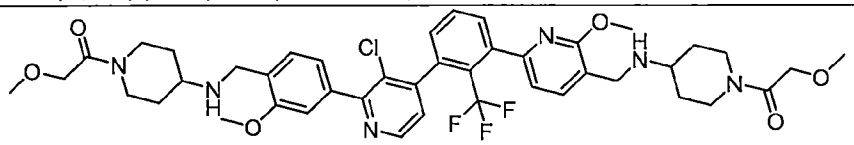
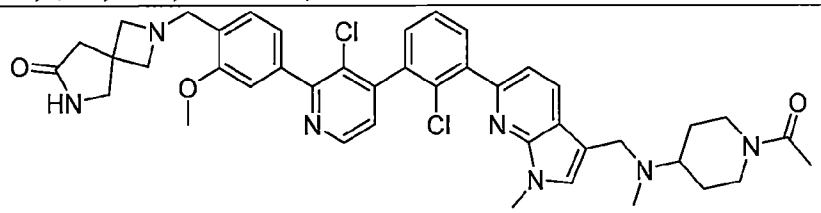
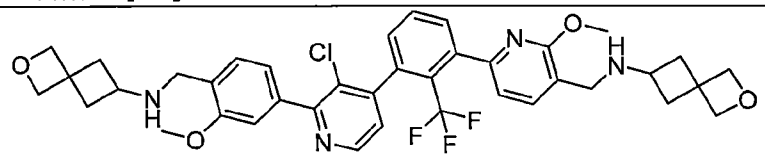
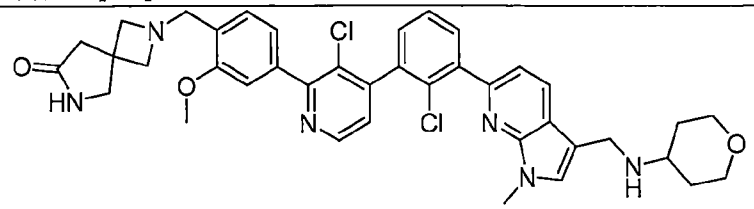
568	 2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇	0.00080
569	 2-((5-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00062
570	 N-((5-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.01852
571	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-甲基-7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-6-甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00035
572	 1-(4-(((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00019
573	 2-((6-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00017
574	 N-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)四氫-	0.00004

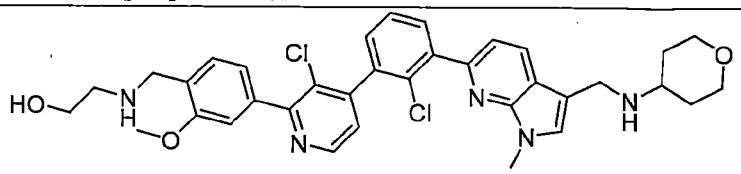
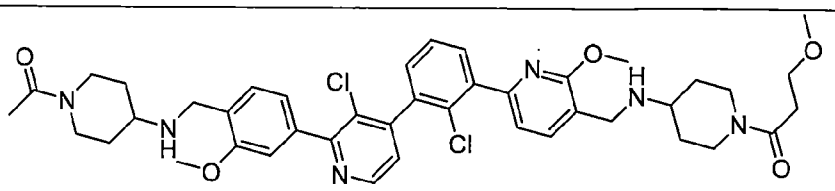
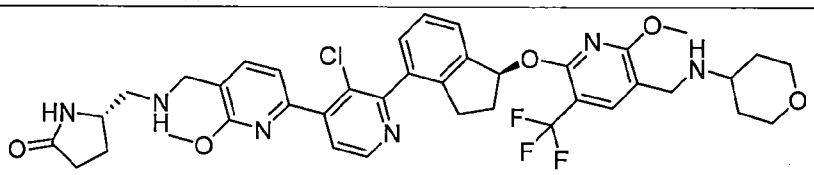
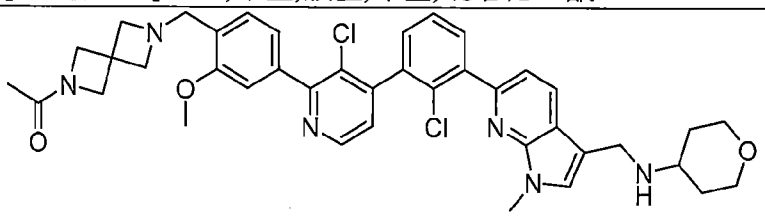
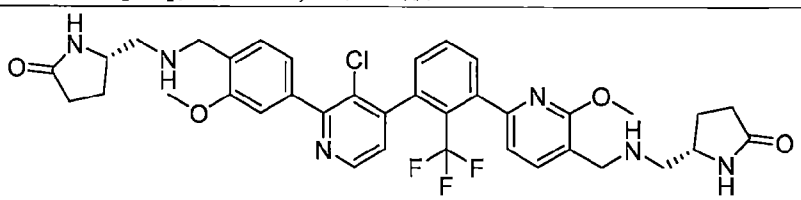
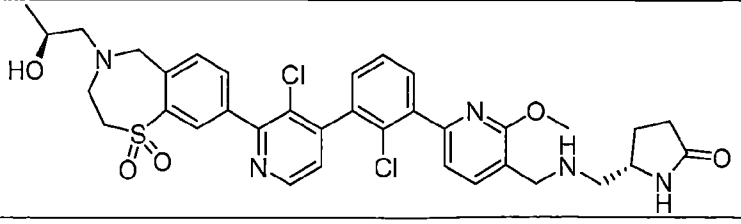
	2H-哌喃-4-胺	
575	 (S)-5-((((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00011
576	 2-(4-(3-氯-4-(3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.06615
577	 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.18350
578	 6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷	0.07033
579	 2-(4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00030
580	 (S)-1-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-	0.03493

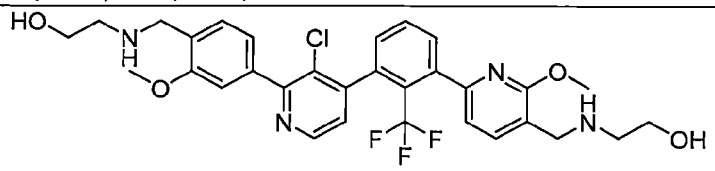
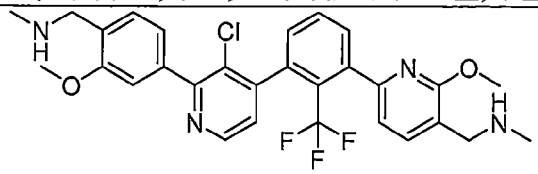
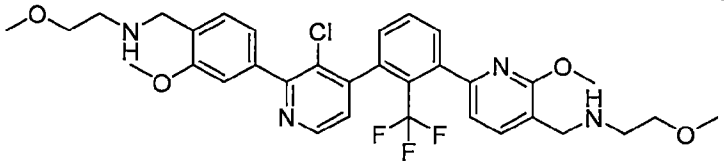
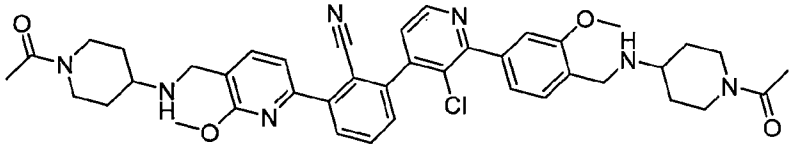
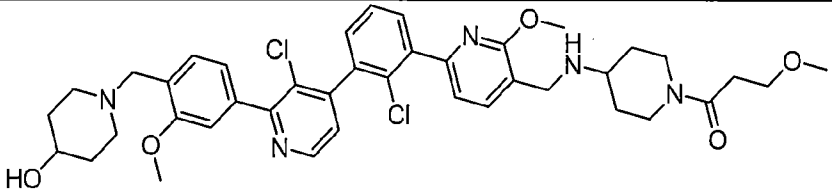
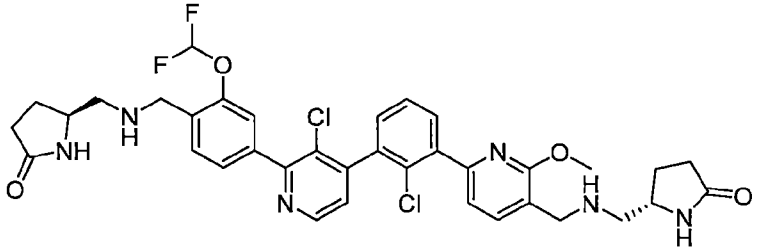
	基)甲基)胺基)丙烷-2-醇	
581	 2-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇	0.00043
582	 5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呯-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00158
583	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00148
584	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00221
585	 1-(4-(((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00162
586	 2-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00010

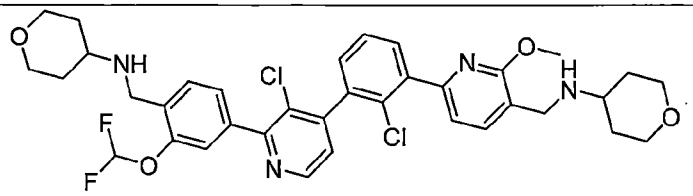
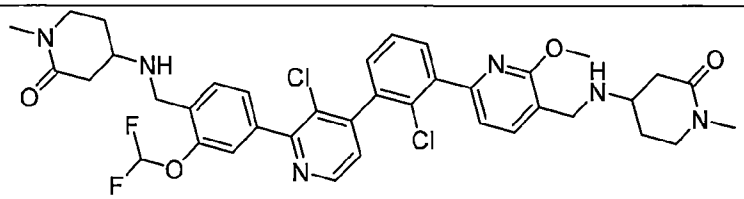
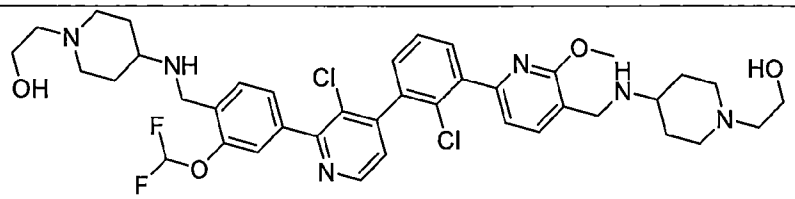
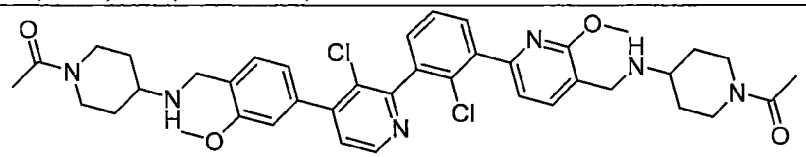
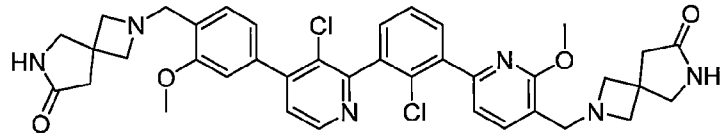
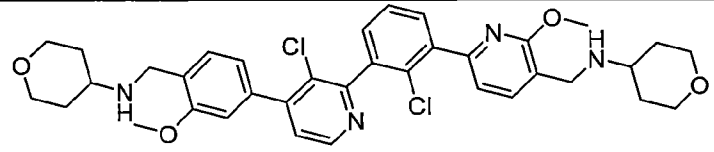
587	 N-((6-(3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-氟丙烷-1-胺	0.16030
588	 (1r,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇	0.02644
589	 1-(6-((6-(3-(6-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.00040
590	 N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶醯胺	0.00079
591	 (3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇	0.02455
592	 (1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇	0.00009
593	 (1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-	0.00016

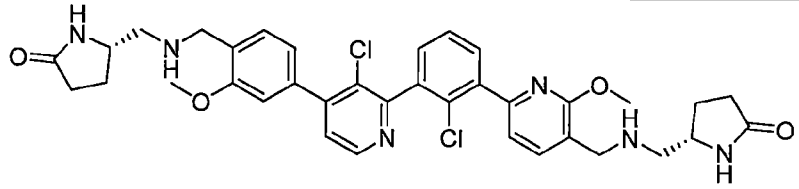
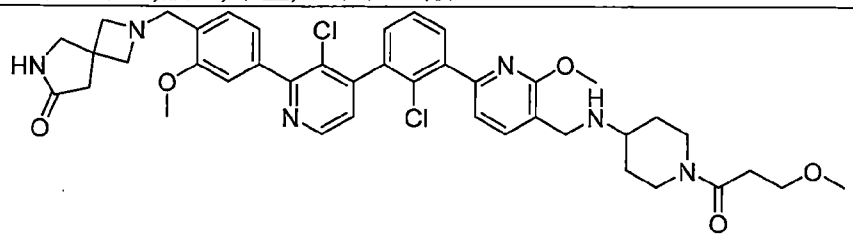
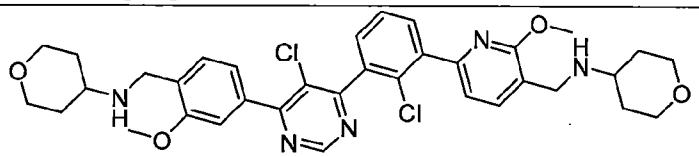
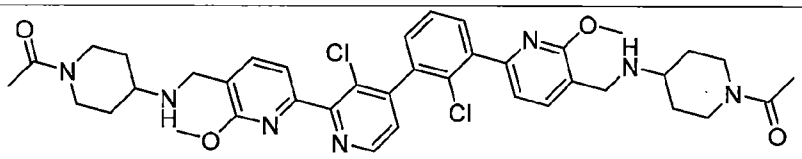
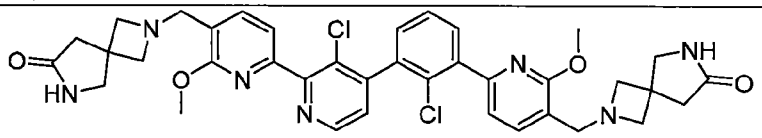
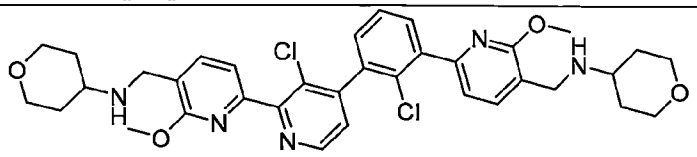
	醇	
594	 1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮	0.00017
595	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00038
596	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00023
597	 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00237
598	 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.00062
599	 1-(4-(((S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00101

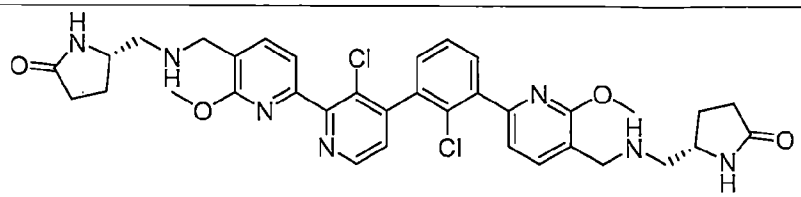
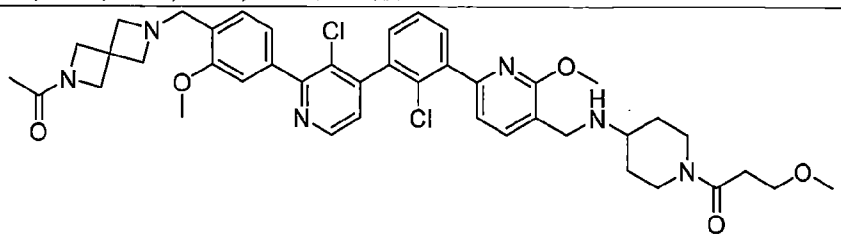
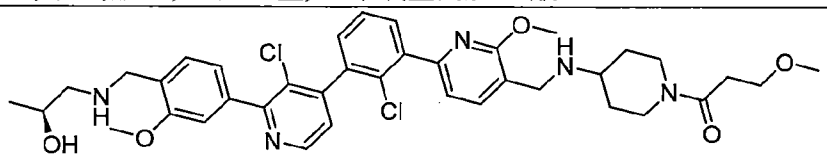
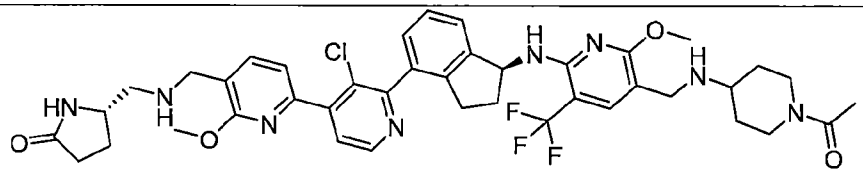
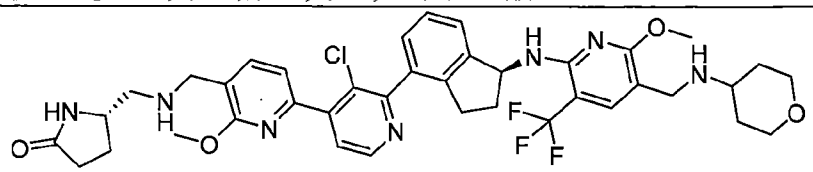
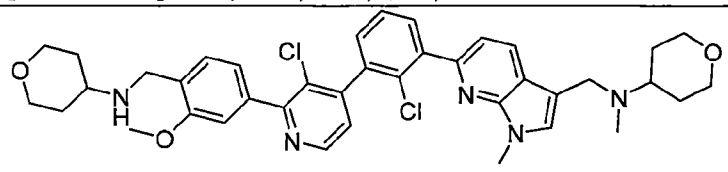
600	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00025
601	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00023
602	 1-(4-(((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮	0.04128
603	 2-(4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00052
604	 N-(4-(4-(3-(5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺	0.04233
605	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-	0.00034

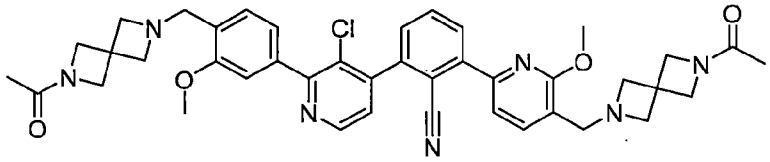
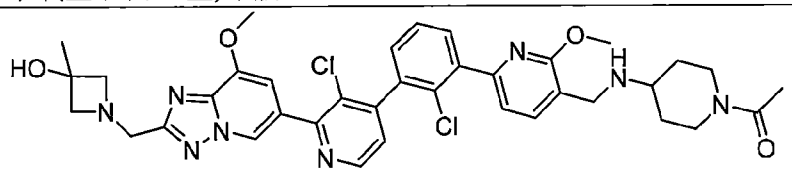
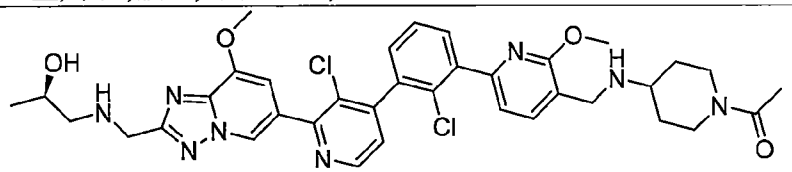
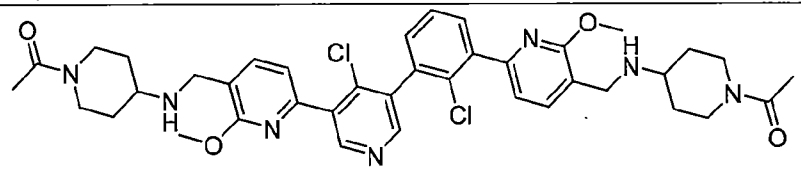
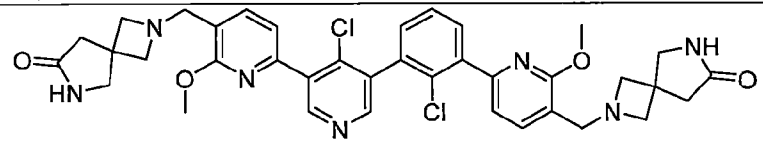
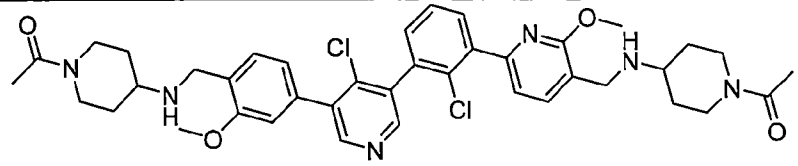
	二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	
606	 2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙烷-1-醇	0.00012
607	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮	0.00010
608	 (S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00376
609	 1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.00022
610	 (S)-5-((((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00152
611		0.00942

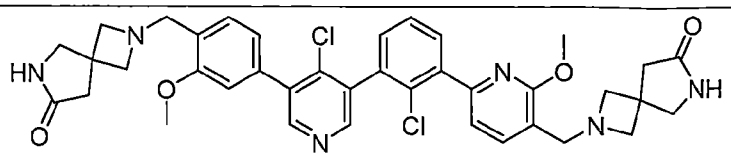
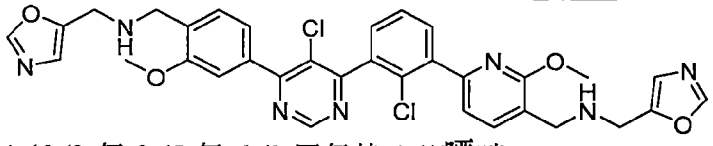
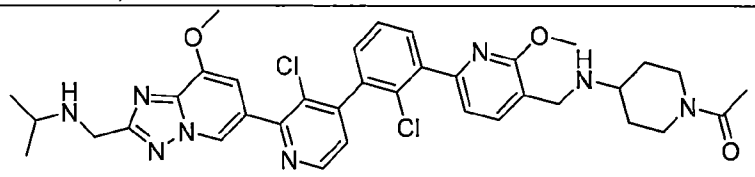
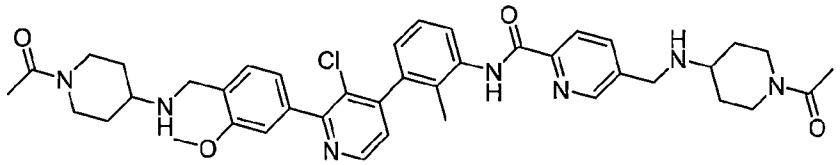
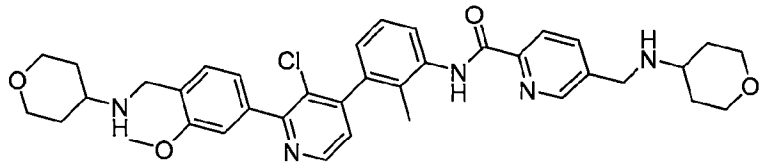
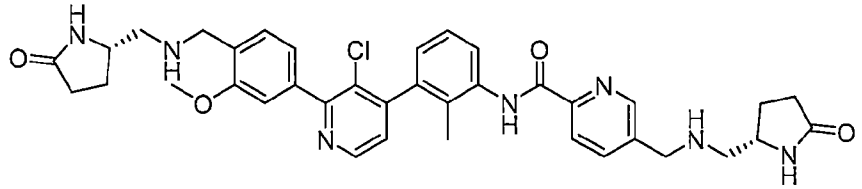
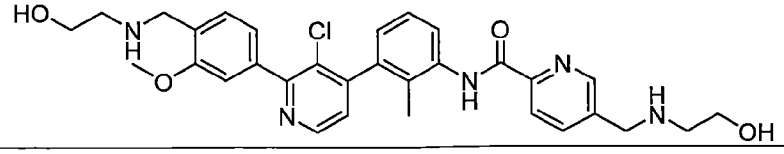
	(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	
612	 2-(((6-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇	0.00780
613	 1-(6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺	0.00423
614	 N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基乙烷-1-胺	0.02451
615	 2-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-6-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈	0.00019
616	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮	0.00026
617	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	1.00000

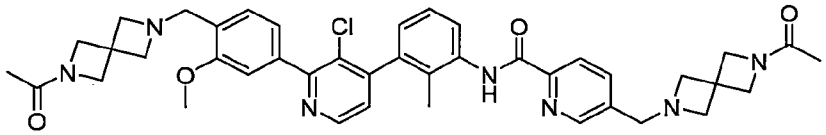
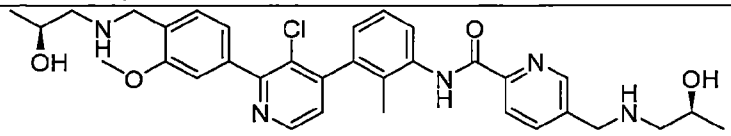
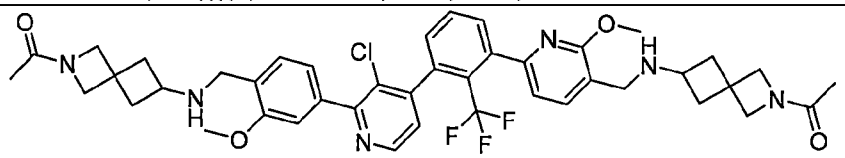
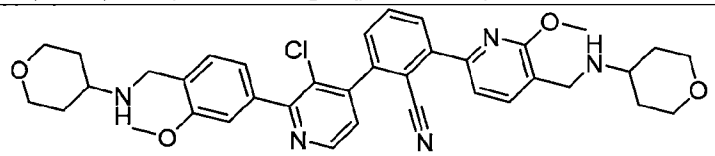
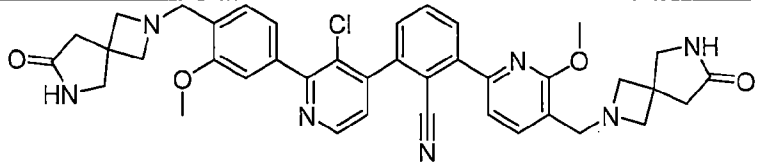
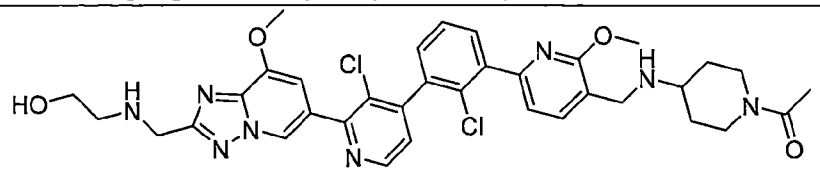
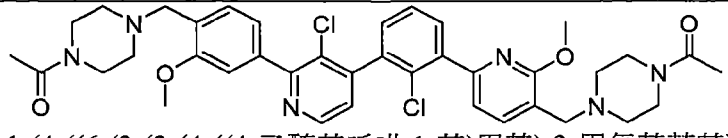
618	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.00548
619	 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮	0.00054
620	 2-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((1-(2-羥乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇	0.00442
621	 1-(4-(((6-(3-(4-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00154
622	 2-(4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00122
623	 N-(4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.00411

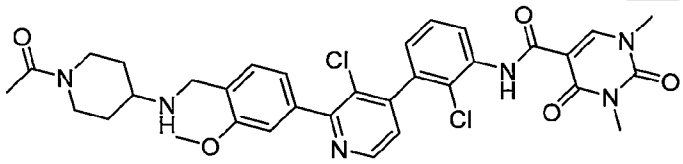
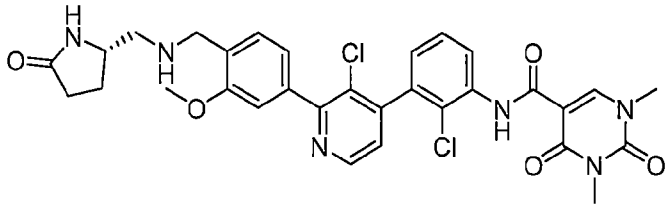
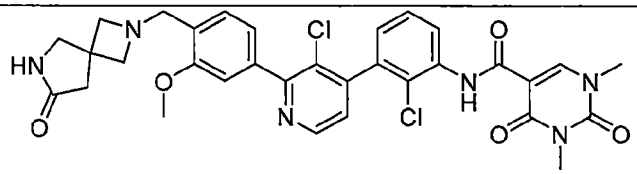
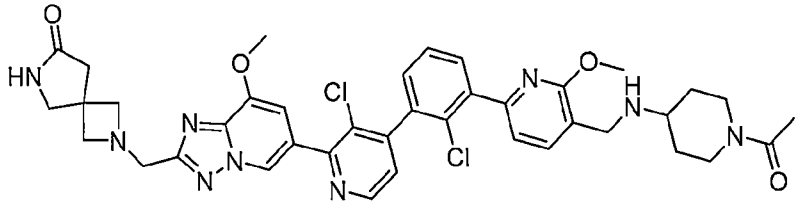
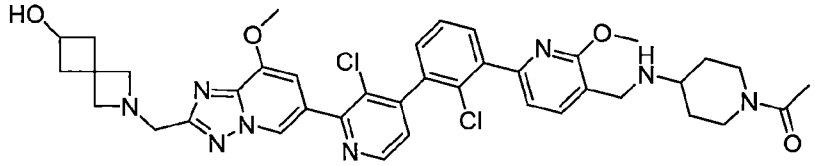
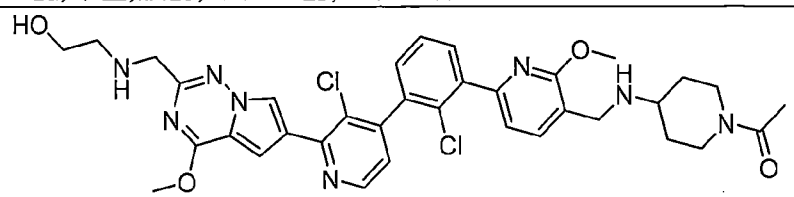
624	 (S)-5-(((4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00212
625	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00229
626	 N-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.00308
627	 1-(4-(((6-(3-(5'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00196
628	 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00028
629	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.00066

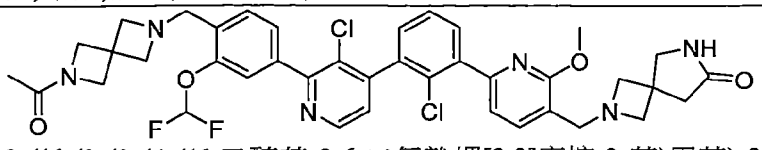
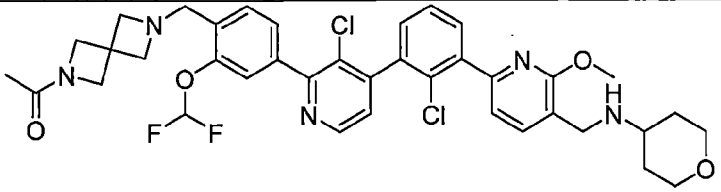
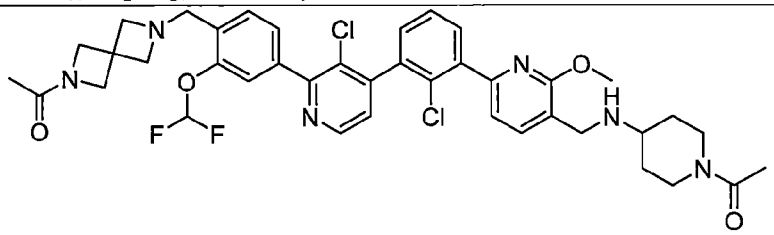
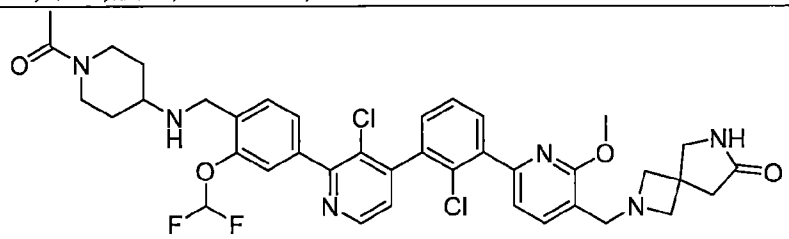
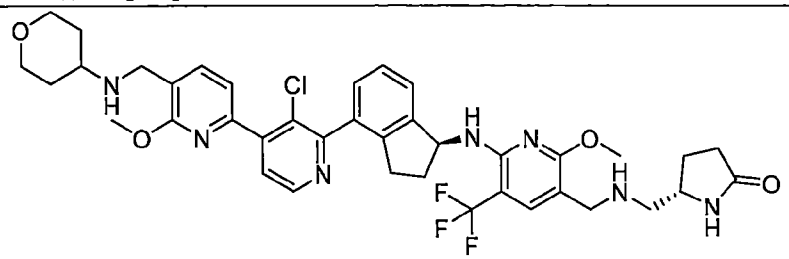
630	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00017
631	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮	0.00016
632	 (S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮	0.00010
633	 (S)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00455
634	 (S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00120
635	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺	0.00019

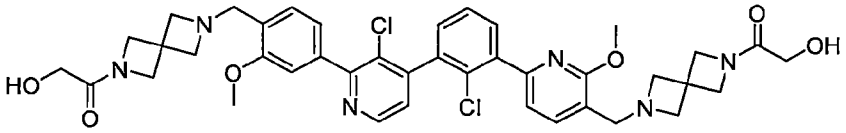
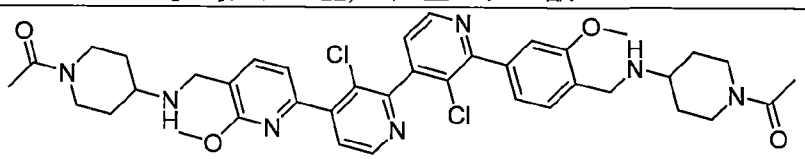
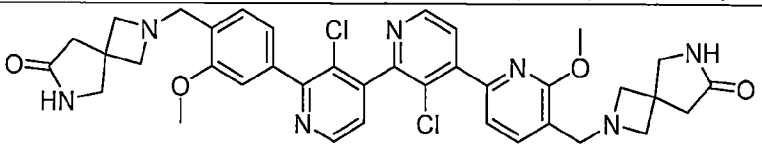
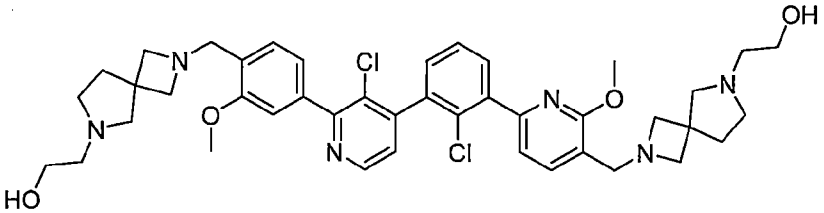
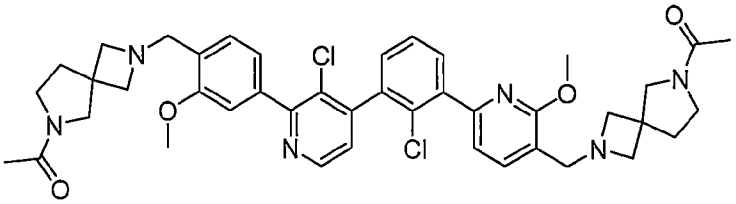
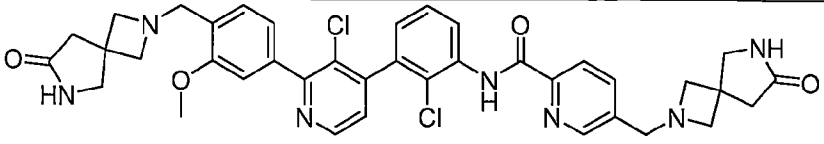
636	 2-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-6-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈	0.00020
637	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00029
638	 (R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00020
639	 1-(4-(((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00019
640	 2-((6-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00022
641	 1-(4-(((6-(3-(5-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-4-氯吡啶-3-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00009

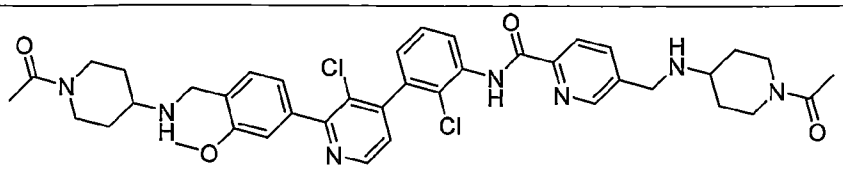
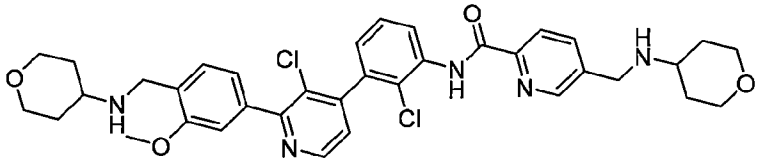
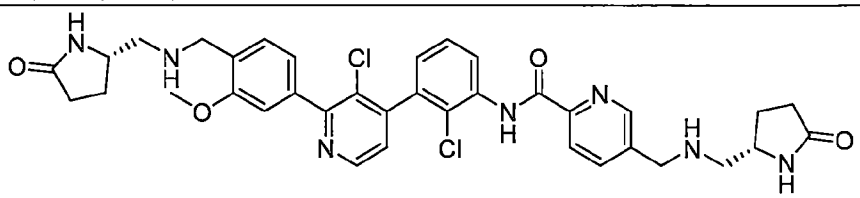
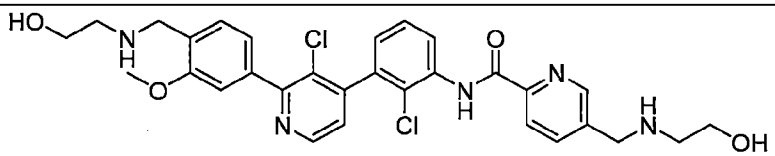
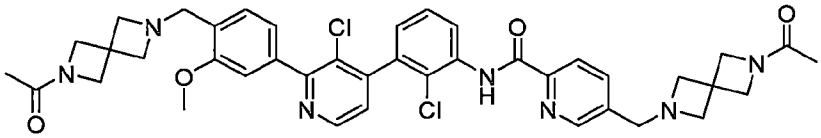
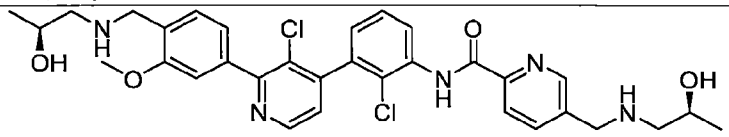
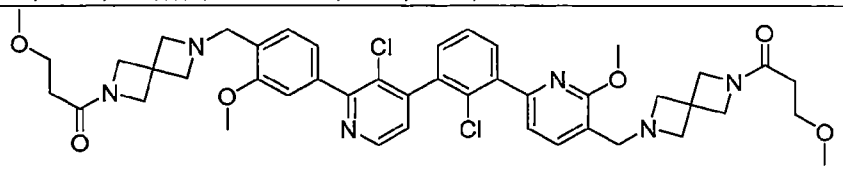
642	 2-(4-(4-氯-5-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00019
643	 1-(6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((噁唑-5-基甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-(噁唑-5-基甲基)甲胺	0.00417
644	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00025
645	 5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)吡啶醯胺	0.00044
646	 N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00048
647	 N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00028
648		0.00005

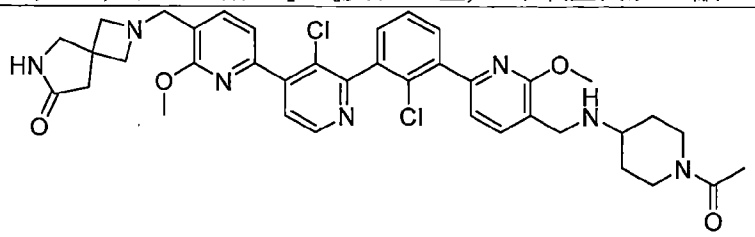
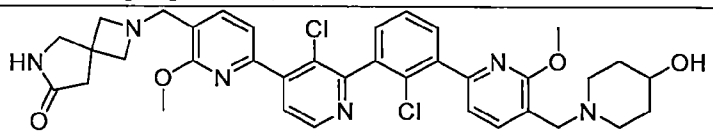
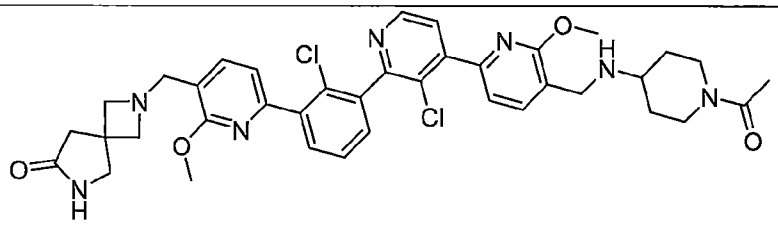
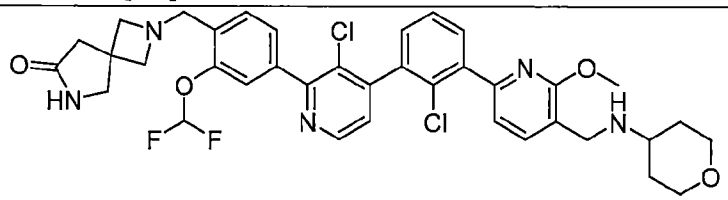
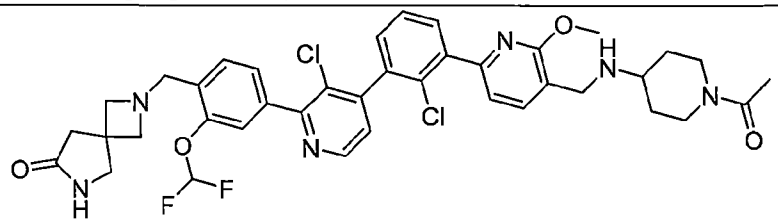
	N-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	
649	 5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)吡啶醯胺	0.00260
650	 N-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00010
651	 1-(6-(((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.00406
652	 2-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-6-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苄腈	0.00007
653	 2-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-6-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苄腈	0.00010
654	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00007
655	 1-(4-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯基哌咁-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-	0.00958

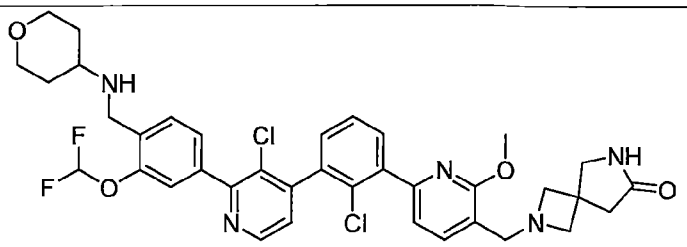
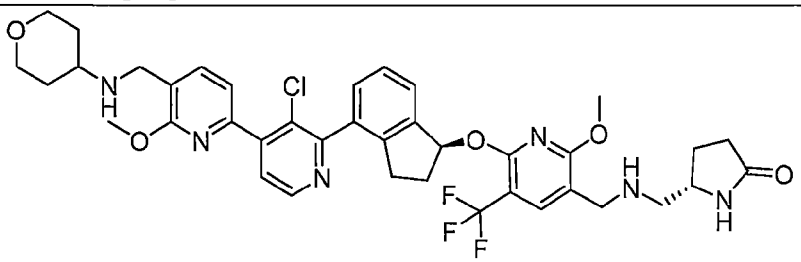
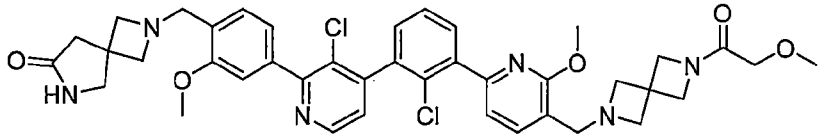
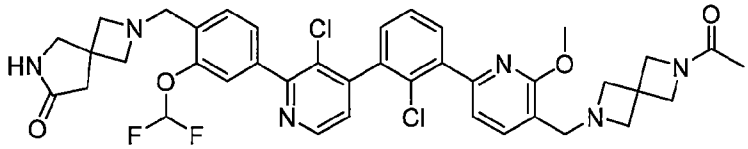
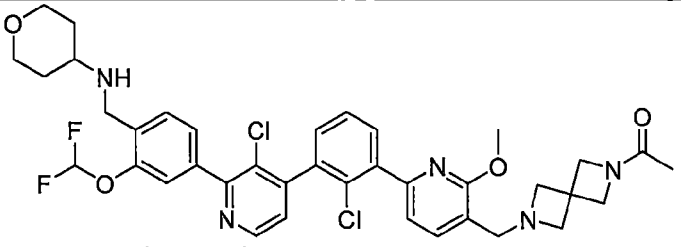
	4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)乙烷-1-酮	
656	 N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	0.00016
657	 (S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	0.00014
658	 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	0.00025
659	 2-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00014
660	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00080
661	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-	0.00143

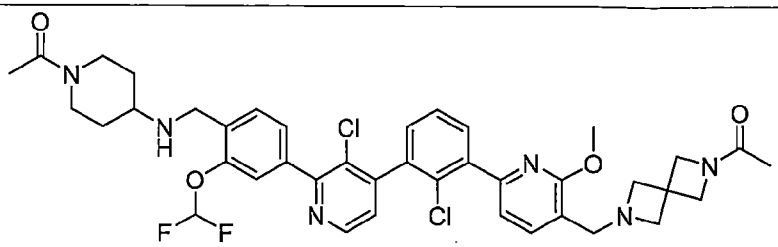
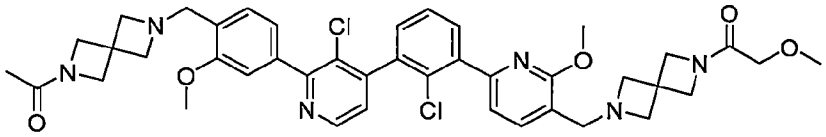
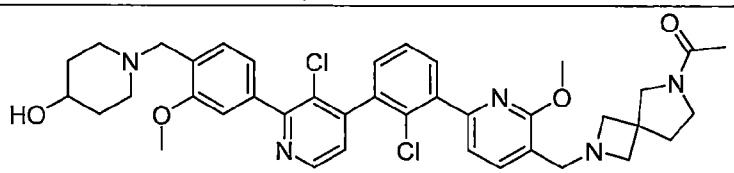
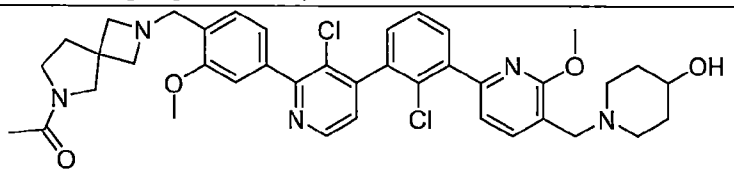
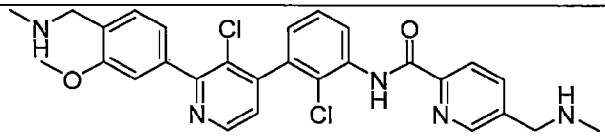
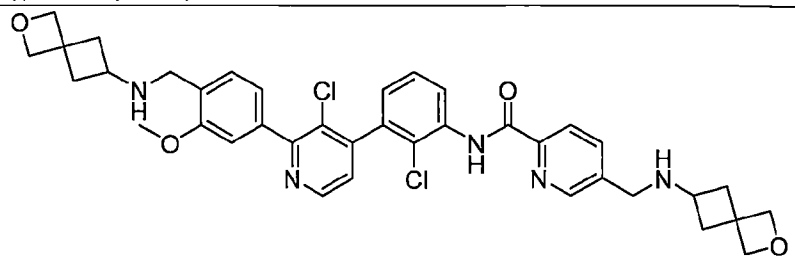
	基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	
662	 2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00074
663	 1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.00055
664	 1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00028
665	 2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00060
666	 (S)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00080

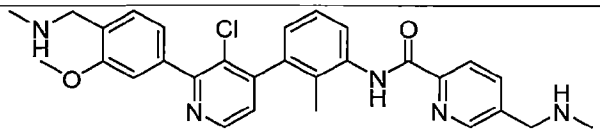
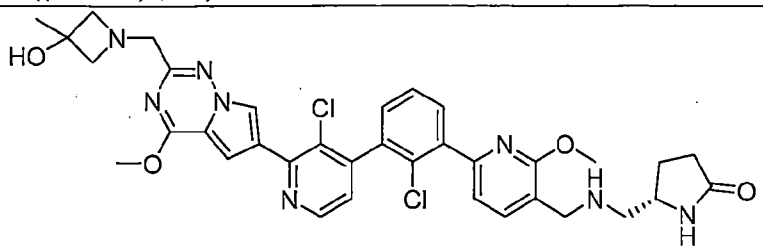
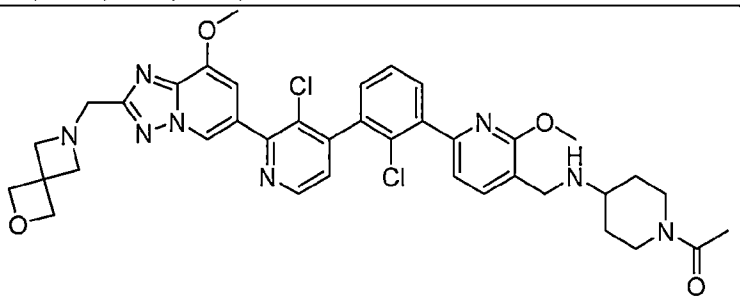
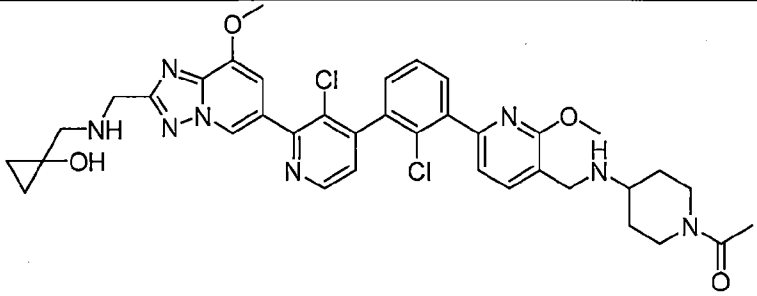
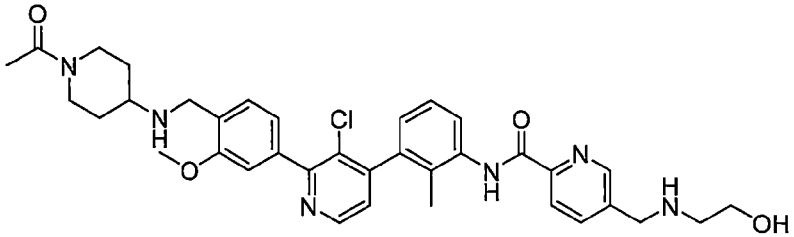
667	 1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-(2-羥基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-羥基乙烷-1-酮	0.00020
668	 1-(4-((4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3',3"-二氯-6-甲氧基-[2,4':2',4"-三聯吡啶]-2"-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00028
669	 2-(4-(3',3"-二氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4':2',4"-三聯吡啶]-2"-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00034
670	 2-(2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-(2-羥乙基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-醇	0.00022
671	 1-(2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮	0.00010
672	 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶醯胺	0.00023

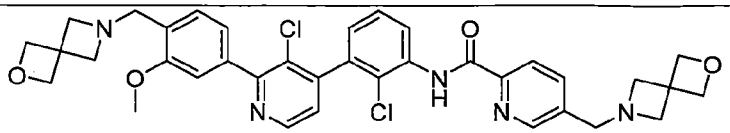
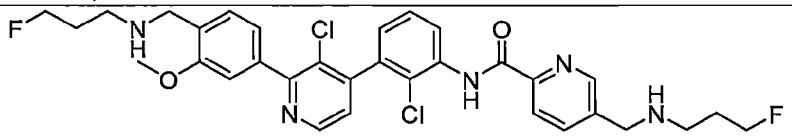
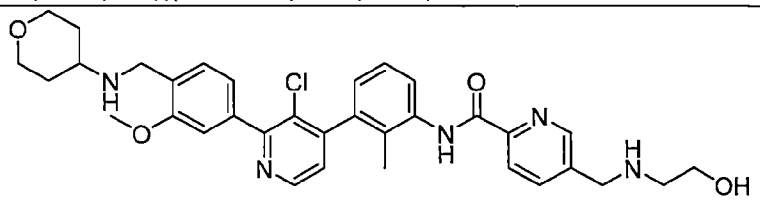
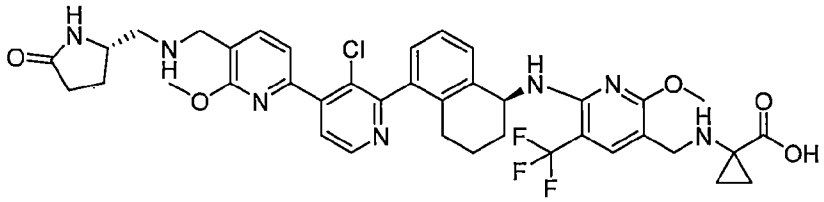
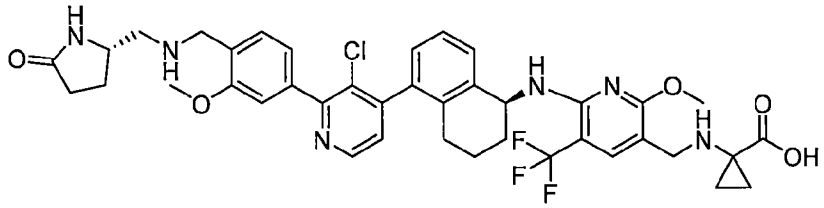
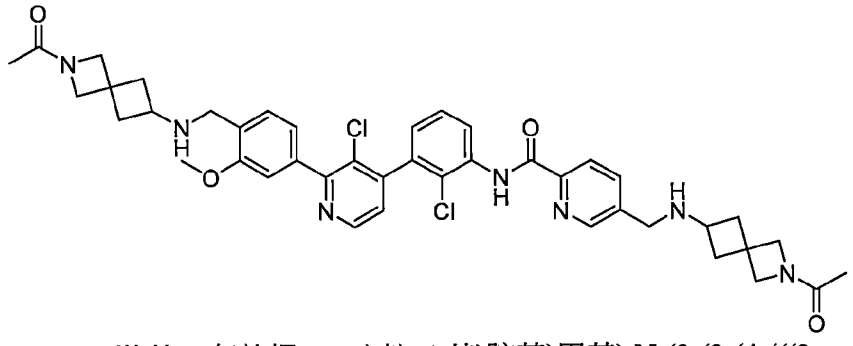
673	 5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺	0.00043
674	 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00014
675	 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00026
676	 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00010
677	 5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺	0.00004
678	 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00002
679	 1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((6-(3-甲氧基丙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-	0.00016

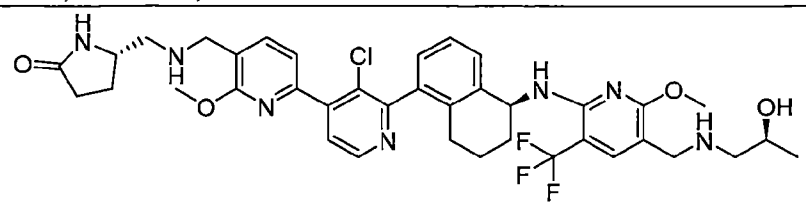
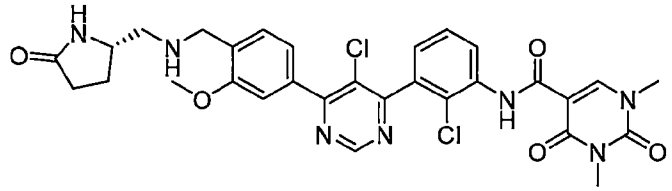
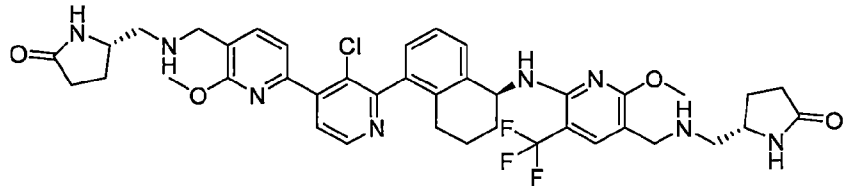
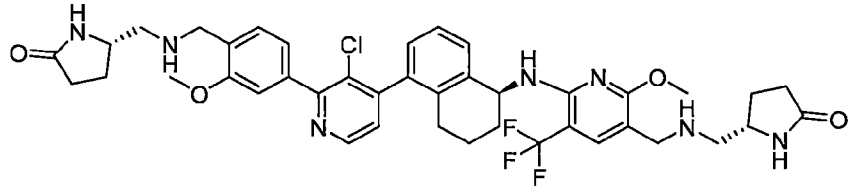
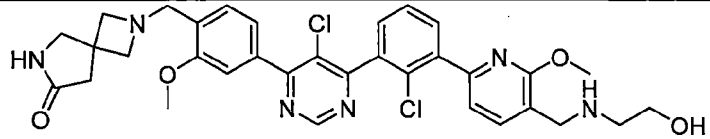
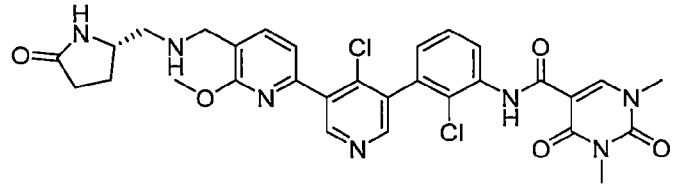
	基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮	
680	 2-((2'-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00003
681	 2-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00107
682	 2-((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00017
683	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00029
684	 2-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00180

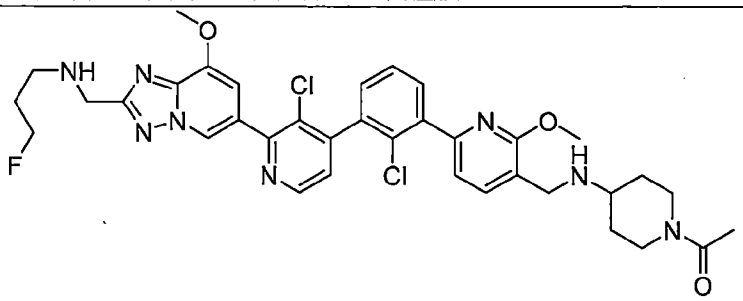
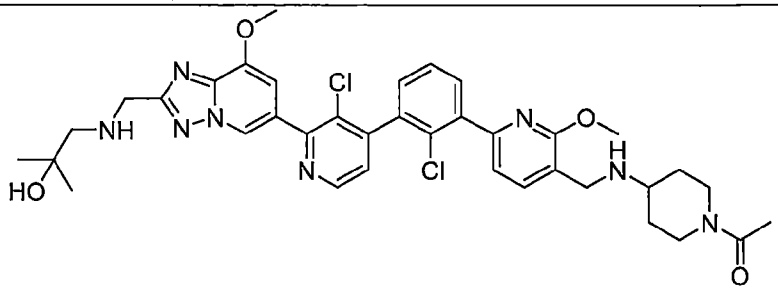
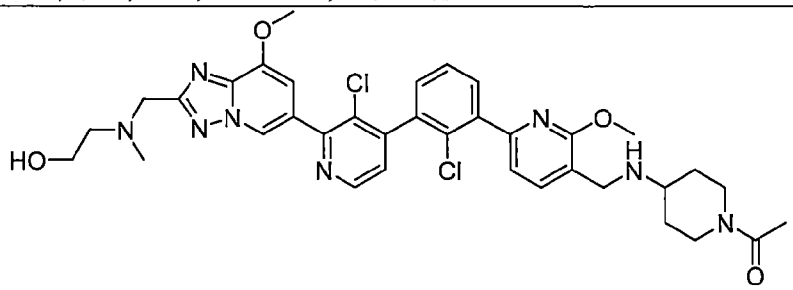
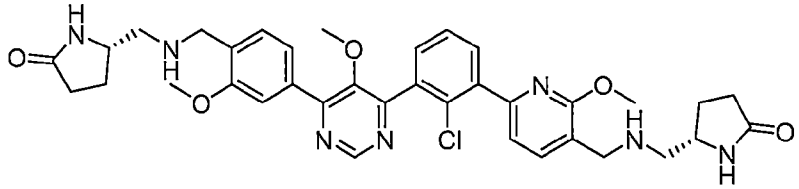
685	 2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00422
686	 (S)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.01485
687	 2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00008
688	 2-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00146
689	 1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.00333

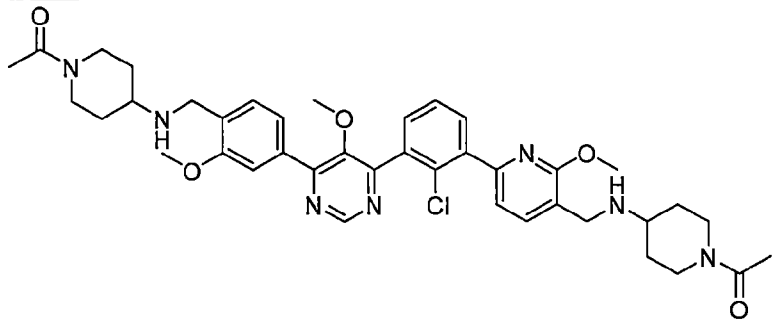
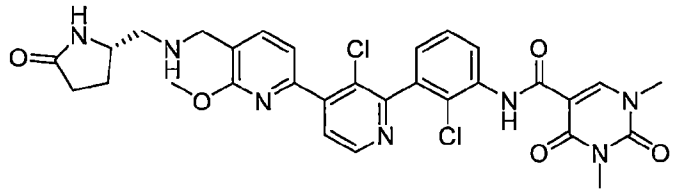
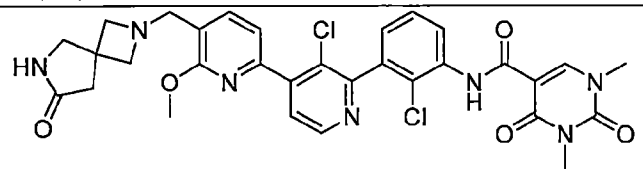
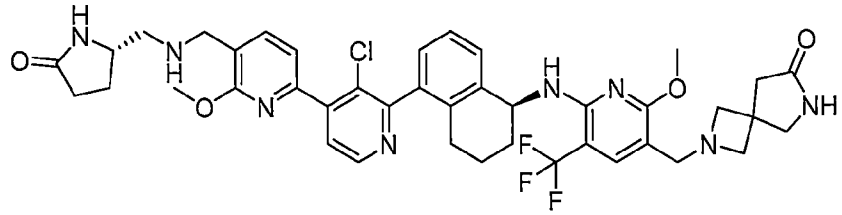
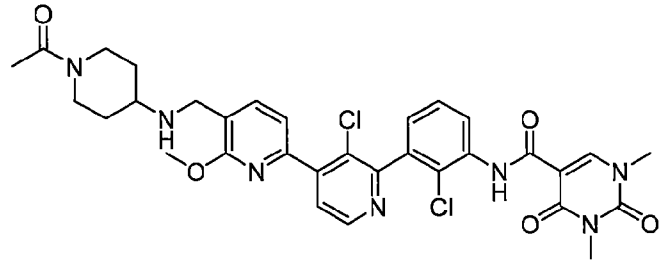
690	 1-(4-((4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00242
691	 1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮	0.00013
692	 1-(2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮	0.00041
693	 1-(2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮	0.00071
694	 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00014
695	 5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺	0.00054

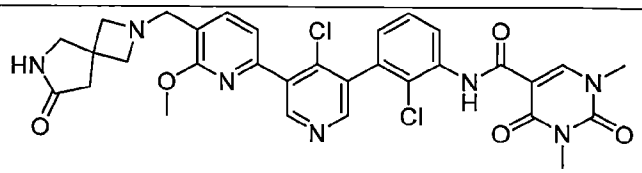
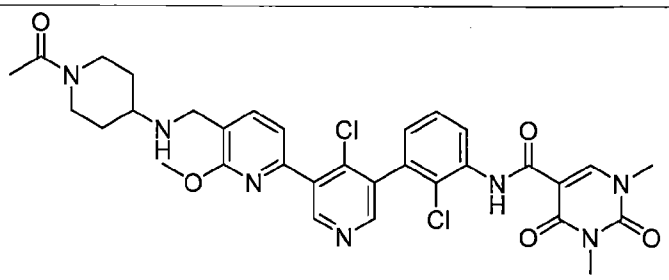
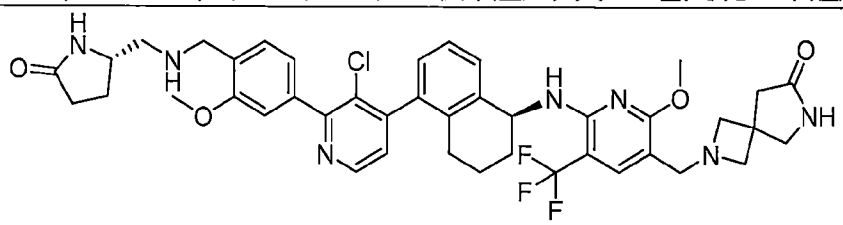
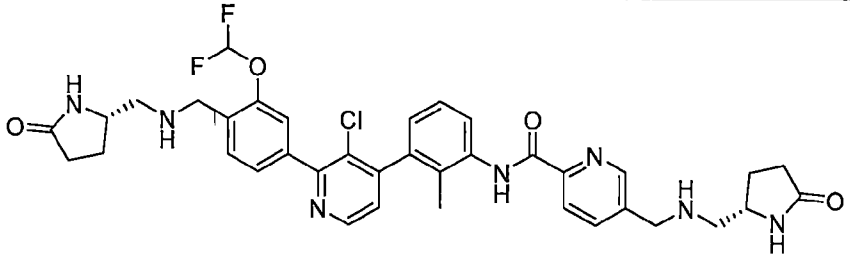
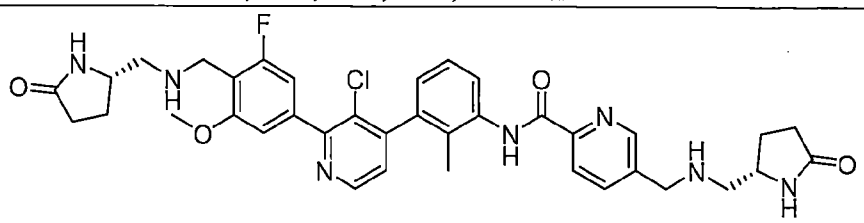
696	 N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00010
697	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00626
698	 1-(4-(((6-(3-(2-(2-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00014
699	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00014
700	 N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00014

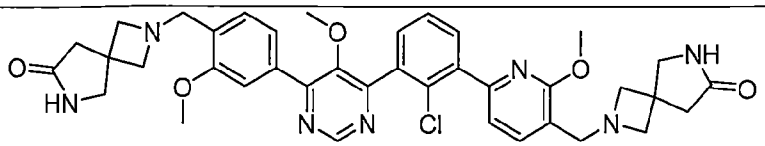
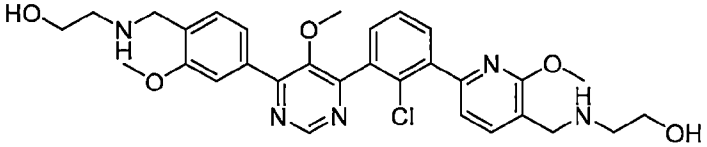
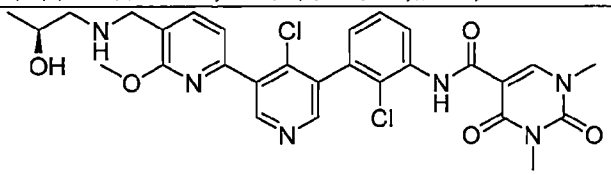
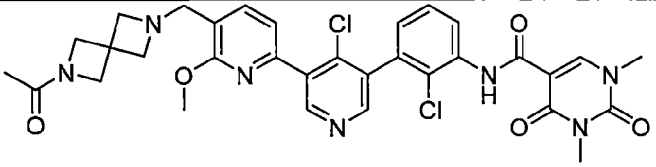
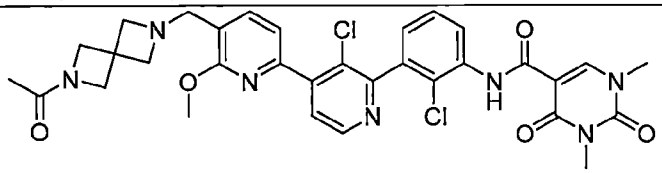
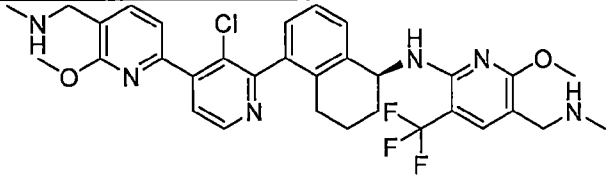
701	 5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺	0.00233
702	 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((3-氟丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00161
703	 N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00014
704	 1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸	0.01493
705	 1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸	0.03837
706	 5-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-	0.00020

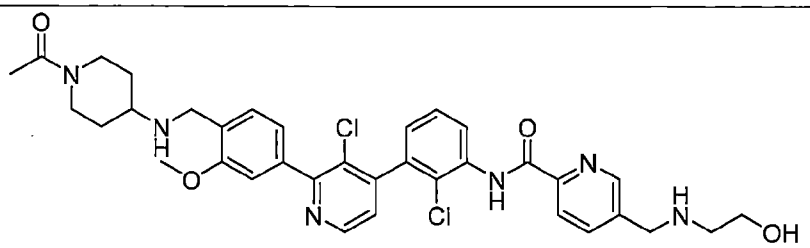
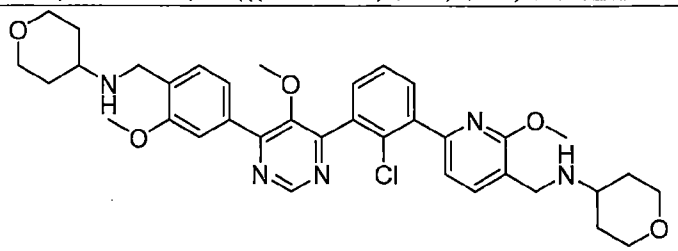
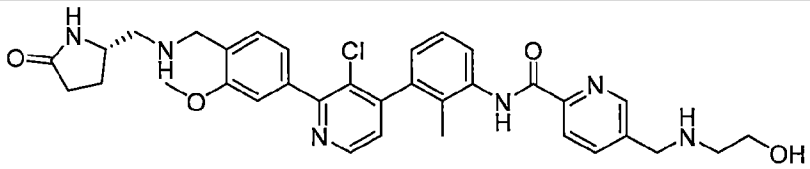
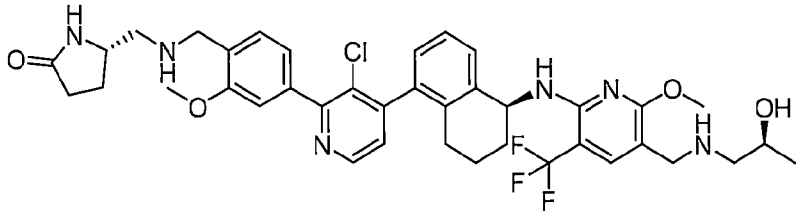
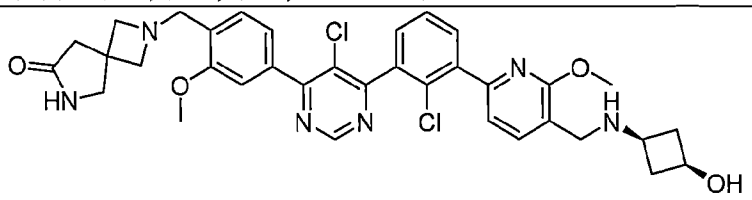
	4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺	
707	 (S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.05429
708	 (S)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	0.00029
709	 (S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.05948
710	 (S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.18630
711	 2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00100
712	 (S)-N-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-	0.00039

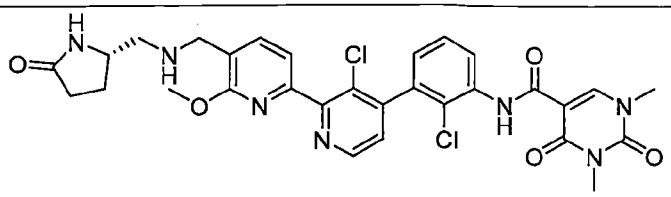
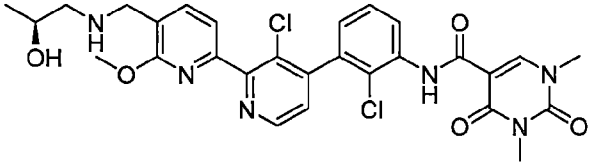
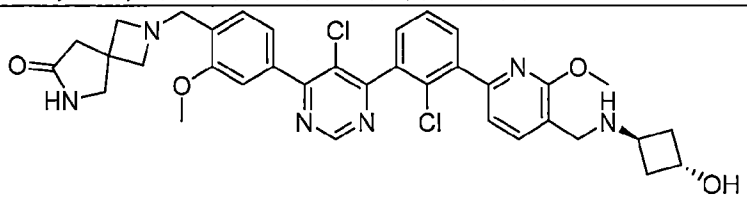
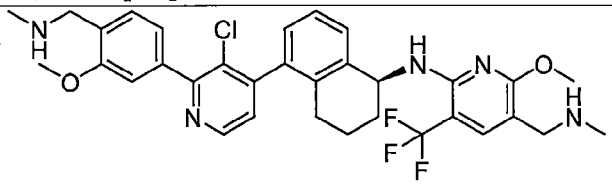
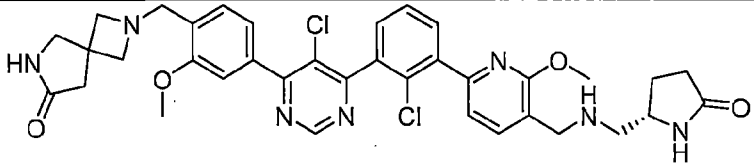
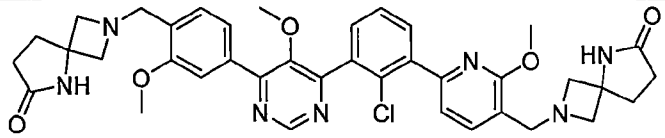
	二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	
713	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00149
714	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00054
715	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00078
716	 (S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00060

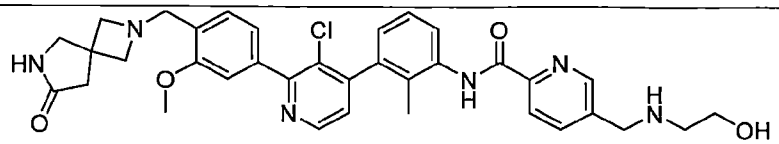
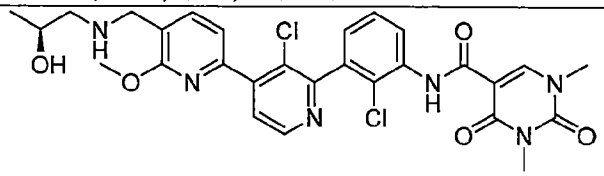
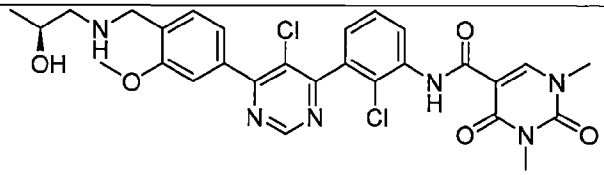
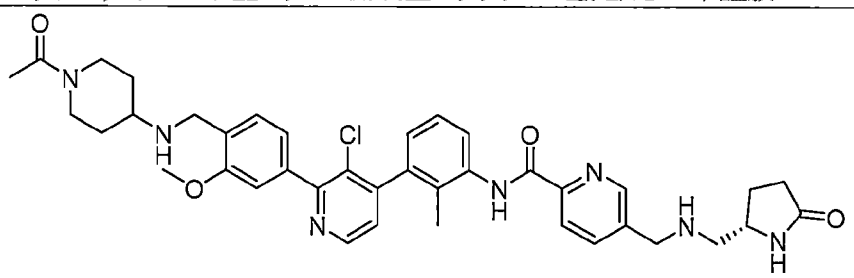
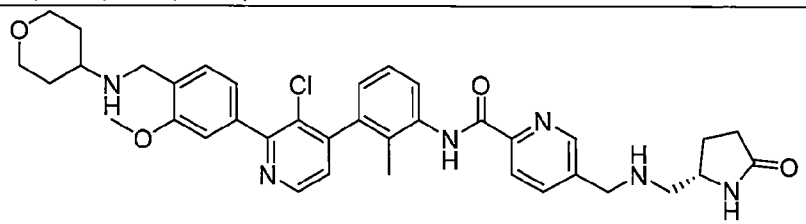
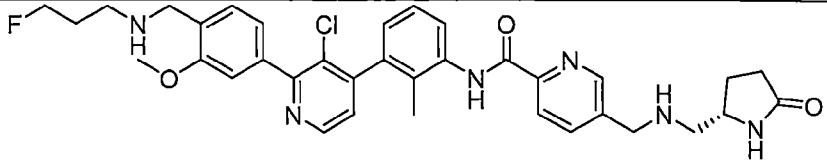
717	 1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.02516
718	 (S)-N-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	0.00023
719	 N-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	0.00024
720	 2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.03438
721	 N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	0.00070

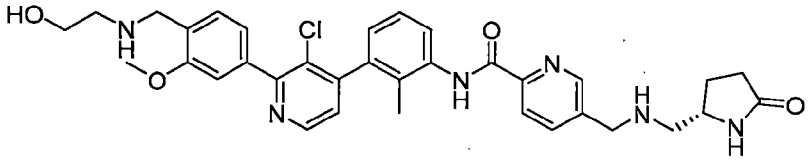
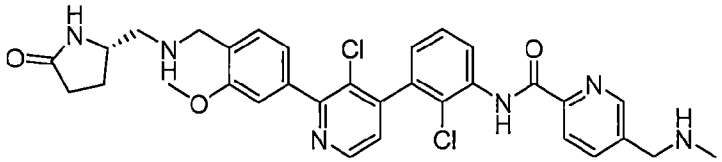
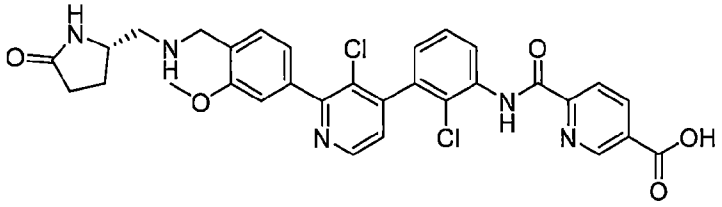
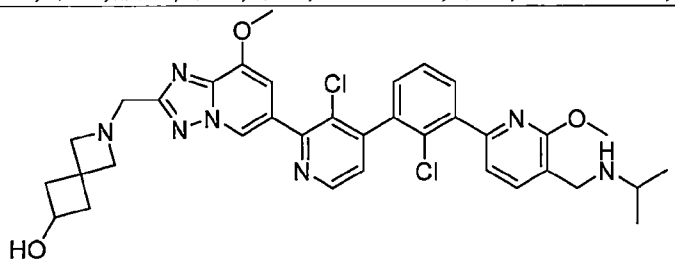
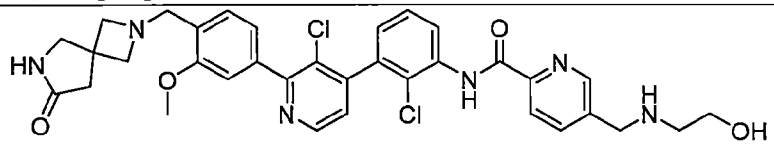
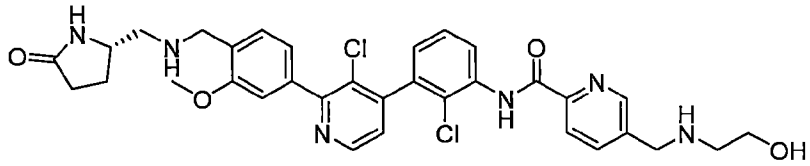
722	 N-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	0.00157
723	 N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	0.00075
724	 2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.58490
725	 N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00053
726	 N-(3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00042

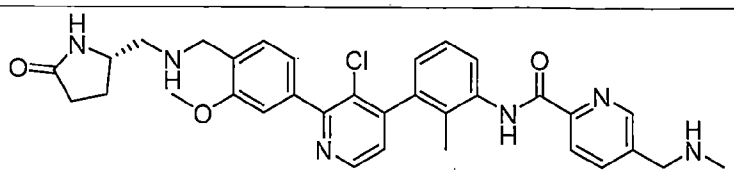
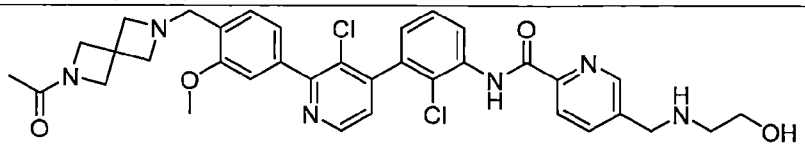
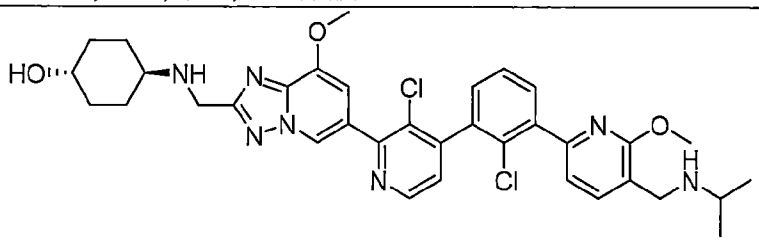
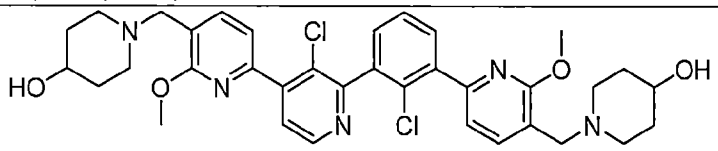
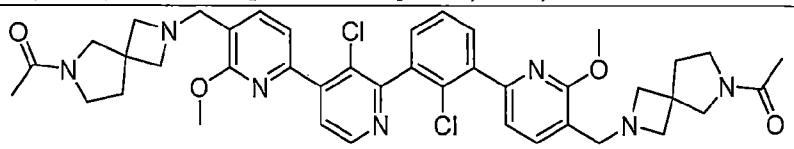
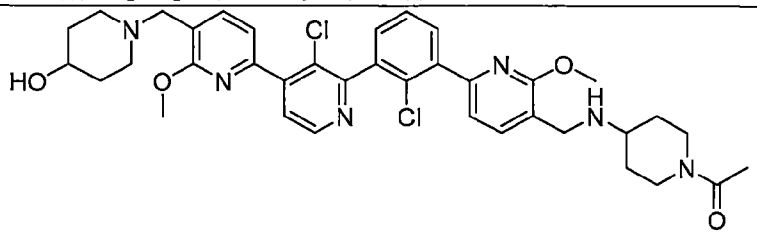
727	 2-(4-(6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.01534
728	 2-((4-(6-(2-氯-3-(5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙烷-1-醇	1.00000
729	 (S)-N-(2-氯-3-(4'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	0.00036
730	 N-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	0.00148
731	 N-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	0.00090
732	 (S)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺	0.03503

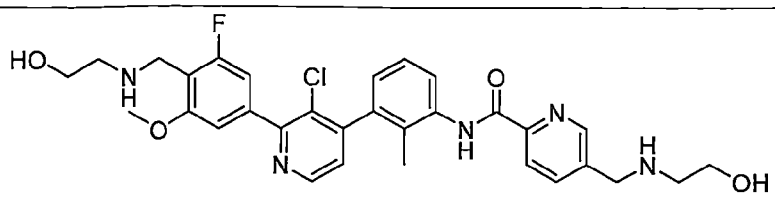
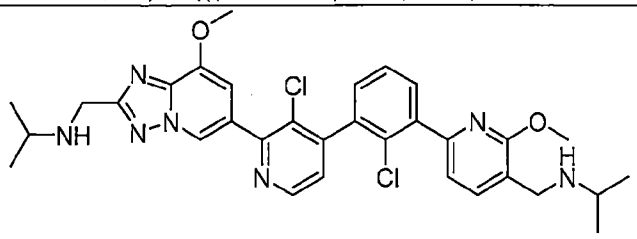
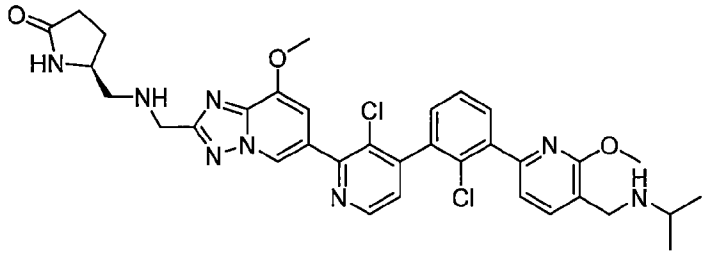
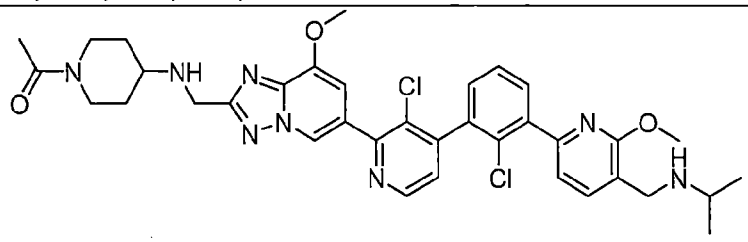
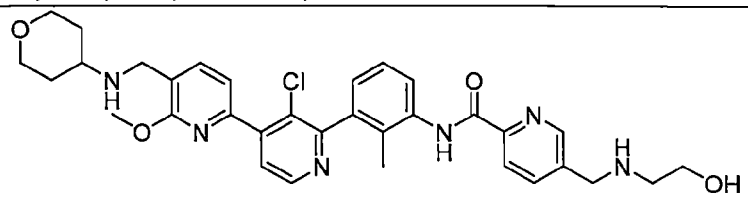
733	 N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00026
734	 N-((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺	0.00875
735	 (S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00003
736	 (S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.10670
737	 2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00021

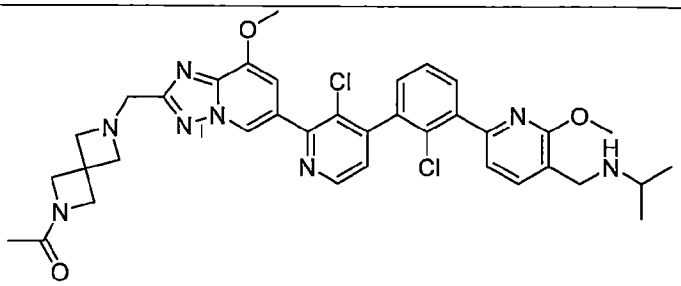
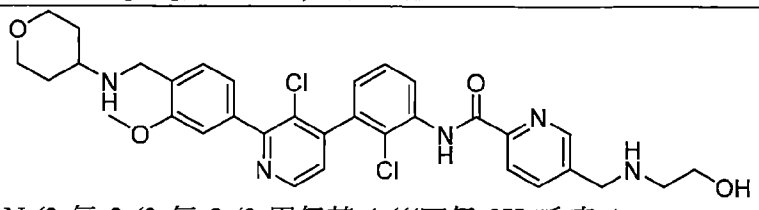
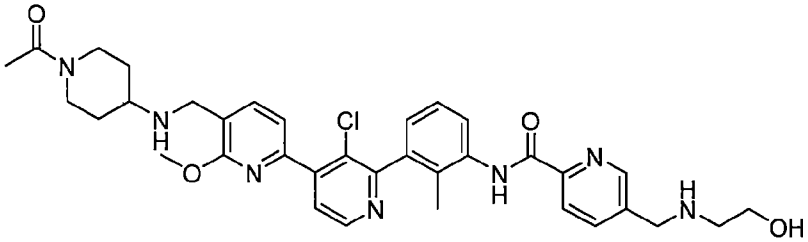
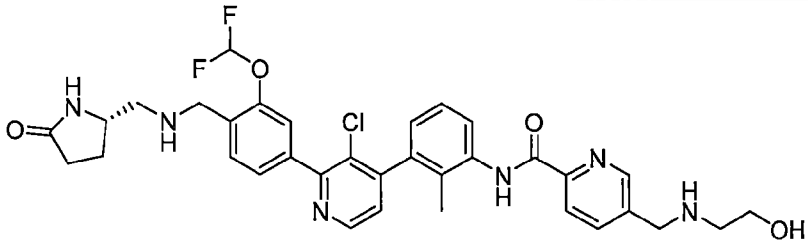
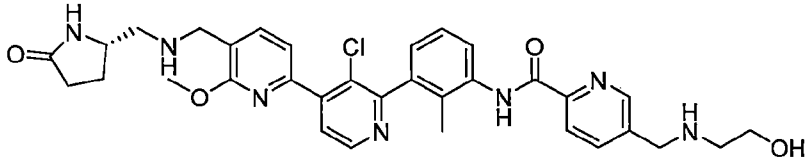
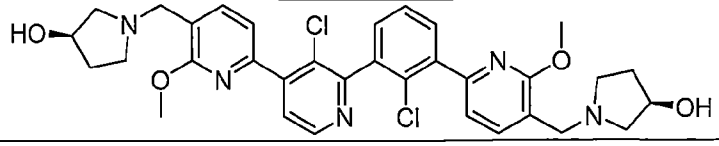
738	 (S)-N-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	0.00014
739	 (S)-N-(2-氯-3-(3-氯-5'-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	0.00064
740	 2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00011
741	 (S)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺	0.16230
742	 (S)-2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮	0.00010
743	 2-(4-(6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮	0.01567

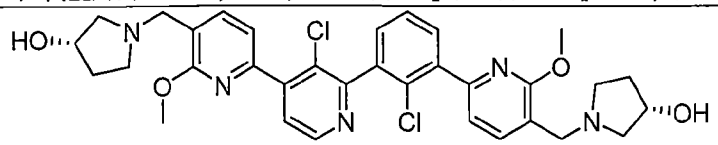
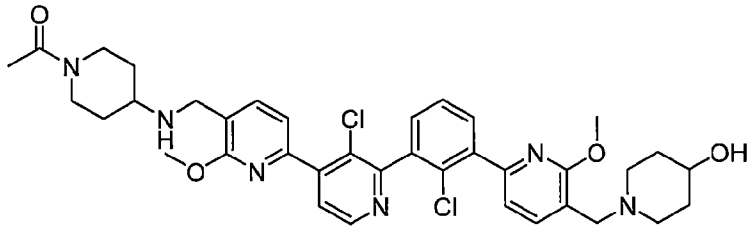
744	 N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00018
745	 (S)-N-(2-氯-3-(3'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	0.00031
746	 (S)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	0.00129
747	 (S)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00081
748	 (S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00051
749	 (S)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00033

750	 (S)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00045
751	 (S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00329
752	 (S)-6-((2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)煙酸	0.00099
753	 2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇	0.00020
754	 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00018
755	 (S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00012

756	 (S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00020
757	 N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00047
758	 (1r,4r)-4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇	0.00024
759	 1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)哌啶-4-醇	0.00063
760	 1-(2-((6-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮	0.00032
761	 1-(4-(((6-(2-氯-3-(3'-氯-5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00087

762	 N-(3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00075
763	 N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-胺	0.00025
764	 (S)-5-((((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮	0.00056
765	 1-(4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00028
766	 N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00032

767	 1-(6-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮	0.00024
768	 N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00010
769	 N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00024
770	 (S)-N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00076
771	 (S)-N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺	0.00003
772		0.00085

	(R)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇	
773	 (S)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇	0.00103
774	 1-(4-(((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	0.00146

實施例 756：T 細胞活化螢光素酶報告細胞培養系統中的體外活性（T 細胞活化測定）

【1680】 一方面，此測定測量測試化合物結合並抑制 PD-L1 活性的能力。PD-1/PD-L1 結合具有抑制 T 細胞受體信號傳導的淨效應。能夠結合並抑制 PD-L1 的測試化合物將破壞 PD-1/PD-L1 結合，因而導致 T 細胞受體信號傳導增加。

【1681】 如前所述，對化合物在 T 細胞活化螢光素酶報告細胞培養系統中介導 T 細胞活化的能力進行了評估（Park et al., Nature Communications, 2021; 12:1222）。根據製造商的說明書（Promega），在不存在或存在所指示濃度範圍的小分子或抗 PD-L1 阻斷抗體的情況下，將穩定表現人 PD-L1 的 CHO-K1 細胞和設計用於以抗原非依賴性方式活化同源 T 細胞受體的細胞表面蛋白（PD-L1 aAPC/CHO-K1, Promega）與穩定表現人 PD-1 和 NFAT 轉錄因子誘導的螢光素酶的 PD-1 效應 Jurkat T 細胞一起孵育。添加 Bio-Glo™ 試劑並將發光量化為 Jurkat T 細胞活化的信號。在不存在 PD-L1 抑制的情況下，這種共培養系統中的 PD-1/PD-L1 相互作用導致 T 細胞受體信號傳導的抑制和 NFAT 介導的螢光素酶活性的抑制。PD-1/PD-L1 與化合物或抗體處理的相互作用的破壞導致螢光素酶活性。

表 2. 螢光素酶報告測定中的 T 細胞活化 EC_{50} 值

化合物	T 細胞活化 EC_{50} (μM)	化合物	T 細胞活化 EC_{50} (μM)	化合物	T 細胞活化 EC_{50} (μM)	化合物	T 細胞活化 EC_{50} (μM)
1	0.2999	**202**	-	**393**	0.41610	**584**	10.00000
2	0.0876	**203**	-	**394**	0.02225	**585**	10.00000
3	0.0429	**204**	-	**395**	0.08176	**586**	0.20495
4	0.0963	**205**	-	**396**	0.01531	**587**	10.00000
5	0.1716	**206**	0.18185	**397**	0.00571	**588**	10.00000
6	0.0223	**207**	0.11805	**398**	0.00854	**589**	10.00000
7	0.0535	**208**	0.08201	**399**	0.07774	**590**	1.19820
8	0.0150	**209**	10.00000	**400**	0.01644	**591**	0.46900
9	0.2116	**210**	0.02655	**401**	0.02061	**592**	0.08642
10	0.0209	**211**	0.05617	**402**	0.04460	**593**	0.10373
11	0.0840	**212**	0.02060	**403**	0.01888	**594**	0.03373
12	0.0671	**213**	0.02348	**404**	0.02386	**595**	0.21080
13	0.0777	**214**	0.02704	**405**	0.02401	**596**	0.34980
14	0.1647	**215**	0.02549	**406**	0.06271	**597**	0.01637
15	10.0000	**216**	0.27075	**407**	0.02002	**598**	0.03678
16	0.3551	**217**	0.03818	**408**	0.03944	**599**	10.00000
17	0.0292	**218**	0.60100	**409**	0.27380	**600**	0.0326
18	0.0756	**219**	0.02220	**410**	0.04626	**601**	0.10986
19	0.06138	**220**	0.07611	**411**	10.00000	**602**	10.00000
20	0.02228	**221**	0.06438	**412**	0.01565	**603**	0.04966
21	0.07579	**222**	0.19575	**413**	0.01613	**604**	10.00000
22	0.13471	**223**	0.01675	**414**	0.02940	**605**	0.63590
23	0.03632	**224**	10.00000	**415**	5.10135	**606**	0.23670
24	0.0872	**225**	10.00000	**416**	10.00000	**607**	0.01834
25	0.3343	**226**	0.06268	**417**	0.05833	**608**	0.0224
26	0.07726	**227**	0.03128	**418**	0.01180	**609**	10.000
27	0.02512	**228**	0.07553	**419**	0.01949	**610**	2.10800
28	0.04836	**229**	0.24435	**420**	0.04259	**611**	10.00000
29	0.09401	**230**	0.39215	**421**	0.04770	**612**	10.00000
30	0.10033	**231**	0.10499	**422**	0.07553	**613**	10.00000
31	0.13427	**232**	0.10178	**423**	0.35355	**614**	10.00000
32	0.26053	**233**	10.00000	**424**	0.08659	**615**	0.27175
33	0.22420	**234**	0.14275	**425**	0.84110	**616**	0.03604
34	0.12246	**235**	0.06508	**426**	0.09875	**617**	0.03889
35	0.8552	**236**	0.05395	**427**	0.02499	**618**	0.05768
36	0.08209	**237**	0.02211	**428**	0.05123	**619**	0.06693
37	0.02565	**238**	0.12777	**429**	0.07140	**620**	0.04491
38	0.36885	**239**	0.16065	**430**	0.02326	**621**	0.30335
39	0.06178	**240**	0.02907	**431**	0.10645	**622**	0.21640
40	4.14620	**241**	10.00000	**432**	0.05206	**623**	0.22155
41	0.16380	**242**	0.43710	**433**	0.03995	**624**	0.01671
42	0.08856	**243**	0.10357	**434**	0.03784	**625**	0.02083
43	0.06252	**244**	0.02525	**435**	0.00995	**626**	0.07896

44	0.05411	**245**	0.18695	**436**	0.13425	**627**	0.04338
45	0.89247	**246**	0.10079	**437**	0.15715	**628**	0.02714
46	0.17063	**247**	0.05240	**438**	0.05868	**629**	0.11415
47	10.000	**248**	0.59645	**439**	0.12055	**630**	0.04960
48	0.01866	**249**	0.08169	**440**	0.21385	**631**	0.03768
49	0.03699	**250**	0.03099	**441**	0.14920	**632**	0.04117
50	0.02908	**251**	0.11750	**442**	0.04329	**633**	0.12108
51	0.07448	**252**	0.05405	**443**	0.01048	**634**	0.11029
52	0.12720	**253**	0.03916	**444**	10.00000	**635**	0.23660
53	0.3993	**254**	0.14770	**445**	10.00000	**636**	1.26890
54	0.02153	**255**	0.30543	**446**	0.03101	**637**	0.11620
55	0.12700	**256**	0.16768	**447**	0.06131	**638**	0.09490
56	0.03681	**257**	10.00000	**448**	0.07632	**639**	0.02304
57	0.01981	**258**	0.07544	**449**	10.00000	**640**	0.02624
58	0.03734	**259**	0.05858	**450**	0.05474	**641**	0.10727
59	0.05077	**260**	0.02676	**451**	1.9685	**642**	0.18140
60	0.04460	**261**	0.12598	**452**	10.00000	**643**	1.52550
61	0.07547	**262**	0.08280	**453**	0.26965	**644**	0.08483
62	0.02697	**263**	10.00000	**454**	0.20295	**645**	1.41500
63	0.04076	**264**	0.04773	**455**	0.17430	**646**	2.7095
64	0.07188	**265**	0.36760	**456**	0.29125	**647**	0.06535
65	0.19407	**266**	0.43938	**457**	10.00000	**648**	0.14250
66	0.15757	**267**	0.63930	**458**	0.08256	**649**	10.00000
67	0.10134	**268**	0.66895	**459**	0.03300	**650**	0.14405
68	0.41263	**269**	0.00554	**460**	0.09654	**651**	10.00000
69	0.05664	**270**	0.08548	**461**	10.00000	**652**	0.22670
70	0.04939	**271**	0.18295	**462**	0.17800	**653**	0.20850
71	0.03059	**272**	0.08821	**463**	0.28835	**654**	0.08281
72	0.39213	**273**	0.11600	**464**	0.22550	**655**	10.00000
73	0.18393	**274**	0.11395	**465**	0.04829	**656**	0.58930
74	0.06999	**275**	10.00000	**466**	10.00000	**657**	0.03327
75	0.01601	**276**	10.00000	**467**	10.00000	**658**	0.49185
76	0.08972	**277**	0.17005	**468**	0.09710	**659**	0.08215
77	0.10459	**278**	0.25760	**469**	0.07926	**660**	0.02204
78	0.20473	**279**	0.22395	**470**	0.19010	**661**	0.82020
79	0.05057	**280**	0.11115	**471**	0.11094	**662**	0.01846
80	0.04623	**281**	0.15315	**472**	0.03166	**663**	0.03993
81	0.03142	**282**	0.08533	**473**	10.00000	**664**	0.03238
82	0.06045	**283**	0.03666	**474**	0.11520	**665**	0.04630
83	0.06620	**284**	0.06241	**475**	3.77100	**666**	0.11355
84	0.07104	**285**	0.01424	**476**	10.00000	**667**	0.06615
85	0.14177	**286**	0.01539	**477**	7.47800	**668**	0.24450
86	0.02751	**287**	0.01645	**478**	10.00000	**669**	0.29635
87	0.31237	**288**	0.05274	**479**	0.05933	**670**	0.06223
88	0.02489	**289**	0.08758	**480**	1.49250	**671**	0.02959
89	0.01647	**290**	0.55075	**481**	0.01593	**672**	0.21675
90	0.05828	**291**	0.37575	**482**	0.02028	**673**	0.23360
91	0.22140	**292**	0.38820	**483**	0.03968	**674**	0.33655
92	0.01011	**293**	0.06051	**484**	0.19535	**675**	0.02686
93	0.04419	**294**	0.07392	**485**	0.21155	**676**	0.03728

94	0.04747	**295**	0.23345	**486**	0.11414	**677**	1.21200
95	0.10377	**296**	0.04980	**487**	0.03995	**678**	0.03696
96	0.23013	**297**	0.42210	**488**	0.03400	**679**	0.03046
97	0.02832	**298**	0.01462	**489**	0.02853	**680**	0.02625
98	0.03050	**299**	0.02265	**490**	0.01790	**681**	0.02338
99	0.04780	**300**	0.28230	**491**	0.03177	**682**	0.02460
100	0.05899	**301**	0.01966	**492**	0.0185	**683**	0.02589
101	0.03097	**302**	0.02354	**493**	0.01920	**684**	0.03489
102	0.34233	**303**	0.03082	**494**	0.06173	**685**	0.05168
103	0.30413	**304**	0.19655	**495**	0.02281	**686**	0.01105
104	0.03066	**305**	10.00000	**496**	0.02915	**687**	0.02632
105	0.19143	**306**	0.36115	**497**	0.03019	**688**	0.01703
106	0.12300	**307**	0.18645	**498**	0.02647	**689**	0.03741
107	0.25307	**308**	0.02409	**499**	0.08849	**690**	0.04218
108	0.14012	**309**	0.07503	**500**	0.11990	**691**	0.06764
109	0.02791	**310**	0.09048	**501**	0.09409	**692**	0.04350
110	0.06052	**311**	0.15162	**502**	0.02890	**693**	0.02612
111	0.26307	**312**	0.17780	**503**	0.03623	**694**	0.06973
112	0.05048	**313**	0.09731	**504**	0.03643	**695**	0.16880
113	0.18530	**314**	0.06918	**505**	10.00000	**696**	0.24368
114	0.08119	**315**	0.02888	**506**	0.02496	**697**	0.11970
115	0.03627	**316**	0.04568	**507**	0.04520	**698**	0.26065
116	0.06488	**317**	0.06261	**508**	0.03510	**699**	0.05147
117	0.03073	**318**	0.03155	**509**	0.10031	**700**	0.12420
118	0.04406	**319**	0.03826	**510**	0.02705	**701**	0.41035
119	0.37033	**320**	0.05118	**511**	0.02073	**702**	0.26600
120	0.97218	**321**	0.06474	**512**	0.03282	**703**	0.14630
121	0.13094	**322**	0.07291	**513**	0.68520	**704**	10.00000
122	0.05567	**323**	0.16370	**514**	0.09449	**705**	10.00000
123	0.12923	**324**	0.03137	**515**	0.01785	**706**	0.07263
124	0.03626	**325**	0.03949	**516**	0.05042	**707**	10.00000
125	0.36110	**326**	0.04304	**517**	0.01700	**708**	1.32425
126	0.03680	**327**	0.17840	**518**	0.00977	**709**	10.00000
127	0.03350	**328**	0.02815	**519**	0.01277	**710**	10.00000
128	0.00911	**329**	0.07020	**520**	0.06659	**711**	0.19500
129	0.01645	**330**	0.07376	**521**	0.00863	**712**	0.08912
130	0.15840	**331**	0.01700	**522**	10.00000	**713**	0.13038
131	0.03535	**332**	0.01238	**523**	0.09241	**714**	0.24885
132	0.05121	**333**	0.04906	**524**	0.34670	**715**	0.58090
133	0.02138	**334**	0.03851	**525**	0.05671	**716**	0.93950
134	0.02303	**335**	0.04979	**526**	0.03032	**717**	10.00000
135	10.00000	**336**	0.09564	**527**	0.01442	**718**	0.08154
136	0.01631	**337**	0.06196	**528**	10.00000	**719**	0.41970
137	0.08427	**338**	0.09632	**529**	10.00000	**720**	10.00000
138	5.16038	**339**	0.09759	**530**	0.03945	**721**	1.32275
139	0.01289	**340**	0.52260	**531**	0.04127	**722**	0.81770
140	10.00000	**341**	0.02265	**532**	0.14345	**723**	1.84950
141	10.00000	**342**	0.33910	**533**	0.01347	**724**	10.00000
142	3.3805	**343**	0.24775	**534**	0.05674	**725**	0.12047
143	5.43990	**344**	0.01491	**535**	1.06220	**726**	0.04870

144	10.00000	**345**	0.03230	**536**	10.00000	**727**	10.00000
145	0.01768	**346**	0.07048	**537**	0.04157	**728**	10.00000
146	0.06115	**347**	0.06961	**538**	10.00000	**729**	0.65155
147	0.04273	**348**	0.02895	**539**	0.03177	**730**	1.10450
148	0.01954	**349**	0.03833	**540**	0.08661	**731**	1.16550
149	10.00000	**350**	0.08918	**541**	0.09336	**732**	10.00000
150	0.12656	**351**	0.14581	**542**	0.07919	**733**	0.02857
151	0.07734	**352**	0.13383	**543**	0.01750	**734**	10.00000
152	10.00000	**353**	10.00000	**544**	0.02427	**735**	0.01561
153	0.78233	**354**	0.02632	**545**	0.02129	**736**	10.00000
154	10.00000	**355**	0.02867	**546**	0.01951	**737**	0.10852
155	10.00000	**356**	0.02554	**547**	0.06920	**738**	0.27173
156	10.00000	**357**	0.00910	**548**	0.07591	**739**	1.85150
157	10.00000	**358**	0.06444	**549**	0.10849	**740**	0.08038
158	10.00000	**359**	0.04037	**550**	0.02499	**741**	10.00000
159	10.00000	**360**	0.03101	**551**	0.18250	**742**	0.02861
160	0.14960	**361**	0.04054	**552**	0.14450	**743**	10.00000
161	0.38708	**362**	0.26070	**553**	0.05303	**744**	0.15393
162	5.15835	**363**	0.39970	**554**	0.10348	**745**	0.37155
163	10.00000	**364**	0.02849	**555**	0.05695	**746**	2.08150
164	0.06663	**365**	0.01986	**556**	0.22215	**747**	0.82545
165	0.00415	**366**	0.15925	**557**	0.37815	**748**	1.00075
166	0.00198	**367**	0.41195	**558**	10.00000	**749**	0.46120
167	0.01838	**368**	0.03740	**559**	0.07323	**750**	0.70260
168	0.01247	**369**	0.36865	**560**	0.05732	**751**	0.00568
169	0.63230	**370**	0.04123	**561**	10.00000	**752**	1.03000
170	0.41485	**371**	0.04873	**562**	10.00000	**753**	0.08705
171	0.67045	**372**	0.02351	**563**	0.95570	**754**	0.0091
172	10.00000	**373**	0.15230	**564**	0.25950	**755**	0.00448
173	10.00000	**374**	0.04464	**565**	1.03910	**756**	0.06378
174	10.00000	**375**	0.04636	**566**	0.34095	**757**	0.08649
175	1.16500	**376**	0.03842	**567**	10.00000	**758**	0.35410
176	0.00999	**377**	0.40470	**568**	0.18735	**759**	0.01690
177	0.17565	**378**	0.07384	**569**	0.57990	**760**	0.01921
178	0.14365	**379**	0.04528	**570**	10.00000	**761**	0.01692
179	0.03081	**380**	0.02051	**571**	0.08750	**762**	0.04988
180	0.03594	**381**	0.05327	**572**	0.01735	**763**	0.64960
181	0.03054	**382**	0.01528	**573**	0.01437	**764**	0.86515
182	0.03871	**383**	0.01441	**574**	0.01397	**765**	1.2760
183	0.04491	**384**	0.06998	**575**	0.01407	**766**	0.15179
184	0.08041	**385**	0.01776	**576**	10.00000	**767**	0.09214
185	0.01930	**386**	0.01163	**577**	10.00000	**768**	0.01666
196	-	**387**	0.00822	**578**	10.00000	**769**	0.06057
197	-	**388**	0.03850	**579**	0.10124	**770**	0.02431
198	-	**389**	0.03580	**580**	10.00000	**771**	0.02867
199	-	**390**	0.05659	**581**	0.04310	**772**	0.01156
200	-	**391**	0.01796	**582**	1.03615	**773**	0.01055
201	-	**392**	0.01762	**583**	10.00000	**774**	0.01296

實施例 757：利用慢性 B 型肝炎患者外周血單核細胞（PBMC）的 HBV 特異性 T 細胞恢復（reinvigoration）體外測定

【1682】 一方面，該測定測量 PD-L1 抑制劑提高被感染受試者體內 HBV 特異性 T 細胞活性的能力，如通過這些 T 細胞干擾素 γ 表現的增加所測量的。在某些實施方式中，測試化合物提高 HBV 特異性 T 細胞中干擾素 γ 表現的能力表明該化合物在治療、改善、及/或預防受試者中的 HBV 感染是有用的。

【1683】 PD-L1 檢查點抑制顯示出，在從慢性 B 型肝炎患者中分離的外周血單核細胞（PBMC）在體外用靶向 PD-L1 的單株抗體處理時，恢復和提高 HBV 特異性 T 細胞活性（Fisicaro et al., Gastroenterology, 2010; 138:682-693）。如所描述的，評估了 PD-L1 抑制劑化合物使 HBV 特異性 T 細胞活性恢復的能力。如前所述，通過對新鮮全血 Ficoll 分離獲得 9 名慢性 B 型肝炎患者的 PBMC 並在液氮中將其冷凍（Park et al., Nature Communications, 2021; 12:1222）。將冷凍的 PBMC 解凍並以 $2x10^6$ 個細胞/ml 將其鋪板（plated）到 12 孔板中。在 37℃下靜置 PBMC 過夜，然後用 HBV 特異性肽池刺激並使其增殖 5 天。擴大的 PBMC 然後單獨用 HBV 特異性肽池重新刺激或用 HBV 特異性肽池刺激，並與化合物 **89**、**90** 和 **139**、陰性對照、或作為參考的抗 PD-L1 抗體一起孵育。24 小時後獲得上清液，並使用 Luminex 平臺測定 IFN-γ。測定了化合物處理所介導的 IFN-γ 表現相對於單獨 HBV 特異性肽處理的倍數變化增加（表 3）。

表 3. 經化合物處理的 HBV 特異性 T 細胞的 IFN-γ 表現的倍數變化

	慢性 B 型肝炎供體									平均值±
化合物	1	2	3	4	5	6	7	8	9	SD
	倍數變化									
89	2.0	2.0	1.5	3.7	1.5	2.7	1.3	2.2	1.5	2.0 ± 0.8
139	1.1	2.2	2.4	5.5	2.2	1.2	1.5	3.4	1.8	2.4 ± 1.4
90	1.7	2.2	1.9	3.0	1.2	2.5	1.5	2.1	1.2	1.9 ± 0.6

	慢性 B 型肝炎供體									平均值± SD
化合物	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	倍數變化									
抗 PD-L1 抗體	1.7	3.0	1.6	2.1	1.8	2.9	1.5	2.5	1.3	2.0 ± 0.6
陰性對照	1.4	1.3	0.4	1.8	1.1	0.9	1.0	1.2	2.1	1.2 ± 0.5

實施例 758：表現人源化 PD-L1 和 PD-1 的 MC38 腫瘤小鼠模型中的體內抗腫瘤功效

【1684】 一方面，此測定測量了 PD-L1 抑制劑減少小鼠 MC38（鼠結腸癌細胞系）腫瘤大小的能力，作為 PD-L1 抑制劑幫助治療、改善、及/或預防受試者中的癌症的能力的指示。

【1685】 在表現人源化 PD-1 和 PD-L1 的小鼠中評估化合物的體內抗腫瘤功效，其中鼠 PD-1 和 PD-L1 的胞外結構域被人胞外結構域對應物基因替換（Huang et al., Scientific Reports, 2017;7:42687）。人源化 PD-1/PD-L1（hPD-1/hPD-L1）小鼠皮下植入表現人 PD-L1 的結直腸癌細胞系 MC38，並在腫瘤體積達到約 100 mm^3 時開始化合物處理。在研究第 1 天至第 7 天期間，通過口服強飼施用化合物，每日一次，劑量為 30 mg/kg；或 10 mg/kg，持續 28 天。包括抗 PD-L1 單株抗體阿特珠單抗（atezolizumab）作為陽性對照，並在研究第 1 天至第 15 天期間，每週以 0.3 mg/kg 腹膜內施用三次。用數字卡尺測量腫瘤長度和寬度，並通過以下公式計算腫瘤體積：體積 = ½（長度×寬度）^{2}。

表 4. 用本揭示化合物處理的 MC38 荷瘤 hPD-1/hPD-L1 小鼠的腫瘤體積（組平均值, mm^3）

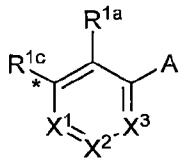
	研究天數									
處理	-1	2	5	9	12	16	19	23	26	28
	腫瘤體積 (mm^3)									
媒介物	106	125	184	324	420	579	724	1055	1394	1600

	研究天數									
處理	-1	2	5	9	12	16	19	23	26	28
	腫瘤體積 (mm^3)									
89 30 mg/kg x 7 天	105	116	164	176	212	243	310	418	564	607
89 10 mg/kg x 28 天	105	122	170	227	223	222	252	279	328	346
139 30 mg/kg x 7 天	105	122	168	179	179	143	190	237	281	356
139 10 mg/kg x 28 天	104	126	190	220	277	303	357	488	554	591
572 10 mg/kg x 28 天	108	114	125	277	276	332	425	552	628	797
573 10 mg/kg x 28 天	108	114	121	210	235	293	374	431	372	553
阿特朱單抗	105	122	162	156	192	242	243	341	429	472

列舉的實施方式

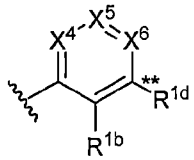
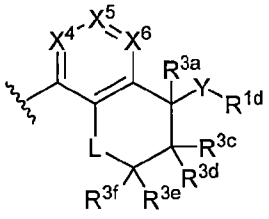
【1686】 提供了以下列舉的實施方式，其編號不應被理解成指示重要性的級別。

【1687】 實施方式 1 提供式(I)化合物，或其鹽、溶劑化物、幾何異構物、立體異構物或互變異構物：



(I)，

其中：

A 是  或  ；

Y 是 NR^{3b} 或 O；

L 選自 $-C(R^{3g})(R^{3h})-$、$-(C(R^{3g})(R^{3h}))-(C(R^{3i})(R^{3j}))-$、和鍵；

X^1 選自 CR'^1 和 N；

X^2 選自 CR'^2 和 N；

X^3 選自 CR'^3 和 N；

X^4 選自 CR''^1 和 N；

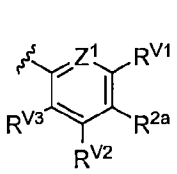
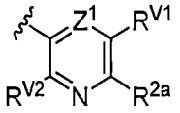
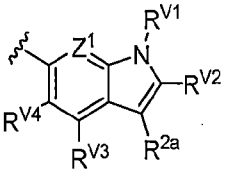
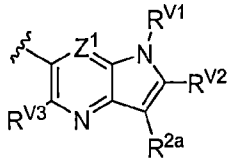
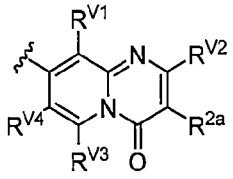
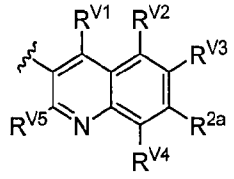
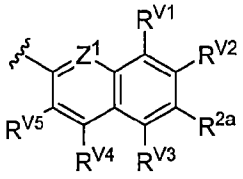
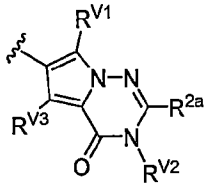
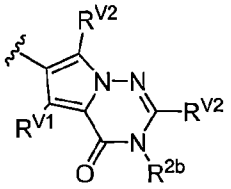
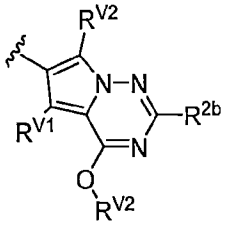
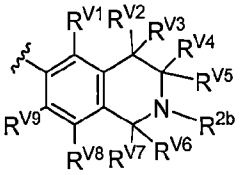
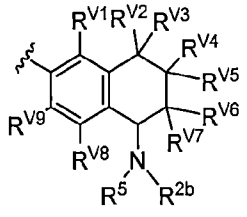
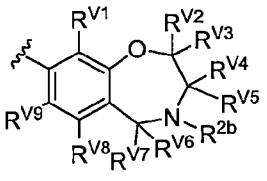
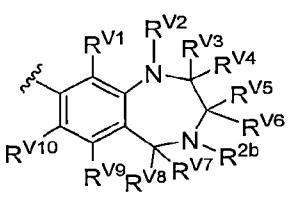
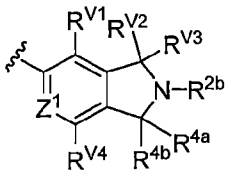
X^5 選自 CR''^2 和 N；

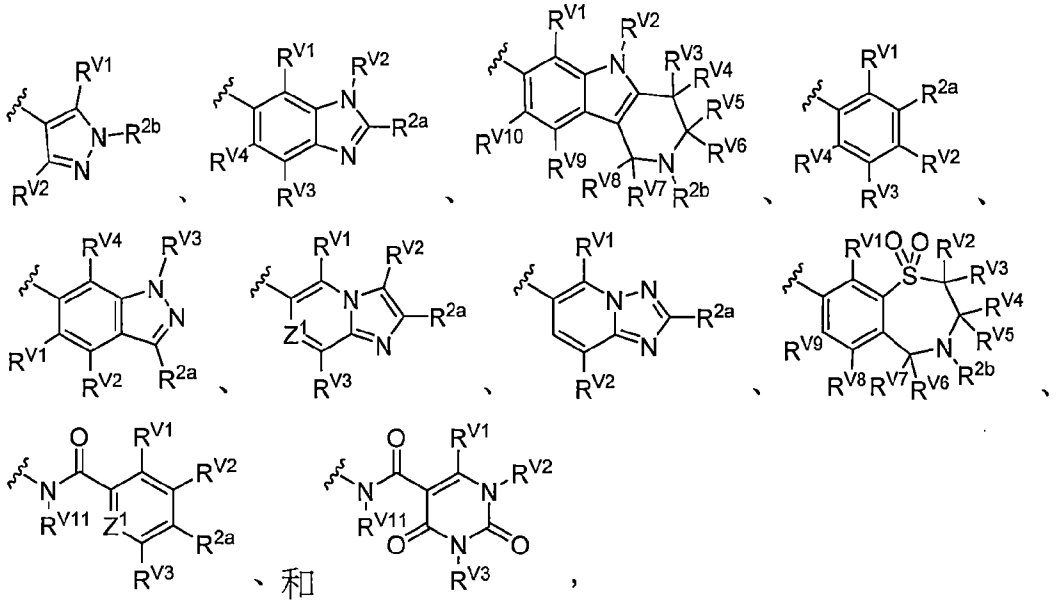
X^6 選自 CR''^3 和 N；

其中 X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、和 X^6 中的一至四個是 N；

R'^1、R'^2、R'^3、R''^1、R''^2、和 R''^3 各自獨立地選自 H、鹵素、C_1-C_3 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、氰基、C_1-C_3 鹵代烷基、和 C_1-C_3 鹵代烷氧基；

R^{1a} 和 R^{1b} 各自獨立地選自 H、鹵素、C_1-C_3 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、氰基、C_1-C_3 鹵代烷基、和 C_1-C_3 鹵代烷氧基；

R^{1c} 和 R^{1d} 各自獨立地選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、



其中 Z^1 的每次出現是 CR^{V10} 或 N；

R^{2a} 選自 -C(=O)NR^6R^6、C(=O)OR^I、可選擇經取代的雜環基、-$(CH_2)_{1-3}$(可選擇經取代的雜環基)、可選擇經取代的 C_1-C_6 烷氧基、可選擇經取代的 C_1-C_6 胺基烷基、和可選擇經取代的 C_1-C_6 羥烷基，

其中 R^{2a} 中每一個可選擇的取代基獨立地選自可選擇經取代的雜環基、可選擇經取代的 C_1-C_6 烷基、可選擇經取代的 C_1-C_6 羥烷基、可選擇經取代的環烷基、C(=O)(可選擇經取代的 C_1-C_6 烷基)、和可選擇經取代的-$(CH_2)_{1-2}$(雜環基)，

其中 R^{2a} 中兩個可選擇的取代基可與它們所鍵結的原子組合以形成可選擇經取代的 C_2-C_8 雜環基或可選擇經取代的 C_3-C_8 環烷基，

其中 R^I 的每次出現獨立地是 H、C_1-C_6 烷基、或 C_3-C_8 環烷基，其中烷基或環烷基獨立地任選地用鹵素、-OH、C_1-C_6 烷氧基、-NH_2、-NH(C_1-C_6 烷基)、和-N(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)中的至少一個取代，

其中 R^6 的每次出現獨立地是 H、C_1-C_6 烷基、或 C_3-C_8 環烷基，其中烷基或環烷基獨立地任選地用鹵素、-OH、C_1-C_6 烷氧基、-NH_2、-NH(C_1-C_6 烷基)、和-N(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)中的至少一個取代，

R^{2b}選自 H、-$(CH_2)_{1-3}C(=O)OR^I$、-$(CH_2)_{1-3}C(=O)NR^IR^I$、可選擇經取代的雜環基、-$(CH_2)_{1-2}$(可選擇經取代的雜環基)、可選擇經取代的 C_1-C_6烷基、可選擇經取代的 C_1-C_6鹵代烷基、可選擇經取代的 C_1-C_6烷氧基、可選擇經取代的 C_1-C_6胺基烷基、和可選擇經取代的 C_1-C_6 羥烷基，

其中 R^{2b}中每一個可選擇的取代基獨立地選自可選擇經取代的 C_1-C_6烷基、可選擇經取代的雜環基、可選擇經取代的環烷基、和可選擇經取代的-$(CH_2)_{1-3}$(雜環基)；

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、R^{3h}、R^{3i}、和 R^{3j}各自獨立地選自 H、鹵素、C_1-C_3烷基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵代烷基、和 C_1-C_3鹵代烷氧基；

R^5選自 H、C_1-C_3烷基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵代烷基、和 C_1-C_3鹵代烷氧基，

其中 R^5和 R^{2b}可與它們所鍵結的氮原子組合以形成 C_3-C_{12}雜環基；

R^{4a}和 R^{4b}的每次出現獨立地選自 H、C_1-C_3烷基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵代烷基、和 C_1-C_3鹵代烷氧基，

其中 R^{4a}和 R^{4b}可與它們所鍵結的碳原子組合以形成羰基（C=O）；

R^{V1}、R^{V2}、R^{V3}、R^{V4}、R^{V5}、R^{V6}、R^{V7}、R^{V8}、R^{V9}、和 R^{V10}的每次出現獨立地選自 H、C_1-C_3烷基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_3烷氧基、氰基、鹵素、C_1-C_3鹵代烷基、C_1-C_3鹵代烷氧基、和 $C(=O)OR^I$；

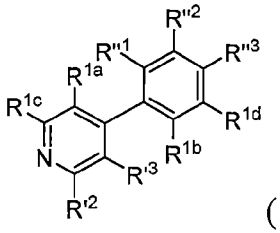
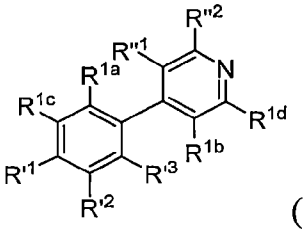
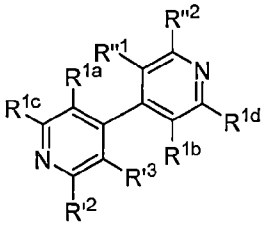
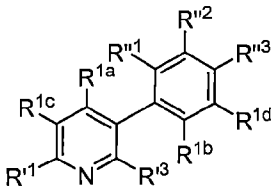
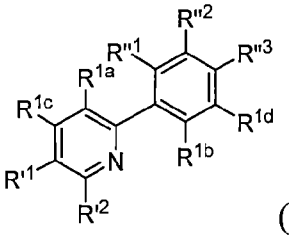
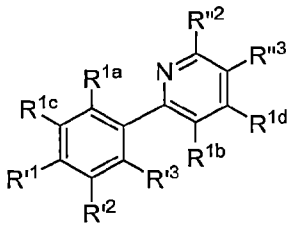
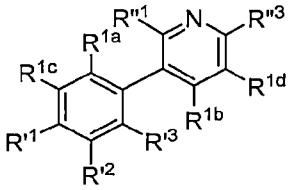
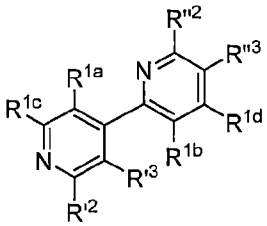
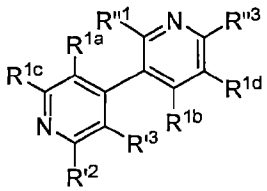
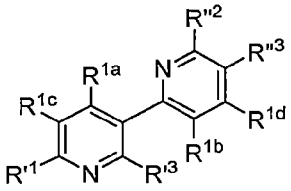
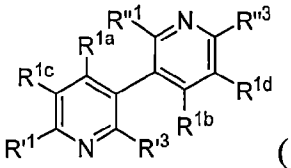
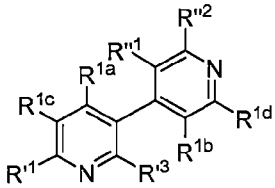
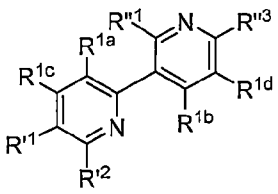
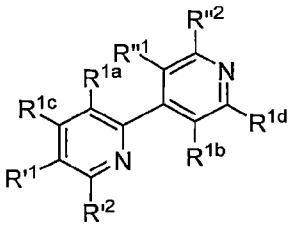
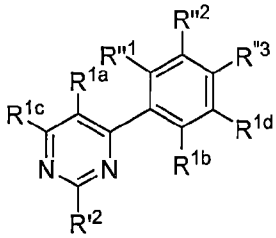
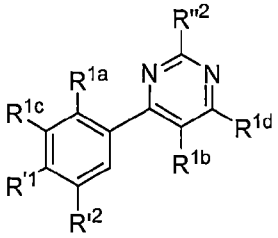
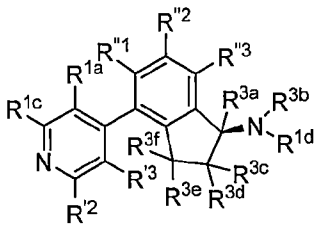
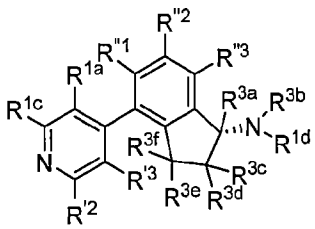
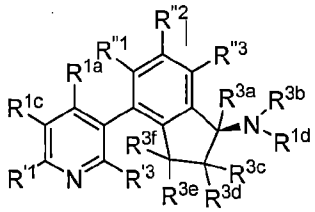
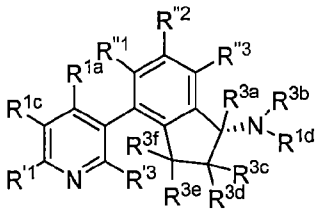
R^{V11}選自 H、C_1-C_3烷基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵代烷基、和 C_1-C_3鹵代烷氧基；

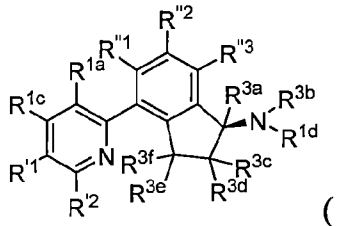
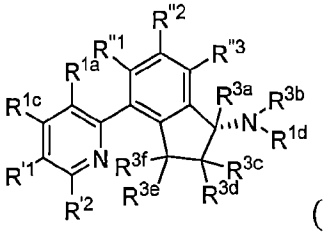
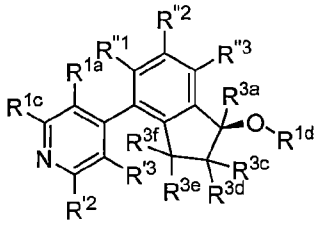
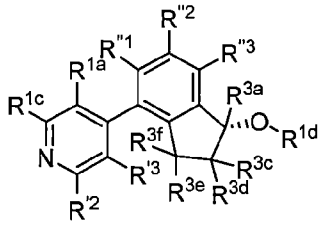
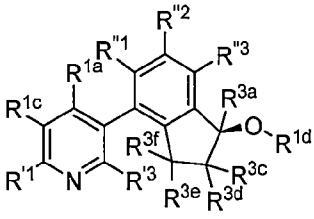
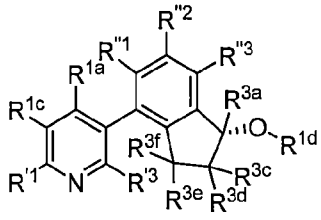
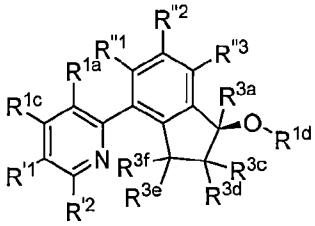
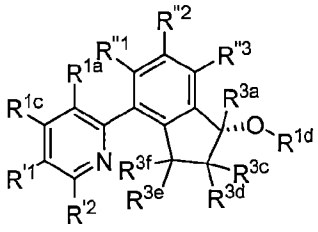
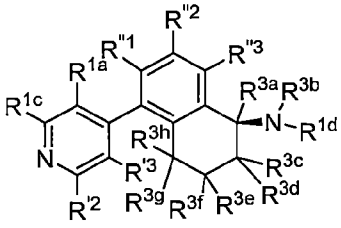
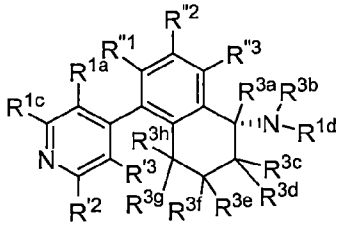
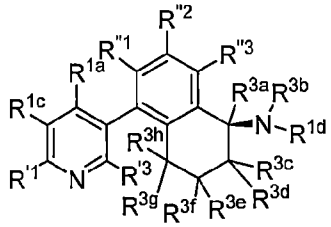
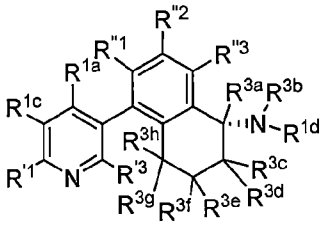
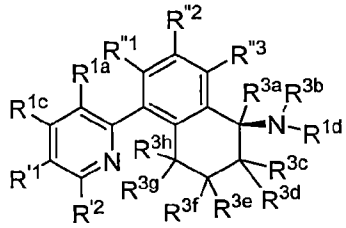
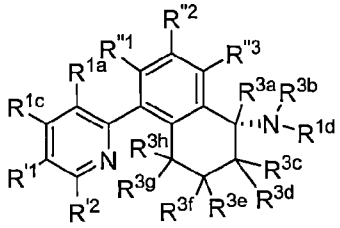
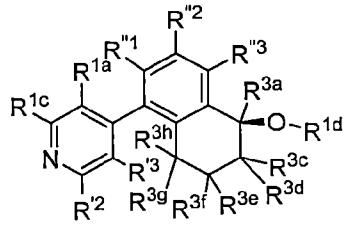
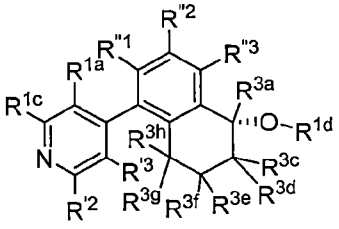
其中若 R^{1c}和 R^{1d}相同，則以下中的至少一項適用：

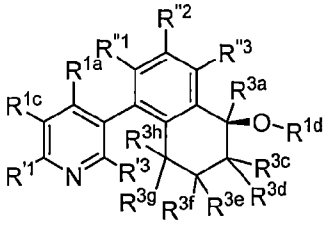
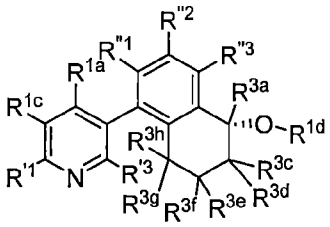
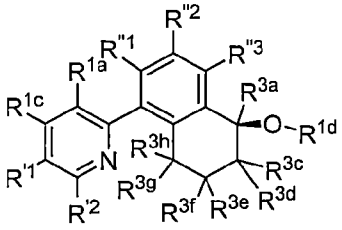
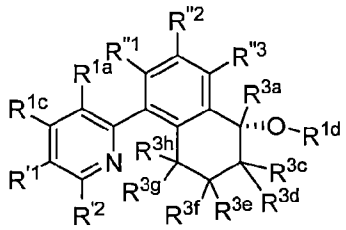
(a) 若 X^1是 N，則 R^{1c}中的 Z^1，若存在的話，是 CR^{V10}，並且；

(b) 若 X^6是 N，則 R^{1d}中的 Z^1，若存在的話，是 CR^{V10}。

【1688】 實施方式 2 提供了實施方式 1 的化合物，其選自：


(Ia)、

(Ib)、

(Ic)、

(Id)、

(Ie)、

(If)、

(Ig)、

(Ih)、

(Ii)、

(Ij)、

(Ik)、

(Il)、

(Im)、

(In)、

(Io)、

(Ip)、

(Iq)、

(Ir)、

(Is)、

(It)、


(Iu)、

(Iv)、

(Iw)、

(Ix)、

(Iy)、

(Iz)、

(Iaa)、

(Iab)、

(Iac)、

(Iad)、

(Iae)、

(Iaf)、

(Iag)、

(Iah)、

(Iai)、

(Iaj)、


(Iak)、

(Ial)、

(Iam)、和

(Ian)。

【1689】 實施方式 3 提供實施方式 1-2 中任一項的化合物，其中以下中的至少一項適用：

(a) R'^{2}、R'^{3}、R''^{1}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{1} 是 N；

(b) R'^{1}、R'^{3}、R''^{1}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{2} 是 N；

(c) R'^{1}、R'^{2}、R''^{1}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{3} 是 N；

(d) R'^{1}、R'^{2}、R'^{3}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{4} 是 N；

(e) R'^{1}、R'^{2}、R'^{3}、R''^{1}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{5} 是 N；

(f) R'^{1}、R'^{2}、R'^{3}、R''^{1}、和 R''^{2} 是中的每一個 H，並且 X^{6} 是 N；

(g) R'^{2}、R'^{3}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{1} 和 X^{4} 是 N；

(h) R'^{2}、R'^{3}、R''^{1}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{1} 和 X^{5} 是 N；

(i) R'^{2}、R'^{3}、R''^{1}、和 R''^{2} 中的每一個是 H，並且 X^{1} 和 X^{6} 是 N；

(j) R'^{1}、R'^{3}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{2} 和 X^{4} 是 N；

(k) R'^{1}、R'^{3}、R''^{1}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{2} 和 X^{5} 是 N；

(l) R'^{1}、R'^{3}、R''^{1}、和 R''^{2} 中的每一個是 H，並且 X^{2} 和 X^{6} 是 N；

(m) R'^{1}、R'^{2}、R''^{1}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{3} 和 X^{5} 是 N；

(n) R'^{1}、R'^{2}、R''^{1}、和 R''^{2} 中的每一個是 H，並且 X^{3} 和 X^{6} 是 N；

(o) R'^{2}、R''^{1}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{1} 和 X^{3} 是 N；和

(p) R'^{1}、R'^{2}、R'^{3}、和 R''^{2} 中的每一個是 H，並且 X^{4} 和 X^{6} 是 N。

【1690】 實施方式 4 提供了實施方式 1-3 中任一項的化合物，其中以下中的至少一項適用：

(a) L 是鍵並且 R^{3a}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、和 R^{3f} 中的每一個是 H；

(b) L 是鍵，Y 是 NR^{3b}，並且 R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、和 R^{3f} 中的每一個是 H；

(c) L 是-$C(R^{3g})(R^{3h})$-並且 R^{3a}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、和 R^{3h} 中的每一個是 H；

(d) L 是-$C(R^{3g})(R^{3h})$-，Y 是 NR^{3b}，並且 R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、和 R^{3h} 中的每一個是 H；

(e) L 是-$(C(R^{3g})(R^{3h}))(C(R^{3i})(R^{3j}))$-並且 R^{3a}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、R^{3h}、R^{3i}、和 R^{3j} 中的每一個是 H；和

(f) L 是-$C(R^{3g})(R^{3h})$-，Y 是 NR^{3b}，並且 R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、R^{3h}、R^{3i}、和 R^{3j} 中的每一個是 H。

【1691】 實施方式 5 提供實施方式 1-4 中任一項的化合物，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 中的每一個獨立地選自 H、F、Cl、Me、CF_3、和 CN。

【1692】 實施方式 6 提供實施方式 1-5 中任一項的化合物，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 相同。

【1693】 實施方式 7 提供實施方式 1-6 中任一項的化合物，其中 R^{2a} 選自-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 5-側氧基吡咯啶-2-基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 5-側氧基吡咯啶-2-基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}(C_1-C_6$ 烷基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}(C_1-C_6$ 鹵代烷基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(C_1-C_6$ 鹵代烷基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}(C_1-C_6$ 羥烷基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}(C_1-C_6$ 羥烷基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)C(=O)(C_1-C_6$ 烷基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}NHC(=O)(C_1-C_6$ 烷基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)C(=O)(C_1-C_6$ 烷基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}NHC(=O)(C_1-C_6$烷基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的氧雜環丁烷基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的氧雜環丁烷基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的氧雜環戊烷基)、

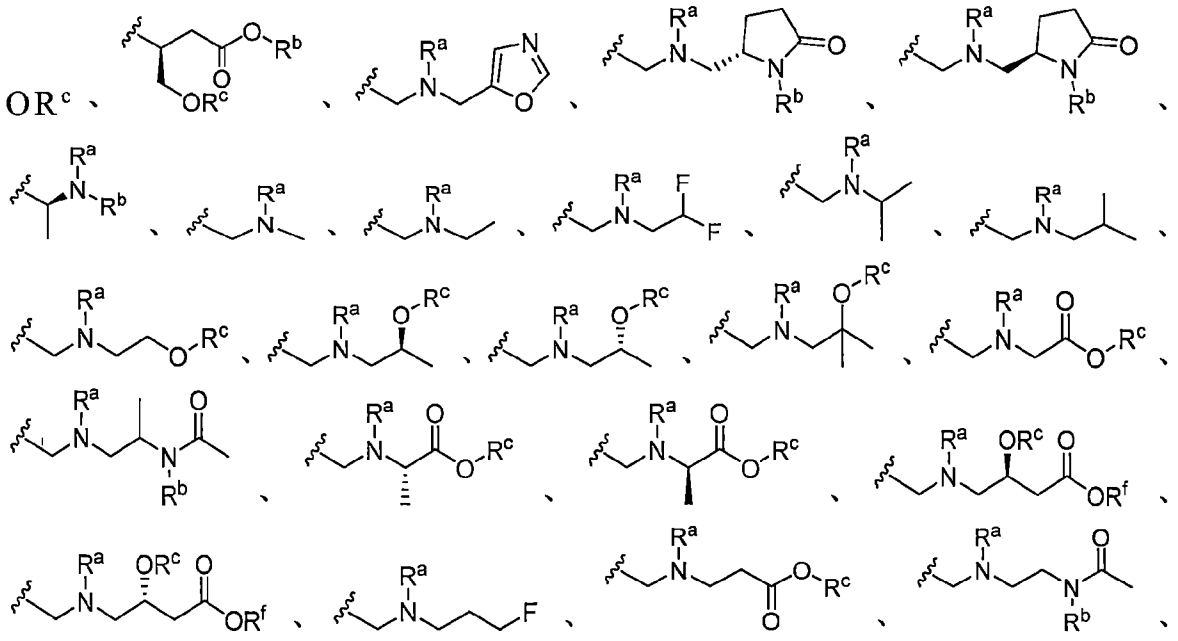
-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的氧雜環戊烷基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的喔烷基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的喔烷基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丁基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丁基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環己基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環己基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 C_5-C_6 環烷基磺醯基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 C_5-C_6 環烷基磺醯基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫吖唉基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫吖唉基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的吡咯啶基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的吡咯啶基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)、-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的胍基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(C(CH_2)_{2-5})C(=O)O(C_1-C_6$烷基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(C(CH_2)_{2-5})C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH(C_1-C_3$ 烷基$))C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH(C_1-C_3$ 烷基$))C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-1}(C_5-C_9$ 橋環烷基$)(CH_2)_{0-1}C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-1}(C_5-C_9$ 橋環烷基$)(CH_2)_{0-1}C(=O)O(C_1-C_6$烷基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-1}(CHOH)(CH_2)_{0-1}C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-1}(CHO(C_1-C_6$烷基$))(CH_2)_{0-1}C(=O)O(C_1-C_6$烷基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{0-1}(CHOH)(CH_2)_{0-1}C(=O)O(C_1-C_6$烷基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-1}(CHO(C_1-C_6$ 烷基$))(CH_2)_{0-1}C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)、-$(CH_2)_{0-2}(C_4-C_{10}$橋雜環烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫吖唉基)、-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的吡咯啶基)、-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)、-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的嗎啉基)、-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌咔基)、-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌咔-2-酮基)、-$C(CH_3)N(C_1-C_6$烷基$)_2$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}(CHF_2)$、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-}$

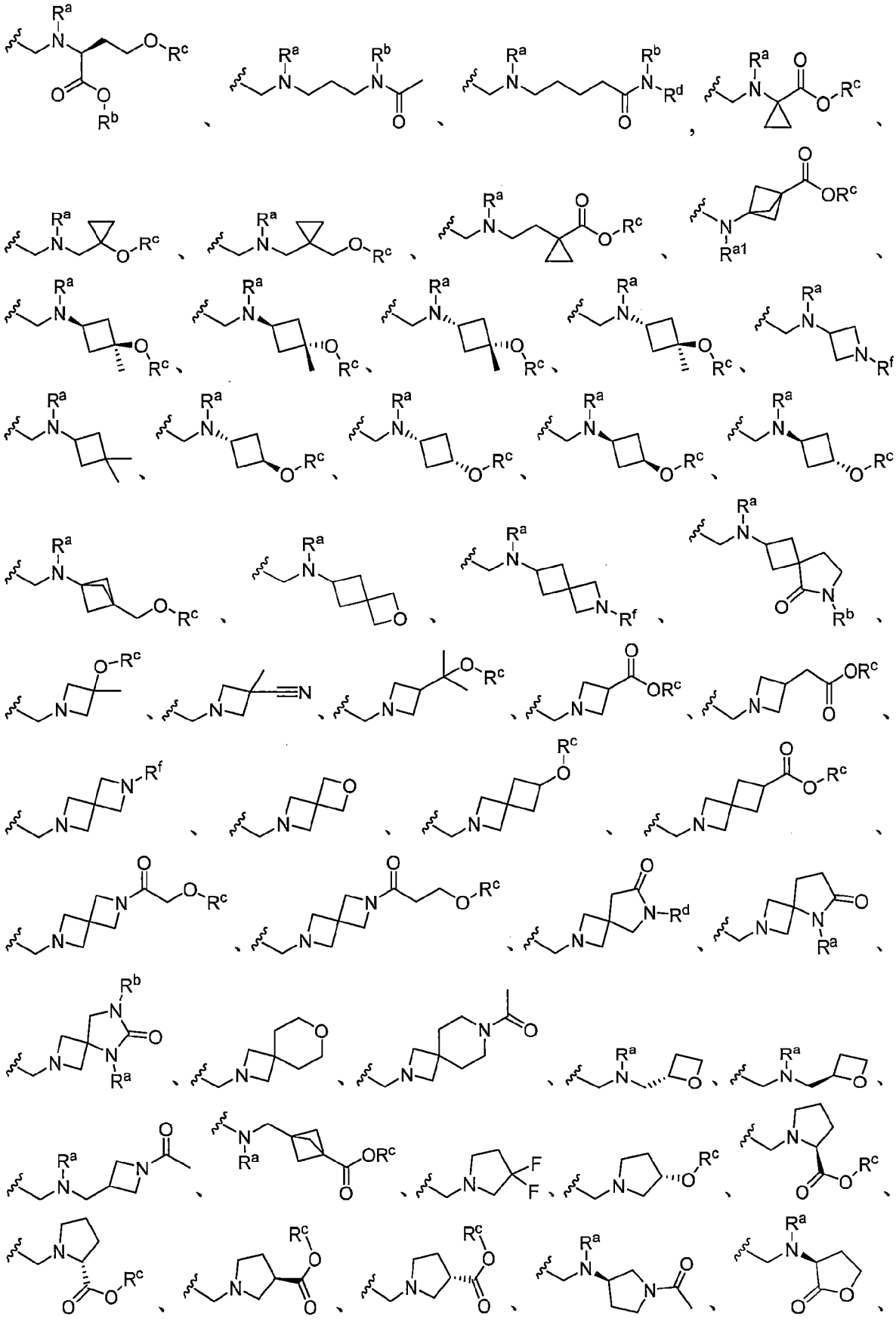
$_2(CHF_2)$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-4}(CH_2F)$、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-4}(CH_2F)$、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)C(=O)CH_3$、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}NHC(=O)CH_3$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)C(=O)CH_3$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}NHC(=O)CH_3$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)C((C(=O)OC_1-C_6$ 烷基$)((CH_2)_{0-2}O(C_1-C_6$ 烷基$)))$、-$(CH_2)_{0-2}NHC((C(=O)OC_1-C_6$ 烷基$)((CH_2)_{0-2}O(C_1-C_6$ 烷基$)))$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)C((C(=O)OH((CH_2)_{0-2}O(C_1-C_6$ 烷基$)))$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)C((C(=O)OC_1-C_6$ 烷基$)((CH_2)_{0-2}OH))$、-$(CH_2)_{0-2}NHC((C(=O)OH((CH_2)_{0-2}O(C_1-C_6$ 烷基$)))$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)C((C(=O)OH((CH_2)_{0-2}OH))$、-$(CH_2)_{0-2}NHC((C(=O)OC_1-C_6$ 烷基$)((CH_2)_{0-2}OH))$、-$(CH_2)_{0-2}NHC((C(=O)OH((CH_2)_{0-2}OH))$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{1-4}N(C_1-C_6$烷基$)C(=O)Me$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{1-4}NHC(=O)Me$、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{1-4}N(C_1-C_6$ 烷基$)C(=O)Me$、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{1-4}NHC(=O)Me$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{1-5}C(=O)N(C_1-C_6$烷基$)(C_1-C_6$烷基$)$、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{1-5}C(=O)N(C_1-C_6$ 烷基$)(C_1-C_6$ 烷基$)$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{1-5}C(=O)NH(C_1-C_6$烷基$)$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{1-5}C(=O)NH_2$、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{1-5}C(=O)NH(C_1-C_6$ 烷基$)$、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{1-5}C(=O)NH_2$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丙基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丙基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的丁內酯-2-基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的丁內酯-2-基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫-4-噻哌喃基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的喔唑基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫-4-噻哌喃基)、-$CH(CH_3)NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)、-$CH(CH_3)N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌咁基)、和-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌

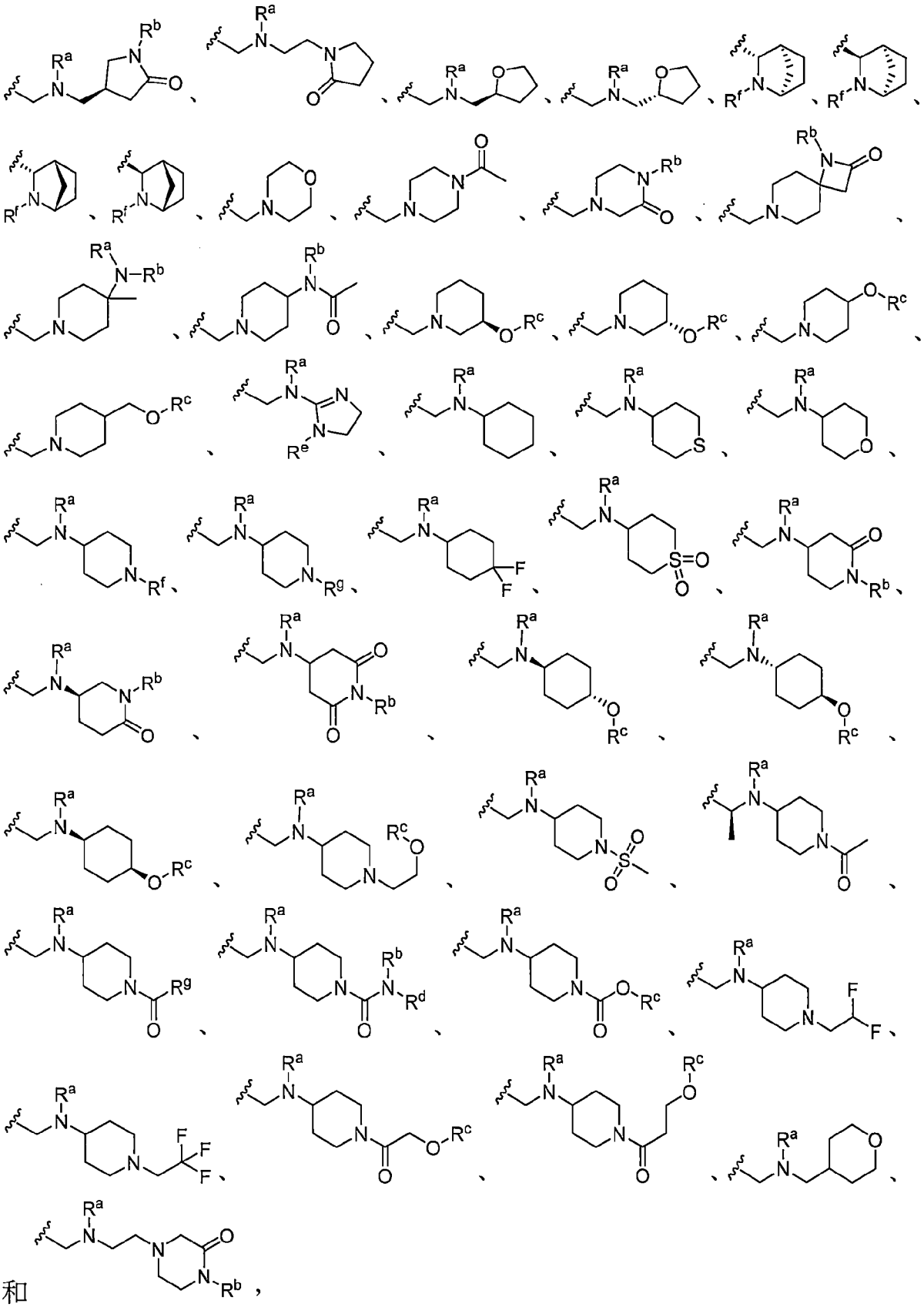
咁基)。

【1694】 實施方式 8 提供了實施方式 1-7 中任一項的化合物，其中 R^{2b} 選自-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 5-側氧基吡咯啶-2-基)、-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)、-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫吖唉基)、-$(CH_2)_{0-2}$(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$(C_1-C_6鹵代烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$(C_1-C_6羥烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丙基)、-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丁基)、-$(CH_2)_{0-2}C(=O)OH$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1$-C_6烷基$)CH_3$；-$(CH_2)_{0-2}NHCH_3$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1$-C_6烷基$)(CH_2)_{0-2}C(=O)O(C_1$-C_6烷基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}C(=O)O(C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1$-$C_6$烷基$)(CH_2)_{0-2}C(=O)OH$、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}C(=O)OH$、-$(CH_2)_{0-2}N(C_1$-$C_6$烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 5-側氧基吡咯啶-2-基)、-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 5-側氧基吡咯啶-2-基)、-$(CH_2)_{0-2}C(=O)N(C_1$-$C_6$烷基$)(C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_{0-2}C(=O)NH(C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_{0-2}C(=O)NH_2$、-$(CH_2)_{0-2}CH(OC_1$-$C_6$烷基$)CH_2F$、-$(CH_2)_{0-2}CH(OH)CH_2F$,和-$(CH_2)_{0-2}C(=O)O(C_1$-$C_6$烷基)。

【1695】 實施方式 9 提供實施方式 1-8 中任一項的化合物，其中 R^{2a} 選自：







和

其中 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、和 R^f 中的每一個獨立地選自 H、C_1-C_3

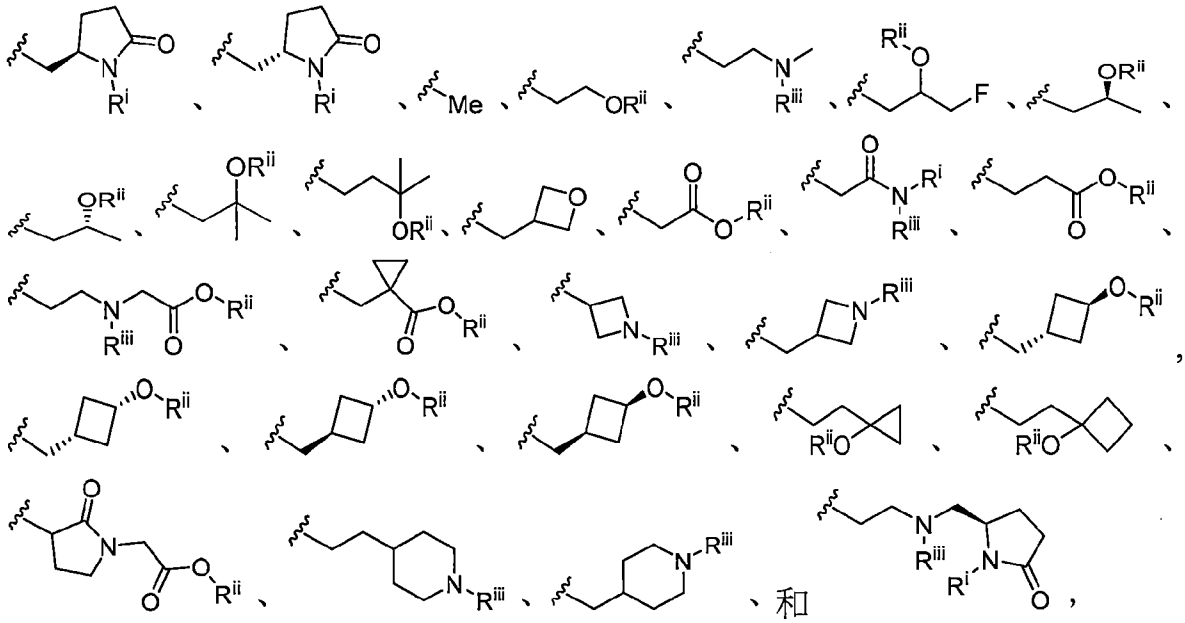
烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵代烷基、C_1-C_3 鹵代烷氧基、和-C(=O)C_1-C_3 烷基；並且

R^g 選自可選擇經取代的 C_2-C_6 雜芳基和可選擇經取代的苯基。

【1696】 實施方式 10 提供實施方式 1-9 中任一項的化合物，其中 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e,和 R^f 中的至少一個選自甲基、異丙基、和-C(=O)CH_3。

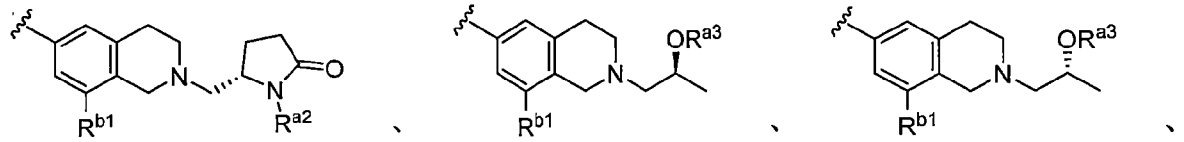
【1697】 實施方式 11 提供實施方式 1-10 中任一項的化合物，其中 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、和 R^f，若存在的話，其中的至少一個是 H。

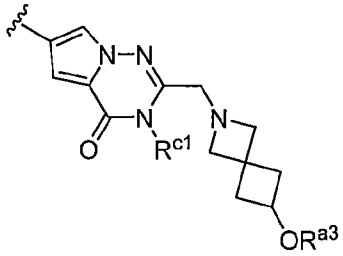
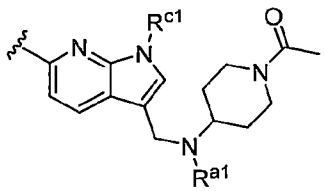
【1698】 實施方式 12 提供實施方式 1-11 中任一項的化合物，其中 R^{2b} 選自：

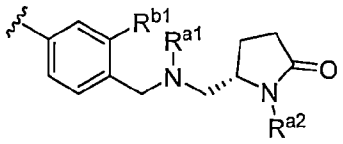
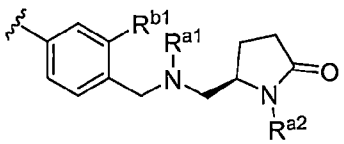
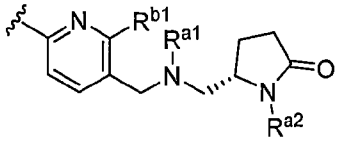
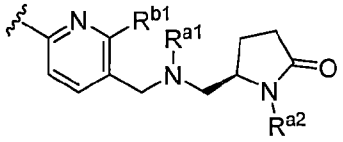
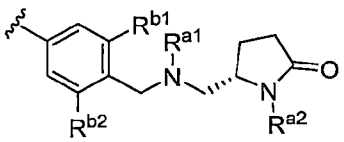
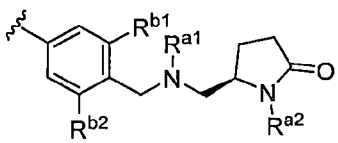
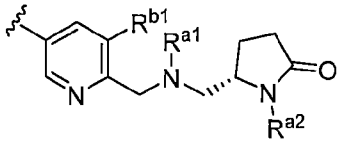
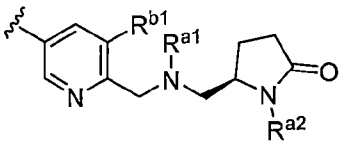
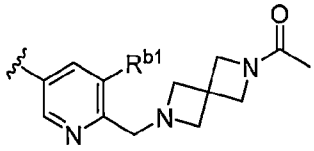
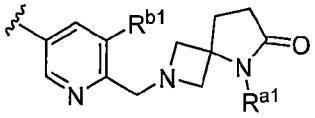
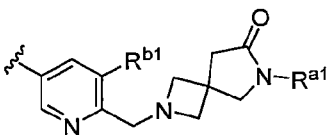
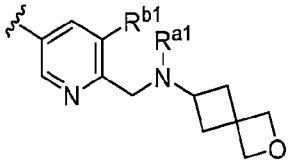
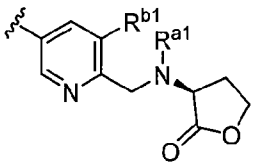
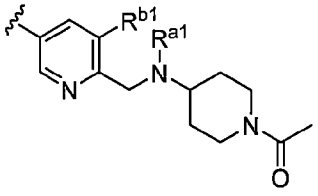
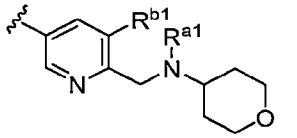
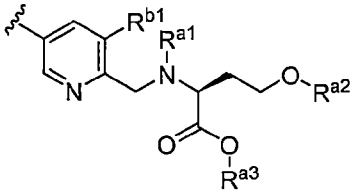
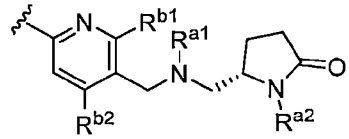
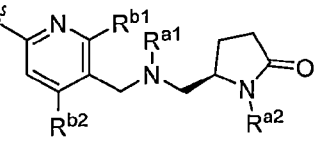
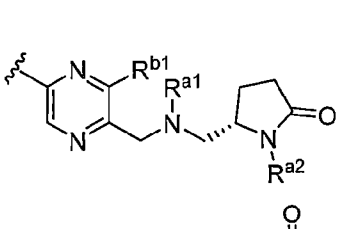
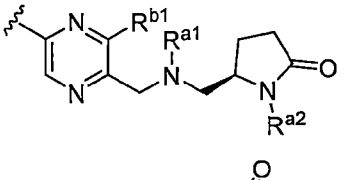
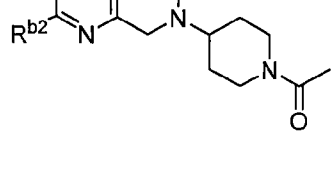
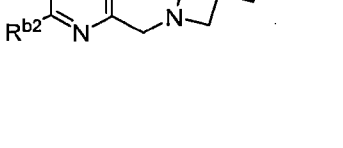
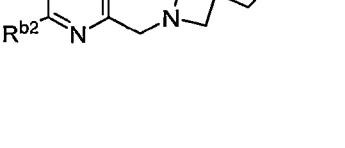
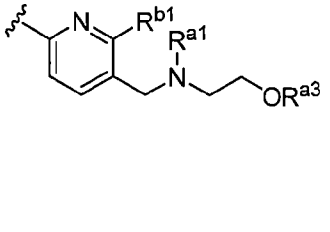


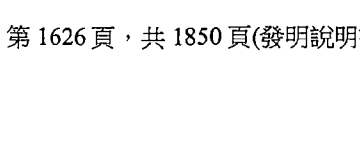
其中 R^i、R^{ii}、和 R^{iii} 中的每一個獨立地選自 H、C_1-C_3 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵代烷基、C_1-C_3 鹵代烷氧基、和-C(=O)C_1-C_3 烷基。

【1699】 實施方式 13 提供了實施方式 1-12 中任一項的化合物，其中 R^{1c} 和 R^{1d} 獨立地選自：

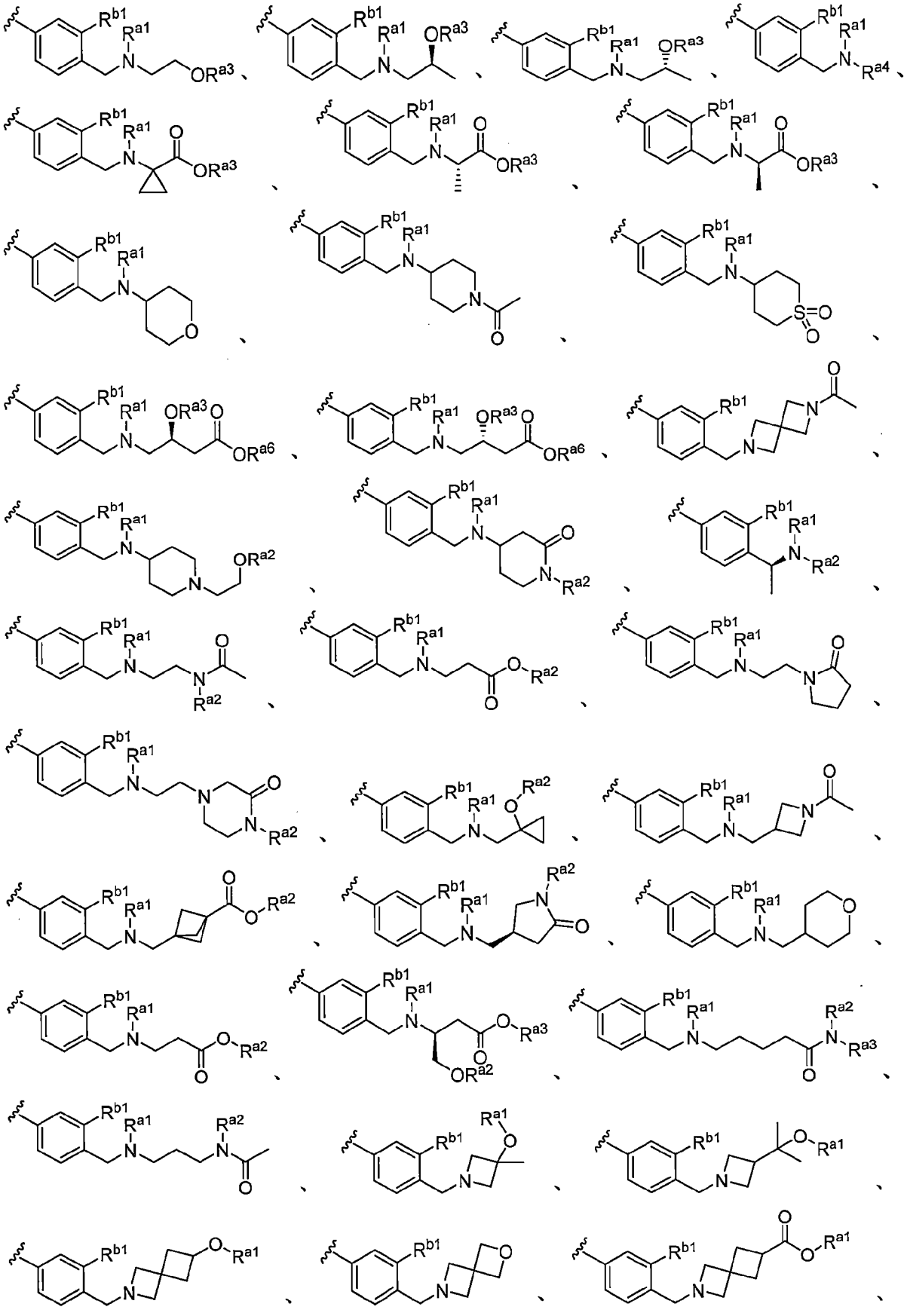


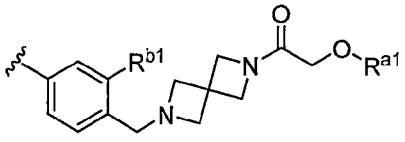
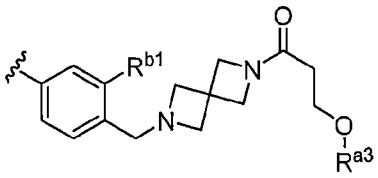
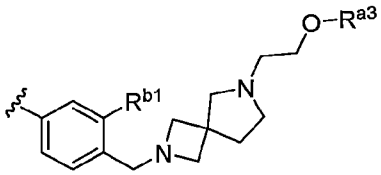
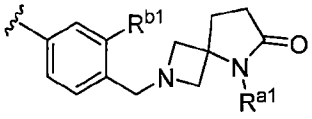
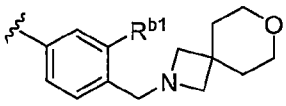
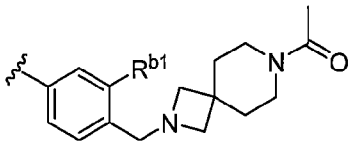
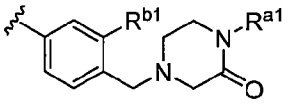
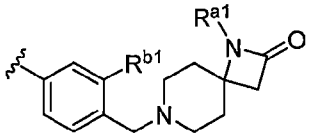
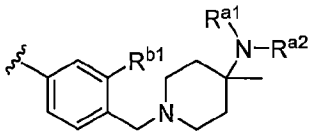
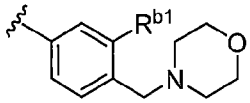
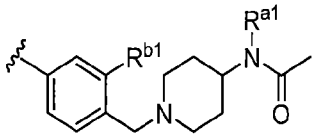
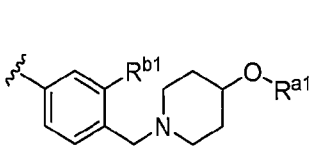
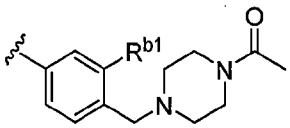
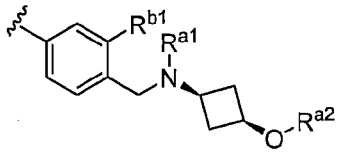

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、




、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

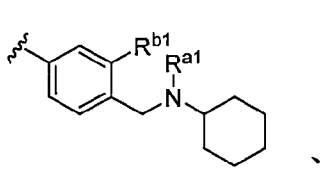
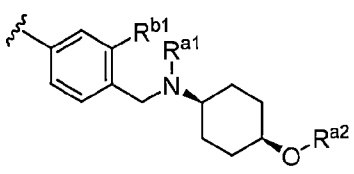
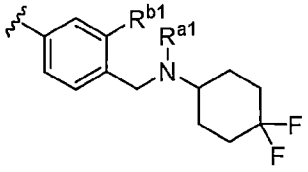
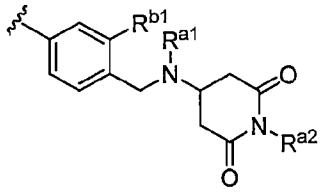
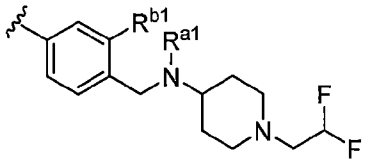
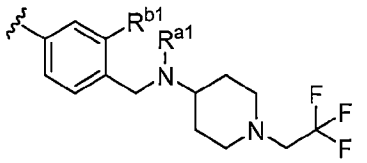
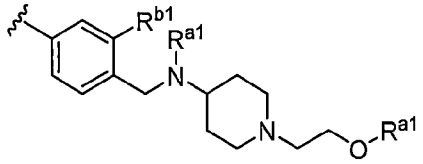
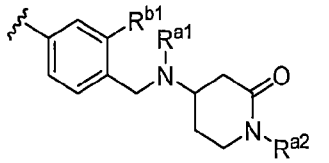
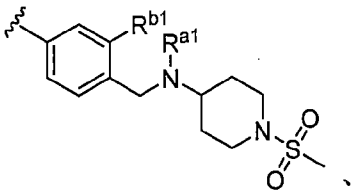
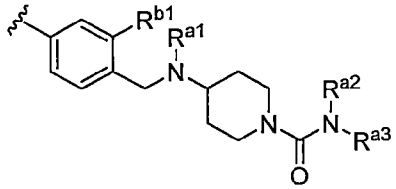
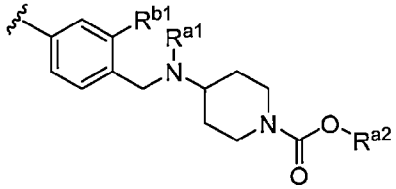
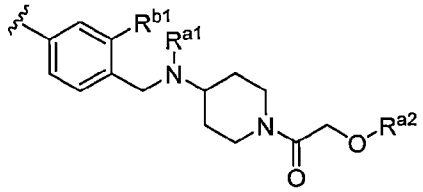
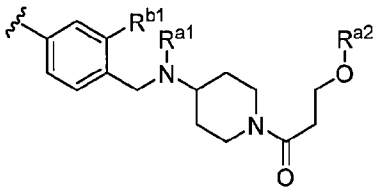
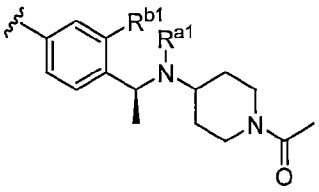
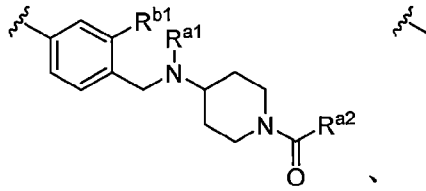
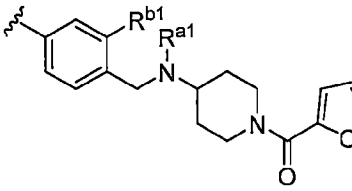
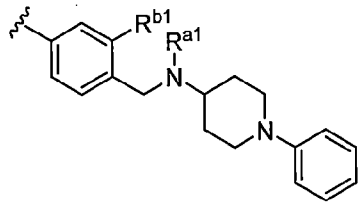
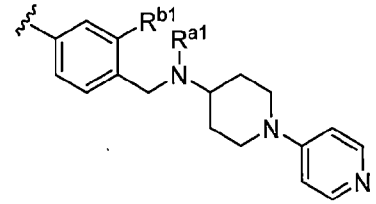
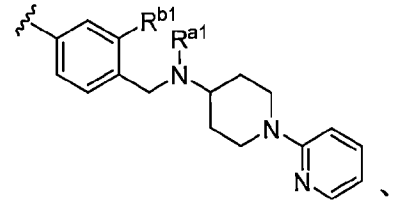
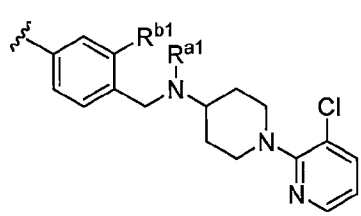
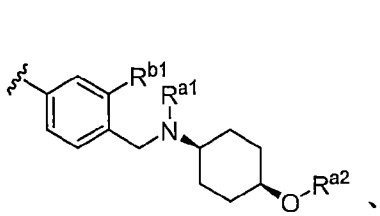
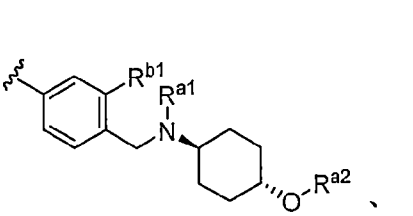
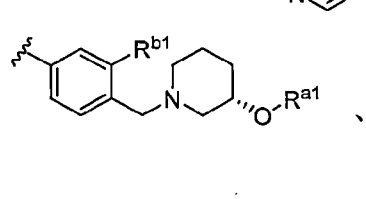
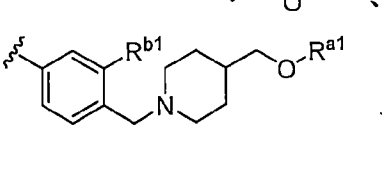
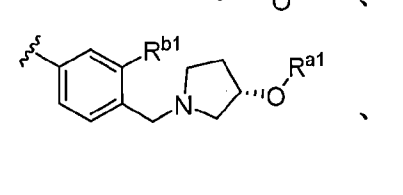
、

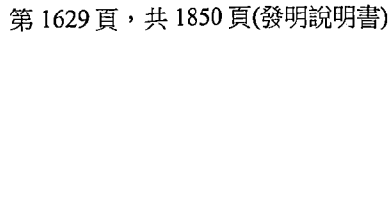
、

、

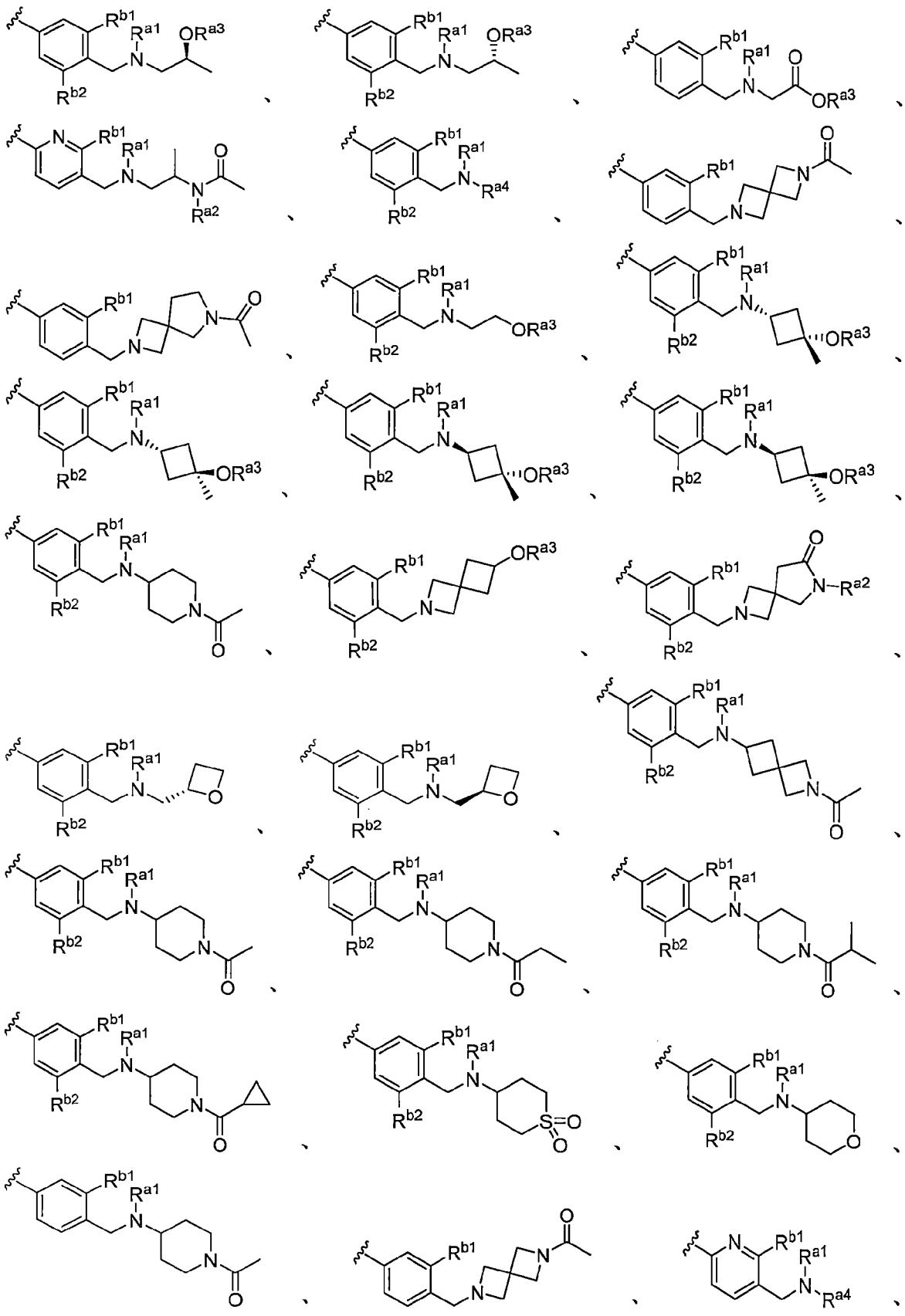
、

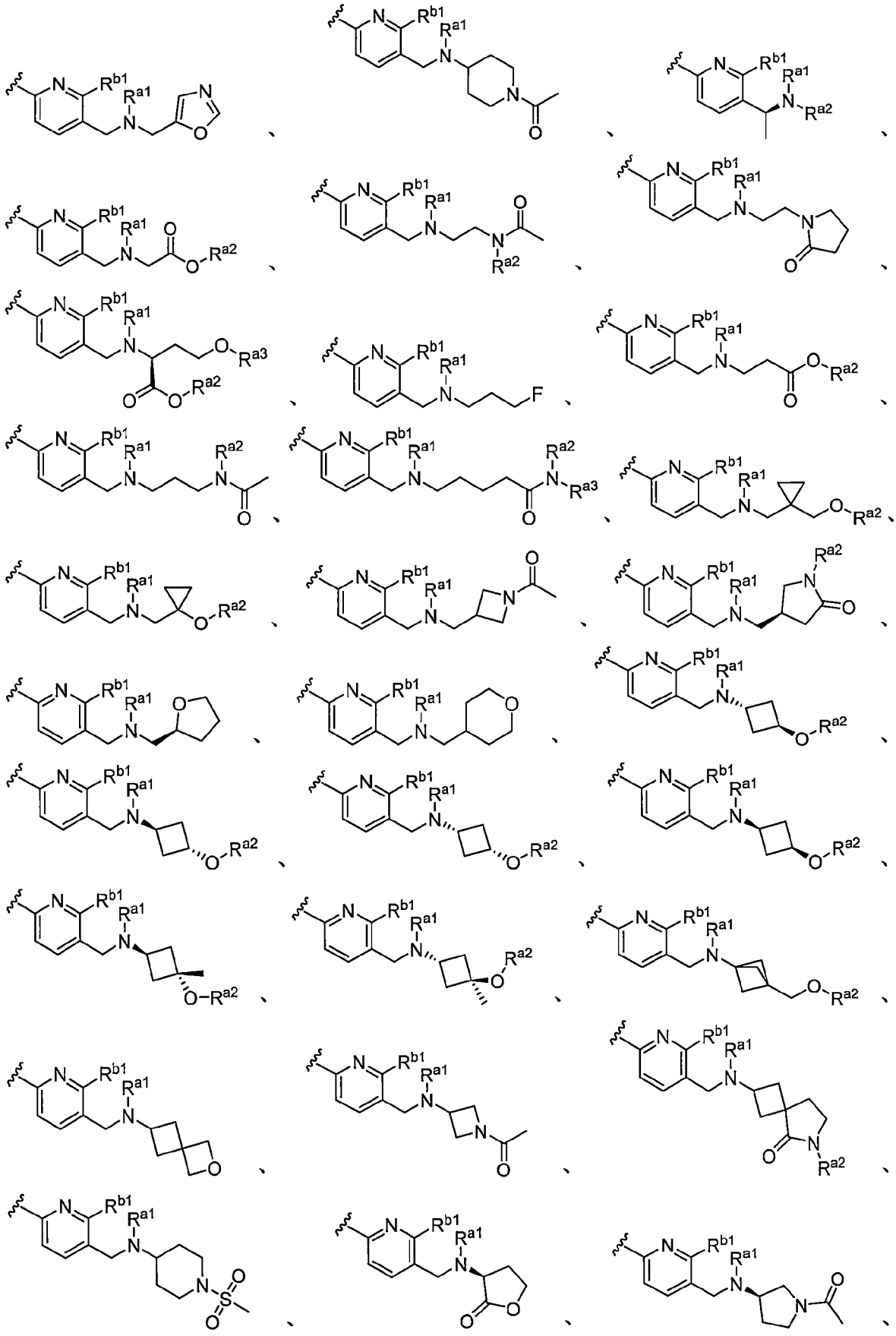
、

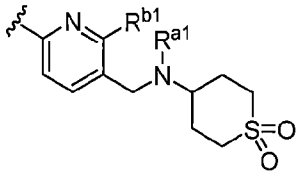
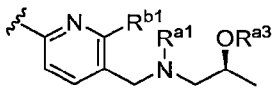
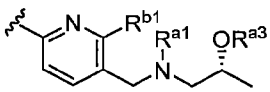
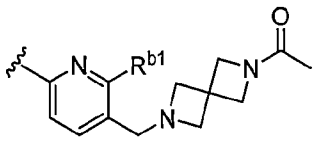
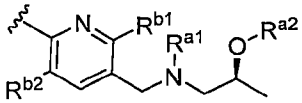
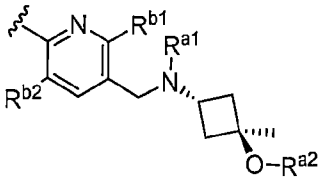
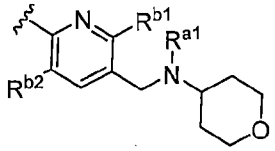
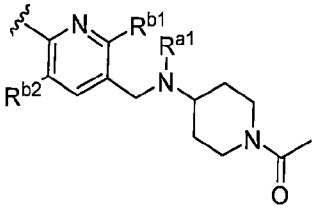
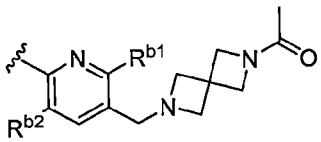
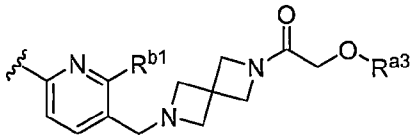
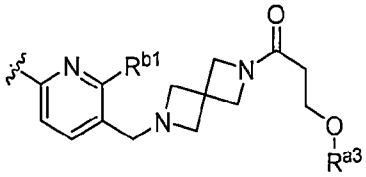
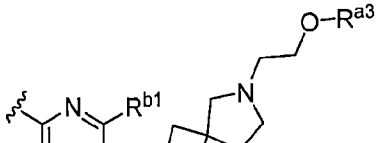
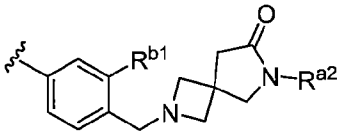
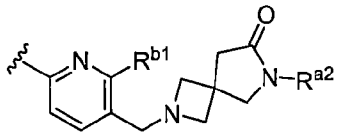
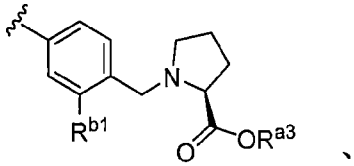
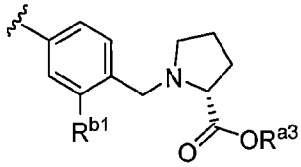
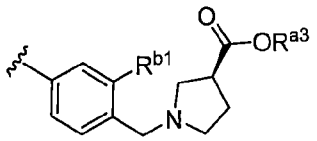
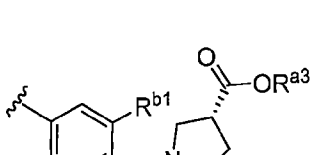
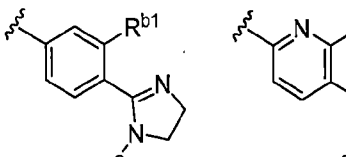

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



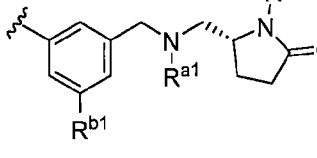



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

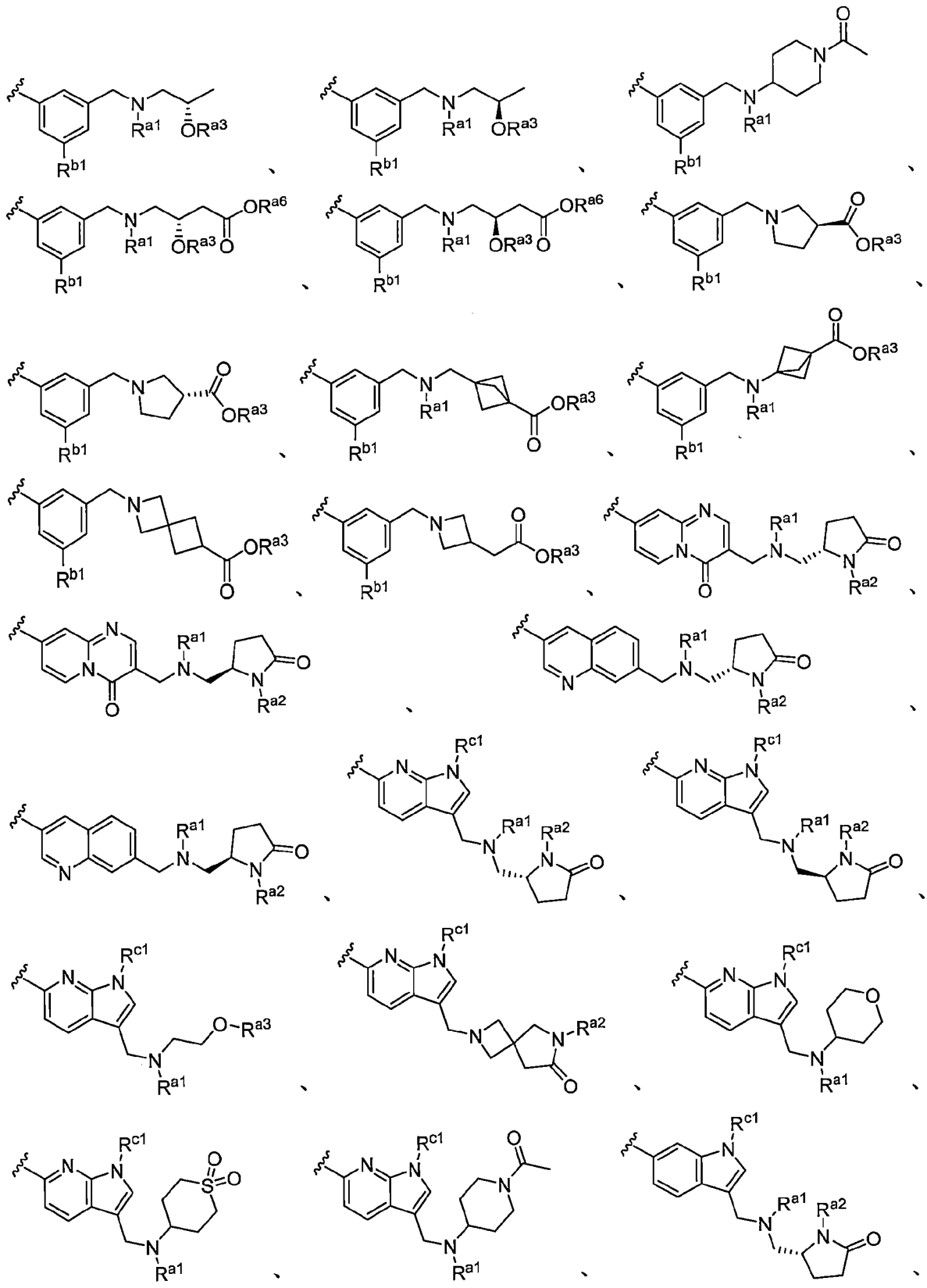
、

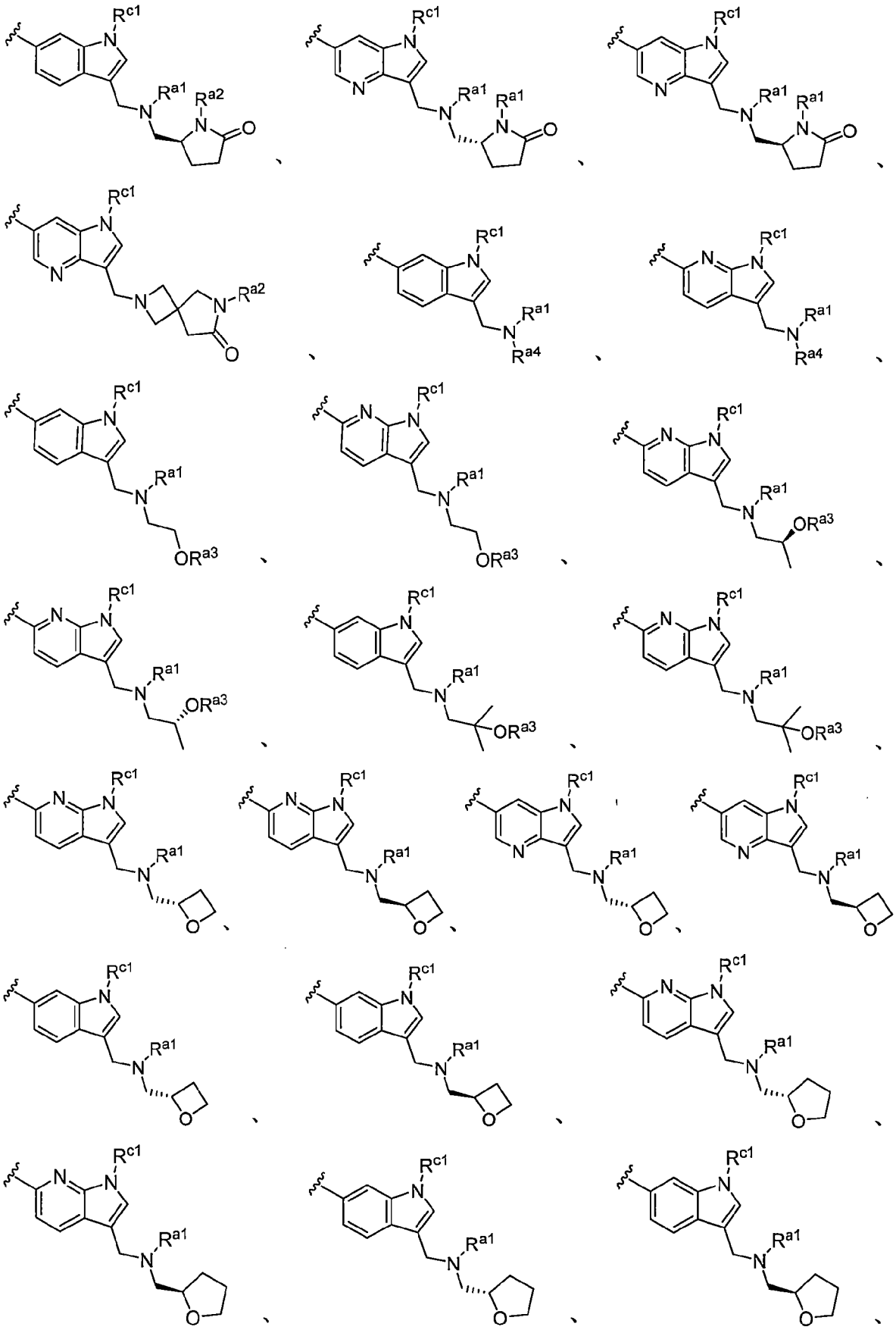
、

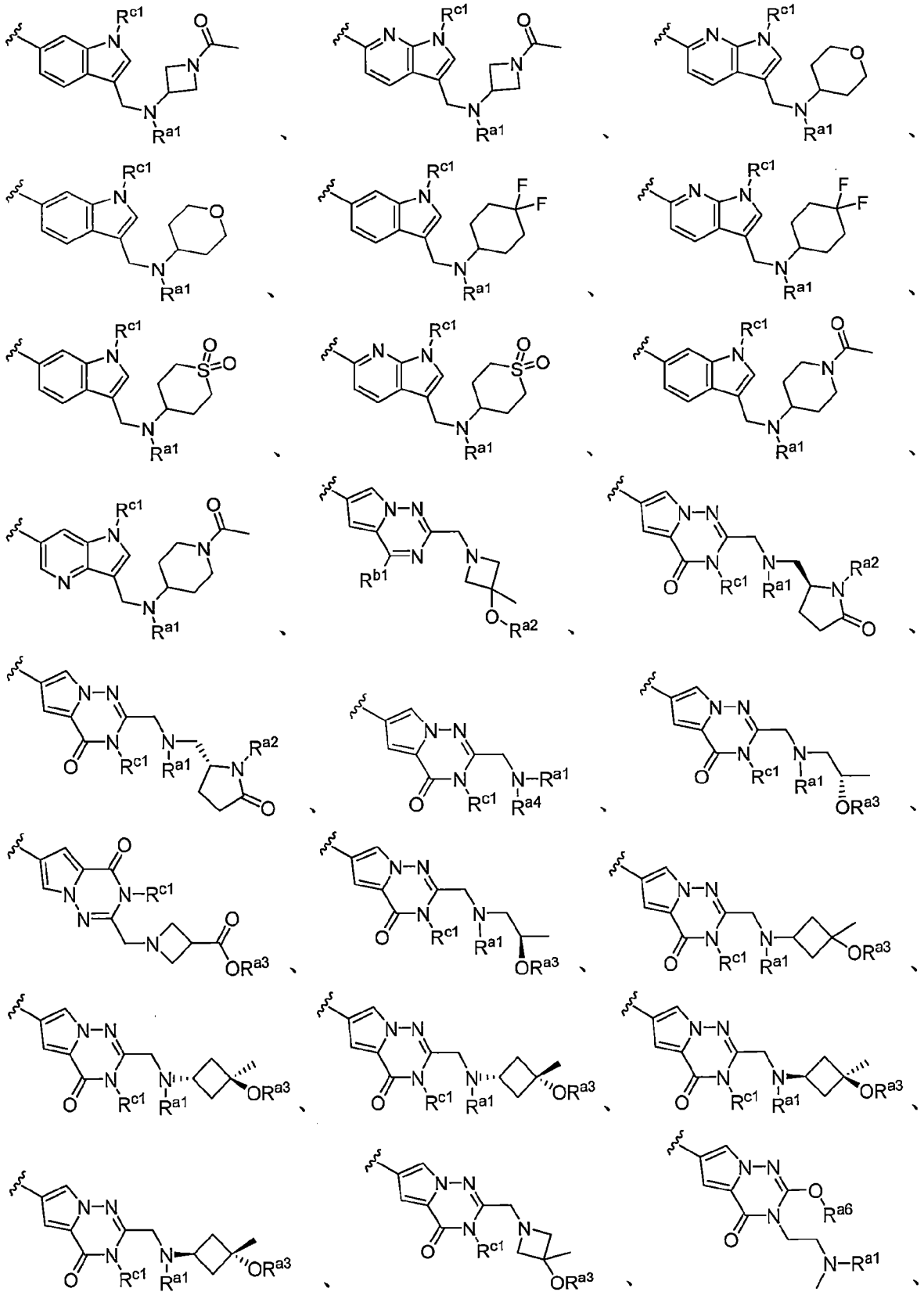
、

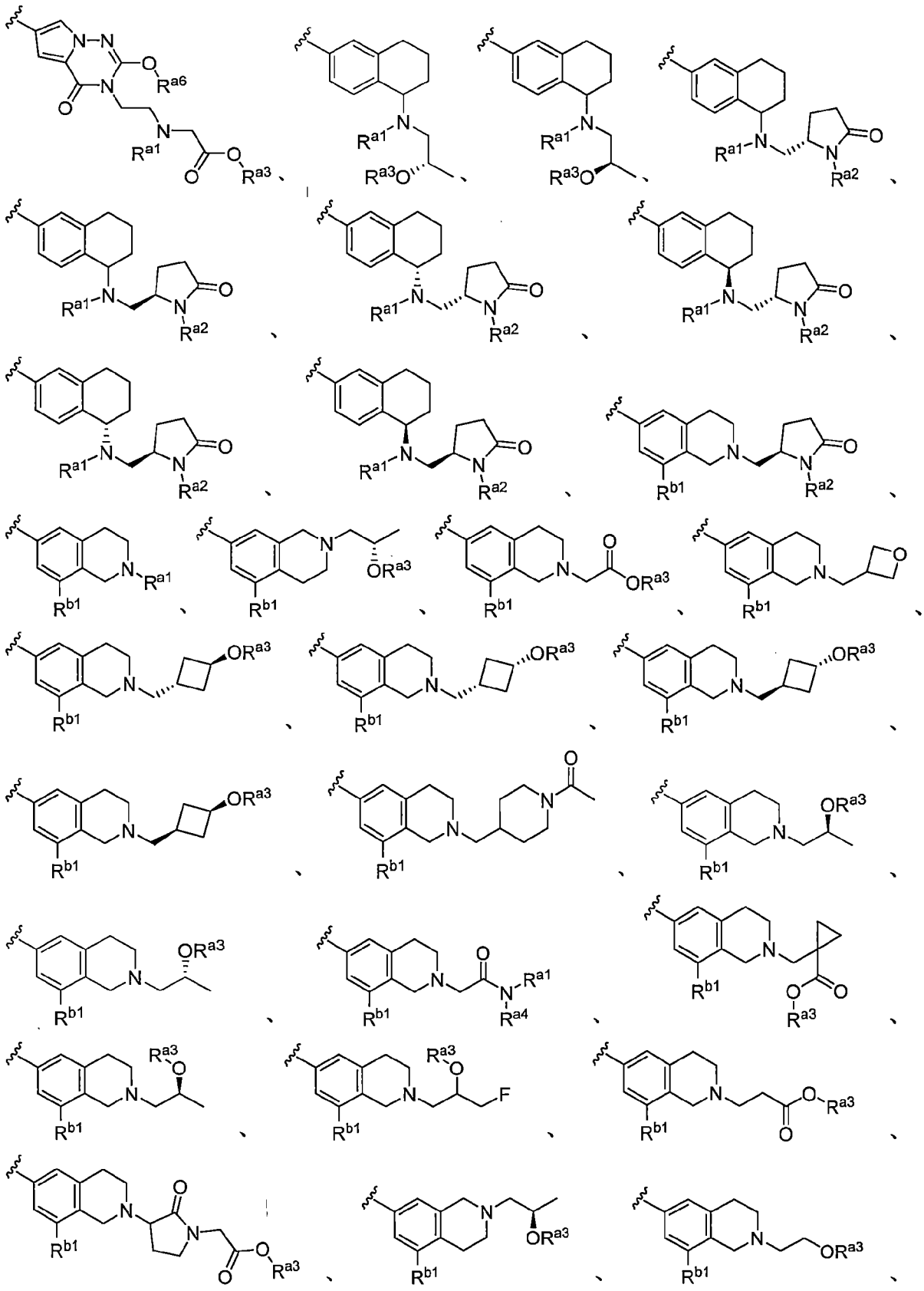
、

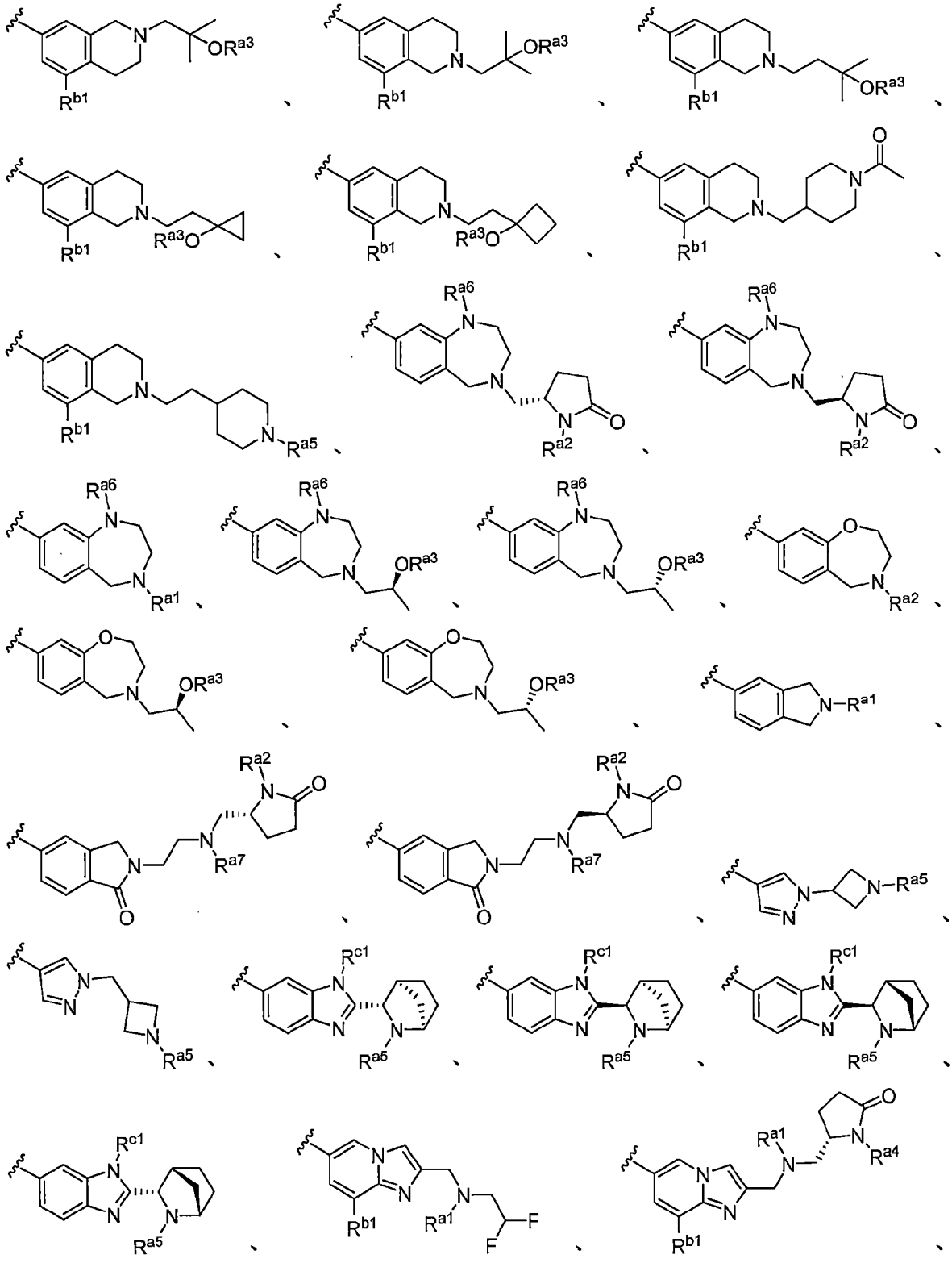
、

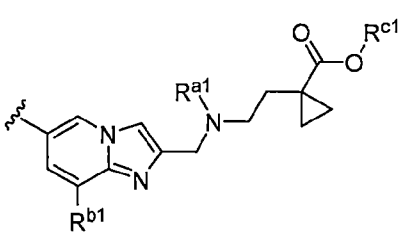
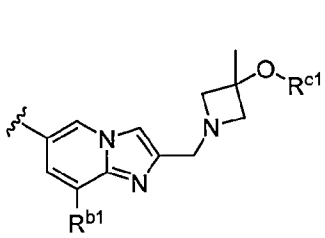
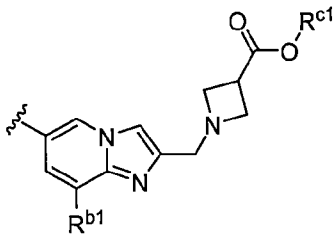
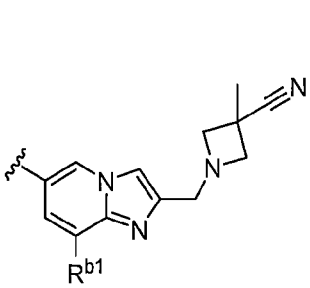
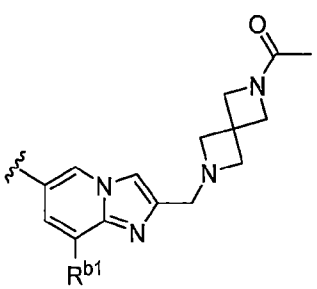
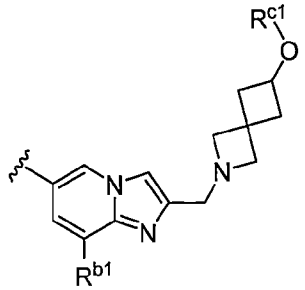
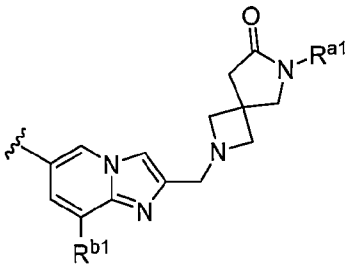
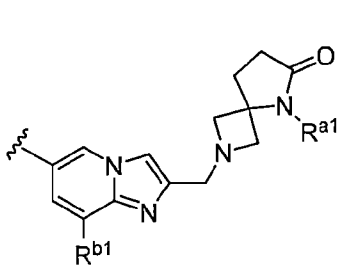
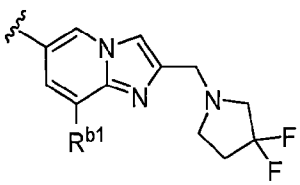
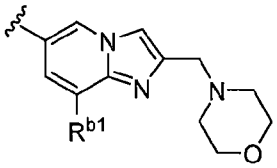
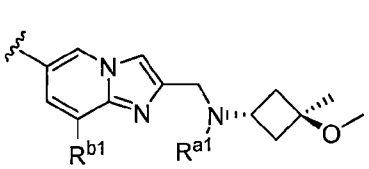
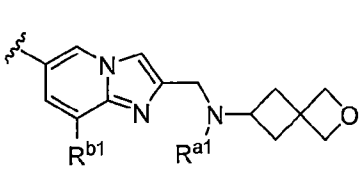
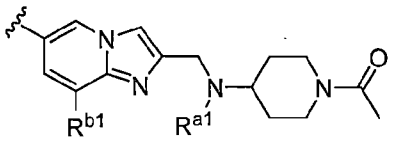
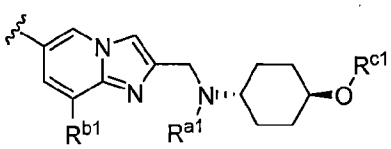
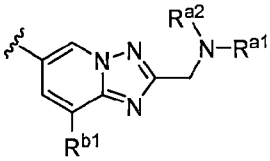
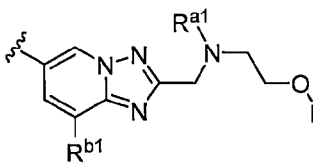
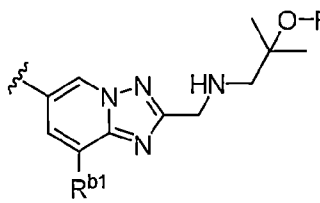
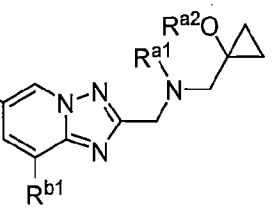
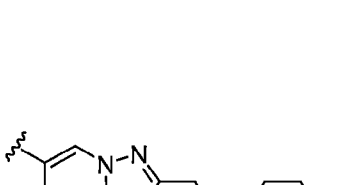
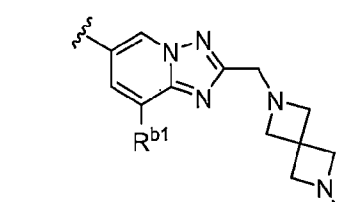
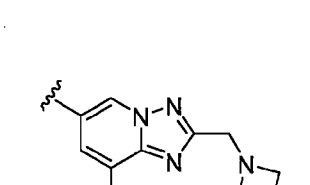
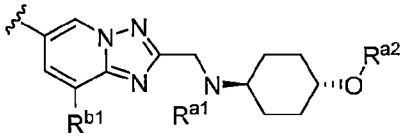
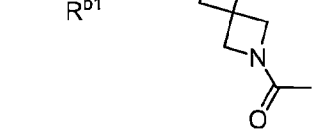
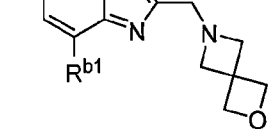


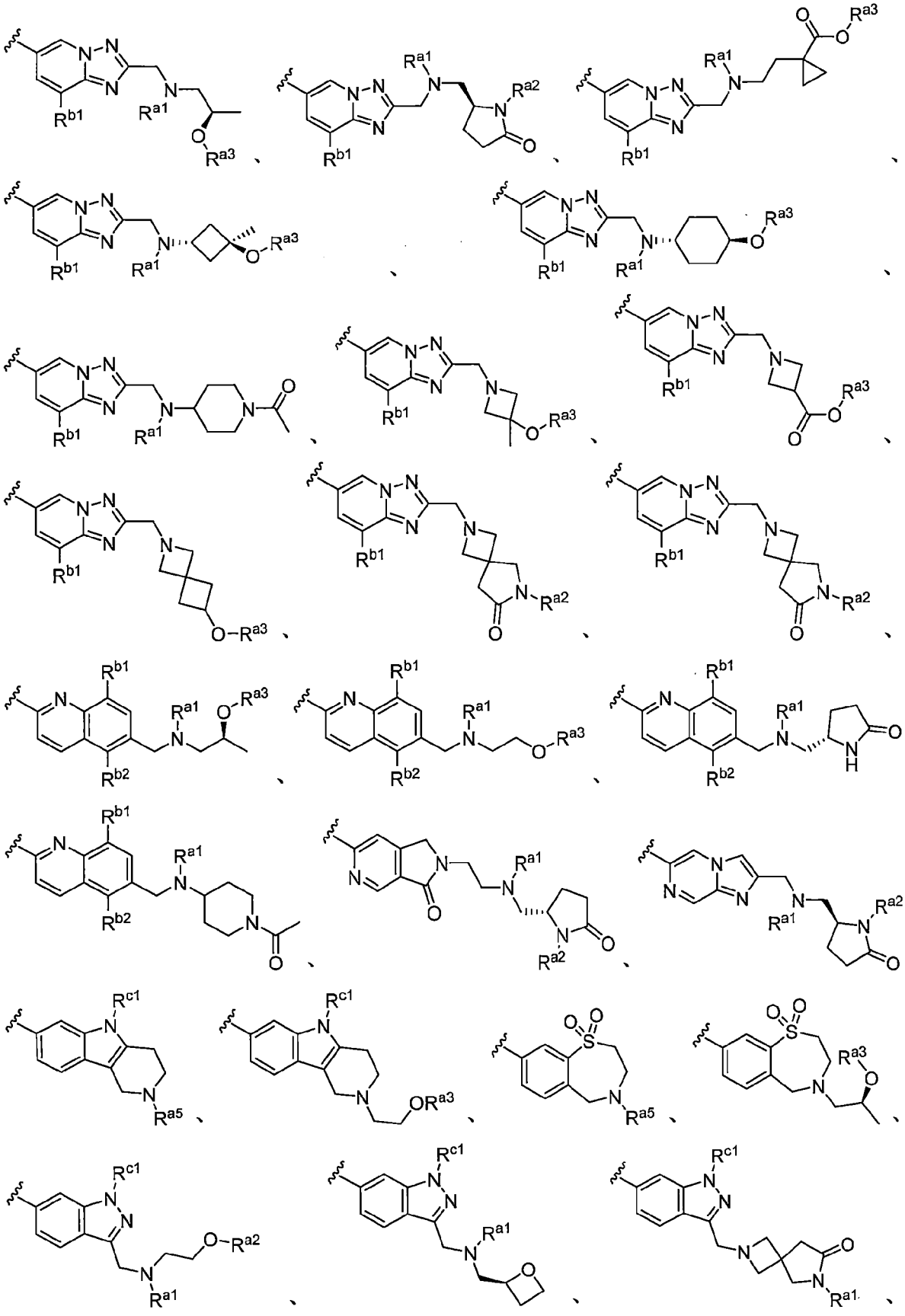


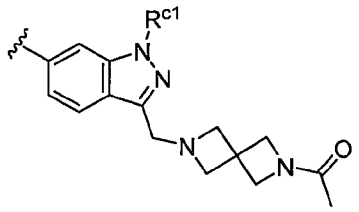
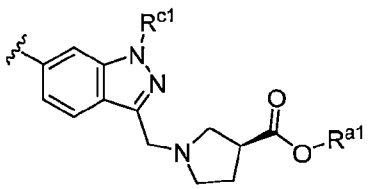
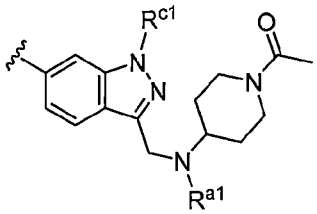
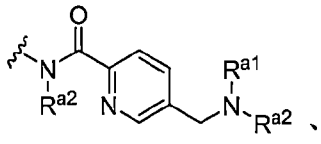
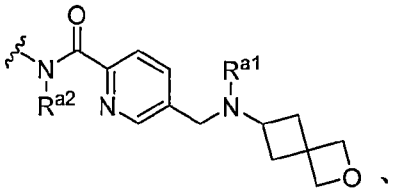
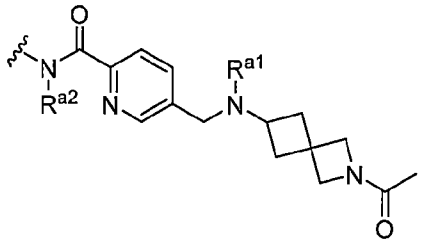
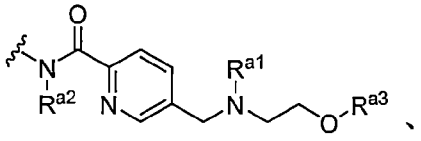
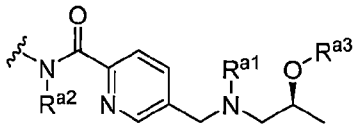
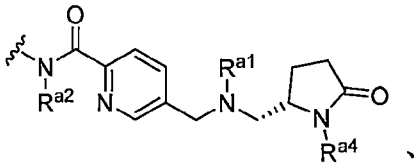
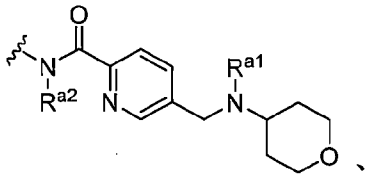
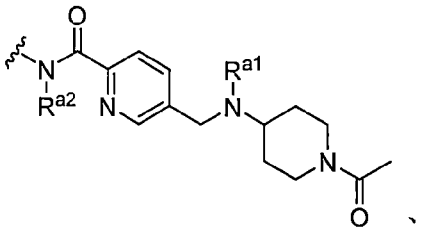
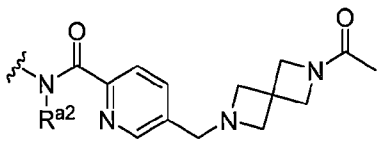
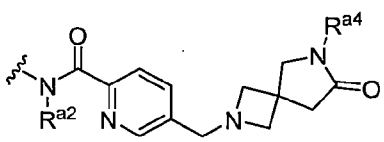
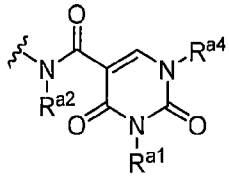







、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、




、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、和

，

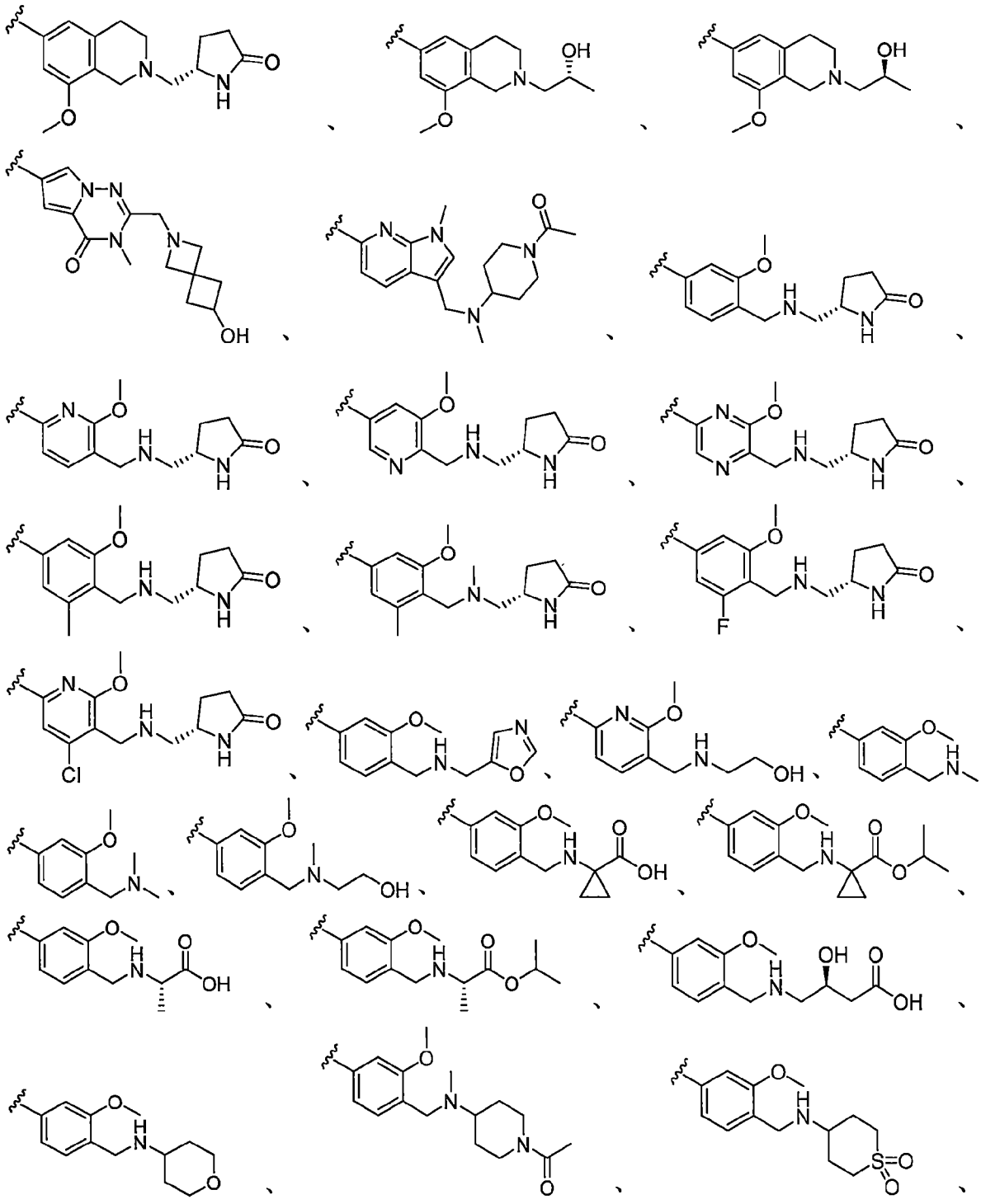
其中：

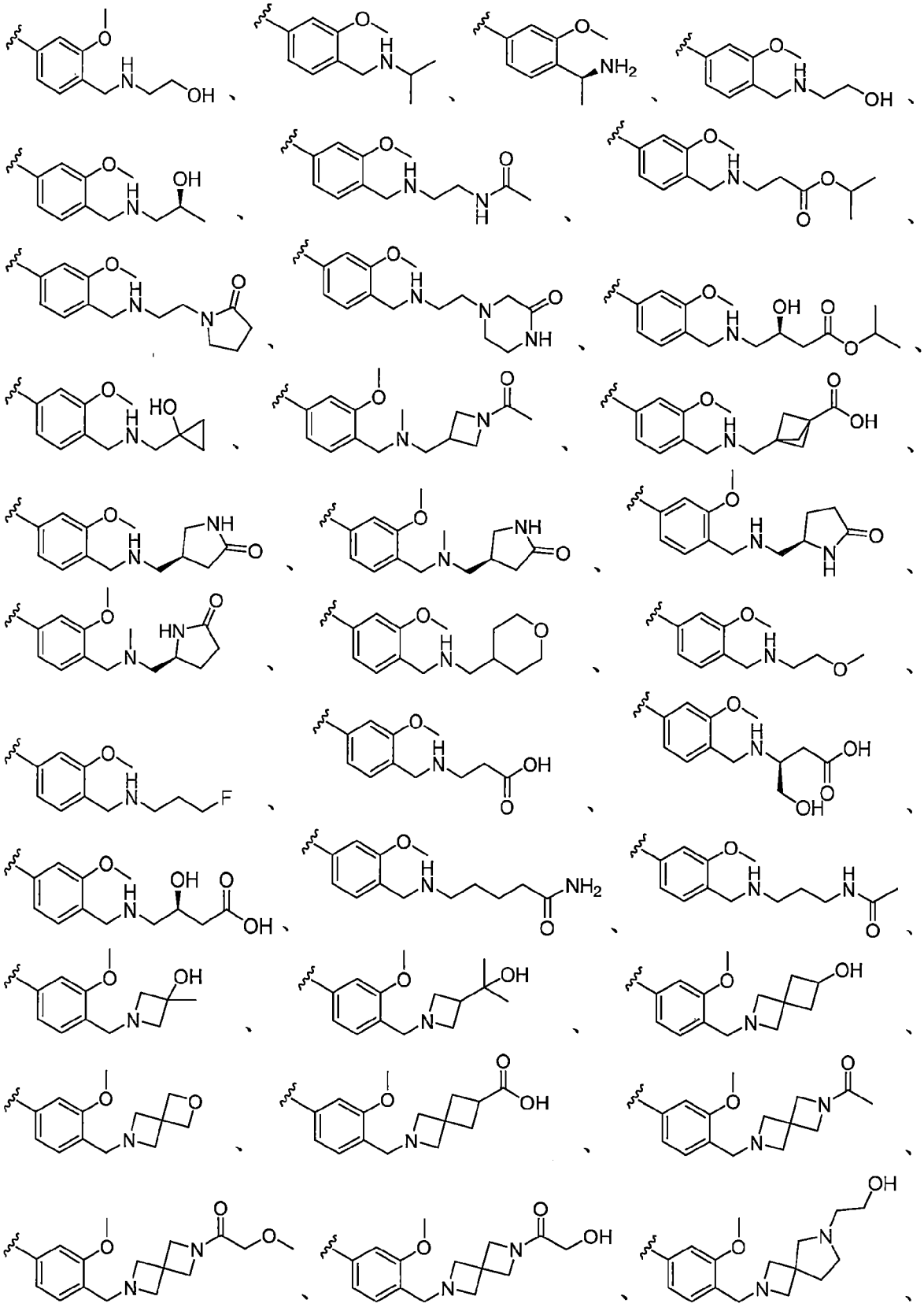
R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}、和 R^{a7} 中的每一個獨立地選自 H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 鹵代烷基、和 C_1-C_6 鹵代烷氧基；

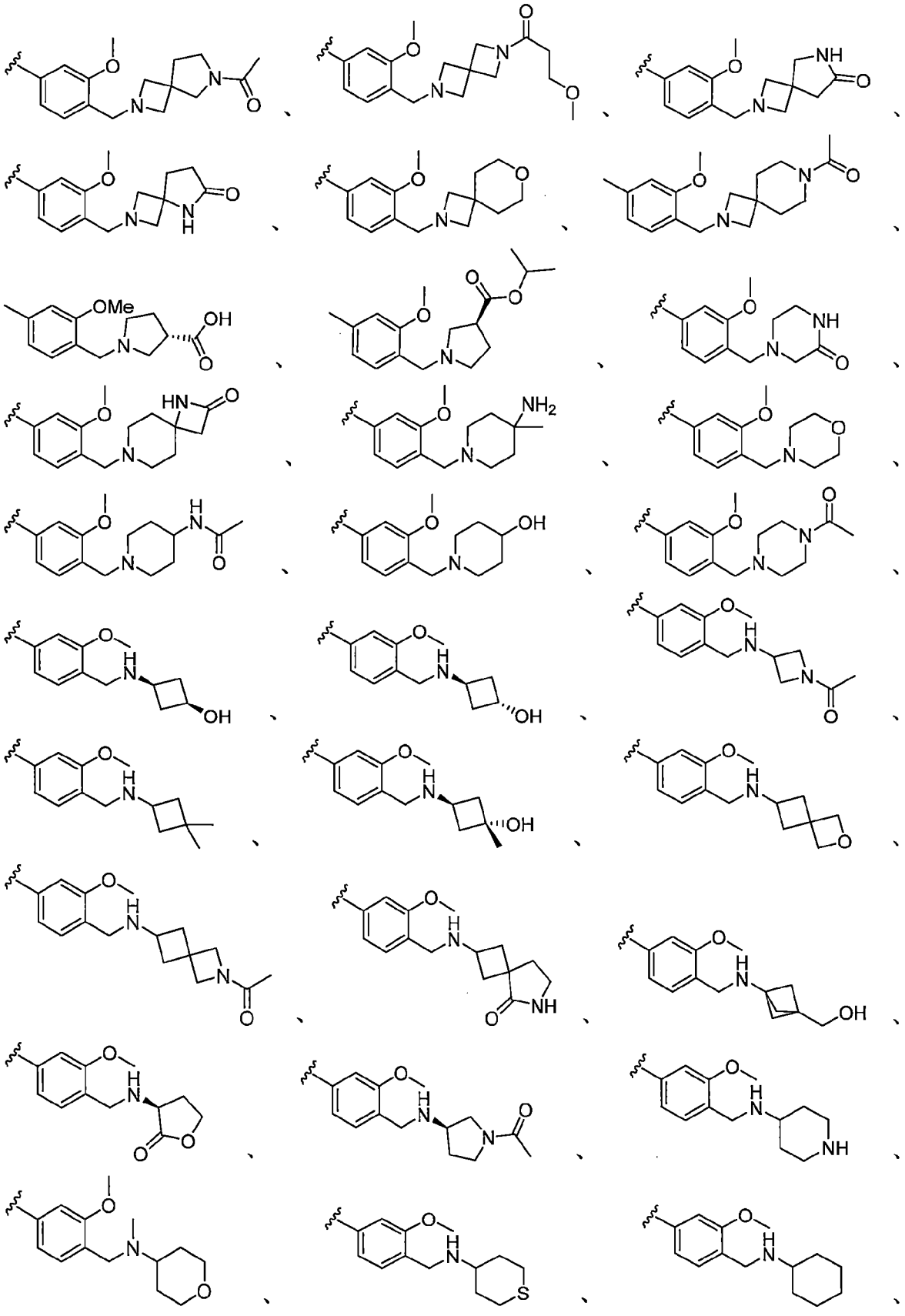
R^{b1} 和 R^{b2} 中的每一個獨立地選自 H、C_1-C_3 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、氰基、鹵素、C_1-C_3 鹵代烷基、和 C_1-C_3 鹵代烷氧基；並且

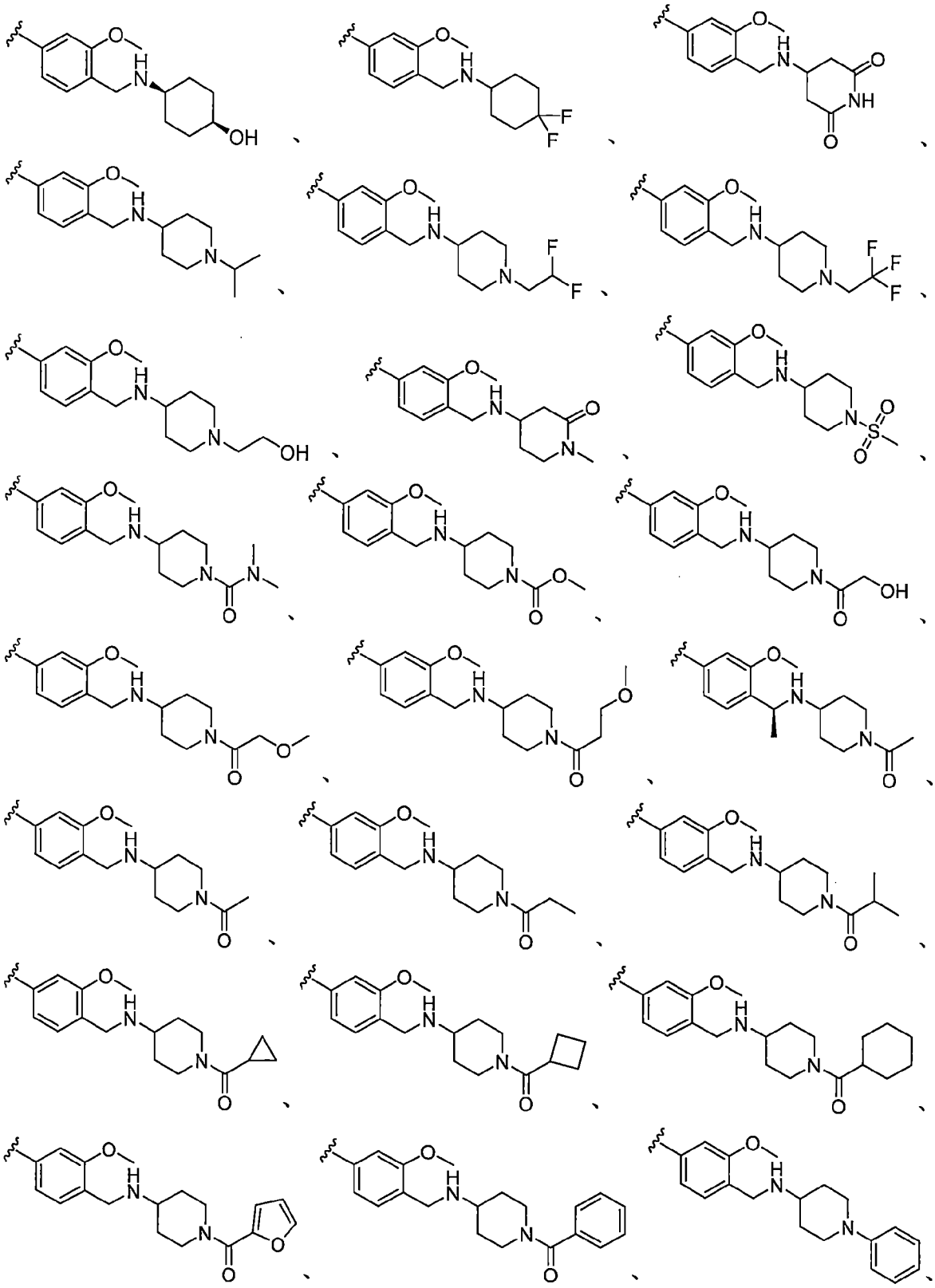
R^{1c}選自 H、C_1-C_3烷基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵代烷基、C_1-C_3鹵代烷氧基、和 C(=O)OH。

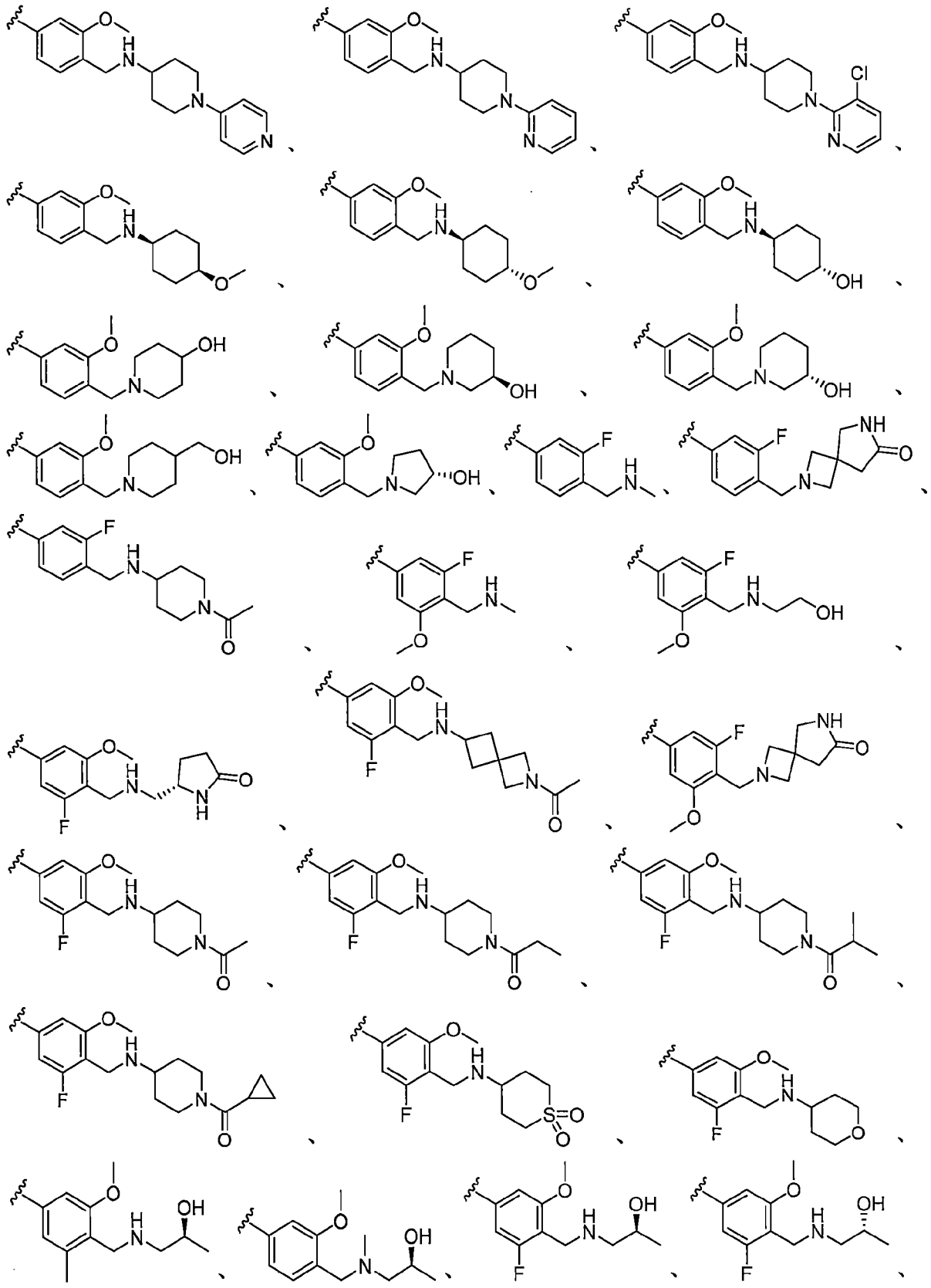
【1700】 實施方式 14 提供了實施方式 1-13 中任一項的化合物，其中 R^{1c}和 R^{1d}獨立地選自：

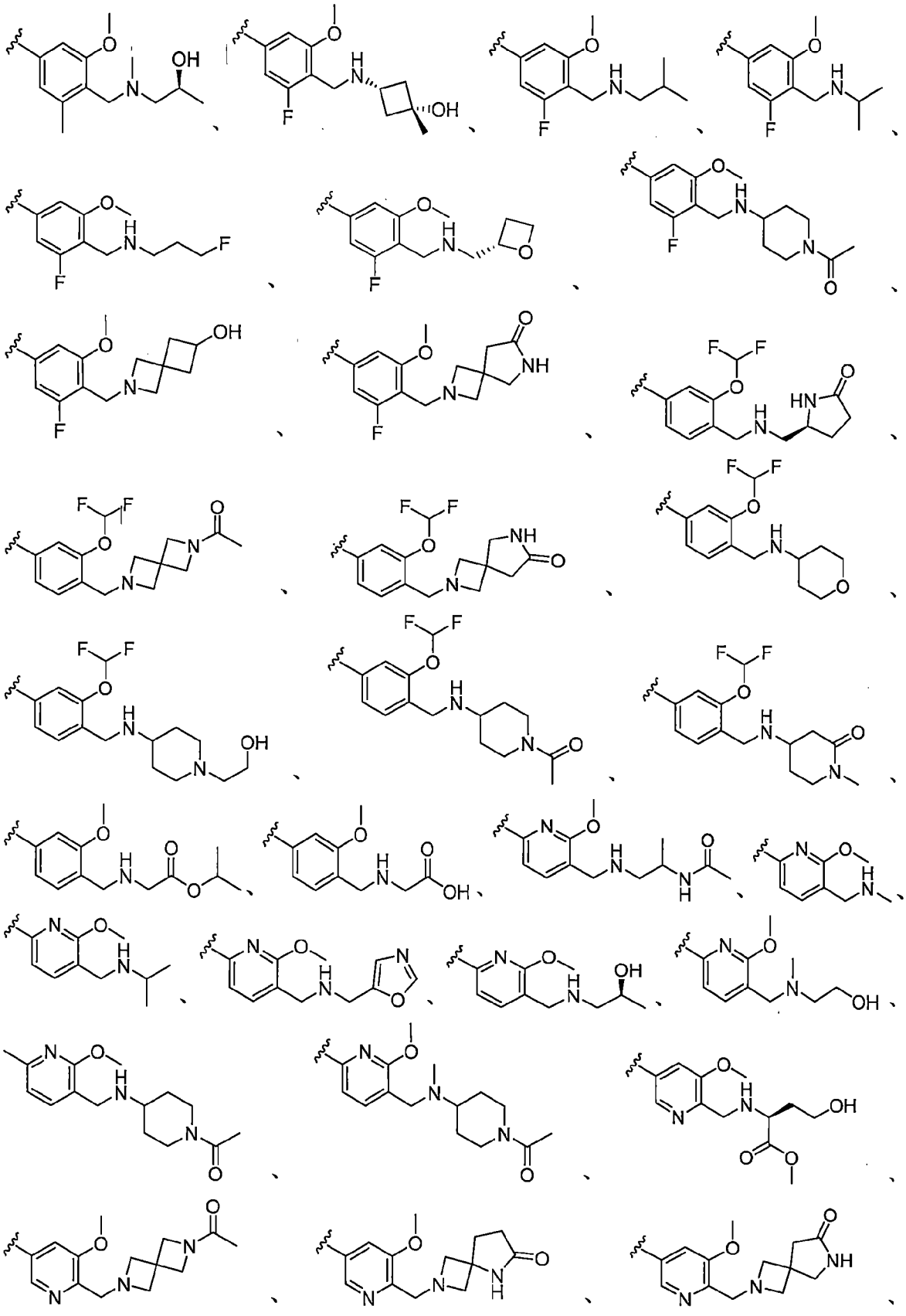


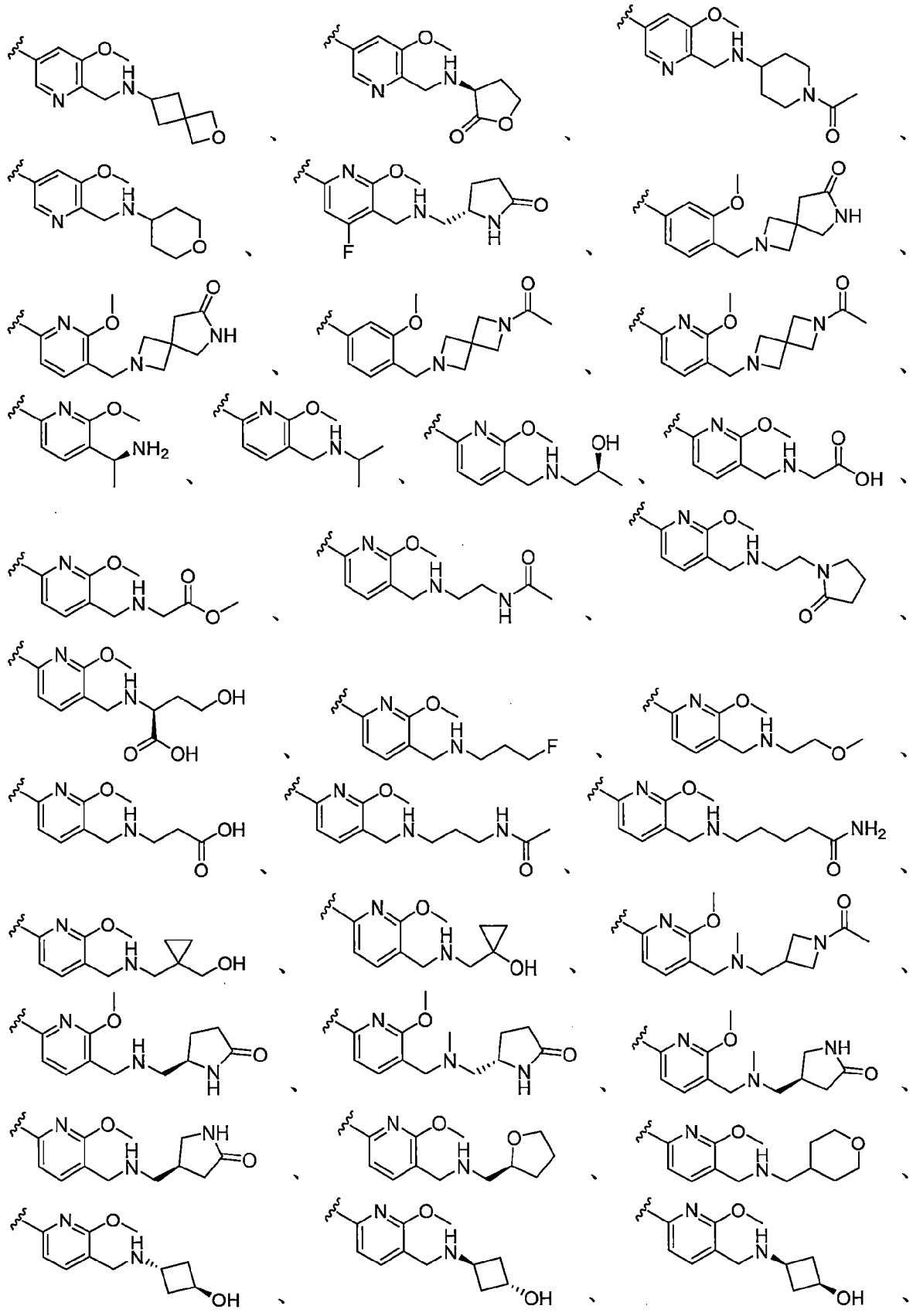


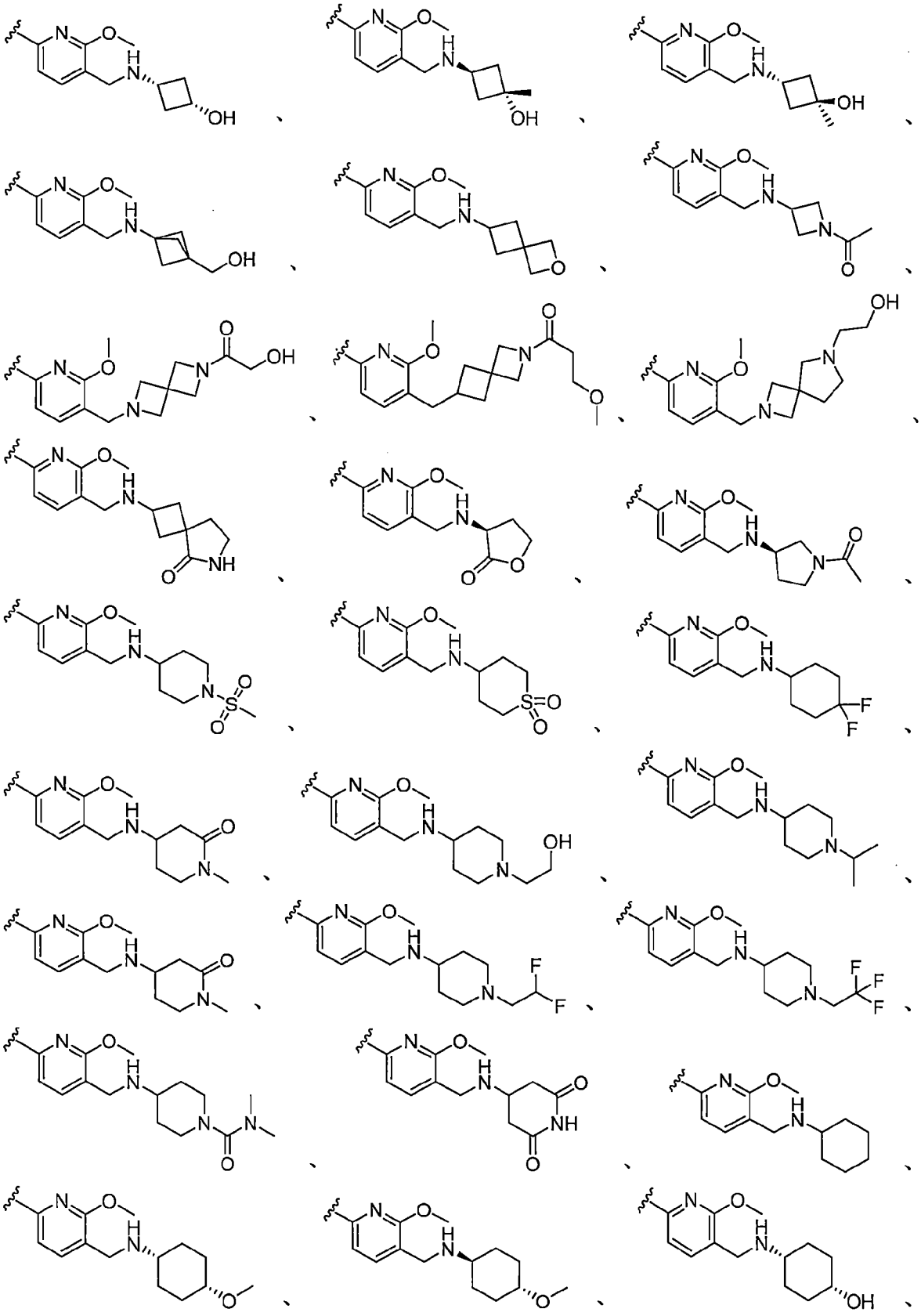


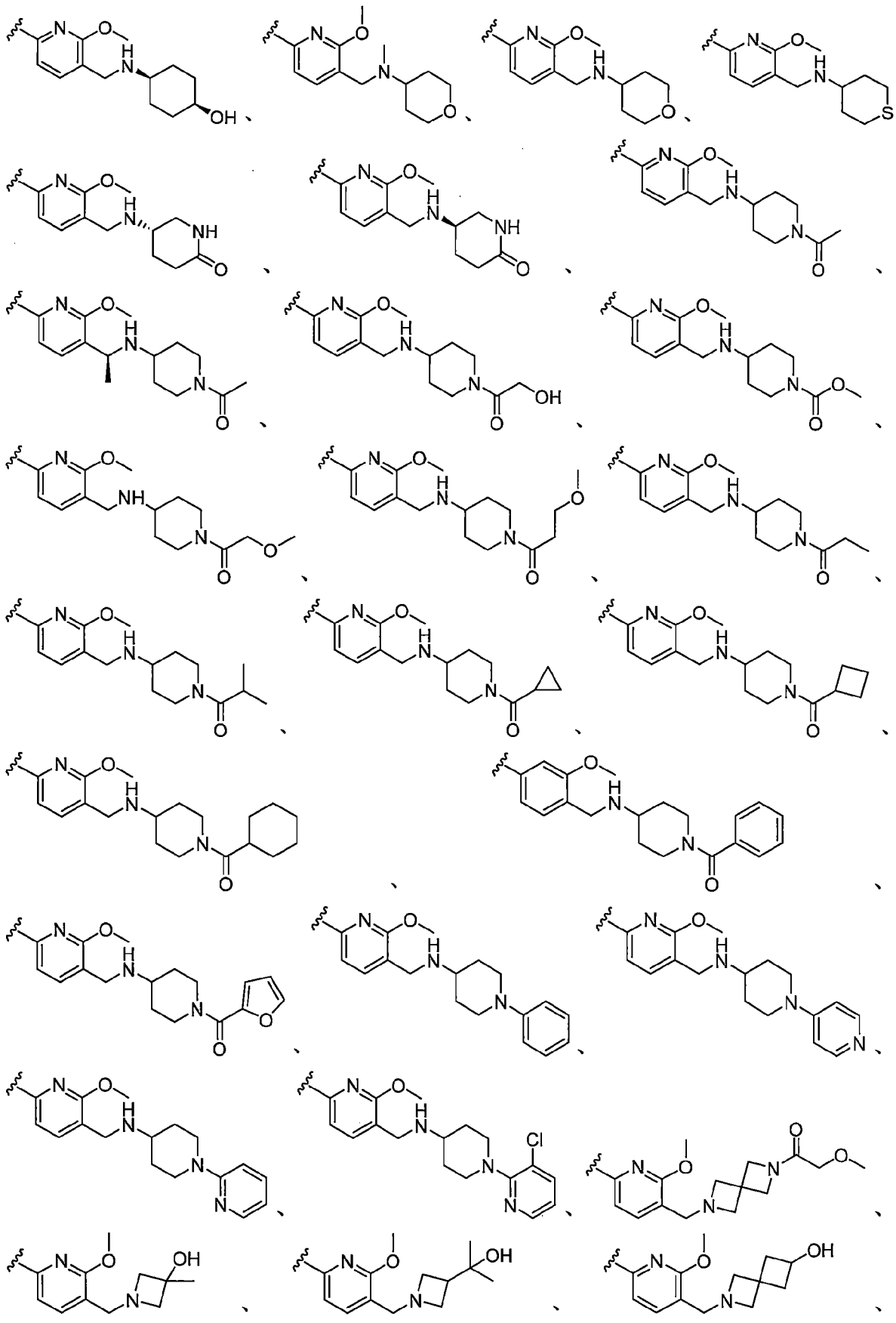


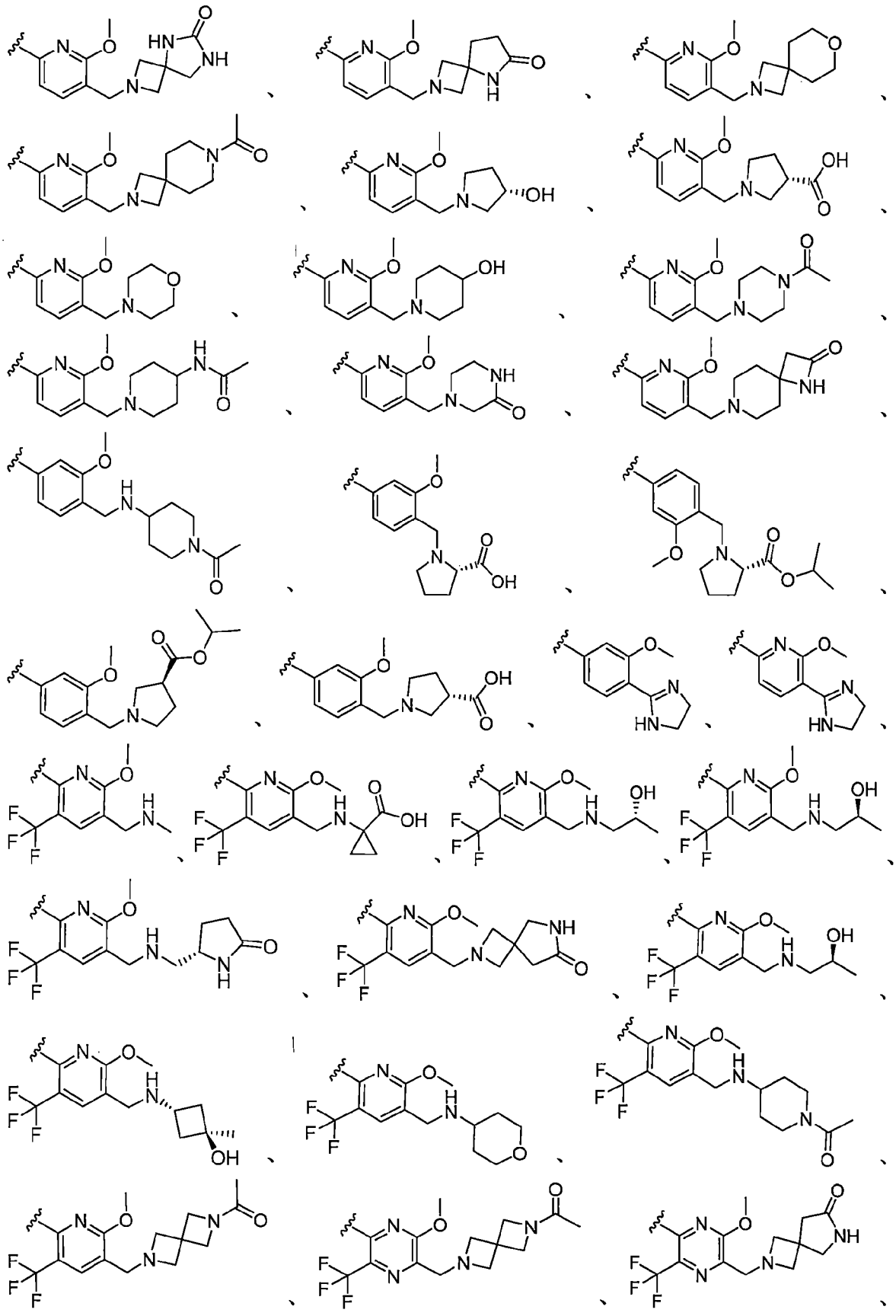


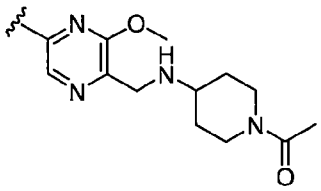
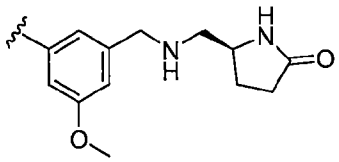
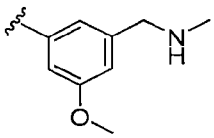
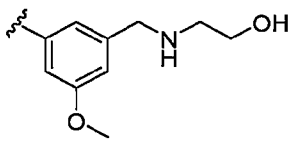
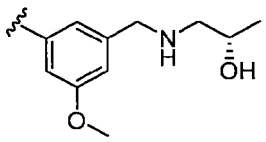
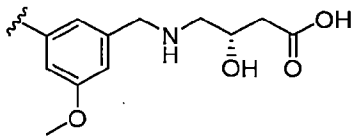
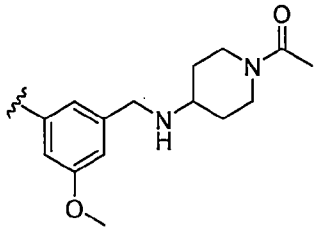
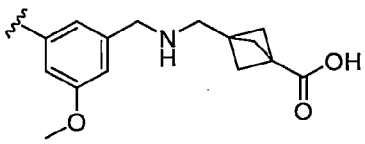
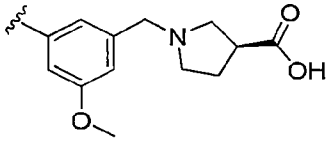
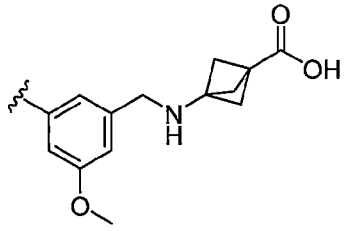
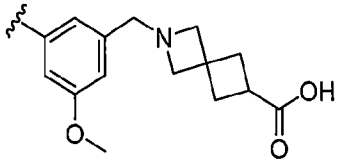
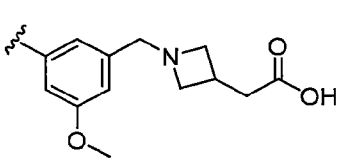
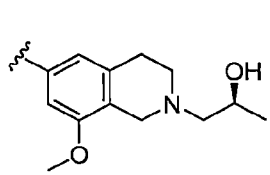
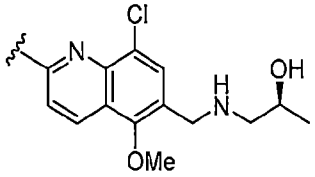
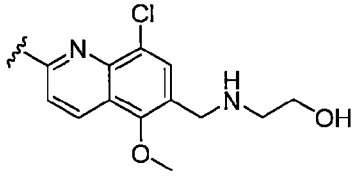
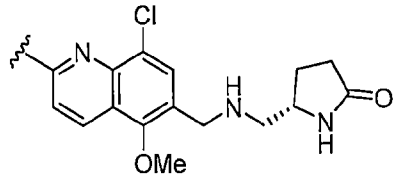
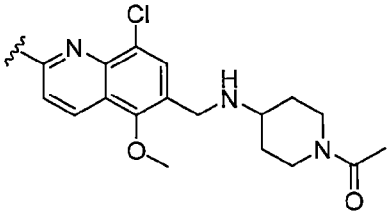
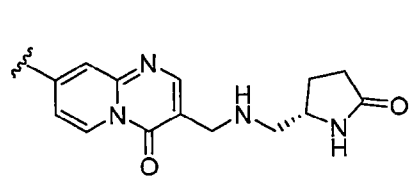
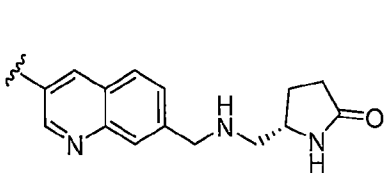
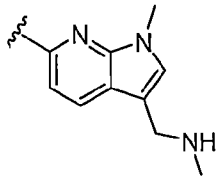
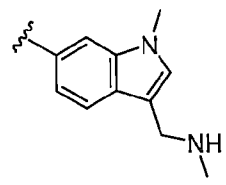
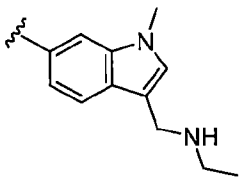
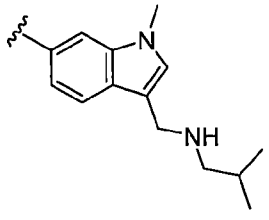
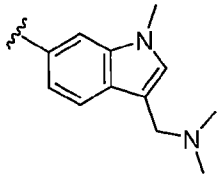


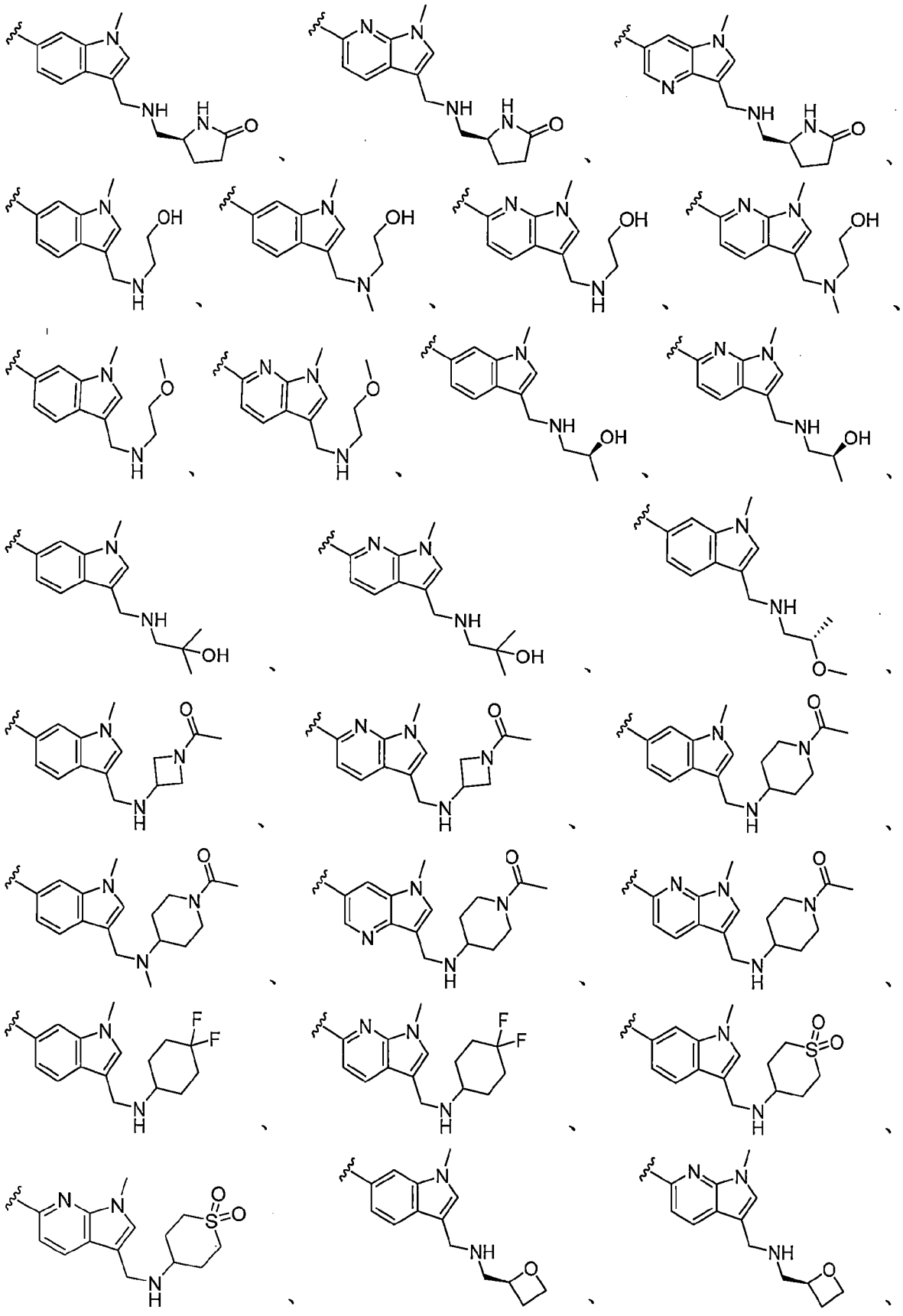


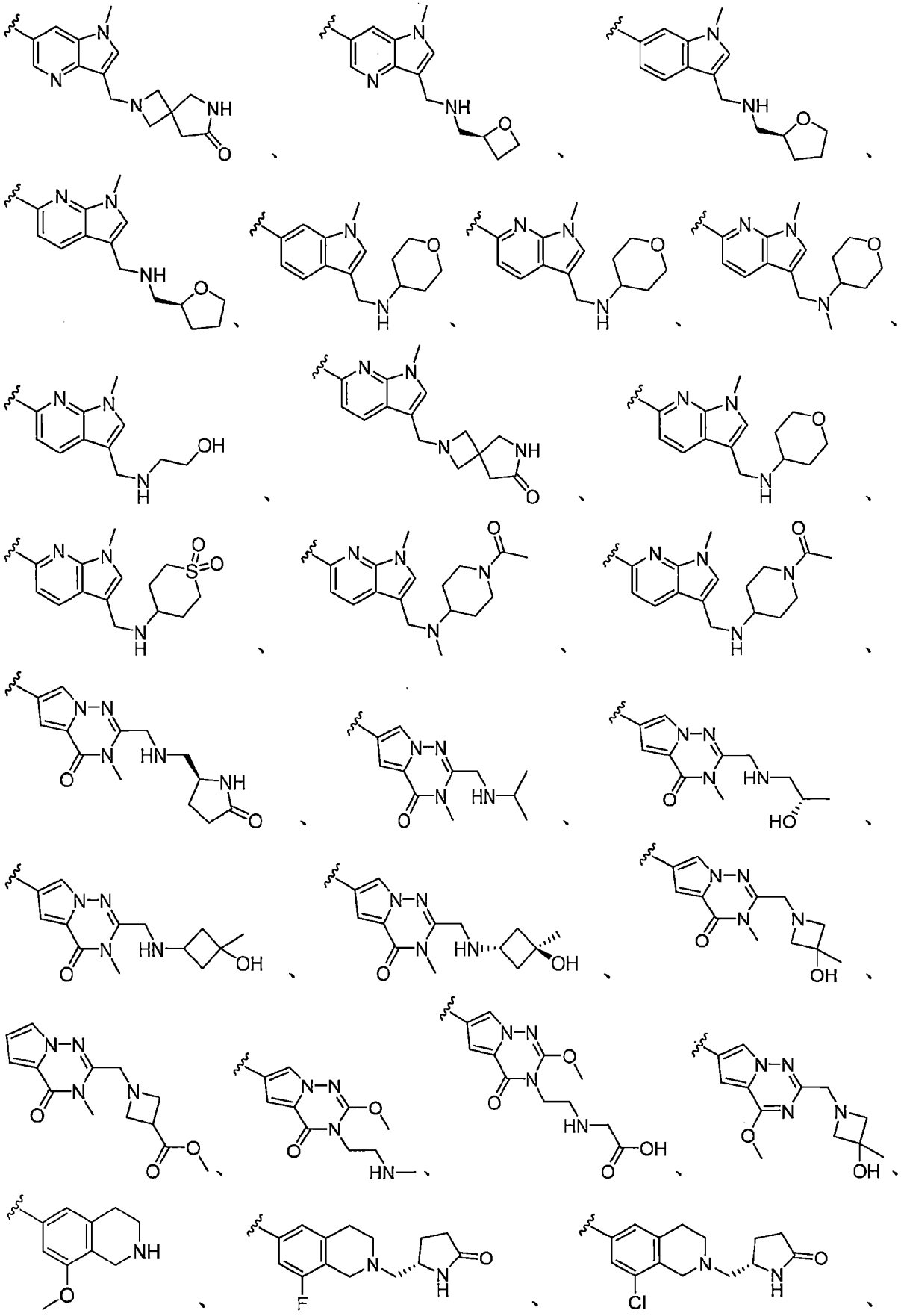


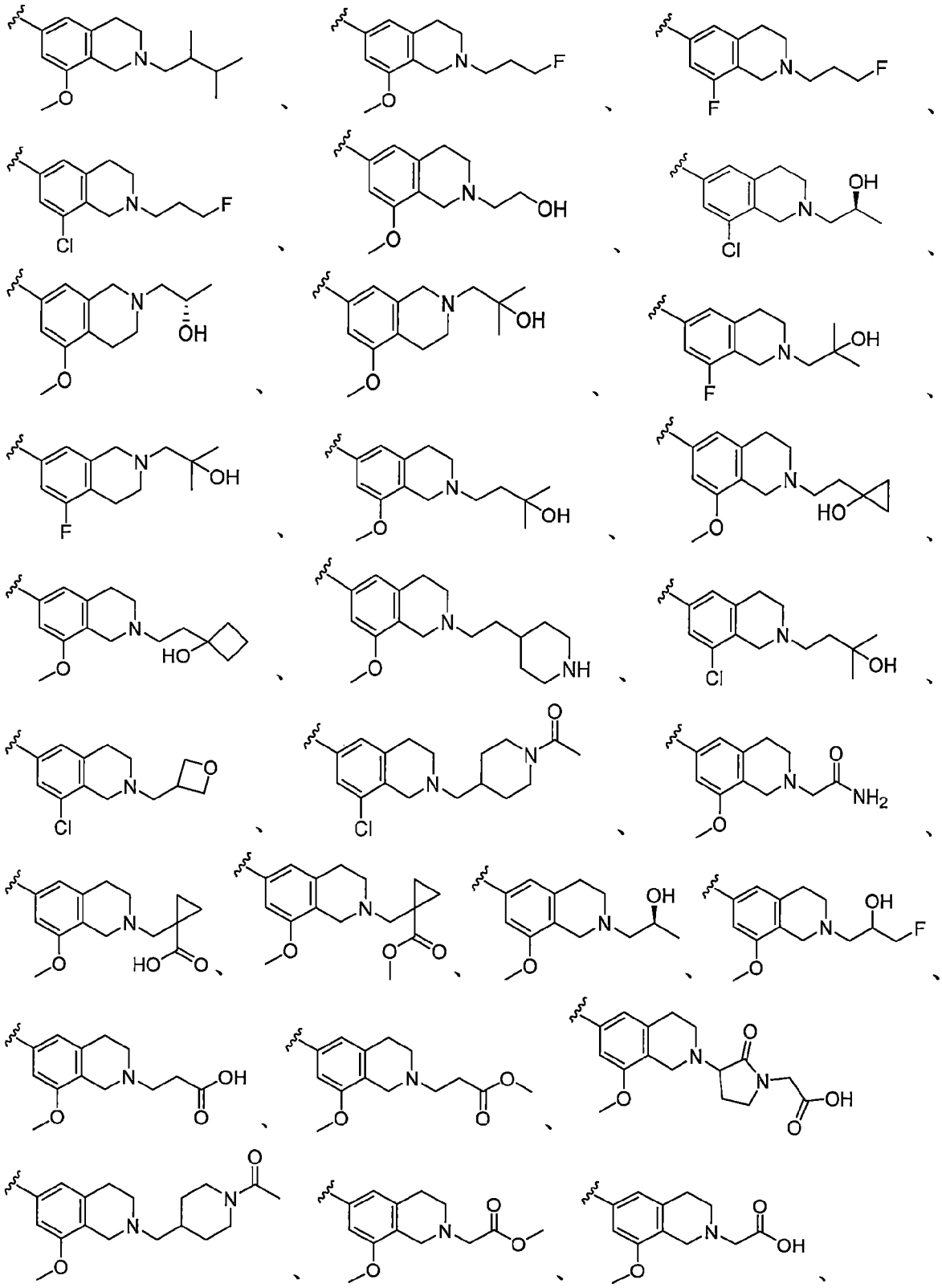


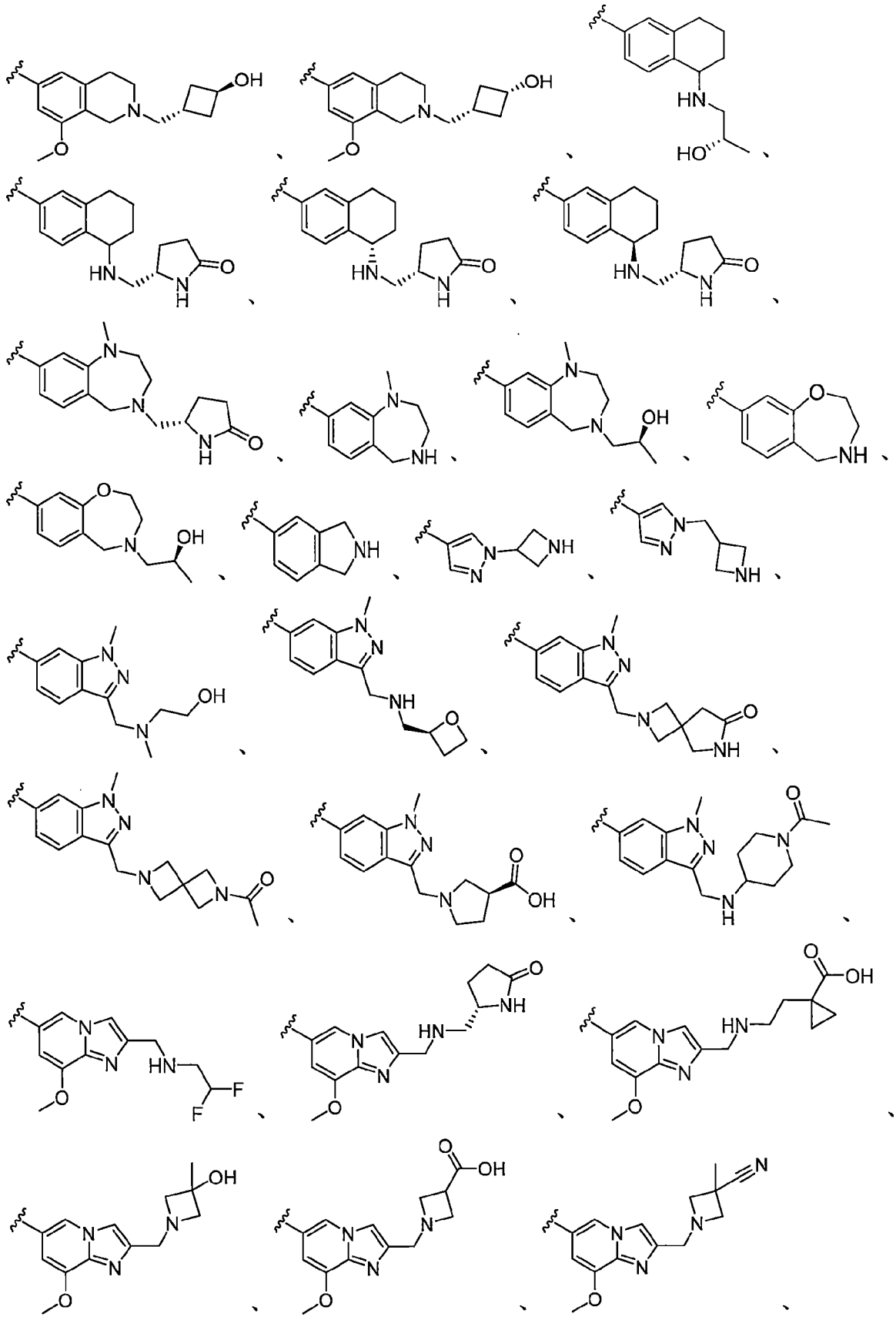


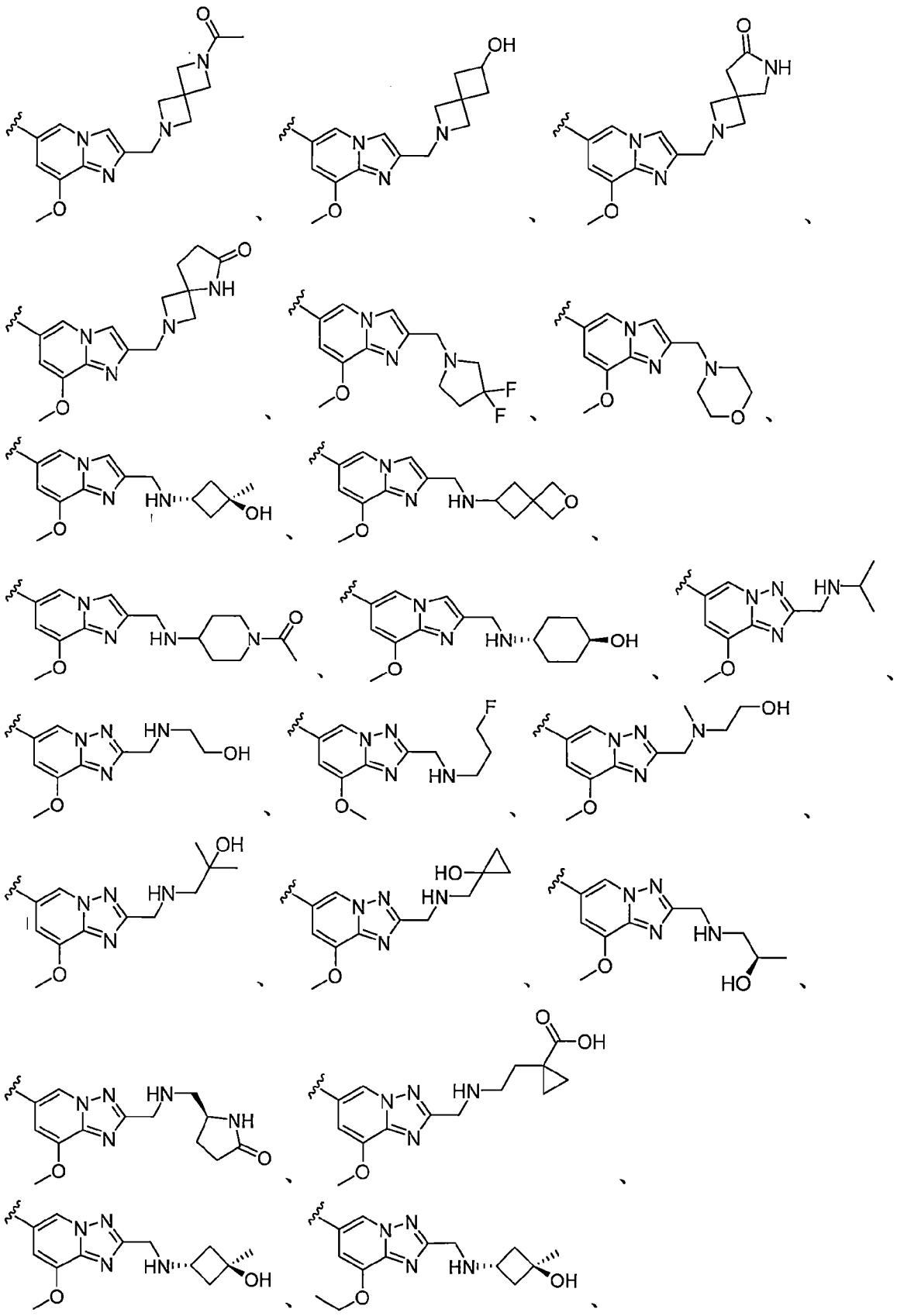

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

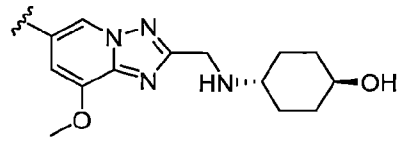
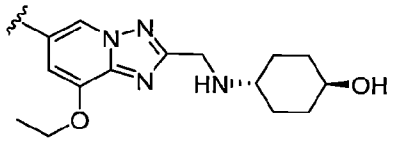
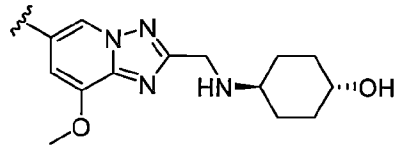
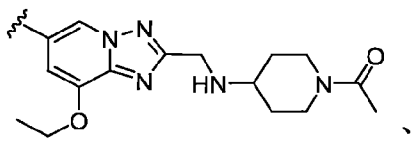
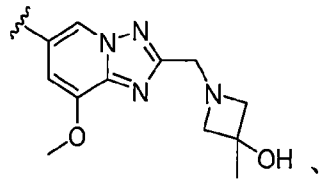
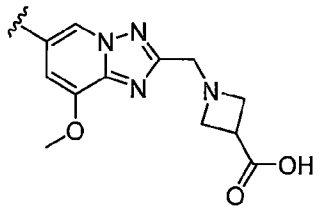
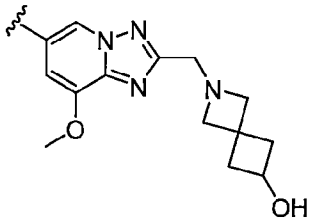
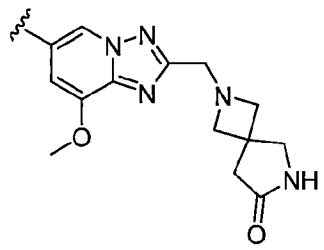
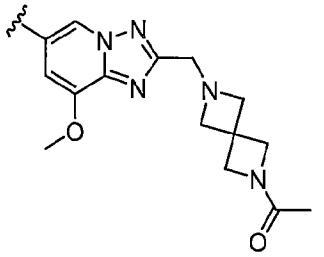
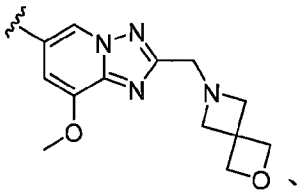
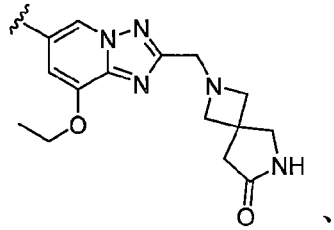
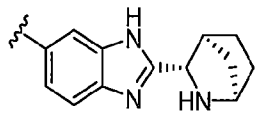
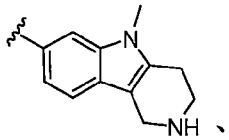
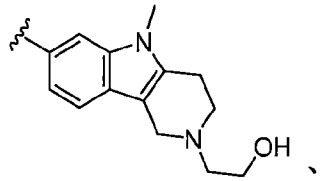
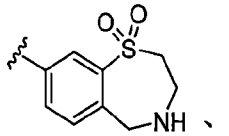
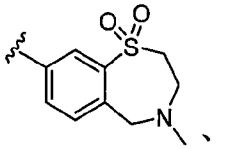
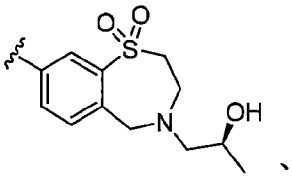
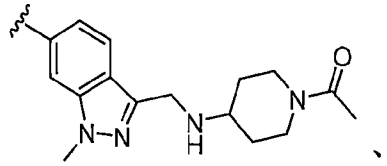
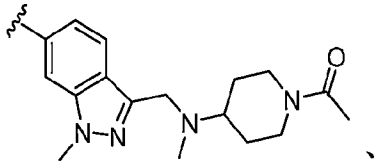
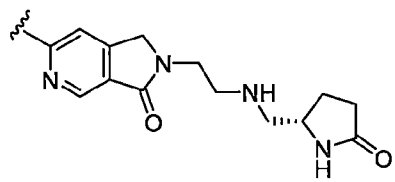
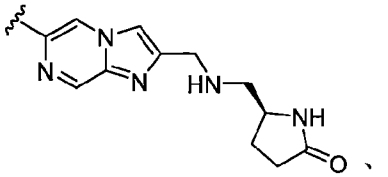


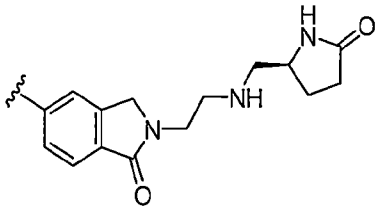
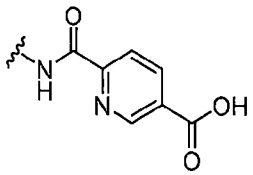
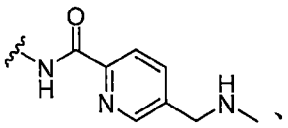
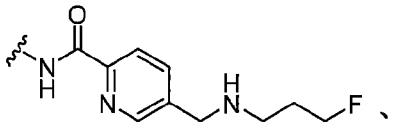
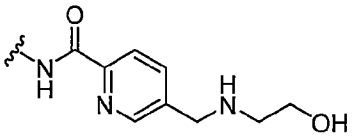
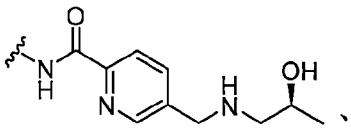
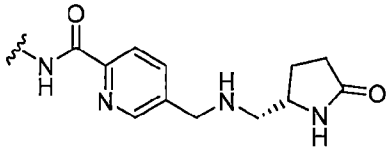
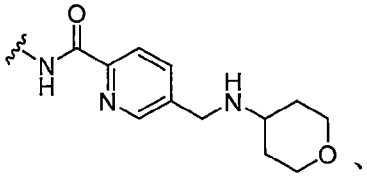
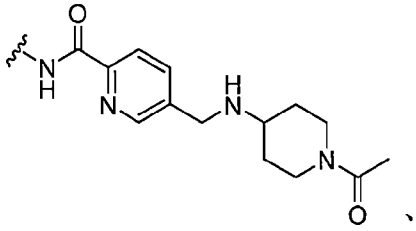
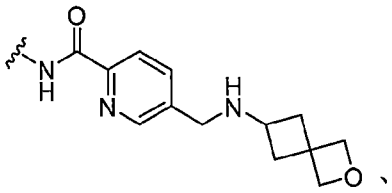
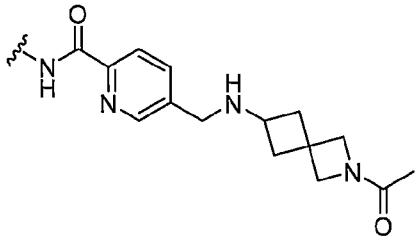
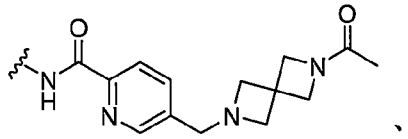
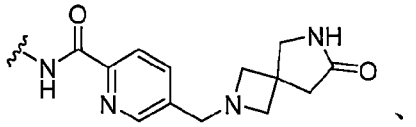
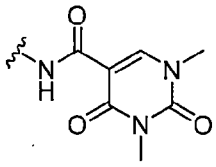









、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、和 
。

【1701】 實施方式 15 提供實施方式 1-14 中任一項的化合物，其選自：

8-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5S,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

N-(1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-基)乙醯胺；

(S)-N-(1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-基)乙醯胺；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)

吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5S,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-

基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(1-甲基-1H-吲哚-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5S,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(1-甲基-1H-吲哚-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-

2-酮)；

(5R,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(1-甲基-1H-吲哚-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(1-甲基-1H-吲哚-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-4-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-4-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-

2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡咔-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡咔-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡咔-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡咔-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲

氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-

1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((乙胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((乙胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-

酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((二甲胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((二甲胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((異丁基胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((異丁基胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-

甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-甲氧基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-甲氧基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-甲氧基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-甲氧基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲

基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-

四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丁基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丁基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(7-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-3-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(7-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-3-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(7-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-3-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(7-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-3-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)

甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-脯胺酸異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-脯胺酸異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-脯胺酸異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-脯胺酸異丙酯；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((S)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((R)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((S)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((R)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基

苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)

甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-脯胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-脯胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-脯胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-脯胺酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)

甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丙基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丙基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丁基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丁基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吖-4(3H)-酮；

(S)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(S)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲

基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)

甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)

胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸；

(R)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸；

3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶；

(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸；

(R)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸；

(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸異丙酯；

(R)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲

基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸異丙酯；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((異丙基胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((異丙基胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)

甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-(((S)-2-羥丙基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-(((R)-2-羥丙基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-(((S)-2-羥丙基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-(((R)-2-羥丙基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(1-(四氫吖唉-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(1-(四氫吖唉-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(1-(四氫吖唉-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(1-(四氫吖唉-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(R)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)

甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸異丙酯；

(R)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸異丙酯；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-丙胺酸異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-丙胺酸異丙酯；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-丙胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-丙胺酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺

基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1r,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1s,3s)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1s,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1s,3s)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1r,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1s,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1r,3s)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1r,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸異丙酯；

(R)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸異丙酯；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((二甲胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺；

2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)乙烷-1-醇；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(S)-5-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(R)-5-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(S)-5-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-

甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(R)-5-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(S)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)

甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸甲酯；

(R)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸甲酯；

(S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸；

(R)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1R,3R,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1R,3R,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1S,3S,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1S,3S,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1S,3R,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1S,3R,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-

[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸甲酯；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸甲酯；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸甲酯；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸甲酯；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲

基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫

-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

(R)-4-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

3-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)丙酸；

(S)-1-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

2-(1-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)四氫吖唉-3-基)乙酸；

2-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸；

3-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸；

3-(((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-

四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氟-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氟-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氟-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氟-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-

2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

(R)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸甲酯；

(R)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸甲酯；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-

基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧

基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基

吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(R)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧

基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)

甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(R)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲

氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(3'-氯-6-甲氧基-2'-(5-((6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-甲基甲胺；

(R)-1-(3'-氯-6-甲氧基-2'-(5-((6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-甲基甲胺；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧

基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-

甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(6-((5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

(R)-1-(6-((5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡

咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯；

(R)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)丙烷-2-胺；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-

四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(S)-1-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇；

(S)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇；

(R)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇；

(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸甲酯；

(R)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸甲酯；

(S)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

(R)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

3-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4(3H)-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-N-(4-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(R)-N-(4-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)

胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-

4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)

苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸；

3-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸；

(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸；

(R)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側

氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-

4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-(((4-(4-(3-(6-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-氯-5-甲氧基喹啉-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(4-(3-(6-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-氯-5-甲氧基喹啉-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3'-氟-5'-甲氧基-4'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3'-氟-5'-甲氧基-4'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3'-氟-5'-甲氧基-4'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3'-氟-5'-甲氧基-4'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

2-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸；

2-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(R)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

1-(4-((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-(6-((6-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(6-((6-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氧雜螺[3.3]庚

烷-6-胺；

(1-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)環丙基)甲醇；

(S)-1-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(4-(((6-((4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(4-(((6-((4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-

甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((R)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((R)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-

基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((R)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸；

(R)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)

甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸；

(S)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸；

(R)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸；

1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-L-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-L-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-L-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-L-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-

D-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-D-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-D-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-D-高絲胺酸；

(5S,5'S)-5,5'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-6,2(1H)-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5S,5'R)-5,5'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-6,2(1H)-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'S)-5,5'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-6,2(1H)-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'R)-5,5'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-6,2(1H)-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-L-高絲胺酸甲酯；

((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-L-高絲胺酸甲酯；

((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-D-高絲胺酸甲酯；

((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)

胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-D-高絲胺酸甲酯；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((R)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((R)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-

甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-(((6-(((S)-4-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(((S)-4-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(((R)-4-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(((R)-4-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(((S)-4-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(((S)-4-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(((R)-4-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(((R)-4-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯；

(R)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯；

3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙醯胺；

(R)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙醯胺；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

3-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸異丙酯；

(S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯；

(R)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸異丙酯；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧

基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮；

6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮；

6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮；

6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸；

(R)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸；

3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸；

1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)環丙烷-1-羧酸甲酯；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)環丙烷-1-羧酸；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

1,1-二氧化 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2H-噻哌喃；

1-(3-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫吖唉-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((5-側氧基-6-氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-6-氮雜螺[3.4]辛烷-5-酮；

1-(2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙基)吡咯啶-2-酮；

(S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(6-((5-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡咔-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(6-((5-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡咔-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]

辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-1,2;3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲

氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((5-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡咯-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1,1'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(哌啶-4,1-二基))雙(乙烷-1-酮)；

(S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-

3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

(R)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

2,2'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-

亞苯基))雙(亞甲基))雙(2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮)；

2-(4-(4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-3-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-(1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-異丙基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-異丙基哌啶-4-胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,4-二氟環己烷-1-胺；

2-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2-羥乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇；

N-(2-(((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯胺基乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙基)乙醯胺；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)甲胺；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((1-丙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮；

2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-6-甲氧

基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-((R)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-((R)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮；

(R)-4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮；

(S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡

啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸甲酯；

(R)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸甲酯；

(S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮；

(R)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮；

N-(1-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸；

(R)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸；

(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-高絲胺酸；

(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-高絲胺酸；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-丙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮；

(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-異丁醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((1-異丁醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

1,1-二氧化 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2H-噻哌喃；

(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖啶-3-羧酸；

(R)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖啶-3-羧酸；

(S)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸；

(R)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸；

(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丁烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丁基)甲酮；

7-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((2-側氧基-1,7-二氮雜螺[3.5]

壬烷-7-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(R)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(S)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(S)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(R)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

哌啶-4-基)乙醯胺；

N-(3-(((6-(3-(2-(4-(((3-乙醯胺基丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙基)乙醯胺；

4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,6-二側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2,6-二酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苯基)-N-甲基甲胺；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)

甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)

環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

N-(4-(4-(3-(5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺；

(S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(6-((5-((4-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(6-((5-((4-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啡-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯

基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲磺醯)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(甲磺醯)哌啶-4-胺；

5-(((6-(3-(2-(4-(((5-胺基-5-側氧基戊基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)戊醯烷；

1-((R)-3-(((6-(3-(2-(4-((((R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-((S)-3-(((6-(3-(2-(4-((((R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-((R)-3-(((6-(3-(2-(4-((((S)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-((S)-3-(((6-(3-(2-(4-((((S)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-3-

甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-N-(1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(R)-N-(1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3,3-二甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-

基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲磺醯)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)

胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇；

6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺

[3.3]庚烷；

(S)-1-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

3-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙酸；

3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺；

(R)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺；

(S)-1-(6-(3-(2-(4-((R)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺；

(R)-1-(6-(3-(2-(4-((R)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-(1-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(S)-N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(R)-N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-

4-基)乙醯胺；

2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)煙腈；

(S)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-4-(((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-(((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(3-氯-4-(3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-

3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)

環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

4-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(嗎啉代甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嗎啉；

1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-醇；

1-(4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)-2-

甲氧基乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((唅啶-4-基胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)唅啶-1-基)乙烷-1-酮；

4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-甲基-2-側氧基唅啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基唅啶-2-酮；

4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(二甲基胺基甲醯基)唅啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-N,N-二甲基唅啶-1-甲醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-胺；

(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(呋喃-2-基)甲酮；

(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-苯甲醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-苯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-苯基哌啶-4-胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(吡啶-4-基)哌啶-4-胺；

N-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-((6-(3-(6'-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

N-((4-(3-(5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2-氧雜螺

[3.3]庚烷-6-胺；

2-((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)煙腈；

4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)煙腈；

(S)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(S)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(R)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(R)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-

(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氟-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

N-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基乙烷-1-胺；

3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)

苯基)-2-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苯基)吡啶；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環

己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-

甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

2-(4-(3-氟-4-(2-氟-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((6-(2-氟-3-(3-氟-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)

甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇；

(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環己烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環己基)甲酮；

4-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((3-側氧基哌咔-1-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌咔-2-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(嗎啉代甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基

苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-(2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙基)甘胺酸；

(R)-(2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙基)甘胺酸；

N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)

環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷；

4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲氧基羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-羧酸甲酯；

N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(4-(3-(5-((7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷；

2-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-(2-羥基丙烷-2-基)四氫吖唉-1-基)

甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫吖唉-3-基)丙烷-2-醇；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-

基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(嗎啉代甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-腈；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

4-(2-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙基)哌呾-2-酮；

2-(3-(6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-噻哌喃-4-胺；

1-(2-((6-(3-(2-(4-((7-乙醯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)

乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(3-(2-(4-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(3-((((6-(3-(2-(4-((((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)四氫吖唉-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((4-(4'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-2-氯-3'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((2'-氯-3'-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-3-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-

甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)環丙烷-1-醇；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,2-二氟乙烷-1-胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-(羥甲基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((異丙基胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛

烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(4-(3-(5-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((環己基胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)環己胺；

2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺

[3.4]辛烷-5-酮；

2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5,7-三氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

(S)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((2'-((R)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((2'-((R)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

N-((6-(3-(2-(4-((7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

N-(4-(4-(3-(5-((7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-氟丙烷-1-胺；

2-(4-(6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-((6-(3-(6-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌

啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(R)-5-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2-酮；

(S)-5-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲

基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

2-((6-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-2-((2'-(1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((2'-(1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-

(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-3-(2-(甲胺基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-3-(2-(甲胺基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-

基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲基-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲基-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-((6-(3-(6-(4-((4-乙醯基哌咁-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌咁-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((5-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-3-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((5-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-

6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇；

2-((5-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((5-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-甲基-7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-6-甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(S)-5-((((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)

甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(3-氯-4-(3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷；

2-(4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

2-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧

基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((6-(3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-氟丙烷-1-胺；

(1r,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-

3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲

基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

1-(6-((6-(3-(6-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶醯胺；

(3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3s)-3-羥基環丁基)胺基)

甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲

氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((S)-1-(6-(3-(2-(4-((R)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((R)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((R)-1-(6-(3-(2-(4-((R)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

2-(4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-(4-(4-(3-(5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙烷-1-醇；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯

基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-

3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(((6-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

1-(6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基乙烷-1-胺；

2-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-6-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-

基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

2-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((1-(2-羥乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇；

1-(4-(((6-(3-(4-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-(4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(S)-5-(((4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-

2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

1-(4-(((6-(3-(5'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲

基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

(S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

(R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

(S)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((2'-((R)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((2'-((R)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺；

2-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-6-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-8-甲

氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(5-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-4-氯吡啶-3-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(4-氯-5-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((噁唑-5-基甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-(噁唑-5-基甲基)甲胺；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

1-(6-(((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

2-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-6-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苄腈；

2-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-6-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苄腈；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯基哌啉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)乙烷-1-酮；

N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

2-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基

吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-(2-羥基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-

3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3',3''-二氯-6-甲氧基-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-2''-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(3',3''-二氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-2''-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-(2-羥乙基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-醇；

1-(2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶醯胺；

5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((6-(3-甲氧基丙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

2-((2'-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-

甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

1-(2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮；

1-(2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)

甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(2-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((3-氟丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-

甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

5-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-

5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-N-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)

甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-N-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-

基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡

咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

2-(4-(6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((4-(6-(2-氯-3-(5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙烷-1-醇；

(S)-N-(2-氯-3-(4'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(4'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(R)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-

氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1s,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1r,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-5'-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3-氯-5'-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6'-甲氧基-

[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(R)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(S)-2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(3'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲

醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-6-((2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)煙酸；

(R)-6-((2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)煙酸；

2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(1r,4r)-4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧

基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)哌啶-4-醇；

1-(2-((6-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3'-氯-5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-(3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-胺；

(S)-5-((((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡

啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

1-(6-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-

醇；

(R)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(S)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(S)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇；和

1-(4-(((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。

【1702】 實施方式 16 提供一種醫藥組成物，其包含至少一種實施方式 1-15 中任一項的化合物和至少一種醫藥上可接受的載劑。

【1703】 實施方式 17 提供實施方式 16 的醫藥組成物，其進一步包含治療、改善及/或預防肝炎病毒感染的至少一種其它藥劑。

【1704】 實施方式 18 提供實施方式 17 的醫藥組成物，其中該至少一種其它藥劑包括選自以下中的至少一種：反轉錄酶抑制劑；衣殼抑制劑；cccDNA 形成抑制劑；RNA 去穩定劑；靶向 HBV 基因體的寡聚核苷酸；免疫刺激劑；靶向 HBV 基因轉錄物的 GalNAc-siRNA 綴合物；和治療疫苗。

【1705】 實施方式 19 提供實施方式 18 的醫藥組成物，其中免疫刺激劑是檢查點抑制劑。

【1706】 實施方式 20 提供實施方式 19 的醫藥組成物，其中檢查點抑制劑是 PD-L1 抑制劑。

【1707】 實施方式 21 提供實施方式 16-20 中任一項的醫藥組成物，其中肝炎病毒是選自 B 型肝炎病毒（HBV）和 D 型肝炎病毒（HDV）

中的至少一種。

【1708】 實施方式 22 提供一種治療、改善、及/或預防受試者中的肝炎病毒感染的方法，該方法包括向需要其的受試者施用治療有效量的實施方式 1-15 中任一項的化合物及/或實施方式 16-21 中任一項的醫藥組成物，或其鹽、溶劑化物、前藥、立體異構物、互變異構物、或任意混合物。

【1709】 實施方式 23 提供實施方式 22 的方法，其中受試者感染有 B 型肝炎病毒（HBV）。

【1710】 實施方式 24 提供實施方式 22-23 中任一項的方法，其中受試者進一步感染有 D 型肝炎病毒（HDV）。

【1711】 實施方式 25 提供實施方式 22-24 中任一項的方法，其中受試者感染有 HBV 和 HDV。

【1712】 實施方式 26 提供實施方式 22-25 中任一項的方法，其中受試者進一步被施用用於治療肝炎病毒感染的至少一種其它藥劑。

【1713】 實施方式 27 提供實施方式 26 的方法，其中該至少一種其它藥劑包括選自以下中的至少一種：反轉錄酶抑制劑；衣殼抑制劑；cccDNA 形成抑制劑； RNA 去穩定劑；靶向 HBV 基因體的寡聚核苷酸；免疫刺激劑；靶向 HBV 基因轉錄物的 GalNAc-siRNA 綴合物；和治療疫苗。

【1714】 實施方式 28 提供實施方式 27 的方法，其中免疫刺激劑是檢查點抑制劑。

【1715】 實施方式 29 提供實施方式 28 的方法，其中檢查點抑制劑是 PD-L1 抑制劑。

【1716】 實施方式 30 提供實施方式 26-29 中任一項的方法，其中受試者被共同施用該至少一種化合物和該至少一種其它藥劑。

【1717】 實施方式 31 提供實施方式中 26-30 任一項的方法，其中該至少一種化合物與該至少一種其它藥劑共同配製。

【1718】 實施方式 32 提供實施方式中任一項 22-31 的方法，其中

受試者是哺乳動物。

【1719】 實施方式 33 提供實施方式 32 的方法，其中哺乳動物是人。

【1720】 實施方式 34 提供一種治療、改善、及/或預防受試者中的癌症的方法，該方法包括向需要其的受試者施用治療有效量的實施方式 1-15 中任一項的化合物及/或實施方式 16-21 中任一項的醫藥組成物，或其鹽、溶劑化物、前藥、立體異構物、互變異構物、或任意混合物。

【1721】 實施方式 35 提供實施方式 34 的方法，其中化合物或組成物是向受試者施用的唯一抗癌劑。

【1722】 實施方式 36 提供實施方式 34-35 中任一項的方法，其中化合物在醫藥上可接受的組成物中施用至受試者。

【1723】 實施方式 37 提供實施方式 34 或 36 的方法，其中受試者進一步被施用用於治療、改善及/或預防癌症的至少一種其它藥劑或療法。

【1724】 實施方式 38 提供實施方式 37 的方法，其中其它抗癌劑或療法包括納武單抗、派姆單抗、阿特珠單抗、伊匹單抗、化學療法、放射療法及/或切除療法。

【1725】 實施方式 39 提供實施方式 37 的方法，其中其它抗癌劑或療法包括利妥昔單抗、多柔比星、吉西他濱、納武單抗、派姆單抗及/或伊匹單抗。

【1726】 實施方式 40 提供實施方式 34 和 36-39 中任一項的方法，其中化合物或組成物與該至少一種其它藥劑共同配製及/或共同施用。

【1727】 實施方式 41 提供實施方式 34-40 中任一項的方法，其中癌症可順應通過抑制 PD-1、PD-L1、或 PD-1/PD-L1 相互作用的治療。

【1728】 實施方式 42 提供實施方式 34-41 中任一項的方法，其中癌症是以下中的至少一種：胰腺癌、膀胱癌、結直腸癌、乳腺癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS 癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小

細胞肺癌、小細胞肺癌、或結腸癌。

【1729】 實施方式 43 提供實施方式 34-41 中任一項的方法，其中癌症是以下中的至少一種：急性淋巴細胞白血病（ALL）、急性髓細胞性白血病（AML）、慢性淋巴細胞白血病（CLL）、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL）、骨髓增生異常綜合征（MDS）、骨髓增生性疾病（MPD）、慢性髓細胞性白血病（CML）、多發性骨髓瘤（MM）、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）、套細胞淋巴瘤（MCL）、濾泡淋巴瘤、巨球蛋白血症（WM）、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤和彌漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）。

【1730】 實施方式 44 提供實施方式 34-43 中任一項的方法，其中受試者是哺乳動物。

【1731】 實施方式 45 提供實施方式 44 的方法，其中哺乳動物是人類。

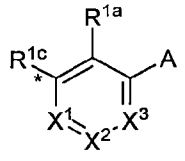
【1732】 特此藉由引用將本文引用的每項專利、專利申請、和出版物的公開內容以其整體併入本文。雖然已經參考具體實施方式公開了本揭示內容，但顯而易見，本領域技術人員可以在不脫離本揭示的真正精神和範圍的情況下設計本揭示的其它實施方式和變體。所附申請專利範圍旨在被解釋為包括所有此類實施方式和等效變體。

【符號說明】

無

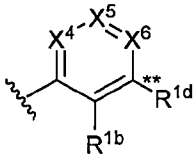
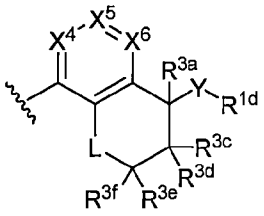
【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(I)化合物，或其鹽、溶劑化物、幾何異構物、立體異構物或互變異構物：



(I)，

其中：

A 是  或  ；

Y 是 NR^{3b} 或 O；

L 選自 $-C(R^{3g})(R^{3h})-$、$-(C(R^{3g})(R^{3h}))-(C(R^{3i})(R^{3j}))-$ 和一鍵；

X^1 選自 CR'^1 和 N；

X^2 選自 CR'^2 和 N；

X^3 選自 CR'^3 和 N；

X^4 選自 CR''^1 和 N；

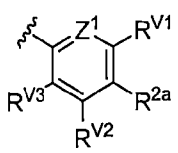
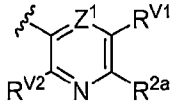
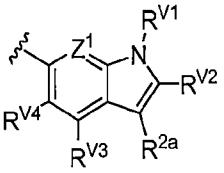
X^5 選自 CR''^2 和 N；

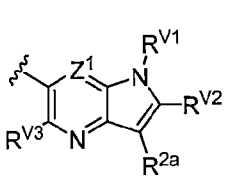
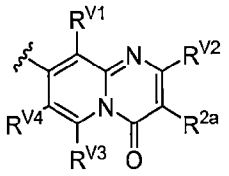
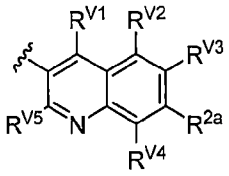
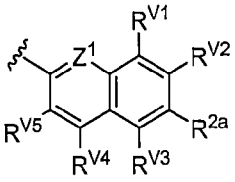
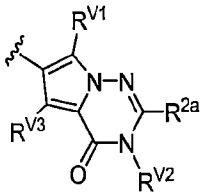
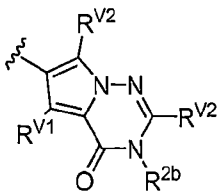
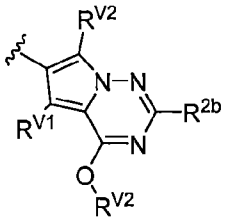
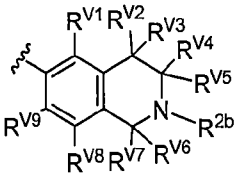
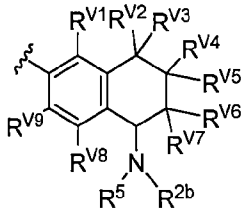
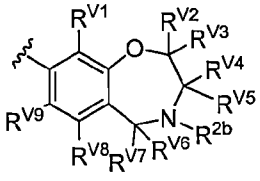
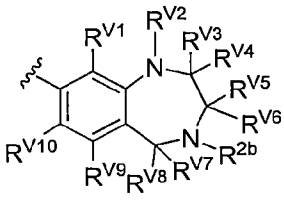
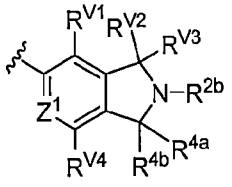
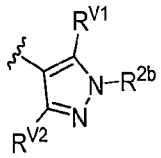
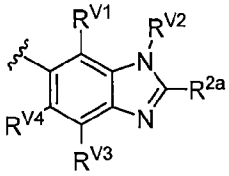
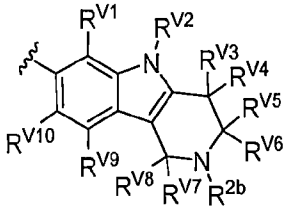
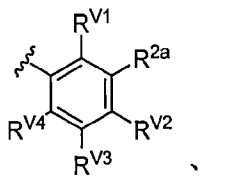
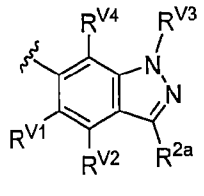
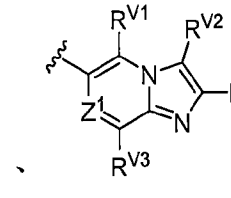
X^6 選自 CR''^3 和 N；

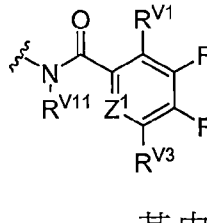
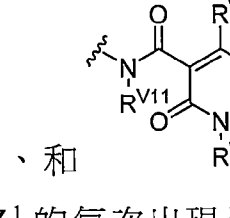
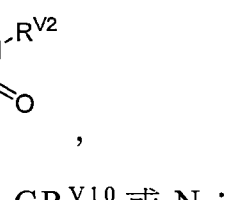
其中 X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、和 X^6 中的一至四個是 N；

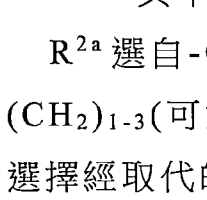
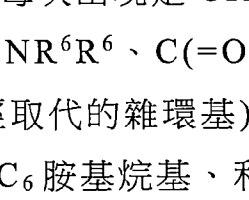
R'^1、R'^2、R'^3、R''^1、R''^2、和 R''^3 各自獨立地選自 H、鹵素、C_1-C_3 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、氰基、C_1-C_3 鹵代烷基、和 C_1-C_3 鹵代烷氧基；

R^{1a} 和 R^{1b} 各自獨立地選自 H、鹵素、C_1-C_3 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、氰基、C_1-C_3 鹵代烷基、和 C_1-C_3 鹵代烷氧基；

R^{1c} 和 R^{1d} 各自獨立地選自：  、  、  、


、 
、 
、 
、 



、 
、 


、 
、 
、 
、 
、
、 


、 



、 

、和，

其中 Z^1 的每次出現是 CR^{V10} 或 N；

R^{2a} 選自-C(=O)NR^6R^6、C(=O)OR^I、可選擇經取代的雜環基、-$(CH_2)_{1-3}$(可選擇經取代的雜環基)、可選擇經取代的 C_1-C_6 烷氧基、可選擇經取代的 C_1-C_6 胺基烷基、和可選擇經取代的 C_1-C_6 羥烷基，

其中 R^{2a} 中每一個可選擇的取代基獨立地選自可選擇經取代的雜環基、可選擇經取代的 C_1-C_6 烷基、可選擇經取代的 C_1-C_6 羥烷基、可選擇經取代的環烷基、C(=O)(可選擇經取代的 C_1-C_6 烷基)、和可選擇經取代的-$(CH_2)_{1-}$

$_2$(雜環基)，

其中 R^{2a} 中兩個可選擇的取代基可與它們所鍵結的原子組合以形成可選擇經取代的 C_2-C_8 雜環基或可選擇經取代的 C_3-C_8 環烷基，

其中 R^I 的每次出現獨立地是 H、C_1-C_6 烷基、或 C_3-C_8 環烷基，其中烷基或環烷基獨立地任選地用鹵素、-OH、C_1-C_6 烷氧基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6 烷基)、和-N(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)中的至少一個取代，

其中 R^6 的每次出現獨立地是 H、C_1-C_6 烷基、或 C_3-C_8 環烷基，其中該烷基或環烷基獨立地任選地用鹵素、-OH、C_1-C_6 烷氧基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6 烷基)、和-N(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)中的至少一個取代，

R^{2b} 選自 H、$-(CH_2)_{1-3}C(=O)OR^I$、$-(CH_2)_{1-3}C(=O)NR^IR^I$、可選擇經取代的雜環基、$-(CH_2)_{1-2}$(可選擇經取代的雜環基)、可選擇經取代的 C_1-C_6 烷基、可選擇經取代的 C_1-C_6 鹵代烷基、可選擇經取代的 C_1-C_6 烷氧基、可選擇經取代的 C_1-C_6 胺基烷基、和可選擇經取代的 C_1-C_6 羥烷基，

其中 R^{2b} 中每一個可選擇的取代基獨立地選自可選擇經取代的 C_1-C_6 烷基、可選擇經取代的雜環基、可選擇經取代的環烷基、和可選擇經取代的$-(CH_2)_{1-3}$(雜環基)；

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、R^{3h}、R^{3i}、和 R^{3j} 各自獨立地選自 H、鹵素、C_1-C_3 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵代烷基、和 C_1-C_3 鹵代烷氧基；

R^5 選自 H、C_1-C_3 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵代烷基、和 C_1-C_3 鹵代烷氧基，

其中 R^5 和 R^{2b} 可與它們所鍵結的氮原子組合以形成 C_3-C_{12} 雜環基；

R^{4a} 和 R^{4b} 的每次出現獨立地選自 H、C_1-C_3 烷基、C_3-C_8 環烷基、

C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵代烷基、和C_1-C_3鹵代烷氧基，

其中R^{4a}和R^{4b}可與它們所鍵結的碳原子組合以形成羰基（C=O）；

R^{V1}、R^{V2}、R^{V3}、R^{V4}、R^{V5}、R^{V6}、R^{V7}、R^{V8}、R^{V9}、和R^{V10}的每次出現獨立地選自H、C_1-C_3烷基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_3烷氧基、氰基、鹵素、C_1-C_3鹵代烷基、C_1-C_3鹵代烷氧基、和$C(=O)OR^I$；

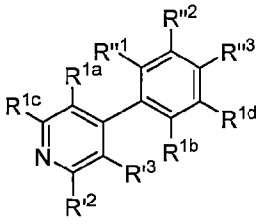
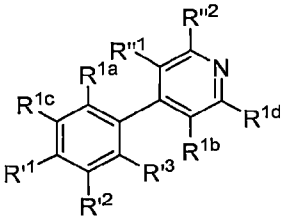
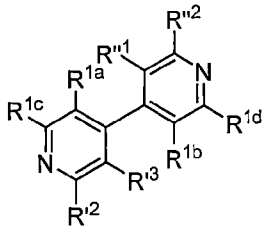
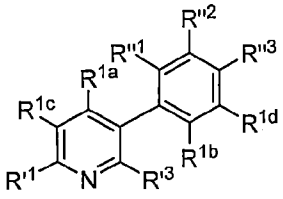
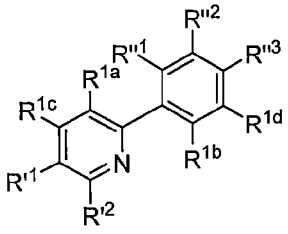
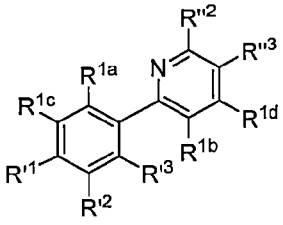
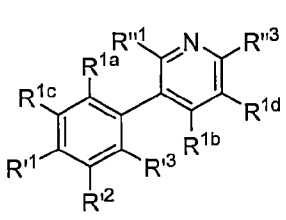
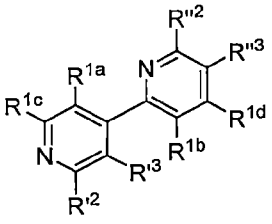
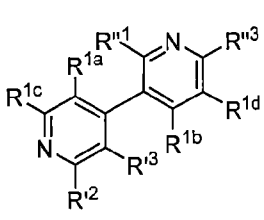
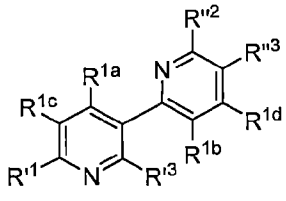
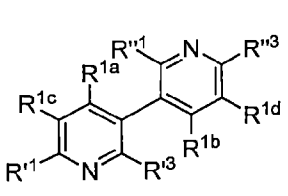
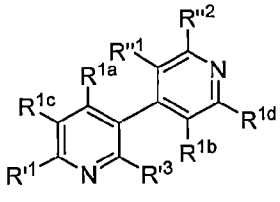
R^{V11}選自H、C_1-C_3烷基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵代烷基、和C_1-C_3鹵代烷氧基；

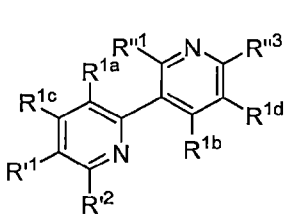
其中若R^{1c}和R^{1d}相同，則以下中的至少一項適用：

(a) 若X^1是N，則R^{1c}中的Z^1，若存在的話，是CR^{V10}，並且；

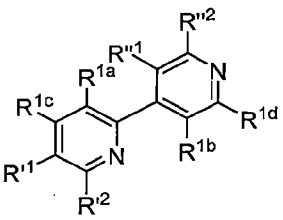
(b) 若X^6是N，則R^{1d}中的Z^1，若存在的話，是CR^{V10}。

【請求項2】 如請求項1所述的化合物，其選自：

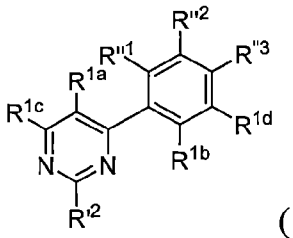

(Ia)、

(Ib)、

(Ic)、

(Id)、

(Ie)、

(If)、

(Ig)、

(Ih)、

(Ii)、

(Ij)、

(Ik)、

(Il)、



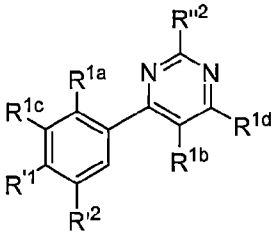
(Im)、



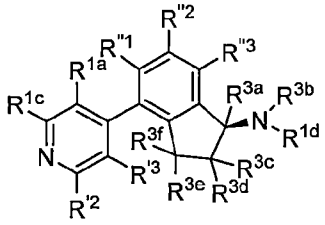
(In)、



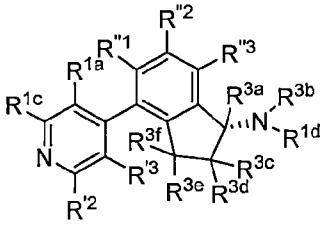
(Io)、



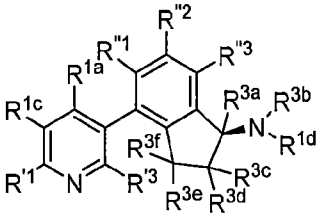
(Ip)、



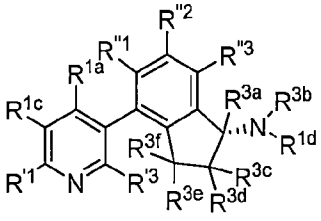
(Iq)、



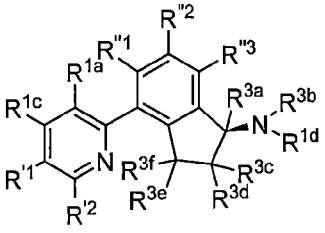
(Ir)、



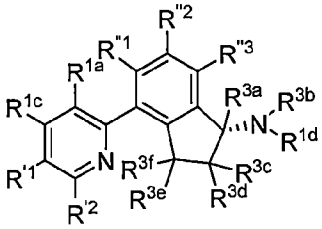
(Is)、



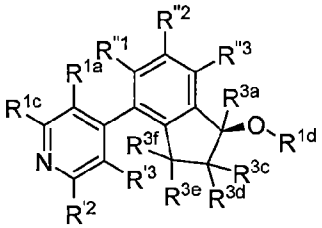
(It)、



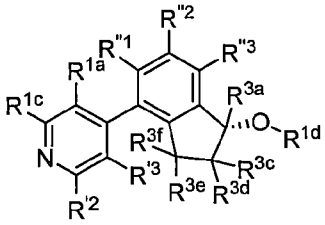
(Iu)、



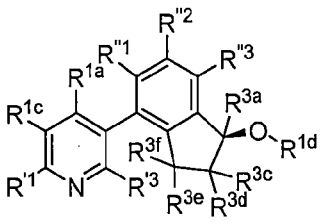
(Iv)、



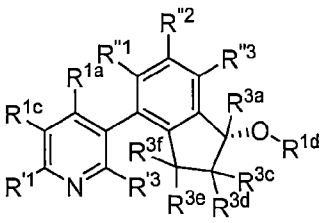
(Iw)、



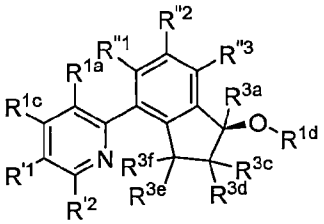
(Ix)、



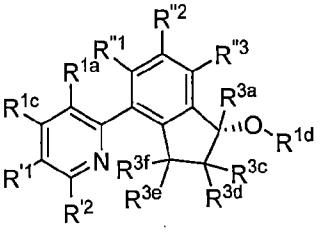
(Iy)、



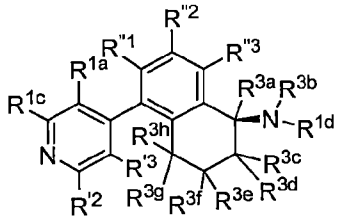
(Iz)、



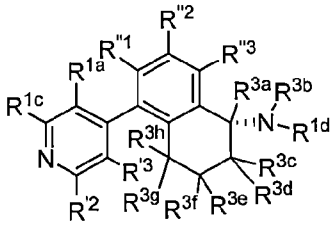
(Iaa)、



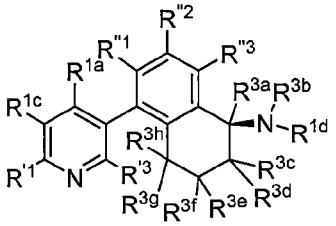
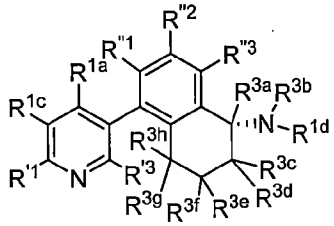
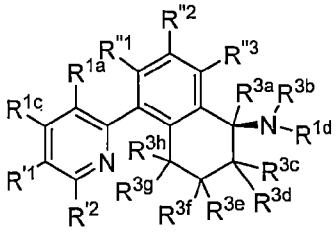
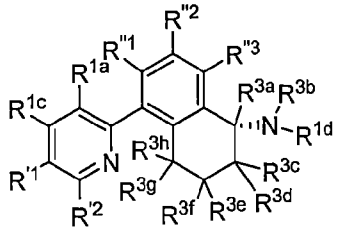
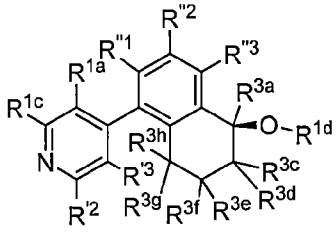
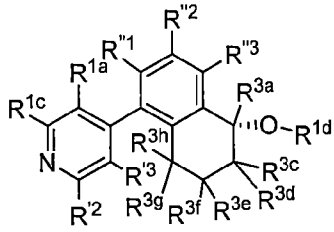
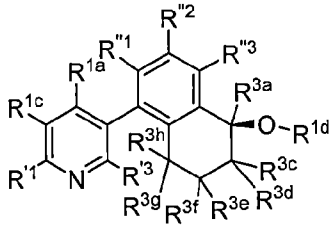
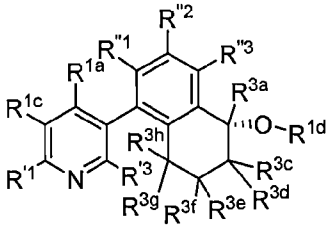
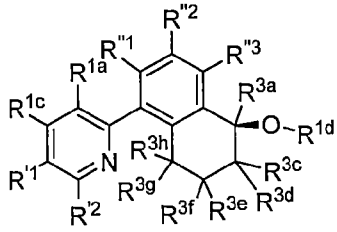
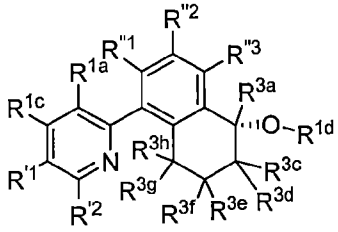
(Iab)、



(Iac)、



(Iad)、


(Iae)、

(Iaf)、

(Iag)、

(Iah)、

(Iai)、

(Iaj)、

(Iak)、

(Ial)、

(Iam)、及

(Ian)。

【請求項3】 如請求項 1 至 2 中任一項所述的化合物，其中以下中的至少一項適用：

(a) R'^{2}、R'^{3}、R''^{1}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{1} 是 N；

(b) R'^{1}、R'^{3}、R''^{1}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{2} 是 N；

(c) R'^{1}、R'^{2}、R''^{1}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{3} 是 N；

(d) R'^{1}、R'^{2}、R'^{3}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{4} 是 N；

(e) R'^{1}、R'^{2}、R'^{3}、R''^{1}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{5} 是 N；

(f) R'^{1}、R'^{2}、R'^{3}、R''^{1}、和 R''^{2} 中的每一個是 H，並且 X^{6} 是 N；

(g) R'^{2}、R'^{3}、R''^{2}、和 R''^{3} 中的每一個是 H，並且 X^{1} 和 X^{4} 是 N；

(h) R'^2、R'^3、R''^1、和 R''^3 中的每一個是 H，並且 X^1 和 X^5 是 N；

(i) R'^2、R'^3、R''^1、和 R''^2 中的每一個是 H，並且 X^1 和 X^6 是 N；

(j) R'^1、R'^3、R''^2、和 R''^3 中的每一個是 H，並且 X^2 和 X^4 是 N；

(k) R'^1、R'^3、R''^1、和 R''^3 中的每一個是 H，並且 X^2 和 X^5 是 N；

(l) R'^1、R'^3、R''^1、和 R''^2 中的每一個是 H，並且 X^2 和 X^6 是 N；

(m) R'^1、R'^2、R''^1、和 R''^3 中的每一個是 H，並且 X^3 和 X^5 是 N；

(n) R'^1、R'^2、R''^1、和 R''^2 是中的每一個 H，並且 X^3 和 X^6 是 N；

(o) R'^2、R''^1、R''^2、和 R''^3 中的每一個是 H，並且 X^1 和 X^3 是 N；和

(p) R'^1、R'^2、R'^3、和 R''^2 中的每一個是 H，並且 X^4 和 X^6 是 N。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述的化合物，其中以下中的至少一項適用：

(a) L 是鍵並且 R^{3a}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、和 R^{3f} 中的每一個是 H；

(b) L 是鍵，Y 是 NR^{3b}，並且 R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、和 R^{3f} 中的每一個是 H；

(c) L 是-$C(R^{3g})(R^{3h})$-並且 R^{3a}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、和 R^{3h} 中的每一個是 H；

(d) L 是-$C(R^{3g})(R^{3h})$-，Y 是 NR^{3b}，並且 R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、和 R^{3h} 中的每一個是 H；

(e) L 是-$(C(R^{3g})(R^{3h}))(C(R^{3i})(R^{3j}))$-並且 R^{3a}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、R^{3h}、R^{3i}、和 R^{3j} 中的每一個是 H；和

(f) L 是-$C(R^{3g})(R^{3h})$-，Y 是 NR^{3b}，並且 R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、R^{3h}、R^{3i}、和 R^{3j} 中的每一個是 H。

【請求項5】 如請求項 1 至 4 中任一項所述的化合物，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 中的每一個獨立地選自 H、F、Cl、Me、CF_3、和 CN。

【請求項6】 如請求項 1 至 5 中任一項所述的化合物，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 相同。

【請求項7】 如請求項 1 至 6 中任一項所述的化合物，其中 R^{2a} 選自-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 5-側氧基吡咯啶-2-基)、-

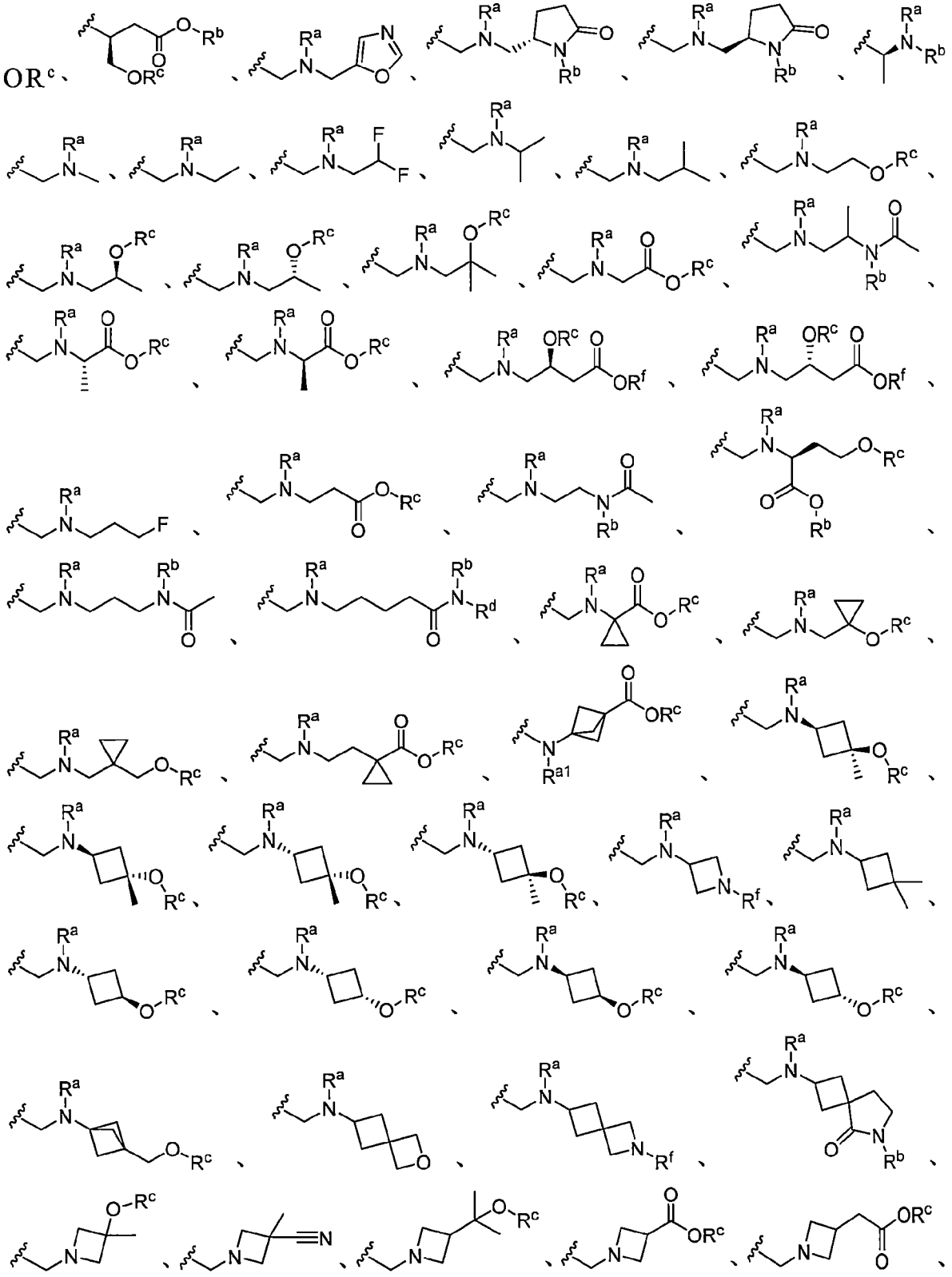
$(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 5-側氧基吡咯啶-2-基)、$-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}(C_1-C_6$ 烷基)、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、$-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}(C_1-C_6$ 鹵代烷基)、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(C_1-C_6$ 鹵代烷基)、$-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}(C_1-C_6$ 羥烷基)、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}(C_1-C_6$ 羥烷基)、$-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基)、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基$)$、$-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)C(=O)(C_1-C_6$ 烷基$)$、$-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}NHC(=O)(C_1-C_6$ 烷基$)$、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)C(=O)(C_1-C_6$烷基)、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{0-2}NHC(=O)(C_1-C_6$ 烷基)、$-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的氧雜環丁烷基)、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的氧雜環丁烷基)、$-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的氧雜環戊烷基)、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的氧雜環戊烷基)、$-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的噁烷基)、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的噁烷基)、$-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丁基)、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丁基)、$-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環己基)、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環己基)、$-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 C_5-C_6 環烷基磺醯基)、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 C_5-C_6 環烷基磺醯基)、$-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫吖唉基)、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫吖唉基)、$-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的吡咯啶基)、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的吡咯啶基)、$-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)、$-(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的胍基)、$-(CH_2)_{0-2}NH(C(CH_2)_{2-5})C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基$)$、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(C(CH_2)_{2-5})C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基$)$、$-(CH_2)_{0-2}NH(CH(C_1-C_3$ 烷基$))C(=O)O(C_1-C_6$ 烷基$)$、$-(CH_2)_{0-2}N(C_1-C_6$ 烷基$)(CH(C_1-C_3$ 烷

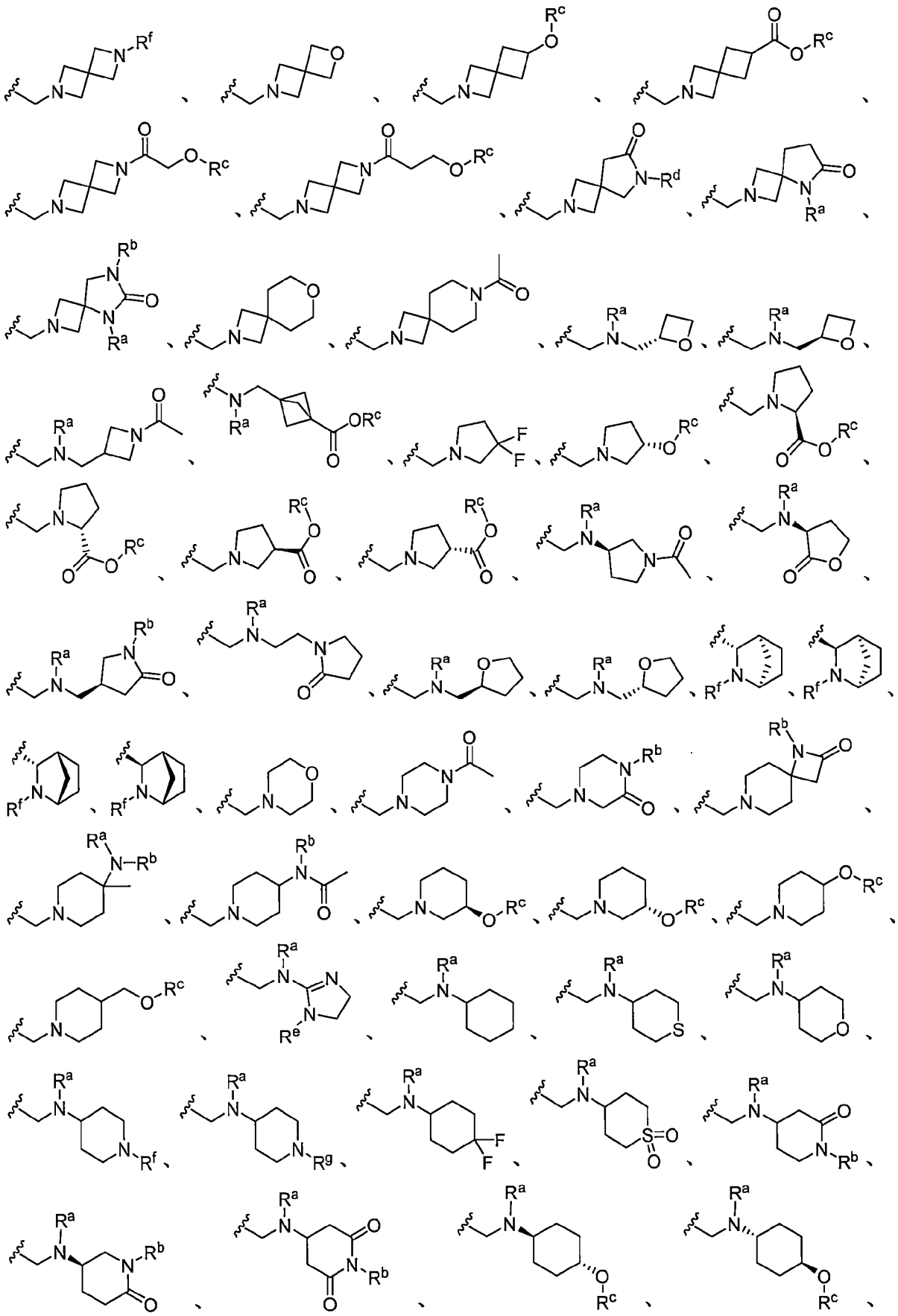
基))C(=O)O(C_1-C_6 烷基)、-(CH_2)$_{0-2}$NH(CH_2)$_{0-1}$(C_5-C_9 橋環烷基)(CH_2)$_{0-1}$C(=O)O(C_1-C_6 烷基)、-(CH_2)$_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)(CH_2)$_{0-1}$(C_5-C_9 橋環烷基)(CH_2)$_{0-1}$C(=O)O(C_1-C_6 烷基)、-(CH_2)$_{0-2}$NH(CH_2)$_{0-1}$(CHOH)(CH_2)$_{0-1}$C(=O)O(C_1-C_6 烷基)、-(CH_2)$_{0-2}$NH(CH_2)$_{0-1}$(CHO(C_1-C_6 烷基))(CH_2)$_{0-1}$C(=O)O(C_1-C_6 烷基)、-(CH_2)$_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)(CH_2)$_{0-1}$(CHOH)(CH_2)$_{0-1}$C(=O)O(C_1-C_6 烷基)、-(CH_2)$_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)(CH_2)$_{0-1}$(CHO(C_1-C_6 烷基))(CH_2)$_{0-1}$C(=O)O(C_1-C_6 烷基)、-(CH_2)$_{0-2}$(C_4-C_{10} 橋雜環烷基)、-(CH_2)$_{0-2}$(可選擇經取代的四氫吖唉基)、-(CH_2)$_{0-2}$(可選擇經取代的吡咯啶基)、-(CH_2)$_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)、-(CH_2)$_{0-2}$(可選擇經取代的嗎啉基)、-(CH_2)$_{0-2}$(可選擇經取代的哌咁基)、-(CH_2)$_{0-2}$(可選擇經取代的哌咁-2-酮基)、-C(CH_3)N(C_1-C_6 烷基)$_2$、-(CH_2)$_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)(CH_2)$_{0-2}$(CHF_2)、-(CH_2)$_{0-2}$NH(CH_2)$_{0-2}$(CHF_2)、-(CH_2)$_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)(CH_2)$_{0-4}$(CH_2F)、-(CH_2)$_{0-2}$NH(CH_2)$_{0-4}$(CH_2F)、-(CH_2)$_{0-2}$NH(CH_2)$_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)C(=O)CH_3、-(CH_2)$_{0-2}$NH(CH_2)$_{0-2}$NHC(=O)CH_3、-(CH_2)$_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)(CH_2)$_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)C(=O)CH_3、-(CH_2)$_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)(CH_2)$_{0-2}$NHC(=O)CH_3、-(CH_2)$_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)C((C(=O)OC_1-C_6 烷基)((CH_2)$_{0-2}$O(C_1-C_6 烷基)))、-(CH_2)$_{0-2}$NHC((C(=O)OC_1-C_6 烷基)((CH_2)$_{0-2}$O(C_1-C_6 烷基)))、-(CH_2)$_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)C((C(=O)OH((CH_2)$_{0-2}$O(C_1-C_6 烷基)))、-(CH_2)$_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)C((C(=O)OC_1-C_6 烷基)((CH_2)$_{0-2}$OH))、-(CH_2)$_{0-2}$NHC((C(=O)OH)((CH_2)$_{0-2}$O(C_1-C_6 烷基)))、-(CH_2)$_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)C((C(=O)OH((CH_2)$_{0-2}$OH))、-(CH_2)$_{0-2}$NHC((C(=O)OC_1-C_6 烷基)((CH_2)$_{0-2}$OH))、-(CH_2)$_{0-2}$NHC((C(=O)OH((CH_2)$_{0-2}$OH))、-(CH_2)$_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)(CH_2)$_{1-4}$N(C_1-C_6 烷基)C(=O)Me、-(CH_2)$_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)(CH_2)$_{1-4}$NHC(=O)Me、-(CH_2)$_{0-2}$NH(CH_2)$_{1-4}$N(C_1-C_6 烷基)C(=O)Me、-(CH_2)$_{0-2}$NH(CH_2)$_{1-4}$NHC(=O)Me、-(CH_2)$_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)(CH_2)$_{1-5}$C(=O)N(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)、-(CH_2)$_{0-2}$NH(CH_2)$_{1-}$

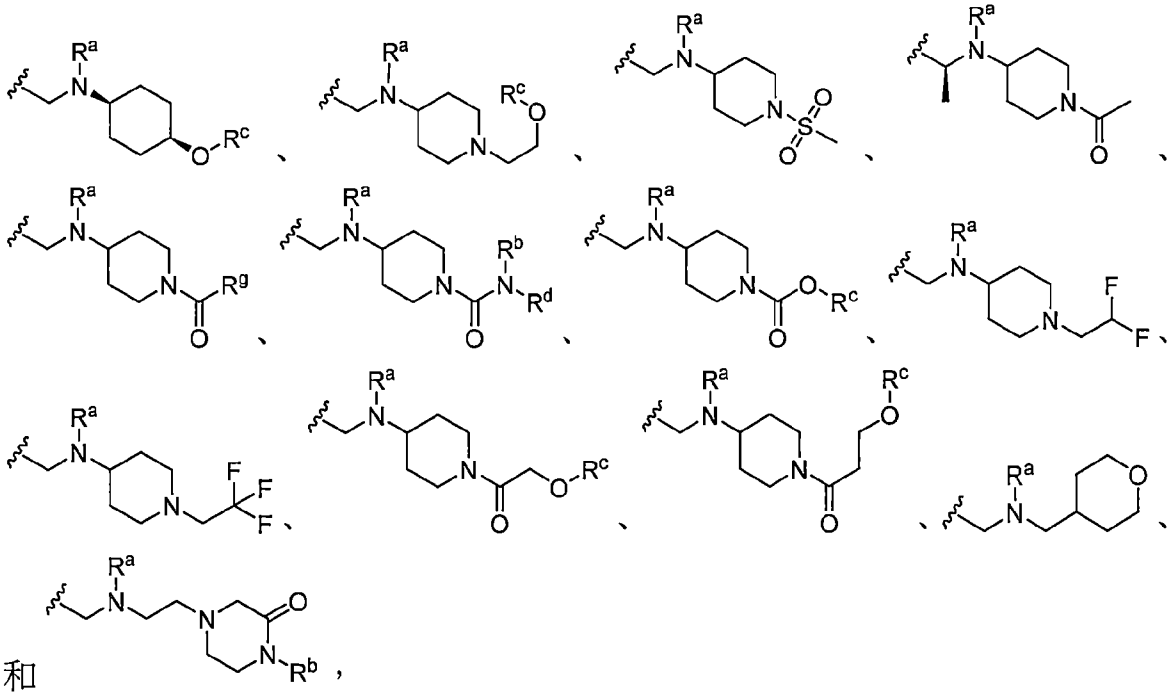
$_5$C(=O)N(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)$(CH_2)_{1-5}$C(=O)NH(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$N(C_1-C_6烷基)$(CH_2)_{1-5}$C(=O)NH_2、-$(CH_2)_{0-2}$NH$(CH_2)_{1-5}$C(=O)NH(C_1-C_6 烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$NH$(CH_2)_{1-5}$C(=O)NH_2、-$(CH_2)_{0-2}$N(C_1-C_6烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丙基)、-$(CH_2)_{0-2}$NH$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丙基)、-$(CH_2)_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的丁內酯-2-基)、-$(CH_2)_{0-2}$NH$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的丁內酯-2-基)、-$(CH_2)_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫-4-噻哌喃基)、-$(CH_2)_{0-2}$NH$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的喔唑基)、-$(CH_2)_{0-2}$NH$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫-4-噻哌喃基)、-CH(CH_3)NH$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)、-CH(CH_3)N(C_1-C_6 烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)、-$(CH_2)_{0-2}$N(C_1-C_6烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌咁基),和-$(CH_2)_{0-2}$NH$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌咁基)。

【請求項8】 如請求項1至7中任一項所述的化合物，其中 R^{2b} 選自-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的5-側氧基吡咯啶-2-基)、-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的哌啶基)、-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的四氫吖唉基)、-$(CH_2)_{0-2}$(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$(C_1-C_6鹵代烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$(C_1-C_6 羥烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丙基)、-$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的環丁基)、-$(CH_2)_{0-2}$C(=O)OH、-$(CH_2)_{0-2}$N(C_1-C_6烷基)CH_3；-$(CH_2)_{0-2}$NHCH_3、-$(CH_2)_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)$(CH_2)_{0-2}$C(=O)O(C_1-C_6 烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$NH$(CH_2)_{0-2}$C(=O)O(C_1-C_6 烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)$(CH_2)_{0-2}$C(=O)OH、-$(CH_2)_{0-2}$NH$(CH_2)_{0-2}$C(=O)OH、-$(CH_2)_{0-2}$N(C_1-C_6 烷基)$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 5-側氧基吡咯啶-2-基)、-$(CH_2)_{0-2}$NH$(CH_2)_{0-2}$(可選擇經取代的 5-側氧基吡咯啶-2-基)、-$(CH_2)_{0-2}$C(=O)N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$C(=O)NH(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$C(=O)NH_2、-$(CH_2)_{0-2}$CH(OC_1-C_6 烷基)CH_2F、-$(CH_2)_{0-2}$CH(OH)CH_2F、和-$(CH_2)_{0-2}$C(=O)O(C_1-C_6烷基)。

【請求項9】 如請求項 1 至 8 中任一項所述的化合物，其中 R^{2a} 選自：







和

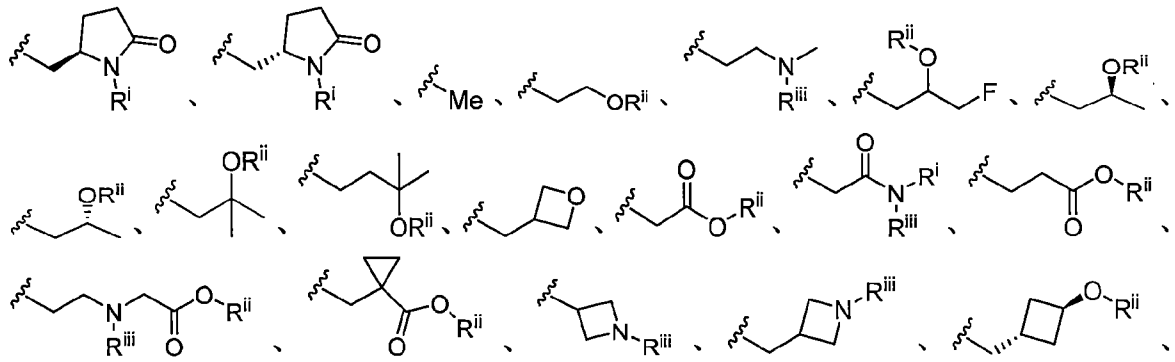
其中 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、和 R^f 中的每一個獨立地選自 H、C_1-C_3 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵代烷基、C_1-C_3 鹵代烷氧基、和-C(=O)C_1-C_3 烷基；並且

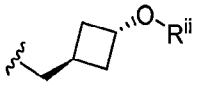
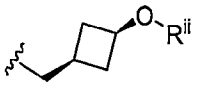
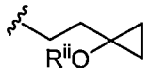
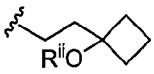
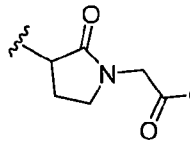
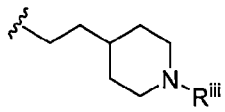
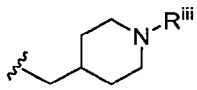
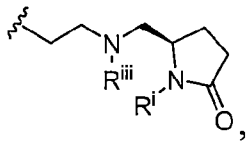
R^g 選自可選擇經取代的 C_2-C_6 雜芳基和可選擇經取代的苯基。

【請求項10】如請求項 1 至 9 中任一項所述的化合物，其中 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e 和 R^f 中的至少一個選自甲基、異丙基、和-C(=O)CH_3。

【請求項11】如請求項 1 至 10 中任一項所述的化合物，其中 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、和 R^f，若存在的話，其中的至少一個是 H。

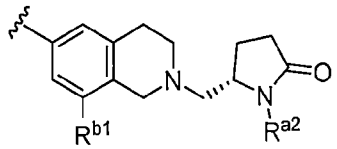
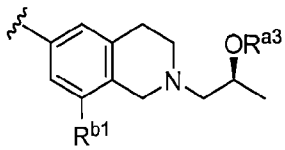
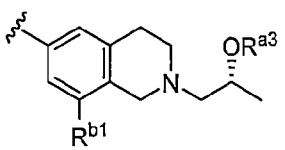
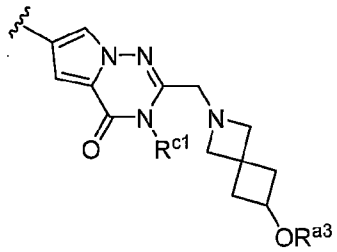
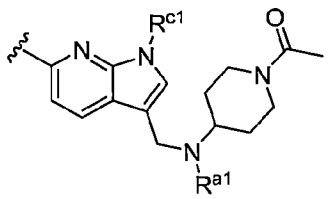
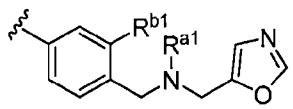
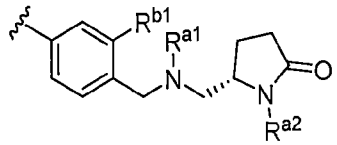
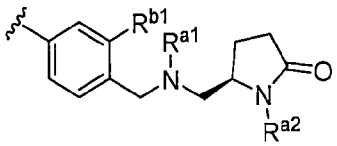
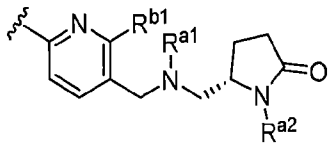
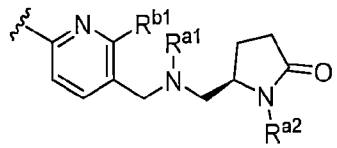
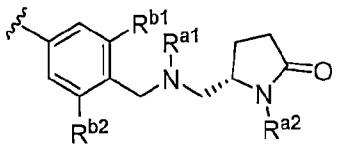
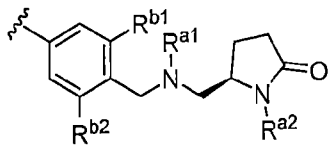
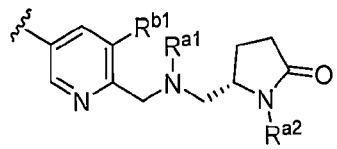
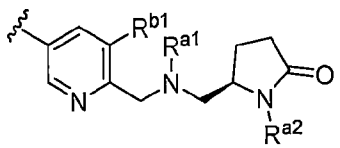
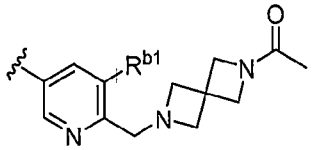
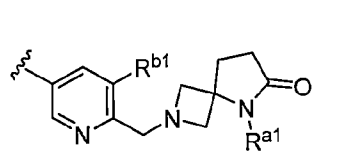
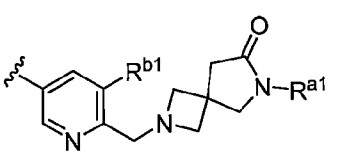
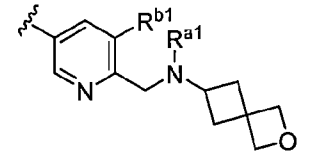
【請求項12】如請求項 1 至 11 中任一項所述的化合物，其中 R^{2b} 選自：

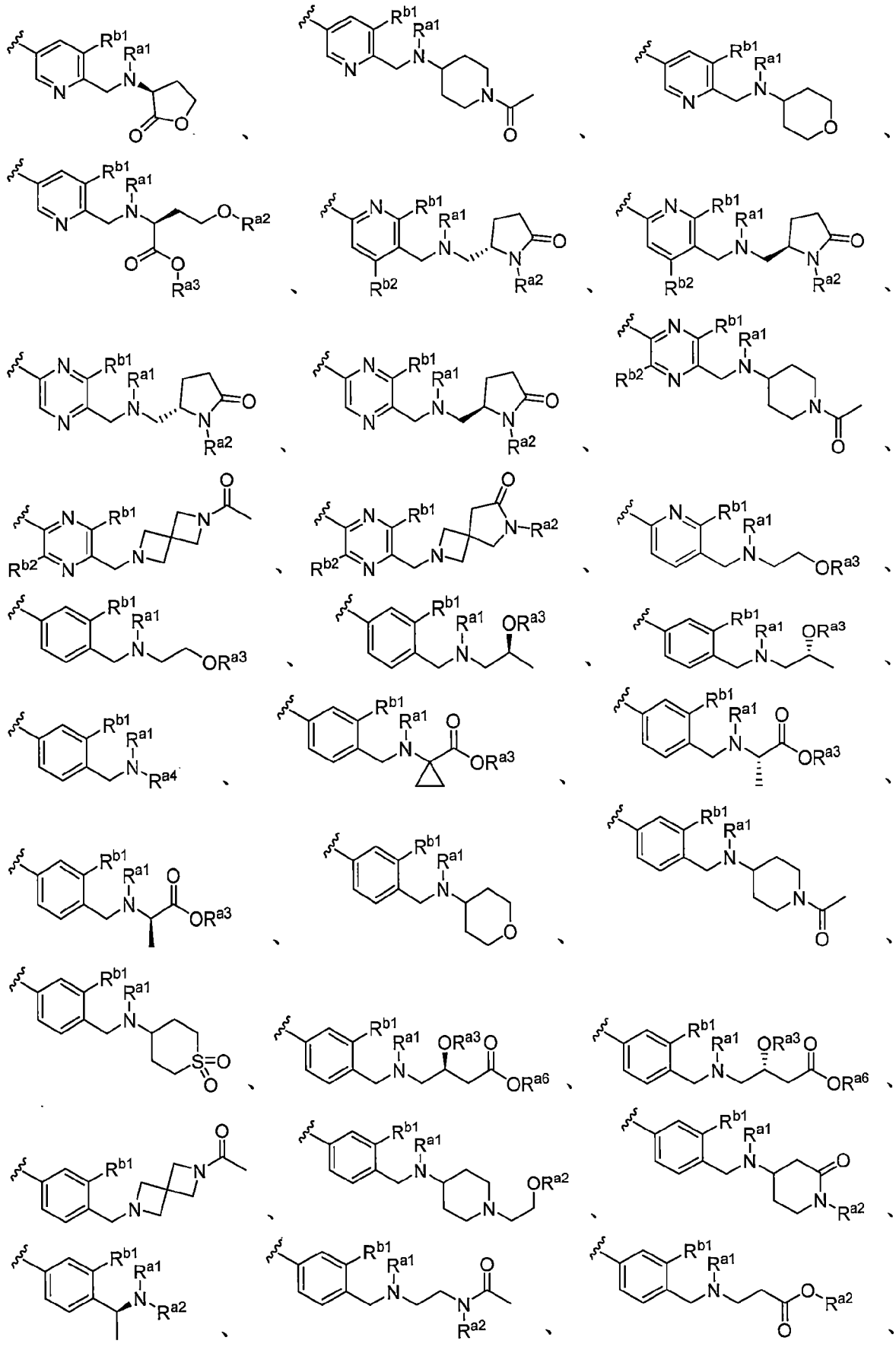


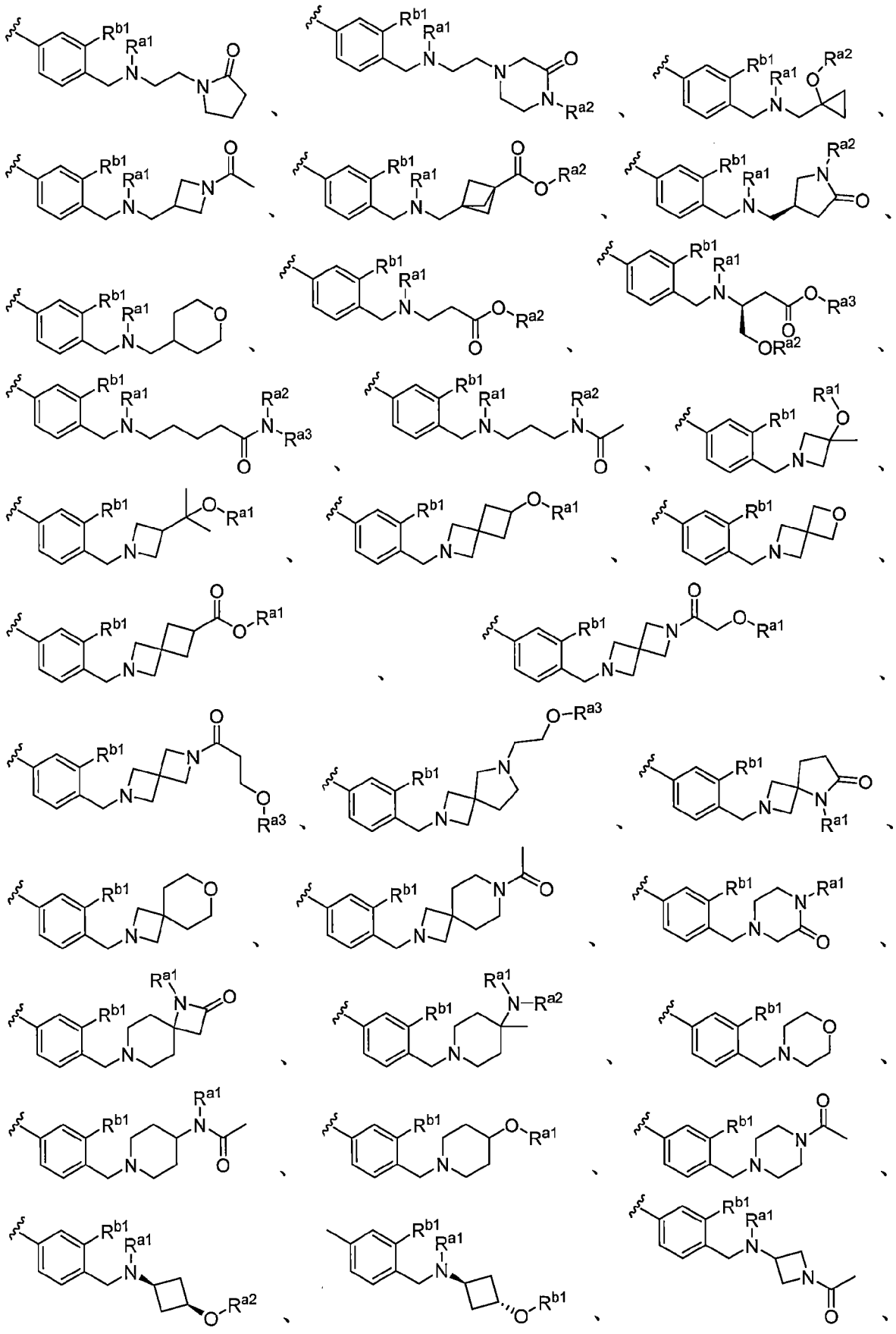
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、和 
，

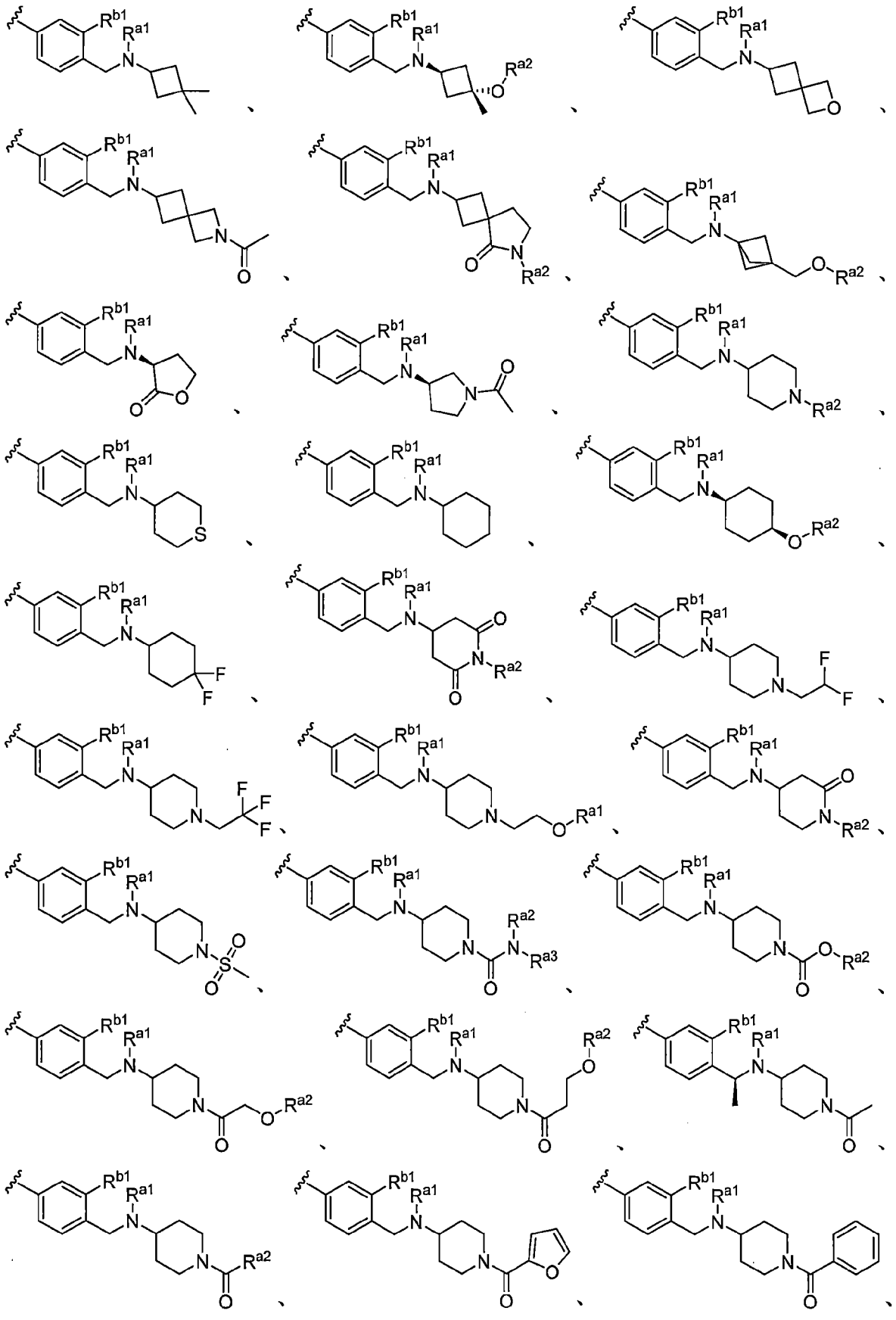
其中 R^{i}、R^{ii}、和 R^{iii} 中的每一個獨立地選自 H、C_1-C_3 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵代烷基、C_1-C_3 鹵代烷氧基、和-C(=O)C_1-C_3 烷基。

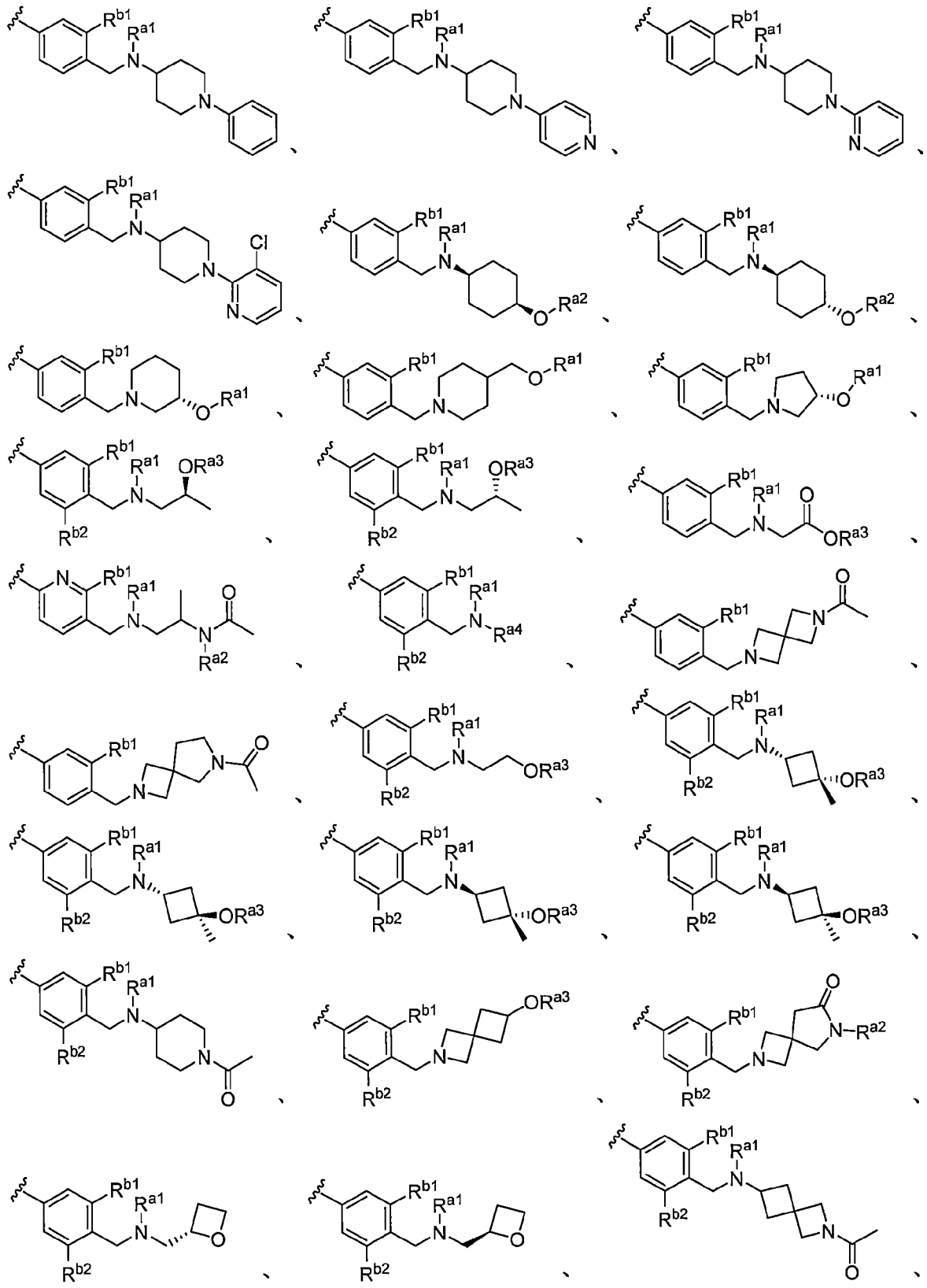
【請求項13】如請求項 1 至 12 中任一項所述的化合物，其中 R^{1c} 和 R^{1d} 獨立地選自：

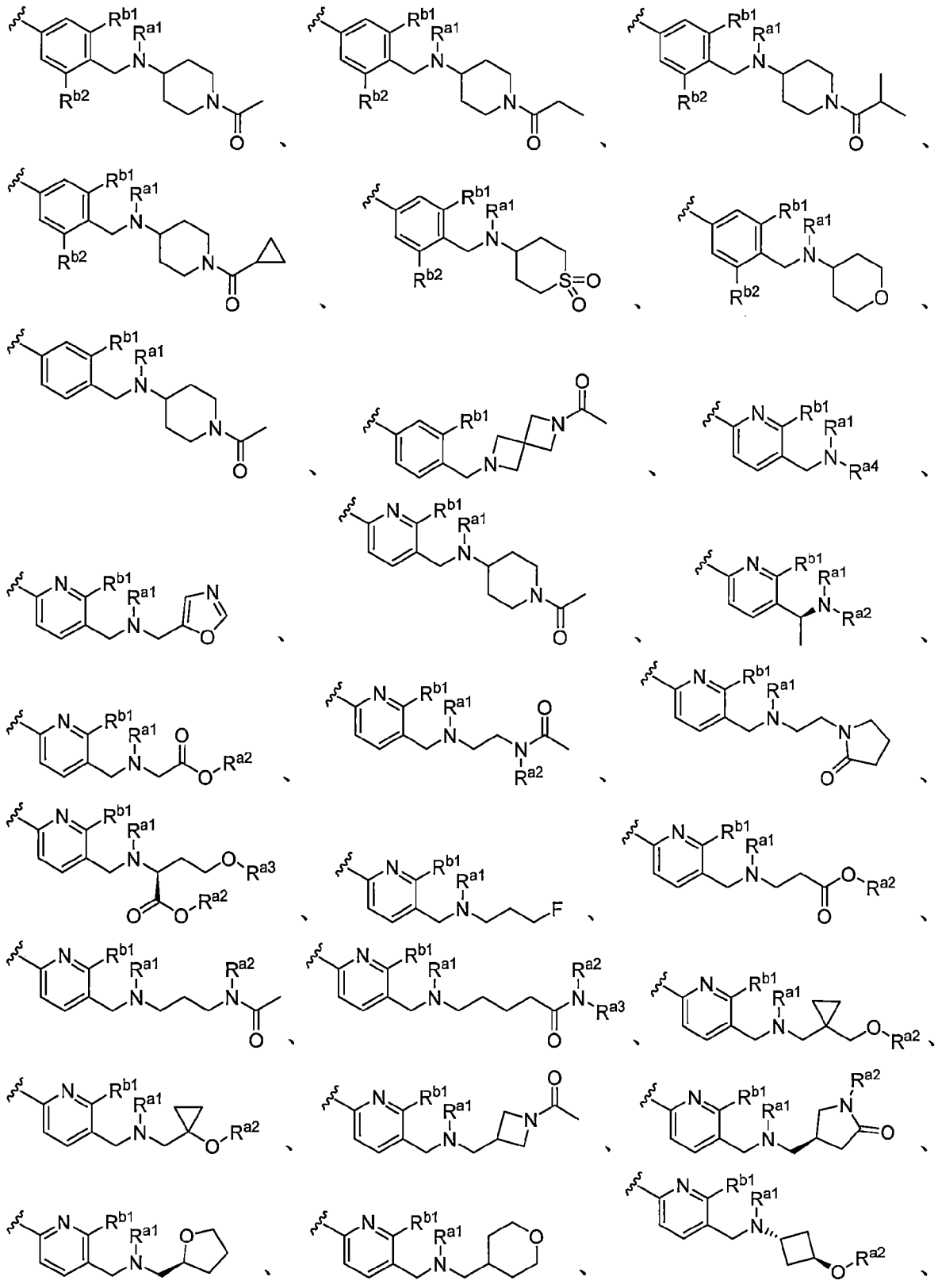

、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、
、
、
、

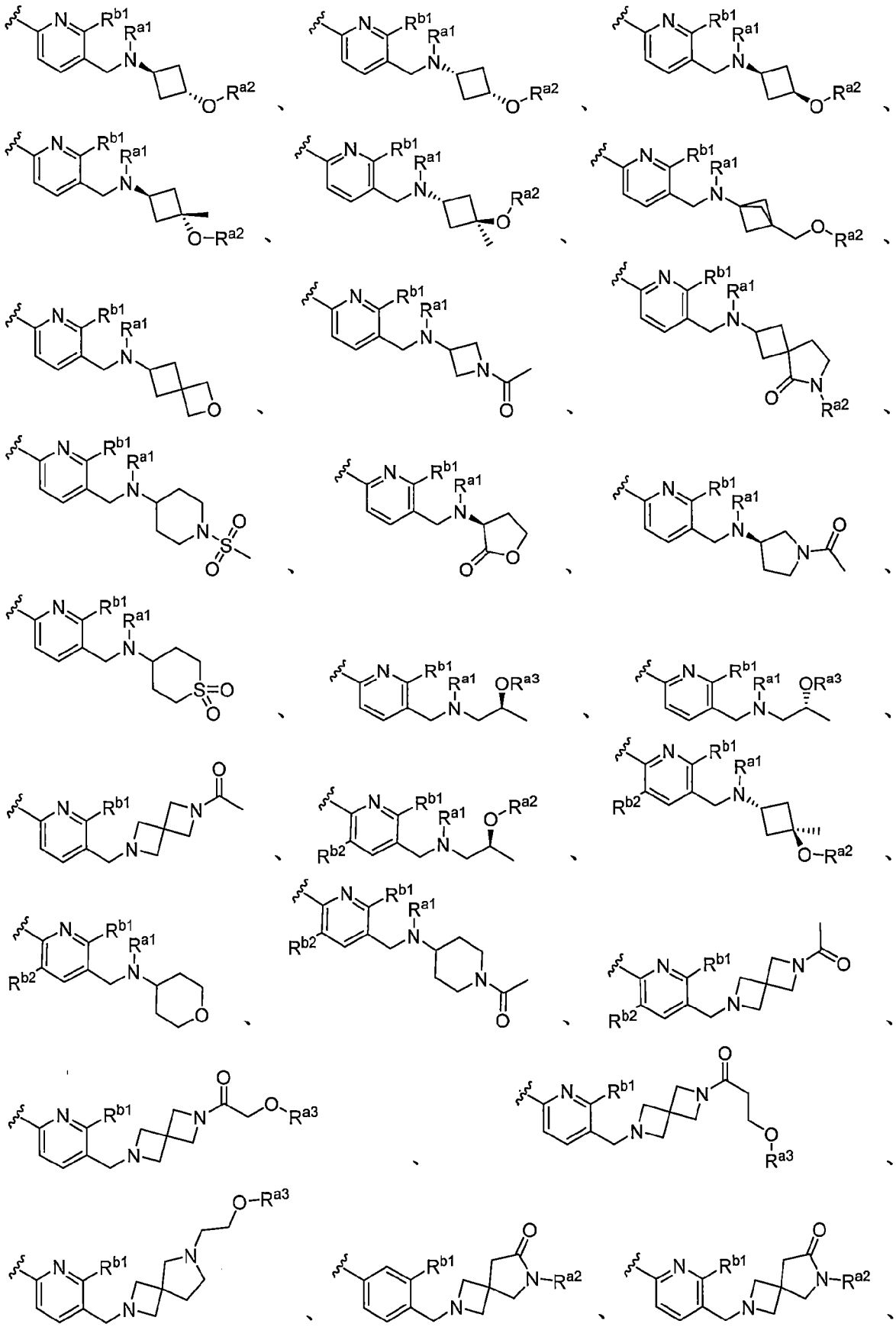


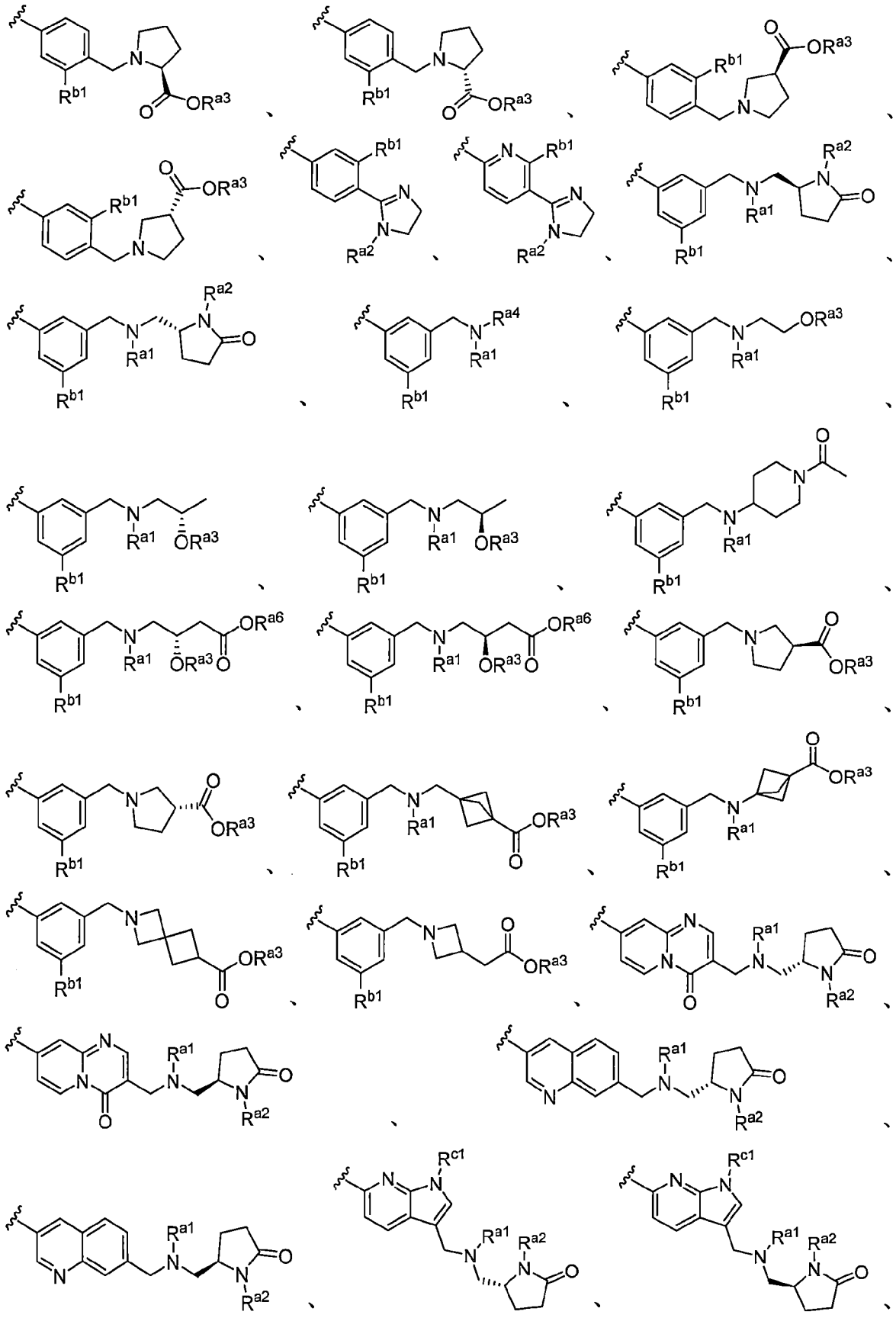


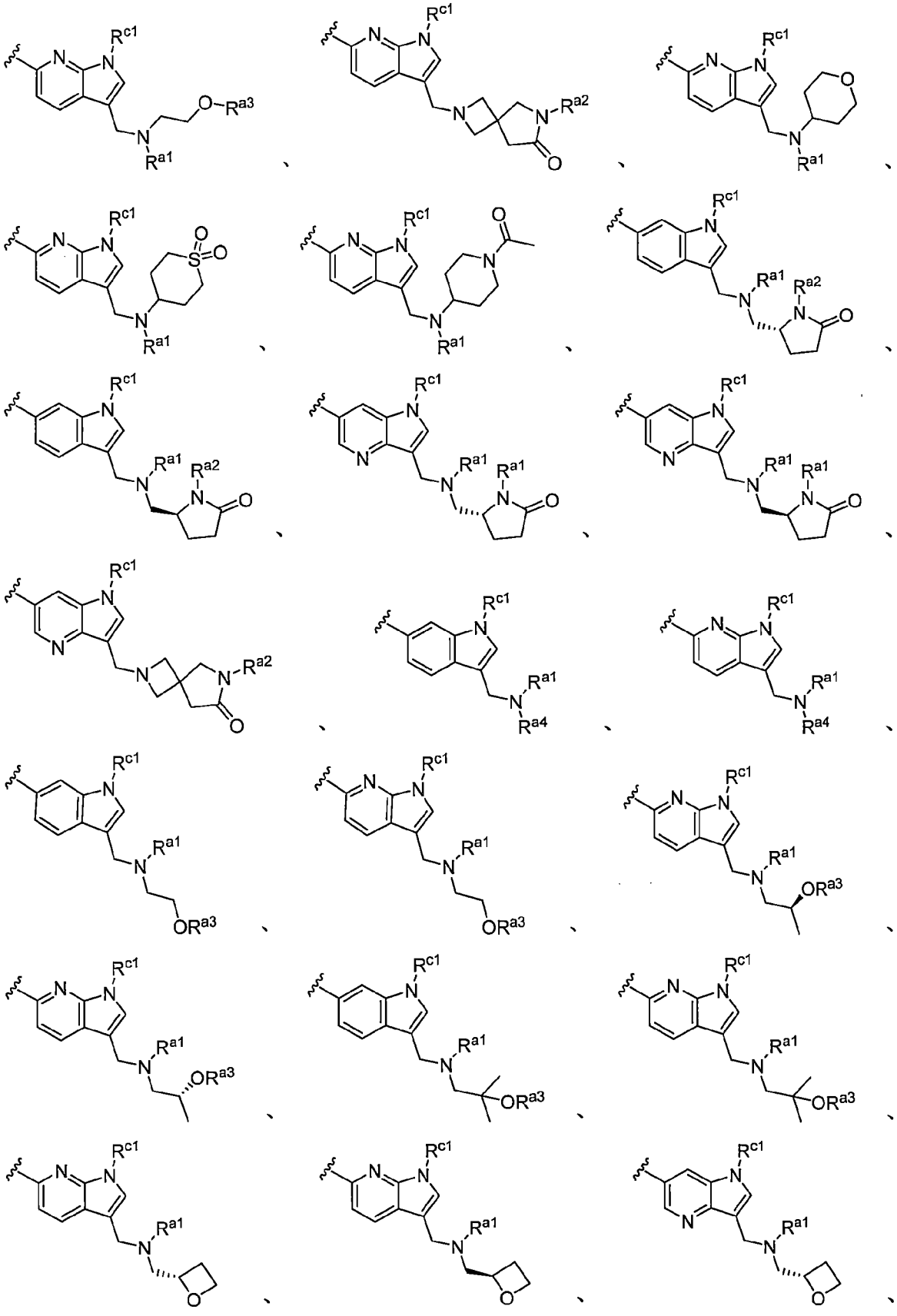


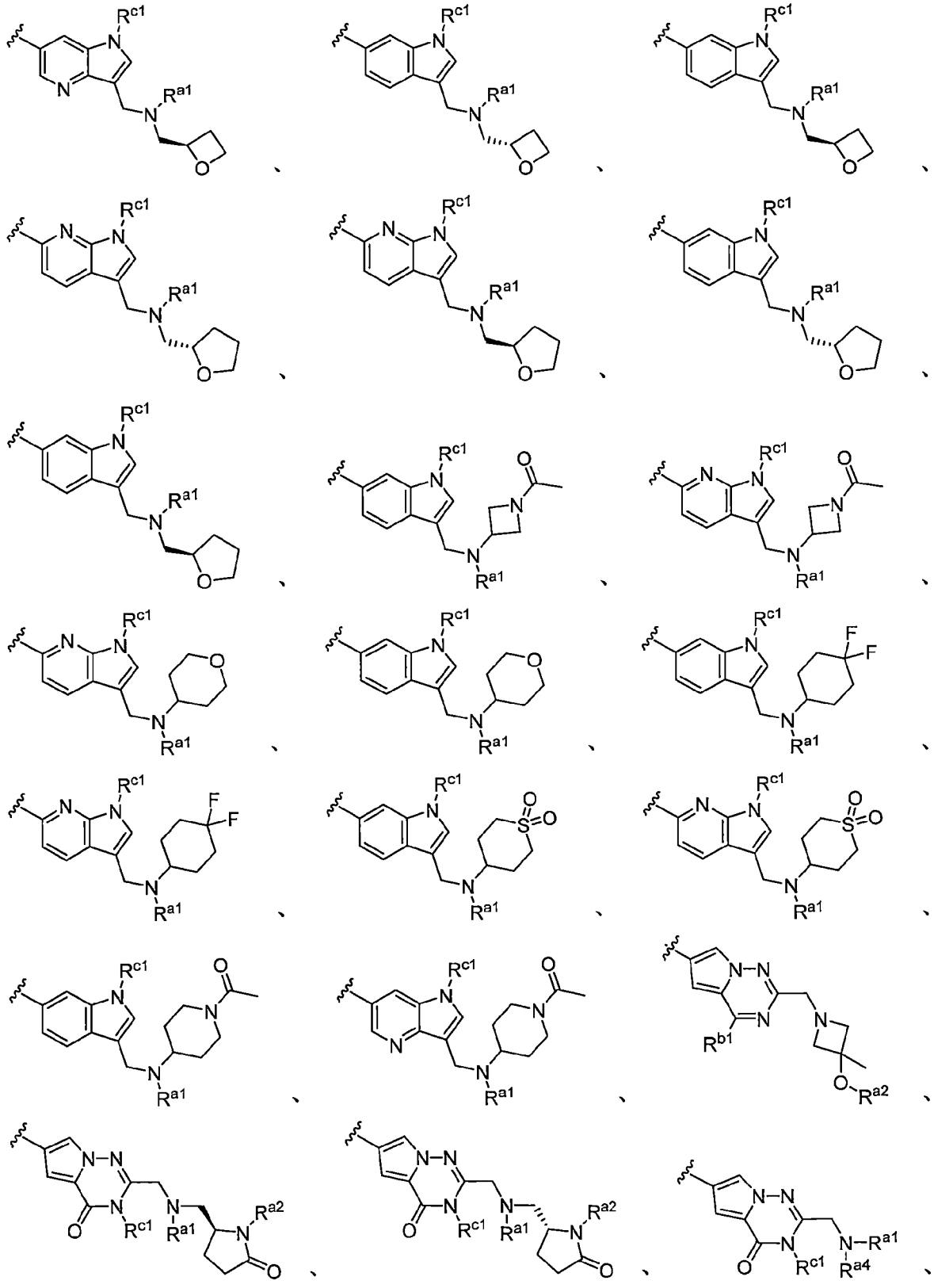


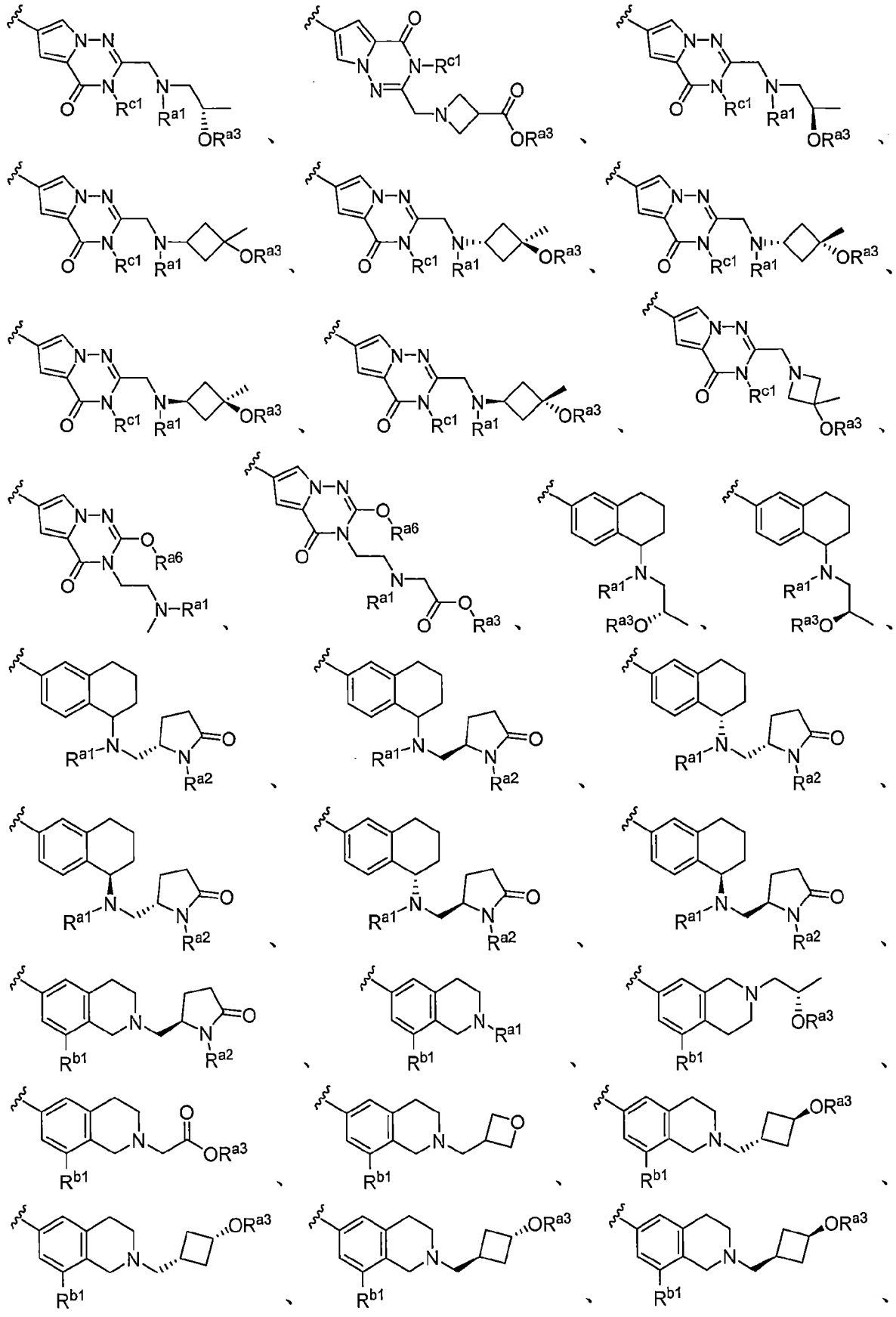


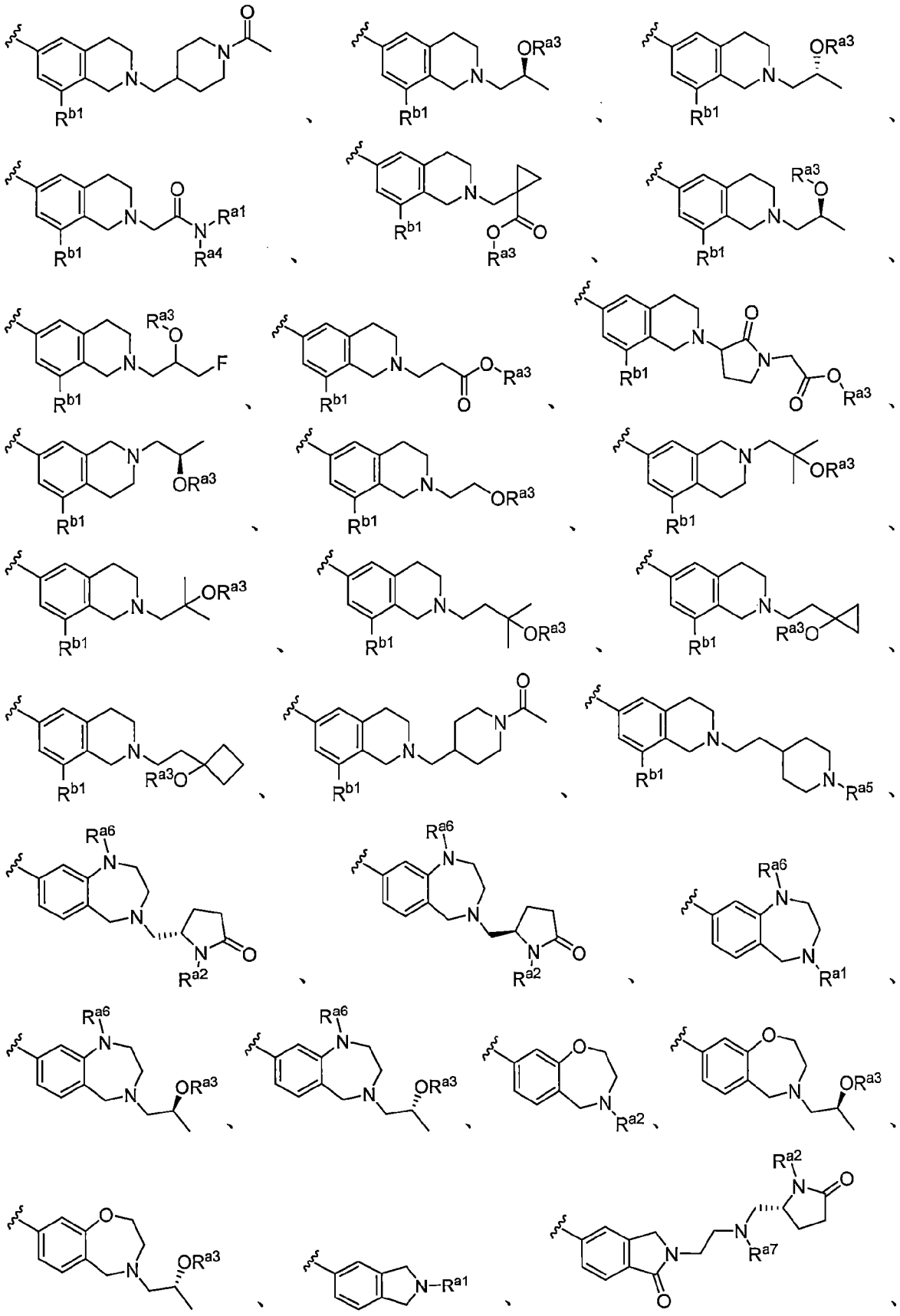


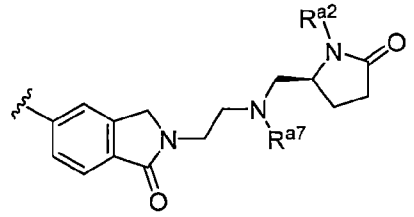
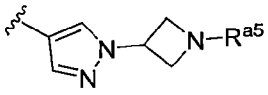
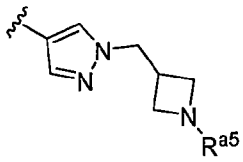
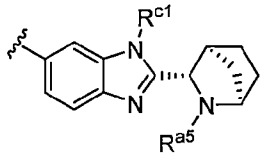
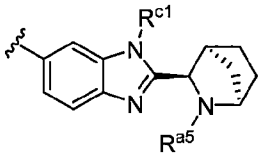
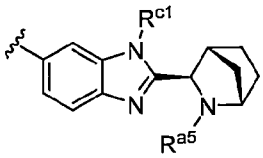
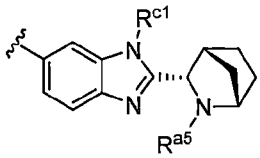
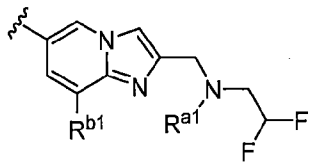
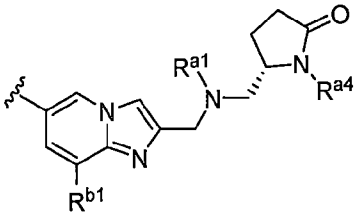
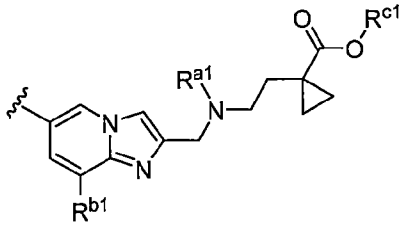
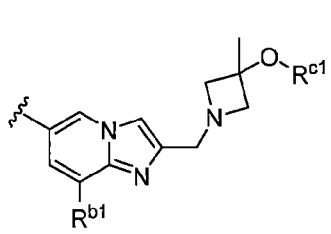
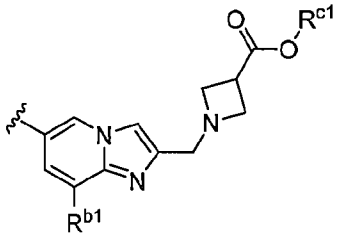
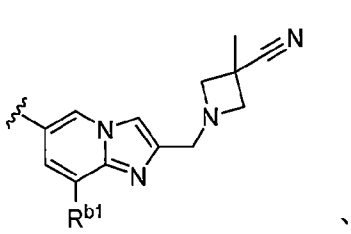
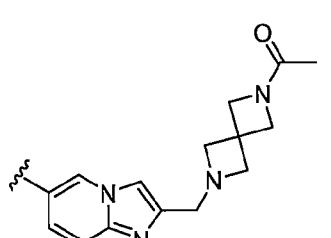
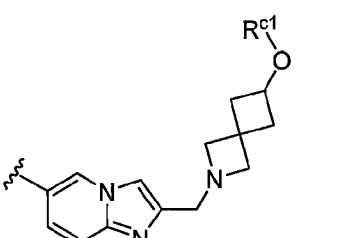
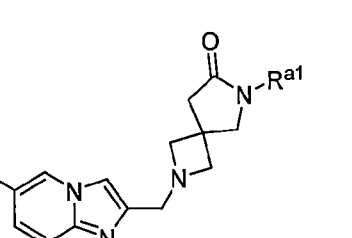
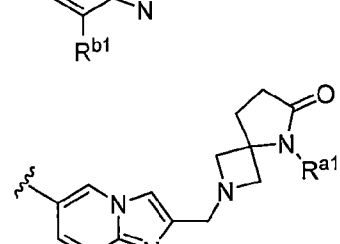
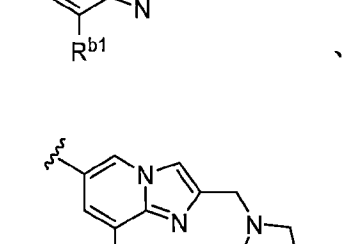
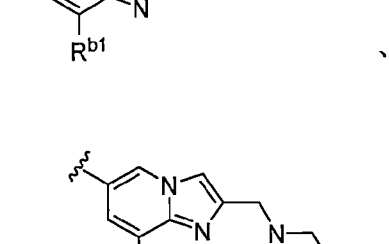
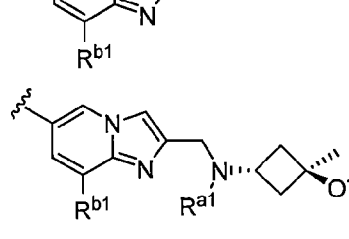
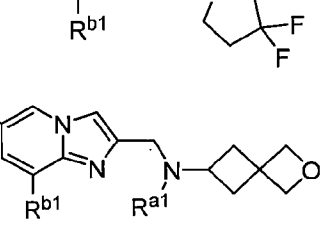
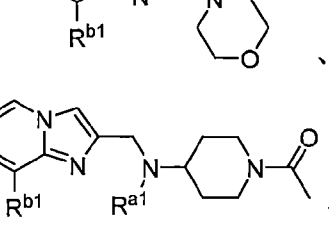
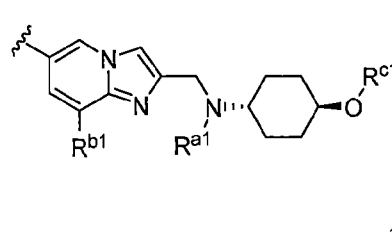
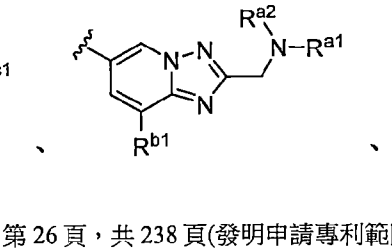
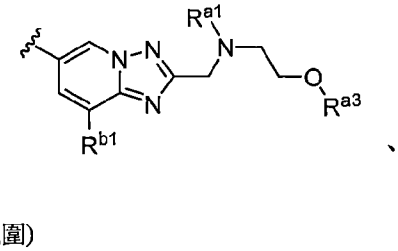








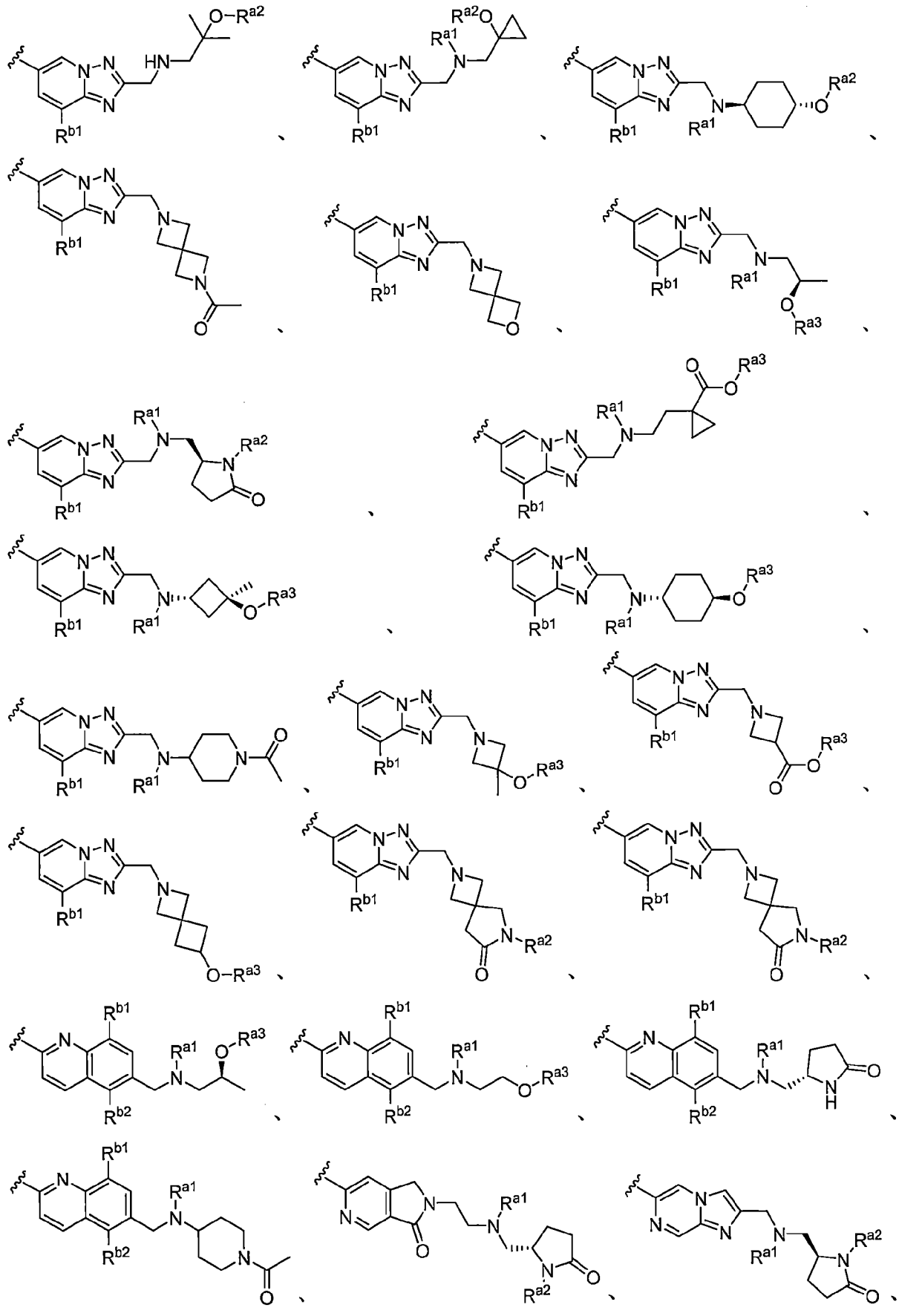


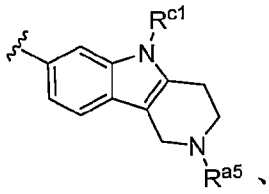
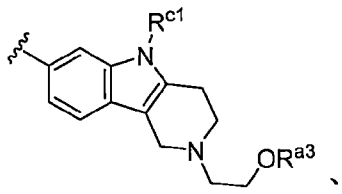
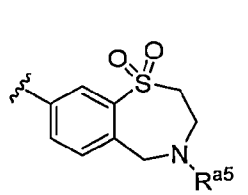

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



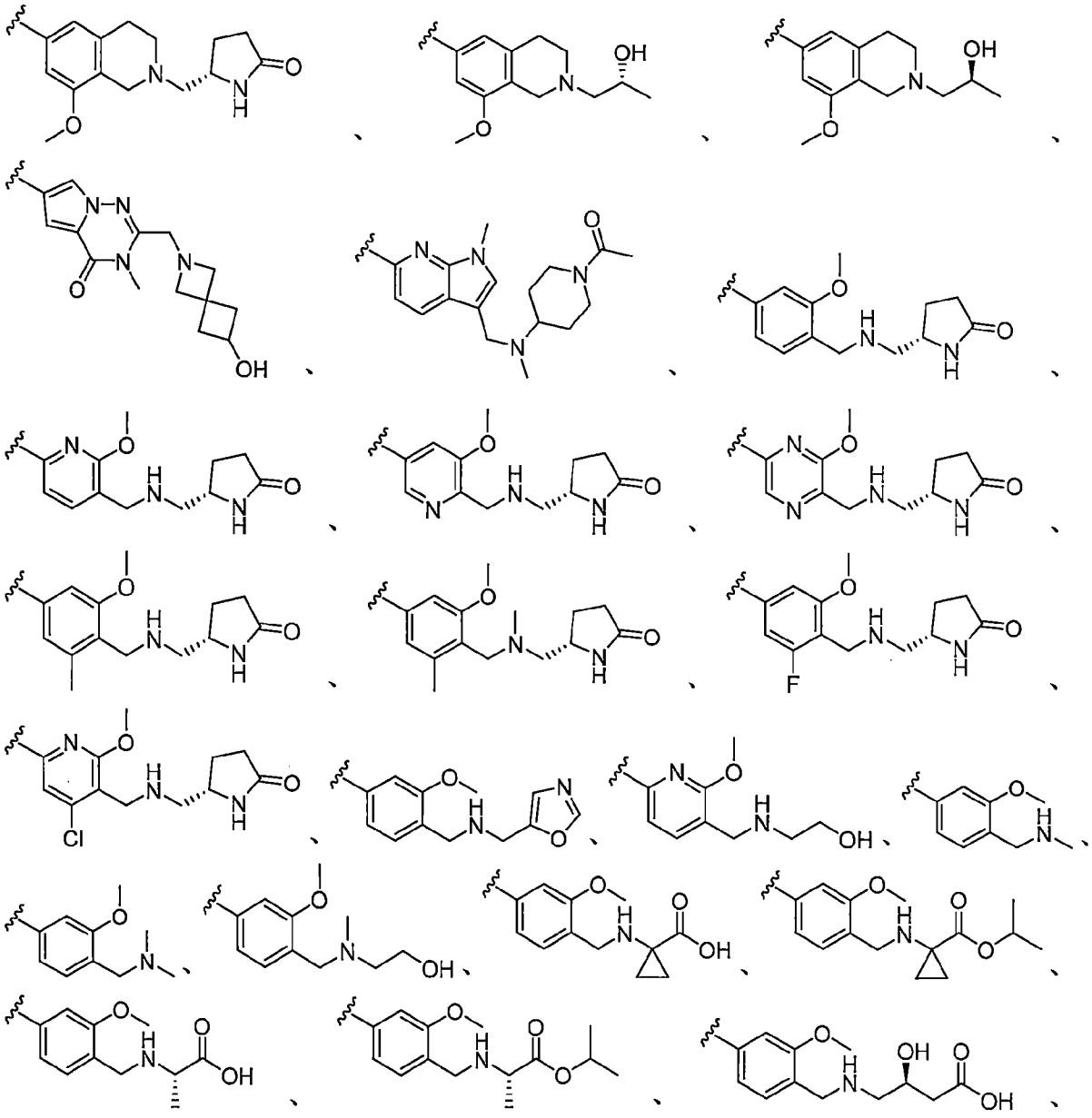
 、  、  、

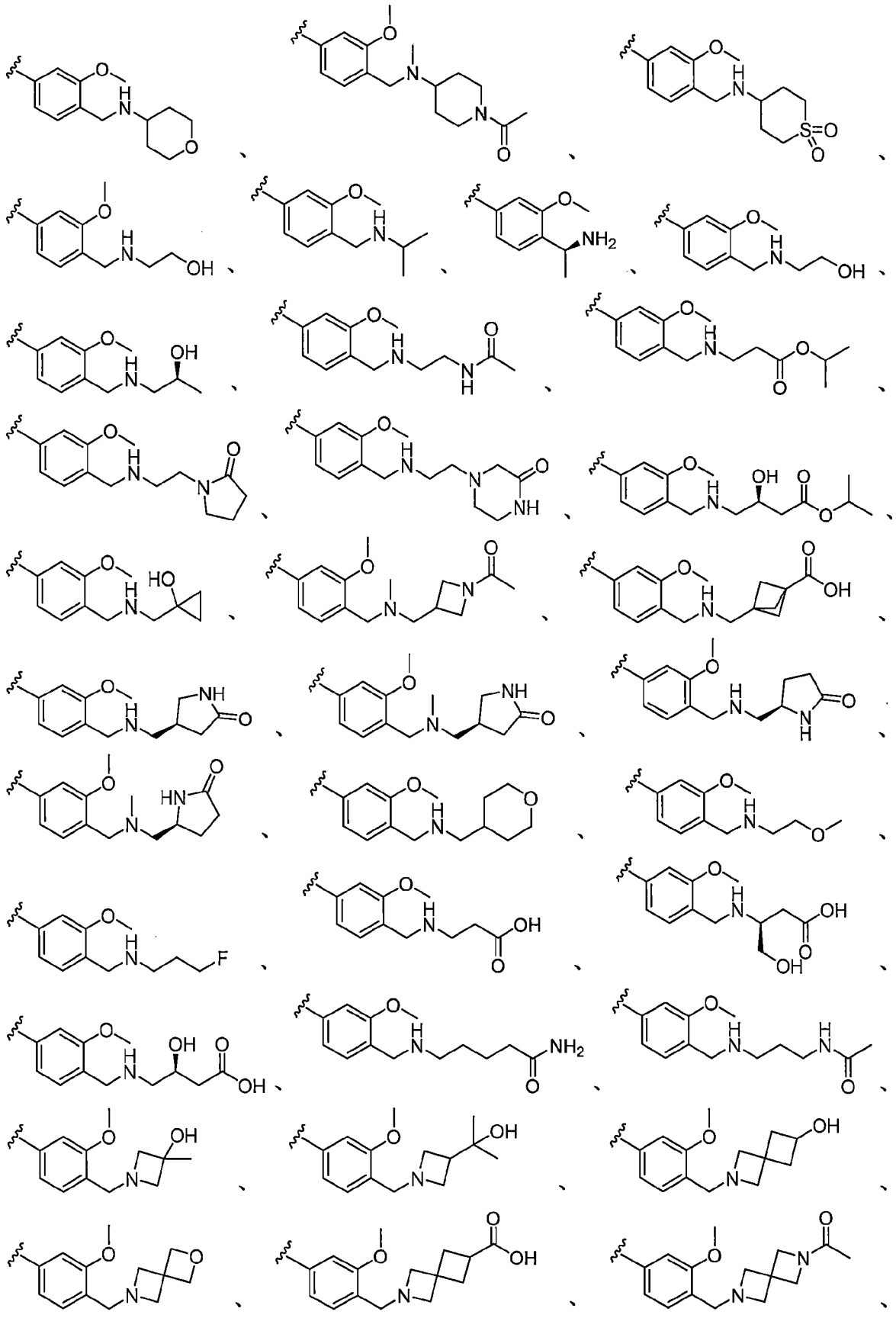
鹵代烷氧基；

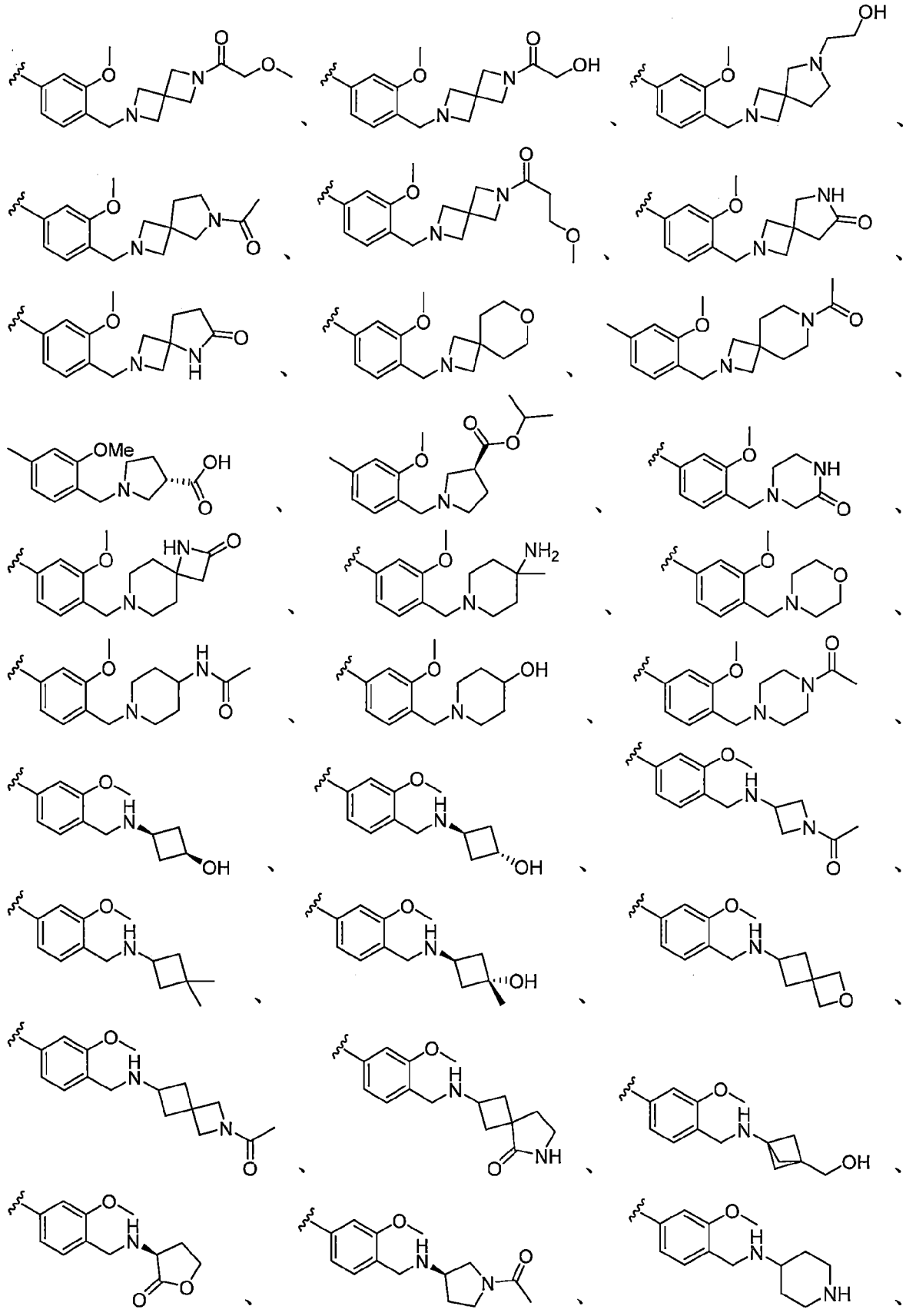
R^{b1} 和 R^{b2} 中的每一個獨立地選自 H、C_1-C_3 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、氰基、鹵素、C_1-C_3 鹵代烷基、和 C_1-C_3 鹵代烷氧基；並且

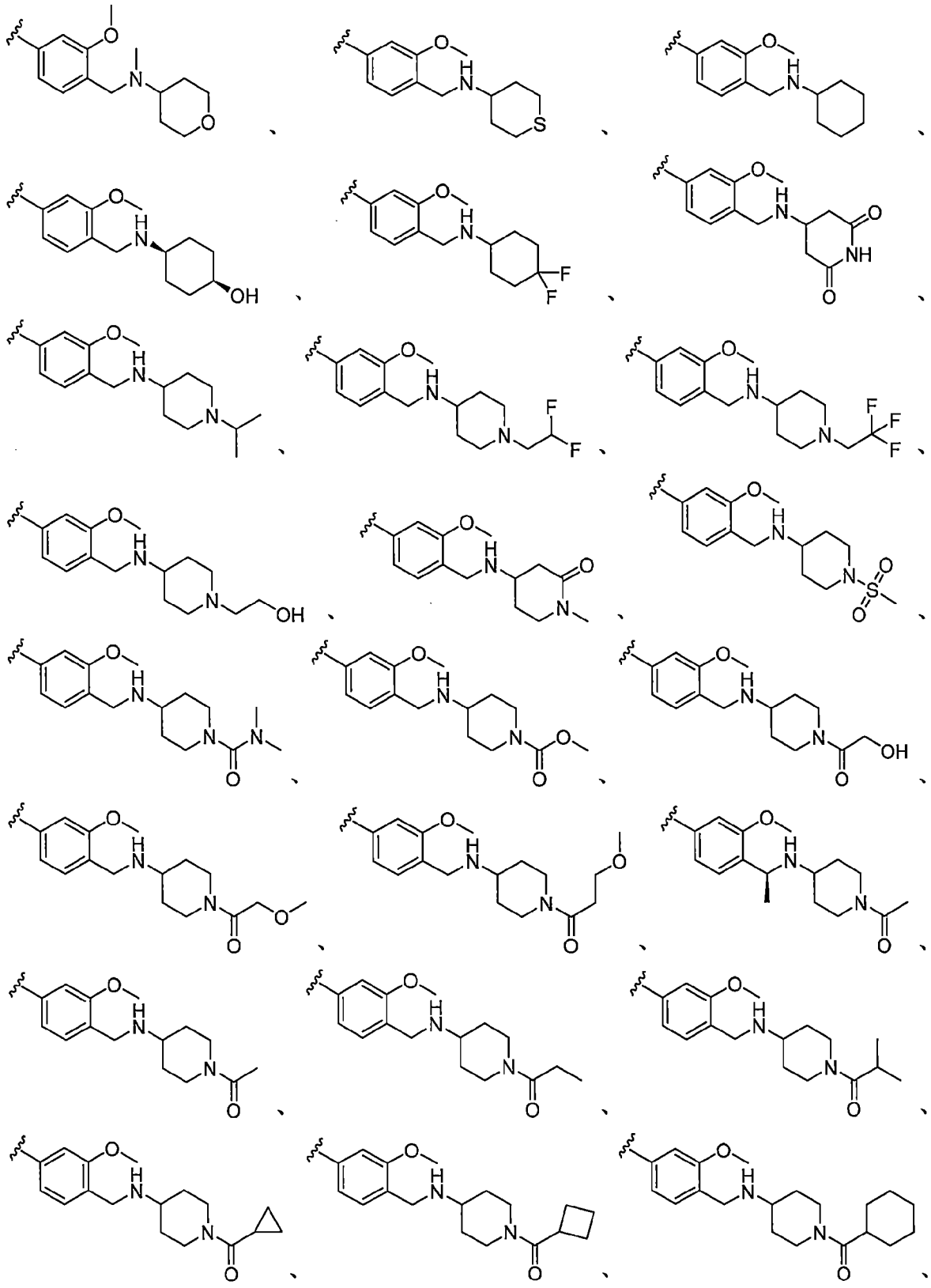
R^{1c} 選自 H、C_1-C_3 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵代烷基、C_1-C_3 鹵代烷氧基、和 C(=O)OH。

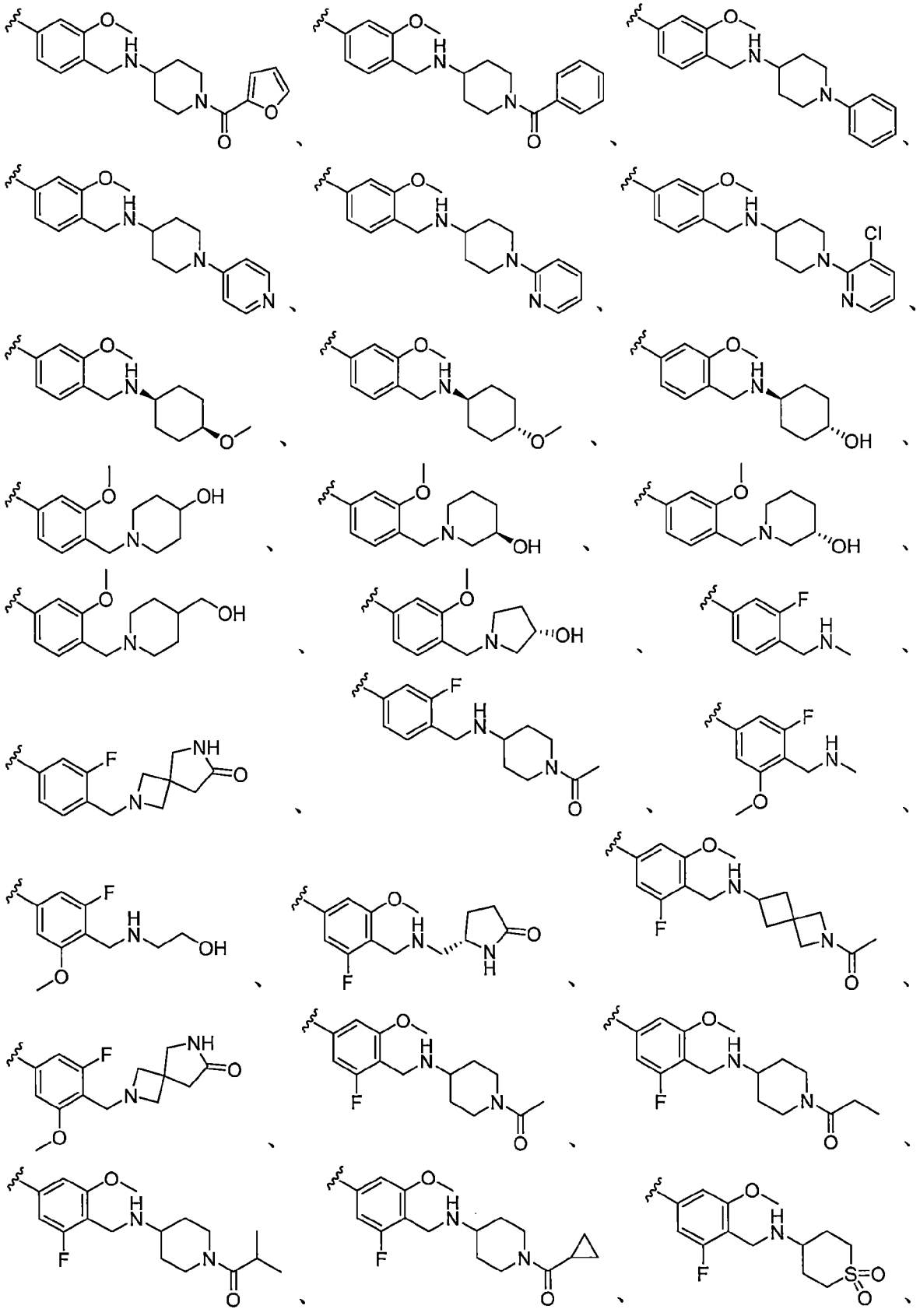
【請求項14】如請求項 1 至 13 中任一項所述的化合物，其中 R^{1c} 和 R^{1d} 獨立地選自：

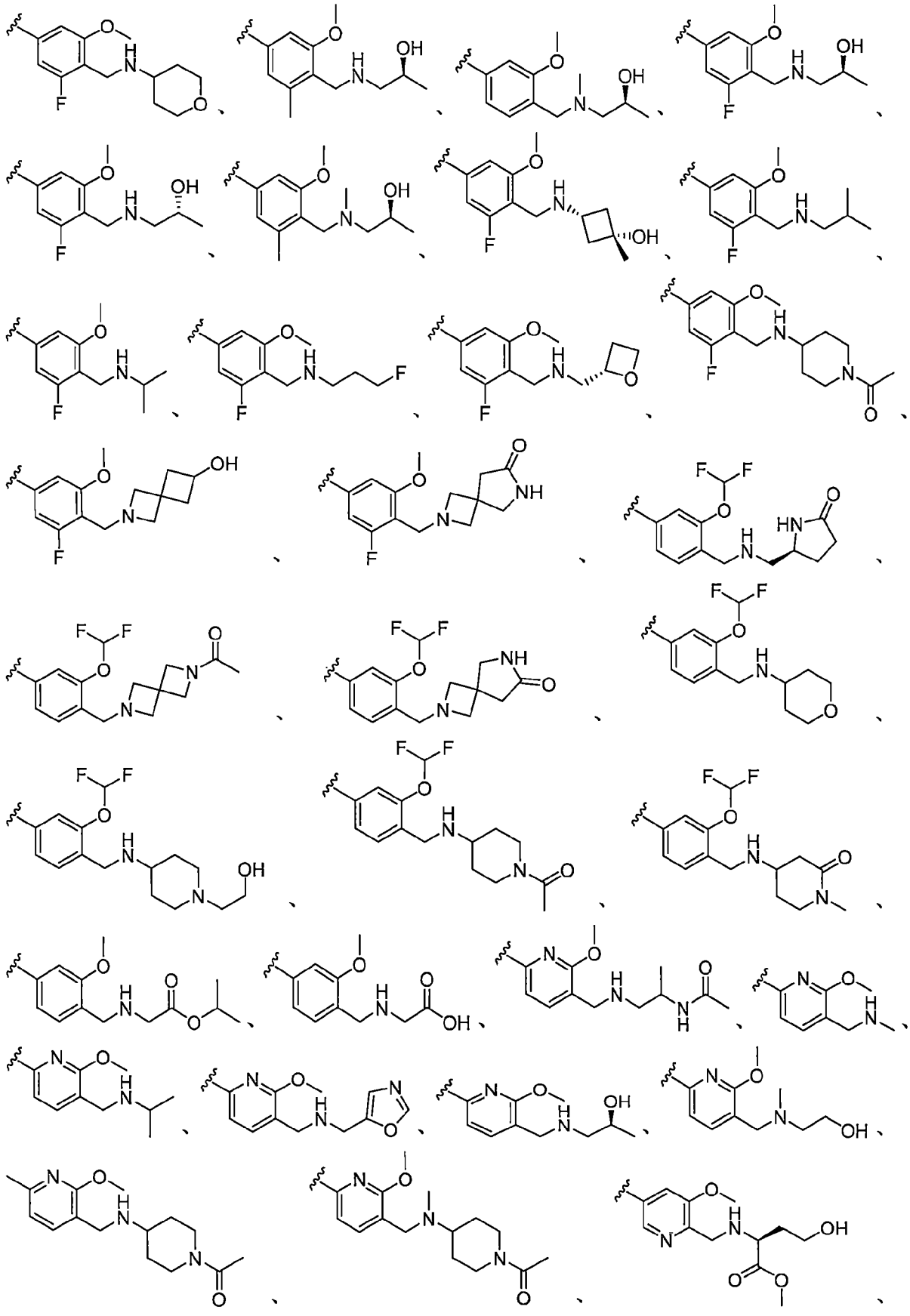


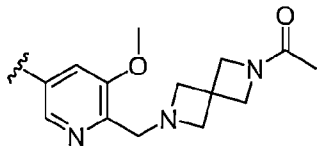
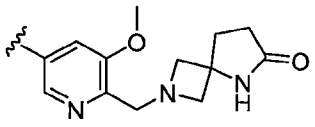
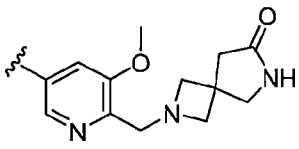
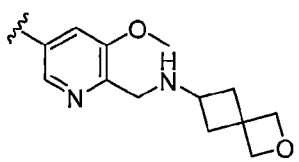
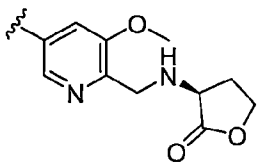
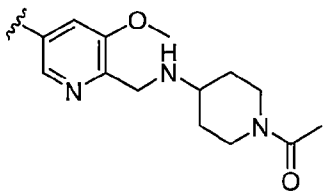
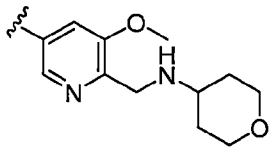
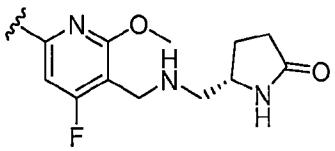
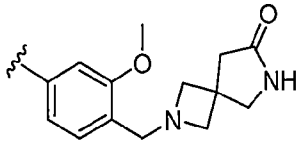
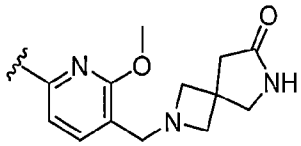
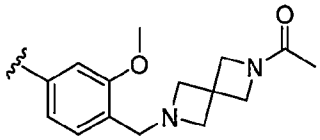
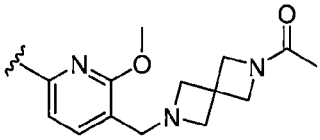
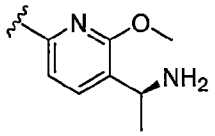
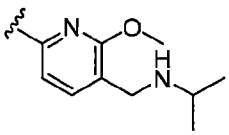
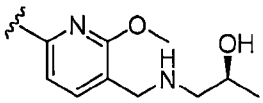
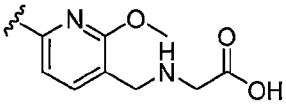
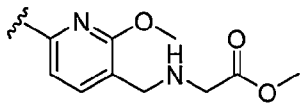
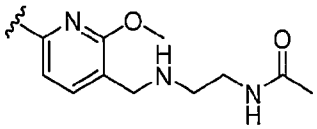
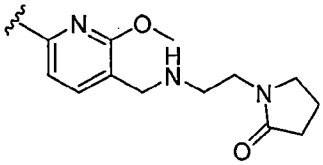
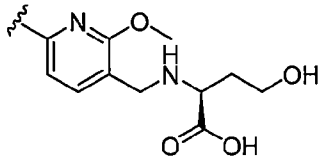
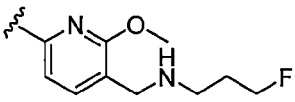
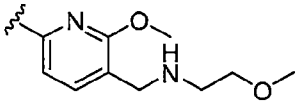
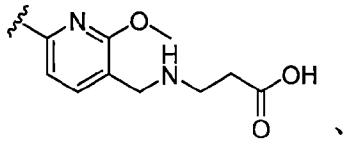
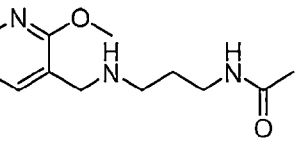
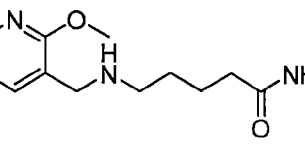
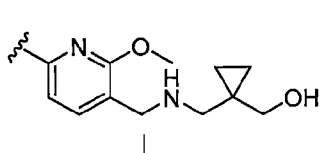
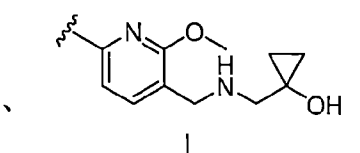
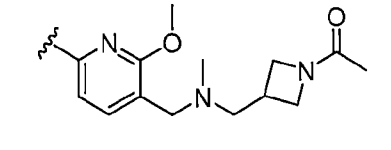
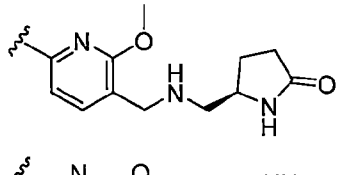
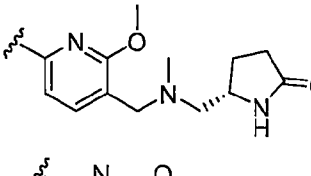
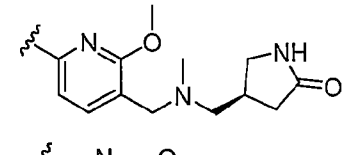
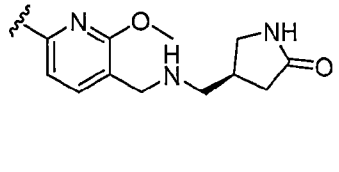
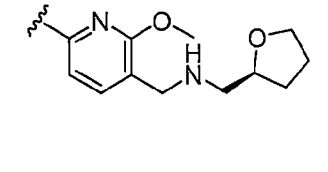
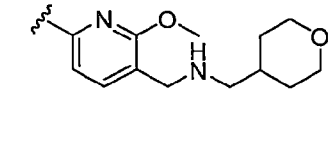


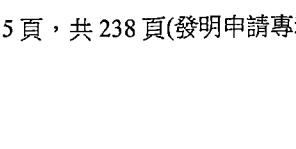




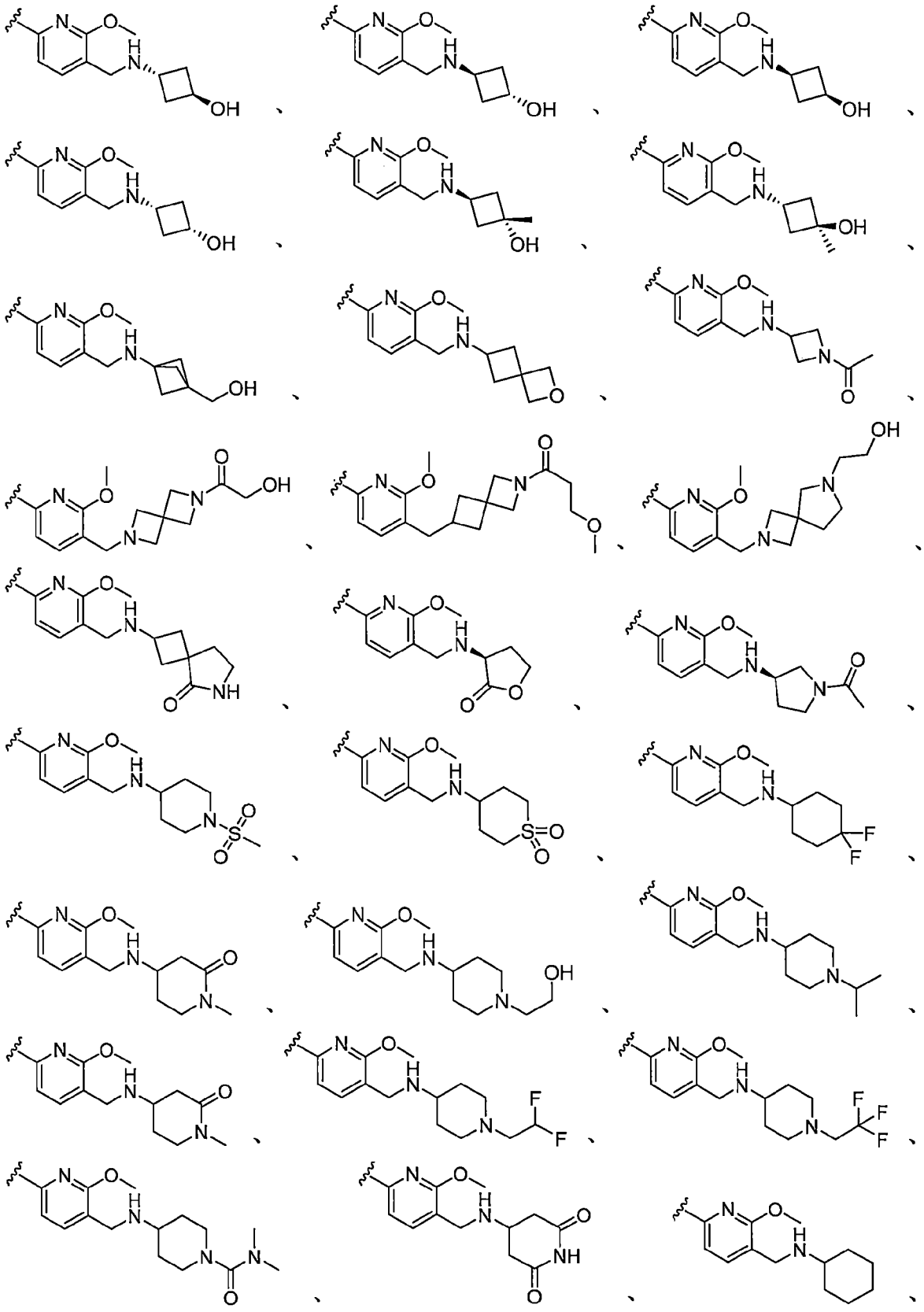


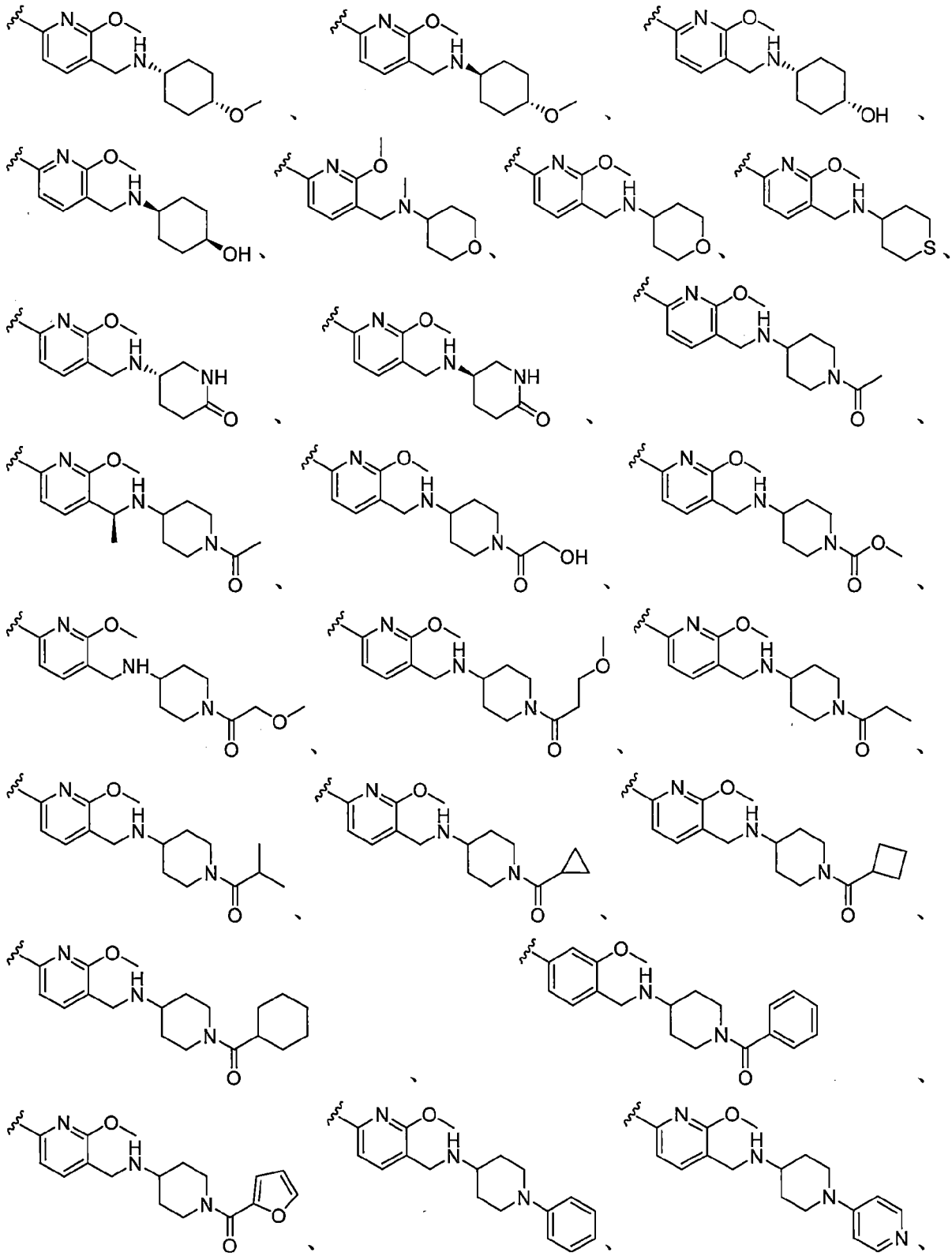


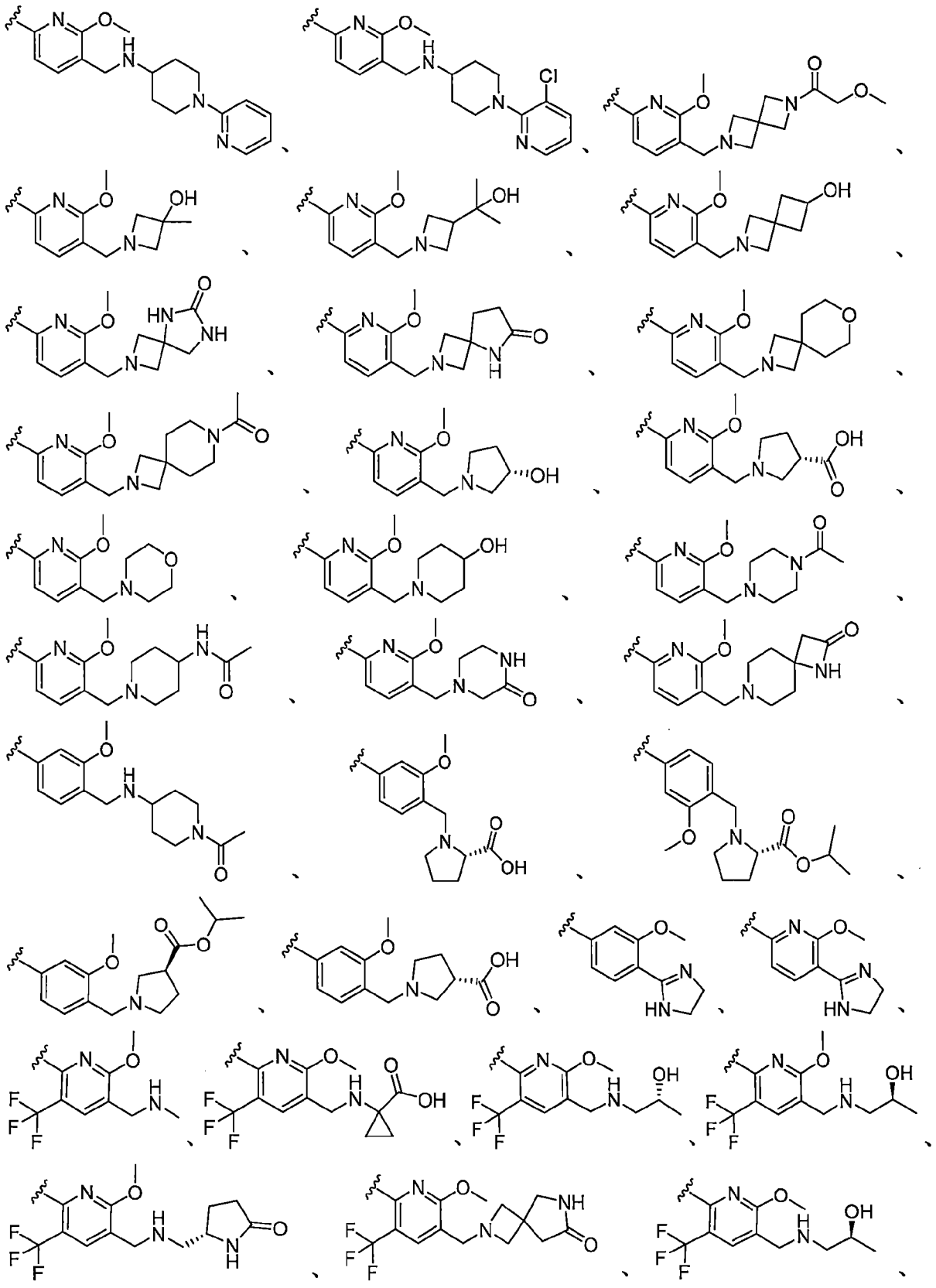

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

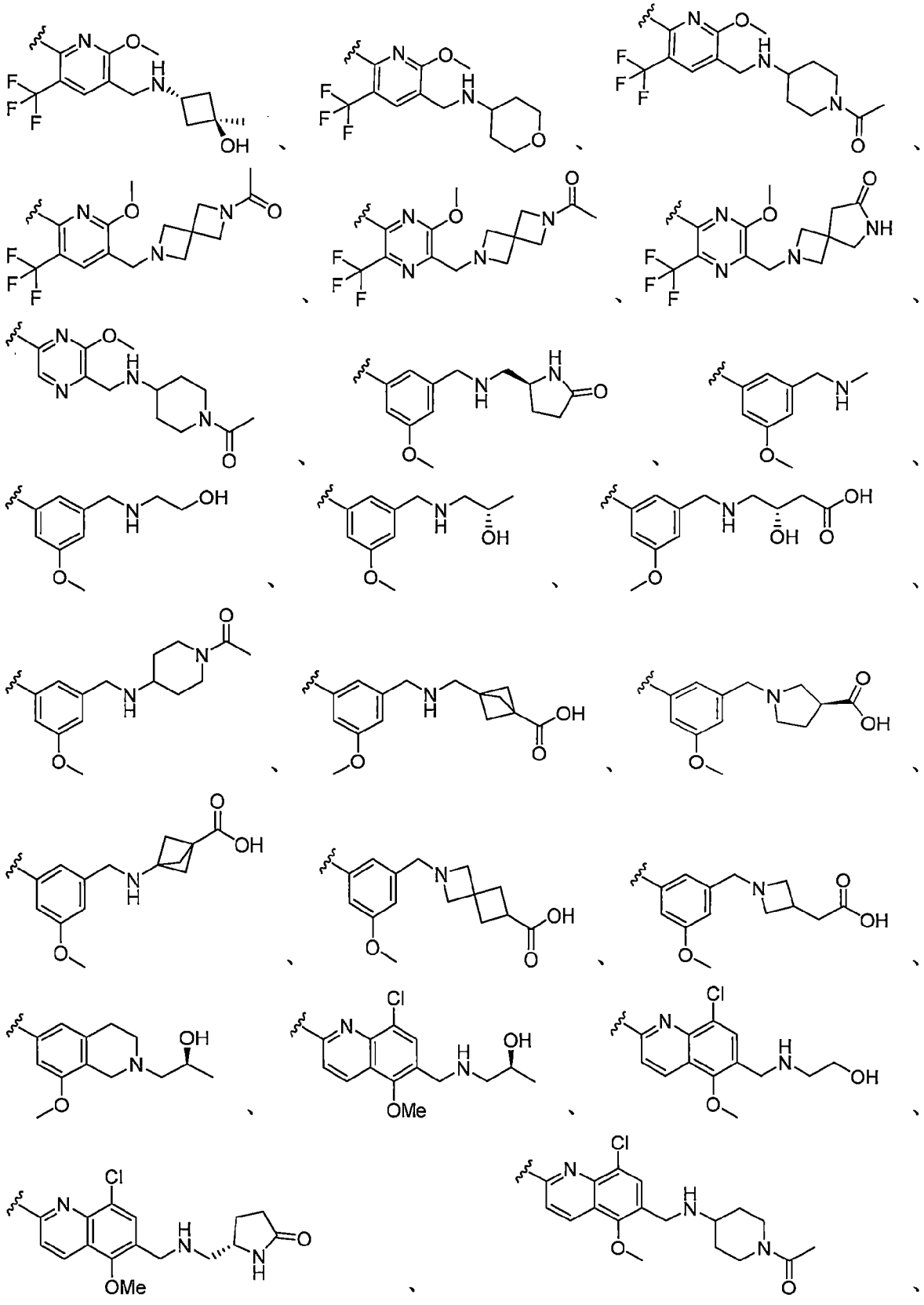
、

、

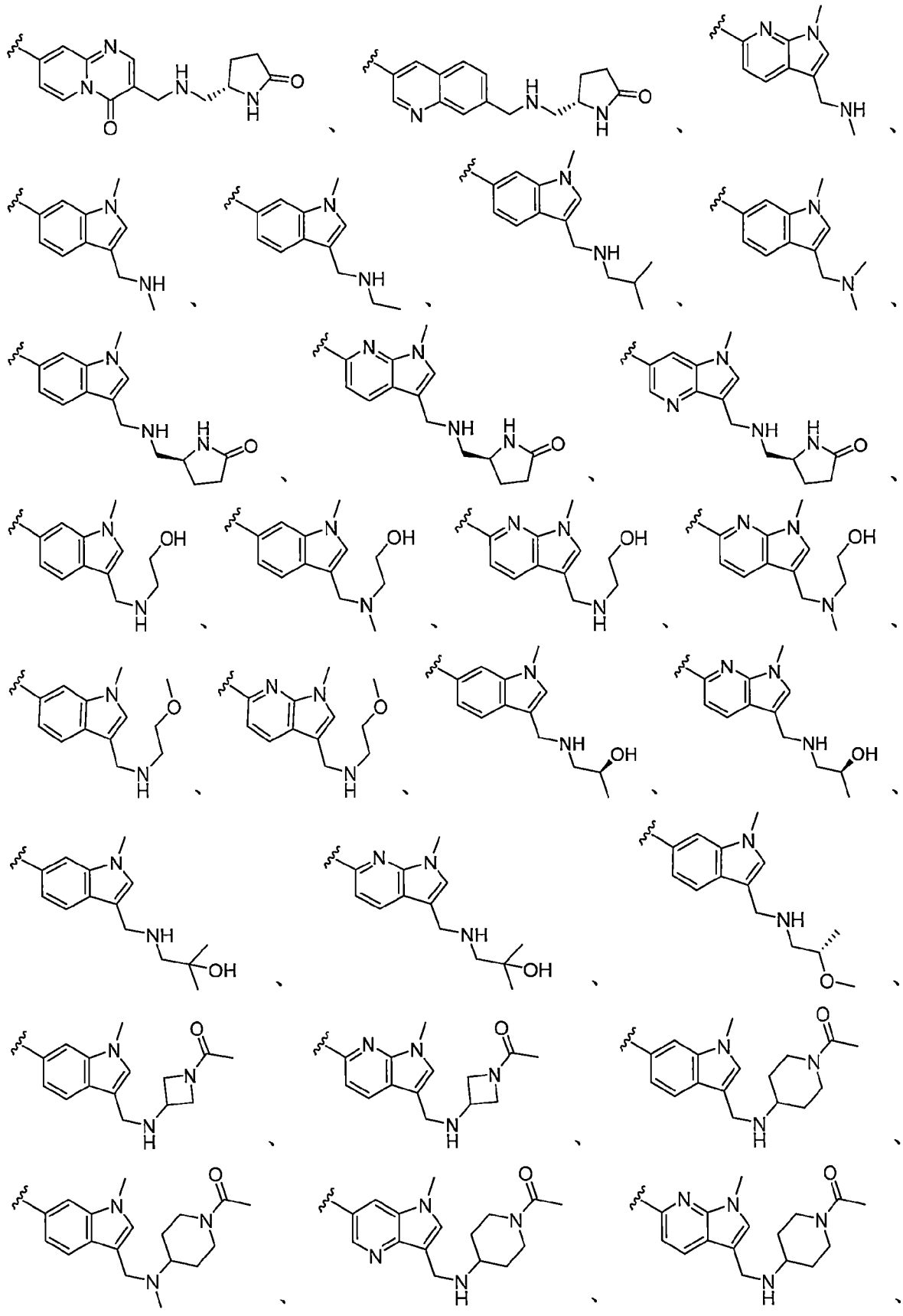
、

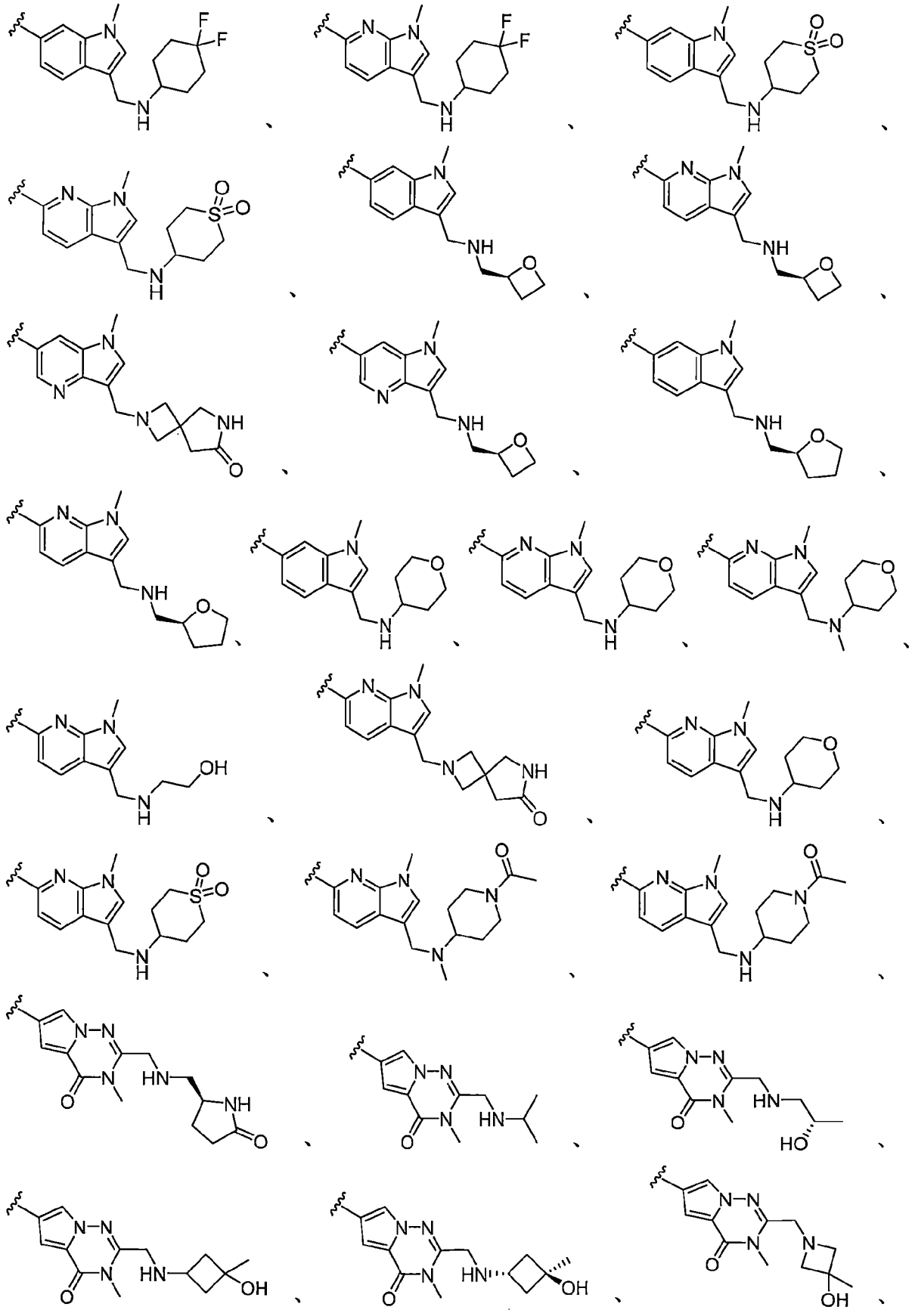


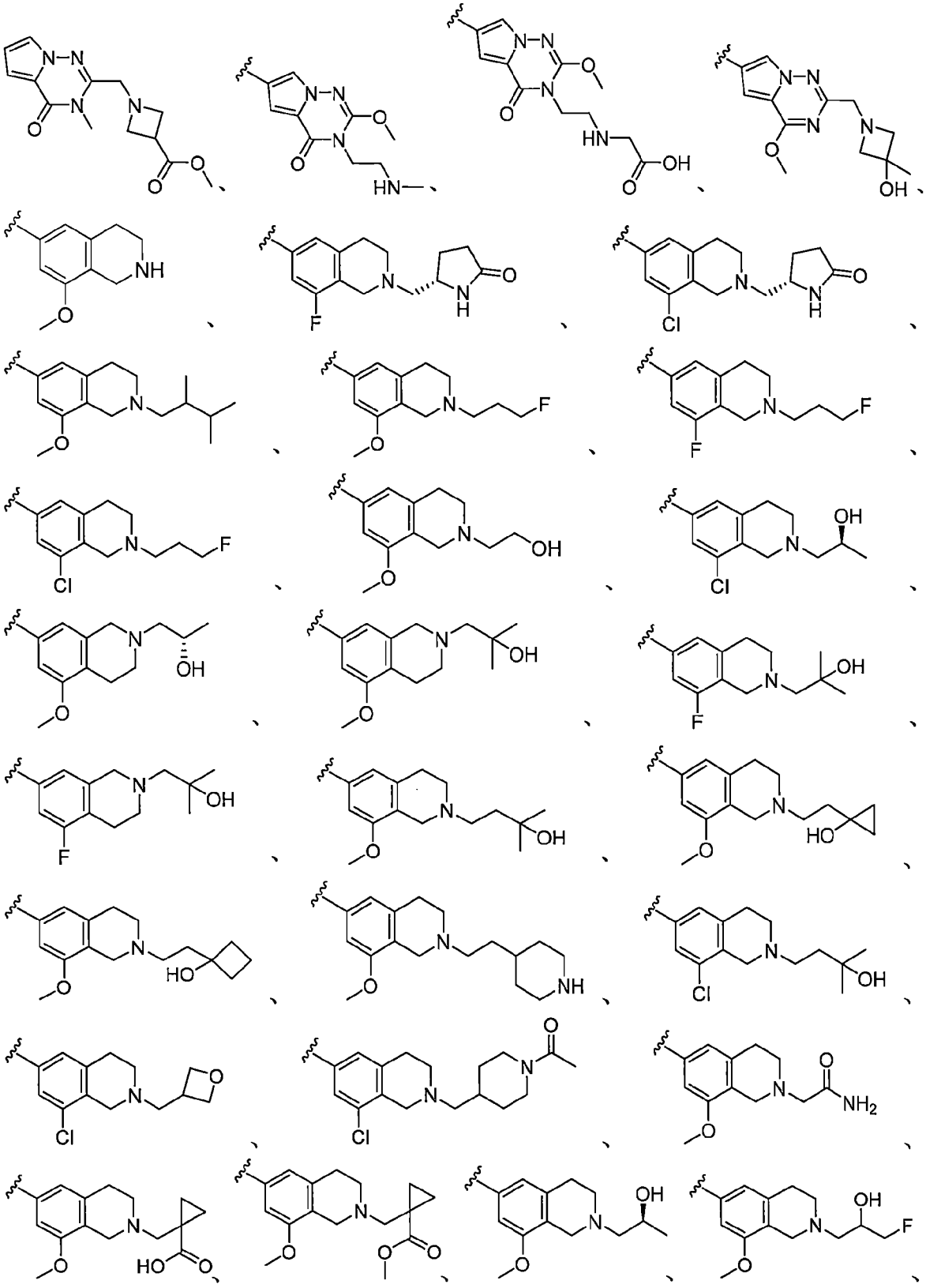


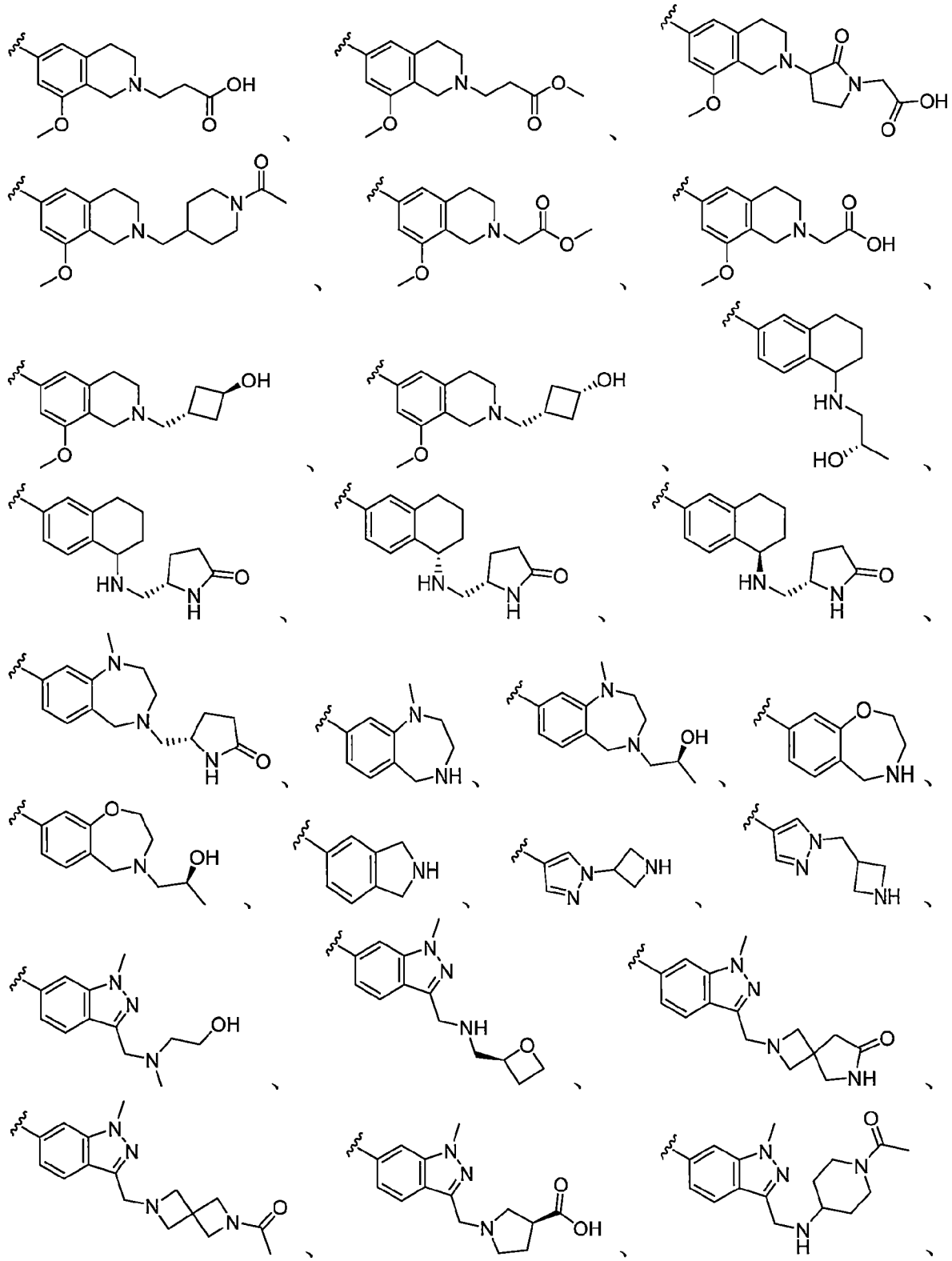


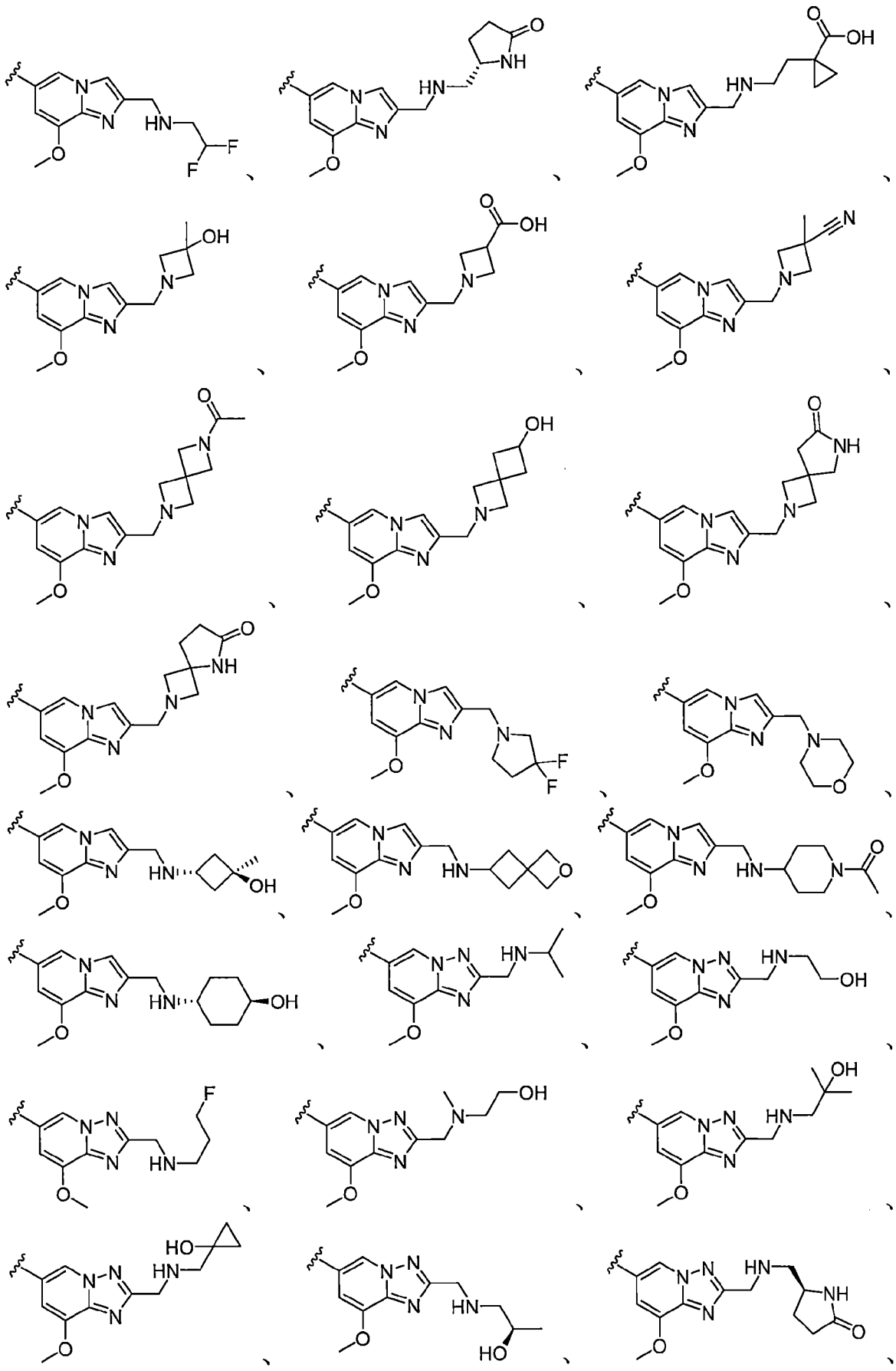


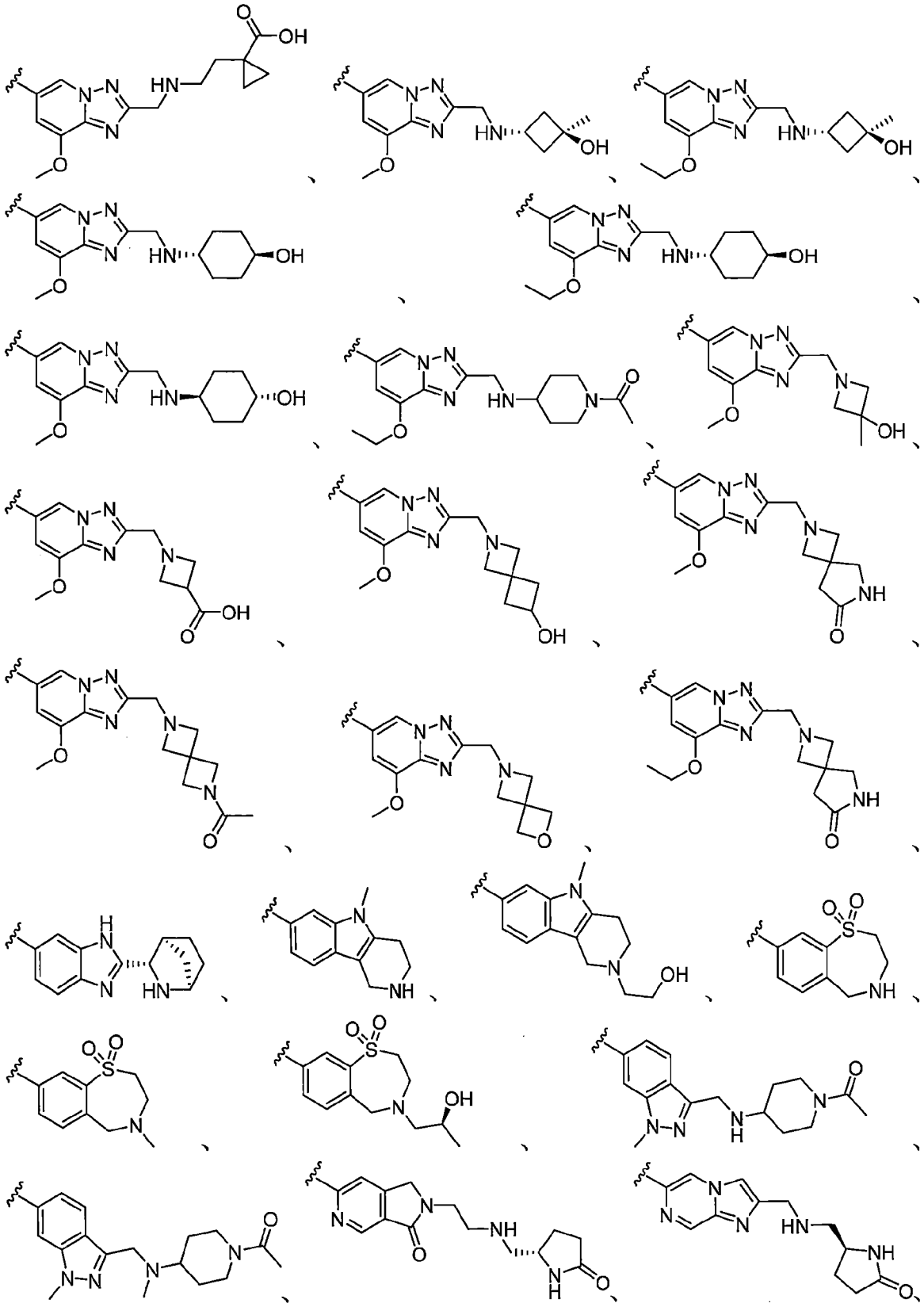


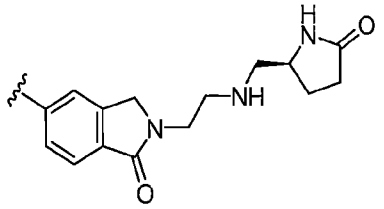
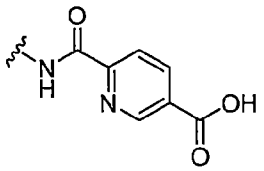
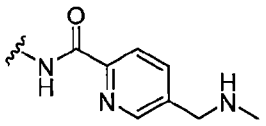
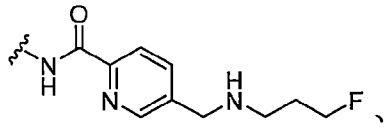
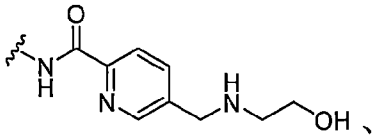
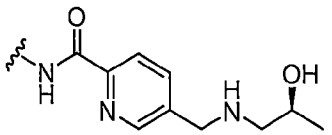
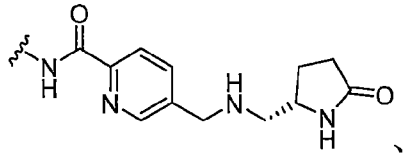
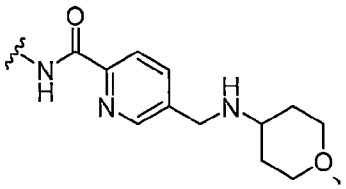
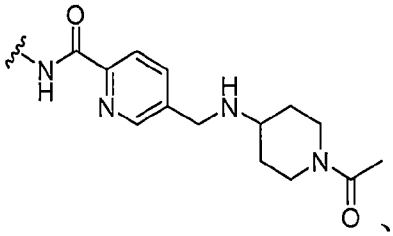
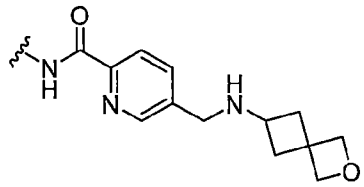
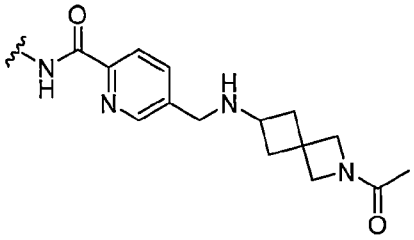
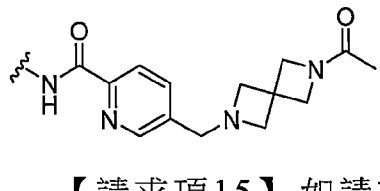
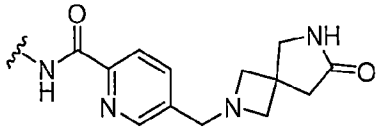
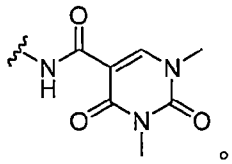










 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、  、  、及  。

【請求項15】如請求項1至14中任一項所述的化合物，其選自：

8-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲

基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

8-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5S,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

N-(1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]

二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-基)乙醯胺；

(S)-N-(1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-基)乙醯胺；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-

2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萒-8-基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萒-8-基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-

基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5S,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(1-甲基-1H-吲哚-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5S,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(1-甲基-1H-吲哚-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'S)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(1-甲基-1H-吲哚-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'R)-5,5'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(1-甲基-

1H-吲哚-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3,3'-二氯-2'-(1-甲基-3-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-4-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-4-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜䓬-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡咔-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((5-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-3-甲氧基吡咔-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-

2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺

基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜萘-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((乙胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((乙胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((二甲胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((二甲胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑

-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)

甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((異丁基胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((異丁基胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-甲氧基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-甲氧基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-甲氧基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-甲氧基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺

基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丁基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丁基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(7-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-3-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(7-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-3-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(7-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-3-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(7-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-3-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥基-3-甲基丁基)-8-甲氧基-

1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧

基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氟-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹

啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-脯胺酸異

丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-脯胺酸異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-脯胺酸異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-脯胺酸異丙酯；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((S)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((R)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((S)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-((R)-2-羥丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-氟丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-8-甲氧基

-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶

-3-羧酸；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-脯胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-脯胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-脯胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-脯胺酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環

丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丙基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-

酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丙基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丁基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((異丁基胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)

甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(S)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮

雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(S)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-

1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)

甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸；

(R)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸；

3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶；

(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸；

(R)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸；

(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸異丙酯；

(R)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸異丙酯；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((異丙基胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((異丙基胺基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-(((S)-2-羥丙基)胺基)-5,6,7,8-四

氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-(((R)-2-羥丙基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-(((S)-2-羥丙基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(5R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-(((R)-2-羥丙基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-

基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-甲基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(1-(四氫吖唉-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(1-(四氫吖唉-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(1-(四氫吖唉-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(1-(四氫吖唉-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(R)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)

甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸異丙酯；

(R)-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)甘胺酸異丙酯；

(S)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((4-氯-6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-丙胺酸異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸異丙酯；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-丙胺酸異

丙酯；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-丙胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-丙胺酸；

(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-丙胺酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-

四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1r,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1s,3s)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1s,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1s,3s)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1r,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1s,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-

基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1r,3s)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((1r,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸異丙酯；

(R)-1-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)環丙烷-1-羧酸異丙酯；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((二甲胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺；

2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)乙烷-1-醇；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲

基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(S)-5-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(R)-5-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(S)-5-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(R)-5-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(2-(((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(S)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸甲酯；

(R)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)

甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸甲酯；

(S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸；

(R)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酸；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1R,3R,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1R,3R,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1S,3S,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1S,3S,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1S,3R,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)

甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1S,3R,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧

基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲

基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸甲酯；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸甲酯；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸甲酯；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸甲酯；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥乙基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲

基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基

吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲

基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

(R)-4-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

3-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)丙酸；

(S)-1-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

2-(1-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)四氫吖唉-3-基)乙酸；

2-(3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸；

3-((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸；

3-(((3-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄基)胺基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氟-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氟-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氟-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3-(4-氟-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基

吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

(R)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸甲酯；

(R)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸甲酯；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)

甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲

氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(R)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)

甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-

甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(R)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧

基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-

四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲

氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(3'-氯-6-甲氧基-2'-(5-((6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-甲基甲胺；

(R)-1-(3'-氯-6-甲氧基-2'-(5-((6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-甲基甲胺；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-

2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(6-((5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

(R)-1-(6-((5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-

甲基甲胺；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯；

(R)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)丙烷-2-胺；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((S)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((R)-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(S)-1-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)

胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙烷-2-醇；

(S)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇；

(R)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇；

(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸甲酯；

(R)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸甲酯；

(S)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)

苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

(R)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸；

3-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-4(3H)-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫

-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-N-(4-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(R)-N-(4-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)

胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1R,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-

4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3r)-3-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((1r,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1r,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1S,3s)-3-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((1s,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸；

3-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸；

(S)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸；

(R)-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(異吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲

基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮；

6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-4(3H)-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((S)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-(((((R)-氧雜環丁烷-2-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((8-氯-2-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-甲氧基喹啉-6-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(8-氯-6-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基喹啉-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-(((4-(4-(3-(6-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-氯-5-甲氧基喹啉-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(4-(3-(6-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-氯-5-甲

氧基喹啉-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3'-氟-5'-甲氧基-4'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3'-氟-5'-甲氧基-4'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3'-氟-5'-甲氧基-4'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)吡啶-2-基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

5-(3-氯-4-(2-氯-3'-氟-5'-甲氧基-4'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)吡啶-2-基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-酮；

2-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸；

2-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(R)-1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

1-(4-((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)

哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-(6-((6-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(6-((6-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺；

(1-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)環丙基)甲醇；

(S)-1-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基

-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(4-(((6-((4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(4-(((6-((4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-

(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((R)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((R)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((R)-2-側氧基四氫

呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲

氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸；

(R)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸；

(S)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸；

(R)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸；

1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-L-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-L-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-L-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-L-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-D-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-D-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((S)-5-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)

基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-D-高絲胺酸；

((6-(2-氯-3-(3-氯-2-((R)-5-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-D-高絲胺酸；

(5S,5'S)-5,5'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-6,2(1H)-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5S,5'R)-5,5'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-6,2(1H)-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'S)-5,5'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-6,2(1H)-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

(5R,5'R)-5,5'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-6,2(1H)-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮)；

((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-L-高絲胺酸甲酯；

((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-L-高絲胺酸甲酯；

((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-D-高絲胺酸甲酯；

((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-D-高絲胺酸甲酯；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((R)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((S)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((R)-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-

2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-(((6-(((S)-4-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(((S)-4-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(((R)-4-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(((R)-4-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(((S)-4-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(((S)-4-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(((R)-4-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(((R)-4-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲

基)吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯；

(R)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯；

3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙醯胺；

(R)-2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙醯胺；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1-甲基-3-((甲胺基)甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

1-(4-(((6-(3-(2-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-

吲哚-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

(R)-1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)吡咯啶-3-羧酸異丙酯；

3-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸異丙酯；

(S)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯；

(R)-4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸異丙酯；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]

辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮；

6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮；

6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2-((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮；

6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-(2-((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)乙基)-1,2-二氫-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-基)

甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸；

(R)-3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸；

3-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙酸；

1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)環丙烷-1-羧酸甲酯；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜

螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(3-氟-2-羥丙基)-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)環丙烷-1-羧酸；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

1,1-二氧化 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2H-噻哌喃；

1-(3-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫吖唉-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((5-側氧基-6-氮雜螺[3.4]辛

烷-2-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-6-氮雜螺[3.4]辛烷-5-酮；

1-(2-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙基)吡咯啶-2-酮；

(S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(6-((5-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡咔-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(6-((5-((4-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡咔-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-氟-6-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-氯-2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(3-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(3-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-

2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((5-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡咯-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧

基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1,1'-(((((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(哌啶-4,1-二基))雙(乙烷-1-酮)；

(S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-8-甲氧基

咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

(R)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(2-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(2-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

2,2'-(((3,3'-二氯-[4,4'-聯吡啶]-2,2'-二基)雙(2-氟-6-甲氧基-4,1-亞苯基))雙(亞甲基))雙(2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮)；

2-(4-(4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-3-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-(1-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-

2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-異丙基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-異丙基哌啶-4-胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((4,4-二氟環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,4-二氟環己烷-1-胺；

2-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2-羥乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇；

N-(2-(((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯胺基乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙基)乙醯胺；

1-(6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)甲胺；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((1-丙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮；

2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-

基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(2-(4-((R)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(2-(4-((R)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮；

(R)-4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮；

(S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸甲酯；

(R)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸甲酯；

(S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮；

(R)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮；

N-(1-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(S)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸；

(R)-3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)-4-羥基丁酸；

(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-L-高絲胺酸；

(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-D-高絲胺酸；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-丙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮；

(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丙基)甲酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-異丁醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((1-異丁醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)

哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

1,1-二氧化 4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-氟-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)四氫-2H-噻哌喃；

(S)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸；

(R)-1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)四氫吖唉-3-羧酸；

(S)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸；

(R)-1-(2-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)乙基)環丙烷-1-羧酸；

(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環丁烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環丁基)甲酮；

7-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((2-側氧基-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(R)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(S)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(S)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(R)-N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-(3-(((6-(3-(2-(4-(((3-乙醯胺基丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙基)乙醯胺；

4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,6-二側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)-

3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2,6-二酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苯基)-N-甲基甲胺；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)

甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

N-(4-(4-(3-(5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺；

(S)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(3-氯-4-(1-((6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(6-((5-((4-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡咔-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(6-((5-((4-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)

甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡咁-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)

胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲磺醯)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(甲磺醯)哌啶-4-胺；

5-(((6-(3-(2-(4-(((5-胺基-5-側氧基戊基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)戊醯烷；

1-((R)-3-(((6-(3-(2-(4-((((R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-((S)-3-(((6-(3-(2-(4-((((R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-((R)-3-(((6-(3-(2-(4-((((S)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-((S)-3-(((6-(3-(2-(4-((((S)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)吡咯啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-N-(1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(R)-N-(1-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(S)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3,3-二甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲磺醯)哌啶-4-基)胺

基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基環丁烷-1-醇；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇；

6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷；

(S)-1-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

(R)-1-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯

基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-羧酸；

3-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙酸；

3-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)丙酸；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺；

(R)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺；

(S)-1-(6-(3-(2-(4-((R)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺；

(R)-1-(6-(3-(2-(4-((R)-1-胺基乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-胺；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-(1-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(S)-N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺；

(R)-N-(1-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)乙醯胺；

2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)煙腈；

(S)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)

胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-4-(((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-(((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(3-氯-4-(3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)

甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

4-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(嗎啉代甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)嗎啉；

1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-醇；

1-(4-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)

甲基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((哌啶-4-基胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(二甲基胺基甲醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-胺；

(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌

啶-1-基)(呋喃-2-基)甲酮；

(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-苯甲醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-苯基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-苯基哌啶-4-胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(吡啶-4-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(吡啶-4-基)哌啶-4-胺；

N-(2-甲氧基-4-(4-(3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-基)苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-((6-(3-(6'-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

N-((4-(3-(5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺；

2-((3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲

基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

N-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)煙腈；

4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)煙腈；

(S)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(S)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(R)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(R)-1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氟-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯

基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

N-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基乙烷-1-胺；

3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苯基)吡啶；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環

己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-

甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1r,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4r)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4r)-4-甲氧基環

己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

(1s,4s)-N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-甲氧基環己烷-1-胺；

2-(4-(3-氟-4-(2-氟-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((6-(2-氟-3-(3-氟-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡

啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-醇；

(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((1-(環己烷羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)(環己基)甲酮；

4-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((3-側氧基哌吩-1-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌吩-2-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(嗎啉代甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-(2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙基)甘胺酸；

(R)-(2-(6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-4-側氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-3(4H)-基)乙基)甘胺酸；

N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-

3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(2-氯-3-(2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)

環己烷-1-醇；

6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷；

4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(甲氧基羰基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-羧酸甲酯；

N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯胺基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(4-(3-(5-((7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷；

2-(1-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-(2-羥基丙烷-2-基)四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫吖唉-3-基)丙烷-2-醇；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((R)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲基(((S)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-甲氧基-2-(嗎啉代甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)-8-甲氧

基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-甲基四氫吖唉-3-腈；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

4-(2-((4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙基)哌咁-2-酮；

2-(3-(6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-噻哌喃-4-胺；

1-(2-((6-(3-(2-(4-((7-乙醯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-

2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((1s,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((1r,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((1s,4s)-4-甲氧基環己基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲

氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(3-(2-(4-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二

氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(3-((((6-(3-(2-(4-((((1-乙醯基四氫吖唉-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)甲基)四氫吖唉-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((4-(4'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-2-氯-3'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-3-基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-6'-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((2'-氯-3'-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-3-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)環丙烷-1-醇；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,2-二氟乙烷-1-胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((3-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-(羥甲基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲

氧基乙烷-1-酮；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((異丙基胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲

氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(4-(3-(5-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛

烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((環己基胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)環己胺；

2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-5-酮；

2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,5,7-三氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

(S)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧

基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((2'-((R)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((2'-((R)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

N-((6-(3-(2-(4-((7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

N-(4-(4-(3-(5-((7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-

2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡咔-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯

基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-氟丙烷-1-胺；

2-(4-(6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(1-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-((6-(3-(6-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯

基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(R)-5-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2-酮；

(S)-5-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-

(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-氯-2-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

2-((6-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜

螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((6-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-2-((2'-(1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((2'-(1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-((3'-氯-6-甲氧基-2'-(1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((3'-氯-2'-((S)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((3'-氯-2'-((R)-1-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-3-(2-(甲胺基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

(R)-6-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基-3-(2-(甲胺基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4(3H)-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-((((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((1,1-二側氧基四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲基-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯

并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-甲基-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-((6-(3-(6-(4-((4-乙醯基哌呾-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌呾-1-基)乙烷-1-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((5-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-3-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((5-(3-(6'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-5'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇；

2-((5-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((5-(2-氯-3-(3-氯-5'-甲氧基-6'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-4-基)苯基)-3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-甲基-7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-6-甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(S)-5-((((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(3-氯-4-(3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-

2-基)甲基)吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

6-(4-(4-(3-(5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷；

2-(4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-1-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(S)-1-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

(R)-1-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丙烷-2-醇；

2-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(1,1-二側氧基-4-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基

環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(8-乙氧基-2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-乙氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((6-(3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-氟丙烷-1-胺；

(1r,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-

3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(3-(3-氯-2-(4-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

1-(6-((6-(3-(6-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-氯嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶醯胺；

(3-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)

環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1r,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3r)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1r,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

(1s,3s)-3-(((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-((((1s,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)環丁烷-1-醇；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺

基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3r)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1r,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((S)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((S)-1-(6-(3-(2-(4-((R)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((R)-1-(6-(3-(2-(4-((S)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((R)-1-(6-(3-(2-(4-((R)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)

胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

2-(4-(4-(3-(3-(((1-乙醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-(4-(4-(3-(5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙烷-1-醇；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(1-甲基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-1,1-二側氧基-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((S)-2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((R)-2-羥丙基)-1,1-二側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]硫氮呼-8-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(((6-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙烷-1-醇；

1-(6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺；

N-((6-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基乙烷-1-胺；

2-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-6-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基

吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

2-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((1-(2-羥乙基)哌啶-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇；

1-(4-(((6-(3-(4-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-(4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(S)-5-(((4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-2-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

1-(4-(((6-(3-(5'-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-氯-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-

2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

(S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

(R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

(S)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((2'-((R)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((2'-((S)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((2'-((R)-1-((5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-

基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-1-((6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺；

2-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-6-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苄腈；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(R)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(3-(5-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-4-氯吡啶-3-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(4-氯-5-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-(((噁唑-5-基甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-(噁唑-5-基甲基)甲胺；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-

2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

1-(6-(((6-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

2-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-6-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苄腈；

2-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-6-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苄腈；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)

甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((6-(3-(2-(4-((4-乙醯基哌啡-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)乙烷-1-酮；

N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

2-((6-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-((6-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-(2-羥基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-羥基乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3',3''-二氯-6-甲氧基-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-2''-基)-2-甲氧基苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

2-(4-(3',3''-二氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷

-2-基)甲基)-[2,4':2',4''-三聯吡啶]-2''-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((6-(2-羥乙基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-醇；

1-(2-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶醯胺；

5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-

基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((6-(3-甲氧基丙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮；

2-((2'-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺

[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(4-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-4-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-(2-甲氧基乙醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

1-(6-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

1-(4-((4-(4-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-氯苯基)-3-氯吡啶-2-基)-2-(二氟甲氧基)苄基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(6-((6-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；

1-(2-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮；

1-(2-(4-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

5-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((3-羥基-3-甲基四氫吖唉-1-基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(2-(2-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

5-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-N-(3-(2-(4-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((3-氟丙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-

基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

1-(((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環丙烷-1-羧酸；

5-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-N-(3-(2-(4-(((2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)吡啶醯胺；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-

[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-2'-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-

酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((S)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((3'-氯-6-甲氧基-2'-((R)-5-((6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺

基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-N-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-8-

甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-((((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-(6-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

(S)-N-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(2-氯-3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-

甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(2-氯-3-(4'-氯-6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((S)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((6-(((R)-5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)胺基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(3-氯-2-(3-氟-5-甲氧基-4-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

2-(4-(6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛

烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-((4-(6-(2-氯-3-(5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)胺基)乙烷-1-醇；

(S)-N-(2-氯-3-(4'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(4'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-4'-氯-6-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-5'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

N-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(R)-N-(5-(3'-氯-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(5-甲氧基-6-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)嘧啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)

胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(S)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((S)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((S)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-(((4-(3-氯-4-((R)-5-((5-((((R)-2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶-2-

基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1s,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1s,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1r,3s)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(5-((((1r,3r)-3-羥基環丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3-氯-6'-甲氧基-5'-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-5'-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3-氯-5'-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6'-甲氧基-[2,2'-聯吡啶]-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(R)-N-(5-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((甲胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-6-甲氧基-5-((甲胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

(S)-2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

(R)-2-(4-(5-氯-6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)苯基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-酮；

2-(4-(6-(2-氯-3-(6-甲氧基-5-((6-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄基)-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-酮；

N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(3'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3'-氯-5-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(5-氯-6-(4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯

基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(2-(4-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((3-氟丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-6-((2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)

甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)煙酸；

(R)-6-((2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)胺基甲醯基)煙酸；

2-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-醇；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-((甲胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(2-(4-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-3-甲氧基苯基)-3-氯吡啶-4-基)-2-氯苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(1r,4r)-4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4r)-4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1r,4s)-4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

(1s,4s)-4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)環己烷-1-醇；

1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)哌啶-4-醇；

1-(2-((6-(3-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)乙烷-1-酮；

1-(4-(((6-(2-氯-3-(3'-氯-5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-(3-(3-氯-2-(3-氟-4-(((2-羥乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-((6-(2-氯-3-(3-氯-2-(2-((異丙基胺基)甲基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-胺；

(S)-5-((((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

(R)-5-((((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮；

1-(4-(((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮；

N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

1-(6-((6-(3-氯-4-(2-氯-3-(5-((異丙基胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮；

N-(2-氯-3-(3-氯-2-(3-甲氧基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

N-(3-(5-(((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)甲基)-3'-氯-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3-氯-2-(3-(二氟甲氧基)-4-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)苯基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(S)-N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-N-(3-(3'-氯-6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-2-甲基苯基)-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶醯胺；

(R)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(R)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(S)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-

甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇；

(S)-1-((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)吡咯啶-3-醇；和

1-(4-(((3'-氯-2'-(2-氯-3-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-6-甲氧基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)甲基)胺基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮。

【請求項16】一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 15 中任一項所述的至少一種化合物和至少一種醫藥上可接受的載劑。

【請求項17】如請求項 16 所述的醫藥組成物，其進一步包含治療、改善及/或預防肝炎病毒感染的至少一種其它藥劑。

【請求項18】如請求項 17 所述的醫藥組成物，其中該至少一種其它藥劑包括選自以下中的至少一種：反轉錄酶抑制劑；衣殼抑制劑；cccDNA 形成抑制劑；RNA 去穩定劑；靶向 HBV 基因體的寡聚核苷酸；免疫刺激劑；靶向 HBV 基因轉錄物的 GalNAc-siRNA 綴合物；和治療疫苗。

【請求項19】如請求項 18 所述的醫藥組成物，其中該免疫刺激劑是檢查點抑制劑。

【請求項20】如請求項 19 所述的醫藥組成物，其中該檢查點抑制劑是 PD-L1 抑制劑。

【請求項21】如請求項 16 至 20 中任一項所述的醫藥組成物，其中該肝炎病毒是選自 B 型肝炎病毒（HBV）和 D 型肝炎病毒（HDV）中的至少一種。

【請求項22】一種在受試者中治療、改善及/或預防肝炎病毒感染的方法，該方法包括向需要其的該受試者施用治療有效量的如請求項 1 至 15 中任一項所述的化合物及/或如請求項 16 至 21 中任一項所述的

醫藥組成物，或其鹽、溶劑化物、前藥、立體異構物、互變異構物或其任意混合物。

【請求項23】如請求項 22 所述的方法，其中該受試者感染 B 型肝炎病毒（HBV）。

【請求項24】如請求項 22 至 23 中任一項所述的方法，其中該受試者進一步感染 D 型肝炎病毒（HDV）。

【請求項25】如請求項 22 至 24 中任一項所述的方法，其中該受試者感染 HBV 和 HDV。

【請求項26】如請求項 22 至 25 中任一項所述的方法，其中該受試者進一步被施用用於治療該肝炎病毒感染的至少一種其它藥劑。

【請求項27】如請求項 26 所述的方法，其中該至少一種其它藥劑包括選自以下中的至少一種：反轉錄酶抑制劑；衣殼抑制劑；cccDNA 形成抑制劑；RNA 去穩定劑；靶向 HBV 基因體的寡聚核苷酸；免疫刺激劑；靶向 HBV 基因轉錄物的 GalNAc-siRNA 綴合物；和治療疫苗。

【請求項28】如請求項 27 所述的方法，其中該免疫刺激劑是檢查點抑制劑。

【請求項29】如請求項 28 所述的方法，其中該檢查點抑制劑是 PD-L1 抑制劑。

【請求項30】如請求項 26 至 29 中任一項所述的方法，其中該受試者被共同施用該至少一種化合物和該至少一種其它藥劑。

【請求項31】如請求項 26 至 30 中任一項所述的方法，其中該至少一種化合物與該至少一種其它藥劑共同配製。

【請求項32】如請求項 22 至 31 中任一項所述的方法，其中該受試者是哺乳動物。

【請求項33】如請求項 32 所述的方法，其中該哺乳動物是人類。

【請求項34】一種在受試者中治療、改善及/或預防癌症的方法，該方法包括向需要其的該受試者施用治療有效量的如請求項 1 至 15 中任

一項所述的化合物及/或如請求項 16 至 21 中任一項所述的醫藥組成物，或其鹽、溶劑化物、前藥、立體異構物、互變異構物或任意混合物。

【請求項35】如請求項 34 所述的方法，其中該化合物或組成物是向該受試者施用的唯一抗癌劑。

【請求項36】如請求項 34 至 35 中任一項所述的方法，其中該化合物以醫藥上可接受的組成物形式施用至該受試者。

【請求項37】如請求項 34 或 36 所述的方法，其中該受試者進一步被施用用於治療、改善及/或預防該癌症的至少一種其它藥劑或療法。

【請求項38】如請求項 37 所述的方法，其中該其它抗癌劑或療法包括納武單抗、派姆單抗、阿特珠單抗、伊匹單抗、化學療法、放射療法及/或切除療法。

【請求項39】如請求項 37 所述的方法，其中該其它抗癌劑或療法包括利妥昔單抗、多柔比星、吉西他濱、納武單抗、派姆單抗及/或伊匹單抗。

【請求項40】如請求項 34 和 36 至 39 中任一項所述的方法，其中該化合物或組成物與該至少一種其它藥劑共同配製及/或共同施用。

【請求項41】如請求項 34 至 40 中任一項所述的方法，其中該癌症可順應通過抑制 PD-1、PD-L1 或 PD-1/PD-L1 相互作用的治療。

【請求項42】如請求項 34 至 41 中任一項所述的方法，其中該癌症是以下中的至少一種：胰腺癌、膀胱癌、結直腸癌、乳腺癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS 癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌或結腸癌。

【請求項43】如請求項 34 至 41 中任一項所述的方法，其中該癌症是以下中的至少一種：急性淋巴細胞白血病（ALL）、急性髓細胞性白血病（AML）、慢性淋巴細胞白血病（CLL）、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、骨髓增生異常綜合征（MDS）、骨髓增生性疾病（MPD）、慢性髓細胞性白血病（CML）、多發性骨髓瘤（MM）、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）、

套細胞淋巴瘤（MCL）、濾泡淋巴瘤、巨球蛋白血症（WM）、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤和彌漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）。

【請求項44】如請求項 34 至 43 中任一項所述的方法，其中該受試者是哺乳動物。

【請求項45】如請求項 44 所述的方法，其中該哺乳動物是人類。