I621611

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I621611 B**

(45)公告日： 中華民國 107 (2018) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：102143104 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 10 月 12 日

(51)Int. Cl.： *C07D207/09 (2006.01)* *C07D235/14 (2006.01)*
C07D235/24 (2006.01) *C07D295/073(2006.01)*
C07D403/14 (2006.01) *A61P31/14 (2006.01)*

(30)優先權：2010/10/13 美國 12/903,822
2010/12/09 美國 12/964,027
2011/02/25 美國 61/446,800
2011/05/04 美國 13/100,827

(71)申請人：艾伯維愛爾蘭無限公司 (愛爾蘭) ABBVIE IRELAND UNLIMITED COMPANY (IE)
愛爾蘭

(72)發明人：迪吉 大衛A DEGOEY, DAVID A. (US)；卡堤 沃倫M KATI, WARREN M. (US)；荷青斯 查理斯W HUTCHINS, CHARLES W. (US)；多納 潘蜜拉L DONNER, PAMELA L. (US)；庫格 艾倫C KRUEGER, ALLAN C. (US)；朗多夫 強T RANDOLPH, JOHN T. (US)；莫特 克里斯多福E MOTTER, CHRISTOPHER E. (US)；尼爾森 麗莎T NELSON, LISSA T. (US)；帕特 沙青V PATEL, SACHIN V. (US)；馬杜蘭克 馬克A MATULENKO, MARK A. (US)；楷迪 雷恩G KEDDY, RYAN G. (CA)；金克森 泰米K JINKERSON, TAMMIE K. (US)；高易 GAO, YI (US)；劉大春 LIU, DACHUN (CN)；普瑞特 約翰K PRATT, JOHN K. (US)；洛克威 陶德W ROCKWAY, TODD W. (US)；馬林 克萊倫斯J MARING, CLARENCE J. (US)；賀秦森 道格拉斯K HUTCHINSON, DOUGLAS K. (US)；芬蘭提駒 查爾斯A FLENTGE, CHARLES A. (US)；王哥爾 羅夫 WAGNER, ROLF (US)；度凡諾 麥克D TUFANO, MICHAEL D. (US)；彼特班納 大衛A BETEBENNER, DAVID A. (US)；莎瑞斯 凱笛 SARRIS, KATHY (US)；渥勒 凱文R WOLLER, KEVIN R. (US)；窒高 賽巴H WAGAW, SEBLE H. (US)；佳里范諾 珍C CALIFANO, JEAN C. (US)；李文珂 LI, WENKE (CN)；卡斯皮 丹尼爾D CASPI, DANIEL D. (US)；貝麗茲 瑪莉E BELLIZZI, MARY E. (US)；卡洛 威廉A CARROLL, WILLIAM A. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW	I402070B	TW	I419874B
WO	2008/021927A2	WO	2008/144380A1

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 516 頁

(54)名稱

抗病毒化合物

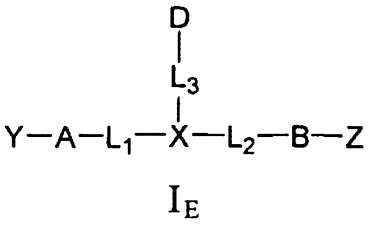
ANTI-VIRAL COMPOUNDS

(57)摘要

本發明描述一種可有效抑制 C 型肝炎病毒(「HCV」)複製之化合物。本發明亦關於製備該等化合物之方法，包含該等化合物之組合物，及使用該等化合物來治療 HCV 感染之方法。

Compounds effective in inhibiting replication of Hepatitis C virus ("HCV") are described. This invention also relates to processes of making such compounds, compositions comprising such compounds, and methods of using such compounds to treat HCV infection.

特徵化學式：



I_E

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

抗病毒化合物

ANTI-VIRAL COMPOUNDS

【技術領域】

本發明係關於可有效抑制C型肝炎病毒(Hepatitis C virus，「HCV」)複製之化合物。本發明亦關於包含此等化合物之組合物及使用此等化合物來治療HCV感染之方法。

本申請案主張2011年5月4日申請之美國專利申請案第13/100,827號、2011年2月25日申請之美國臨時申請案第61/446,800號、2010年12月9日申請之美國專利申請案第12/964,027號及2010年10月13日申請之美國專利申請案第12/903,822號的優先權，該等申請案皆以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

HCV為一種屬於黃病毒科(Flaviviridae)中之肝炎病毒屬(Hepacivirus)的RNA病毒。包膜HCV病毒粒子含有以單一不間斷開放閱讀框架編碼所有已知的病毒特異性蛋白的正鏈RNA基因組。該開放閱讀框架包含約9500個核苷酸且編碼約3000個胺基酸的單一巨大聚合蛋白質。該聚合蛋白質包含核心蛋白、包膜蛋白E1及E2、膜結合蛋白p7，及非結構蛋白NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B。

非結構蛋白NS5A為以鹼基磷酸化及過磷酸化形式存在之膜結合磷蛋白(membrane-associated phosphoprotein)。其為HCV複製之關鍵組分且咸信其在病毒生命週期之多個階段發揮多種作用。全長NS5A蛋白包含三個結構域，亦即結構域I、結構域II及結構域III。結構域I(殘

基1至213)含有鋅結合基元及可促進膜結合之兩性N端螺旋。結構域II(殘基250至342)具有調節功能，諸如與蛋白激酶PKR及PI3K以及NS5B之相互作用，且亦含有干擾素敏感性決定區。結構域III(殘基356至447)在感染性病毒粒子組裝中起作用，且可藉由該結構域內之磷酸化而被調節。NS5A已經鑑別爲有希望用於治療HCV之治療標靶。

【發明內容】

本發明提供式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F及I_G之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。此等化合物及鹽可抑制HCV複製且因此可用於治療HCV感染。

本發明亦提供包含本發明之化合物或鹽的組合物。該等組合物亦可包括其他治療劑，諸如HCV解螺旋酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV NS5A抑制劑、CD81抑制劑、親環蛋白(cyclophilin)抑制劑或內部核糖體入口位點(internal ribosome entry site，IRES)抑制劑。

本發明進一步提供使用本發明之化合物或鹽來抑制HCV複製的方法。該等方法包含使經HCV病毒感染之細胞與本發明之化合物或鹽接觸，藉此抑制該等細胞中之HCV病毒複製。

另外，本發明提供使用本發明之化合物或鹽或包含本發明之化合物或鹽的組合物來治療HCV感染的方法。該等方法包含向有需要之患者投與本發明之化合物或鹽或包含本發明之化合物或鹽的醫藥組合物，藉此降低該患者中HCV病毒之血液或組織含量。

本發明亦提供本發明之化合物或鹽用於製造供治療HCV感染之藥物的用途。

此外，本發明提供製備本發明之化合物或鹽的方法。

本發明之其他特徵、目標及優點在以下[實施方式]中顯而易見。

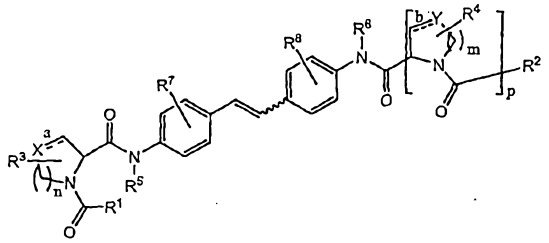
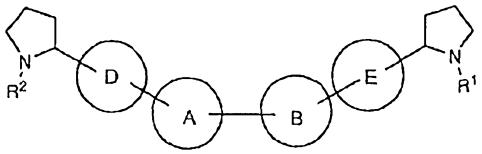
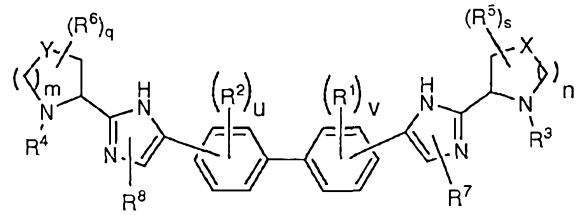
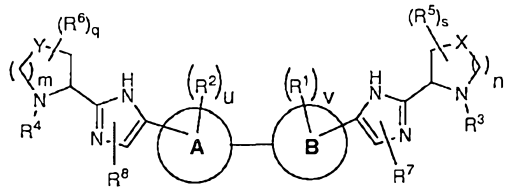
但應瞭解，該[實施方式]儘管指示本發明之較佳實施例，但僅以說明而非限制之方式提供。熟習此項技術者根據[實施方式]將顯而易知在本發明範疇內之各種變化及修改。

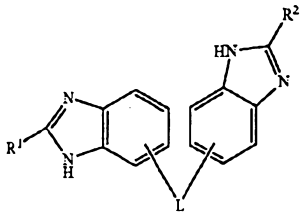
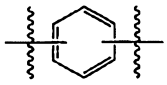
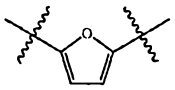
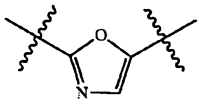
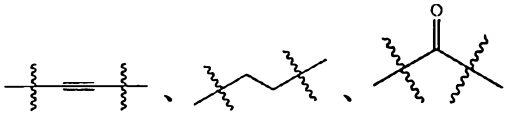
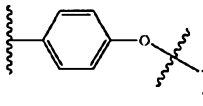
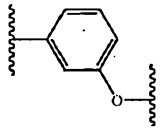
【圖式簡單說明】

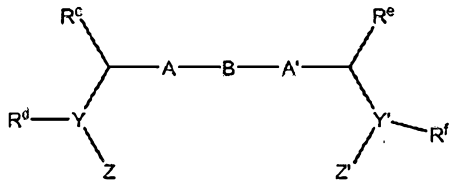
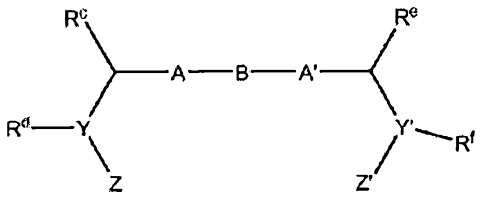
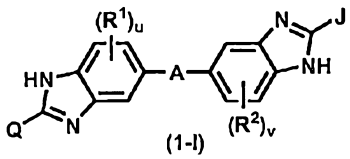
無

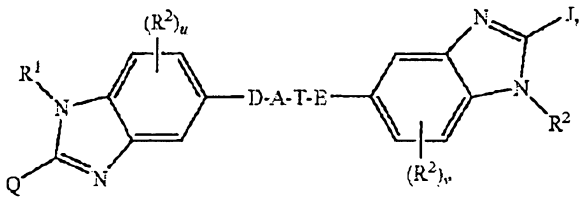
【實施方式】

Tellinghuisen等人, NATURE 435:374-379 (2005)描述NS5A蛋白之晶體結構，其中兩個NS5A單體經由接近分子N端末端處的接點以二聚體形式填充。WO 2006093867假定使用NS5A蛋白之晶體結構結合電腦模擬來設計或選擇NS5A抑制劑。

爲改良與NS5A蛋白之相互作用，已設計許多NS5A抑制劑具有二聚體或類二聚體結構。舉例而言，WO 2006133326(BMS)描述具有下式之化合物：  ；WO 2008144380(BMS)描繪具有下式之化合物：  ；WO 2008021927(BMS)展示具有下式之化合物：  ；WO 2008021927(BMS)描述具有下式之化合物：  ；且US 20100068176(BMS)

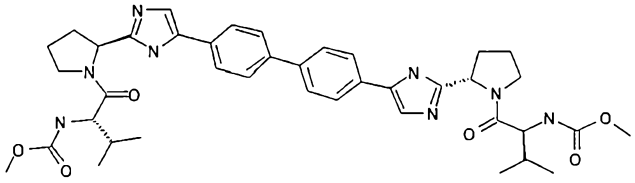
展示具有下式之化合物：  ，其中L係選自芳基(例如 )、雜芳基(例如  或 )、脂族基團(例如 )或其組合(例如  或 )。

亦已提供對上述式之某些修飾。舉例而言，WO 2010065681(Presidio)揭示下式：  ，其中B爲Q或Q-Q，且各Q係獨立地選自環烷基、環烯基、雜環、芳基或雜芳基，其限制條件爲當B爲Q-Q時僅一個Q爲六員芳環，且其限制條件爲若B爲Q-Q，則任何呈多環之Q經由該多環中之僅一個環與分子其餘部分連接；WO 2010096777(Presidio)描述類似式：  ，其中B爲W-W或W-X''-W，且其中各W爲視情況經取代之芳基或雜芳基，且X''係選自-O-、$-S(O)_k$、$-N(R^N)-$及$-CR'_2-$；WO 2010091413(Enanta)及US 20100266543(Enanta)展示下式：  ，其中A爲經取代之芳基、雜芳基、雜環基、C_3-C_8環烷基或C_3-C_8環烯基且視情況經所選取代基取代；且US

20100221215(Enanta)描繪下式：  ，

其中A係選自芳基、雜芳基、雜環基、C_3-C_8環烷基或C_3-C_8環烯基，各自視情況經取代，D不存在或爲視情況經取代之脂族基團，T不存在或爲視情況經取代之含有0至8個碳的直鏈脂族基團，E不存在或獨立地選自視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基，且其中D、E及T中之一者或兩者不存在。

表1-4比較不同NS5A化合物之抗病毒活性。如此等表格中所表明，由WO 2010065681(Presidio)、WO 2010096777 (Presidio)、WO 2010096462(Enanta)、US 20100266543 (Enanta)、WO 2010096462 (Enanta)及US 20100266543 (Enanta)一般涵蓋之若干種化合物似乎具有與BMS申請案中所述之相應化合物相當或較差的抗HCV活性。WO 2010065681(Presidio)、WO 2010096777(Presidio)、WO 2010096462 (Enanta)、US 20100266543(Enanta)、WO 2010096462(Enanta)及US 20100266543(Enanta)亦未能鑑別出此等化合物優於BMS申請案中所述之化合物的任何優勢。

 (BMS-790052)在咪唑部分之間使用聯苯連接子。參見WO 2008021927(BMS)。BMS-790052針對不同HCV基因型之EC_{50}值由下文所示：Nettles等人，「BMS-790052 is a First-in-class Potent Hepatitis C Virus (HCV) NS5A Inhibitor for Patients with Chronic HCV Infection: Results from a Proof-of-concept Study」，第59屆美國肝病研究學會年會(2008年10月31日至11月1日，San Francisco, CA; www.natap.org/2008/AASLD/AASLD_06.htm)。特

定言之，Nettles等人觀測到BMS-790052針對HCV基因型1a、1b、3a、4a及5a之EC_{50}值分別爲0.05、0.009、0.127、0.012及0.033 nM。亦參見Gao等人，NATURE 465:96-100 (2010)。表1中之化合物在咪唑部分之間使用不同連接子。表1描繪此等化合物在5%(v/v)胎牛血清(FBS)存在下在使用各別複製子分析法測試時的EC_{50}值。與BMS-790052相比，聯苯連接子經其他連接子置換可顯著降低化合物針對各種HCV基因型之活性。

表1. 聯苯連接子對其他連接子

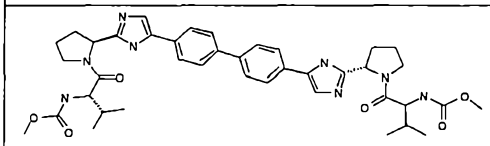
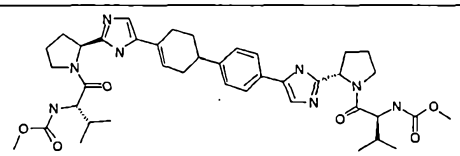
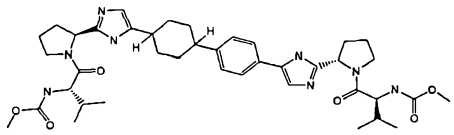
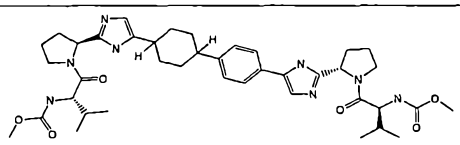
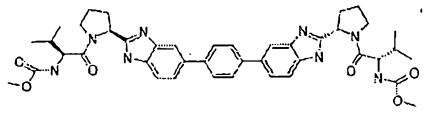
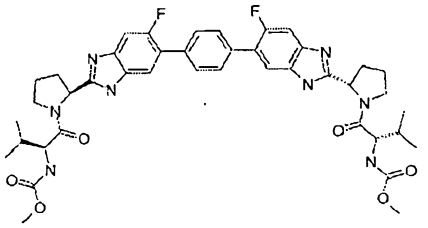
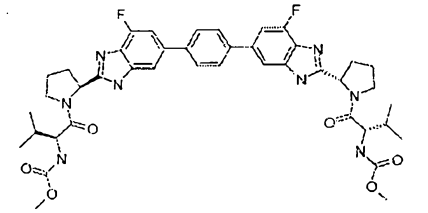
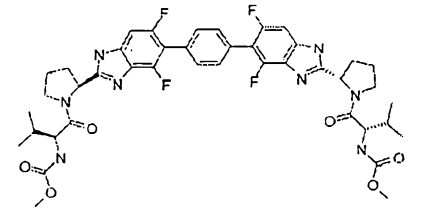
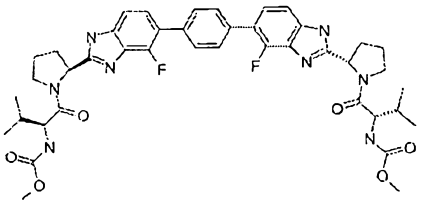
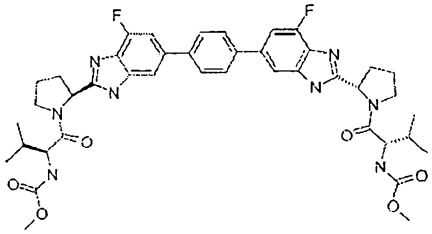
	EC_{50}(nM)							
	1a	**1b**	**2a**	**2b**	**3a**	**4a**	**5a**	**6a**
 (BMS-790052)	參見Nettles等人，同上							
	0.12	0.03	16	0.09	1.5	0.03	0.05	0.5
 (異構體1，其中環己烷基部分具有與異構體2不同之順式/反式組態)	0.71	0.06	9.0	0.4	2.3	0.04	0.08	0.5
 (異構體2，其中環己烷基部分具有與異構體1不同之順式/反式組態)	>10	8.5	>100	>10	>10	4.0	>10	>10

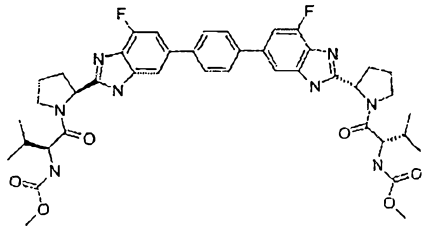
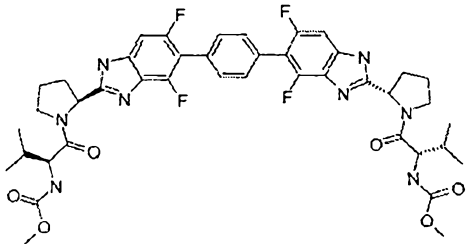
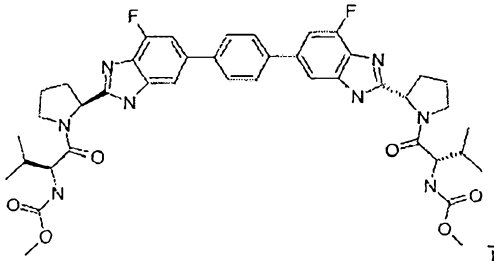
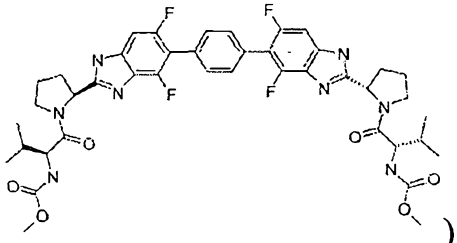
表2比較含有未經取代之苯并咪唑的化合物與含有經鹵基取代之苯并咪唑的化合物。使用野生型複製子(例如1b WT或1a WT)以及含有特異性NS5A突變之複製子(例如1b L28T、1b Y93H、1a L31V、1a Y93C、1a M28V或1a Q30E)在FBS不存在下評估抗病毒活性。與含有未經取代之苯并咪唑之參考化合物相比，含有經取代之苯并咪唑的化

合物一般展現相當或較差的針對許多此等HCV病毒的活性。

表2. 未經取代之苯并咪唑對經鹵基取代之苯并咪唑

	EC_{50}(nM)							
	1b WT	**1b L28T**	**1b Y93H**	**1a WT**	**1a L31V**	**1a Y93C**	**1a M28V**	**1a Q30E**
 (參考化合物)	0.01	2.7	0.9	0.09	36	40	1.0	40
	0.003	1.8	0.5	0.14	109	26	2.4	119
	0.004	4.3	2.4	0.26	5.5	34	1.8	59
	0.005	>10	5.7	0.28	33	103	11.6	306
	0.007	>10	3.6	0.1	80	141	5.8	52

本發明令人驚訝地發現具有經鹵基取代之苯并咪唑的化合物(例如 )可具有較佳的針對某些含有NS5A突變之HCV變異體(例如1a L31V)的活性。類似測試亦展示，與表2中之參考

化合物相比，  及  展現顯著改良的針對含有NS5A突變(M28T)之HCV 1a變異體的活性。此等改良尚未描述或提出於任何上述BMS、Presidio或Enanta申請案中。因此，本發明提供使用含有經鹵基取代之苯并咪唑的化合物(例如  或 )來治療HCV變異體(例如1a M28T或1a L31V)的方法。此等方法包含對感染該HCV變異體(例如1a M28T或1a L31V)之患者投與有效量之該化合物。

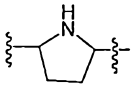
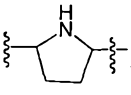
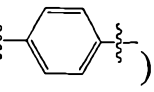
亦發現當苯并咪唑部分之間的苯基連接子經吡咯啶基連接子(例如 )置換時，向該等苯并咪唑部分引入鹵基取代之製程化學變得極其困難。上述BMS、Presidio及Enanta申請案不提供在苯基連接子經  置換之化合物中在苯并咪唑部分上允許鹵基取代的任何可行揭示內容。本申請案之流程XXIV及多個實例(例如實例2.16、3.35-3.41、3.46-3.53、4.26-4.31、4.37-4.40、4.42-4.46及4.51-4.57)提供在具有經取代之吡咯啶基連接子之化合物中允許該等取代的可行揭示內容。

表3比較在苯并咪唑部分之間具有不同連接子的化合物。使用1a及1b複製子分析法測定抗病毒活性。「HP」係指人類血漿。含有吡咯啶基連接子之化合物展示比含有吡啶基連接子之化合物顯著更差的抗HCV活性。與US 20100068176(BMS)中所用之苯基連接子()

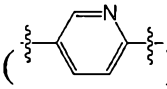
相比，吡啶基連接子()或類6員芳族連接子預期提供類似或相當的抗HCV活性。

表3. 非芳族雜環基連接子對芳族雜環基連接子

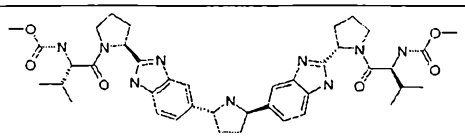
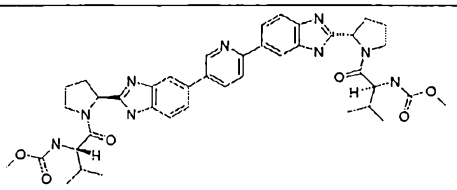
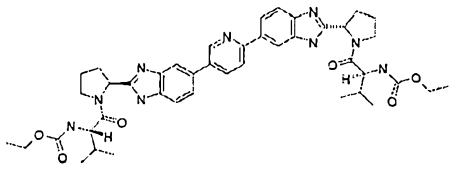
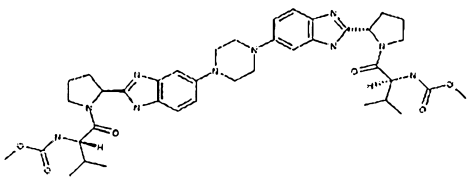
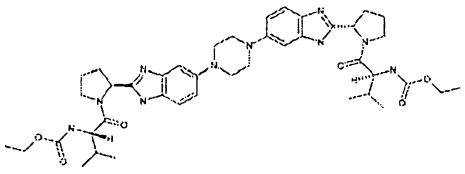
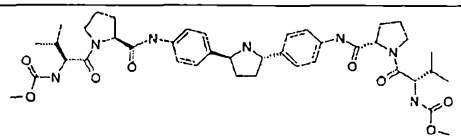
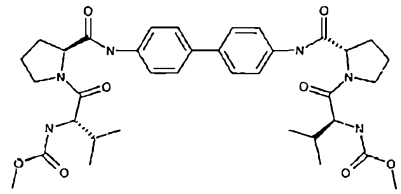
	EC_{50}(nM，在5% FBS存在下)		**EC_{50}(nM，在5% FBS及40% HP存在下)**	
	1a	**1b**	**1a**	**1b**
	> 250	> 250	2500-8000	> 4500
	< 0.32	< 0.32	< 3.2	< 3.2
	6.8	2.9	83	190
	1.7	1.7	< 3.2	6
	82	73	166	548

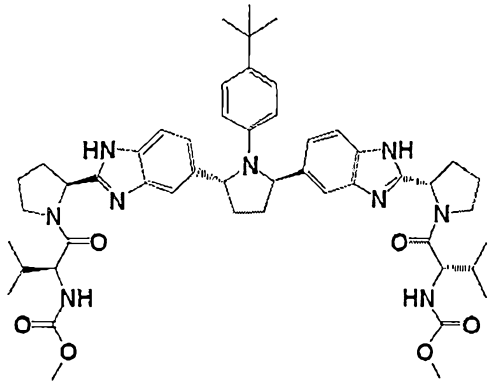
表4進一步展示，當苯基連接子經吡咯啶基連接子置換時，化合物針對HCV之活性可顯著降低。表4中之化合物含有吡咯啶基連接子且具有超過200 nM之EC_{50}值。與之相比，含有聯苯連接子之BMS-790052具有不大於0.2 nM之EC_{50}值。參見Nettles等人，同上。因此，表3及表4明確展示在二聚體或類二聚體NS5A抑制劑中使用未經取代之吡咯啶基連接子可產生不良抗HCV活性。

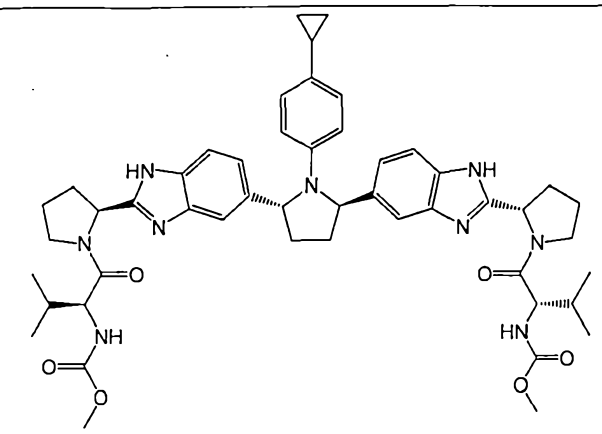
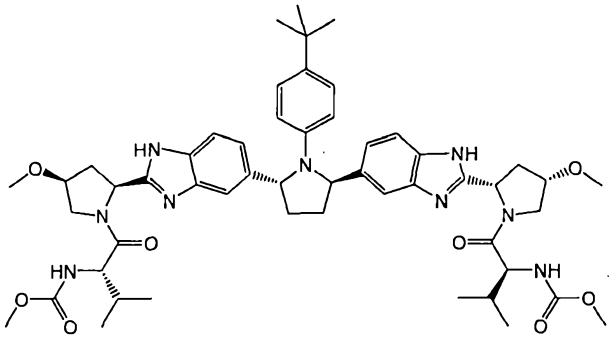
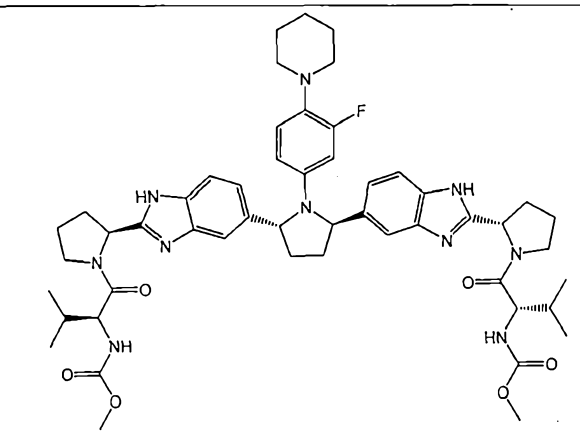
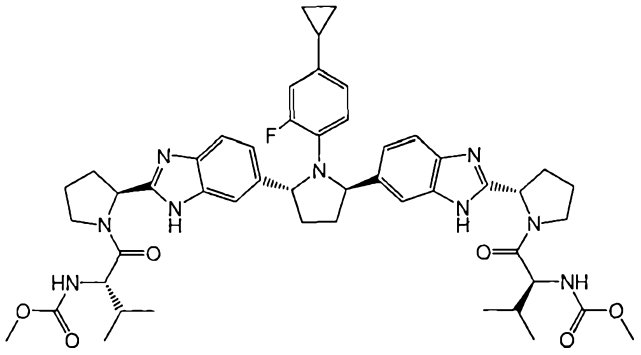
表4.非芳族雜環基連接子對芳族雜環基連接子

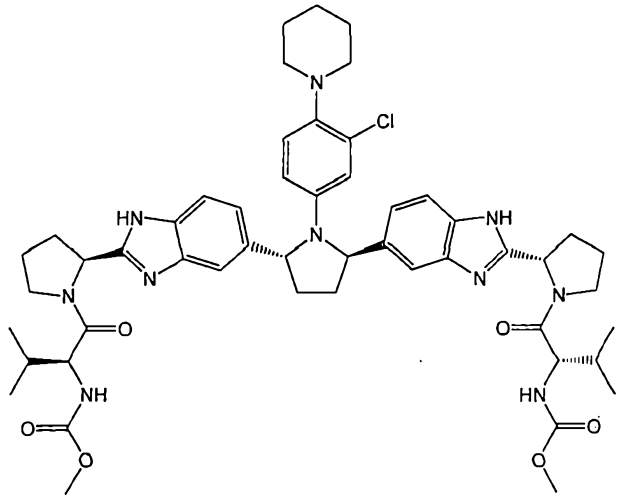
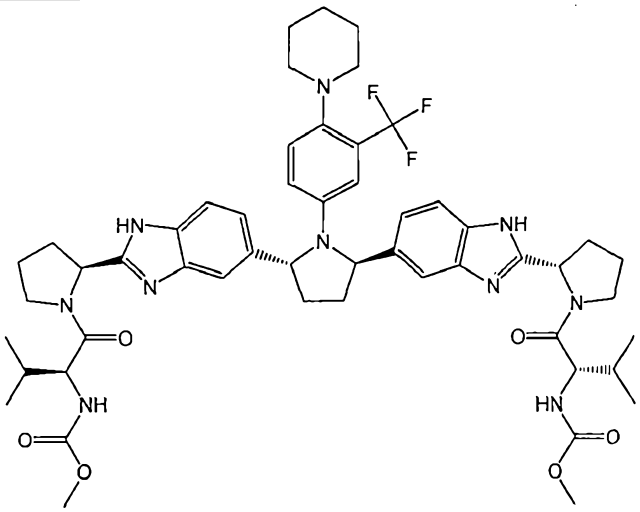
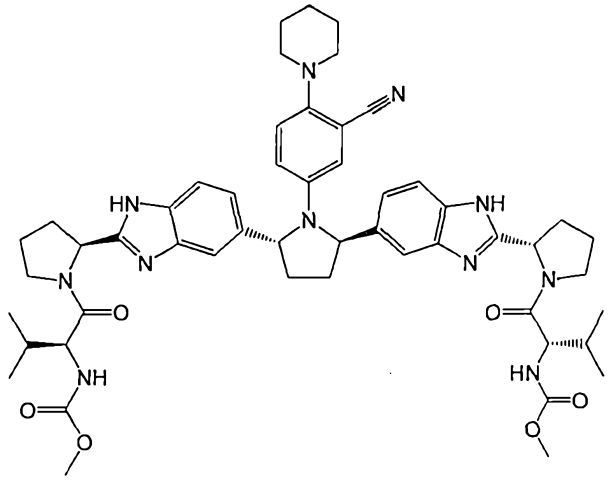
	EC_{50}(nM，在5% FBS存在下)		EC_{50}(nM，在5% FBS及40% HP存在下)	
	1a	**1b**	**1a**	**1b**
	290	320	1200	2400
	> 1000	10	> 10000	60

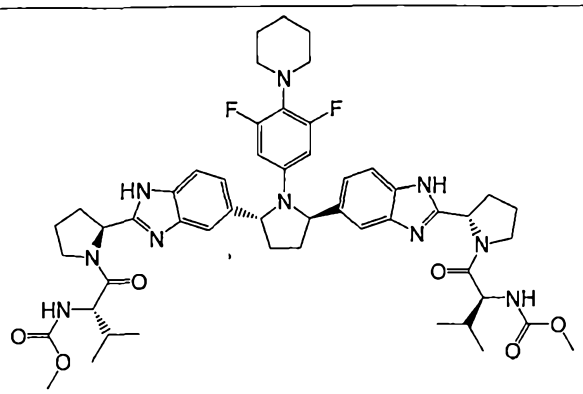
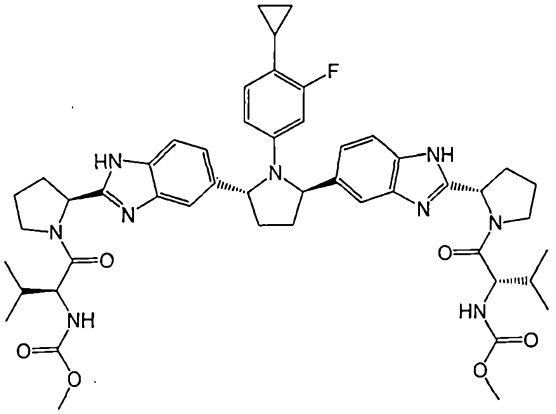
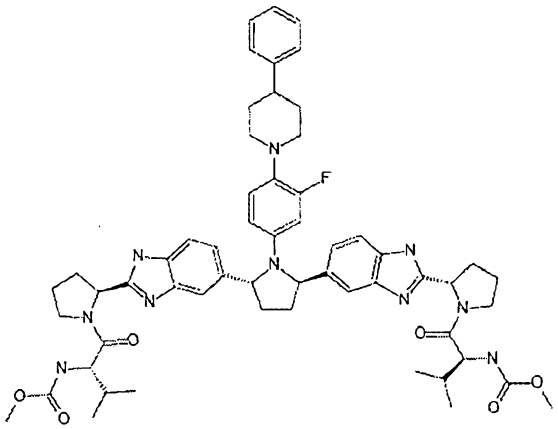
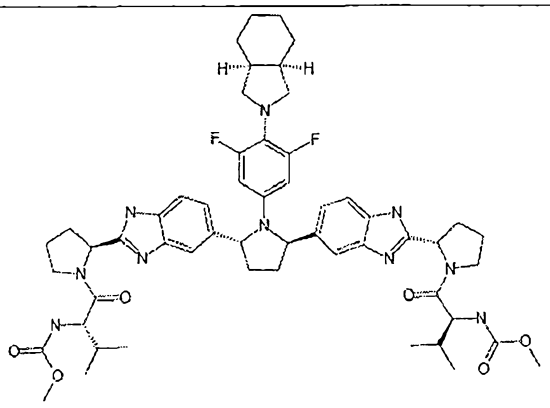
出人意料地發現當吡咯啶基連接子中之氮原子經碳環或雜環取代時，化合物之抗病毒活性可急劇改良。表5展示吡咯啶基連接子由經取代碳環或雜環取代之化合物的抗HCV活性。

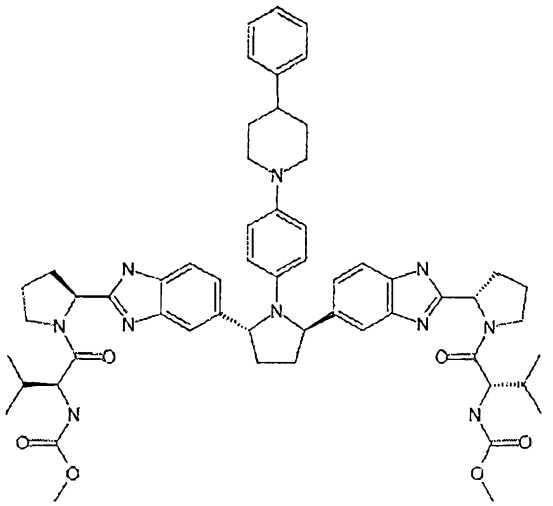
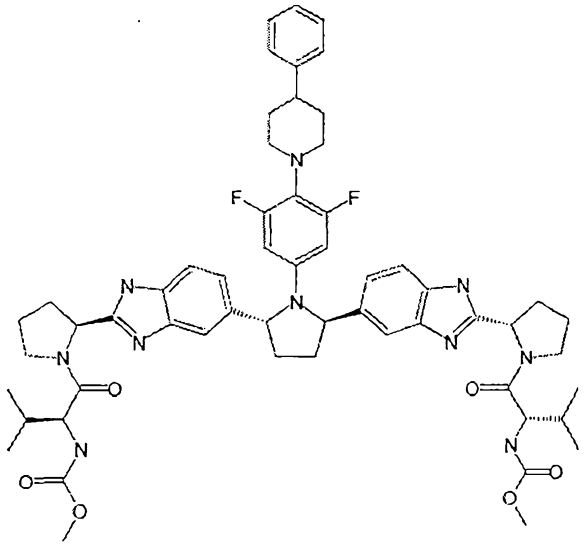
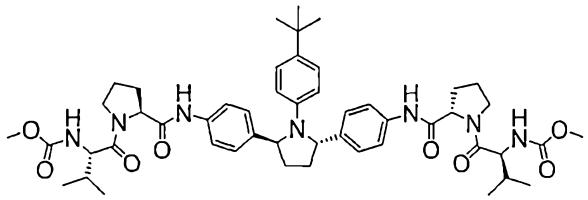
表5. 經取代之吡咯啶基連接子

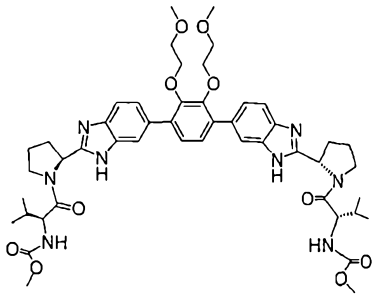
	EC_{50} (nM，在40% HP存在下)		EC_{50} (nM，在HP不存在下)			
	1a	**1b**	**2a**	**2b**	**3a**	**4a**
 (美國專利申請公開案第2010/0317568號之實例109)	0.1	0.3	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05

 (美國專利申請公開案第2010/0317568號之實例163)	0.1	0.3	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
 (美國專利申請公開案第2010/0317568號之實例236)	0.3	0.8				
 (美國專利申請公開案第2010/0317568號之實例245)	0.2	0.4	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
 (美國專利申請公開案第2010/0317568號之實例251)	0.1	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05

 (美國專利申請公開案第2010/0317568號之實例256)	0.2	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
 (美國專利申請公開案第2010/0317568號之實例257)	0.6	0.3	0.5	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
 (美國專利申請公開案第2010/0317568號之實例258)	0.4	0.5	0.07	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05

 (美國專利申請公開案第2010/0317568號之實例271)	0.1	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
 (美國專利申請公開案第2010/0317568號之實例302)	0.1	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
 (下述實例3.20)	0.5	0.6	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
 (下述實例4.3)	0.1	0.2				

 (下述實例4.25)	1.5	1.5	0.5	0.5	0.5	0.2
 (下述實例5.1)	0.1	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
 (美國專利申請公開案第2010/0317568號之實例37)	0.2	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05

注意到，  之抗HCV活性未展示優於

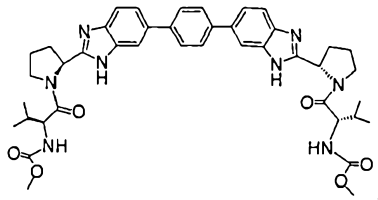
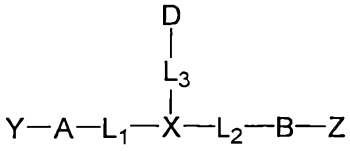
 之抗HCV活性。

表5亦表明吡咯啶基連接子上之碳環/雜環取代基上的其他鹵基取代可顯著改良化合物之抗HCV活性(例如比較實例4.25與實例3.20或實例5.1)。

本發明提供具有式I之化合物及其醫藥學上可接受之鹽，



I

其中：

X為C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環，且視情況經一或多個R_A或R_F取代；

L_1及L_2各獨立地選自鍵；或C_1-C_6伸烷基、C_2-C_6伸烯基或C_2-C_6伸炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個R_L取代；

L_3為鍵或-L_S-K-L_S'-，其中K係選自鍵、-O-、-S-、-N(R_B)-、-C(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)-、-OS(O)-、-OS(O)$_2$-、-S(O)$_2$O-、-S(O)O-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R_B)-、-N(R_B)C(O)-、-N(R_B)C(O)O-、-OC(O)N(R_B)-、-N(R_B)S(O)-、-N(R_B)S(O)$_2$-、-S(O)N(R_B)-、-S(O)$_2$N(R_B)-、-C(O)N(R_B)C(O)-、-N(R_B)C(O)N(R_B')-、-N(R_B)SO$_2$N(R_B')-或-N(R_B)S(O)N(R_B')-；

A及B各獨立地為C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環，且各獨立地視情況經一或多個R_A取代；

D為C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環，且視情況經一或多個R_A取代；或D為C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環，其經J取代且視情況經一或多個

R_A取代，其中J爲C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環且視情況經一或多個R_A取代，或J爲-SF_5；或D爲氫或R_A；

Y係選自-T'-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D、-T'-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D、-L_K-T-R_D或-L_K-E；

R_1及R_2各獨立地爲R_C，且R_5爲R_B；或R_1爲R_C，且R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成3員至12員雜環，其視情況經一或多個R_A取代；

R_3、R_4、R_6及R_7各獨立地爲R_C；或R_3及R_6各獨立地爲R_C，且R_4及R_7連同其所連接之原子一起形成3員至12員碳環或雜環，其視情況經一或多個R_A取代；

Z係選自-T'-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D、-T'-C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-T-R_D、-L_K-T-R_D或-L_K-E；

R_8及R_9各獨立地爲R_C，且R_{12}爲R_B；或R_8爲R_C，且R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成3員至12員雜環，其視情況經一或多個R_A取代；

R_{10}、R_{11}、R_{13}及R_{14}各獨立地爲R_C；或R_{10}及R_{13}各獨立地爲R_C，且R_{11}及R_{14}連同其所連接之原子一起形成3員至12員碳環或雜環，其視情況經一或多個R_A取代；

T及T'在每次出現時各獨立地選自鍵、-L_S-、-L_S-M-L_S'-或-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-，其中M及M'在每次出現時各獨立地選自鍵、-O-、-S-、-N(R_B)-、-C(O)-、-S($O)_2$-、-S(O)-、-OS(O)-、-OS($O)_2$-、-S($O)_2$O-、-S(O)O-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R_B)-、-N(R_B)C(O)-、-N(R_B)C(O)O-、-OC(O)N(R_B)-、-N(R_B)S(O)-、-N(R_B)S($O)_2$-、-S(O)N(R_B)-、-S($O)_2$N(R_B)-、-C(O)N(R_B)C(O)-、-N(R_B)C(O)N(R_B')-、-N(R_B)SO_2N(R_B')-、-N(R_B)S(O)N(R_B')-、C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環，且其中該C_3-C_{12}碳環及3員至12員雜環在每次出現時各獨立地視

情況經一或多個R_A取代；

L_K在每次出現時獨立地選自鍵、$-L_S-N(R_B)C(O)-L_S'-$或$-L_S-C(O)N(R_B)-L_S'-$；或C_1-C_6伸烷基、C_2-C_6伸烯基或C_2-C_6伸炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個R_L取代；或C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個R_A取代；

E在每次出現時獨立地選自C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環，且在每次出現時獨立地視情況經一或多個R_A取代；

R_D在每次出現時各獨立地選自氫或R_A；

R_A在每次出現時獨立地選自鹵素、硝基、側氧基(oxo)、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基(thioxo)、氰基或$-L_S-R_E$，其中兩個相鄰R_A連同其所連接之原子及其所連接之原子之間的任何原子可視情況形成碳環或雜環；

R_B及R_B'在每次出現時各獨立地選自氫；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基或3員至6員碳環或雜環；或3員至6員碳環或雜環；其中R_B或R_B'中之各3員至6員碳環或雜環在每次出現時獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基；

R_C在每次出現時獨立地選自氫、鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰

基或3員至6員碳環或雜環；或3員至6員碳環或雜環；其中R_C中之各3員至6員碳環或雜環在每次出現時獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基；

R_E在每次出現時獨立地選自-O-R_S、-S-R_S、-C(O)R_S、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、-N($R_S$$R_S$')、-S(O)$R_S$、-$SO_2R_S$、-C(O)N($R_S$$R_S$')、-N($R_S$)C(O)$R_S$'、-N($R_S$)C(O)N($R_S$'$R_S$'')、-N($R_S$)$SO_2R_S$'、-$SO_2$N($R_S$$R_S$')、-N($R_S$)$SO_2$N($R_S$'$R_S$'')、-N($R_S$)S(O)N($R_S$'$R_S$'')、-OS(O)-$R_S$、-OS(O)$_2$-$R_S$、-S(O)$_2OR_S$、-S(O)O$R_S$、-OC(O)O$R_S$、-N($R_S$)C(O)O$R_S$'、-OC(O)N($R_S$$R_S$')、-N($R_S$)S(O)-$R_S$'、-S(O)N($R_S$$R_S$')、-P(O)(O$R_S$)$_2$或-C(O)N($R_S$)C(O)-$R_S$'；或$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基或$C_2$-$C_6$炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N($R_S$$R_S$')；

R_F在每次出現時獨立地選自C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基或C_2-C_{10}炔基，其各自含有0、1、2、3、4或5個選自O、S或N之雜原子且獨立地視情況經一或多個R_L取代；或-(R_X-R_Y)$_Q$-(R_X-R_Y')，其中Q爲0、1、2、3或4，且各R_X獨立地爲O、S或N(R_B)，其中各R_Y獨立地爲C_1-C_6伸烷基、C_2-C_6伸烯基或C_2-C_6伸炔基，其各自獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、

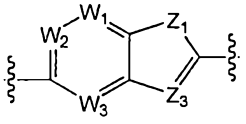
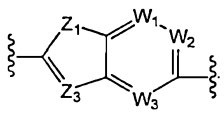
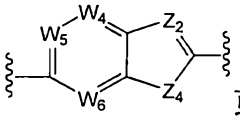
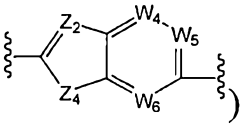
硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基，且其中各R_Y'獨立地爲C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其各自獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；

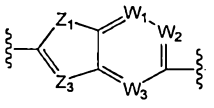
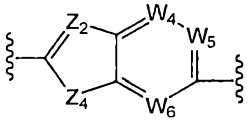
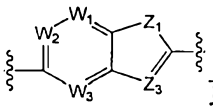
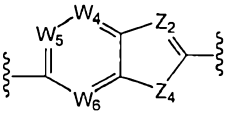
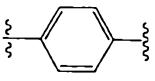
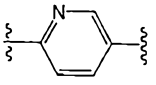
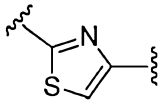
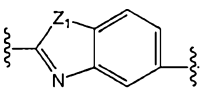
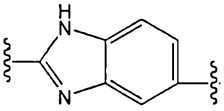
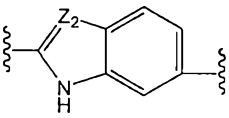
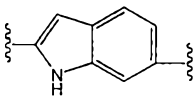
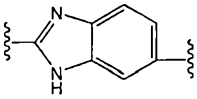
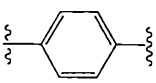
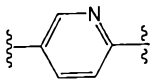
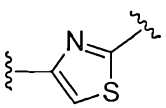
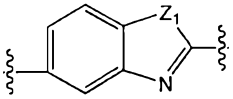
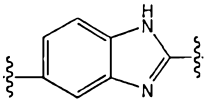
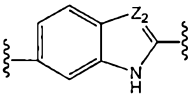
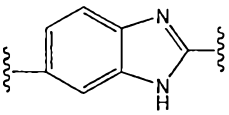
R_L在每次出現時獨立地選自鹵素、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基、-O-R_S、-S-R_S、-C(O)R_S、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、-N($R_S$$R_S$')、-S(O)$R_S$、-$SO_2R_S$、-C(O)N($R_S$$R_S$')或-N($R_S$)C(O)$R_S$'；或$C_3$-$C_6$碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基；其中兩個相鄰R_L連同其所連接之原子及其所連接之原子之間的任何原子可視情況形成碳環或雜環；

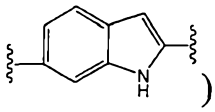
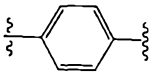
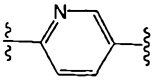
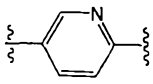
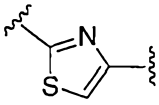
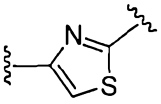
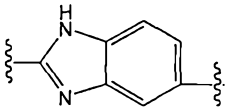
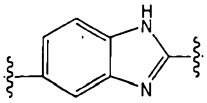
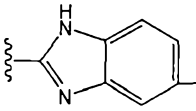
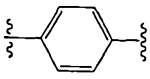
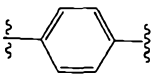
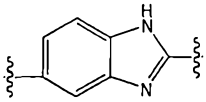
L_S、L_S'及L_S''在每次出現時各獨立地選自鍵；或C_1-C_6伸烷基、C_2-C_6伸烯基或C_2-C_6伸炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個R_L取代；及

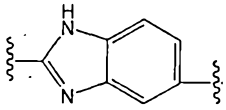
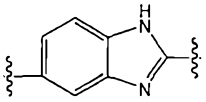
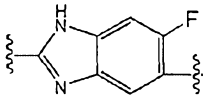
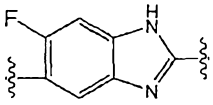
R_S、R_S'及R_S''在每次出現時各獨立地選自氫；C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、-O-C_1-C_6烷基、-O-C_1-C_6伸烷基-O-C_1-C_6烷基或3員至6員碳環或雜環；或3員至6員碳環或雜環；其中R_S、R_S'或R_S'中之各3員至6員碳環或雜環在每次出現時獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、

硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。

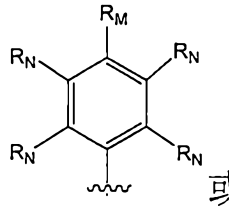
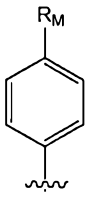
A及B較佳獨立地選自C_5-C_6碳環(例如苯基)、5員至6員雜環(例如吡啶基或噻唑基)，或8員至12員雙環(諸如  、  、  或 )，其中Z_1在每次出現時獨立地選自O、S、NH或CH_2，Z_2在每次出現時獨立地選自N或CH，Z_3在每次出現時獨立地選自N或CH，Z_4在每次出現時獨立地選自O、S、NH或CH_2，且W_1、W_2、W_3、W_4、W_5及W_6在每次出現時各獨立地選自CH或N。A及B各獨立地視情況經一或多個R_A取代。

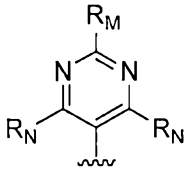
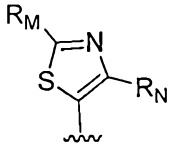
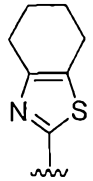
A更佳係選自C_5-C_6碳環、5員至6員雜環、  或  ，且視情況經一或多個R_A取代；B係選自C_5-C_6碳環、5員至6員雜環、  或  ，且視情況經一或多個R_A取代；其中Z_1、Z_2、Z_3、Z_4、W_1、W_2、W_3、W_4、W_5、W_6係如上文所定義。較佳地，Z_3爲N且Z_4爲NH。舉例而言，A可選自苯基(例如 )、吡啶基(例如 )、噻唑基(例如 )、  (例如 )或  (例如  或 )，且視情況經一或多個R_A取代；且B可選自苯基(例如 )、吡啶基(例如 )、噻唑基(例如 )、  (例如 )或  (例如  或

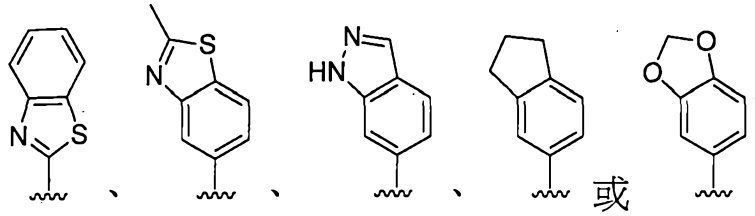
)，且視情況經一或多個R_A取代。極其較佳地，A與B皆爲苯基(例如A與B皆爲 )。亦極其較佳地，A爲  且B爲  ；或A爲  且B爲  ；或A爲  且B爲  ；或A爲  且B爲  ；或A爲  且B爲  ；其中各A及B獨立地視情況經一或多個R_A取代。

亦較佳地，A爲  ，B爲  ，且A及B經一或多個鹵素(諸如F或Cl)取代。令人驚訝地發現，當A及/或B爲經鹵基取代之苯并咪唑(例如A爲  且B爲 )時，與具有未經取代之苯并咪唑之化合物相比，式I化合物(以及下述式I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G之化合物，及其下描述之各實施例之化合物)出乎意料地展示顯著改良之藥物動力學特性。可觀測到藥物動力學改良，例如，如以小鼠中經口給藥後24小時時期內曲線下面積(AUC)所量測之總血漿含量暴露更大(例如參見下文)。亦令人驚訝地發現，此等具有經鹵基取代之苯并咪唑的化合物出人意料地顯示改良的針對某些HCV基因型1a變異體(例如含有NS5A突變L31M、Y93H或Y93N之變異體)的抑制活性。因此，本發明涵蓋使用該等化合物來治療HCV基因型1a變異體感染(例如L31M、Y93H或Y93N 1a變異體感染)的方法。此等方法包含投與該化合物至具有HCV基因型1a變異體(例如L31M、Y93H或Y93N 1a變異體)之患者。本發明亦涵蓋該等化合物用於製造供治療基因型1a變異體感染(例如L31M、Y93H或Y93N 1a變異體感染)之藥物的用途。

D較佳選自C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環，且視情

況經一或多個R_A取代。D亦可較佳選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。更佳地，D爲C_5-C_6碳環(例如苯基)、5員至6員雜環(例如吡啶基、嘧啶基、噻唑基)，或6員至12員雙環(例如茚滿基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、吲唑基、苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)，且經一或多個R_M取代，其中R_M爲鹵素、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基或-L_S-R_E。亦較佳地，D爲苯基且視情況經一或多個R_A取代。更佳地，D爲苯基且經一或多個R_M取代，其中R_M係如上文所定義。極其較佳地，D爲  或  ，其中R_M係如上文所定義，且各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫。一或多個R_N亦可較佳爲鹵基，諸如F。

D亦較佳爲吡啶基、嘧啶基或噻唑基，視情況經一或多個R_A取代。D更佳爲吡啶基、嘧啶基或噻唑基，且經一或多個R_M取代。極其較佳地，D爲 、  或  ，其中R_M係如上文所定義，且各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫。一或多個R_N亦可較佳爲鹵基，諸如F。D亦較佳爲茚滿基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基或吲唑基，且視情況經一或多個R_A取代。D更佳爲茚滿基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、吲唑基或苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基，且經一或多個R_M取代。極其較佳地，D爲  、



、、、或，且視情況經一或多個R_M取代。

R_M較佳爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。更佳地，R_M爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或羧基。極其較佳地，R_M爲C_1-C_6烷基，其視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或羧基。

亦較佳地，R_M爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基或氰基；或R_M爲-L_S-R_E，其中L_S爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且R_E爲-$N(R_SR_S')$、-O-R_S、-$C(O)R_S$、-$C(O)OR_S$、-$C(O)N(R_SR_S')$、-$N(R_S)C(O)R_S'$、

-$N(R_S)C(O)OR_S'$、-$N(R_S)SO_2R_S'$、-SO_2R_S、-SR_S或-$P(O)(OR_S)_2$

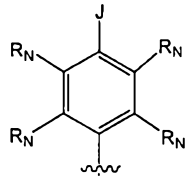
，其中R_S及R_S'可例如在每次出現時各獨立地選自(1)氫或(2)C_1-C_6烷基，其在每次出現時視情況經一或多個鹵素、羥基、-O-C_1-C_6烷基或3員至6員雜環取代；或R_M爲C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其

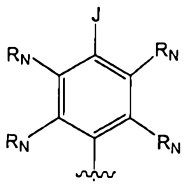
在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或R_M爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-C(O)OR_S或-N($R_S R_S'$)。更佳地，R_M爲鹵素(例如氟、氯、溴、碘)、羥基、巰基、胺基、羧基或C_1-C_6烷基(例如甲基、異丙基、第三丁基)、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、氰基或羧基。舉例而言，R_M爲CF_3、-C(CF_3)$_2$-OH、-C(CH_3)$_2$-CN、-C(CH_3)$_2$-CH_2OH或-C(CH_3)$_2$-CH_2NH_2。R_M亦較佳爲-L_S-R_E，其中L_S爲鍵且R_E爲-N($R_S R_{S'}$)、-O-R_S、-N(R_S)C(O)OR_S'、-N(R_S)SO_2R_S'、-SO_2R_S或-SR_S。舉例而言，其中L_S爲鍵，R_E爲-N(C_1-C_6烷基)$_2$(例如-NMe_2)；-N(C_1-C_6伸烷基-O-C_1-C_6烷基)$_2$(例如-N(CH_2CH_2OMe)$_2$)；-N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6伸烷基-O-C_1-C_6烷基)(例如-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe))；-O-C_1-C_6烷基(例如-O-Me、-O-Et、-O-異丙基、-O-第三丁基、-O-正己基)；-O-C_1-C_6鹵烷基(例如-OCF_3、-OCH_2CF_3)；-O-C_1-C_6伸烷基-哌啶(例如-O-CH_2CH_2-1-哌啶基)；-N(C_1-C_6烷基)C(O)OC_1-C_6烷基(例如-N(CH_3)C(O)O-$CH_2CH(CH_3)_2$)、-N(C_1-C_6烷基)SO_2C_1-C_6烷基(例如-N(CH_3)SO_2CH_3)；-SO_2C_1-C_6烷基(例如-SO_2Me)；-SO_2C_1-C_6鹵烷基(例如-SO_2CF_3)；或-S-C_1-C_6鹵烷基(例如SCF_3)。R_M亦較佳爲-L_S-R_E，其中L_S爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-、-C(CH_3)$_2$-、-C(CH_3)$_2$-CH_2-)且R_E爲-O-R_S、-C(O)OR_S、-N(R_S)C(O)OR_S'或-P(O)(OR_S)$_2$。舉例而言，R_M爲-C_1-C_6伸烷基-O-R_S(例如-C(CH_3)$_2$-

CH_2-OMe)；-C_1-C_6伸烷基-C(O)OR_S(例如-$C(CH_3)_2$-C(O)OMe)；-C_1-C_6伸烷基-N(R_S)C(O)OR_S'(例如-$C(CH_3)_2$-CH_2-NHC(O)OCH_3)；或-C_1-C_6伸烷基-P(O)(OR_S)$_2$(例如-CH_2-P(O)$(OEt)_2$)。R_M亦更佳爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。舉例而言，R_M爲環烷基(例如環丙基、2,2-二氯-1-甲基環丙-1-基、環己基)、苯基、雜環基(例如嗎啉-4-基、1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-甲氧基羰基哌嗪-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、3,5-二甲基哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、四氫哌喃-4-基、吡啶基、吡啶-3-基、6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)。極其較佳地，R_M爲C_1-C_6烷基，其視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或羧基(例如第三丁基、CF_3)。

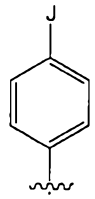
更佳地，D爲C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，其中J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代。J較佳經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，其中該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')

，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。亦較佳地，D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，且J爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環

或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$C(O)OR_S$或$-N(R_SR_S')$。亦較佳地，D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，且J爲6員至12員雙環(例如包含氮環原子之7員至12員稠合、橋連或螺雙環，J經由該氮環原子與D共價連接)且視情況經一或多個R_A取代。更佳地，D爲苯基且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，且J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$C(O)OR_S$或$-N(R_SR_S')$。極其較佳地，D爲  ，其中各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫或鹵素，且J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$C(O)OR_S$或$-N(R_SR_S')$

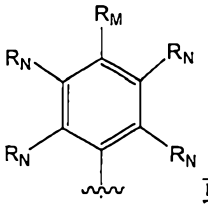
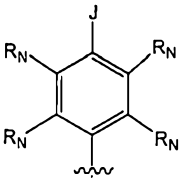
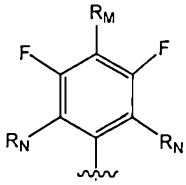
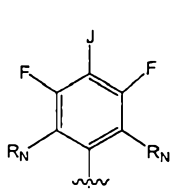
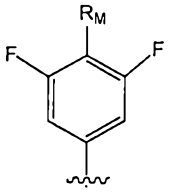
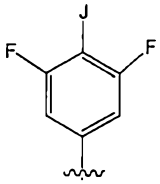
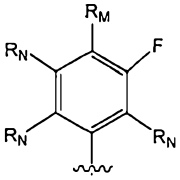
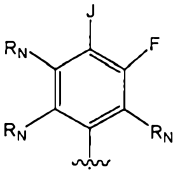
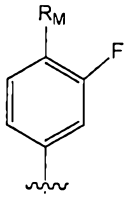
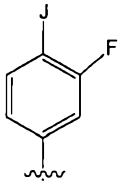
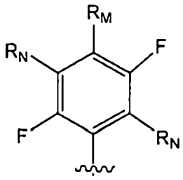
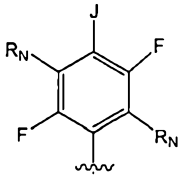
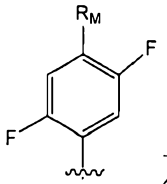
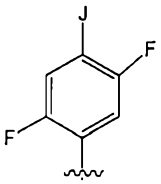


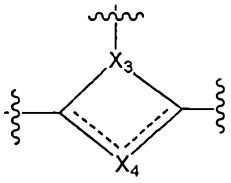
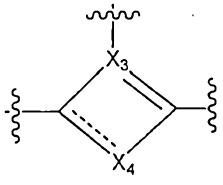
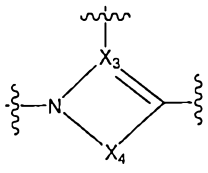
。亦較佳地，D爲 ，其中各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫或鹵素，且J爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環且經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。亦較

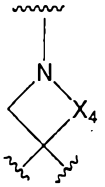


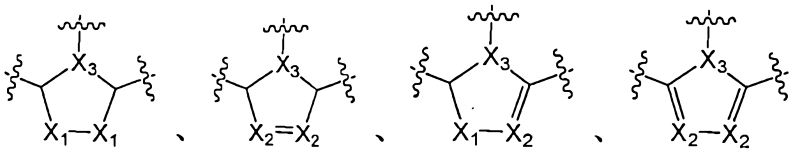
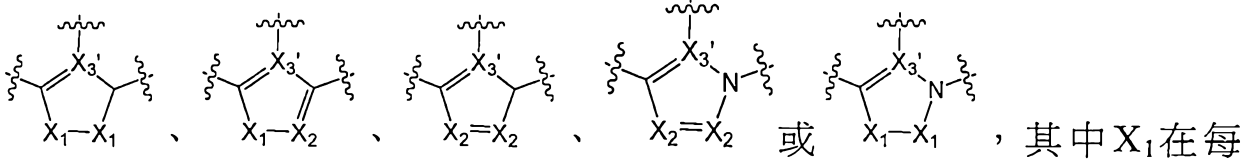
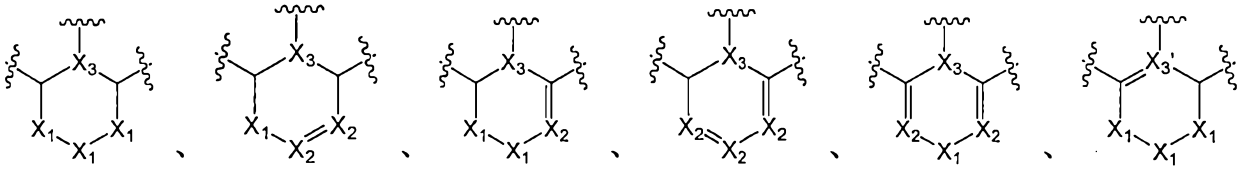
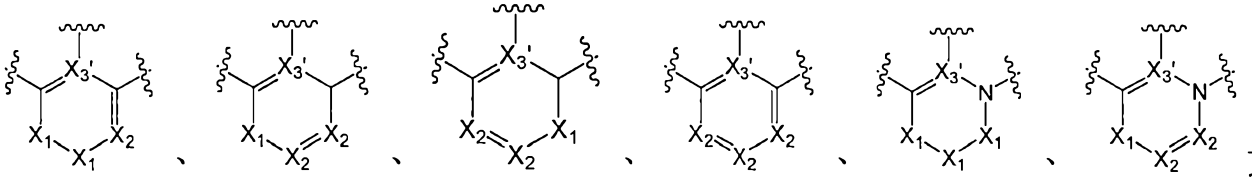
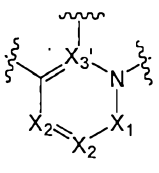
佳地，D爲 ，且J爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。

令人驚訝地發現，當D含有經鹵基取代之碳環或雜環(例如直接鍵聯至X之經鹵基取代之5-6員碳環或雜環)時，式I化合物(以及下述式I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G之化合物，及其下描述之各實施例之化合物)可展現顯著改良的針對HCV基因型2a、2b、3a或4a之抑制活性及/或改良的藥物動力學特性。因此，本發明涵蓋使用該等化合物來治療HCV基因型2a、2b、3a或4a感染之方法。此等方法包含投與該化合物至具有HCV基因型2a、2b、3a或4a之患者。本發明亦涵蓋該等化合物用於製造供治療HCV基因型2a、2b、3a或4a之藥物的用途。適用於此

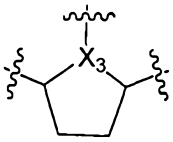
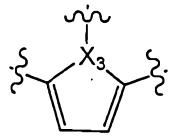
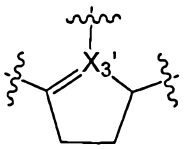
目的之D可爲例如如上所述之  或  ，其中至少一個  、R_N爲鹵基，諸如氟。適合之D的特定實例包括(但不限於)  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  ，其中R_N、R_M及J係如上文所述。

X較佳爲C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環，且視情況經一或多個R_A或R_F取代。X亦可爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環，其視情況經一或多個R_A或R_F取代，其中X上之兩個相鄰R_A連同其所連接之環原子一起視情況形成5員至6員碳環或雜環。亦較佳地，X爲  ，其中X_3爲C(H)或較佳爲N且直接附接至-L_3-D；X_4爲C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基，其各自視情況含有一或兩個選自O、S或N之雜原子；且X視情況經一或多個R_A或R_F取代，且X上之兩個相鄰R_A連同其所連接之環原子一起可視情況形成5員至6員碳環或雜環。另外，X可爲  或  ，其中X_3爲C且直接鍵聯至-L_3-D，X_4爲C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基，其各自視情況含有一或兩個選自O、S或N之雜原子，且X視情況經一或

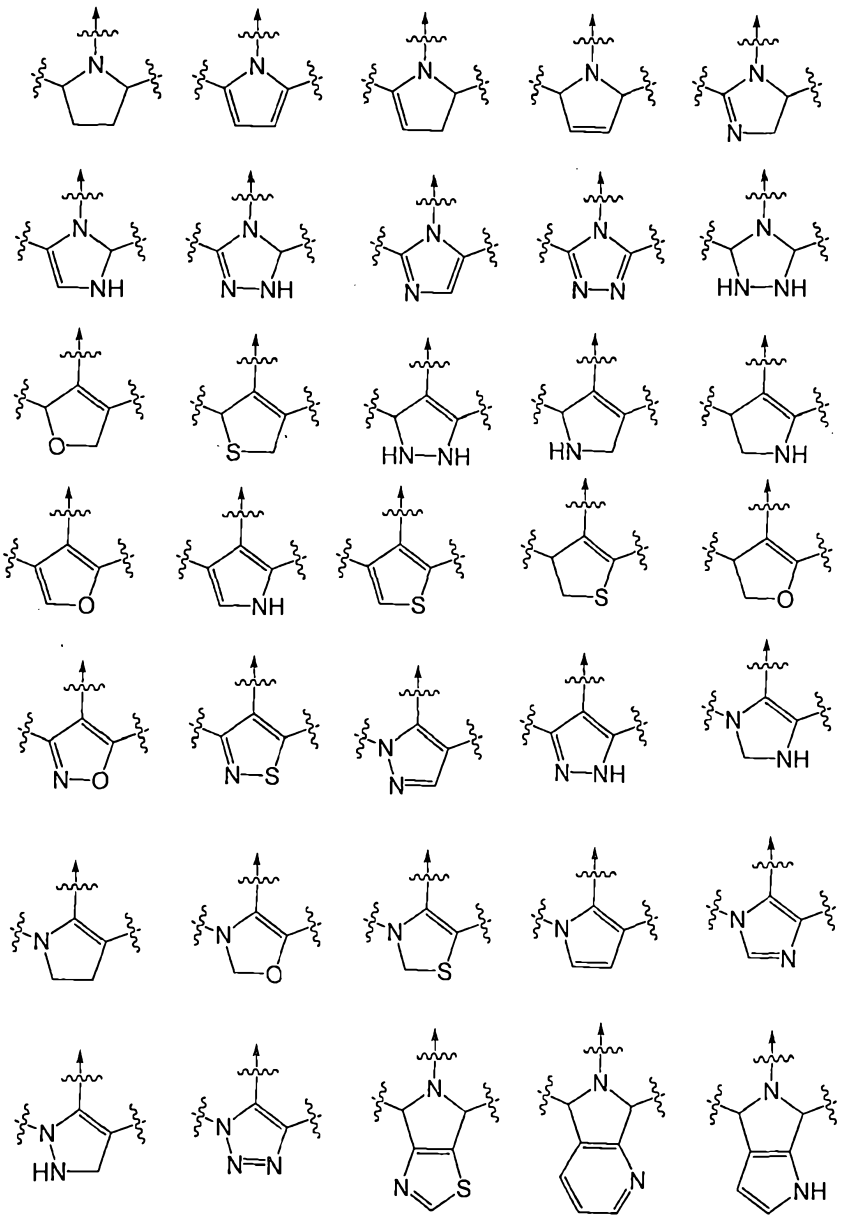
多個R_A或R_F取代，且X上之兩個相鄰R_A連同其所連接之環原子一起視情況形成5員至6員碳環或雜環。此外，X可爲  ，其中N直接鍵聯至L_3-D，X_4爲C_2-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基，其各自視情況含有一或兩個選自O、S或N之雜原子，且X視情況經一或多個R_A或R_F取代，且X上之兩個相鄰R_A連同其所連接之環原子一起視情況形成5員至6員碳環或雜環。

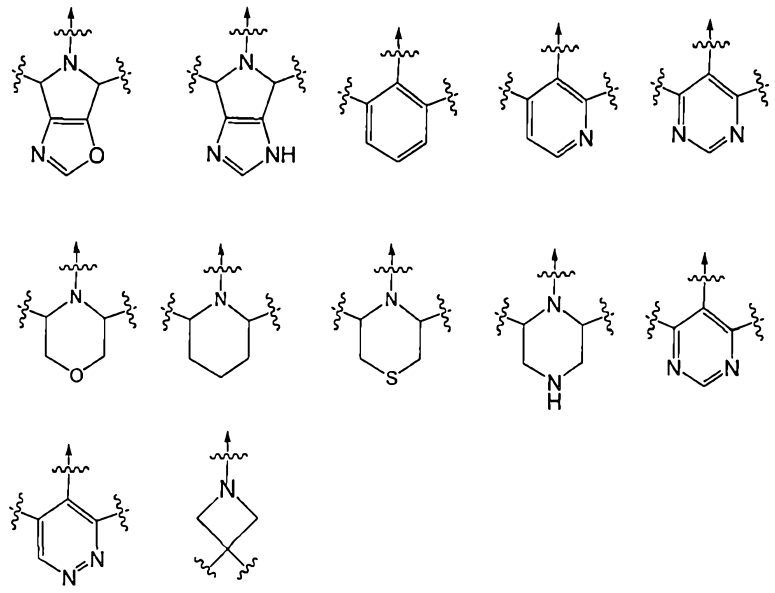
舉例而言，X可爲  、  或，其中X_1在每次出現時獨立地選自CH_2、O、S或NH，X_2在每次出現時獨立地選自CH或N，X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D，且X_3'爲C且直接鍵聯至-L_3-D；且X視情況經一或多個R_A或R_F取代，且X上之兩個相鄰R_A連同其所連接之環原子一起視情況形成5員至6員碳環或雜環。對於另一實例，X爲  、  或  ，其中X_1在每次出現時獨立地選自CH_2、O、S或NH，X_2在每次出現時獨立地選自CH或N，X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D，且X_3'爲C且直接鍵聯至-L_3-D；且其中X視情況經一或多個R_A或R_F取代，且X上之

兩個相鄰R_A連同其所連接之環原子一起視情況形成5員至6員碳環或雜環。

極其較佳地，X爲  、  或  ，其中X_3爲C(H)或N且直接鍵聯至-L_3-D，X_3'爲C且直接鍵聯至-L_3-D，且其中X視情況經一或多個R_A或R_F取代，且X上之兩個相鄰R_A連同其所連接之環原子一起視情況形成5員至6員碳環或雜環。更佳地，X_3爲N。

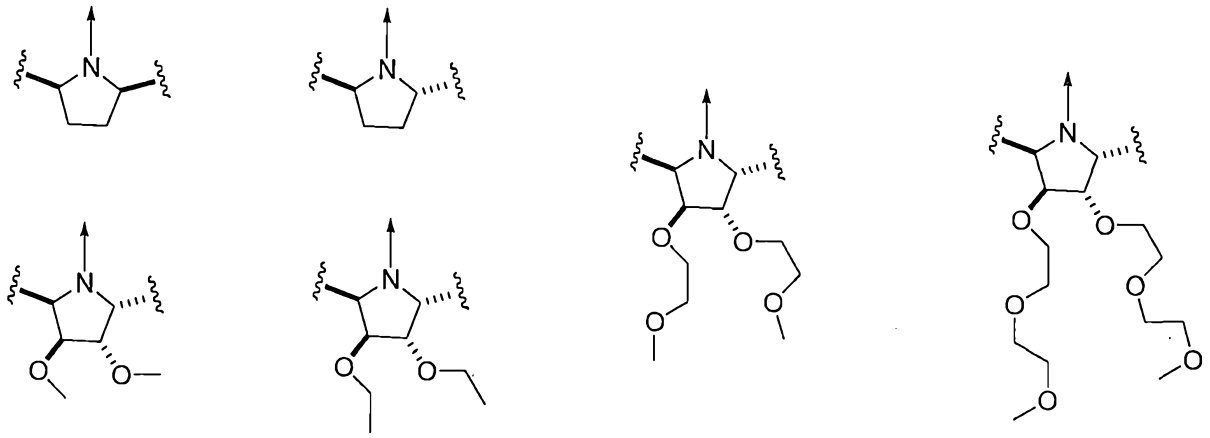
X之非限制性實例包括：





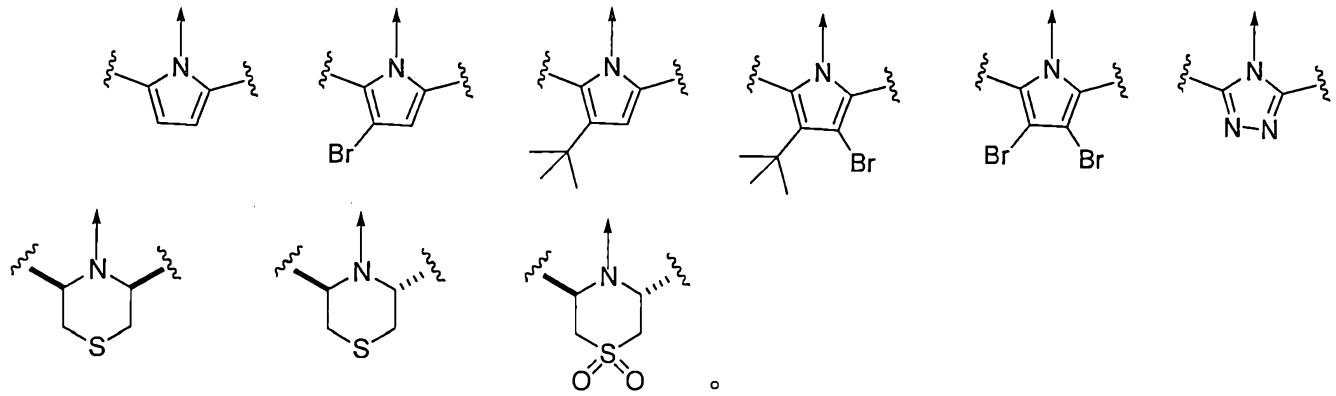
其中「→」表示與-L_3-D之共價連接。各X可視情況經一或多個R_A或R_F取代，且X上之兩個相鄰R_A連同其所連接之環原子一起視情況形成5員至6員碳環或雜環。

較佳X之非限制性實例包括以下吡咯啶環，其各自視情況經一或多個R_A或R_F取代：

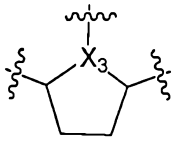
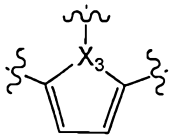


如所示，上述吡咯啶環之2位及5位之相對立體化學可爲順式或反式。吡咯啶之3位或4位的視情況選用之取代基R_A之立體化學可相對於該吡咯啶環上任何其他位置之任何取代基變化。視連接於吡咯啶之特定取代基而定，任何碳處之立體化學可爲(R)或(S)。

較佳X之非限制性實例亦包括以下吡咯、三唑或硫代嗎啉環，其各自視情況經一或多個R_A或R_F取代：

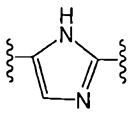
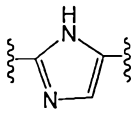
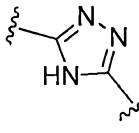
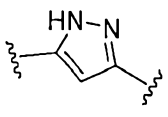
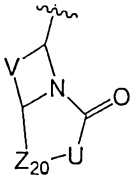


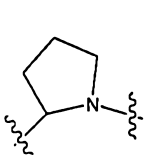
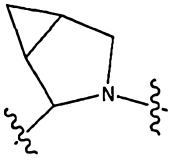
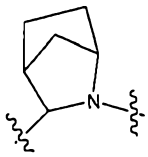
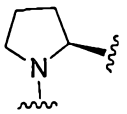
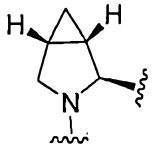
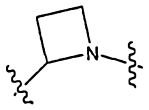
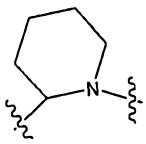
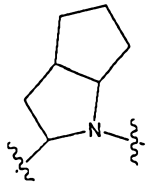
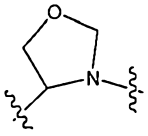
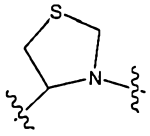
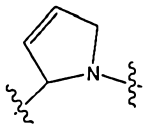
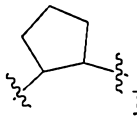
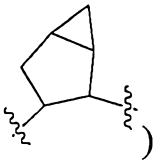
如所示，硫代嗎啉環之3位及5位之相對立體化學可爲順式或反式。視連接至硫代嗎啉之特定取代基而定，任何碳處之立體化學可爲(R)或(S)。

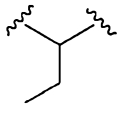
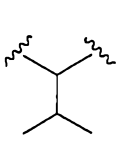
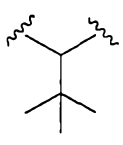
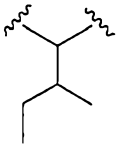
亦較佳地，X爲  或  ，其中X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D，且X視情況經一或多個R_A或R_F取代。R_F較佳爲C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基或C_2-C_{10}炔基，其各自含有0、1、2、3、4或5個選自O、S或N之雜原子且獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基。亦較佳地，R_F爲C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基或C_2-C_{10}炔基，其各自含有0、1、2、3、4或5個O且獨立地視情況經一或多個R_L取代。亦較佳地，R_F爲-$(R_X$-$R_Y)_Q$-$(R_X$-$R_Y')$，其中Q爲0、1、2、3或4；各R_X獨立地爲O、S或N(R_B)；各R_Y獨立地爲C_1-C_6伸烷基、C_2-C_6伸烯基或C_2-C_6伸炔基，其各自獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；且各R_Y'獨立地爲C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其各自獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳地，各R_X爲O。更佳地，X視情況經一或多個R_A或R_F

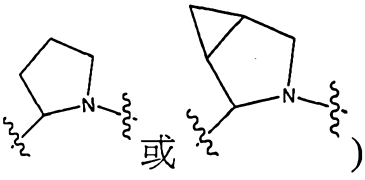
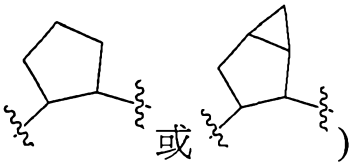
取代，各R_F係獨立地選自C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基或C_2-C_{10}炔基，其各自含有0、1、2或3個O且獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基。亦較佳地，X視情況經一或多個R_A或R_F取代，各R_F係獨立地選自-(O-C_1-C_6伸烷基)$_Q$-(O-C_1-C_6烷基)，其中Q較佳爲0、1、2或3。

L_1及L_2較佳獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，L_3較佳選自鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。更佳地，L_1、L_2及L_3各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或-CH_2CH_2-)，且各獨立地視情況經一或多個R_L取代。極其較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。

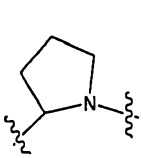
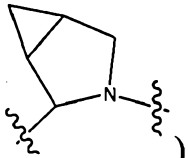
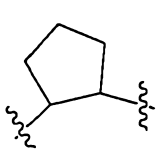
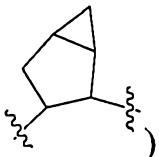
Y較佳選自-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D、-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D、-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D、-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D、-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D、-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D、-C(O)N(R_B)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D、-C(O)N(R_B)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D、-N(R_B)C(O)-L_S-E或-C(O)N(R_B)-L_S-E。G爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環，諸如  、  、  或  ，且視情況經一或多個R_A(例如一或多個氯或溴)取代。E較佳爲7員至12員雙環(諸如  ，其中U在每次出現時獨立地選自-(CH_2)-或-(NH)-；V及Z_{20}各獨立地選自C_1-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基，其中至少一個碳原子可獨立地視情況經O、S或N置換)，且獨立地視情況經一或多個R_A取代。更佳地，R_1爲R_C，且R_2及R_5連同其所連接之原子一起形

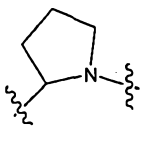
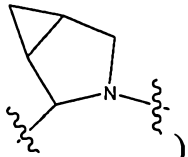
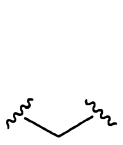
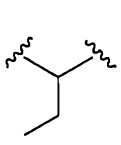
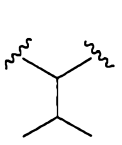
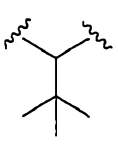
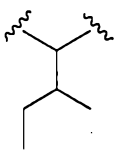
成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如  或  ；或  、  、  ；或  、  、  、  、  或 )，其視情況經一或多個R_A(諸如(但不限於)羥基、鹵基(例如氟)、C_1-C_6烷基(例如甲基)或C_2-C_6烯基(例如烯丙基))取代；且R_3及R_6各獨立地爲R_C，且R_4及R_7連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環/雜環或6員至12員雙環(例如  或 )，其視情況經一或多個R_A(諸如(但不限於)羥基、鹵基(例如氟)、C_1-C_6烷基(例如甲基)或C_2-C_6烯基(例如烯丙基))取代。

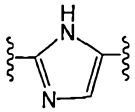
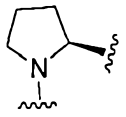
Y亦可選自-M-$C(R_1R_2)N(R_5)$-C(O)-L_Y'-M'-R_D、-M-$C(R_1R_2)N(R_5)$-L_Y'-M'-R_D、-L_S-$C(R_1R_2)N(R_5)$-C(O)-L_Y'-M'-R_D、-L_S-$C(R_1R_2)N(R_5)$-L_Y'-M'-R_D、-M-$C(R_3R_4)C(R_6R_7)$-C(O)-L_Y'-M'-R_D、-M-$C(R_3R_4)C(R_6R_7)$-L_Y'-M'-R_D、-L_S-$C(R_3R_4)C(R_6R_7)$-C(O)-L_Y'-M'-R_D或-L_S-$C(R_3R_4)C(R_6R_7)$-L_Y'-M'-R_D，其中M較佳爲鍵、-C(O)$N(R_B)$-或-$N(R_B)$C(O)-，M'較佳爲鍵、-C(O)$N(R_B)$-、-$N(R_B)$C(O)-、-$N(R_B)$C(O)O-、$N(R_B)$C(O)$N(R_B')$-、-$N(R_B)$S(O)-或-$N(R_B)S(O)_2$-，且L_Y'較佳爲C_1-C_6伸烷基，其視情況經一或多個R_L取代。L_Y'例如爲C_1-C_6伸烷基，諸如(但不限於) 、  、  、  或  ；且視情況選用之R_L爲取代基，諸如(但不限於)苯基、-SMe或甲氧基。基團L_Y'內之碳處的任何立體化學可爲(R)

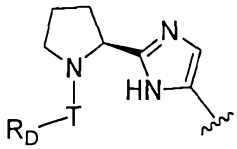
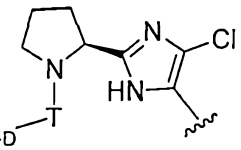
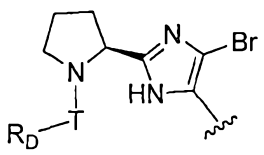
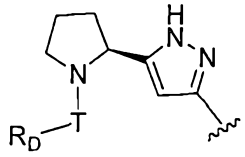
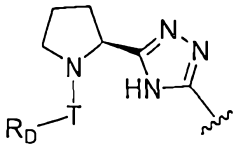
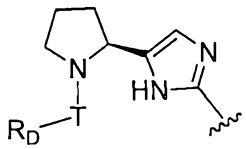
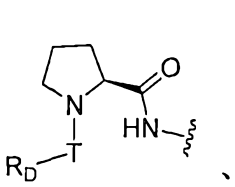
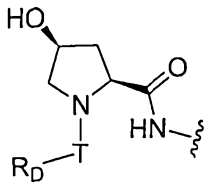
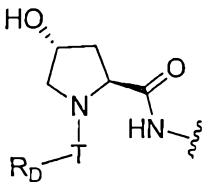
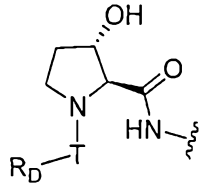
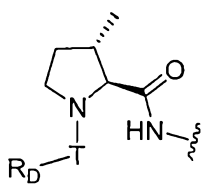
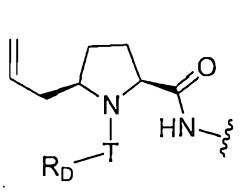
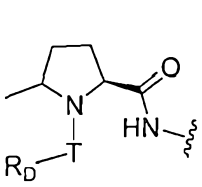
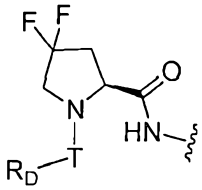
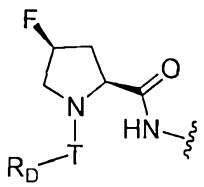
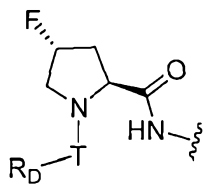
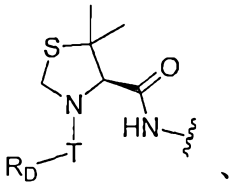
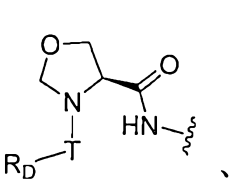
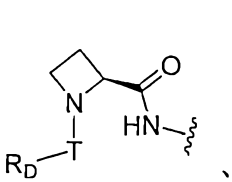
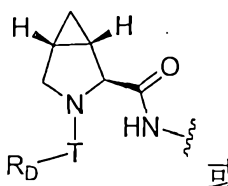
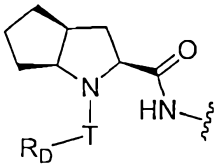
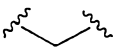
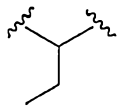
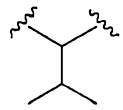
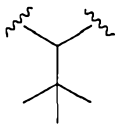
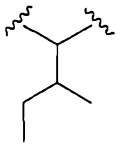
或(S)。更佳地，R_1爲R_C，且R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如 )，其視情況經一或多個R_A(例如一或多個羥基)取代；且R_3及R_6各獨立地爲R_C，且R_4及R_7連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環/雜環或6員至12員雙環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。

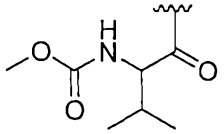
亦較佳地，Y係選自 $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-R_D$、$-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$、$-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$、$-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$、$-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$、$-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$、$-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$、$-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-R_D$、$-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$、$-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$、$-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$、$-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$、$-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$、$-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$或-

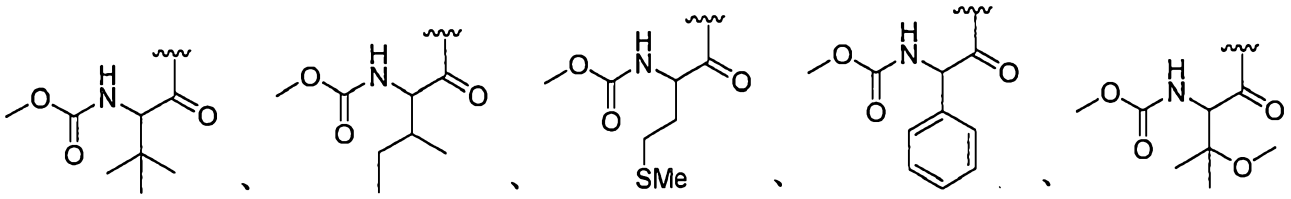
L_S-$C(R_3R_4)C(R_6R_7)$-R_D，其中L_Y'較佳爲C_1-C_6伸烷基，其視情況經一或多個R_L取代。R_1可爲R_C，且R_2及R_5連同其所連接之原子一起可形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如  或 )，其視情況經一或多個R_A取代；且R_3及R_6可各獨立地爲R_C，且R_4及R_7連同其所連接之原子一起可形成5員至6員碳環/雜環或6員至12員雙環(例如  或 )，其視情況經一或多個R_A取代。

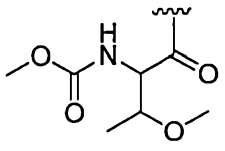
極其較佳地，Y係選自-$N(R_B'')CO$-$C(R_1R_2)N(R_5)$-$C(O)$-L_Y-$N(R_B'')C(O)$-L_S-R_E或-$C(R_1R_2)N(R_5)$-$C(O)$-L_Y-$N(R_B'')C(O)$-L_S-R_E，或Y爲-G-$C(R_1R_2)N(R_5)$-$C(O)$-L_Y-$N(R_B'')C(O)$-L_S-R_E，其中L_Y爲視情況經一或多個R_L取代之C_1-C_6伸烷基，且R_B"各獨立地爲R_B。R_B"及R_1各較佳爲氫或C_1-C_6烷基，且R_2及R_5連同其所連接之原子一起較佳形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如  或 )，其視情況經一或多個R_A(諸如(但不限於)羥基、鹵基(例如氟)、C_1-C_6烷基(例如甲基)或C_2-C_6烯基(例如烯丙基))取代。較佳地，L_Y爲經一或多個R_L取代之C_1-C_6伸烷基，R_L爲諸如C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。極其較佳地，L_Y爲C_1-C_6伸烷基，諸如(但不限於)  、  、  、  或  (基團L_Y內碳處之立體化學可爲(R)或(S))，L_Y獨立地視情況經一或多個R_L(例如一或多個苯基

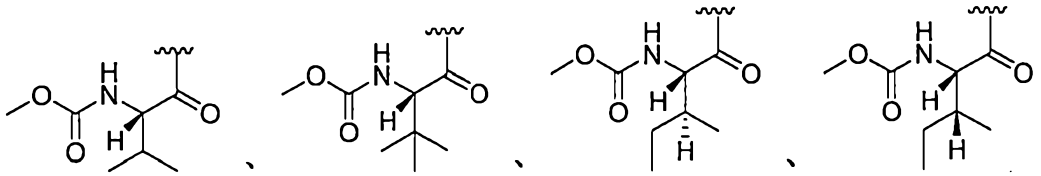
或甲氧基)取代，G較佳爲  ，R_B"爲氫；-C(R_1R_2)N(R_5)-爲  ；L_S爲鍵；且R_E爲甲氧基。

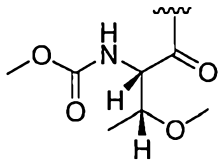
較佳Y之非限制性實例包括：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ，其中T及R_D係如本文中所定義。T例如可爲-L_S-M-L_S'-M'-L_S"-，其中L_S爲鍵；M爲C(O)；L_S'爲C_1-C_6伸烷基，諸如(但不限於)  、  、  、  或  ，其中L_S'獨立地視情況經一或多個R_L取代；R_L爲取代基，諸如(但不限於)苯基或甲氧基；M'爲-NHC(O)-或

-NMeC(O)-；且L_S"爲鍵。基團L_S'內碳處之任何立體化學可爲(R)或(S)。R_D例如爲甲氧基。T-R_D包括(但不限於)：  、

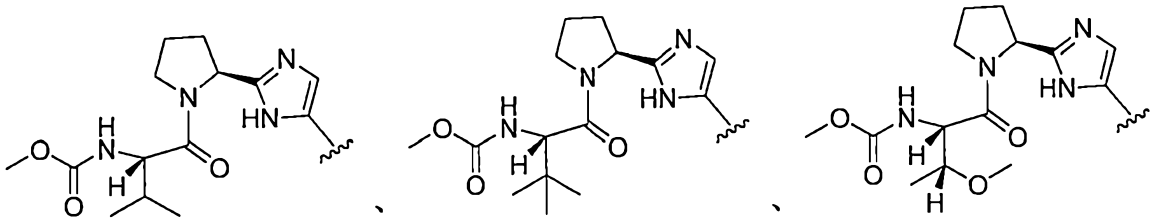


或  。$T\text{-}R_D$亦可包括某些立體化學組態；因此$T\text{-}R_D$包括(但不限於)：

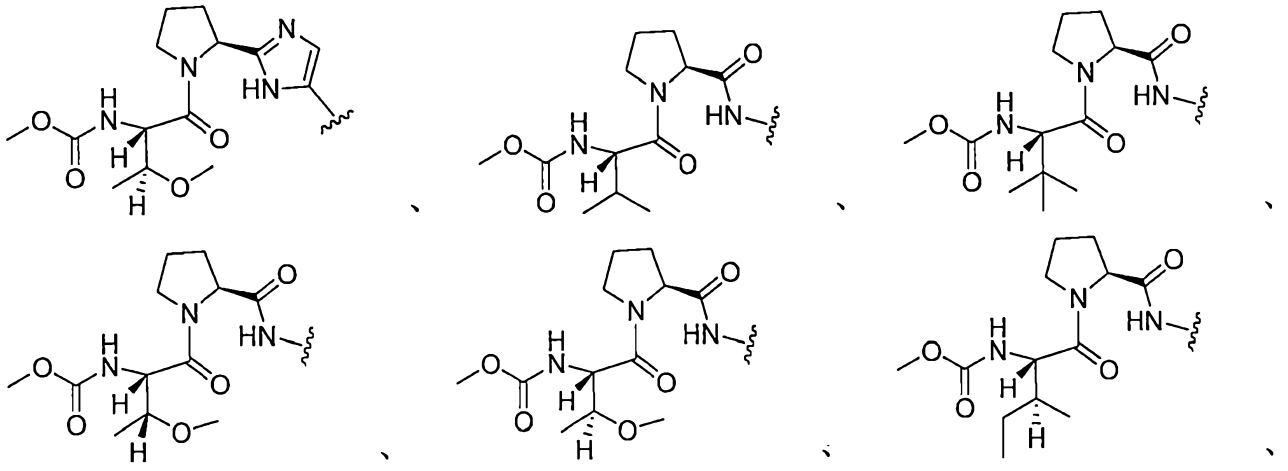


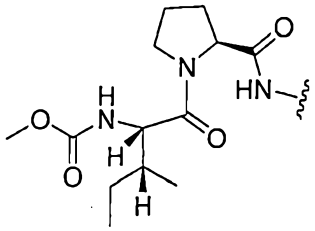
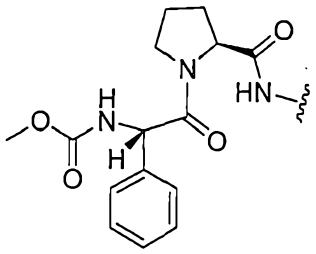
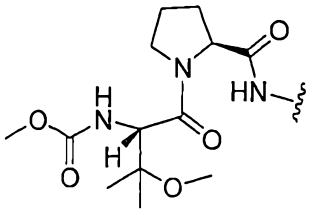
及  。

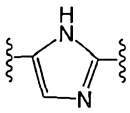
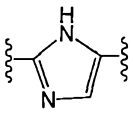
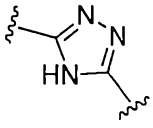
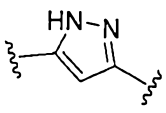
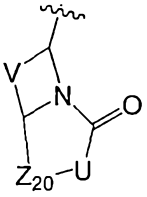
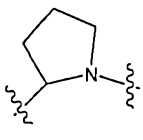
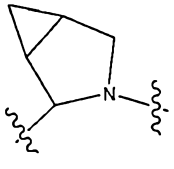
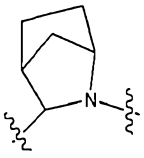
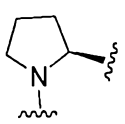
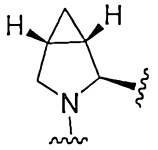
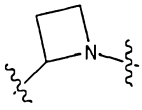
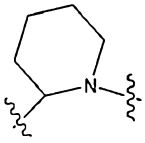
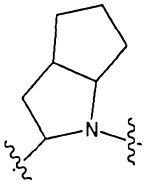
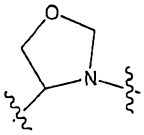
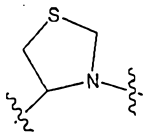
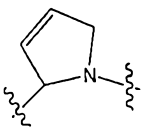
較佳Y之非限制性實例亦包括：

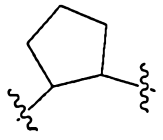
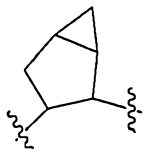


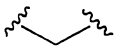
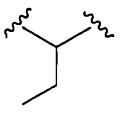
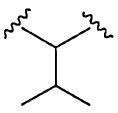
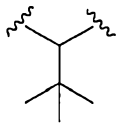
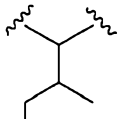
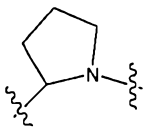
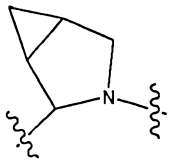
或

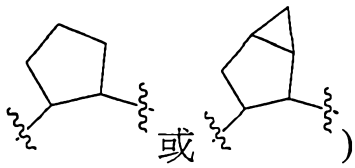



、

或

。

Z較佳選自-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D、-L_S-C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-T-R_D、-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D、-G-C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-T-R_D、-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D、-N(R_B)C(O)C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-T-R_D、-C(O)N(R_B)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D、-C(O)N(R_B)C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-T-R_D、-N(R_B)C(O)-L_S-E或-C(O)N(R_B)-L_S-E。G爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環，諸如

、

、

或

，且視情況經一或多個R_A(例如一或多個氯或溴)取代。E較佳爲8員至12員雙環(諸如

，其中U在每次出現時獨立地選自-(CH_2)-或-(NH)-；且V及Z_{20}各獨立地選自C_1-C_4伸烷基、C_2-C_4伸烯基或C_2-C_4伸炔基，其中至少一個碳原子獨立地視情況經O、S或N置換)，且獨立地視情況經一或多個R_A取代。更佳地，R_8爲R_C，且R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如

或

；或

、

、

；或

、

、

、

、

或

))，其視情況經一或多個R_A(諸如(但不限於)羥基、鹵基(例如氟)、C_1-C_6烷基(例如甲基)或C_2-C_6烯基(例如烯丙

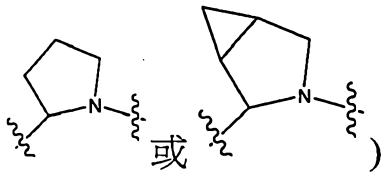
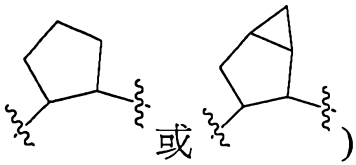
基))取代；且R_{10}及R_{13}各獨立地爲R_C，且R_{11}及R_{14}連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環/雜環或6員至12員雙環(例如  或 )，其視情況經一或多個R_A(諸如(但不限於)羥基、鹵基(例如氟)、C_1-C_6烷基(例如甲基)或C_2-C_6烯基(例如烯丙基))取代。

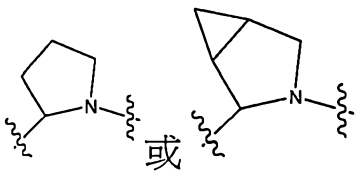
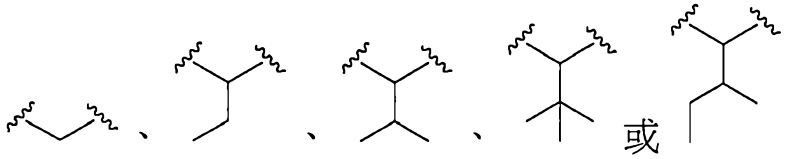
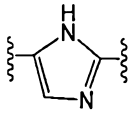
Z亦可選自-M-$C(R_8R_9)N(R_{12})$-C(O)-L_Y'-M'-R_D、-M-$C(R_8R_9)N(R_{12})$-L_Y'-M'-R_D、-L_S-$C(R_8R_9)N(R_{12})$-C(O)-L_Y'-M'-R_D、-L_S-$C(R_8R_9)N(R_{12})$-L_Y'-M'-R_D、-M-$C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})$-C(O)-$L_Y$'-M'-$R_D$、-M-$C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})$-$L_Y$'-M'-$R_D$、-$L_S$-$C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})$-C(O)-$L_Y$'-M'-$R_D$或-$L_S$-$C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})$-$L_Y$'-M'-$R_D$，其中M較佳爲鍵、-C(O)$N(R_B)$-或-$N(R_B)$C(O)-，M'較佳爲鍵、-C(O)$N(R_B)$-、-$N(R_B)$C(O)-、-$N(R_B)$C(O)O-、$N(R_B)$C(O)$N(R_B')$-、-$N(R_B)$S(O)-或-$N(R_B)S(O)_2$-，且$L_Y$'較佳爲$C_1$-$C_6$伸烷基，其獨立地視情況經一或多個$R_L$取代。$L_Y$'例如爲$C_1$-$C_6$伸烷基，諸如(但不限於)  、  、  、  或  ；且視情況選用之R_L爲取代基，諸如(但不限於)苯基、-SMe或甲氧基。基團L_Y'內之碳處的任何立體化學可爲(R)或(S)。更佳地，R_8爲R_C，且R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如  或 )，其視情況經一或多個R_A(例如一或多個羥基)取代；且R_{10}及R_{13}各獨立地爲R_C，且R_{11}及R_{14}連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環/雜環或6員至12員雙環(例如



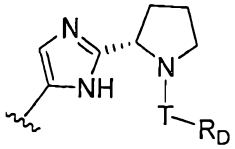
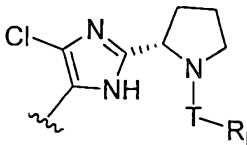
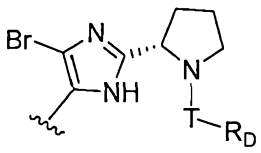
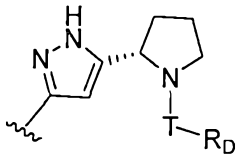
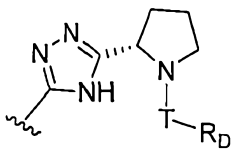
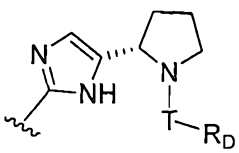
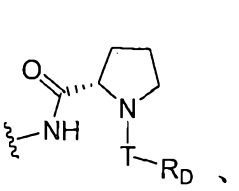
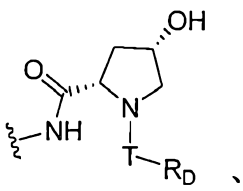
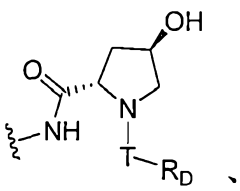
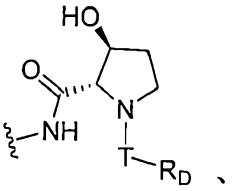
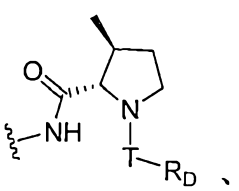
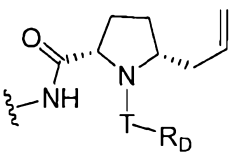
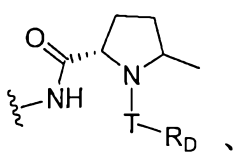
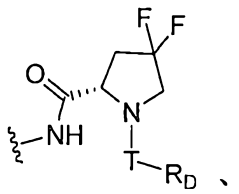
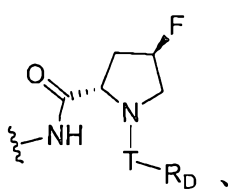
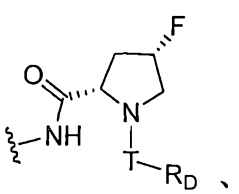
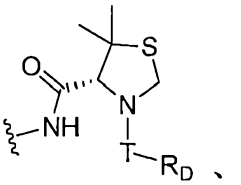
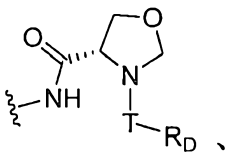
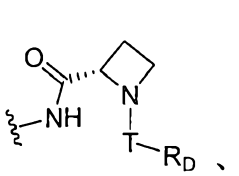
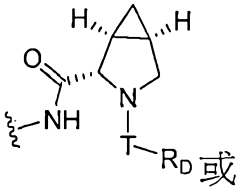
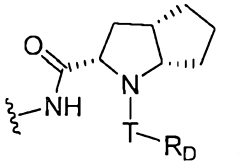
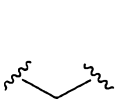
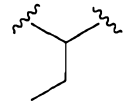
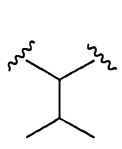
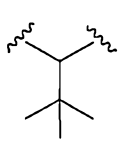
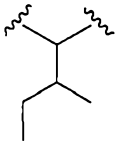
)，其視情況經一或多個R_A取代。

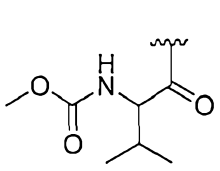
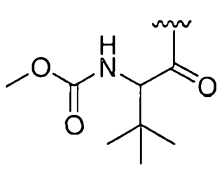
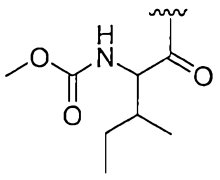
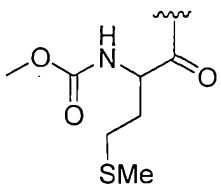
亦較佳地，Z係選自 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-O-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$、$-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$、$-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$、$-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$、$-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$、$-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-O-R_D$、$-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-R_D$、$-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-O-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-R_D$、$-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$、$-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$、$-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$、$-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$、$-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$、$-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-O-R_D$、$-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-R_D$或$-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$，其中$L_Y'$較佳爲$C_1$-$C_6$伸烷基，其獨立地視情況經一或多個$R_L$取代。$R_8$可爲$R_C$，且$R_9$及$R_{12}$連同其所連接之原子一起可形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如

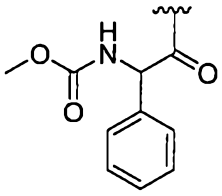
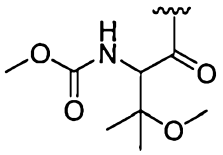
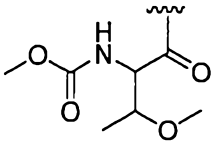
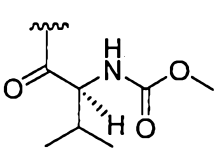
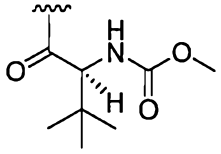
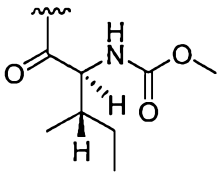
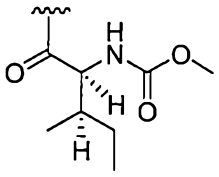
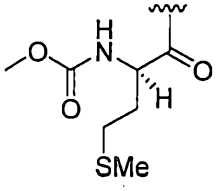

，其視情況經一或多個R_A取代；且R_{10}及R_{13}可各獨立地爲R_C，且R_{11}及R_{14}連同其所連接之原子一起可形成5員至6員碳環/雜環或6員至12員雙環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。

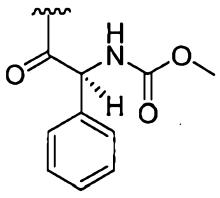
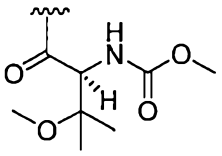
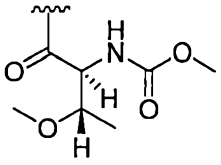
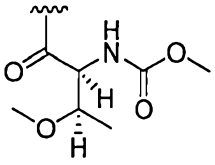
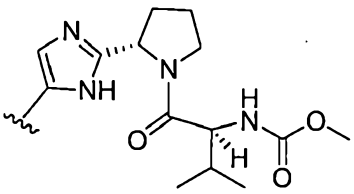
極其較佳地，Z係選自$-N(R_B'')CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$或$-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$，或Z爲$-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$，其中$L_Y$爲視情況經一或多個$R_L$取代之$C_1$-$C_6$伸烷基，且$R_B''$各獨立地爲$R_B$。$R_B''$及$R_8$各較佳爲氫或$C_1$-$C_6$烷基，且$R_9$及$R_{12}$連同其所連接之原子一起較佳形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如 )，其視情況經一或多個R_A(諸如(但不限於)羥基、鹵基(例如氟)、C_1-C_6烷基(例如甲基)或C_2-C_6烯基(例如烯丙基))取代。較佳地，L_Y爲經一或多個R_L取代之C_1-C_6伸烷基，R_L爲諸如C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。極其較佳地，L_Y爲C_1-C_6伸烷基，諸如(但不限於)  (基團L_Y內之碳處的立體化學可爲(R)或(S))；L_Y獨立地視情況經一或多個R_L(例如一或多個苯基或甲氧基)取代；G較佳爲  ；R_B''爲氫；$-C(R_8R_9)N(R_{12})-$爲

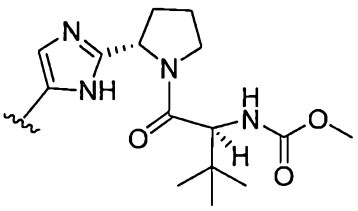
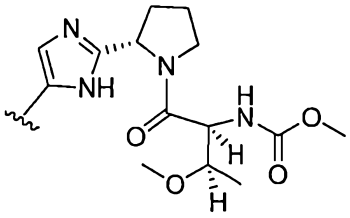
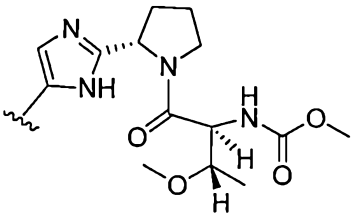
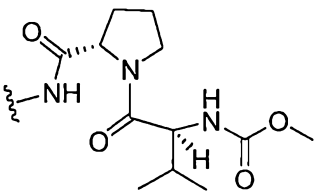
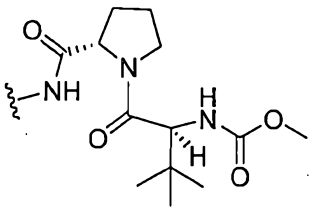
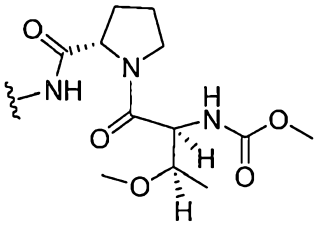
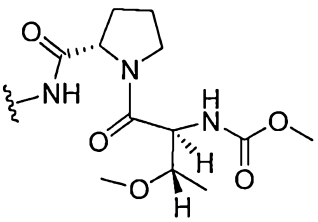
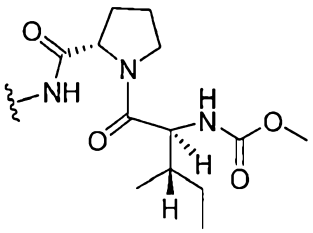
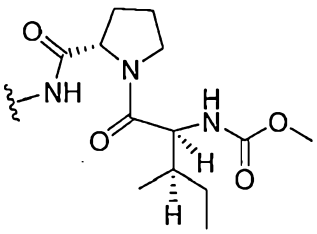
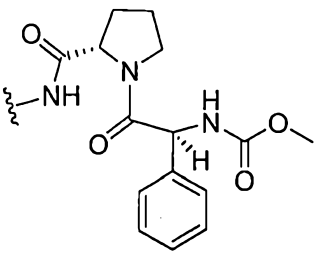
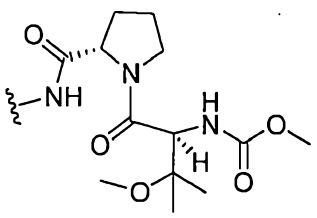
；L_S為鍵；且R_E為甲氧基。

較佳Z之非限制性實例包括：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ，其中T及R_D係如本文中所定義。T例如可為-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-，其中L_S為鍵；M為C(O)；L_S'為C_1-C_6伸烷基，諸如(但不限於)  、  、  、  或  ，其中L_S'獨立地視情況經一或多個R_L取代；視情況選用之R_L為取代基，諸如(但不限於)苯基或甲氧基；M'為-NHC(O)-或-NMeC(O)-；且L_S''為鍵。基團L_S'內之碳處的任何立體化學可為(R)或(S)。R_D例如為甲氧基。T-R_D包括(但不限於)：

 、  、  、  、


、 
或 
。T-R_D亦可包括某些立體化學組態；因此T-R_D包括(但不限於)： 
、 
、 
、 
、 

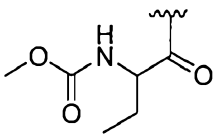
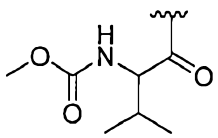
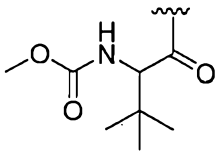
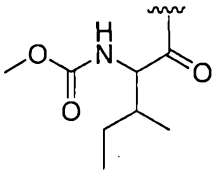
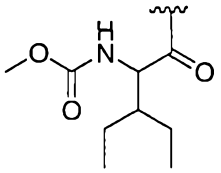
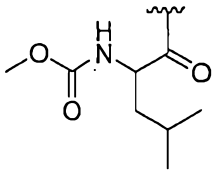
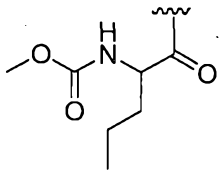
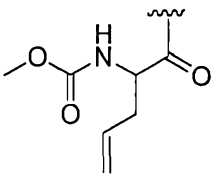
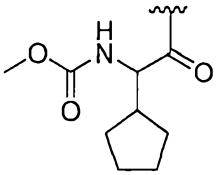
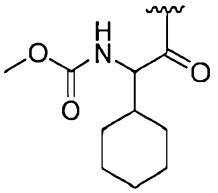
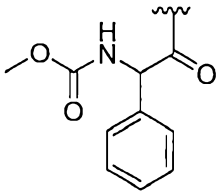
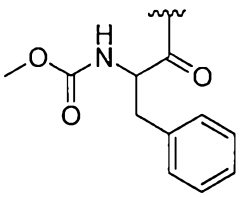
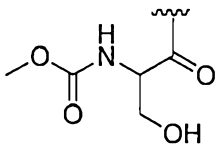
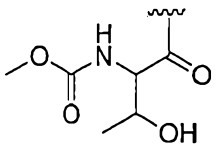
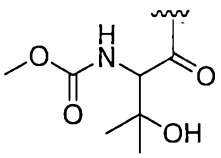
、 
、 
、 
、 
及 
。

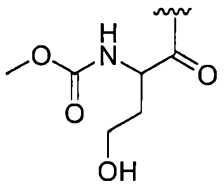
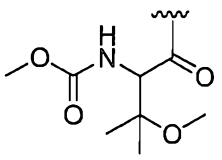
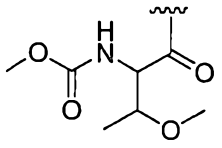
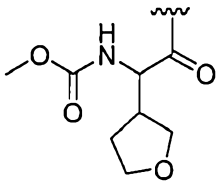
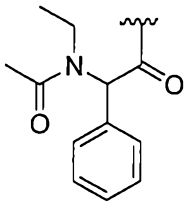
較佳Z之非限制性實例亦包括： 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
或 
。

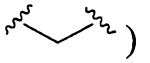
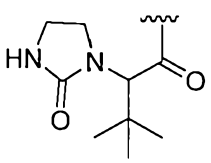
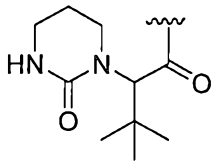
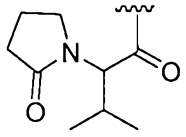
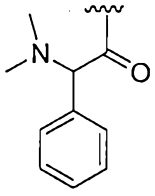
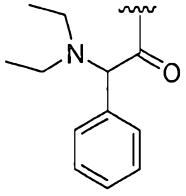
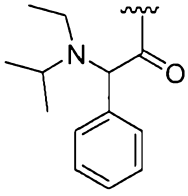
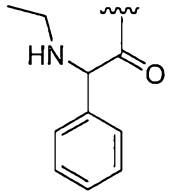
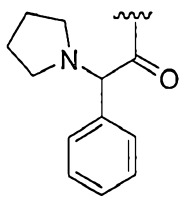
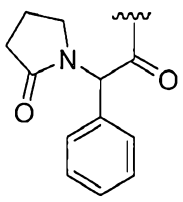
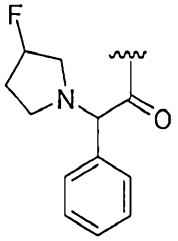
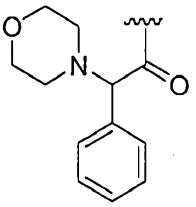
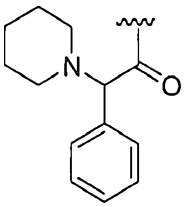
T在每次出現時可(不限於)獨立地選自-C(O)-L_S'-、-C(O)O-L_S'-、-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S"-、-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S"-、-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S"-、-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S"-或-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S"-。較佳地，T在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_S'-M'-L_S"-或-N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S"-。更佳地，T在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S"-或-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S"-。

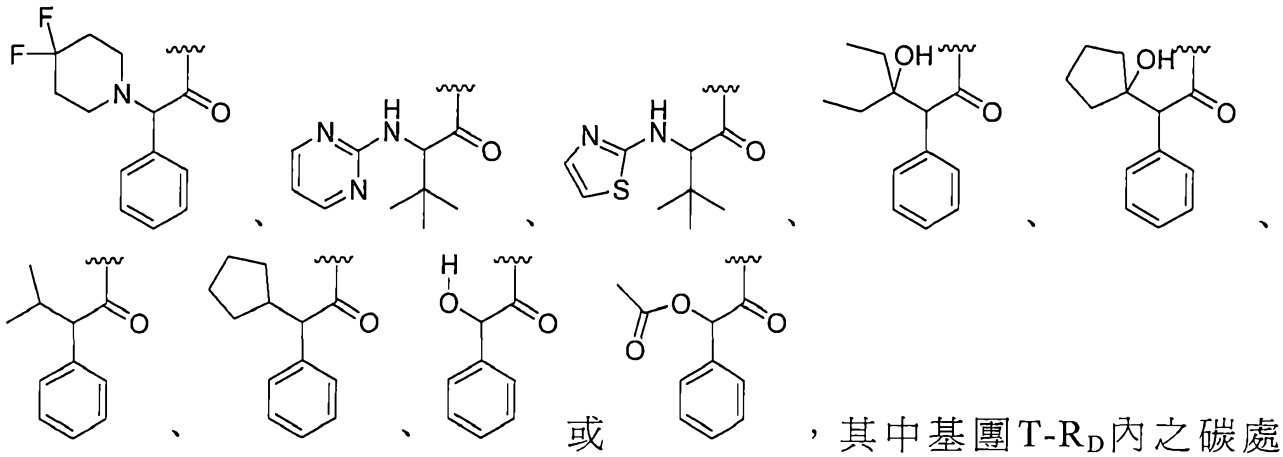
T亦可例如爲-L_S-M-L_S'-M'-L_S"-，其中L_S爲鍵；M爲C(O)；L_S'爲C_1-C_6伸烷基(例如)，其中L_S'獨立地視情況經R_T取代；視情況選用之R_T爲選自以下之取代基：-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基、3員至6員雜環(例如四氫呋喃基)或C_3-C_6碳環基(例如苯基、環己基)；M'爲-NHC(O)-、-N(Et)C(O)-或-N(Me)C(O)-

；且L_S"爲鍵。R_D較佳爲氫、-C_1-C_6烷基(例如甲基)、-O-C_1-C_6烷基(例如甲氧基、第三丁氧基)、甲氧基甲基或-N(C_1-C_6烷基)$_2$(例如-NMe_2)。

T-R_D可爲(不限於)  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、


、 
、 
、 
或 
，其中基團T-R_D內之碳處的立體化學可爲(R)或(S)。

T亦可爲(不限於)-L_S-M-L_S'-，其中L_S爲鍵；M爲C(O)；L_S'爲C_1-C_6伸烷基(例如 )，其中L_S'獨立地視情況經R_T取代；視情況選用之R_T爲選自-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基或C_3-C_6碳環基(例如苯基、環己基)之取代基。R_D例如爲-OH；-OC(O)Me；-NH(C_1-C_6烷基)(例如-NHMe、-NHEt)；-N(C_1-C_6烷基)$_2$(例如-NMe_2、-NEt_2)；3員至10員雜環基(例如吡咯啶基、咪唑啶基、六氫嘧啶基、嗎啉基、哌啶基)，視情況經一或多個鹵素、側氧基取代；C_3-C_{10}碳環(例如環戊基)，視情況經-OH取代；-C_1-C_6烷基(例如異丙基、3-戊基)，視情況經-OH取代；或NHR_T，其中R_T爲3員至6員雜環基(例如噻唑基、嘧啶基)。T-R_D包括(但不限於)： 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、



，其中基團T-R_D內之碳處的立體化學可爲(R)或(S)。

對於各式I化合物，L_K在每次出現時亦可獨立地選自鍵；-L_S'-$N(R_B)C(O)$-L_S-；-L_S'-$C(O)N(R_B)$-L_S-；或C_1-C_6伸烷基、C_2-C_6伸烯基、C_2-C_6伸炔基、C_3-C_{10}碳環或3員至10員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、R_T、-O-R_S、-S-R_S、-$N(R_SR_S')$、-$OC(O)R_S$、-$C(O)OR_S$、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基，其中R_T、R_B、R_S、R_S'、L_S及L_S'係如上文所定義。

對於式I以及下文所述之式I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G(包括其下所述之各個及每一實施例)，R_A較佳爲鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基；或-L_A-O-R_S、-L_A-S-R_S、-L_A-$C(O)R_S$、-L_A-$OC(O)R_S$、-

L_A-C(O)OR_S 、 -L_A-N($R_S$$R_S$') 、 -$L_A$-S(O)$R_S$ 、 -L_A-SO_2R_S 、 -L_A-C(O)N($R_S$$R_S$') 、 -$L_A$-N($R_S$)C(O)$R_S$' 、 -$L_A$-N($R_S$)C(O)N($R_S$'$R_S$") 、 -$L_A$-N($R_S$)$SO_2R_S$' 、 -$L_A$-$SO_2$N($R_S$$R_S$') 、 -$L_A$-N($R_S$)$SO_2$N($R_S$'$R_S$") 、 -$L_A$-N($R_S$)S(O)N($R_S$'$R_S$") 、 -$L_A$-OS(O)-$R_S$ 、 -L_A-$OS(O)_2$-R_S 、 -L_A-$S(O)_2OR_S$、-L_A-S(O)OR_S、-L_A-OC(O)OR_S、-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'、-L_A-OC(O)N($R_S$$R_S$') 、 -$L_A$-N($R_S$)S(O)-$R_S$' 、 -$L_A$-S(O)N($R_S$$R_S$') 或 -$L_A$-C(O)N($R_S$)C(O)-$R_S$'，其中$L_A$爲鍵、$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基或$C_2$-$C_6$伸炔基。

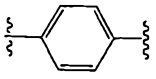
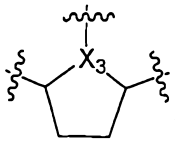
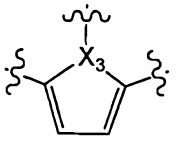
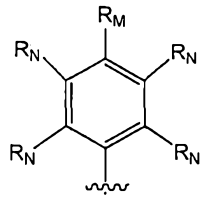
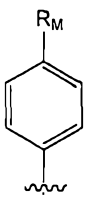
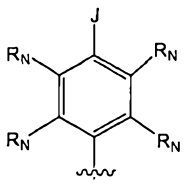
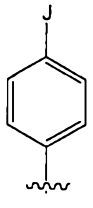
更佳地，R_A爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。

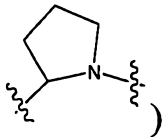
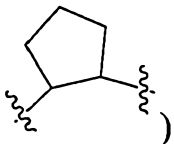
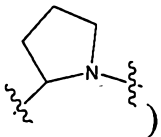
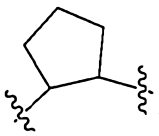
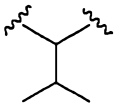
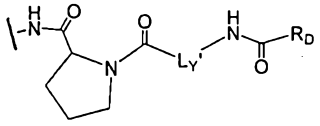
極其較佳地，R_A爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基。

L_S、L_S'及L_S"較佳在每次出現時各獨立地選自鍵；或C_1-C_6伸烷基、C_2-C_6伸烯基或C_2-C_6伸炔基。

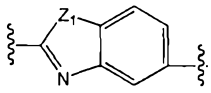
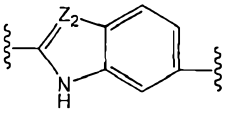
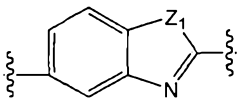
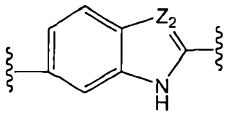
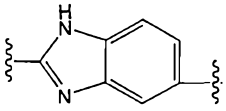
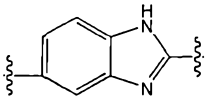
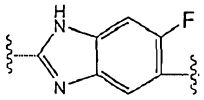
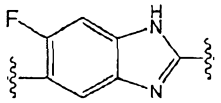
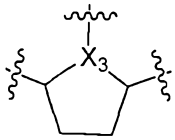
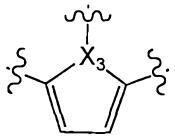
A與B可相同或不同。同樣，L_1與L_2、或Y與Z、或Y-A-與Z-B-、或-A-L_1-與-B-L_2-可相同或不同。在一些情況下，Y-A-L_1-與Z-B-L_2-相

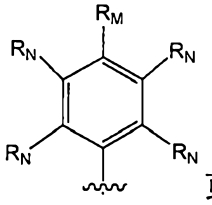
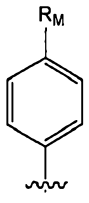
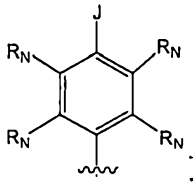
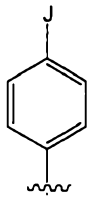
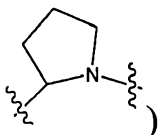
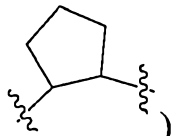
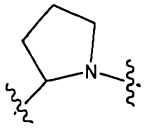
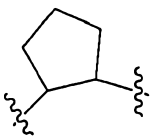
同。在一些其他情況下，Y-A-L_1-與Z-B-L_2-不同。

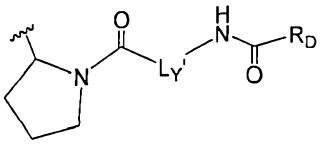
在一實施例中，A及B各獨立地爲5員或6員碳環或雜環(例如苯基，諸如 )，且各獨立地視情況經一或多個R_A取代。X爲5員或6員碳環或雜環或6員至12員雙環(例如  或  ，其中X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D)且視情況經一或多個R_A取代。X之特定實例描述於上文。D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環(例如苯基)，且視情況經一或多個R_A取代，或經J取代且視情況經一或多個R_A取代，其中J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。較佳地，D爲  或  ，其中R_M及R_N係如上文所定義。亦較佳地，D爲  或  ，其中J及R_N係如上文所定義。L_1及L_2各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且L_3爲鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。Y爲-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D或-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D，且Z爲 -N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D 或 -N(R_B)C(O)C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-T-R_D。R_1爲R_C，且R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜

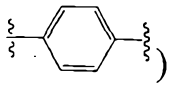
環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；R_3及R_6各獨立地爲R_C，且R_4及R_7連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環或雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。R_8爲R_C，且R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；且R_{10}及R_{13}各獨立地爲R_C，且R_{11}及R_{14}連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環或雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。T在每次出現時較佳獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-。L_Y'各獨立地爲L_S'且較佳各獨立地爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或 )且視情況經一或多個選自R_L之取代基取代。T亦可(不限於)選自-C(O)-L_Y'-L_S"-、-C(O)-L_Y'-O-L_S"-、-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-或-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S"-。在一些情況下，Y及Z中之至少一者或Y與Z兩者獨立地爲  ，其中R_D之非限制性實例包括(1) -O-C_1-C_6烷基、-O-C_2-C_6烯基、-O-C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_3-C_6碳環或3員至6員雜環；或(2) C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6

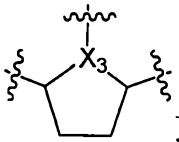
炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基；且L_Y'之非限制性實例包括視情況經鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、膦醯氧基、-O-C_1-C_6烷基、-O-C_2-C_6烯基、-O-C_2-C_6炔基或3員至6員碳環或雜環取代之C_1-C_6伸烷基，該3員至6員碳環或雜環視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。

在另一實施例中，A爲  或  ，且視情況經一或多個R_A取代；B爲  或  ，且視情況經一或多個R_A取代。Z_1在每次出現時獨立地選自O、S、NH或CH_2；且Z_2在每次出現時獨立地選自N或CH。較佳地，A爲  ，B爲  ，且A及B經一或多個鹵素(諸如F或Cl)取代。當A及/或B爲經鹵基取代之苯并咪唑(例如A爲  且B爲 )時，與具有未經取代之苯并咪唑之相同化合物相比，此實施例之化合物可具有顯著改良之藥物動力學特性以及改良之針對某些HCV基因型1a突變體的抑制活性。X爲5員或6員碳環或雜環或6員至12員雙環(例如  或  ，其中X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D)且視情況經一或多個R_A取代。X之特定實例描述於上文。D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環(例如苯基)，且視情況經一或多個R_A取代，或經J取代且視情況經一或多個R_A取代，其中J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環或3員至6員

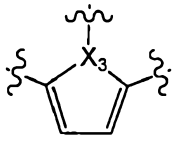
雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$C(O)OR_S$或$-N(R_SR_S')$，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。較佳地，D爲  或  ，其中R_M及R_N係如上文所定義。亦較佳地，D爲  或  ，其中J及R_N係如上文所定義。L_1及L_2各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且L_3爲鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。Y爲$-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$或$-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$，且Z爲$-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$或$-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$。$R_1$爲$R_C$，且$R_2$及$R_5$連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；R_3及R_6各獨立地爲R_C，且R_4及R_7連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環或雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。R_8爲R_C，且R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；且R_{10}及R_{13}各獨立地爲R_C，且R_{11}及R_{14}連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環或雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。T

在每次出現時較佳獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-。L_Y'各獨立地爲L_S'且較佳獨立地爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-)且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。T亦可(不限於)選自-C(O)-L_Y'-L_S"-、-C(O)-L_Y'-O-L_S"-、-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-或-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S"-。在一些情況下，Y及Z中之至少一者或Y與Z兩者獨立地爲  ，其中R_D之非限制性實例包括(1) -O-C_1-C_6烷基、-O-C_2-C_6烯基、-O-C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_3-C_6碳環或3員至6員雜環；或(2) C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基；且L_Y'之非限制性實例包括視情況經鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、膦醯氧基、-O-C_1-C_6烷基、-O-C_2-C_6烯基、-O-C_2-C_6炔基或3員至6員碳環或雜環取代之C_1-C_6伸烷基，該3員至6員碳環或雜環視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。

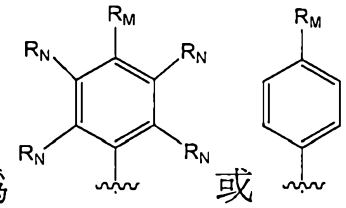
在另一實施例中，A及B各獨立地爲5員或6員碳環或雜環(例如A及B各獨立地爲苯基，諸如 )，且各獨立地視情況經一或多個



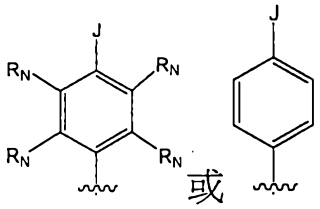
R_A取代。X爲5員或6員碳環或雜環或6員至12員雙環(例如 或



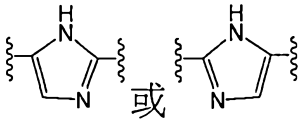
，其中X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D)且視情況經一或多個R_A取代。X之特定實例描述於上文。D可爲例如C_5-C_6碳環或5員至6員雜環(例如苯基)，且視情況經一或多個R_A取代，或經J取代且視情況經一或多個R_A取代，其中J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。較佳地，D



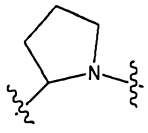
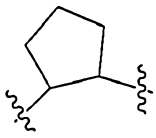
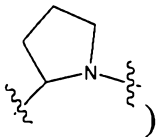
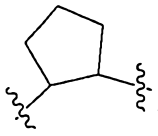
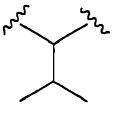
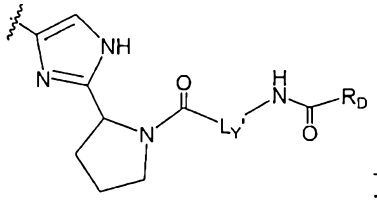
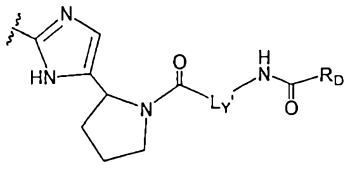
爲 或 ，其中R_M及R_N係如上文所定義。亦較佳地，D爲



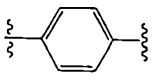
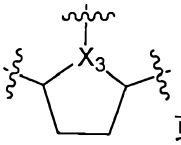
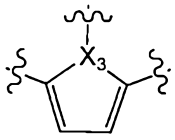
或 ，其中J及R_N係如上文所定義。L_1及L_2各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且L_3爲鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。Y爲-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D 或 -G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D ，且Z爲-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D或-G-C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-T-R_D。G獨立地爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環，諸如

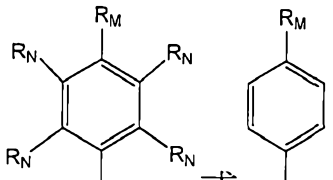


或 ，且獨立地視情況經一或多個R_A取代。R_1爲R_C，且R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成5員至

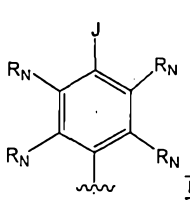
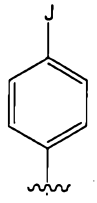
6員雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；R_3及R_6各獨立地爲R_C，且R_4及R_7連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環或雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。R_8爲R_C，且R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；且R_{10}及R_{13}各獨立地爲R_C，且R_{11}及R_{14}連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環或雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。T在每次出現時較佳獨立地選自-C(O)-L_Y'-$N(R_B)$C(O)-L_S''-或-C(O)-L_Y'-$N(R_B)$C(O)O-L_S''-。L_Y'各獨立地爲L_S'且較佳各獨立地爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或 )且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。T亦可(不限於)選自-C(O)-L_Y'-L_S''-、-C(O)-L_Y'-O-L_S''-、-C(O)-L_Y'-$N(R_B)$-L_S''-或-C(O)-L_Y'-$N(R_B)S(O)_2$-L_S''-。在一些情況下，Y及Z中之至少一者或Y與Z兩者獨立地爲  或  ，其中R_D之非限制性實例包括(1) -O-C_1-C_6烷基、-O-C_2-C_6烯基、-O-C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_3-C_6碳環或3員至6員雜環；或(2) C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取

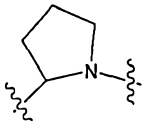
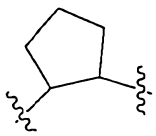
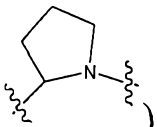
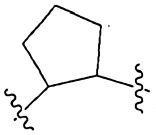
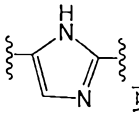
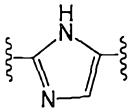
代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基；且L_Y'之非限制性實例包括視情況經鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、膦醯氧基、-O-C_1-C_6烷基、-O-C_2-C_6烯基、-O-C_2-C_6炔基或3員至6員碳環或雜環取代之C_1-C_6伸烷基，該3員至6員碳環或雜環視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。

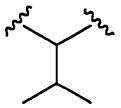
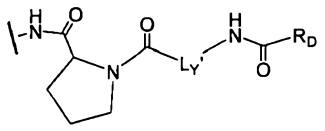
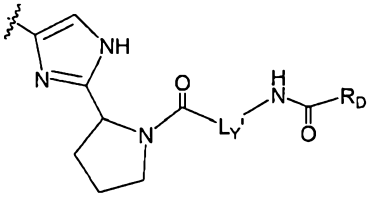
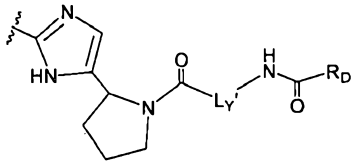
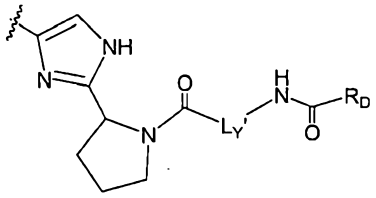
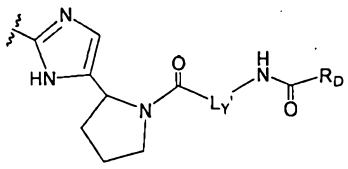
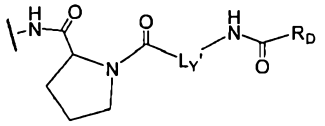
在另一實施例中，A及B各獨立地爲5員或6員碳環或雜環(例如A及B各獨立地爲苯基，諸如 )，且各獨立地視情況經一或多個R_A取代。X爲5員或6員碳環或雜環或6員至12員雙環(例如  或  ，其中X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D)且視情況經一或多個R_A取代。X之特定實例描述於上文。D可爲例如C_5-C_6碳環或5員至6員雜環(例如苯基)，且視情況經一或多個R_A取代，或經J取代且視情況經一或多個R_A取代，其中J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N($R_S$$R_S$')，且J亦可視情況經一或多個$R_A$取代。較佳地，D

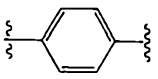
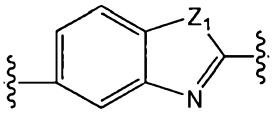
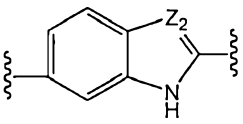
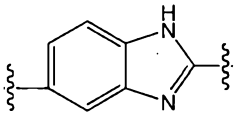
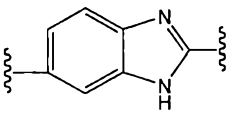
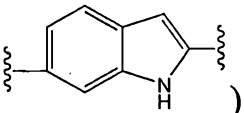
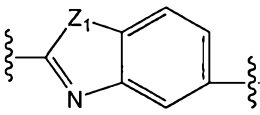
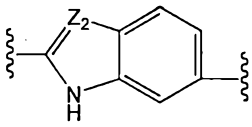
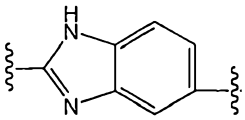
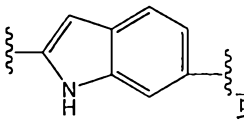
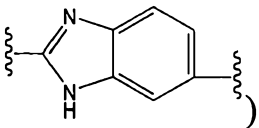
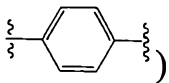


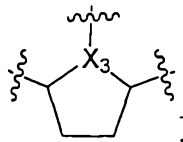
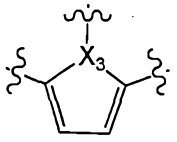
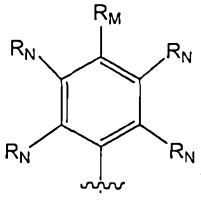
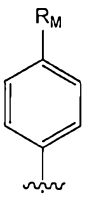
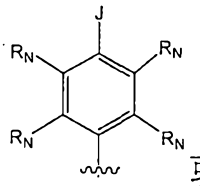
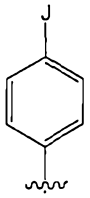
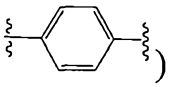
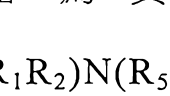
為 或 ，其中R_M及R_N係如上文所定義。亦較佳地，D為

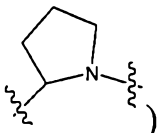
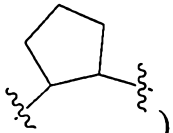
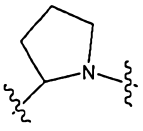
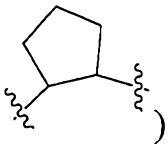
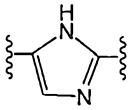
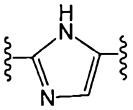
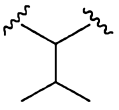
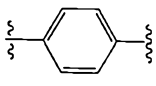
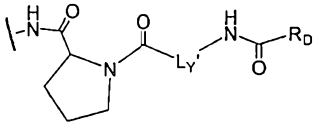
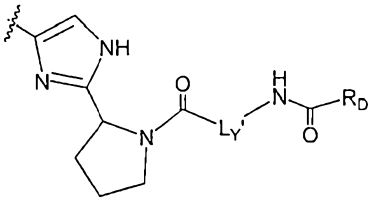
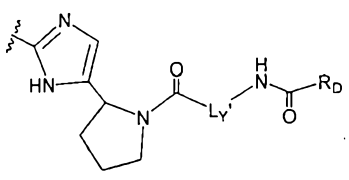



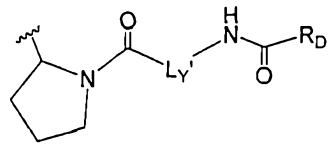
或 ，其中J及R_N係如上文所定義。L_1及L_2各獨立地為鍵或C_1-C_6伸烷基，且L_3為鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。較佳地，L_1、L_2及L_3為鍵。Y為-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D或-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D，且Z為-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D或-G-C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-T-R_D；或Y為-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D或-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D，且Z為-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D或-N(R_B)C(O)C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-T-R_D。R_1為R_C，且R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；R_3及R_6各獨立地為R_C，且R_4及R_7連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環或雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。R_8為R_C，且R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；且R_{10}及R_{13}各獨立地為R_C，且R_{11}及R_{14}連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環或雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。G獨立地為C_5-C_6碳環或5員至6員雜環，諸如  或  ，且獨立地視情況經一或多個R_A取代。T在每次出現時較佳獨

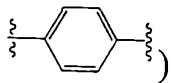
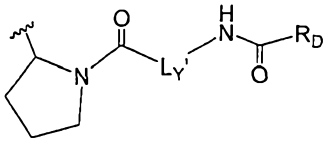
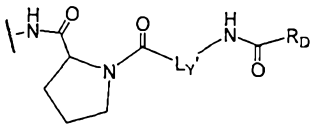
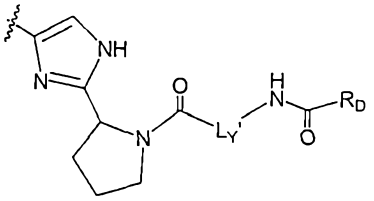
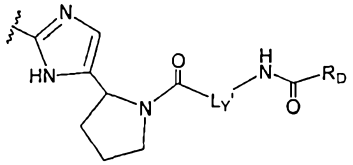
立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-。L_Y'各獨立地爲L_S'且較佳各獨立地爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或 )且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。T亦可(不限於)選自-C(O)-L_Y'-L_S"-、-C(O)-L_Y'-O-L_S"-、-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-或-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S"-。在一些情況下，Y爲如上所述之  ，且Z爲如上所述之  或  。在一些其他情況下，Y爲如上所述之  或  ，且Z爲如上所述之  。

在另一實施例中，A爲5員或6員碳環或雜環(例如苯基，諸如 )，且B爲  或  (例如  、  或 )；或A爲  或  (例如  、  或 )，且B爲5員或6員碳環或雜環(例如苯基，諸如 )。A及B各獨立地視情況經一或多個R_A取代。Z_1在每次出現時獨立地選自O、S、NH或CH_2；且Z_2在每次出現時獨立地選自N或CH。X爲5員或6員碳環或雜環或6員至12員雙

環(例如  或  ，其中X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D)且視情況經一或多個R_A取代。X之特定實例描述於上文。D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環(例如苯基)，且視情況經一或多個R_A取代，或經J取代且視情況經一或多個R_A取代，其中J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-$N(R_SR_S')$，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。較佳地，D爲  或  ，其中R_M及R_N係如上文所定義。亦較佳地，D爲  或  ，其中J及R_N係如上文所定義。L_1及L_2各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且L_3爲鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。當A爲5員或6員碳環或雜環(例如苯基，諸如 )時，Y爲 -$N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)$-T-$R_D$ 、 -$N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)$-T-$R_D$ 、 -G-$C(R_1R_2)N(R_5)$-T-R_D 或 -G-$C(R_3R_4)C(R_6R_7)$-T-R_D ，且Z爲 -L_S-$C(R_8R_9)N(R_{12})$-T-R_D 或 -L_S-$C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})$-T-$R_D$。當B爲5員或6員碳環或雜環(例如苯基，諸如 )時，Y爲-L_S-$C(R_1R_2)N(R_5)$-T-R_D 或-L_S-$C(R_3R_4)C(R_6R_7)$-T-R_D，且Z爲 -$N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})$-T-$R_D$ 、 -$N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})$-T-

R_D、-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D或-G-C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-T-R_D。R_1爲R_C，且R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；R_3及R_6各獨立地爲R_C，且R_4及R_7連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環或雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。R_8爲R_C，且R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；且R_{10}及R_{13}各獨立地爲R_C，且R_{11}及R_{14}連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環或雜環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。G獨立地爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環，諸如  或  ，且獨立地視情況經一或多個R_A取代。T在每次出現時較佳獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-。L_Y'各獨立地爲L_S'且較佳各獨立地爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或 )且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。T亦可(不限於)選自-C(O)-L_Y'-L_S''-、-C(O)-L_Y'-O-L_S''-、-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-或-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S''-。在一些情況下，當A爲5員或6員碳環或雜環(例如苯基，諸如 )時，Y爲如上所述之  、  或  ，且Z爲如上所述之



。在一些其他情況下，當B爲5員或6員碳環或雜環(例如苯基，諸如 )時，Y爲如上所述之  ，且Z爲如上所述之  、  或  。

本發明亦提供如本文中所述之式I、I_A、I_B、I_C及I_D之化合物(包括其下所述之各實施例)及其醫藥學上可接受之鹽，其中：

D爲C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環，且視情況經一或多個R_A取代；或D爲C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環，其經J取代且視情況經一或多個R_A取代，其中J爲C_3-C_{15}碳環或3員至15員雜環(例如3員至6員單環、6員至12員稠合、橋連或螺雙環、含有稠合、橋連或螺環之10員至15員三環，或13員至15員碳環或雜環)且視情況經一或多個R_A取代，或J爲-SF_5；或D爲氫或R_A；

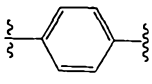
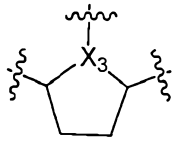
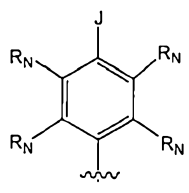
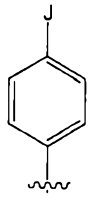
R_A在每次出現時獨立地選自鹵素、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基或-L_B-R_E；其中兩個相鄰R_A連同其所連接之原子及其所連接之原子之間的任何原子可視情況形成碳環或雜環；

L_B在每次出現時獨立地選自L_S；或C_1-C_{10}伸烷基、C_2-C_{10}伸烯基或C_2-C_{10}伸炔基，其各自視情況具有1、2、3、4或5個獨立地經O、S或N(R_B)置換之碳原子，且該C_1-C_{10}伸烷基、C_2-C_{10}伸烯基或C_2-C_{10}伸炔基各自獨立地視情況經一或多個R_L取代；

R_E在每次出現時獨立地選自-O-R_S、-S-R_S、-C(O)R_S、-

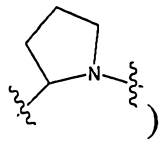
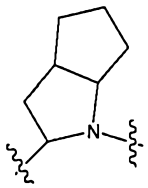
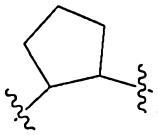
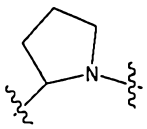
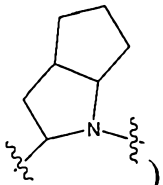
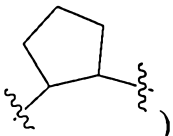
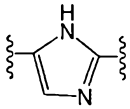
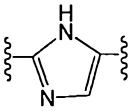
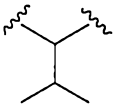
$OC(O)R_S$、$-C(O)OR_S$、$-N(R_SR_S')$、$-S(O)R_S$、$-SO_2R_S$、$-C(O)N(R_SR_S')$、$-N(R_S)C(O)R_S'$、$-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S'')$、$-N(R_S)SO_2R_S'$、$-SO_2N(R_SR_S')$、$-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S'')$、$-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S'')$、$-OS(O)-R_S$、$-OS(O)_2-R_S$、$-S(O)_2OR_S$、$-S(O)OR_S$、$-OC(O)OR_S$、$-N(R_S)C(O)OR_S'$、$-OC(O)N(R_SR_S')$、$-N(R_S)S(O)-R_S'$、$-S(O)N(R_SR_S')$、$-P(O)(OR_S)_2$、$=C(R_SR_S')$或$-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環；或C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環(例如7員至12員碳環或雜環)，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、三甲基矽烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$-O-R_S$、$-S-R_S$、$-C(O)R_S$、$-C(O)OR_S$或$-N(R_SR_S')$。

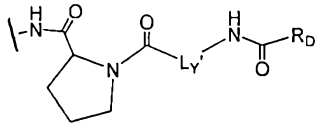
R_L在每次出現時獨立地選自鹵素、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基、$-O-R_S$、$-S-R_S$、$-C(O)R_S$、$-OC(O)R_S$、$-C(O)OR_S$、$-N(R_SR_S')$、$-S(O)R_S$、$-SO_2R_S$、$-C(O)N(R_SR_S')$或$-N(R_S)C(O)R_S'$；或C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環(例如C_3-C_6碳環或3員至6員雜環)，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基；其中兩個相鄰R_L連同其所連接之原子及其所連接之原子之間的任何原子可視情況形成碳環或雜環。

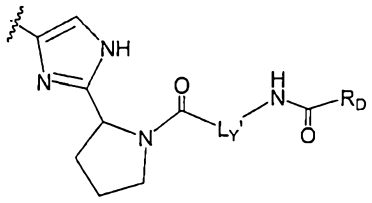
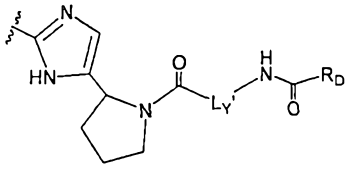
在一實施例中、A及B各獨立地爲5員或6員碳環或雜環(A及B較佳各獨立地爲苯基，諸如 )，且各獨立地視情況經一或多個R_A取代(A及B較佳各獨立地經至少一個鹵基(諸如F))取代。X爲5員或6員碳環或雜環或6員至12員雙環(X較佳爲  ，其中X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D)，且視情況經一或多個R_A取代。D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環(例如苯基)，且經J取代且視情況經一或多個R_A取代。J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環、10員至15員三環，或13員至15員碳環/雜環，且J視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環或7員至12員碳環/雜環取代，該C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環或7員至12員碳環/雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自(1)鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-C(O)OR_S或-N($R_S$$R_S$')，或(2)三甲基矽烷基、-O-$R_S$、-S-$R_S$、-C(O)$R_S$；且J亦可視情況經一或多個$R_A$取代。較佳地，D爲  或  ，其中J係如上文所定義，且各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫或鹵基(諸如F)。L_1及L_2各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且L_3爲鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。Y爲-N(R_B)C(O)C($R_1$$R_2$)N($R_5$)-T-$R_D$、

-N(R_B)C(O)C($R_3$$R_4$)C($R_6$$R_7$)-T-$R_D$、-G-C($R_1$$R_2$)N($R_5$)-T-$R_D$或

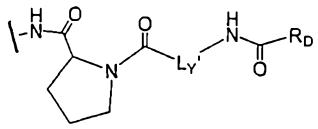
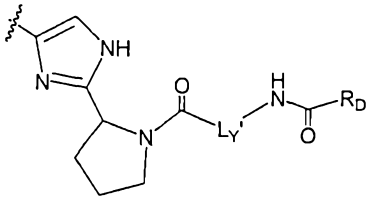
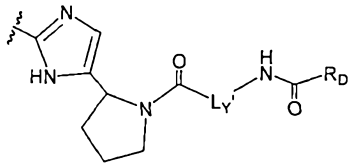
-G-C($R_3$$R_4$)C($R_6$$R_7$)-T-$R_D$。Z爲-N($R_B$)C(O)C($R_8$$R_9$)N($R_{12}$)-T-$R_D$、-N($R_B$)C(O)C($R_{10}$$R_{11}$)C($R_{13}$$R_{14}$)-T-$R_D$、-G-C($R_8$$R_9$)N($R_{12}$)-T-$R_D$或-G-

$C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})$-T-$R_D$。$R_1$爲$R_C$；且$R_2$及$R_5$連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )或6員至12員雙環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；R_3及R_6各獨立地爲R_C，且R_4及R_7連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環或雜環(例如 )或6員至12員雙環，其視情況經一或多個R_A取代。R_8爲R_C；且R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )或6員至12員雙環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；且R_{10}及R_{13}各獨立地爲R_C，且R_{11}及R_{14}連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環或雜環(例如 )或6員至12員雙環，其視情況經一或多個R_A取代。G獨立地爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環，諸如  或  ，且獨立地視情況經一或多個R_A取代。T在每次出現時較佳獨立地選自-C(O)-L_Y'-$N(R_B)$C(O)-L_S''-或-C(O)-L_Y'-$N(R_B)$C(O)O-L_S''-。L_Y'各獨立地爲L_S'且較佳各獨立地爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或 )且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。T亦可(不限於)選自-C(O)-L_Y'-L_S''-、

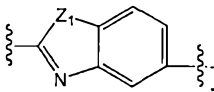
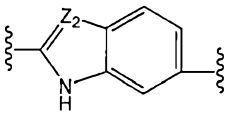
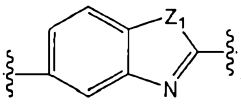
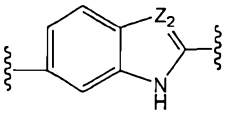
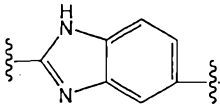
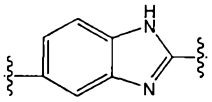
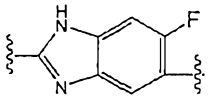
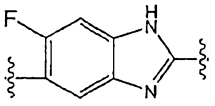
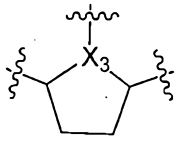
-C(O)-L_Y'-O-L_S''-、-C(O)-L_Y'-$N(R_B)$-L_S''-或-C(O)-L_Y'-$N(R_B)S(O)_2$-L_S''-。在一些情況下，Y爲如上所述之  、

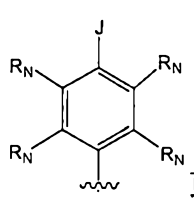
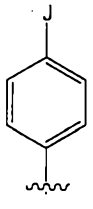
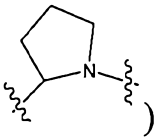
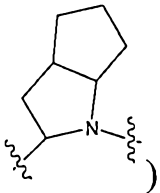
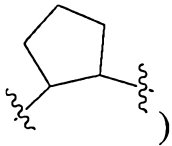
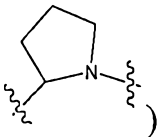
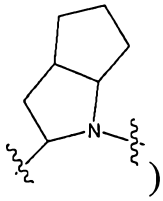



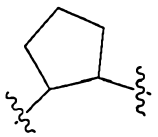
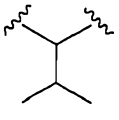
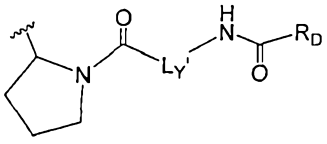
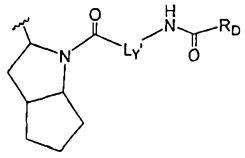
或 ，且Z爲如上所述之


、



或 。

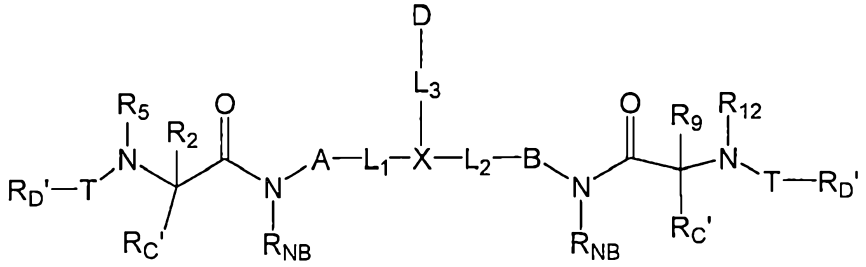
在另一實施例中，A爲  或  ，且視情況經一或多個R_A取代；B爲  或  ，且視情況經一或多個R_A取代。Z_1在每次出現時獨立地選自O、S、NH或CH_2；且Z_2在每次出現時獨立地選自N或CH。較佳地，A及B各獨立地經至少一個鹵基(諸如F)取代。亦較佳地，A爲  ，B爲  ，且A及B經一或多個鹵素(諸如F或Cl)取代。當A及/或B爲經鹵基取代之苯并咪唑(例如A爲  且B爲 )時，與具有未經取代之苯并咪唑之相同化合物相比，此實施例之化合物可具有顯著改良之藥物動力學特性以及改良之針對某些HCV基因型1a突變體的抑制活性。X爲5員或6員碳環或雜環或6員至12員雙環(X較佳爲  ，其中X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D)，且視情況經一或多個R_A取代。D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環(例如苯基)，且經J取代且視情況經一或多個R_A取代。J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環、10員至15員三環或13員至15員碳環/雜環，且J視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環或7員至12員碳環/雜環取代，該C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環或7員至

12員碳環/雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自(1)鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-C(O)OR_S或-N(R_SR_S')，或(2)三甲基矽烷基、-O-R_S、-S-R_S或-C(O)R_S；且J亦可視情況經一或多個R_A取代。較佳地，D為  或  ，其中J係如上文所定義，且各R_N係獨立地選自R_D且較佳為氫或鹵基(諸如F)。L_1及L_2各獨立地為鍵或C_1-C_6伸烷基，且L_3為鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。較佳地，L_1、L_2及L_3為鍵。Y為-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D或-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D。Z為-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D或-L_S-C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-T-R_D。R_1為R_C；且R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )或6員至12員雙環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；R_3及R_6各獨立地為R_C，且R_4及R_7連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環或雜環(例如 )或6員至12員雙環，其視情況經一或多個R_A取代。R_8為R_C；且R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )或6員至12員雙環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；且R_{10}及R_{13}各獨立地為R_C，且R_{11}及R_{14}連同其所連接之原子一起形成5員至6員碳環或雜環(例

如 )或6員至12員雙環，其視情況經一或多個R_A取代。T在每次出現時較佳獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-。L_Y'各獨立地爲L_S'且較佳各獨立地爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或 )且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。T亦可(不限於)選自-C(O)-L_Y'-L_S"-、-C(O)-L_Y'-O-L_S"-、-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-或-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S"-。在一些情況下，Y及Z獨立地爲  或  ，其中R_D之非限制性實例包括(1)-O-C_1-C_6烷基、-O-C_2-C_6烯基、-O-C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_3-C_6碳環或3員至6員雜環；或(2)C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基；且L_Y'之非限制性實例包括視情況經鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、膦醯氧基、-O-C_1-C_6烷基、-O-C_2-C_6烯基、-O-C_2-C_6炔基或3員至6員碳環或雜環取代之C_1-C_6伸烷基，該3員至6員碳環或雜環視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。

在另一態樣中，本發明提供式I_A化合物及其醫藥學上可接受之

鹽。



I_A

其中：

R_{NB}各獨立地選自R_B；

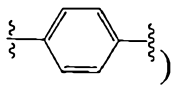
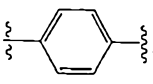
R_C'各獨立地選自R_C；

R_D'各獨立地選自R_D；

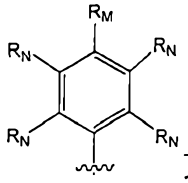
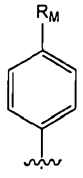
R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成3員至12員雜環，其視情況經一或多個R_A取代；

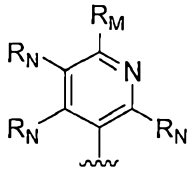
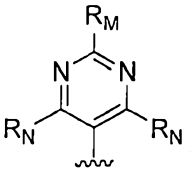
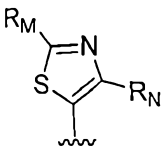
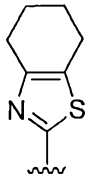
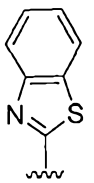
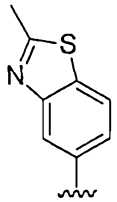
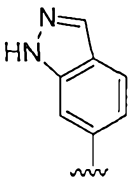
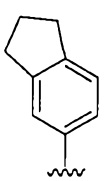
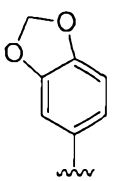
R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成3員至12員雜環，其視情況經一或多個R_A取代；

A、B、D、X、L_1、L_2、L_3、T、R_A、R_B、R_C及R_D係如上文式I中所述。

在此態樣中，A及B較佳獨立地選自C_5-C_6碳環或5員至6員雜環，且各獨立地視情況經一或多個R_A取代。更佳地，A及B中之至少一者爲苯基(例如 )，且視情況經一或多個R_A取代。極其較佳地，A與B各獨立地爲苯基(例如 )，且各獨立地視情況經一或多個R_A取代。

D較佳選自C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或8員至12員雙環，且視情況經一或多個R_A取代。D亦可較佳選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，且視情況經一或多個R_L取代。更佳地，D爲C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環，且經一或多個R_M取代，其中R_M爲鹵素、硝

基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基或-L_S-R_E。亦較佳地，D爲苯基，且視情況經一或多個R_A取代。更佳地，D爲苯基，且經一或多個R_M取代，其中R_M係如上文所定義。極其較佳地，D爲  或  ，其中R_M係如上文所定義，且各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫。一或多個R_N亦可較佳爲鹵基，諸如F。

D亦較佳爲吡啶基、嘧啶基或噻唑基，視情況經一或多個R_A取代。D更佳爲吡啶基、嘧啶基或噻唑基，且經一或多個R_M取代。極其較佳地，D爲  、  或  ，其中R_M係如上文所定義，且各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫。一或多個R_N亦可較佳爲鹵基，諸如F。D亦較佳爲茚滿基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基或吲唑基，且視情況經一或多個R_A取代。D更佳爲茚滿基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、吲唑基或苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基，且經一或多個R_M取代。極其較佳地，D爲  、  、  、  、  或  ，且視情況經一或多個R_M取代。

較佳地，R_M爲鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側

氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。更佳地，R_M爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或羧基。極其較佳地，R_M爲C_1-C_6烷基，其獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或羧基。

亦較佳地，R_M爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基或氰基；或R_M爲-L_S-R_E，其中L_S爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且R_E爲-$N(R_SR_S')$、-O-R_S、-$C(O)R_S$、-$C(O)OR_S$、-$C(O)N(R_SR_S')$、-$N(R_S)C(O)R_S'$、-$N(R_S)C(O)OR_S'$、-$N(R_S)SO_2R_S'$、-SO_2R_S、-SR_S或-$P(O)(OR_S)_2$，其中R_S及R_S'在每次出現時可例如各獨立地選自(1)氫或(2)C_1-C_6烷基，其在每次出現時視情況經一或多個鹵素、羥基、-O-C_1-C_6烷基或3員至6員雜環取代；或R_M爲C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或R_M爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-$C(O)OR_S$或-$N(R_SR_S')$。更佳地，R_M爲鹵素(例如氟、氯、溴、碘)、羥基、巯基、胺基、羧基或C_1-C_6烷基(例如甲基、異丙

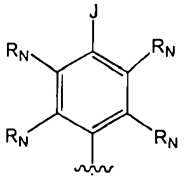
基、第三丁基)、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、氰基或羧基。舉例而言，R_M爲CF_3、-$C(CF_3)_2$-OH、-$C(CH_3)_2$-CN、-$C(CH_3)_2$-CH_2OH或-$C(CH_3)_2$-CH_2NH_2。R_M亦較佳爲-L_S-R_E，其中L_S爲鍵且R_E爲-$N(R_SR_S')$、-O-R_S、-$N(R_S)C(O)OR_S'$、-$N(R_S)SO_2R_S'$、

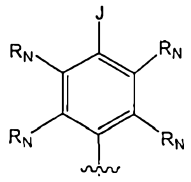
-SO_2R_S或-SR_S。舉例而言，其中L_S爲鍵，R_E爲-$N(C_1$-C_6烷基$)_2$(例如-NMe_2)；-$N(C_1$-C_6伸烷基-O-C_1-C_6烷基$)_2$(例如

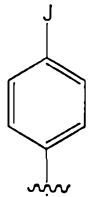
-$N(CH_2CH_2OMe)_2$)；-$N(C_1$-C_6烷基$)(C_1$-C_6伸烷基-O-C_1-C_6烷基)(例如-$N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$)；-O-C_1-C_6烷基(例如-O-Me、-O-Et、-O-異丙基、-O-第三丁基、-O-正己基)；-O-C_1-C_6鹵烷基(例如-OCF_3、-OCH_2CF_3)；-O-C_1-C_6伸烷基-哌啶(例如-O-CH_2CH_2-1-哌啶基)；-$N(C_1$-C_6烷基$)C(O)OC_1$-C_6烷基(例如-$N(CH_3)C(O)O$-$CH_2CH(CH_3)_2$)、-$N(C_1$-C_6烷基$)SO_2C_1$-C_6烷基(例如-$N(CH_3)SO_2CH_3$)；-SO_2C_1-C_6烷基(例如-SO_2Me)；-SO_2C_1-C_6鹵烷基(例如-SO_2CF_3)；或-S-C_1-C_6鹵烷基(例如SCF_3)。R_M亦較佳爲-L_S-R_E，其中L_S爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-、-$C(CH_3)_2$-、-$C(CH_3)_2$-CH_2-)且R_E爲-O-R_S、-$C(O)OR_S$、-$N(R_S)C(O)OR_S'$或-$P(O)(OR_S)_2$。舉例而言，R_M爲-C_1-C_6伸烷基-O-R_S(例如-$C(CH_3)_2$-CH_2-OMe)；-C_1-C_6伸烷基-$C(O)OR_S$(例如-$C(CH_3)_2$-C(O)OMe)；-C_1-C_6伸烷基-$N(R_S)C(O)OR_S'$(例如-$C(CH_3)_2$-CH_2-$NHC(O)OCH_3$)；或-C_1-C_6伸烷基-$P(O)(OR_S)_2$(例如-CH_2-$P(O)(OEt)_2$)。R_M亦更佳爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-$C(O)OR_S$或-$N(R_SR_S')$。舉例而言，R_M爲環烷基(例如環丙基、2,2-二

氯-1-甲基環丙-1-基、環已基)、苯基、雜環基(例如嗎啉-4-基、1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-甲氧基羰基哌嗪-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、3,5-二甲基哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、四氫哌喃-4-基、吡啶基、吡啶-3-基、6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)。極其較佳地，R_M爲C_1-C_6烷基，其獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或羧基(例如第三丁基、CF_3)。

更佳地，D爲C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，其中J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，其中該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$C(O)OR_S$或$-N(R_SR_S')$，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。亦較佳地，D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，且J爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$C(O)OR_S$或$-N(R_SR_S')$。亦較佳地，D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，且J爲6員至12員雙環(例如包含氮環原子之7員至12員稠合、橋連或螺雙環，J經由該氮環原子與D共價連接)且視情況經一或多個R_A取代。更佳地，D爲苯基且經J取代且視情況經

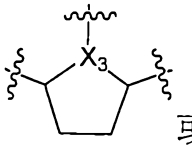
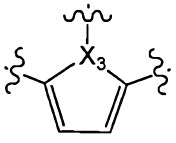
一或多個R_A取代，且J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、 

、$C(O)OR_S$或$-N(R_SR_S')$。極其較佳地，D爲，其中各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫或鹵素，且J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、 

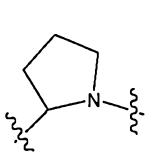
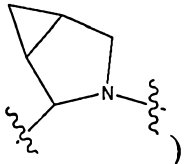
、$C(O)OR_S$或$-N(R_SR_S')$。亦較佳地，D爲，其中各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫或鹵素，且J爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環且經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$C(O)OR_S$或$-N(R_SR_S')$，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。亦較佳地，D爲 

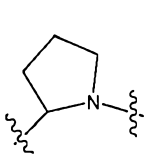
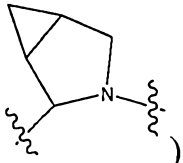
，且J爲C_3-C_6碳

環或3員至6員雜環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N($R_S$$R_S$')。

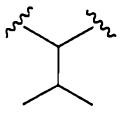
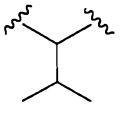
X較佳爲C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如  或  ，其中X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D)，且視情況經一或多個R_A或R_F取代。X之非限制性實例係如上文所述。

L_1及L_2較佳獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，L_3較佳選自鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。更佳地，L_1、L_2及L_3各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或-CH_2CH_2-)，且各獨立地視情況經一或多個R_L取代。極其較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。

R_2及R_5連同其所連接之原子一起較佳形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如  或 )，其視情況經一或多個R_A取代。

R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起較佳形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如  或 )，其視情況經一或多個R_A取代。

-T-R_D'在每次出現時可(不限於)獨立地選自-C(O)-L_Y'-、-C(O)O-L_Y'-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'、-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'、-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'或-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'，其中L_Y'各獨立

地為L_S'且較佳各獨立地為C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或 )且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。較佳地，-T-R_D'在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'或-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'。更佳地，-T-R_D'在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'。極其較佳地，-T-R_D'在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'，其中L_Y'較佳為各獨立地C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或 )且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。

R_{NB}及R_C'較佳為氫，且R_D'較佳在每次出現時獨立地選自R_E。更佳地，R_D'在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_3-C_6碳環或3員至6員雜環；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。

R_A較佳為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該

等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基；或-L_A-O-R_S、-L_A-S-R_S、-L_A-C(O)R_S、-L_A-OC(O)R_S、-L_A-C(O)OR_S、-L_A-N($R_S$$R_S$')、-$L_A$-S(O)$R_S$、-$L_A$-$SO_2R_S$、-$L_A$-C(O)N($R_S$$R_S$')、-$L_A$-N($R_S$)C(O)$R_S$'、-$L_A$-N($R_S$)C(O)N($R_S$'$R_S$")、-$L_A$-N($R_S$)$SO_2R_S$'、-$L_A$-$SO_2$N($R_S$$R_S$')、-$L_A$-N($R_S$)$SO_2$N($R_S$'$R_S$")、-$L_A$-N($R_S$)S(O)N($R_S$'$R_S$")、-$L_A$-OS(O)-$R_S$、-$L_A$-$OS(O)_2$-$R_S$、-$L_A$-$S(O)_2OR_S$、-$L_A$-S(O)O$R_S$、-$L_A$-OC(O)O$R_S$、-$L_A$-N($R_S$)C(O)O$R_S$'、-$L_A$-OC(O)N($R_S$$R_S$')、-$L_A$-N($R_S$)S(O)-$R_S$'、-$L_A$-S(O)N($R_S$$R_S$')或-$L_A$-C(O)N($R_S$)C(O)-$R_S$'，其中$L_A$爲鍵、$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基或$C_2$-$C_6$伸炔基。

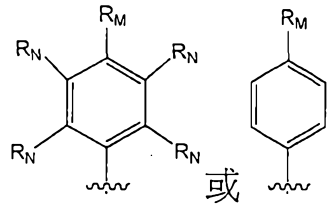
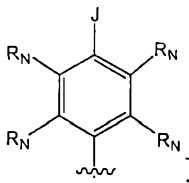
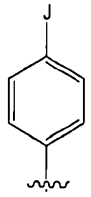
更佳地，R_A爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。

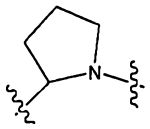
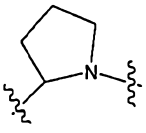
極其較佳地，R_A爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基。

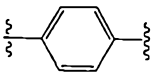
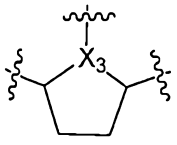
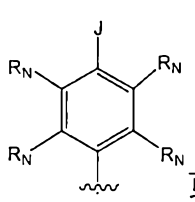
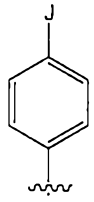
L_S、L_S'及L_S"較佳在每次出現時各獨立地選自鍵；或C_1-C_6伸烷

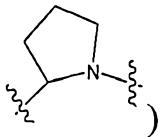
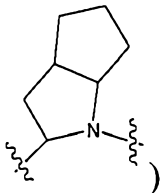
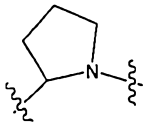
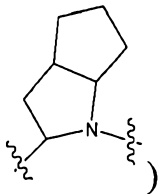
基、C_2-C_6伸烯基或C_2-C_6伸炔基。

A與B可相同或不同。同樣，L_1與L_2可相同或不同。

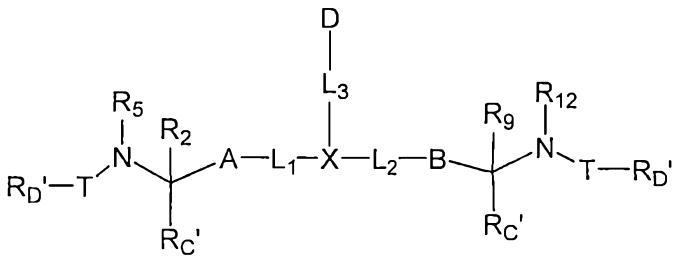
在此態樣之一實施例中，A及B各獨立地爲苯基，且各獨立地視情況經一或多個R_A取代；D爲苯基，且視情況經一或多個R_A取代，或經J取代且視情況經一或多個R_A取代，其中J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$C(O)OR_S$或$-N(R_SR_S')$，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。較佳地，D爲  或，其中R_M及R_N係如上文所定義。亦較佳地，D爲  或  ，其中J及R_N係如上文所定義。L_1及L_2各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且L_3爲鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。$-T-R_D'$在每次出現時獨立地選自$-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$或$-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$，其中$L_Y'$爲$C_1$-$C_6$伸烷基(例如$-CH_2-$)且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L，且L_S''較佳爲鍵。$-T-R_D'$亦可(不限於)選自$-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$、$-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$、$-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$或$-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$。較佳地，$R_2$及$R_5$連同其所連接之原子一起形成

 ，其視情況經一或多個R_A取代；R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成  ，其視情況經一或多個R_A取代。

在此態樣之另一實施例中，A及B各獨立地爲苯基(例如 )，且各獨立地視情況經一或多個R_A取代(A及B較佳各獨立地經至少一個鹵基(諸如F)取代)。X爲  ，其中X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D，且X視情況經一或多個R_A或R_F取代。D爲苯基，且經J取代且視情況經一或多個R_A取代。J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環、10員至15員三環或13員至15員碳環/雜環，且J視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環或7員至12員碳環/雜環取代，該C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環或7員至12員碳環/雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自(1)鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-C(O)OR_S或-N($R_S$$R_S$')，或(2)三甲基矽烷基、-O-$R_S$、-S-$R_S$或-C(O)$R_S$；且J亦可視情況經一或多個$R_A$取代。較佳地，D爲  或  ，其中J係如上文所定義，且各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫或鹵基(諸如F)。L_1及L_2各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且L_3爲鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。-T-R_D'在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'，其

中L_Y'爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-)且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L，且L_S"較佳爲鍵。-T-R_D'亦可(不限於)選自-C(O)-L_Y'-L_S"-R_D'、-C(O)-L_Y'-O-L_S"-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S"-R_D'。R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )或6員至12員雙環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；且R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )或6員至12員雙環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。

在另一態樣中，本發明提供式I_B化合物及其醫藥學上可接受之鹽：



I_B

其中：

R_C'各獨立地選自R_C；

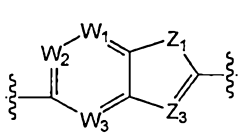
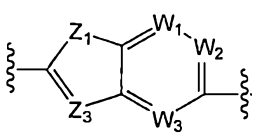
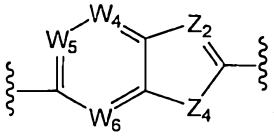
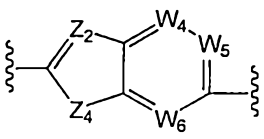
R_D'各獨立地選自R_D；

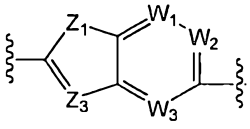
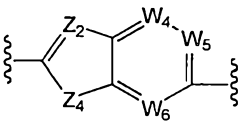
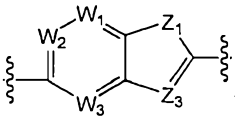
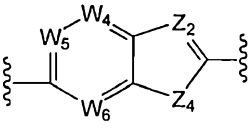
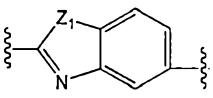
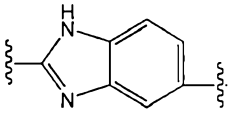
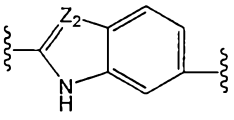
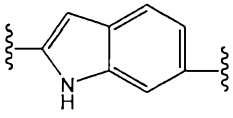
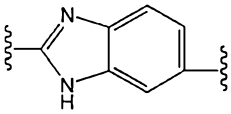
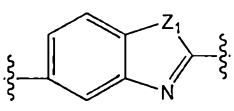
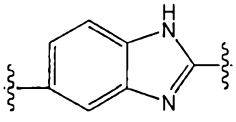
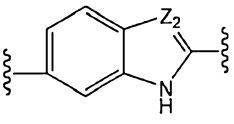
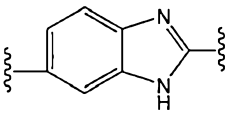
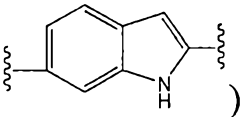
R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成3員至12員雜環，其視情況經一或多個R_A取代；

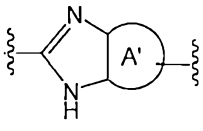
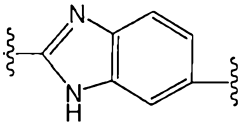
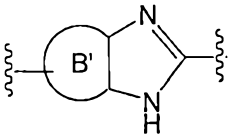
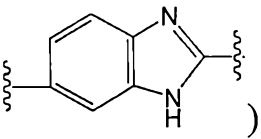
R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成3員至12員雜環，其視情況經一或多個R_A取代；

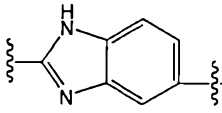
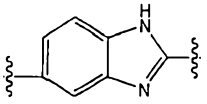
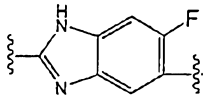
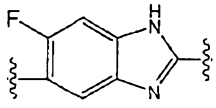
A、B、D、X、L_1、L_2、L_3、T、R_A、R_C及R_D係如上文式I中所

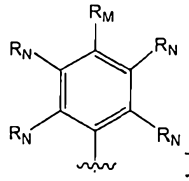
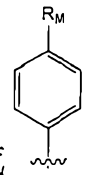
述。

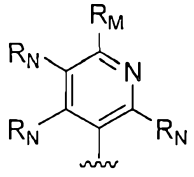
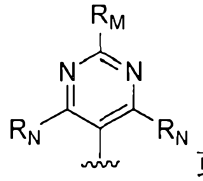
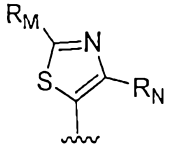
在此態樣中，A及B較佳獨立地選自8員至12員雙環，諸如  、  、  或  ，其中Z_1在每次出現時獨立地選自O、S、NH或CH_2，Z_2在每次出現時獨立地選自N或CH，Z_3在每次出現時獨立地選自N或CH，Z_4在每次出現時獨立地選自O、S、NH或CH_2，且W_1、W_2、W_3、W_4、W_5及W_6在每次出現時各獨立地選自CH或N。A及B各獨立地視情況經一或多個R_A取代。

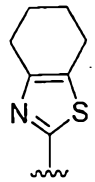
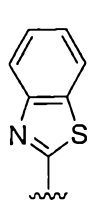
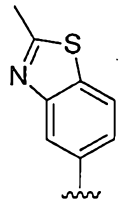
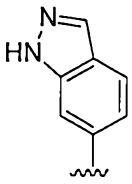
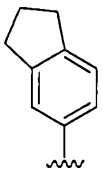
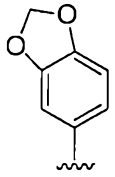
更佳地，A係選自  或  ，且視情況經一或多個R_A取代；B係選自  或  ，且視情況經一或多個R_A取代，其中Z_1、Z_2、Z_3、Z_4、W_1、W_2、W_3、W_4、W_5、W_6係如上文所定義。較佳地，Z_3爲N且Z_4爲NH。舉例而言，A可選自  (例如 )或  (例如  或 )，且視情況經一或多個R_A取代；且B可選自  (例如 )或  (例如  或 )，且視情況經一或多個R_A取代。

亦較佳地，A爲  (例如 )，且B爲  (例如 )，其中A'及B'獨立地選自C_5-C_6碳環或5員至6員雜環，且A及B獨立地視情況經一或多個R_A取代。

更佳地，A爲  ，B爲  ，且A及B經一或多個鹵素(諸如F或Cl)取代。當A及/或B爲經鹵基取代之苯并咪唑(例如A爲  且B爲 )時，與具有未經取代之苯并咪唑之相同化合物相比，式I_B化合物可具有顯著改良之藥物動力學特性以及改良之針對某些HCV基因型1a突變體的抑制活性。

D較佳選自C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環，且視情況經一或多個R_A取代。D亦可較佳選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。更佳地，D爲C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環，且經一或多個R_M取代，其中R_M爲鹵素、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基或-L_S-R_E。亦較佳地，D爲苯基，且視情況經一或多個R_A取代。更佳地，D爲苯基，且經一或多個R_M取代，其中R_M係如上文所定義。極其較佳地，D爲  或  ，其中R_M係如上文所定義，且各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫。一或多個R_N亦可較佳爲鹵基，諸如F。

D亦較佳爲吡啶基、嘧啶基或噻唑基，視情況經一或多個R_A取代。D更佳爲吡啶基、嘧啶基或噻唑基，且經一或多個R_M取代。極其較佳地，D爲  、  或  ，其中R_M係如上文所定義，且各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫。一或多個R_N亦可較佳爲鹵基，諸如F。D亦較佳爲茚滿基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基或吲唑基，且視情況經一或多個R_A取代。D更佳爲茚滿基、

4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、吲唑基或苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基，且經一或多個R_M取代。極其較佳地，D爲  、  、  、  、  或  ，且視情況經一或多個R_M取代。

較佳地，R_M爲鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。更佳地，R_M爲鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。極其較佳地，R_M爲C_1-C_6烷基，其視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。

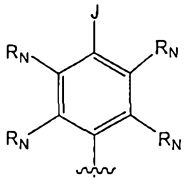
亦較佳地，R_M爲鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基或氰基；或R_M爲-L_S-R_E，其中L_S爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且R_E爲-N($R_S$$R_S$')、-O-$R_S$、-C(O)$R_S$、-C(O)O$R_S$、-C(O)N($R_S$$R_S$')、-N($R_S$)C(O)$R_S$'、-N($R_S$)C(O)O$R_S$'、-N($R_S$)$SO_2$$R_S$'、-

SO_2R_S、-SR_S或-$P(O)(OR_S)_2$，其中R_S及R_S'可例如在每次出現時各獨立地選自(1)氫或(2)C_1-C_6烷基，其在每次出現時視情況經一或多個鹵素、羥基、-O-C_1-C_6烷基或3員至6員雜環取代；或R_M爲C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或R_M爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-$C(O)OR_S$或-$N(R_SR_S')$。更佳地，R_M爲鹵素(例如氟、氯、溴、碘)、羥基、巯基、胺基、羧基或C_1-C_6烷基(例如甲基、異丙基、第三丁基)、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、氰基或羧基。舉例而言，R_M爲CF_3、-$C(CF_3)_2$-OH、-$C(CH_3)_2$-CN、-$C(CH_3)_2$-CH_2OH或-$C(CH_3)_2$-CH_2NH_2。R_M亦較佳爲-L_S-R_E，其中L_S爲鍵且R_E爲-$N(R_SR_S')$、-O-R_S、-$N(R_S)C(O)OR_S'$、-$N(R_S)SO_2R_S'$、

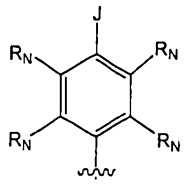
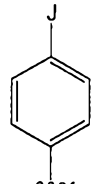
-SO_2R_S或-SR_S。舉例而言，其中L_S爲鍵，R_E爲-N(C_1-C_6烷基)$_2$(例如-NMe_2)；-N(C_1-C_6伸烷基-O-C_1-C_6烷基)$_2$(例如-$N(CH_2CH_2OMe)_2$)；-N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6伸烷基-O-C_1-C_6烷基)(例如-$N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$)；-O-C_1-C_6烷基(例如-O-Me、-O-Et、-O-異丙基、-O-第三丁基、-O-正己基)；-O-C_1-C_6鹵烷基(例如-OCF_3、-OCH_2CF_3)；-O-C_1-C_6伸烷基-哌啶(例如-O-CH_2CH_2-1-哌啶基)；-N(C_1-C_6烷基)C(O)OC_1-C_6烷基(例如-$N(CH_3)C(O)O$-$CH_2CH(CH_3)_2$)、-N(C_1-C_6烷基)SO_2C_1-C_6烷基(例如-$N(CH_3)SO_2CH_3$)；-SO_2C_1-C_6烷基(例

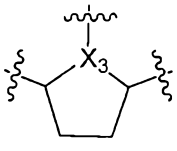
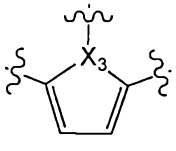
如-SO_2Me)；-SO_2C_1-C_6鹵烷基(例如-SO_2CF_3)；或-S-C_1-C_6鹵烷基(例如SCF_3)。R_M亦較佳爲-L_S-R_E，其中L_S爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-、-$C(CH_3)_2$-、-$C(CH_3)_2$-CH_2-)且R_E爲-O-R_S、-C(O)OR_S、-N(R_S)C(O)OR_S'或-P(O)(OR_S)$_2$。舉例而言，R_M爲-C_1-C_6伸烷基-O-R_S(例如-$C(CH_3)_2$-CH_2-OMe)；-C_1-C_6伸烷基-C(O)OR_S(例如-$C(CH_3)_2$-C(O)OMe)；-C_1-C_6伸烷基-N(R_S)C(O)OR_S'(例如-$C(CH_3)_2$-CH_2-NHC(O)OCH_3)；或-C_1-C_6伸烷基-P(O)(OR_S)$_2$(例如-CH_2-P(O)$(OEt)_2$)。R_M亦更佳爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。舉例而言，R_M爲環烷基(例如環丙基、2,2-二氯-1-甲基環丙-1-基、環己基)、苯基、雜環基(例如嗎啉-4-基、1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-甲氧基羰基哌嗪-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、3,5-二甲基哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、四氫哌喃-4-基、吡啶基、吡啶-3-基、6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)。極其較佳地，R_M爲C_1-C_6烷基，其視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或羧基(例如第三丁基、CF_3)。

更佳地，D爲C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，其中J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，其中該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯

基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。亦較佳地，D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，且J爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。亦較佳地，D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，且J爲6員至12員雙環(例如包含氮環原子之7員至12員稠合、橋連或螺雙環，J經由該氮環原子與D共價連接)且視情況經一或多個R_A取代。更佳地，D爲苯基且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，且J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。極其較佳地，D爲 

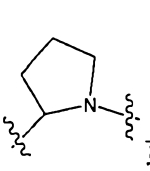
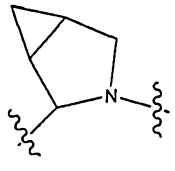
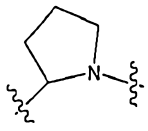
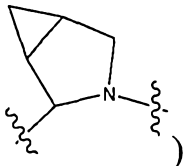
，其中各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫或鹵素，且J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、

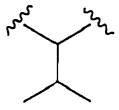
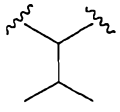
膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$C(O)OR_S$或-$N(R_SR_S')$。亦較佳地，D爲  ，其中各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫或鹵素，且J爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環且經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$C(O)OR_S$或-$N(R_SR_S')$，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。亦較佳地，D爲  ，且J爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$C(O)OR_S$或-$N(R_SR_S')$。

X較佳爲C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如  或  ，其中X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D)，且視情況經一或多個R_A或R_F取代。X之非限制性實例係如上文所述。

L_1及L_2較佳獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，L_3較佳選自鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。更

佳地，L_1、L_2及L_3各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或-CH_2CH_2-)，且各獨立地視情況經一或多個R_L取代。極其較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。

R_2及R_5連同其所連接之原子一起較佳形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如  或 )，其視情況經一或多個R_A取代。R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起較佳形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如  或 )，其視情況經一或多個R_A取代。

-T-R_D'在每次出現時可(不限於)獨立地選自-C(O)-L_Y'-R_D'、-C(O)O-L_Y'-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'、-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'、-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'或-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'，其中L_Y'各獨立地爲L_S'且較佳各獨立地爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或 )且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。較佳地，-T-R_D'在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'或-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'。更佳地，-T-R_D'在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'。極其較佳地，-T-R_D'在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'，其中L_Y'較佳各獨立地爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或 )且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。

R_C'較佳爲氫，且R_D'較佳在每次出現時獨立地選自R_E。更佳地，R_D'在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其

在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_3-C_6碳環或3員至6員雜環；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。

R_A較佳爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基；或$-L_A-O-R_S$、$-L_A-S-R_S$、$-L_A-C(O)R_S$、$-L_A-OC(O)R_S$、$-L_A-C(O)OR_S$、$-L_A-N(R_SR_S')$、$-L_A-S(O)R_S$、$-L_A-SO_2R_S$、$-L_A-C(O)N(R_SR_S')$、$-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$、$-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S'')$、$-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$、$-L_A-SO_2N(R_SR_S')$、$-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S'')$、$-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S'')$、$-L_A-OS(O)-R_S$、$-L_A-OS(O)_2-R_S$、$-L_A-S(O)_2OR_S$、$-L_A-S(O)OR_S$、$-L_A-OC(O)OR_S$、$-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$、$-L_A-OC(O)N(R_SR_S')$、$-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$、$-L_A-S(O)N(R_SR_S')$或$-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$，其中$L_A$爲鍵、$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基或$C_2$-$C_6$伸炔基。

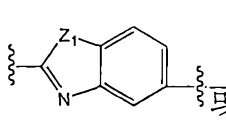
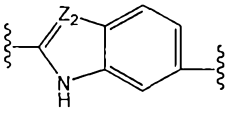
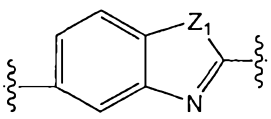
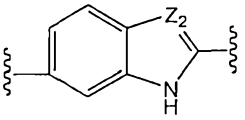
更佳地，R_A爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧

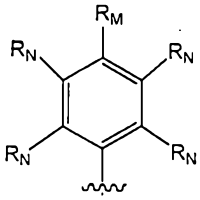
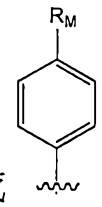
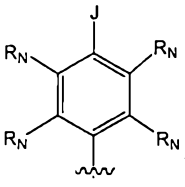
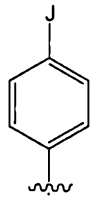
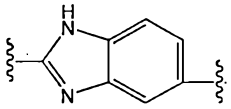
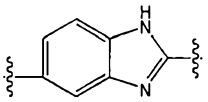
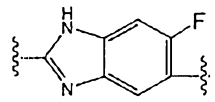
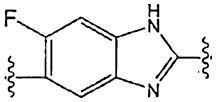
基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。

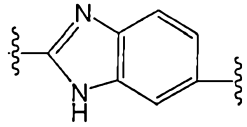
極其較佳地，R_A爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基。

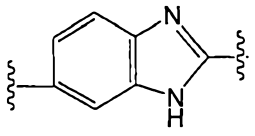
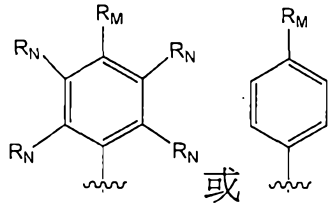
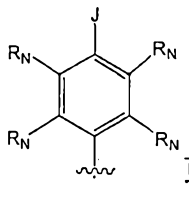
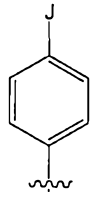
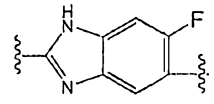
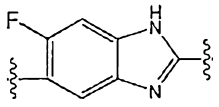
L_S、L_S'及L_S"較佳在每次出現時各獨立地選自鍵；或C_1-C_6伸烷基、C_2-C_6伸烯基或C_2-C_6伸炔基。

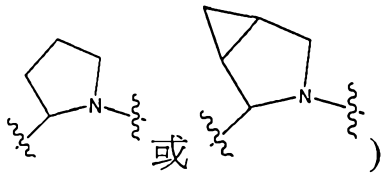
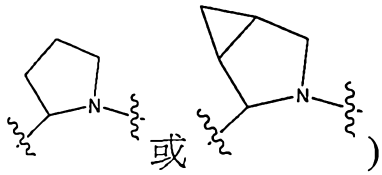
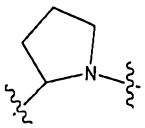
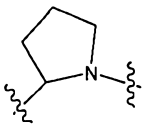
A與B可相同或不同。同樣，L_1與L_2可相同或不同。

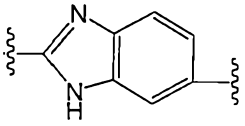
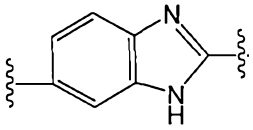
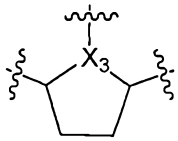
在此態樣之一實施例中，A爲  或  ，且視情況經一或多個R_A取代；B爲  或  ，且視情況經一或多個R_A取代；且D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環(例如苯基)，且視情況經一或多個R_A取代，或經J取代且視情況經一或多個R_A取代，其中J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧

基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。較佳地，D爲  或  ，其中R_M及R_N係如上文所定義。亦較佳地，D爲  或  ，其中J及R_N係如上文所定義。Z_1在每次出現時獨立地選自O、S、NH或CH_2；且Z_2在每次出現時獨立地選自N或CH。較佳地，A爲  ，B爲  ，且A及B經一或多個鹵素(諸如F或Cl)取代。當A及/或B爲經鹵基取代之苯并咪唑(例如A爲  且B爲 )時，與具有未經取代之苯并咪唑之相同化合物相比，此實施例之化合物可具有顯著改良之藥物動力學特性以及改良之針對某些HCV基因型1a突變體的抑制活性。L_1及L_2各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且L_3爲鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。-T-R_D'在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'，其中L_Y'爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-)且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L，且L_S''較佳爲鍵。-T-R_D'亦可(不限於)選自-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S''-R_D'。

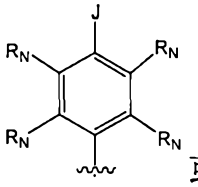
在此態樣之另一實施例中，A爲  且視情況經一或多

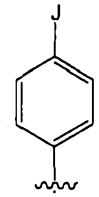
個R_A(例如鹵素)取代；B爲  ，且視情況經一或多個R_A(例如鹵素)取代；且D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環(例如苯基)，且視情況經一或多個R_A取代，或經J取代且視情況經一或多個R_A取代，其中J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$C(O)OR_S$或$-N(R_SR_S')$，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。較佳地，D爲  或，其中R_M及R_N係如上文所定義。亦較佳地，D爲  或  ，其中J及R_N係如上文所定義。當A及/或B爲經鹵基取代之苯并咪唑(例如A爲  且B爲 )時，與具有未經取代之苯并咪唑之相同化合物相比，此實施例之化合物可具有顯著改良之藥物動力學特性以及改良之針對某些HCV基因型1a突變體的抑制活性。L_1及L_2各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且L_3爲鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。-T-R_D'在每次出現時獨立地選自$-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$或$-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$，其中$L_Y'$爲$C_1$-$C_6$伸烷基(例如$-CH_2-$)且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L，且L_S''較

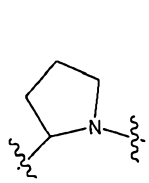
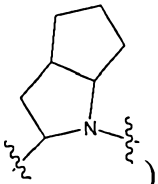
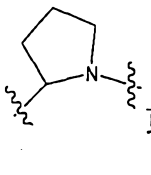
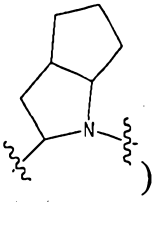
佳爲鍵。-T-R_D'亦可(不限於)選自-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S''-R_D'。R_2及R_5連同其所連接之原子一起較佳形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起較佳形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。更佳地，R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成  ，其視情況經一或多個R_A取代；R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成  ，其視情況經一或多個R_A取代。

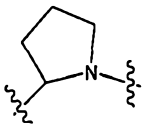
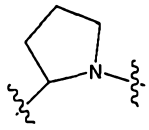
在此態樣之另一實施例中，A爲  且視情況經一或多個R_A取代(A較佳經至少一個鹵素(諸如F)取代)；B爲  ，且視情況經一或多個R_A取代(B較佳經至少一個鹵素(諸如F)取代)。X爲  ，其中X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D，且X視情況經一或多個R_A或R_F取代。D爲苯基，且經J取代且視情況經一或多個R_A取代。J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環、10員至15員三環或13員至15員碳環/雜環，且J視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環或7員至12員碳環/雜環取代，該C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環或7員至12員碳環/雜環

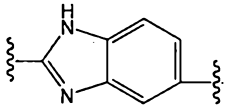
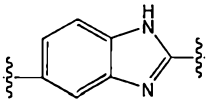
獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自(1)鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-C(O)OR_S或-N($R_S$$R_S$')，或(2)三甲基矽烷基、-O-$R_S$、-S-$R_S$或-C(O)$R_S$

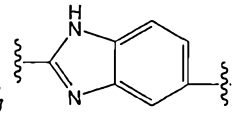
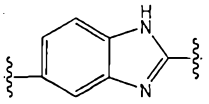


；且J亦可視情況經一或多個R_A取代。較佳地，D爲  或

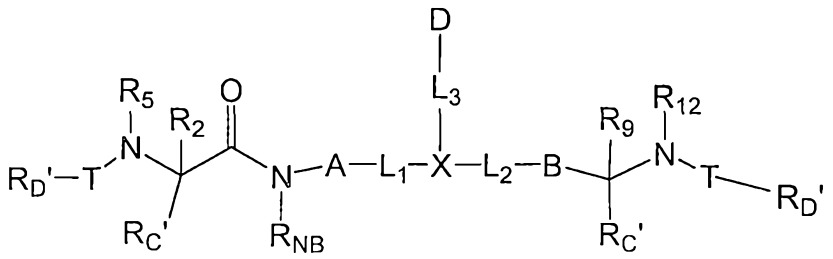
，其中J係如上文所定義，且各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫或鹵基(諸如F)。L_1及L_2各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且L_3爲鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。-T-R_D'在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'，其中L_Y'爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-)且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L，且L_S''較佳爲鍵。-T-R_D'亦可(不限於)選自-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S''-R_D'。R_2及R_5連同其所連接之原子一起較佳形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如  或 )，其視情況經一或多個R_A取代。R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起較佳形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如  或 )，其視情況經一或多個R_A

取代。更佳地，R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成  ，其視情況經一或多個R_A取代；R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成  ，其視情況經一或多個R_A取代。

本發明出乎意料地發現根據本發明之此態樣的化合物(較佳爲式I_B化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A爲  ，B爲  ，且A及B獨立地視情況經一或多個R_A(諸如一或多個鹵基)取代)展示顯著改良之針對不同HCV基因型及變異體的活性。舉例而言，當針對穩定細胞株中不同基因型之HCV複製子進行測試(在5% FBS存在下)，且與美國專利申請公開案第2010/0317568號之實例37相比時，實例3.48、3.52、4.38及5.1之化合物相較於實例37之化合物針對基因型1a之EC_{50}值小至少約6倍，針對基因型3a小至少約3倍，針對基因型6a小至少約50倍，且針對基因型2a顯著較小。另外，當在短暫轉染分析法中針對含有某些NS5A突變之HCV基因型1a複製子進行測試，且與美國專利申請公開案第2010/0317568號之實例37相比時，實例3.48、3.52、4.38及5.1之化合物相較於實例37之化合物針對L31V變異體之EC_{50}值小至少約130倍，針對M28T變異體小至少約7,500倍，針對M28V變異體小至少約80倍，針對Q30E變異體小至少約500倍，針對Q30R變異體小至少約300倍，針對Y93C變異體小至少約800倍，針對Y93H變異體小至少約1,500倍且針對Q30H變異體顯著較小。同樣，當在短暫轉染分析法中針對含有某些NS5A突變之HCV基因型1b複製子進行測試，且與美國專利申請公開案第2010/0317568號之實例37相比時，實例5.1之化合物相較於實例37之化合物針對Y93H變異體之EC_{50}值小至少約10倍。

因此，本發明提供治療不同HCV基因型或變異體感染之方法。該等方法包含對感染HCV基因型1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a或6a或感染上述變異體中之一者的患者投與式I_B化合物或其醫藥學上可接受之鹽。較佳地，A爲  ，B爲  ，且A及B獨立地視情況經一或多個R_A(諸如一或多個鹵基)取代。亦可使用本發明之此態樣或其下任何實施例中所述之其他化合物以及下文所述之實例中的標題化合物。在一實施例中，經治療之患者感染HCV基因型1，諸如1a。在另一實施例中，經治療之患者感染HCV基因型2，諸如2a。在另一實施例中，經治療之患者感染HCV基因型3，諸如3a。在另一實施例中，經治療之患者感染HCV基因型4，諸如4a。在另一實施例中，經治療之患者感染HCV基因型5，諸如5a。在另一實施例中，經治療之患者感染HCV基因型6，諸如6a。

在另一態樣中，本發明進一步提供式I_C化合物及其醫藥學上可接受之鹽



I_C

其中：

R_{NB}爲R_B；

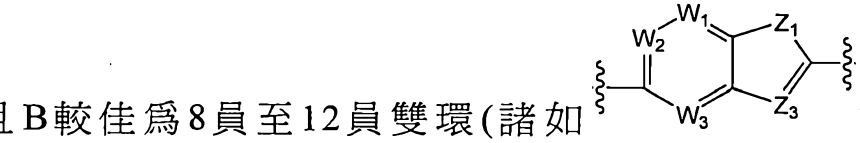
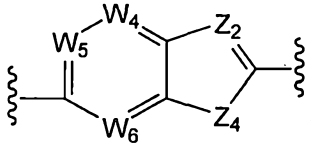
R_C'各獨立地選自R_C；

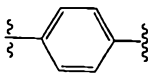
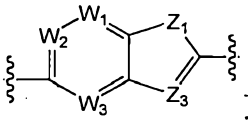
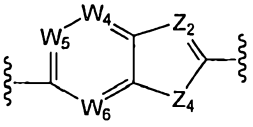
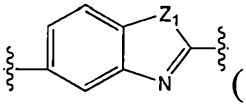
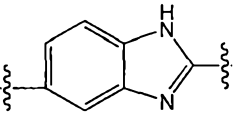
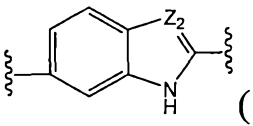
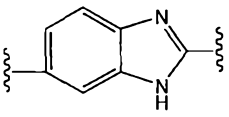
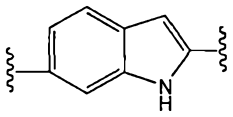
R_D'各獨立地選自R_D；

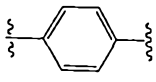
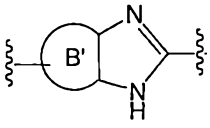
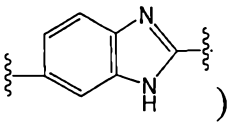
R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成3員至12員雜環，其視情況經一或多個R_A取代；

R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成3員至12員雜環，其視情況經一或多個R_A取代；

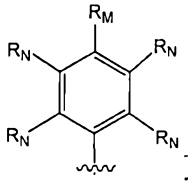
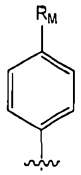
A、B、D、X、L_1、L_2、L_3、T、R_A、R_B、R_C及R_D係如上文式I中所述。

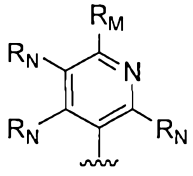
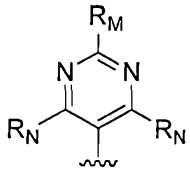
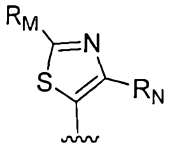
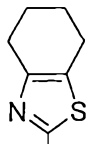
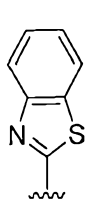
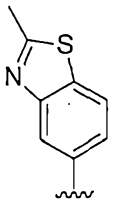
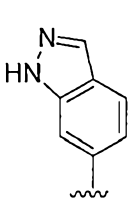
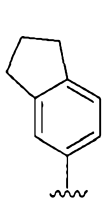
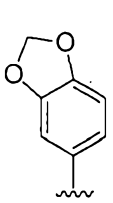
在此態樣中，A較佳爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環，且視情況經一或多個R_A取代；且B較佳爲8員至12員雙環(諸如  或 )，且視情況經一或多個R_A取代。Z_1爲O、S、NH或CH_2；Z_2爲N或CH；Z_3爲N或CH；Z_4爲O、S、NH或CH_2；且W_1、W_2、W_3、W_4、W_5及W_6各獨立地選自CH或N。

更佳地，A爲苯基(例如 )，且視情況經一或多個R_A取代；且B爲  或  ，且視情況經一或多個R_A取代，其中Z_1、Z_2、Z_3、Z_4、W_1、W_2、W_3、W_4、W_5、W_6係如上文所定義。較佳地，Z_3爲N且Z_4爲NH。舉例而言，B可爲  (例如 )或  (例如  或 )，且視情況經一或多個R_A取代。

亦較佳地，A爲C_5-C_6碳環(例如苯基，諸如 )或5員至6員雜環；且B爲  (例如 )，其中B'係選自C_5-C_6碳環或5員至6員雜環。A及B獨立地視情況經一或多個R_A取代。

D較佳選自C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環，且視情況經一或多個R_A取代。D亦可較佳選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。更

佳地，D爲C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環，且經一或多個R_M取代，其中R_M爲鹵素、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基或-L_S-R_E。亦較佳地，D爲苯基，且視情況經一或多個R_A取代。更佳地，D爲苯基，且經一或多個R_M取代，其中R_M係如上文所定義。極其較佳地，D爲  或  ，其中R_M係如上文所定義，且各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫。一或多個R_N亦可較佳爲鹵基，諸如F。

D亦較佳爲吡啶基、嘧啶基或噻唑基，視情況經一或多個R_A取代。D更佳爲吡啶基、嘧啶基或噻唑基，且經一或多個R_M取代。極其較佳地，D爲  、  或  ，其中R_M係如上文所定義，且各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫。一或多個R_N亦可較佳爲鹵基，諸如F。D亦較佳爲茚滿基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基或吲唑基，且視情況經一或多個R_A取代。D更佳爲茚滿基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、吲唑基或苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基，且經一或多個R_M取代。極其較佳地，D爲  、  、  、  、  或  ，且視情況經一或多個R_M取代。

較佳地，R_M爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或

C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。更佳地，R_M爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或羧基。極其較佳地，R_M爲C_1-C_6烷基，其視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或羧基。

亦較佳地，R_M爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基或氰基；或R_M爲-L_S-R_E，其中L_S爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且R_E爲-$N(R_SR_S')$、-O-R_S、-$C(O)R_S$、-$C(O)OR_S$、-$C(O)N(R_SR_S')$、-$N(R_S)C(O)R_S'$、-$N(R_S)C(O)OR_S'$、-$N(R_S)SO_2R_S'$、-SO_2R_S、-SR_S或-$P(O)(OR_S)_2$，其中R_S及R_S'可例如在每次出現時各獨立地選自(1)氫或(2)C_1-C_6烷基，其在每次出現時視情況經一或多個鹵素、羥基、-O-C_1-C_6烷基或3員至6員雜環取代；或R_M爲C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或R_M爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、

C_2-C_6鹵炔基、-C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。更佳地，R_M爲鹵素(例如氟、氯、溴、碘)、羥基、巯基、胺基、羧基或C_1-C_6烷基(例如甲基、異丙基、第三丁基)、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、氰基或羧基。舉例而言，R_M爲CF_3、-C(CF_3)$_2$-OH、-C(CH_3)$_2$-CN、-C(CH_3)$_2$-CH_2OH或-C(CH_3)$_2$-CH_2NH_2。R_M亦較佳爲-L_S-R_E，其中L_S爲鍵且R_E爲-N(R_SR_S')、-O-R_S、-N(R_S)C(O)OR_S'、-N(R_S)SO_2R_S'、

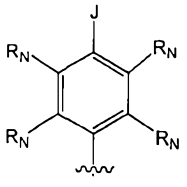
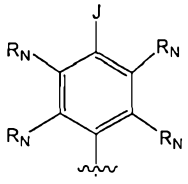
-SO_2R_S或-SR_S。舉例而言，其中L_S爲鍵，R_E爲-N(C_1-C_6烷基)$_2$(例如-NMe_2)；-N(C_1-C_6伸烷基-O-C_1-C_6烷基)$_2$(例如

-N(CH_2CH_2OMe)$_2$)；-N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6伸烷基-O-C_1-C_6烷基)(例如-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe))；-O-C_1-C_6烷基(例如-O-Me、-O-Et、-O-異丙基、-O-第三丁基、-O-正己基)；-O-C_1-C_6鹵烷基(例如-OCF_3、-OCH_2CF_3)；-O-C_1-C_6伸烷基-哌啶(例如-O-CH_2CH_2-1-哌啶基)；-N(C_1-C_6烷基)C(O)OC_1-C_6烷基(例如-N(CH_3)C(O)O-$CH_2CH(CH_3)_2$)、-N(C_1-C_6烷基)SO_2C_1-C_6烷基(例如-N(CH_3)SO_2CH_3)；-SO_2C_1-C_6烷基(例如-SO_2Me)；-SO_2C_1-C_6鹵烷基(例如-SO_2CF_3)；或-S-C_1-C_6鹵烷基(例如SCF_3)。R_M亦較佳爲-L_S-R_E，其中L_S爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-、-C(CH_3)$_2$-、-C(CH_3)$_2$-CH_2-)且R_E爲-O-R_S、-C(O)OR_S、-N(R_S)C(O)OR_S'或-P(O)(OR_S)$_2$。舉例而言，R_M爲-C_1-C_6伸烷基-O-R_S(例如-C(CH_3)$_2$-CH_2-OMe)；-C_1-C_6伸烷基-C(O)OR_S(例如-C(CH_3)$_2$-C(O)OMe)；-C_1-C_6伸烷基

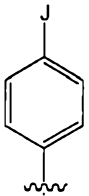
-N(R_S)C(O)OR_S'(例如-C(CH_3)$_2$-CH_2-NHC(O)OCH_3)；或-C_1-C_6伸烷基-P(O)(OR_S)$_2$(例如-CH_2-P(O)(OEt)$_2$)。R_M亦更佳爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧

基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。舉例而言，R_M爲環烷基(例如環丙基、2,2-二氯-1-甲基環丙-1-基、環己基)、苯基、雜環基(例如嗎啉-4-基、1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-甲氧基羰基哌嗪-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、3,5-二甲基哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、四氫哌喃-4-基、吡啶基、吡啶-3-基、6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)。極其較佳地，R_M爲C_1-C_6烷基，其視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或羧基(例如第三丁基、CF_3)。

更佳地，D爲C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，其中J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，其中該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。亦較佳地，D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，且J爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。亦較佳地，D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環且經J取代且

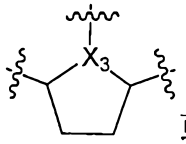
視情況經一或多個R_A取代，且J爲6員至12員雙環(例如包含氮環原子之7員至12員稠合、橋連或螺雙環，J經由該氮環原子與D共價連接)且視情況經一或多個R_A取代。更佳地，D爲苯基且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，且J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$C(O)OR_S$或$-N(R_SR_S')$。極其較佳地，D爲  ，其中各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫或鹵素，且J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$C(O)OR_S$或$-N(R_SR_S')$。亦較佳地，D爲  ，其中各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫或鹵素，且J爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環且經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、

C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')，且

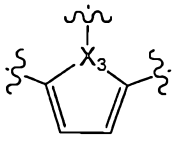


J亦可視情況經一或多個R_A取代。亦較佳地，D為 ，且J為C_3-C_6碳環或3員至6員雜環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。

X較佳為C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如



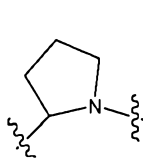
或



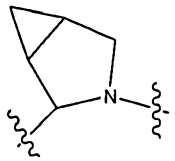
，其中X_3為N且直接鍵聯至-L_3-D)，且視情況經一或多個R_A或R_F取代。X之非限制性實例係如上文所述。

L_1及L_2較佳獨立地為鍵或C_1-C_6伸烷基，L_3較佳選自鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。更佳地，L_1、L_2及L_3各獨立地為鍵或C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或-CH_2CH_2-)，且各獨立地視情況經一或多個R_L取代。極其較佳地，L_1、L_2及L_3為鍵。L_1與L_2可相同或不同。

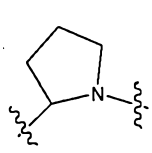
R_2及R_5連同其所連接之原子一起較佳形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如



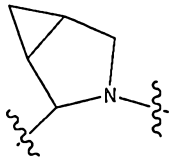
或



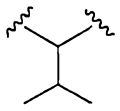
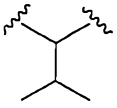
)，其視情況經一或多個R_A取代。R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起較佳形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如



或



)，其視情況經一或多個R_A取代。

-T-R_D'在每次出現時可(不限於)獨立地選自-C(O)-L_Y'-R_D'、-C(O)O-L_Y'-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'、-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'、-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'或-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'，其中L_Y'各獨立地爲L_S'且較佳各獨立地爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或 )且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。較佳地，-T-R_D'在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'或-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'。更佳地，-T-R_D'在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'。極其較佳地，-T-R_D'在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'，其中L_Y'較佳各獨立地爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或 )且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。

R_{NB}及R_C'較佳爲氫，且R_D'較佳在每次出現時獨立地選自R_E。更佳地，R_D'在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_3-C_6碳環或3員至6員雜環；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。

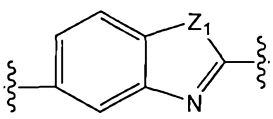
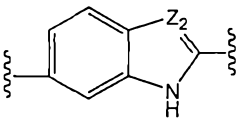
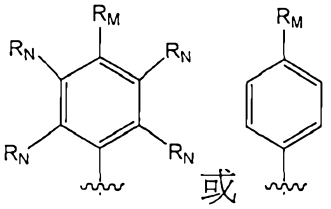
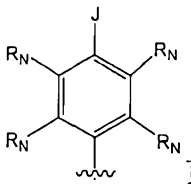
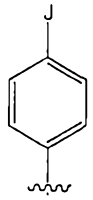
R_A較佳爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦

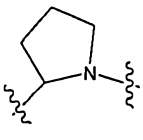
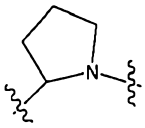
醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基；或$-L_A-O-R_S$、$-L_A-S-R_S$、$-L_A-C(O)R_S$、$-L_A-OC(O)R_S$、$-L_A-C(O)OR_S$、$-L_A-N(R_SR_S')$、$-L_A-S(O)R_S$、$-L_A-SO_2R_S$、$-L_A-C(O)N(R_SR_S')$、$-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$、$-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S'')$、$-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$、$-L_A-SO_2N(R_SR_S')$、$-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S'')$、$-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S'')$、$-L_A-OS(O)-R_S$、$-L_A-OS(O)_2-R_S$、$-L_A-S(O)_2OR_S$、$-L_A-S(O)OR_S$、$-L_A-OC(O)OR_S$、$-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$、$-L_A-OC(O)N(R_SR_S')$、$-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$、$-L_A-S(O)N(R_SR_S')$或$-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$，其中$L_A$爲鍵、$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基或$C_2$-$C_6$伸炔基。

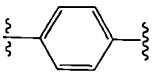
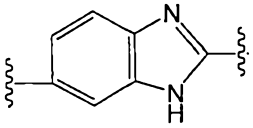
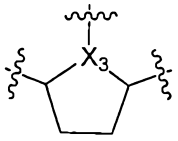
更佳地，R_A爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。

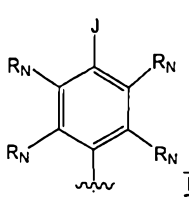
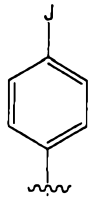
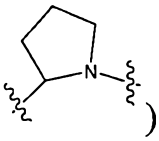
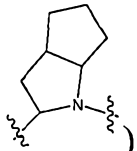
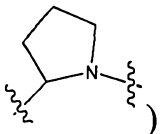
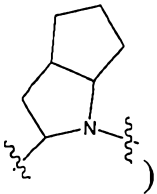
極其較佳地，R_A為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基。

L_S、L_S'及L_S''較佳在每次出現時各獨立地選自鍵；或C_1-C_6伸烷基、C_2-C_6伸烯基或C_2-C_6伸炔基。

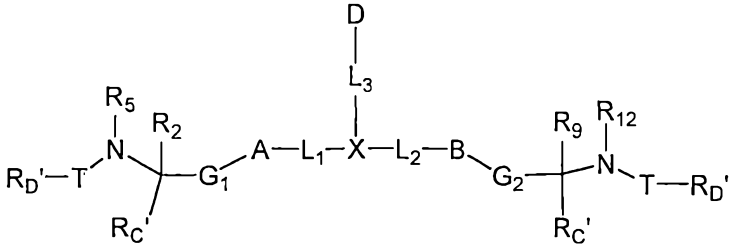
在此態樣之一實施例中，A為苯基，且視情況經一或多個R_A取代；且B為  或  ，且視情況經一或多個R_A取代，其中Z_1為O、S、NH或CH_2；且Z_2為N或CH。D為C_5-C_6碳環或5員至6員雜環(例如苯基)，且視情況經一或多個R_A取代，或經J取代且視情況經一或多個R_A取代，其中J為C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。較佳地，D為  或，其中R_M及R_N係如上文所定義。亦較佳地，D為  或  ，其中J及R_N係如上文所定義。L_1及L_2各獨立地為鍵或C_1-C_6伸烷基，且L_3為鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，

且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。-T-R_D'在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'，其中L_Y'爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-)且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L，且L_S''較佳爲鍵。-T-R_D'亦可(不限於)選自-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S''-R_D'。較佳地，R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成  ，其視情況經一或多個R_A取代；R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成  ，其視情況經一或多個R_A取代。

在此態樣之另一實施例中，A爲苯基(例如 )，且視情況經一或多個R_A取代(A較佳經至少一個鹵素(諸如F)取代)；且B爲  ，且視情況經一或多個R_A取代(B較佳經至少一個鹵素(諸如F)取代)。X爲  ，其中X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D，且X視情況經一或多個R_A或R_F取代。D爲苯基，且經J取代且視情況經一或多個R_A取代。J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環、10員至15員三環或13員至15員碳環/雜環，且J視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環或7員至12員碳環/雜環取代，該C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環或7員至12員碳環/雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自(1)鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-C(O)OR_S

或-N(R_SR_S')，或(2)三甲基矽烷基、-O-R_S、-S-R_S或-C(O)R_S；且J亦可視情況經一或多個R_A取代。較佳地，D爲  或  ，其中J係如上文所定義，且各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫或鹵基(諸如F)。L_1及L_2各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且L_3爲鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。-T-R_D'在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'，其中L_Y'爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-)且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L，且L_S''較佳爲鍵。-T-R_D'亦可(不限於)選自-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S''-R_D'。較佳地，R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )或6員至12員雙環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )或6員至12員雙環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。

在另一態樣中，本發明提供式I_D化合物及其醫藥學上可接受之鹽。



I_D

其中：

G_1及G_2各獨立地選自C_5-C_6碳環或5員至6員雜環，且各獨立地視情況經一或多個R_A取代；

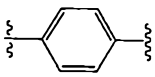
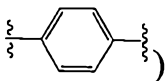
R_C'各獨立地選自R_C；

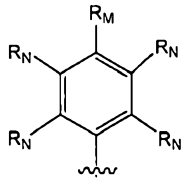
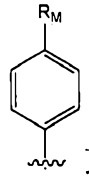
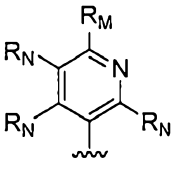
R_D'各獨立地選自R_D；

R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成3員至12員雜環，其視情況經一或多個R_A取代；

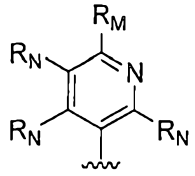
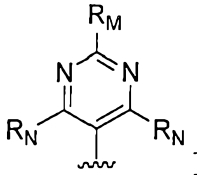
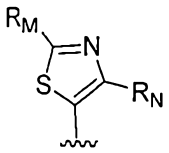
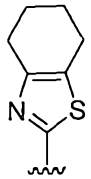
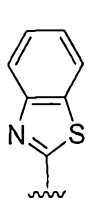
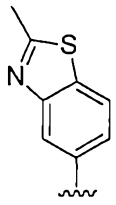
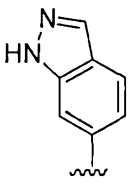
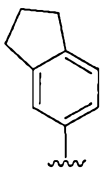
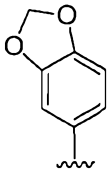
R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成3員至12員雜環，其視情況經一或多個R_A取代；

A、B、D、X、L_1、L_2、L_3、T、R_A、R_C及R_D係如上文式I中所述。

在此態樣中，A及B較佳獨立地選自C_5-C_6碳環或5員至6員雜環，且各獨立地視情況經一或多個R_A取代。更佳地，A及B中之至少一者爲苯基(例如 )，且視情況經一或多個R_A取代。極其較佳地，A與B各獨立地爲苯基(例如 )，且各獨立地視情況經一或多個R_A取代。

D較佳選自C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或8員至12員雙環，且視情況經一或多個R_A取代。D亦可較佳選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，且視情況經一或多個R_L取代。更佳地，D爲C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環，且經一或多個R_M取代，其中R_M爲鹵素、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基或-L_S-R_E。亦較佳地，D爲苯基，且視情況經一或多個R_A取代。更佳地，D爲苯基，且經一或多個R_M取代，其中R_M係如上文所定義。極其較佳地，D爲  、  或  ，其中R_M係如上文所定義，且各R_N係獨

立地選自R_D且較佳爲氫。一或多個R_N亦可較佳爲鹵基，諸如F。

D亦較佳爲吡啶基、嘧啶基或噻唑基，視情況經一或多個R_A取代。D更佳爲吡啶基、嘧啶基或噻唑基，且經一或多個R_M取代。極其較佳地，D爲  、  或  ，其中R_M係如上文所定義，且各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫。一或多個R_N亦可較佳爲鹵基，諸如F。D亦較佳爲茚滿基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基或吲唑基，且視情況經一或多個R_A取代。D更佳爲茚滿基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、吲唑基或苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基，且經一或多個R_M取代。極其較佳地，D爲  、  、  、  、  或  ，且視情況經一或多個R_M取代。

較佳地，R_M爲鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。更佳地，R_M爲鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6

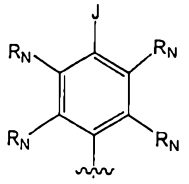
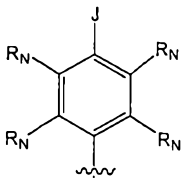
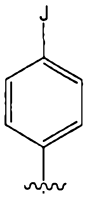
烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或羧基。極其較佳地，R_M爲C_1-C_6烷基，其視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或羧基。

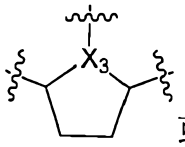
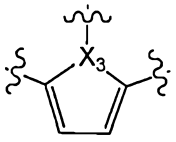
亦較佳地，R_M爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基或氰基；或R_M爲-L_S-R_E，其中L_S爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且R_E爲-N($R_S$$R_S$')、-O-$R_S$、-C(O)$R_S$、-C(O)O$R_S$、-C(O)N($R_S$$R_S$')、-N($R_S$)C(O)$R_S$'、
-N(R_S)C(O)OR_S'、-N(R_S)SO_2R_S'、-SO_2R_S、-SR_S或-P(O)(OR_S)$_2$
，其中R_S及R_S'可例如在每次出現時各獨立地選自(1)氫或(2)C_1-C_6烷基，其在每次出現時視情況經一或多個鹵素、羥基、-O-C_1-C_6烷基或3員至6員雜環取代；或R_M爲C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或R_M爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-C(O)OR_S或-N($R_S$$R_S$')。更佳地，$R_M$爲鹵素(例如氟、氯、溴、碘)、羥基、巯基、胺基、羧基或C_1-C_6烷基(例如甲基、異丙基、第三丁基)、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、氰基或羧基。舉例而言，R_M爲CF_3、-C(CF_3)$_2$-OH、-C(CH_3)$_2$-CN、-C(CH_3)$_2$-CH_2OH或-C(CH_3)$_2$-CH_2NH_2。R_M亦較佳爲-L_S-R_E，其中L_S爲鍵且R_E爲-N($R_S$$R_S$')、-O-$R_S$、-N($R_S$)C(O)O$R_S$'、-N($R_S$)$SO_2R_S$'、-$SO_2R_S$或-

SR_S。舉例而言，其中L_S爲鍵，R_E爲-N(C_1-C_6烷基)$_2$(例如-NMe_2)；-N(C_1-C_6伸烷基-O-C_1-C_6烷基)$_2$(例如-N(CH_2CH_2OMe)$_2$)；-N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6伸烷基-O-C_1-C_6烷基)(例如-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe))；-O-C_1-C_6烷基(例如-O-Me、-O-Et、-O-異丙基、-O-第三丁基、-O-正己基)；-O-C_1-C_6鹵烷基(例如-OCF_3、-OCH_2CF_3)；-O-C_1-C_6伸烷基-哌啶(例如-O-CH_2CH_2-1-哌啶基)；-N(C_1-C_6烷基)C(O)OC_1-C_6烷基(例如-N(CH_3)C(O)O-$CH_2CH(CH_3)_2$)、-N(C_1-C_6烷基)SO_2C_1-C_6烷基(例如-N(CH_3)SO_2CH_3)；-SO_2C_1-C_6烷基(例如-SO_2Me)；-SO_2C_1-C_6鹵烷基(例如-SO_2CF_3)；或-S-C_1-C_6鹵烷基(例如SCF_3)。R_M亦較佳爲-L_S-R_E，其中L_S爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-、-$C(CH_3)_2$-、-$C(CH_3)_2$-CH_2-)且R_E爲-O-R_S、-C(O)OR_S、-N(R_S)C(O)OR_S'或-P(O)(OR_S)$_2$。舉例而言，R_M爲-C_1-C_6伸烷基-O-R_S(例如-$C(CH_3)_2$-CH_2-OMe)；-C_1-C_6伸烷基-C(O)OR_S(例如-$C(CH_3)_2$-C(O)OMe)；-C_1-C_6伸烷基-N(R_S)C(O)OR_S'(例如-$C(CH_3)_2$-CH_2-NHC(O)OCH_3)；或-C_1-C_6伸烷基-P(O)(OR_S)$_2$(例如-CH_2-P(O)$(OEt)_2$)。R_M亦更佳爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-C(O)OR_S或-N($R_S R_S$')。舉例而言，R_M爲環烷基(例如環丙基、2,2-二氯-1-甲基環丙-1-基、環己基)、苯基、雜環基(例如嗎啉-4-基、1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-甲氧基羰基哌嗪-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、3,5-二甲基哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、四氫哌喃-4-基、吡啶基、吡啶-3-基、6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)。極其較佳地，R_M爲C_1-C_6烷基，其視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或

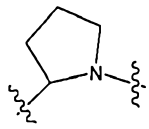
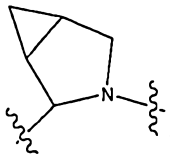
羧基(例如第三丁基、CF_3)。

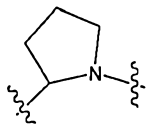
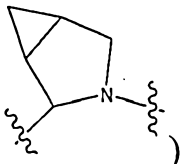
更佳地，D爲C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，其中J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，其中該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$C(O)OR_S$或$-N(R_SR_S')$，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。亦較佳地，D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，且J爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$C(O)OR_S$或$-N(R_SR_S')$。亦較佳地，D爲C_5-C_6碳環或5員至6員雜環且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，且J爲6員至12員雙環(例如包含氮環原子之7員至12員稠合、橋連或螺雙環，J經由該氮環原子與D共價連接)且視情況經一或多個R_A取代。更佳地，D爲苯基且經J取代且視情況經一或多個R_A取代，且J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔

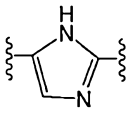
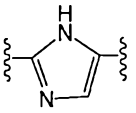
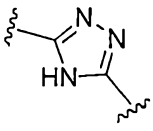
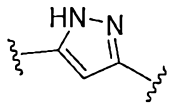
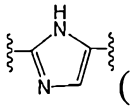
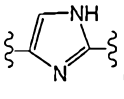
基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。極其較佳地，D爲  ，其中各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫或鹵素，且J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。亦較佳地，D爲  ，其中各R_N係獨立地選自R_D且較佳爲氫或鹵素，且J爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環且經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')，且J亦可視情況經一或多個R_A取代。亦較佳地，D爲  ，且J爲C_3-C_6碳環或3員至6員雜環且視情況經一或多個R_A取代，且J較佳至少經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。

X較佳爲C_5-C_6碳環、5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如  或  ，其中X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D)，且視情況經一或多個R_A或R_F取代。X之非限制性實例係如上文所述。

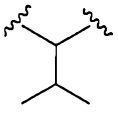
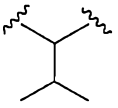
L_1及L_2較佳獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，L_3較佳選自鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。更佳地，L_1、L_2及L_3各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-或-CH_2CH_2-)，且各獨立地視情況經一或多個R_L取代。極其較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。

R_2及R_5連同其所連接之原子一起較佳形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如  或 )，其視情況經一或多個R_A取代。

R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起較佳形成5員至6員雜環或6員至12員雙環(例如  或 )，其視情況經一或多個R_A取代。

G_1及G_2較佳各獨立地選自  、  、  或  ，且各獨立地視情況經一或多個R_A(例如一或多個氯或溴)取代。更佳地，G_1爲  (包括其任何互變異構體)，且G_2爲  (包括其任何互變異構體)，且各G_1及G_2獨立地視情況經一或多個R_A(例如一或多個氯或溴)取代。

-T-R_D'在每次出現時可(不限於)獨立地選自-C(O)-L_Y'-、-C(O)O-L_Y'-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'、-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'、-N(R_B)C(O)-L_Y'-

$N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$或$-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$，其中$L_Y'$各獨立地爲$L_S'$且較佳各獨立地爲$C_1$-$C_6$伸烷基(例如$-CH_2-$或 )且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。較佳地，$-T-R_D'$在每次出現時獨立地選自$-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$或$-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$。更佳地，$-T-R_D'$在每次出現時獨立地選自$-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$或$-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$。極其較佳地，$-T-R_D'$在每次出現時獨立地選自$-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$或$-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$，其中$L_Y'$較佳各獨立地爲$C_1$-$C_6$伸烷基(例如$-CH_2-$或 )且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L。

R_C'較佳爲氫，且R_D'較佳在每次出現時獨立地選自R_E。更佳地，R_D'在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_3-C_6碳環或3員至6員雜環；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。

R_A較佳爲鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜

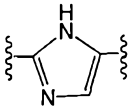
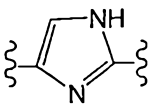
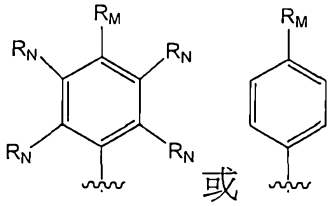
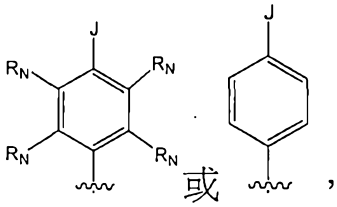
環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基；或-L_A-O-R_S、-L_A-S-R_S、-L_A-C(O)R_S、-L_A-OC(O)R_S、-L_A-C(O)OR_S、-L_A-N($R_S$$R_S$')、-$L_A$-S(O)$R_S$、-$L_A$-$SO_2R_S$、-$L_A$-C(O)N($R_S$$R_S$')、-$L_A$-N($R_S$)C(O)$R_S$'、-$L_A$-N($R_S$)C(O)N($R_S$'$R_S$")、-$L_A$-N($R_S$)$SO_2R_S$'、-$L_A$-$SO_2$N($R_S$$R_S$')、-$L_A$-N($R_S$)$SO_2$N($R_S$'$R_S$")、-$L_A$-N($R_S$)S(O)N($R_S$'$R_S$")、-$L_A$-OS(O)-$R_S$、-$L_A$-OS(O)$_2$-$R_S$、-$L_A$-S(O)$_2OR_S$、-$L_A$-S(O)O$R_S$、-$L_A$-OC(O)O$R_S$、-$L_A$-N($R_S$)C(O)O$R_S$'、-$L_A$-OC(O)N($R_S$$R_S$')、-$L_A$-N($R_S$)S(O)-$R_S$'、-$L_A$-S(O)N($R_S$$R_S$')或-$L_A$-C(O)N($R_S$)C(O)-$R_S$'，其中$L_A$為鍵、$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基或$C_2$-$C_6$伸炔基。

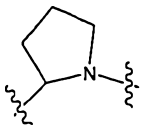
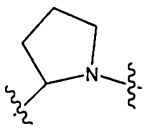
更佳地，R_A為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_6碳環或3員至6員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。

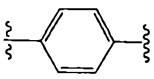
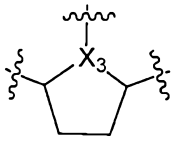
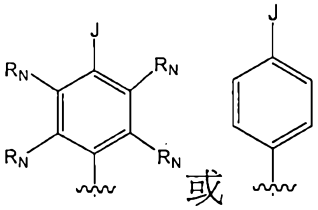
極其較佳地，R_A為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基。

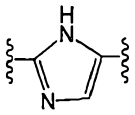
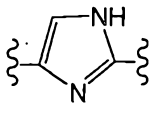
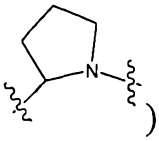
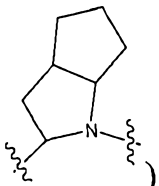
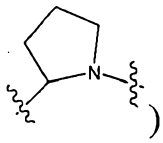
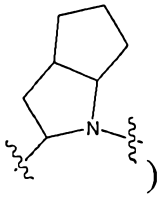
L_S、L_S'及L_S''較佳在每次出現時各獨立地選自鍵；或C_1-C_6伸烷基、C_2-C_6伸烯基或C_2-C_6伸炔基。

A與B可相同或不同。同樣，L_1與L_2可相同或不同。

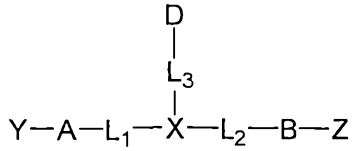
在此態樣之一實施例中，A及B各獨立地爲苯基，且各獨立地視情況經一或多個R_A取代；D爲苯基，且獨立地視情況經一或多個R_A取代，或經J取代且視情況經一或多個R_A取代，其中J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環或6員至12員雙環且視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環或3員至6員雜環取代，該C_3-C_6碳環或3員至6員雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C(O)OR_S或-N($R_S$$R_S$')，且J亦可視情況經一或多個$R_A$取代；且$G_1$爲  ，G_2爲  ，且各G_1及G_2獨立地視情況經一或多個R_A(例如一或多個氟或溴)取代。較佳地，D爲  或，其中R_M及R_N係如上文所定義。亦較佳地，D爲  或，其中J及R_N係如上文所定義。L_1及L_2各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且L_3爲鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。-T-R_D'在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'，其中L_Y'爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-)且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L，且L_S''較佳爲鍵。-T-

R_D'亦可(不限於)選自-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S''-R_D'。較佳地，R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成  ，其視情況經一或多個R_A取代；R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成  ，其視情況經一或多個R_A取代。

在此態樣之另一實施例中，A及B各獨立地爲苯基(例如 )，且各獨立地視情況經一或多個R_A取代(A及B較佳各獨立地經至少一個鹵素(諸如F)取代)。X爲  ，其中X_3爲N且直接鍵聯至-L_3-D，且X視情況經一或多個R_A或R_F取代。D爲苯基，且經J取代且視情況經一或多個R_A取代。J爲C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環、10員至15員三環或13員至15員碳環/雜環，且J視情況經一或多個R_A取代。較佳地，J經C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環或7員至12員碳環/雜環取代，該C_3-C_6碳環、3員至6員雜環、6員至12員雙環或7員至12員碳環/雜環獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自(1)鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-C(O)OR_S或-N($R_S$$R_S$')，或(2)三甲基矽烷基、-O-$R_S$、-S-$R_S$或-C(O)$R_S$；且J亦可視情況經一或多個$R_A$取代。較佳地，D爲  或，其中J係如上文所定義，且各R_N係獨立地選自R_D且

較佳爲氫或鹵基(諸如F)。G_1爲  ，G_2爲  ，且各G_1及G_2獨立地視情況經一或多個R_A(例如一或多個氯或溴)取代。L_1及L_2各獨立地爲鍵或C_1-C_6伸烷基，且L_3爲鍵、C_1-C_6伸烷基或-C(O)-，且L_1、L_2及L_3各獨立地視情況經一或多個R_L取代。較佳地，L_1、L_2及L_3爲鍵。-T-R_D'在每次出現時獨立地選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'，其中L_Y'爲C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-)且視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自R_L，且L_S''較佳爲鍵。-T-R_D'亦可(不限於)選自-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S''-R_D'。較佳地，R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )或6員至12員雙環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代；R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成5員至6員雜環(例如 )或6員至12員雙環(例如 )，其視情況經一或多個R_A取代。

在另一態樣中，本發明提供具有式I_E之化合物及其醫藥學上可接受之鹽，



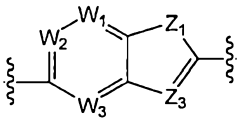
I_E

其中：

X為4員至8員雜環，且視情況經一或多個R_A取代；

L_1及L_2各獨立地選自鍵或C_1-C_6伸烷基，其在每次出現時獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基、-O-C_1-C_6烷基或-O-C_1-C_6鹵烷基取代；

L_3為鍵或C_1-C_6伸烷基；

A及B各獨立地為苯基、吡啶基、噻唑基或  ，其中Z_1在每次出現時獨立地選自O、S、NH或CH_2，Z_3在每次出現時獨立地選自N或CH，且W_1、W_2及W_3在每次出現時各獨立地選自CH或N；A及B各獨立地視情況經一或多個R_A取代。

D為C_6-C_{10}碳環或5員至12員雜環，其各自視情況經一或多個R_M取代；

Y為-T'-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D；

Z為-T'-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D；

R_1為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或3員至6員碳環或雜環，其中該3員至6員碳環或雜環在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、-O-C_1-C_6烷基或-O-C_1-C_6鹵烷基；

R_2及R_5各獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或3員至6員碳環或雜環，其中該3員至6員碳環或雜環在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、-O-C_1-C_6烷基或-O-C_1-C_6鹵烷基；或R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成3員至12員雜環，其視情況經一或多個R_A(例如1、2、3或4個R_A)取代；

R_8為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或3員至6員碳環或雜環，其中該3員至6員碳環或雜環在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代

基取代，該或該等取代基選自鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、-O-C_1-C_6烷基或-O-C_1-C_6鹵烷基；

R_9及R_{12}各獨立地爲氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或3員至6員碳環或雜環，其中該3員至6員碳環或雜環在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、-O-C_1-C_6烷基或-O-C_1-C_6鹵烷基；或R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成3員至12員雜環，其視情況經一或多個R_A(例如1、2、3或4個R_A)取代；

T在每次出現時獨立地選自鍵或-C(O)-L_S'-；

T'在每次出現時獨立地選自鍵、-C(O)N(R_B)-、-N(R_B)C(O)-或3員至12員雜環，其中該3員至12員雜環在每次出現時獨立地視情況經一或多個R_A取代；

R_D在每次出現時各獨立地選自氫或R_A；

R_A在每次出現時獨立地選自鹵素、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基或-L_S-R_E；

R_B及R_B'在每次出現時各獨立地選自氫；或C_1-C_6烷基，其在每次出現時獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素或3員至6員碳環或雜環；或3員至6員碳環或雜環；其中R_B或R_B'中之各3員至6員碳環或雜環在每次出現時獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、-O-C_1-C_6烷基或-O-C_1-C_6鹵烷基；

R_E在每次出現時獨立地選自-O-R_S、-S-R_S、-C(O)R_S、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、-N($R_S$$R_S$')、-S(O)$R_S$、-$SO_2R_S$、-C(O)N($R_S$$R_S$')、-N($R_S$)C(O)$R_S$'、-N($R_S$)C(O)N($R_S$'$R_S$'')、-N($R_S$)$SO_2R_S$'、-$SO_2$N($R_S$$R_S$')、-N($R_S$)$SO_2$N($R_S$'$R_S$'')、-N($R_S$)S(O)N($R_S$'$R_S$'')、-OS(O)-$R_S$、-$OS(O)_2$-$R_S$、-$S(O)_2OR_S$、-

$S(O)OR_S$、$-OC(O)OR_S$、$-N(R_S)C(O)OR_S'$、$-OC(O)N(R_SR_S')$、$-N(R_S)S(O)-R_S'$、$-S(O)N(R_SR_S')$、$-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$或$=C(R_SR_S')$；或C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基；

R_L在每次出現時獨立地選自鹵素、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基、$-O-R_S$、$-S-R_S$、$-C(O)R_S$、$-OC(O)R_S$、$-C(O)OR_S$、$-N(R_SR_S')$、$-S(O)R_S$、$-SO_2R_S$、$-C(O)N(R_SR_S')$或$-N(R_S)C(O)R_S'$；或C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基；

L_S在每次出現時獨立地選自鍵；或C_1-C_6伸烷基、C_2-C_6伸烯基或C_2-C_6伸炔基，各獨立地視情況經鹵素取代；

L_S'在每次出現時獨立地選自鍵；或C_1-C_6伸烷基、C_2-C_6伸烯基或C_2-C_6伸炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個R_L取代；

R_S、R_S'及R_S''在每次出現時各獨立地選自氫；C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、$-O-C_1$-C_6

烷基、-O-C_1-C_6鹵烷基或3員至12員碳環或雜環；或3員至12員碳環或雜環；其中R_S、R_S'或R_S"中之各3員至12員碳環或雜環在每次出現時獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基；

R_M在每次出現時獨立地選自：

鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、氰基、SF_5、-N($R_S$$R_S$')、-O-$R_S$、-OC(O)$R_S$、-OC(O)O$R_S$、-OC(O)N($R_S$$R_S$')、-C(O)$R_S$、-C(O)O$R_S$、-C(O)N($R_S$$R_S$')、-N($R_S$)C(O)$R_S$'、-N($R_S$)C(O)O$R_S$'、-N($R_S$)$SO_2$$R_S$'、-S(O)$R_S$、-$SO_2$$R_S$、-S(O)N($R_S$$R_S$')、-S$R_S$、-Si($R_S$)$_3$或-P(O)(O$R_S$)$_2$；

C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、-N($R_S$$R_S$')、-O-$R_S$、-OC(O)$R_S$、-OC(O)O$R_S$、-OC(O)N($R_S$$R_S$')、-C(O)$R_S$、-C(O)O$R_S$、-C(O)N($R_S$$R_S$')、-N($R_S$)C(O)$R_S$'、-N($R_S$)C(O)O$R_S$'、-N($R_S$)$SO_2$$R_S$'、-S(O)$R_S$、-$SO_2$$R_S$、-S(O)N($R_S$$R_S$')、-S$R_S$或-P(O)(O$R_S$)$_2$；或

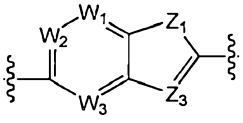
G_2，其中G_2爲C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個R_{G2}取代，且各R_{G2}係獨立地選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-O-R_S、-C(O)OR_S、-C(O)R_S、-N($R_S$$R_S$')或-$L_4$-$G_3$；

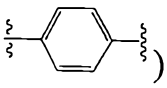
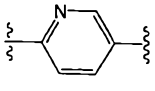
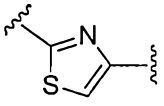
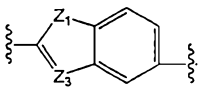
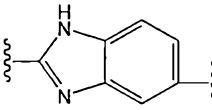
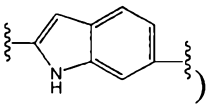
L_4爲鍵、C_1-C_6伸烷基、C_2-C_6伸烯基、C_2-C_6伸炔基、-O-、-S-、-

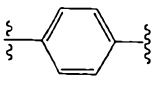
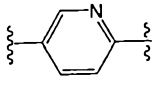
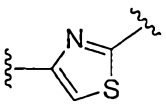
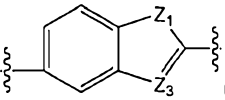
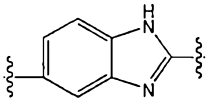
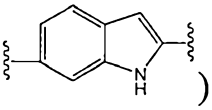
$N(R_B)$-、-C(O)-、$-S(O)_2$-、-S(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)$N(R_B)$-、$-N(R_B)C(O)$-、$-N(R_B)C(O)O$-、$-OC(O)N(R_B)$-、$-N(R_B)S(O)$-、$-N(R_B)S(O)_2$-、$-S(O)N(R_B)$-、$-S(O)_2N(R_B)$-、$-N(R_B)C(O)N(R_B')$-、$-N(R_B)SO_2N(R_B')$-或$-N(R_B)S(O)N(R_B')$-；

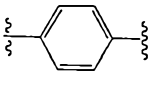
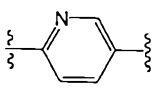
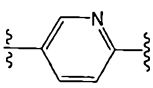
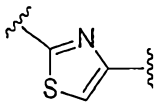
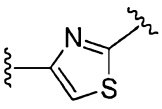
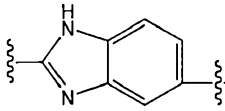
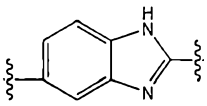
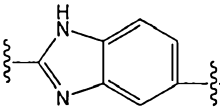
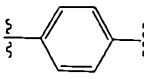
G_3為C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環，且視情況經一或多個R_{G3}取代；且

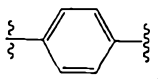
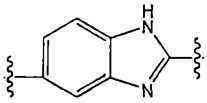
R_{G3}在每次出現時各獨立地為鹵素、-C_1-C_6烷基、-C(O)C_1-C_6烷基、-C_1-C_6鹵烷基、-O-C_1-C_6烷基、-O-C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6碳環或3員至6員雜環。

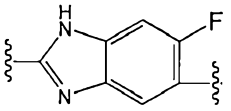
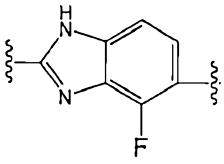
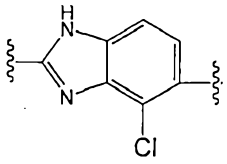
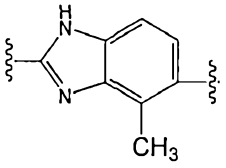
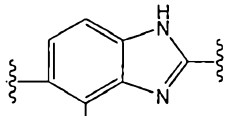
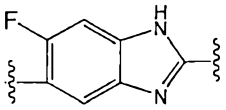
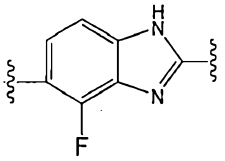
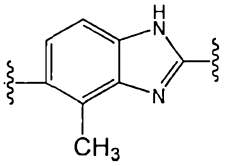
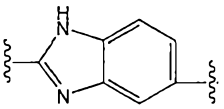
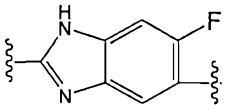
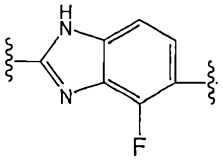
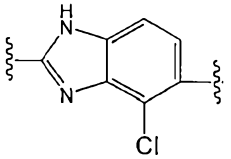
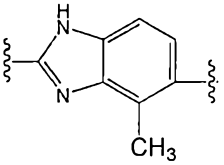
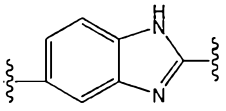
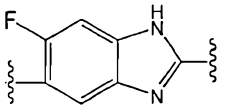
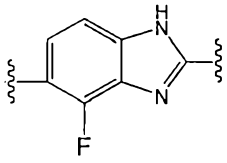
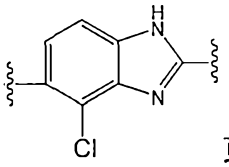
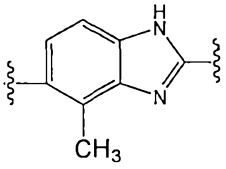
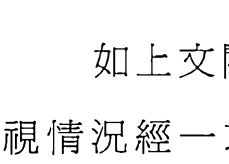
如上文關於式I_E化合物所述，A及B各為苯基、吡啶基、噻唑基或  ，其中Z_1在每次出現時獨立地選自O、S、NH或CH_2，Z_3在每次出現時獨立地選自N或CH，且W_1、W_2及W_3在每次出現時各獨立地選自CH或N；A及B各獨立地視情況經一或多個R_A取代。

較佳地，A係選自苯基(例如 )、吡啶基(例如 )、噻唑基(例如 )或  (例如  、 )，且視情況經一或多個R_A取代。

較佳地，B係選自苯基(例如 )、吡啶基(例如 )、噻唑基(例如 )或  (例如  、 )，且視情況經一或多個R_A取代。

極其較佳地，A與B皆為苯基(例如A與B皆為 )；或A為  且B為  ；或A為  且B為  ；或A為  且B為  ；或A為  且B為  ；或

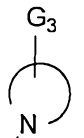
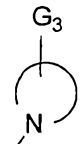
A為  且B為  ；其中各A及B獨立地視情況經一或多個R_A取代。

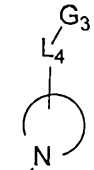
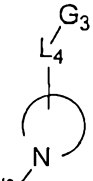
在本發明之此態樣之某些實施例中，A及B經一或多個R_A取代，其中各R_A係獨立地選自鹵素(例如氟、氯)、L_S-R_E(其中L_S為鍵且R_E為-C_1-C_6烷基(例如甲基)、-O-R_S(例如-O-C_1-C_6烷基、-OCH_3)或視情況經一或多個鹵素取代之-C_1-C_6烷基(例如-CF_3))，或L_S-R_E(其中L_S為C_1-C_6伸烷基且R_E為-O-R_S(例如-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基、-CH_2OCH_3))。舉例而言，在某些實施例中，A為  、  、  、  或  且B係如上文所定義。在某些其他實施例中，B為  、  、或  且A係如上文所定義。在其他實施例中，A為  、  、  、  或  ；且B為  、  、  、  、  或  。

如上文關於式I_E化合物所述，D為C_6-C_{10}碳環或3員至12員雜環，視情況經一或多個R_M取代。較佳地，D為C_6-C_{10}芳基(例如苯基、萘基、茚滿基)或5員至10員雜芳基(吡啶基、噻唑基、4,5,6,7-四氫苯并

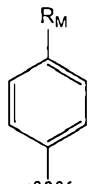
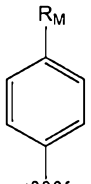
[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、吲唑基、苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)，且D經一或多個R_M取代。舉例而言，在某些實施例中，D較佳爲經一或多個R_M取代之苯基，其中各R_M獨立地爲鹵素(例如氟、氯、溴)；C_1-C_6烷基(例如第三丁基)；經一或多個鹵素取代之C_1-C_6烷基(例如CF_3)；-O-R_S，諸如-O-C_1-C_6烷基(例如-O-CH_2CH_3)；或-O-C_1-C_6烷基，在每次出現時經一或多個鹵素取代(例如-O-CF_3、-O-CH_2CHF_2)或-O-C_1-C_6烷基取代(例如-O-$CH_2CH_2OCH_3$)；-O-R_S(例如-O-C_1-C_6烷基，諸如-O-CH_2)，經3員至12員雜環取代(例如3-乙基氧雜環丁烷-3-基、1,3-二氧戊環-4-基)；-O-R_S，其中R_S爲視情況經取代之3員至12員碳環或雜環(例如環戊基、環已基、苯基、1,3-二噁烷-5-基)；-N(R_S)C(O)R_S'，其中R_S及R_S'各獨立地爲C_1-C_6烷基(例如-N(t-Bu)C(O)Me)；SF_5；-SO_2R_S，其中R_S爲C_1-C_6烷基(例如-SO_2Me)；或C_3-C_{12}碳環(例如環丙基、環已基、苯基)。

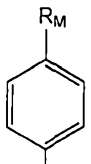
在本發明之此態樣之某些實施例中，D較佳爲苯基或吡啶基且經一或多個R_M取代，其中一個R_M爲G_2。在D爲苯基或吡啶基之某些實施例中，D經G_2取代，G_2爲3員至12員雜環(例如吡啶基、哌啶基、吡咯啶基、氮雜環丁烷基、噁唑基)且視情況經一或多個鹵素(例如氟、氯)、羥基、側氧基、氰基、C_1-C_6烷基(例如甲基)、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基(例如CF_3)、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-O-C_1-C_6烷基(例如-O-CH_3)、-C(O)OR_S(例如-C(O)OCH_3)
、-C(O)R_S(例如-C(O)CH_3)或-N($R_S R_S$')取代；且D進一步視情況經一或多個R_M取代，其中R_M爲鹵素(例如氟、氯)、C_1-C_6烷基(例如甲基)、C_1-C_6鹵烷基(例如CF_3)或-O-C_1-C_6烷基(例如-O-CH_3)。在某些其他實施例中，D爲苯基或吡啶基且G_2爲例如經L_4-G_3取代且視情況經一或多個R_{G2}取代之單環3-8員碳環或單環4-8員雜環，其中L_4、G_3及R_{G2}係如本文中所定義。L_4例如爲鍵、C_1-C_6伸烷基(例如-CH_2-、

$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$等)、-O-或$-S(O)_2-$。G_3爲例如視情況經一或多個R_{G3}取代之C_3-C_{12}碳環。R_{G2}及R_{G3}在每次出現時各獨立地爲鹵素、$-C(O)C_1$-C_6烷基、$-C_1$-C_6烷基、$-C_1$-C_6鹵烷基、$-O-C_1$-C_6烷基或$-O-C_1$-C_6鹵烷基。在某些實施例中，G_2爲 ，其中 爲單環4-8員含氮雜環(例如氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基)，其經由氮原子連接至母體分子部分且經一或兩個L_4-G_3取代且視情況經一或多個R_{G2}取代。因此，在L_4爲鍵之某些實施例中，G_2爲  ，其中 視情況經R_{G2}取代且G_3視情況經R_{G3}取代。因此，  可爲例如3-苯基氮雜環丁烷-1-基、3-苯基吡咯啶-1-基、4-苯基哌嗪-1-基、4-苯基哌啶-1-基、4-苯基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基、4,4-二苯基哌啶-1-基、4-乙醯基-4-苯基哌啶-1-基、4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基、4-(4-氟苯基)哌啶-1-基或3-苯基哌啶-1-基，且其中D可進一步視情況經一或多個R_M(例如氟、氯、甲基、甲氧基)取代。

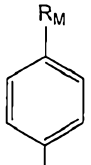
在本發明之此態樣之某些其他實施例中，L_4爲C_1-C_6伸烷基、-O-或$-S(O)_2-$，且G_2爲  ，其中 係如上文所定義且視情況經R_{G2}取代且G_3係如上文所定義且視情況經R_{G3}取代。因此，  可爲例如4-甲苯磺醯基哌嗪-1-基、4-苯氧基哌啶-1-基、3-苯氧基吡咯啶-1-基、4-苄基哌啶-1-基、4-苯乙基哌啶-1-基或3-苯基丙基)哌啶-1-基。

在本發明之此態樣之某些其他實施例中，D爲苯基或吡啶基，D經G_2取代且G_2爲視情況經L_4-G_3及一或多個R_{G2}取代之螺、橋連或稠合雙環碳環或雜環，其中D視情況經一或多個R_M取代且R_M、L_4、G_3及R_{G2}係如本文中所定義。在某些實施例中，G_2爲 ，其中 爲螺、橋連或稠合雙環含氮雜環(例如3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、6-氮雜螺[2.5]辛-6-基、八氫-2H-異吲哚-2-基、3-氮雜螺[5.5]十一碳-3-基、1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基、1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)，其經由氮原子連接至母體分子部分且視情況經G_3及一或多個R_{G2}取代。因此，G_2爲3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、6-氮雜螺[2.5]辛-6-基、八氫-2H-異吲哚-2-基、3-氮雜螺[5.5]十一碳-3-基、1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基或1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基；L_4爲鍵且D視情況經一或多個R_M(例如氟、氯、甲基、甲氧基)取代。

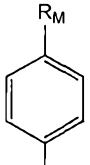
在本發明之此態樣之某些實施例中，D爲  ，其中R_M係如上文關於式I_E所定義，且D視情況經一或多個其他R_M取代。舉例而言，其中D爲  ，R_M可爲氟、氯、第三丁基、-O-CH_2CH_3、-O-CF_3、-O-CH_2CHF_2、-O-$CH_2CH_2OCH_3$、-O-CH_2-(3-乙基氧雜環丁烷-3-基)、-O-CH_2-(1,3-二氧戊環-4-基)、-O-環戊基、-O-環己基、-O-苯基、-O-(1,3-二噁烷-5-基)、環丙基、環己基、苯基、SF_5、-SO_2Me或-N(t-Bu)C(O)Me且D可視情況經一或多個選自由鹵素(例如氟、氯)及C_1-C_6烷基(例如甲基)組成之群之其他R_M取代。



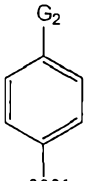
在某些實施例中，D為 ，其中R_M為氟、氯、第三丁基、-O-CH_2CH_3、-O-CF_3、-O-CH_2CHF_2、-O-$CH_2CH_2OCH_3$、SF_5、-SO_2Me或-N(t-Bu)C(O)Me且D視情況經一或多個選自由鹵素(例如氟、氯)及C_1-C_6烷基(例如甲基)組成之群之其他R_M取代。



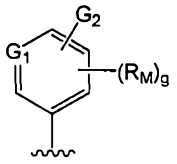
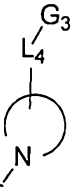
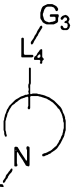
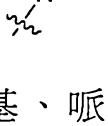
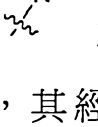
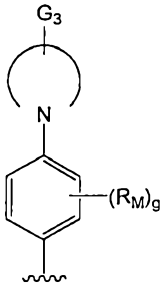
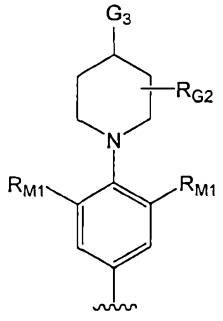
在某些實施例中，D為 ，其中R_M為環丙基、環已基或苯基且D視情況經一或多個選自由鹵素(例如氟、氯)及C_1-C_6烷基(例如甲基)組成之群之其他R_M取代。

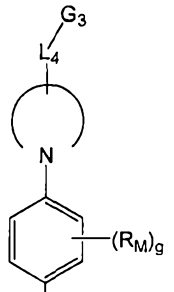


在某些實施例中，D為 ，其中R_M為-O-CH_2-(3-乙基氧雜環丁烷-3-基)、-O-CH_2-(1,3-二氧戊環-4-基)、-O-環戊基、-O-環已基、-O-苯基或-O-(1,3-二噁烷-5-基)且D視情況經一或多個選自由鹵素(例如氟、氯)及C_1-C_6烷基(例如甲基)組成之群之其他R_M取代。

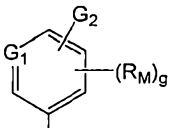


在某些實施例中，D為 ，其中G_2為吡啶基(例如吡啶-2-基)、哌啶-1-基、4,4-二甲基哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、2,6-二甲基哌啶-1-基、4-(丙-2-基)哌啶-1-基、4-氟哌啶-1-基、3,5-二甲基哌啶-1-基、4-(三氟甲基)哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、4-第三丁基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基、3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基或噁唑基(例如1,3-噁唑-2-基)且D視情況經一或多個選自由鹵素(例如氟、氯)及C_1-C_6烷基(例如甲基)組成之群之其他R_M取代。

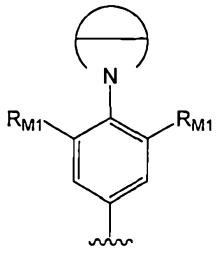
在本發明之此態樣之另一實施例中，D為  ，其中G_1為   N、C-H或C-R_M；G_2為  ，其中  為單環4-8員含氮雜環(例如氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基)，其經由氮原子連接至母體分子部分且經L_4-G_3取代且視情況經一或多個R_{G2}取代；L_4為鍵、C_1-C_6伸烷基、-O-或-$S(O)_2$-；G_3為芳基(例如苯基)、環烷基(例如環己基)或雜環(例如噻吩基)，其中各G_3視情況經一或多個R_{G3}取代；R_{G2}及R_{G3}在每次出現時各獨立地為鹵素、-C(O)C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6鹵烷基、-O-C_1-C_6烷基或-O-C_1-C_6鹵烷基；g為0、1、2或3；且R_M係如上文關於式I_E所定義。在根據此實施例之一組化合物中，D為  ，其中G_3為視情況經一或兩個R_{G3}取代之苯基；g為0、1或2；R_M各獨立地為氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；且 及R_{G3}係如上文所定義。在此實施例之另一子組化合物中，D為  ，其中G_3為視情況經一或兩個R_{G3}取代之苯基；R_{M1}各獨立地為氫、氟、氯或甲基；且R_{G2}為如本文中所述之視情況選用之取

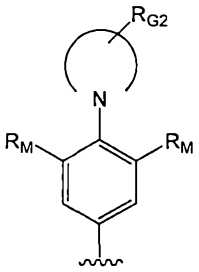


代基。在根據此實施例之另一組化合物中，D爲 ，其中L_4爲C_1-C_6伸烷基、-O-或-$S(O)_2$-；G_3爲視情況經一或兩個R_{G3}取代之苯基；g爲0、1或2；R_M各獨立地爲氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；且 及R_{G3}係如上文所定義。

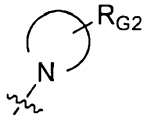


在本發明之此態樣之另一實施例中，D爲 ，其中G_1爲N、C-H或C-R_M；G_2爲 ，其中 爲螺、橋連或稠合雙環含氮雜環(例如3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、6-氮雜螺[2.5]辛-6-基、八氫-2H-異吲哚-2-基、3-氮雜螺[5.5]十一碳-3-基、1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基、1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)，其經由氮原子連接至母體分子部分且視情況經L_4-G_3及一或多個R_{G2}取代；L_4爲鍵、C_1-C_6伸烷基、-O-或-$S(O)_2$-；G_3爲芳基(例如苯基)、環烷基(例如環己基)或雜環(例如噻吩基)，其中各G_3視情況經一或多個R_{G3}取代；R_{G2}及R_{G3}在每次出現時各獨立地爲鹵素、-C(O)C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6鹵烷基、-O-C_1-C_6烷基或-O-C_1-C_6鹵烷基；g爲0、1、2或3；且R_M係如上文關於式I_E所定義。在根據此實施例之一組化合物中，D爲 ，其中g爲0、1或2；R_M各獨立地爲氟、

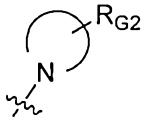
氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；且 係如上文所定義。在另一子組化合物中，D爲  ，其中R_{M1}各獨立地爲氫、氟、氯或甲基，且 係如上文所定義(例如3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、八氫-2H-異吲哚-2-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、6-氮雜螺[2.5]辛-6-基、3-氮雜螺[5.5]十一碳-3-基、1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基、1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)。



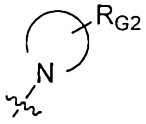
在本發明之此態樣之另一實施例中，D爲 ，其中



爲經一或多個R_{G2}取代之單環4-8員含氮雜環(例如氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基)，其中R_{G2}在每次出現時各獨立地爲鹵素、-C(O)C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6鹵烷基、-O-C_1-C_6烷基或-O-C_1-C_6鹵烷基；且R_M各獨立地爲鹵素、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6鹵烷基、-O-C_1-C_6烷基或-O-C_1-C_6鹵烷基。在根據此實施例之一組化合物中，



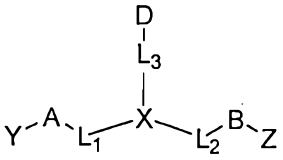
爲經一或兩個R_{G2}取代之氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基，其中R_{G2}在每次出現時各獨立地爲甲基、乙基、異丙基、第三丁基、氟、氯或三氟甲基；且R_M各獨立地爲氟、氯或甲基。舉例而言，



爲4,4-二甲基哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、2,6-二甲基哌啶-

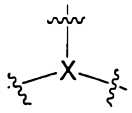
1-基、4-(丙-2-基)哌啶-1-基、4-氟哌啶-1-基、3,5-二甲基哌啶-1-基、4-(三氟甲基)哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、4-第三丁基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基或3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基。

對於式I_E化合物，



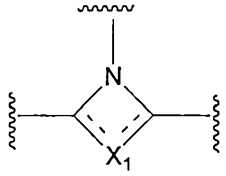
I_E

X與分子其餘部分之連接宜由縮寫結構式X'描繪，其中連接至X之基團保持與式I_E中所繪相同的相對空間定向。應瞭解，在可變基團X之後續描述中，X之取代基將保持與式I_E及式X'中相同的相對位置及定向。

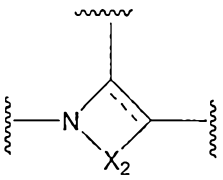


X'

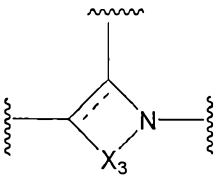
式I_E化合物包括其中變數X係選自由X-1、X-2、X-3及X-4組成之群的化合物，其中X-1、X-2、X-3及X-4相對於分子其餘部分保持與結構X'相同的定向；其中X-1、X-2及X-3中存在---表示單鍵或雙鍵，X_1爲C_1-C_2伸烷基或C_2伸烯基，X_2及X_3各爲C_1-C_2伸烷基或C_2伸烯基，且X_4爲C_1-C_2伸烷基。



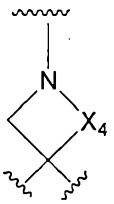
X-1



X-2

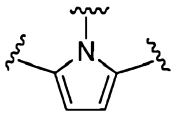
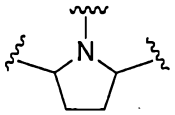
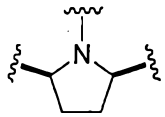
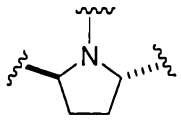


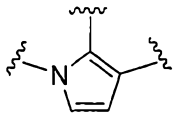
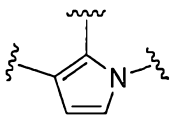
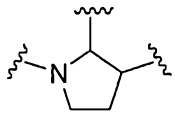
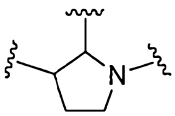
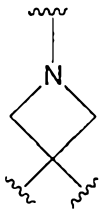
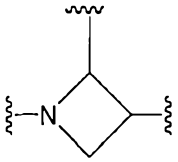
X-3



X-4

根據以上描述，在本發明之此態樣之某些實施例中，X爲吡咯基

且如式X_A中所示連接至分子其餘部分： 
X_A。在某些實施例中，X爲吡咯啶基且如式X_B中所示連接至分子其餘部分： 
X_B。根據式X_B之實施例可以順式(X_{B1})或反式(X_{B2})形式存在： 
X_{B1} 
X_{B2}。X_B、X_{B1}及X_{B2}中之對掌性碳原子可具有(R)或(S)絕對立體化學。

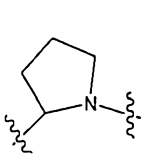
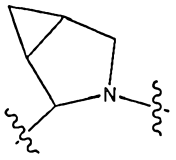
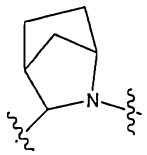
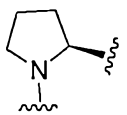
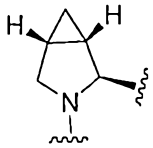
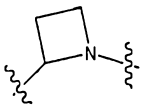
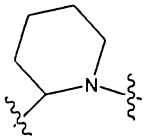
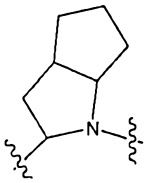
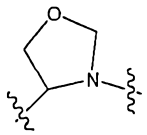
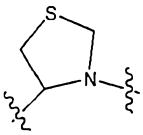
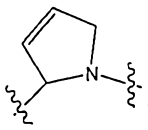
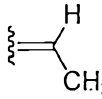
在本發明之此態樣之另一實施例中，X爲吡咯基且如式X_{C1}或X_{C2} 
中所示連接至分子其餘部分：X_{C1} 
X_{C2}。在某些實施例中，X爲吡咯啶基且如式X_{D1}或X_{D2}中所示連接至分子其餘部分： 
X_{D1} 
X_{D2}。根據式X_{D1}或X_{D2}之實施例可以順式或反式形式存在且X_{D1}及X_{D2}中之對掌性碳原子可具有(R)或(S)絕對立體化學。在某些實施例中，X爲氮雜環丁烷基且如式X_{E1}或X_{E2}中所示連接 
至分子其餘部分：X_{E1} 
X_{E2}。X_{E1}及X_{E2}中之對掌性碳原子可獨立地具有(R)或(S)絕對立體化學。

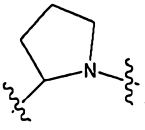
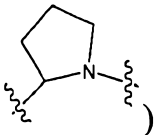
在本發明之此態樣之某些較佳實施例中，X爲X_A、X_B、X_{B1}、X_{B2}、X_{C1}或X_{C2}且L_1、L_2及L_3各爲鍵。在某些其他實施例中，X爲

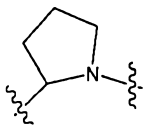
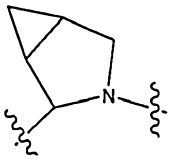
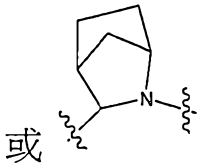
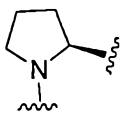
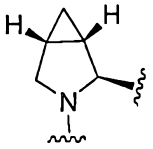
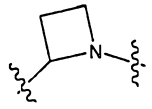
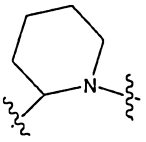
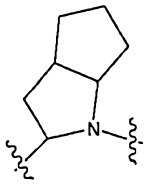
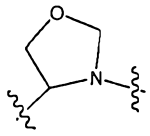
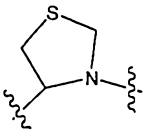
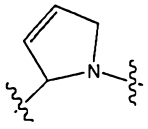
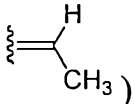
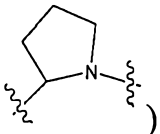
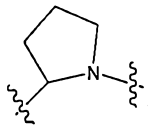
X_{D1}、X_{D2}、X_{E1}或X_{E2}且L_1、L_2及L_3各爲鍵。在另一實施例中，X爲X_{E1}且L_1及L_2各爲亞甲基(亦即-CH_2-)，且L_3爲鍵。

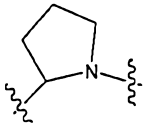
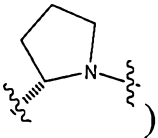
在式I_E化合物中，Y爲-T'-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D且Z爲-T'-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D；其中T'、R_1、R_2、R_5、R_8、R_9、R_{12}、T及R_D係如本文中所定義。

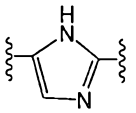
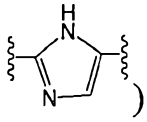
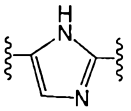
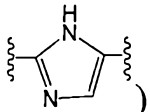
較佳地，R_1、R_2、R_5、R_8、R_9及R_{12}各獨立地爲氫；C_1-C_6烷基；或3員至6員碳環或雜環，其中各3員至6員碳環或雜環在每次出現時獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素或C_1-C_6烷基；其中R_2及R_5連同其所連接之原子一起視情況形成3員至12員雜環，其經0、1、2、3或4個R_A取代，且R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起視情況形成3員至12員雜環，其經0、1、2、3或4個R_A取代，其中R_A係如本文中所定義。

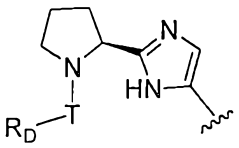
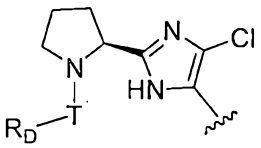
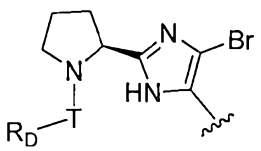
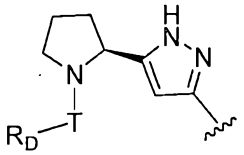
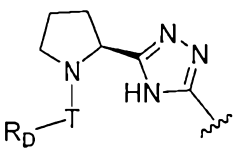
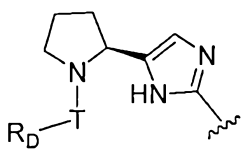
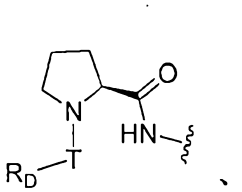
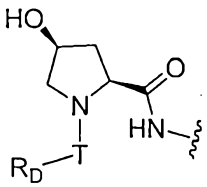
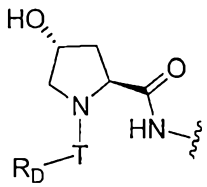
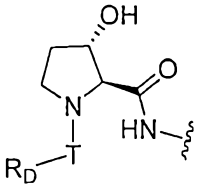
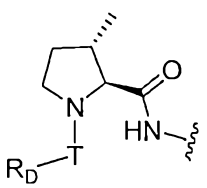
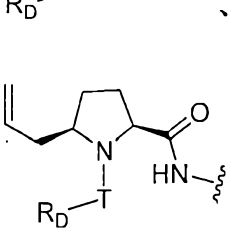
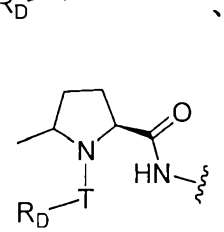
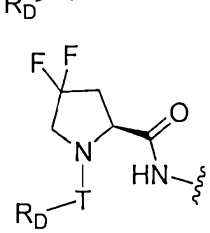
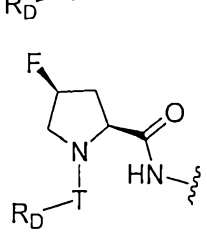
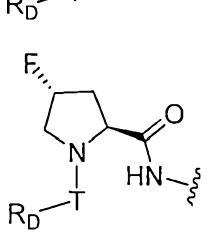
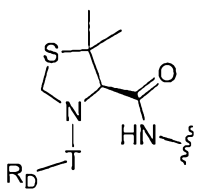
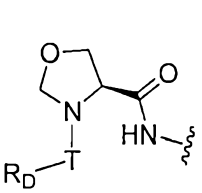
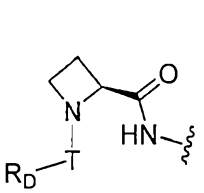
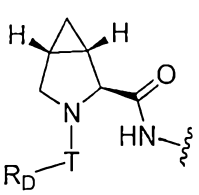
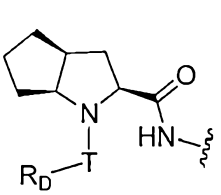
在本發明之此態樣之某些實施例中，R_1爲氫且R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成3員至12員雜環(例如  、  ；  、  、  ；  、  、  、  、  或 )，其經0、1、2、3或4個R_A取代，其中R_A爲鹵素(例如氟、氯)；氰基；L_S-R_E，其中L_S爲單鍵且R_E爲C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)、-O-C_1-C_6烷基(例如甲氧基)或-O-C_1-C_6鹵烷基(例如三氟甲氧基)；或L_S-R_E，其中L_S爲雙鍵且R_E爲=C($R_S$$R_S$')(例如 、 )。在一較佳實施例中，R_2及R_5連同其所連接之原子一起

形成吡咯啶環(亦即 )，其經0或1個R_A取代，其中R_A爲氟、甲氧基、甲基、乙基或氰基。在另一較佳實施例中，R_2及R_5連同其所連接之原子一起形成吡咯啶環(亦即 )。

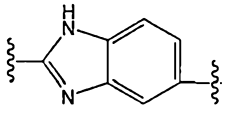
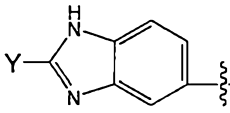
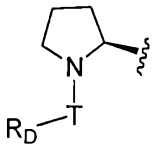
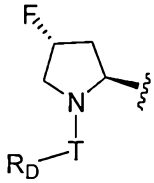
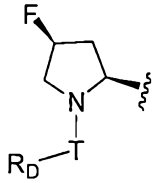
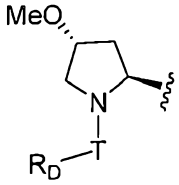
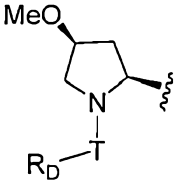
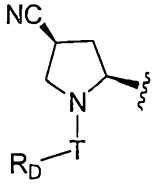
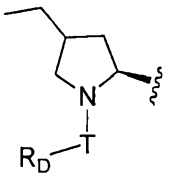
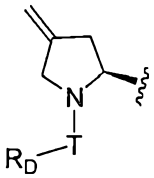
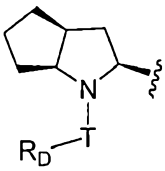
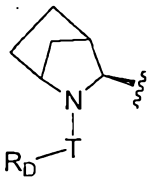
在本發明之此態樣之某些其他實施例中，R_8爲氫且R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成3員至12員雜環(例如  或  ；或  、  、  ；或  、  、  、  、  或 )，其經0、1、2、3或4個R_A取代，其中R_A爲鹵素(例如氟、氯)；氰基；L_S-R_E，其中L_S爲單鍵且R_E爲C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)、-O-C_1-C_6烷基(例如甲氧基)或-O-C_1-C_6鹵烷基(例如三氟甲氧基)；或L_S-R_E，其中L_S爲雙鍵且R_E爲=C($R_S$$R_S$')(例如 、 )。在一較佳實施例中，R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成吡咯啶環(亦即 )，其經0或1個R_A取代，其中R_A爲氟、甲氧基、甲基、乙基或氰基。在另一較佳實施例中，R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起形成吡咯啶環(亦即 )。

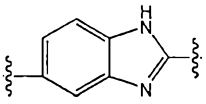
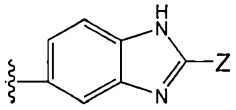
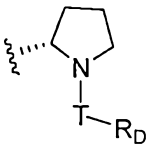
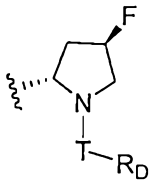
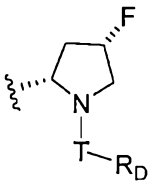
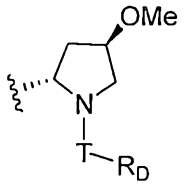
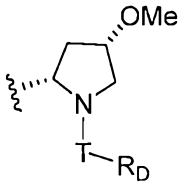
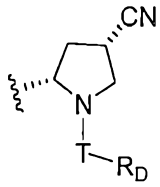
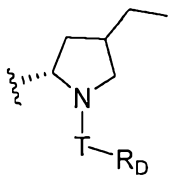
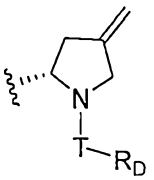
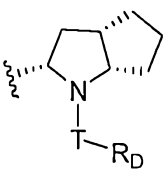
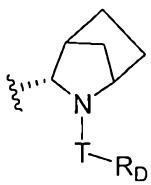
如本文中所用，藉由接合R_2及R_5或R_9及R_{12}所形成之任何環中的對掌性碳可具有(R)或(S)立體化學。由R_2及R_5或R_9及R_{12}形成之吡咯啶環(亦即 )較佳具有(S)立體化學(亦即 )。

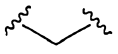
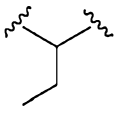
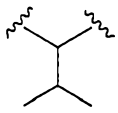
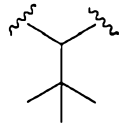
在本發明之此態樣中，T'在每次出現時獨立地選自鍵、-C(O)N(R_B)-、-N(R_B)C(O)-或3員至12員雜環，且其中該3員至12員雜環在每次出現時各獨立地視情況經一或多個R_A取代，且R_A及R_B係如本文中所述。詳言之，其中T'爲-C(O)N(R_B)-，R_B可爲氫(亦即T'爲-C(O)N(H)-)。在某些實施例中，T'爲咪唑基(亦即  、 )，其在每次出現時視情況經一或多個R_A取代，其中R_A爲鹵素(例如氟、氯)、C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)或C_1-C_6鹵烷基(例如三氟甲基)。在某些實施例中，T'爲咪唑基(亦即  、 )。

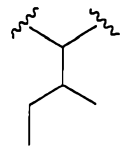
本發明之此態樣涵蓋A與Y以及B與Z之特定組合。當A爲C_5-C_6碳環(例如苯基)或5員至6員雜環(例如吡啶基或噻唑基)時較佳Y之非限制性實例及當B爲C_5-C_6碳環(例如苯基)或5員至6員雜環(例如吡啶基或噻唑基)時較佳Z之非限制性實例包括：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ，

其中T及R_D係如本文中所定義。

在本發明之此態樣之某些實施例中，A爲視情況經一或多個如本文中所述之R_A取代的  ，或Y-A爲  ，且較佳Y之非限制性實例(其中T'爲鍵)包括：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  ，其中T及R_D係如本文中所定義。

在本發明之此態樣之某些實施例中，B爲視情況經一或多個如本文中所述之R_A取代的  ，或B-Z爲  ，且較佳Z之非限制性實例(其中T'爲鍵)包括：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  ，其中T及R_D係如本文中所定義。

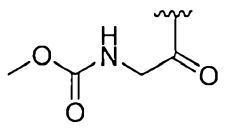
T在每次出現時獨立地爲鍵或-C(O)-L_S'-，其中L_S'係如本文中所定義。L_S'包括(但不限於)  、  、  、  或

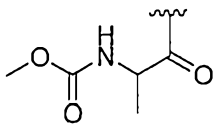
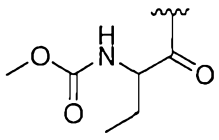
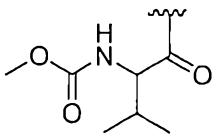
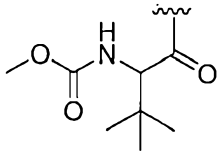
 ，其中L_S'視情況經一或多個R_L取代；且R_L爲取代基，諸如(但不限於)碳環(例如環己基、環戊基、環丁基、環丙基、苯基)、甲氧基或雜環(例如四氫呋喃基、四氫哌喃基)。

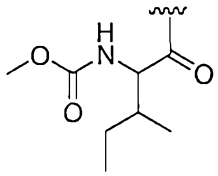
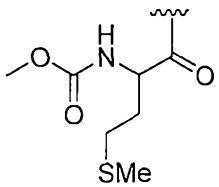
R_D爲氫或R_A，其中R_A係如本文中所定義。因此R_D包括(但不限於)R_A，其中R_A爲L_S-R_E，且L_S及R_E係如本文中所定義。因此R_D包括(但不限於)L_S-R_E，其中L_S爲鍵且R_E爲

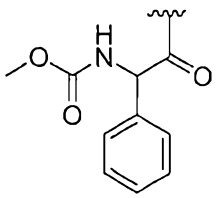
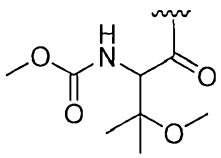
-N($R_S$$R_S$')、-N($R_S$)C(O)$R_S$'、-N($R_S$)C(O)N($R_S$'$R_S$")、-N($R_S$)$SO_2$$R_S$'、-N($R_S$)$SO_2$N($R_S$'$R_S$")、-N($R_S$)S(O)N($R_S$'$R_S$")、-N($R_S$)C(O)O$R_S$'或-N($R_S$)S(O)-$R_S$'；或$C_3$-$C_{12}$碳環或3員至12員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或C_1-C_6鹵烷基。

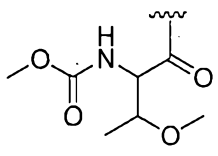
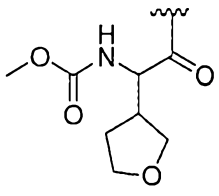
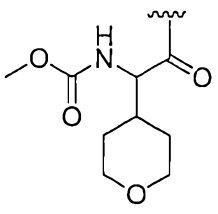
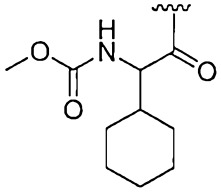
在本發明之此態樣之一實施例中，R_D爲L_S-R_E，其中L_S爲鍵且R_E爲-N(R_S)C(O)OR_S'或3員至12員雜環(例如吡咯啶、哌啶、氮雜環庚烷基)，其中R_S及R_S'係如本文中所定義。舉例而言，R_D較佳爲L_S-R_E，其中L_S爲鍵且R_E爲-N(H)C(O)OMe。

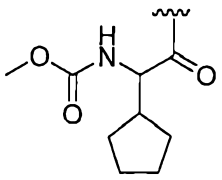
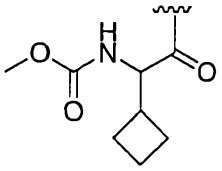
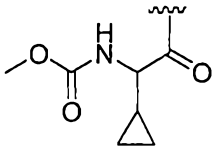
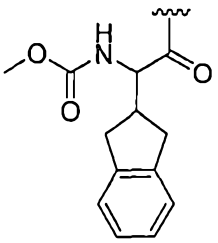
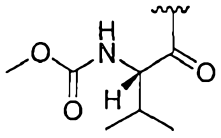
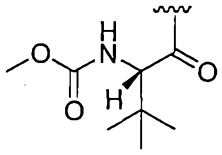
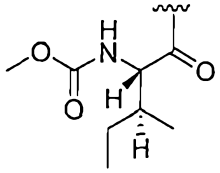
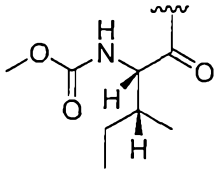
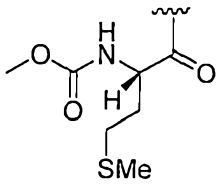
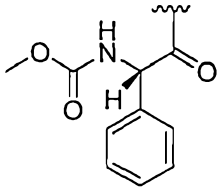
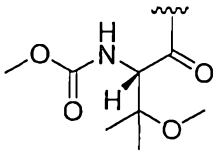
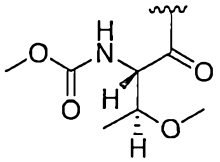
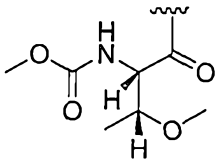
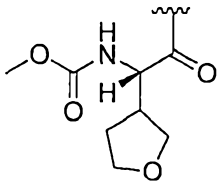
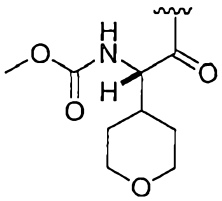
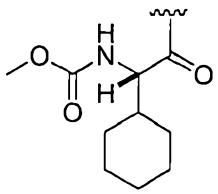
因此，根據以上描述，T-R_D包括(但不限於)：  、

 、  、  、  、

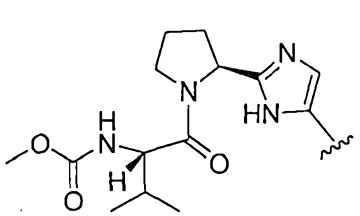
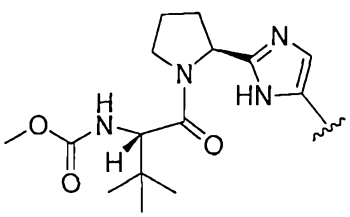
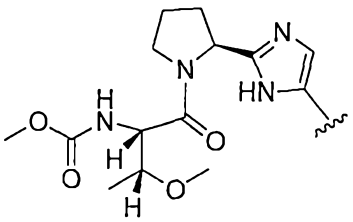
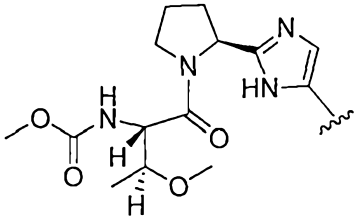
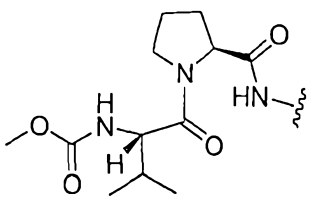
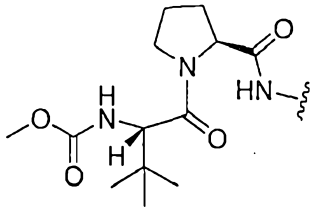
 、 

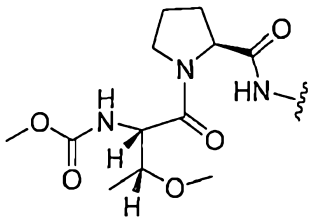
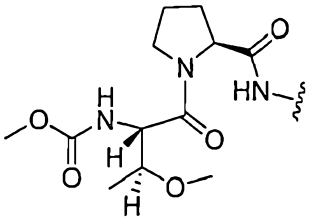
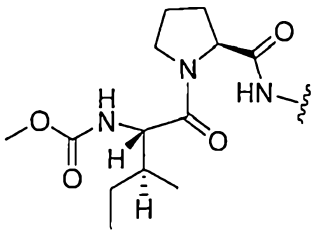
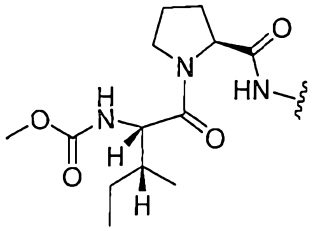
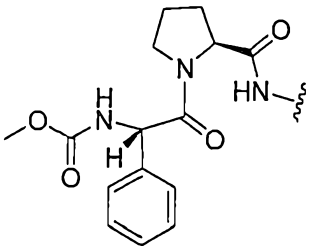
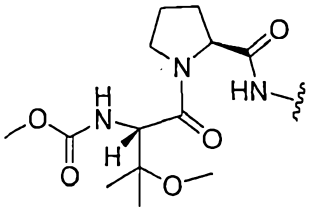
、  、  、

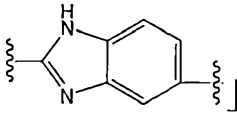
 、  、  、  、

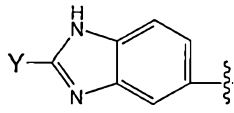
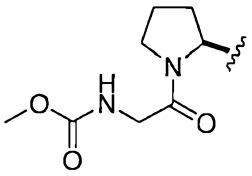

、

、

及

。T-R_D亦可包括特定立體化學組態；因此T-R_D包括(但不限於)：

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

等。

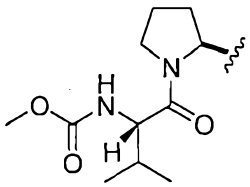
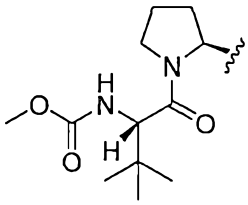
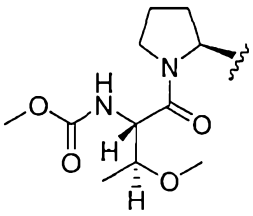
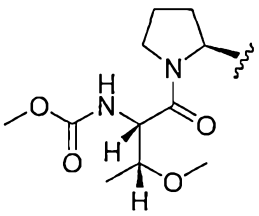
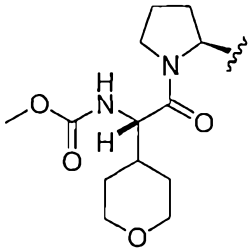
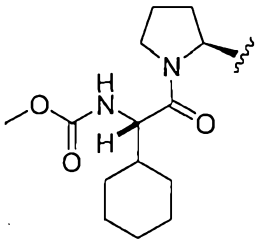
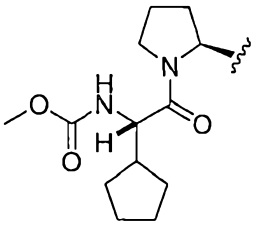
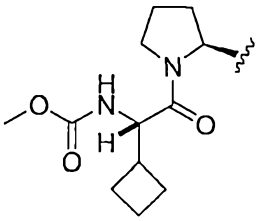
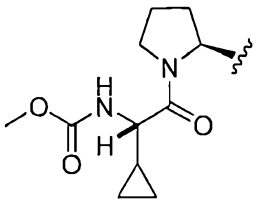
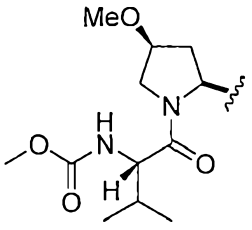
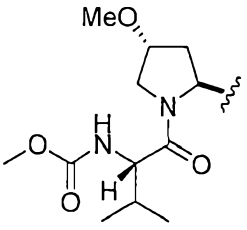
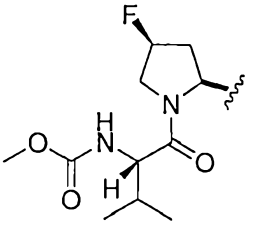
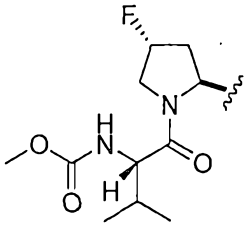
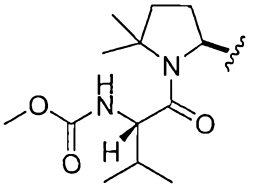
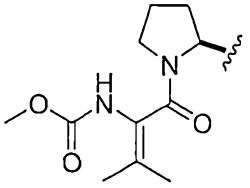
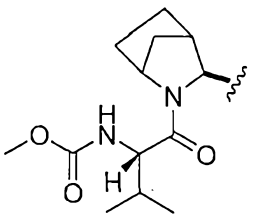
根據本發明之此態樣，當A爲C_5-C_6碳環(例如苯基)或5員至6員雜環(例如吡啶基或噻唑基)時較佳Y之非限制性實例及當B爲C_5-C_6碳環(例如苯基)或5員至6員雜環(例如吡啶基或噻唑基)時較佳Z之非限制性實例包括：

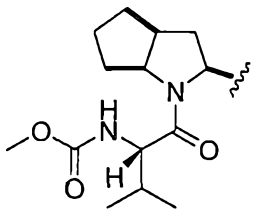
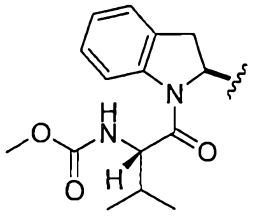
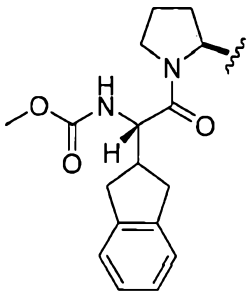
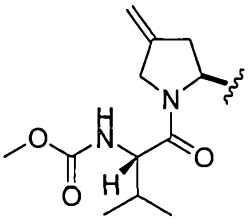
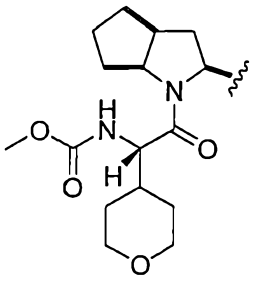
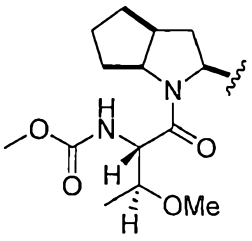
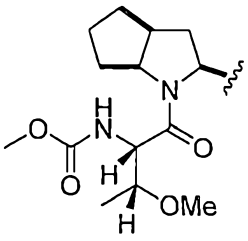

、

、

、

、

、

、

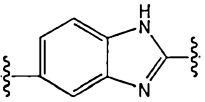
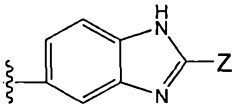
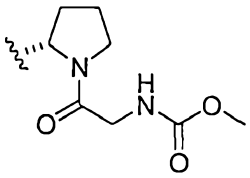
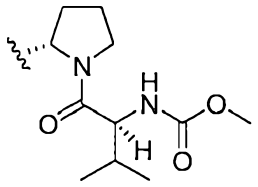
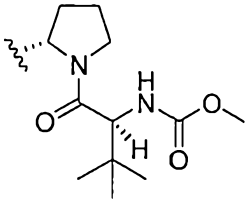
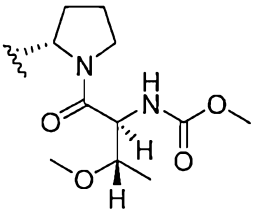
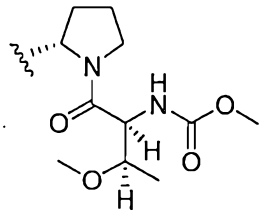
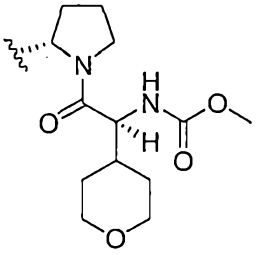
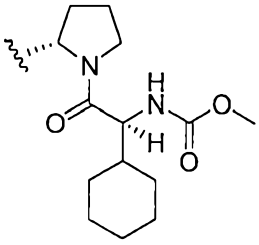
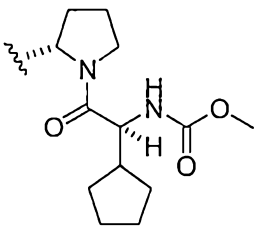
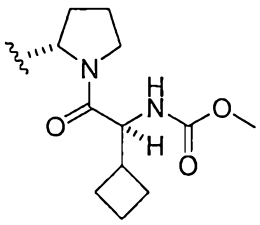
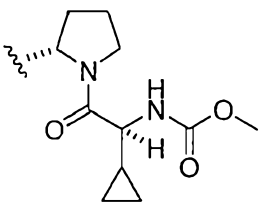
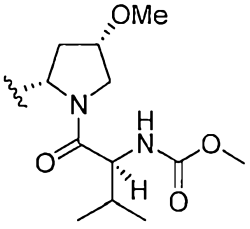
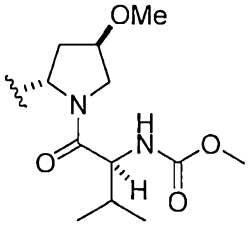
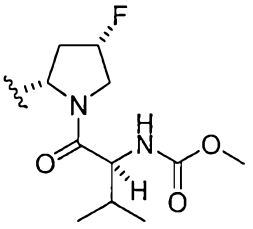
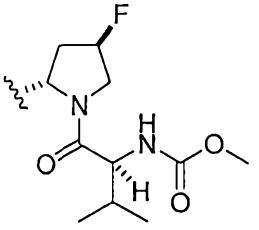
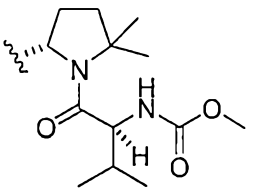
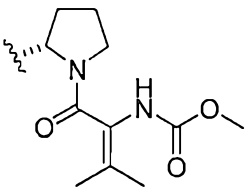
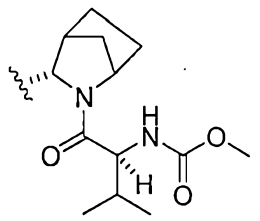

、

、

、

、

及

。

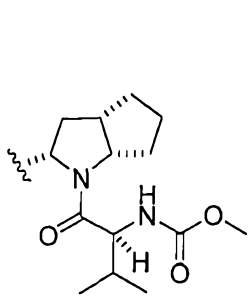
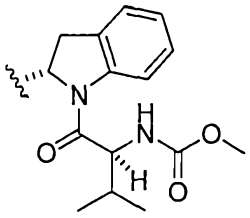
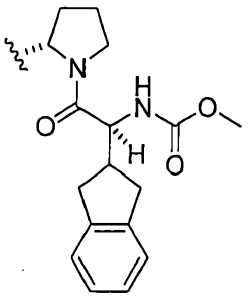
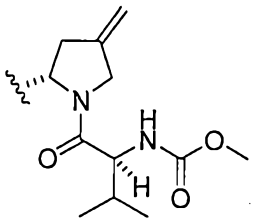
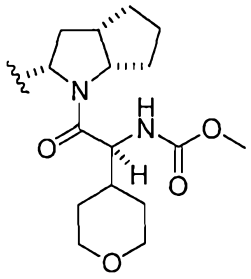
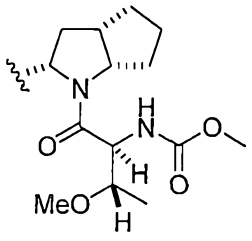
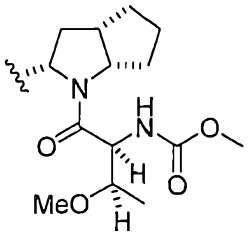
當A為視情況經一或多個如本文中所述之R_A取代的  且

Y-A為  時，較佳Y之非限制性實例包括：  、

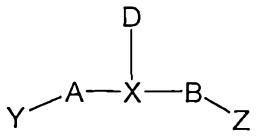

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

 、  、  、  、  、  及  。

當B爲視情況經一或多個如本文中所述之R_A取代的  且B-Z爲  時，較佳Z之非限制性實例包括：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  。

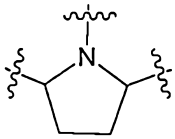
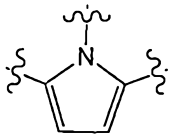

、 
、 
、 
、 
、 
及 
。

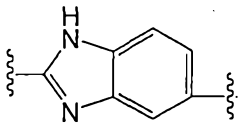
在另一態樣中，本發明提供式I_F化合物及其醫藥學上可接受之鹽：

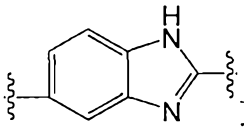
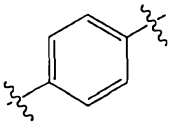


I_F

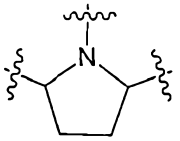
其中：

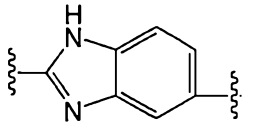
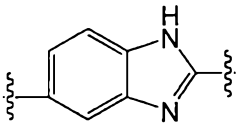
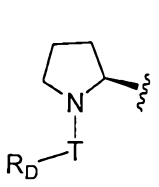
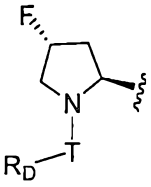
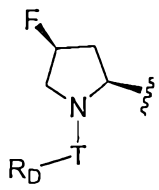
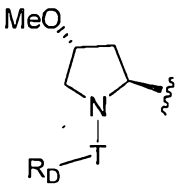
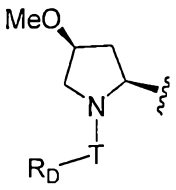
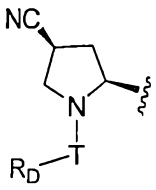
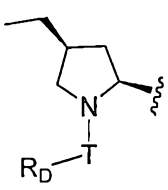
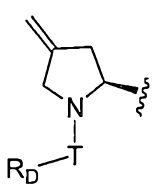
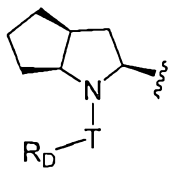
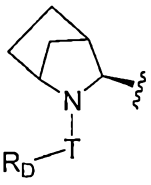
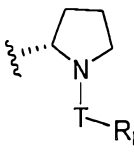
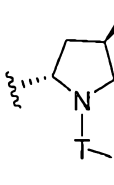
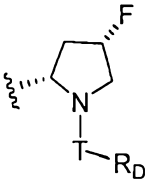
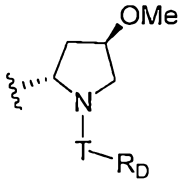
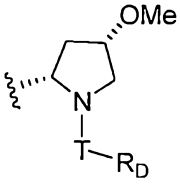
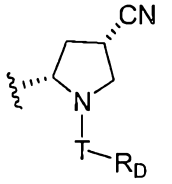
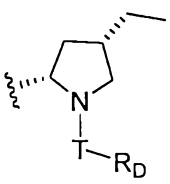
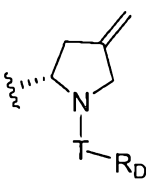
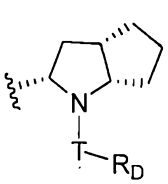
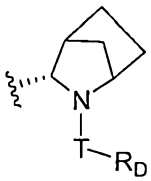
X爲  或  ，其中X視情況經一或多個R_A取代；

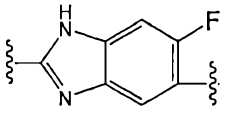
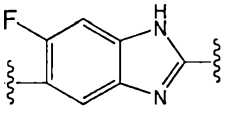
A爲  ，其中A視情況經一或多個R_A取代；

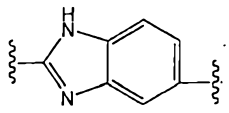
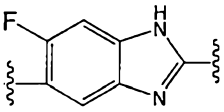
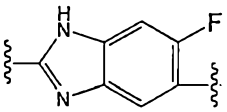
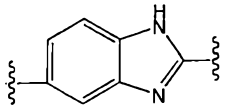
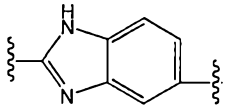
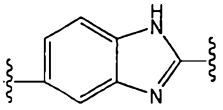
B爲  或  ，其中B視情況經一或多個R_A取代；及

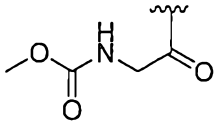
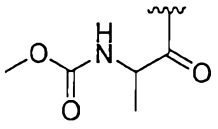
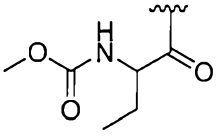
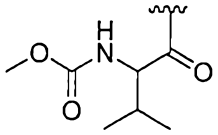
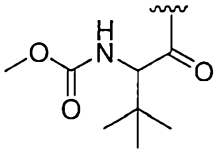
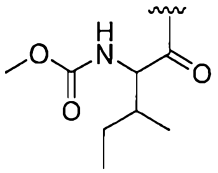
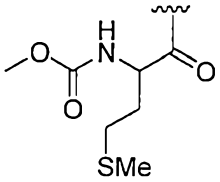
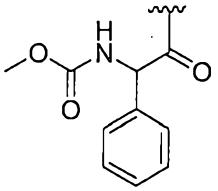
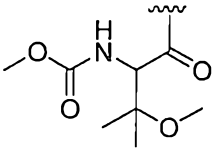
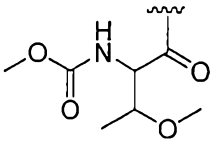
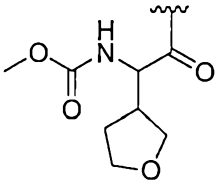
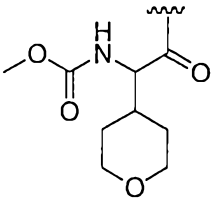
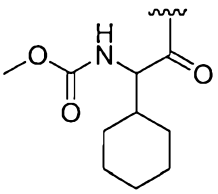
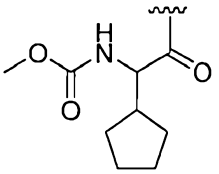
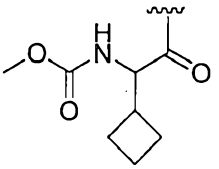
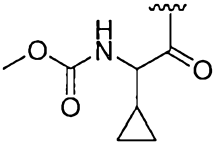
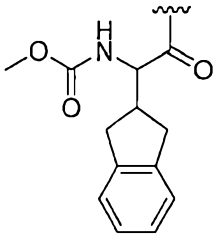
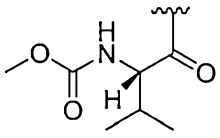
Y、Z、R_A及D係如上文所述(例如Y、Z、R_A及D如關於式I、I_A、I_B、I_C、I_D或I_E所述，較佳如關於式I_E所述)。

在本發明之此態樣的一實施例中，X爲  ；A爲

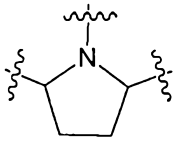
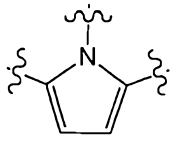
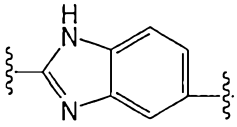
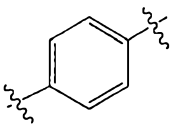
 ，其中A視情況經一或多個R_A取代；B爲  ，其中B視情況經一或多個R_A取代；Y爲  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ；Z爲  、  、  、  、  、  、  、  或  ；且D、R_A、T及R_D係如上文所定義(例如如關於式I、I_A、I_B、I_C、I_D或I_E所述，較佳如關於式I_E所述)。

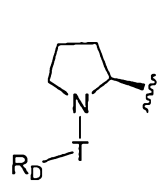
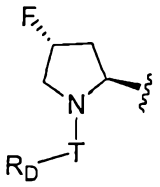
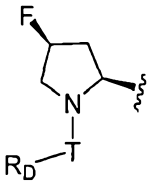
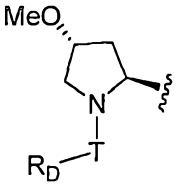
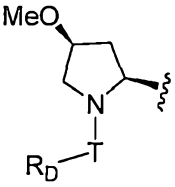
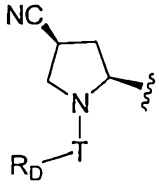
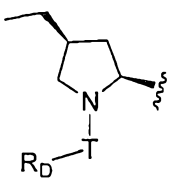
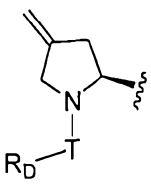
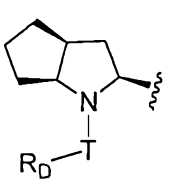
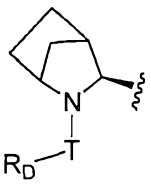
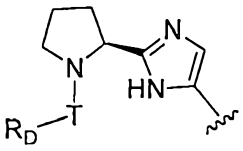
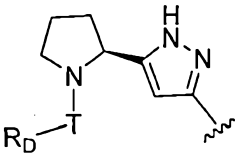
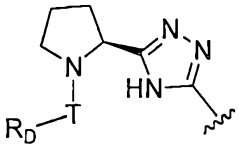
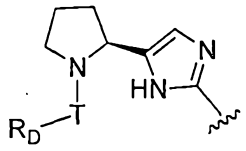
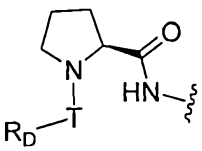
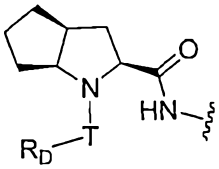
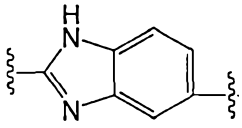
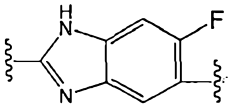
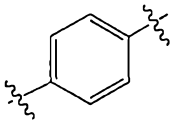
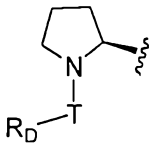
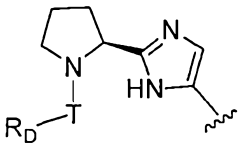
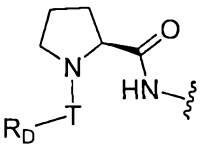
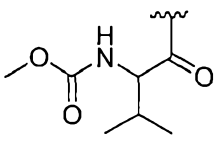
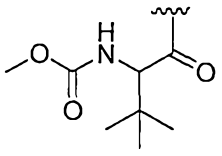
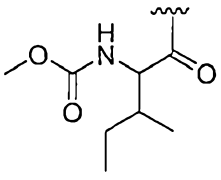
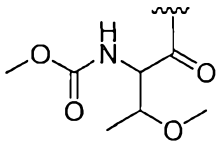
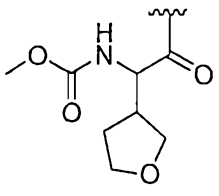
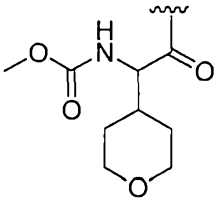
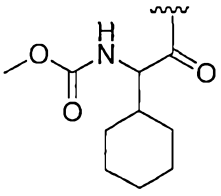
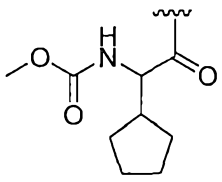
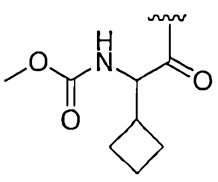
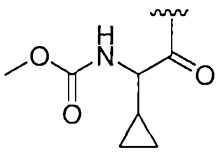
在根據本發明之此態樣的另一實施例中，A或B視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自：R_A，其中R_A各獨立地爲鹵素(例如氟、氯)；L_S-R_E，其中L_S爲單鍵，且R_E爲-C_1-C_6烷基(例如甲基)、-O-R_S(例如-O-C_1-C_6烷基、-OCH_3)或視情況經一或多個鹵素取代之-C_1-C_6烷基(例如-CF_3)；或L_S-R_E，其中L_S爲C_1-C_6伸烷基且R_E爲-O-R_S(例如-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基、-CH_2OCH_3)。此實施例包括A與B皆經1個R_A取代之化合物；A與B皆經0個R_A取代之化合物；A經1個R_A取代且B經0個R_A取代之化合物；及A經0個R_A取代且B經1個R_A取代之化合物。較佳地，A爲  且B爲  ；或A爲

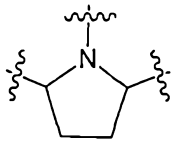
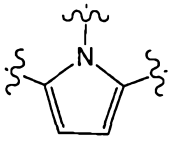
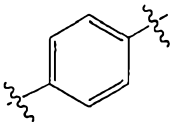
 且B爲  ；或A爲  且B爲  ；或A爲  且B爲  。

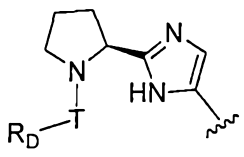
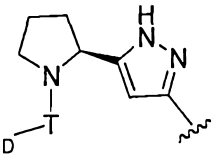
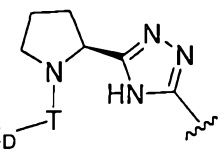
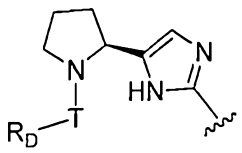
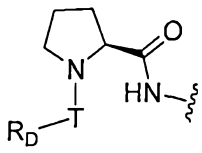
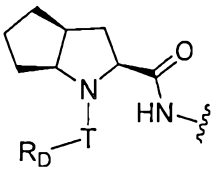
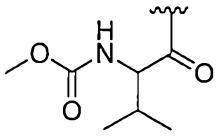
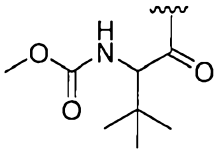
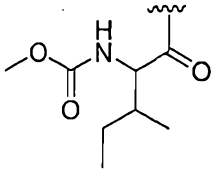
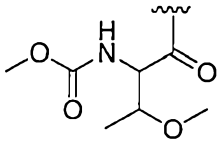
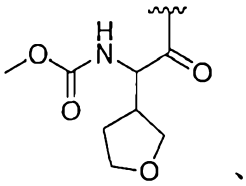
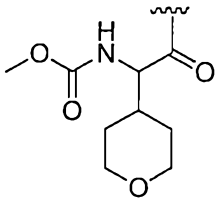
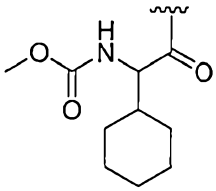
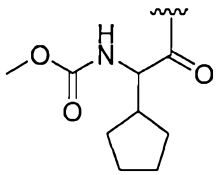
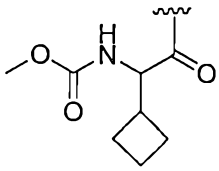
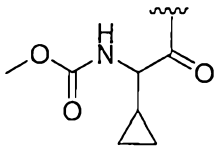
在本發明之此態樣之另一實施例中，T-R_D在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  ；其中具有(S)立體化學之化合物(例如)爲較佳且其中D係如上文所定義。

在另一實施例中，本發明之此態樣提供式I_F化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其中：

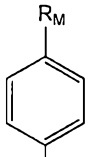
X爲  或  ；A爲  ，其中A視情況經一或多個R_A取代；B爲  ，其中B視情況經一或多個R_A取代；Y

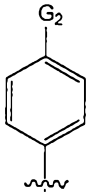
為  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ；Z為  、  、  、  、  或  ；且D、R_A、T及R_D係如上文所定義。根據此實施例之特定子組包括如下化合物，其中A為  或  ；B為  ；Y為  ；Z為  或  ；$T\text{-}R_D$各獨立地為  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ；且D係如上文所定義。

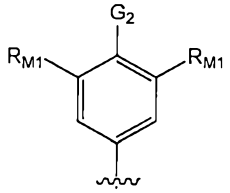
在另一實施例中，本發明之此態樣提供式I_F化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其中：X為  或  ；A及B各為  ；

Y及Z各獨立地爲  、  、  、  、  、  或；且D、T及R_D係如上文所定義。根據此實施例之特定子組包括如下化合物，其中T-R_D各獨立地選自  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或；且D係如上文所定義。

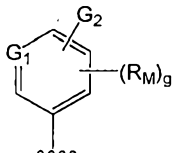
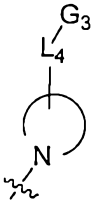
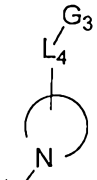
根據各前述實施例及本發明之此態樣之描述，式I_F爲具有特定D值之化合物之群組及子組。各前述實施例中包括具有以下特定D值之化合物之群組及子組：

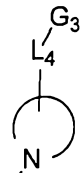
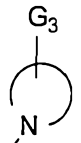
在根據式I_F之某些組化合物及本發明之此態樣之前述實施例及描述中，D爲  ，其中R_M爲氟、氯、第三丁基、-O-CH_2CH_3、-O-CF_3、-O-CH_2CHF_2、-O-$CH_2CH_2OCH_3$、-O-CH_2-(3-乙基氧雜環丁烷-3-基)、-O-CH_2-(1,3-二氧戊環-4-基)、-O-環戊基、-O-環己基、-O-苯基、-O-(1,3-二噁烷-5-基)、環丙基、環己基、苯基、SF_5、-SO_2Me或-N(t-Bu)C(O)Me且D視情況經一或多個選自由鹵素(例如氟、氯)或C_1-C_6烷基(例如甲基)組成之群的其他R_M取代。

在根據式I_F之其他群組化合物及本發明之此態樣之前述實施例及描述中，D爲  ，其中G_2爲吡啶基(例如吡啶-2-基)、哌啶-1-基、4,4-二甲基哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、2,6-二甲基哌啶-1-基、4-(丙-2-基)哌啶-1-基、4-氟哌啶-1-基、3,5-二甲基哌啶-1-基、4-(三氟甲基)哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、4-第三丁基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基、3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基或噁唑基(例如1,3-噁唑-2-基)且D視情況經一或多個選自由鹵素(例如氟、氯)或C_1-C_6烷基(例如甲基)組成之群的其他R_M取代。詳言之，根據此等群組爲如下化合物，



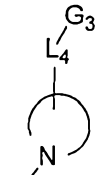
其中D爲 ；G_2爲哌啶-1-基、4,4-二甲基哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、2,6-二甲基哌啶-1-基、4-(丙-2-基)哌啶-1-基、4-氟哌啶-1-基、3,5-二甲基哌啶-1-基、4-(三氟甲基)哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、4-第三丁基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基或3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基；且R_{M1}各獨立地爲氫、氟、氯或甲基。

在根據式I_F之其他群組化合物及本發明之此態樣之前述實施例及描述中，D爲  ，其中G_1爲N、C-H或C-R_M；G_2爲  ，其中  、R_M及g係如上文所定義。詳言之，根據此等群組，R_M各獨立地爲氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；g爲0、1或2；

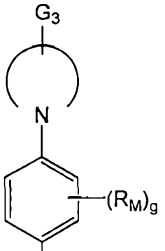



且 係如上文所定義。在其他子組中，L_4為鍵；G_2為 ；R_M各獨立地為氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；且g為0、

1或2。在特定子組中， 為3-苯基氮雜環丁烷-1-基、3-苯基吡咯啶-1-基、4-苯基哌嗪-1-基、4-苯基哌啶-1-基、4-苯基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基、4,4-二苯基哌啶-1-基、4-乙醯基-4-苯基哌啶-1-基、4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基、4-(4-氟苯基)哌啶-1-基或3-苯基哌啶-1-基；R_M各獨立地為氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；且g為0、1或2。在其他子組中，L_4為C_1-C_6伸烷基、-O-或-$S(O)_2$-；G_2為

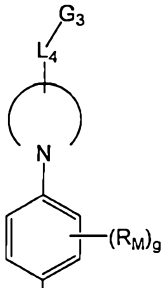


；R_M各獨立地為氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；且g為0、1或2。在特定子組中， 為4-甲苯磺醯基哌嗪-1-基、4-苯氧基哌啶-1-基、3-苯氧基吡咯啶-1-基、4-苄基哌啶-1-基、4-苯乙基哌啶-1-基或3-苯基丙基)哌啶-1-基；R_M各獨立地為氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；且g為0、1或2。在其他子組化

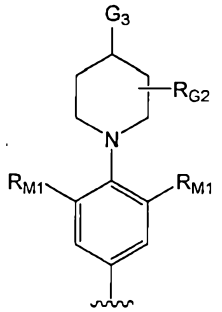


合物中，D為 ，其中G_3為視情況經一或兩個R_{G3}取代之苯基；g為0、1或2；R_M各獨立地為氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三

氟甲氧基；且 及R_{G3}係如上文所定義。在其他群組化合物中，D

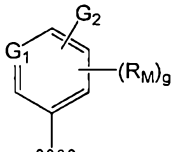


爲 ，其中L_4爲C_1-C_6伸烷基、-O-或-S(O)$_2$-；G_3爲視情況經一或兩個R_{G3}取代之苯基；g爲0、1或2；R_M各獨立地爲氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；且 及R_{G3}係如上文所定義。在

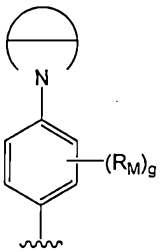
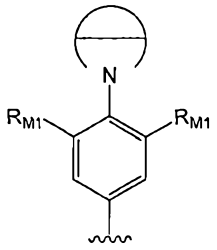


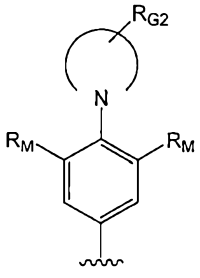
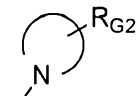
其他子組化合物中，D爲 ，其中G_3爲視情況經一或兩個如上文所定義之R_{G3}取代之苯基；R_{M1}各獨立地爲氫、氟、氯或甲基；且R_{G2}爲如上所述之視情況選用之取代基，其選自由-C(O)C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6鹵烷基、-O-C_1-C_6烷基及-O-C_1-C_6鹵烷基組成之群。

在根據式I_F之其他群組化合物及本發明之此態樣之前述實施例及

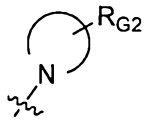


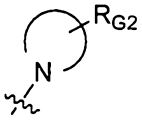
描述中，D爲 ，其中G_1爲N、C-H或C-R_M；G_2爲 ，其中 、R_M及g係如上文所定義。詳言之，根據此等子組，R_M各獨立地爲氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；g爲0、1或2；且 爲3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、6-氮

雜螺[2.5]辛-6-基、八氫-2H-異吲哚-2-基、3-氮雜螺[5.5]十一碳-3-基、1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基或1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基。在其他子組化合物中，D爲  ，其中g爲0、1或2；R_M各獨立地爲氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；且 係如上文所定義。在其他子組化合物中，D爲  ，其中R_{M1}各獨立地爲氫、氟、氯或甲基且 係如上文所定義(例如3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、八氫-2H-異吲哚-2-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、6-氮雜螺[2.5]辛-6-基、3-氮雜螺[5.5]十一碳-3-基、1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基、1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)。

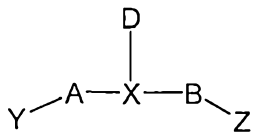
在根據式I_F之其他群組化合物及本發明之此態樣之前述實施例及描述中，D爲  ，其中  爲經一或多個R_{G2}取代之單環4-8員含氮雜環(例如氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基)，其中R_{G2}在每次出現時各獨立地爲鹵素、

-C(O)C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6鹵烷基、-O-C_1-C_6烷基或-O-C_1-C_6鹵烷基；且R_M各獨立地爲鹵素、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6鹵烷基、-O-C_1-C_6烷基或-O-C_1-C_6鹵烷基。在根據前述實施例之各群組化合物中，



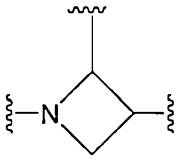
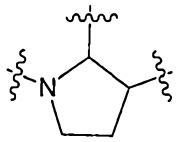
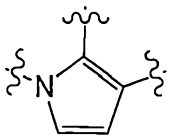
爲經一或兩個R_{G2}取代之氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基，其中R_{G2}在每次出現時各爲甲基、乙基、異丙基、第三丁基、氟、氯或三氟甲基；且R_M各獨立地爲氟、氯或甲基。舉例而言，  爲4,4-二甲基哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、2,6-二甲基哌啶-1-基、4-(丙-2-基)哌啶-1-基、4-氟哌啶-1-基、3,5-二甲基哌啶-1-基、4-(三氟甲基)哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、4-第三丁基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基或3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基。

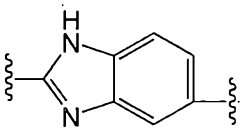
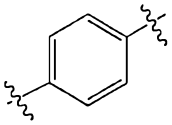
在另一態樣中，本發明提供式I_G化合物及其醫藥學上可接受之鹽，

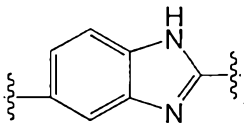
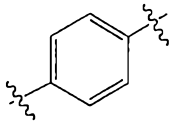


I_G

其中：

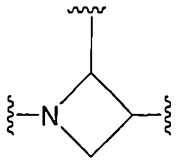
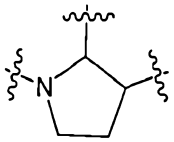
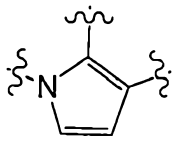
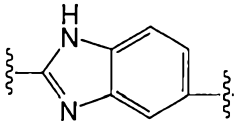
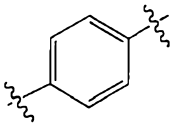
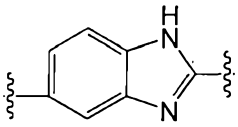
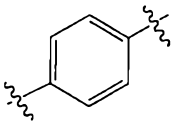
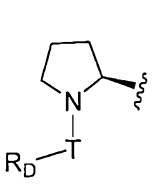
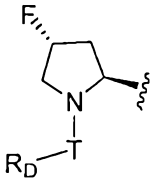
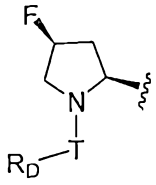
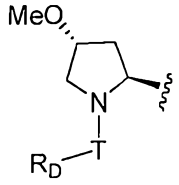
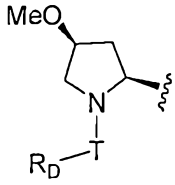
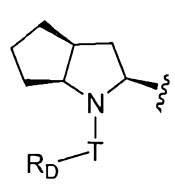
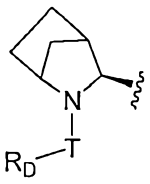
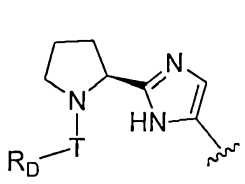
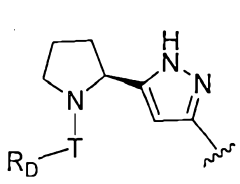
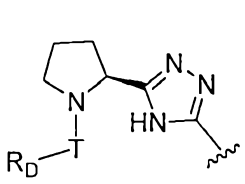
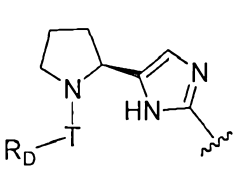
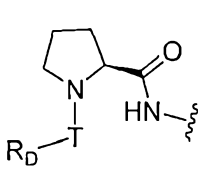
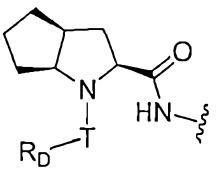
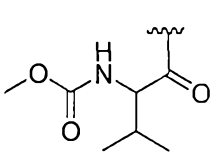
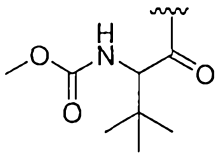
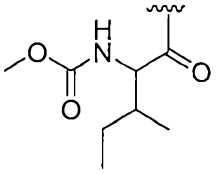
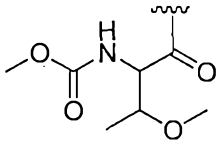
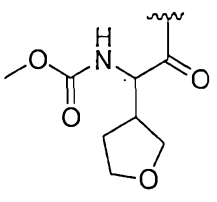
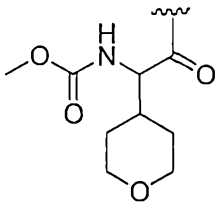
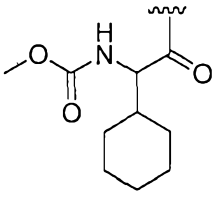
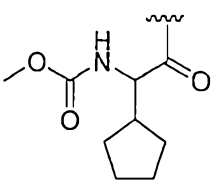
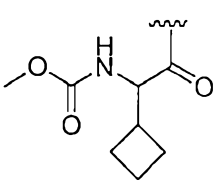
X爲  、  或  ，其中X視情況經一或多個R_A取代；

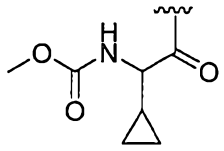
A爲  或  ，其中A視情況經一或多個R_A取代；

B爲  或  ，其中B視情況經一或多個R_A取代；且

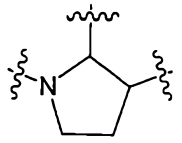
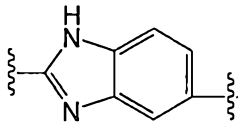
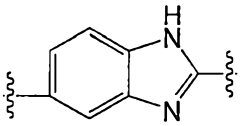
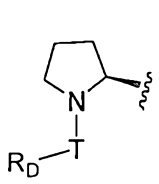
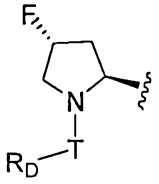
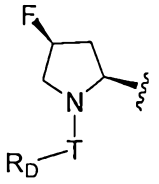
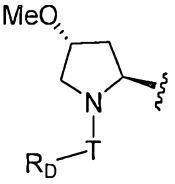
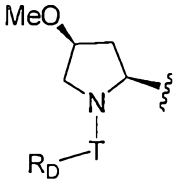
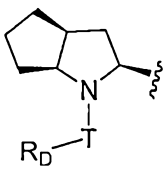
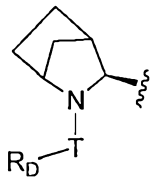
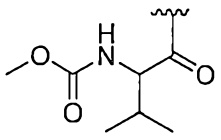
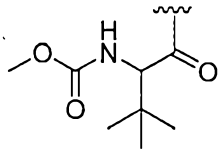
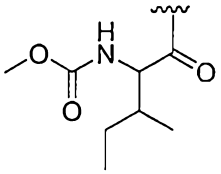
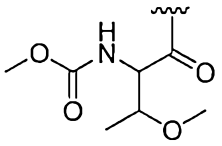
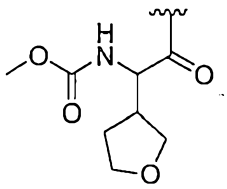
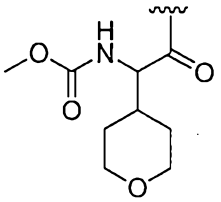
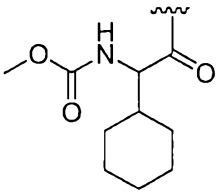
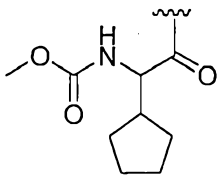
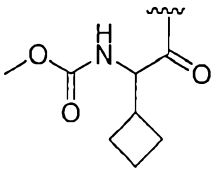
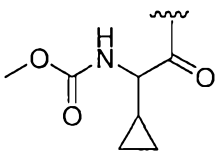
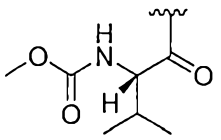
Y、Z、R_A及D係如上文所述(例如如關於式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E

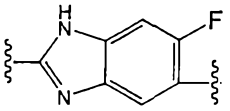
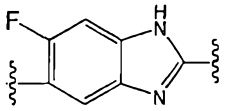
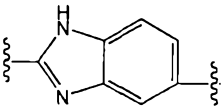
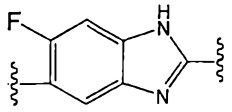
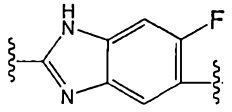
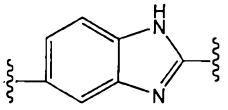
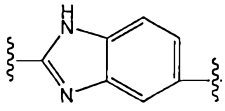
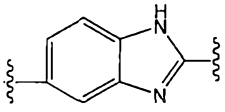
或I_F所述，較佳如關於式I_E所述)。

在一實施例中，本發明之此態樣提供式I_G化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其中：X為  、  或  ；A為  或  ，其中A視情況經一個R_A取代；B為  或  ，其中B視情況經一個R_A取代；R_A為鹵素(例如氟、氯)；L_S-R_E，其中L_S為單鍵且R_E為-C_1-C_6烷基(例如甲基)、-O-R_S(例如-O-C_1-C_6烷基、-OCH_3)或視情況經一或多個鹵素取代之-C_1-C_6烷基(例如-CF_3)；或L_S-R_E，其中L_S為C_1-C_6伸烷基且R_E為-O-R_S(例如-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基、-CH_2OCH_3)；Y及Z各獨立地為  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ；T-R_D各獨立地為  、  、  、  、  、  、  、  、  、



或 ；且D係如上文所定義。

在另一實施例中，本發明之此態樣提供式I_G化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其中X爲  ；A爲  ，其中A視情況經一個R_A取代；B爲  ，其中B視情況經一個R_A取代；R_A爲鹵素(例如氟、氯)；L_S-R_E，其中L_S爲單鍵且R_E爲-C_1-C_6烷基(例如甲基)、-O-R_S(例如-O-C_1-C_6烷基、-OCH_3)或視情況經一或多個鹵素取代之-C_1-C_6烷基(例如-CF_3)；或L_S-R_E，其中L_S爲C_1-C_6伸烷基且R_E爲-O-R_S(例如-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基、-CH_2OCH_3)；Y及Z各獨立地爲  、  、  、  、  、  或  ，T-R_D各獨立地爲  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ，其中尤其涵蓋具有(S)立體化學之化合物(例如 )；且D係如上文所定義。此子組包括A與B皆經1個R_A取代之化合物；A與B皆經0個R_A取代之化合物；A經1個R_A取代且B經0個R_A取代之化合物；及A經0個R_A取

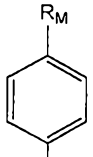
代且B經1個R_A取代之化合物。詳言之，根據此子組包括如下化合物，其中A為  且B為  ；或A為  且B為  ；或A為  且B為  ；或A為  且B為  。

根據各前述實施例及本發明之此態樣之描述，式I_G為具有特定D值之化合物之群組及子組。各前述實施例中包括具有以下特定D值之化合物之群組及子組：

根據本發明之此態樣之化合物之群組包括如下化合物，其中D為C_6-C_{10}芳基(例如苯基、萘基、茚滿基)，或5員至10員雜芳基(吡啶基、噻唑基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、吲唑基、苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)，且D經一或多個R_M取代。根據此態樣及此等實施例之特定子組包括如下化合物，其中R_M為鹵素(例如氟、氯、溴)；C_1-C_6烷基(例如第三丁基)；經一或多個鹵素取代之C_1-C_6烷基(例如CF_3)；-O-C_1-C_6烷基(例如-O-CH_2CH_3)；-O-C_1-C_6烷基，在每次出現時經一或多個鹵素取代(例如-O-CF_3、-O-CH_2CHF_2)或-O-C_1-C_6烷基取代(-O-$CH_2CH_2OCH_3$)；-O-C_1-C_6烷基(例如-O-CH_2)，經視情況經取代之3員至12員雜環(例如3-乙基氧雜環丁烷-3-基、1,3-二氧戊環-4-基)取代；-O-R_S，其中R_S為視情況經取代之3員至12員碳環或雜環(例如環戊基、環己基、苯基、1,3-二噁烷-5-基)；-N(R_S)C(O)R_S'，其中R_S及R_S'各獨立地為C_1-C_6烷基(例如-N(t-Bu)C(O)Me)；SF_5；-SO_2R_S，其中R_S為C_1-C_6烷基(例如-SO_2Me)；或C_3-C_{12}碳環(例如環丙基、環己基、苯基)。根據此實施例之其他子組包括如下化合物，其中D為經G_2取代且視情況經一或多個R_M取代之苯基，其中G_2為3員至12員雜環(例如吡啶基、噠啶基、吡咯啶基、氮雜

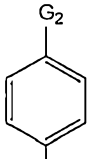
環丁烷基、噁唑基)，其中該雜環視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、側氧基、氰基、C_1-C_6烷基(例如甲基)、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基(例如CF_3)、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-O-C_1-C_6烷基(例如-O-CH_3)、-C(O)OR_S(例如-C(O)OCH_3)

、-C(O)R_S(例如-C(O)CH_3)、-N($R_S R_S'$)或L_4-G_3；R_M為鹵素(例如氟、氯)、烷基(例如甲基)、鹵烷基(例如CF_3)或-O-C_1-C_6烷基(例如-O-CH_3)；且L_4、G_3、R_S及R_S'係如上文所定義。

在根據式I_G之其他群組化合物及本發明之此態樣之前述實施例及描述中，D為 

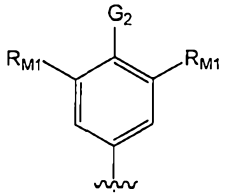
，其中R_M為氟、氯、第三丁基、-O-CH_2CH_3、-O-CF_3、-O-CH_2CHF_2、-O-$CH_2CH_2OCH_3$

、-O-CH_2-(3-乙基氧雜環丁烷-3-基)、-O-CH_2-(1,3-二氧戊環-4-基)、-O-環戊基、-O-環己基、-O-苯基、-O-(1,3-二噁烷-5-基)、環丙基、環己基、苯基、SF_5、-SO_2Me或-N(t-Bu)C(O)Me且D視情況經一或多個選自由鹵素(例如氟、氯)或C_1-C_6烷基(例如甲基)組成之群的其他R_M取代。

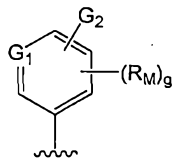
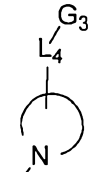
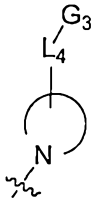
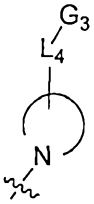
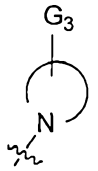
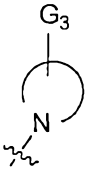
在根據式I_G之其他群組化合物及本發明之此態樣之前述實施例及描述中，D為 

，其中G_2為吡啶基(例如吡啶-2-基)、哌啶-1-基、4,4-二甲基哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、2,6-二甲基哌啶-1-基、4-(丙-2-基)哌啶-1-基、4-氟哌啶-1-基、3,5-二甲基哌啶-1-基、4-(三氟甲基)哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、4-第三丁基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基、3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基或噁唑基(例如1,3-噁唑-2-基)

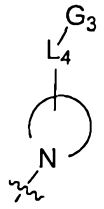
且D視情況經一或多個選自由鹵素(例如氟、氯)或C_1-C_6烷基(例如甲基)組成之群的其他R_M取代。詳言之，根據此等群組爲如下化合物，

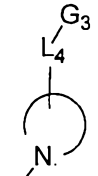
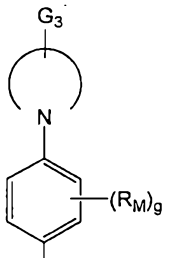
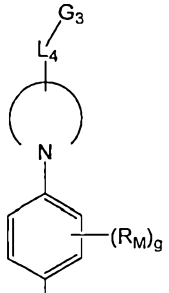
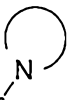


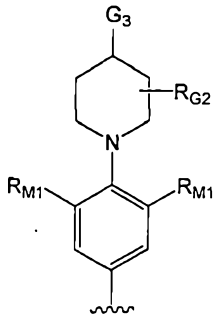
其中D爲 ；G_2爲哌啶-1-基、4,4-二甲基哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、2,6-二甲基哌啶-1-基、4-(丙-2-基)哌啶-1-基、4-氟哌啶-1-基、3,5-二甲基哌啶-1-基、4-(三氟甲基)哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、4-第三丁基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基或3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基；且R_{M1}各獨立地爲氫、氟、氯或甲基。

在根據式I_G之其他群組化合物及本發明之此態樣之前述實施例及描述中，D爲  ，其中G_1爲N、C-H或C-R_M；G_2爲  ，其中  、R_M及g係如上文所定義。詳言之，根據此等群組，R_M各獨立地爲氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；g爲0、1或2；且  係如上文所定義。在其他子組中，L_4爲鍵；G_2爲  ；R_M各獨立地爲氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；且g爲0、1或2。在特定子組中，  爲3-苯基氮雜環丁烷-1-基、3-苯基吡咯啶-1-基、4-苯基哌嗪-1-基、4-苯基哌啶-1-基、4-苯基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基、4,4-二苯基哌啶-1-基、4-乙醯基-4-苯基哌啶-1-基、4-(4-甲

氧基苯基)哌啶-1-基、4-(4-氟苯基)哌啶-1-基或3-苯基哌啶-1-基；R_M各獨立地爲氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；且g爲0、1或2。在其他子組中，L_4爲C_1-C_6伸烷基、-O-或-$S(O)_2$-；G_2爲

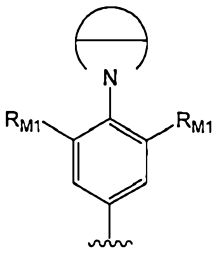


；R_M各獨立地爲氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；且g爲0、1或2。在特定子組中，  爲4-甲苯磺醯基哌嗪-1-基、4-苯氧基哌啶-1-基、3-苯氧基吡咯啶-1-基、4-苄基哌啶-1-基、4-苯乙基哌啶-1-基或3-苯基丙基)哌啶-1-基；R_M各獨立地爲氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；且g爲0、1或2。在其他子組化合物中，D爲  ，其中G_3爲視情況經一或兩個R_{G3}取代之苯基；g爲0、1或2；R_M各獨立地爲氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；且 及R_{G3}係如上文所定義。在其他群組化合物中，D爲  ，其中L_4爲C_1-C_6伸烷基、-O-或-$S(O)_2$-；G_3爲視情況經一或兩個R_{G3}取代之苯基；g爲0、1或2；R_M各獨立地爲氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；且  及R_{G3}係如上文所定義。在



其他子組化合物中，D為 ，其中G_3為視情況經一或兩個如上文所定義之R_{G3}取代的苯基；R_{M1}各獨立地為氫、氟、氯或甲基；且R_{G2}為如上所述之視情況選用之取代基，其選自由-C(O)C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6鹵烷基、-O-C_1-C_6烷基及-O-C_1-C_6鹵烷基組成之群。

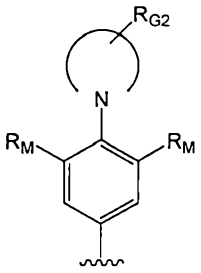
在根據式I_G之其他群組化合物及本發明之此態樣之前述實施例及描述中，D為 ，其中G_1為N、C-H或C-R_M；G_2為 ，其中 、R_M及g係如上文所定義。詳言之，根據此等子組，R_M各獨立地為氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；g為0、1或2；且 為3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、6-氮雜螺[2.5]辛-6-基、八氫-2H-異吲哚-2-基、3-氮雜螺[5.5]十一碳-3-基、1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基或1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基。在其他子組化合物中，D為 ，其中g為0、1或2；R_M各獨立地為氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；且 係如上文



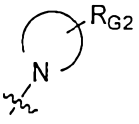
所定義。在其他子組化合物中，D爲 ，其中R_{M1}各獨立地

爲氫、氟、氯或甲基且 係如上文所定義(例如3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、八氫-2H-異吲哚-2-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、6-氮雜螺[2.5]辛-6-基、3-氮雜螺[5.5]十一碳-3-基、1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基、1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)。

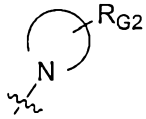
在根據式I_G之其他群組化合物及本發明之此態樣之前述實施例及



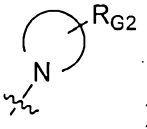
描述中，D爲 ，其中 爲經一或多個R_{G2}取代之單環4-8員含氮雜環(例如氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基)，其中R_{G2}在每次出現時各獨立地爲鹵素、



$-C(O)C_1-C_6$烷基、$-C_1-C_6$烷基、$-C_1-C_6$鹵烷基、$-O-C_1-C_6$烷基或$-O-C_1-C_6$鹵烷基；且R_M各獨立地爲鹵素、$-C_1-C_6$烷基、$-C_1-C_6$鹵烷基、$-O-C_1-C_6$烷基或$-O-C_1-C_6$鹵烷基。在根據前述實施例之各群組化合物中，



爲經一或兩個R_{G2}取代之氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基，其中R_{G2}在每次出現時各爲甲基、乙基、異丙基、第三丁基、氟、氯或三氟甲基；且R_M各獨立地爲氟、氯或甲基。舉例而言， 爲



4,4-二甲基哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、2,6-二甲基哌啶-1-基、4-(丙-2-基)哌啶-1-基、4-氟哌啶-1-基、3,5-二甲基哌啶-1-基、4-(三氟甲基)哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、4-第三丁基哌啶-1-基、2-側氧基

哌啶-1-基或3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基。

本發明亦提供如本文中所述之式I_E、I_F及I_G之化合物(包括其下所述之各實施例)及其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_E在每次出現時獨立地選自-O-R_S、-S-R_S、-C(O)R_S、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、-N($R_S$$R_S$')、-S(O)$R_S$、-$SO_2R_S$、-C(O)N($R_S$$R_S$')、-N($R_S$)C(O)$R_S$'、-N($R_S$)C(O)N($R_S$'$R_S$'')、-N($R_S$)$SO_2R_S$'、-$SO_2$N($R_S$$R_S$')、-N($R_S$)$SO_2$N($R_S$'$R_S$'')、-N($R_S$)S(O)N($R_S$'$R_S$'')、-OS(O)-$R_S$、-$OS(O)_2$-$R_S$、-$S(O)_2OR_S$、-S(O)O$R_S$、-OC(O)O$R_S$、-N($R_S$)C(O)O$R_S$'、-OC(O)N($R_S$$R_S$')、-N($R_S$)S(O)-$R_S$'、-S(O)N($R_S$$R_S$')、-$P(O)(OR_S)_2$、=C($R_S$$R_S$')或-C(O)N($R_S$)C(O)-$R_S$'；或$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基或$C_2$-$C_6$炔基，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C_3-C_{12}碳環或3員至12員雜環，其在每次出現時各獨立地視情況經一或多個取代基取代，該或該等取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、側氧基、膦醯氧基、膦醯基、硫酮基、甲醯基、氰基、三甲基矽烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、-O-R_S、-S-R_S、-C(O)R_S、-C(O)OR_S或-N($R_S$$R_S$')。

本發明化合物可以鹽形式使用。視特定化合物而定，化合物之鹽可由於該鹽之一或多種物理性質而爲有利的，諸如在某些條件下增強之醫藥穩定性或於水或油中之所需溶解性。在一些情形下，化合物之鹽可用於分離或純化化合物。

若鹽欲投與至患者，則該鹽較佳爲醫藥學上可接受。醫藥學上可接受之鹽包括(但不限於)酸加成鹽、鹼加成鹽及鹼金屬鹽。

醫藥學上可接受之酸加成鹽可由無機酸或有機酸製備。適合之

無機酸之實例包括(但不限於)鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸。適合之有機酸之實例包括(但不限於)脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環基、羧酸及磺酸類有機酸。適合之有機酸之特定實例包括乙酸鹽、三氟乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、羥乙酸鹽、葡糖酸鹽、二葡糖酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丙酮酸鹽、天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、鄰胺基苯甲酸、甲磺酸鹽、硬脂酸鹽、水楊酸鹽、對羥基苯甲酸鹽、苯乙酸鹽、杏仁酸鹽、恩波酸鹽(雙羥萘酸鹽)、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、泛酸鹽、甲苯磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、對胺基苯磺酸鹽、環己基胺基磺酸鹽、海藻酸(algenic acid)、b-羥基丁酸、半乳糖二酸鹽、半乳糖醛酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二烷基硫酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。

醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括(但不限於)金屬鹽及有機鹽。適合之金屬鹽之非限制性實例包括鹼金屬(Ia族)鹽、鹼土金屬(IIa族)鹽及其他醫藥學上可接受之金屬鹽。該等鹽可(不限於)由鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉或鋅製得。適合之有機鹽之非限制性實例可由三級胺及四級胺製得，諸如緩血酸胺、二乙胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)及普魯卡因(procaine)。鹼性含氮基團可經諸如以下試劑四級銨化：烷基鹵化物(例如甲基、乙基、丙基、丁基、癸基、月桂基、十四烷基及硬脂醯基氯化物/溴化物/碘化物)、硫酸二烷酯(例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯)、芳烷基鹵化物(例如

苄基及苯乙基溴化物)及其他。

本發明之化合物或鹽可以溶劑合物形式存在，諸如與水之溶劑合物(亦即水合物)，或與有機溶劑之溶劑合物(例如與甲醇、乙醇或乙腈分別形成甲醇化物、乙醇化物或乙腈化物)。

本發明之化合物或鹽亦可以前藥形式使用。一些前藥爲自本發明化合物上之酸性基團衍生的脂族或芳族酯。其他爲本發明化合物上之羥基或胺基之脂族或芳族酯。羥基之磷酸酯前藥爲較佳前藥。

本發明化合物可包含經不對稱取代的碳原子，稱作對掌性中心。此等化合物可(不限於)以單一立體異構體(例如單一對映異構體或單一非對映異構體)、立體異構體之混合物(例如對映異構體或非對映異構體之混合物)或外消旋混合物形式存在。本文鑑別爲單一立體異構體之化合物意欲描述化合物以實質上不含其他立體異構體(例如實質上不含其他對映異構體或非對映異構體)之形式存在。「實質上不含」意謂組合物中至少80%之化合物爲所述立體異構體；較佳地，組合物中至少90%之化合物爲所述立體異構體；且更佳地，組合物中至少95%、96%、97%、98%或99%之化合物爲所述立體異構體。若化合物之化學結構中未說明對掌性碳之立體化學，則化學結構意欲涵蓋含有對掌性中心之任一立體異構體的化合物。

本發明化合物之個別立體異構體可使用此項技術中已知之多種方法來製備。此等方法包括(但不限於)立體特異性合成、非對映異構體之層析分離、對映異構體之層析解析、對映異構體混合物中之對映異構體轉化爲非對映異構體繼之以非對映異構體之層析分離且使個別對映異構體再生，及酶促解析。

立體特異性合成通常涉及使用不造成對掌性中心之立體化學發生外消旋化或反轉的適當光學純(對映異構純)或實質光學純物質及合成反應。由合成反應產生的化合物之立體異構體混合物(包括外消旋

混合物)可例如藉由如一般技術者所瞭解之層析技術來分離。對映異構體之層析解析可藉由使用對掌性層析樹脂來實現，對掌性層析樹脂中之多者可購得。在一非限制性實例中，將外消旋物置於溶液中且裝載於含有對掌性固定相之管柱上。隨後可藉由HPLC來分離對映異構體。

對映異構體之解析亦可藉由使混合物中之對映異構體與對掌性助劑反應而轉化爲非對映異構體來實現。所得非對映異構體可藉由管柱層析或結晶/再結晶來分離。當待分離化合物含有將與對掌性助劑形成鹽或共價鍵之羧基、胺基或羥基時，此技術爲適用的。適合之對掌性助劑之非限制性實例包括對掌性純胺基酸、有機羧酸或有機磺酸。一旦非對映異構體藉由層析分離，個別對映異構體即可再生。通常，對掌性助劑可經回收且再次使用。

諸如酯酶、磷酸酶或脂肪酶之酶可用於解析對映異構體混合物中對映異構體之衍生物。舉例而言，待分離之化合物中羧基之酯衍生物可經選擇性水解混合物中之僅一種對映異構體的酶處理。所得對映異構純之酸隨後可與未水解之酯分離。

或者，混合物中對映異構體之鹽可使用此項技術中已知之任何適合方法製備，包括用適合之光學純鹼(諸如生物鹼或苯乙胺)處理羧酸，接著使對映異構純之鹽沈澱或結晶/再結晶。適用於解析/分離立體異構體混合物(包括外消旋混合物)之方法可見於ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS (Jacques等人, 1981, John Wiley and Sons, New York, NY)中。

本發明化合物可具有一或多個不飽和碳碳雙鍵。除非另外說明，否則所有雙鍵異構體(諸如順式(Z)及反式(E)異構體)及其混合物皆意欲涵蓋於所述化合物之範疇內。另外，若化合物以多種互變異構形式存在，則所述化合物不限於任一種特定互變異構體，而是意欲涵

蓋所有互變異構形式。

某些本發明化合物可以可分離之不同穩定構象形式存在。由於圍繞不對稱單鍵之受限旋轉(例如由於位阻或環應力)而致之扭轉不對稱性可允許分離不同構象異構體。本發明涵蓋此等化合物之各構象異構體及其混合物。

某些本發明化合物亦可以兩性離子形式存在且本發明涵蓋此等化合物之各兩性離子形式及其混合物。

本發明化合物在本文中一般使用標準命名法描述。對於具有不對稱中心之所述化合物，應瞭解，除非另外說明，否則本發明中涵蓋化合物之所有立體異構體及其混合物。立體異構體之非限制性實例包括對映異構體、非對映異構體及順反異構體。若所述化合物以多種互變異構形式存在，則化合物意欲涵蓋所有互變異構形式。某些化合物在本文中使用包括變數(例如A、B、D、X、L_1、L_2、L_3、Y、Z、T、R_A或R_B)之通式描述。除非另外說明，否則該式內之各變數係獨立於任何其他變數進行定義，且在式中出現一次以上之任何變數在每次出現時係獨立地定義。若部分經描述爲「獨立地」選自一群，則各部分係獨立於其他部分進行選擇。因此各部分可與其他部分相同或不同。

烴基部分中之碳原子數目可由字首「C_x-C_y」指示，其中x爲部分中碳原子之最小數目且y爲部分中碳原子之最大數目。因此，舉例而言，「C_1-C_6烷基」係指含有1至6個碳原子之烷基取代基。進一步說明，C_3-C_6環烷基意謂含有3至6個碳環原子之飽和烴基環。連接至多組分取代基之字首僅應用於字首之後緊接之第一組分。爲進行說明，術語「碳環基烷基」含有兩個組分：碳環基及烷基。因此，舉例而言，C_3-C_6碳環基C_1-C_6烷基係指C_3-C_6碳環基經由C_1-C_6烷基附接至母體分子部分。

除非另外說明，否則當連接要素連接所述化學結構中之兩個其

他要素時，連接要素之最左側所述組分結合至所述結構中之左側要素，且連接要素之最右側所述組分結合至所述結構中之右側要素。爲進行說明，若化學結構爲-L_S-M-L_S'-且M爲-N(R_B)S(O)-，則化學結構爲-L_S-N(R_B)S(O)-L_S'-。

若所述結構中之連接要素爲鍵，則連接要素左側之要素經由共價鍵直接接合至連接要素右側之要素。舉例而言，若化學結構經描述爲-L_S-M-L_S'-且M經選擇爲鍵，則化學結構將爲-L_S-L_S'-。若所述結構中之兩個或兩個以上相鄰連接要素爲鍵，則此等連接要素左側之要素經由共價鍵直接接合至此等連接要素右側之要素。舉例而言，若化學結構經描述爲-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-，且M及L_S'經選擇爲鍵，則化學結構將爲-L_S-M'-L_S''-。同樣，若化學結構經描述爲-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-，且M、L_S'及M'爲鍵，則化學結構將爲-L_S-L_S''-。

當使用化學式來描述部分時，虛線表示具有自由價態之部分的一部分。

若部分經描述爲「視情況經取代」，則該部分可經取代或未經取代。若部分經描述爲視情況經至多特定數目之非氫基團取代，則該部分可未經取代，或經取代次數爲至多非氫基團之該特定數目或至多該部分上可取代位置之最大數目(兩者取較小者)。因此，舉例而言，若部分經描述爲視情況經至多三個非氫基團取代之雜環，則任何具有小於三個可取代位置之雜環將視情況經至多僅與雜環具有可取代位置同樣多的非氫基團取代。爲進行說明，四唑基(其僅具有一個可取代位置)將視情況經至多一個非氫基團取代。爲進一步說明，若胺基氮經描述爲視情況經至多兩個非氫基團取代，則一級胺基氮將視情況經至多兩個非氫基團取代，而二級胺基氮將視情況經至多僅一個非氫基團取代。

若部分經側氧基或硫酮基取代，則其意謂該部分含有共價鍵結

至至少兩個氫之碳原子(例如CH_2)，且兩個氫基分別經側氧基或硫酮基取代形成C=O或C=S。

術語「烯基」意謂含有一或多個雙鍵之直鏈或分支鏈烴基鏈。相對於雙鍵碳上經取代之基團，烯基部分內之各碳碳雙鍵可具有順式或反式幾何結構。烯基之非限制性實例包括乙烯基、2-丙烯基、3-丙烯基、1,4-戊二烯基、1,4-丁二烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及3-丁烯基。

術語「伸烯基」係指可爲直鏈或分支鏈且具有至少一個碳碳雙鍵之二價不飽和烴基鏈。伸烯基之非限制性實例包括-C(H)=C(H)-、-C(H)=C(H)-CH_2-、-C(H)=C(H)-CH_2-CH_2-、-CH_2-C(H)=C(H)-CH_2-、-C(H)=C(H)-CH(CH_3)-及-CH_2-C(H)=C(H)-CH(CH_2CH_3)-。

術語「烷基」意謂直鏈或分支鏈飽和烴基鏈。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基及己基。

術語「伸烷基」表示可爲直鏈或分支鏈之二價飽和烴基鏈。伸烷基之代表性實例包括(但不限於)-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-及-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-。

術語「炔基」意謂含有一或多個參鍵之直鏈或分支鏈烴基鏈。炔基之非限制性實例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丙炔基、癸炔基、1-丁炔基、2-丁炔基及3-丁炔基。

術語「伸炔基」係指可爲直鏈或分支鏈且具有至少一個碳碳參鍵之二價不飽和烴基。代表性伸炔基包括例如-C≡C-、-C≡C-CH_2-、-C≡C-CH_2-CH_2-、-CH_2-C≡C-CH_2-、-C≡C-CH(CH_3)-及-CH_2-C≡C-CH(CH_2CH_3)-。

術語「碳環」或「碳環基」係指含有0個雜原子環原子之飽和(例

如「環烷基」)、部分飽和(例如「環烯基」或「環炔基」)或完全不飽和(例如「芳基」)環系統。「環原子」或「環成員」爲結合在一起形成一或多個環之原子。碳環基可爲(不限於)單環、兩個稠合環，或橋連或螺環。經取代之碳環基可具有順式或反式幾何結構。碳環基之代表性實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環戊烯基、環戊二烯基、環己二烯基、金剛烷基、十氫-萘基、八氫-茚基、環己烯基、苯基、萘基、茚滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、茚基、異茚基、十氫萘基及降蒎基。碳環基團可經由任何可取代碳環原子連接至母體分子部分。若碳環基團爲連接所述化學結構中兩個其他要素之二價部分(諸如式I中之A)，則碳環基團可經由任何兩個可取代環原子連接至該兩個其他要素。同樣，若碳環基團爲連接所述化學結構中三個其他要素之三價部分(諸如式I中之X)，則碳環基團可分別經由任何三個可取代環原子連接至該三個其他要素。

術語「碳環基烷基」係指碳環基經由伸烷基附接至母體分子部分。舉例而言，C_3-C_6碳環基C_1-C_6烷基係指C_3-C_6碳環基經由C_1-C_6伸烷基附接至母體分子部分。

術語「環烯基」係指具有0個雜原子環成員之非芳族部分不飽和碳環基部分。環烯基之代表性實例包括(但不限於)環丁烯基、環戊烯基、環己烯基及八氫萘基。

術語「環烷基」係指含有0個雜原子環成員之飽和碳環基。環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、十氫萘基及降蒎基。

字首「鹵基」指示該字首所連接之取代基經一或多個獨立地選擇之鹵素基團取代。舉例而言，「C_1-C_6鹵烷基」意謂一或多個氫原子經獨立地選擇之鹵素基團置換的C_1-C_6烷基取代基。C_1-C_6鹵烷基之非限制性實例包括氯甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基

及1,1,1-三氟乙基。應認識到，若取代基經一個以上鹵素基團取代，則彼等鹵素基團可相同或不同(除非另外陳述)。

術語「雜環」或「雜環基」係指其中至少一個環原子爲雜原子(亦即氮、氧或硫)之飽和(例如「雜環烷基」)、部分不飽和(例如「雜環烯基」或「雜環炔基」)或完全不飽和(例如「雜芳基」)環系統，其中剩餘環原子係獨立地選自由碳、氮、氧及硫組成之群。雜環可爲(不限於)單環、兩個稠合環，或橋連或螺環。雜環基團可經由基團中之任何可取代碳或氮原子連接至母體分子部分。若雜環基團爲連接所述化學結構中兩個其他要素之二價部分(諸如式I中之A)，則雜環基團可經由任何兩個可取代環原子連接至該兩個其他要素。同樣，若雜環基團爲連接所述化學結構中三個其他要素之三價部分(諸如式I中之X)，則雜環基團可分別經由任何三個可取代環原子連接至該三個其他要素。

雜環基可爲(不限於)含有單個環之單環。單環之非限制性實例包括呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、吡咯基、異吡咯基、吡咯啉基、吡咯啶基、咪唑基、異咪唑基、咪唑啉基、咪唑啶基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啶基、三唑基、四唑基、二硫唑基、氧硫唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、噻二唑基、噁噻唑基、噁二唑基(包括1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基(亦稱作「偶氮肟基」)、1,2,5-噁二唑基(亦稱作「呋咱基」)及1,3,4-噁二唑基)、噁三唑基(包括1,2,3,4-噁三唑基及1,2,3,5-噁三唑基)、二噁唑基(包括1,2,3-二噁唑基、1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基及1,3,4-二噁唑基)、氧硫雜環戊烷基、哌喃基(包括1,2-哌喃基及1,4-哌喃基)、二氫哌喃基、吡啶基、哌啶基、二嗪基(包括噠嗪基(亦稱作「1,2-二嗪基」)、嘧啶基(亦稱作「1,3-二嗪基」)及吡嗪基(亦稱作「1,4-二嗪基」))、哌嗪基、三嗪基(包括s-三嗪基(亦

稱作「1,3,5-三嗪基」)、as-三嗪基(亦稱作1,2,4-三嗪基)及v-三嗪基(亦稱作「1,2,3-三嗪基」))、噁嗪基(包括1,2,3-噁嗪基、1,3,2-噁嗪基、1,3,6-噁嗪基(亦稱作「戊噁唑基」)、1,2,6-噁嗪基及1,4-噁嗪基)、異噁嗪基(包括鄰異噁嗪基及對異噁嗪基)、噁唑啶基、異噁唑啶基、噁噻嗪基(包括1,2,5-噁噻嗪基或1,2,6-噁噻嗪基)、噁二嗪基(包括1,4,2-噁二嗪基及1,3,5,2-噁二嗪基)、嗎啉基、氮呯基、氧呯基、硫呯基、硫代嗎啉基及二氮呯基。

雜環基亦可爲(不限於)含有兩個稠合環之雙環，諸如喋啶基(包括[1,8]喋啶基及[1,6]喋啶基)、噻唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、嘧啶并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、吲哚嗪基、吡啶基、哌喃并吡咯基、4H-喹嗪基、嘌呤基、吡啶并吡啶基(包括吡啶并[3,4-b]-吡啶基、吡啶并[3,2-b]-吡啶基及吡啶并[4,3-b]-吡啶基)、吡啶并嘧啶及喋啶基。稠環雜環之其他非限制性實例包括苯并稠合雜環基，諸如吲哚基、異吲哚基、吲哚嚀基(亦稱作「假吲哚基」)、異吲唑基(亦稱作「苯并吡唑基」或吲唑基)、苯并嗪基(包括喹啉基(亦稱作「1-苯并嗪基」)及異喹啉基(亦稱作「2-苯并嗪基」))、苯并咪唑基、酞嗪基、喹喏啉基、苯并二嗪基(包括噔啉基(亦稱作「1,2-苯并二嗪基」)及喹唑啉基(亦稱作「1,3-苯并二嗪基」))、苯并哌喃基(包括「吃烯基」及「異吃烯基」)、苯并硫代哌喃基(亦稱作「硫代吃烯基」)、苯并噁唑基、吲哚噁嗪基(亦稱作「苯并異噁唑基」)、鄰胺基苯甲酸基(anthranilyl)、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并二噁烷基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基(亦稱作「薰草酮基」)、異苯并呋喃基、苯并噻吩基(亦稱作「硫萘次甲基」及「苯并硫代呋喃基」)、異苯并噻吩基(亦稱作「異硫萘次甲基」及「異苯并硫代呋喃基」)、苯并噻唑基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噁嗪基(包括1,3,2-苯并噁嗪基、1,4,2-苯并噁嗪基、2,3,1-苯

并噁嗪基及3,1,4-苯并噁嗪基)、苯并異噁嗪基(包括1,2-苯并異噁嗪基及1,4-苯并異噁嗪基)，及四氫異喹啉基。

雜環基亦可爲(不限於)螺環系統，諸如1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基。

雜環基可包含一或多個硫原子作爲環成員；且在一些情況下，硫原子經氧化爲SO或SO_2。雜環基中之氮雜原子可能或可能不經四級銨化，且可能或可能不氧化爲N-氧化物。另外，氮雜原子可能或可能不在N上經保護。

雜環或碳環可進一步經取代。除非說明，否則術語「經取代」係指氫原子中之一者、兩者或三者或三者以上獨立地經取代基置換的取代，該等取代基包括(但不限於)-F、-Cl、-Br、-I、羥基、經保護羥基、$-NO_2$、$-N_3$、-CN、$-NH_2$、經保護胺基、側氧基、硫酮基、-NH-C_1-C_{12}烷基、-NH-C_2-C_8烯基、-NH-C_2-C_8炔基、-NH-C_3-C_{12}環烷基、-NH-芳基、-NH-雜芳基、-NH-雜環烷基、-二烷基胺基、-二芳基胺基、-二雜芳基胺基、-O-C_1-C_{12}烷基、-O-C_2-C_8烯基、-O-C_2-C_8炔基、-O-C_3-C_{12}環烷基、-O-芳基、-O-雜芳基、-O-雜環烷基、-C(O)-C_1-C_{12}烷基、-C(O)-C_2-C_8烯基、-C(O)-C_2-C_8炔基、-C(O)-C_3-C_{12}環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)-雜環烷基、$-CONH_2$、-CONH-C_1-C_{12}烷基、-CONH-C_2-C_8烯基、-CONH-C_2-C_8炔基、-CONH-C_3-C_{12}環烷基、-CONH-芳基、-CONH-雜芳基、-CONH-雜環烷基、-OCO_2-C_1-C_{12}烷基、-OCO_2-C_2-C_8烯基、-OCO_2-C_2-C_8炔基、-OCO_2-C_3-C_{12}環烷基、-OCO_2-芳基、-OCO_2-雜芳基、-OCO_2-雜環烷基、-$OCONH_2$、-OCONH-C_1-C_{12}烷基、-OCONH-C_2-C_8烯基、-OCONH-C_2-C_8炔基、-OCONH-C_3-C_{12}環烷基、-OCONH-芳基、-OCONH-雜芳基、-OCONH-雜環烷基、-NHC(O)-C_1-C_{12}烷基、-NHC(O)-C_2-C_8烯基、-NHC(O)-C_2-C_8炔基、-NHC(O)-C_3-C_{12}環烷基、-NHC(O)-芳基、-

NHC(O)-雜芳基、-NHC(O)-雜環烷基、-$NHCO_2$-C_1-C_{12}烷基、-$NHCO_2$-C_2-C_8烯基、-$NHCO_2$-C_2-C_8炔基、-$NHCO_2$-C_3-C_{12}環烷基、-$NHCO_2$-芳基、-$NHCO_2$-雜芳基、-$NHCO_2$-雜環烷基、-$NHC(O)NH_2$、-NHC(O)NH-C_1-C_{12}烷基、-NHC(O)NH-C_2-C_8烯基、-NHC(O)NH-C_2-C_8炔基、-NHC(O)NH-C_3-C_{12}環烷基、-NHC(O)NH-芳基、-NHC(O)NH-雜芳基、-NHC(O)NH-雜環烷基、$NHC(S)NH_2$、-NHC(S)NH-C_1-C_{12}烷基、-NHC(S)NH-C_2-C_8烯基、-NHC(S)NH-C_2-C_8炔基、-NHC(S)NH-C_3-C_{12}環烷基、-NHC(S)NH-芳基、-NHC(S)NH-雜芳基、-NHC(S)NH-雜環烷基、-$NHC(NH)NH_2$、-NHC(NH)NH-C_1-C_{12}烷基、-NHC(NH)NH-C_2-C_8烯基、-NHC(NH)NH-C_2-C_8炔基、-NHC(NH)NH-C_3-C_{12}環烷基、-NHC(NH)NH-芳基、-NHC(NH)NH-雜芳基、-NHC(NH)NH-雜環烷基、-NHC(NH)-C_1-C_{12}烷基、-NHC(NH)-C_2-C_8烯基、-NHC(NH)-C_2-C_8炔基、-NHC(NH)-C_3-C_{12}環烷基、-NHC(NH)-芳基、-NHC(NH)-雜芳基、-NHC(NH)-雜環烷基、-C(NH)NH-C_1-C_{12}烷基、-C(NH)NH-C_2-C_8烯基、-C(NH)NH-C_2-C_8炔基、-C(NH)NH-C_3-C_{12}環烷基、-C(NH)NH-芳基、C(NH)NH-雜芳基、-C(NH)NH-雜環烷基、-S(O)-C_1-C_{12}烷基、-S(O)-C_2-C_8烯基、-S(O)-C_2-C_8炔基、-S(O)-C_3-C_{12}環烷基、-S(O)-芳基、-S(O)-雜芳基、-S(O)-雜環烷基、-SO_2NH_2、-SO_2NH-C_1-C_{12}烷基、-SO_2NH-C_2-C_8烯基、-SO_2NH-C_2-C_8炔基、-SO_2NH-C_3-C_{12}環烷基、-SO_2NH-芳基、-SO_2NH-雜芳基、-SO_2NH-雜環烷基、-$NHSO_2$-C_1-C_{12}烷基、-$NHSO_2$-C_2-C_8烯基、-$NHSO_2$-C_2-C_8炔基、-$NHSO_2$-C_3-C_{12}環烷基、-$NHSO_2$-芳基、-$NHSO_2$-雜芳基、-$NHSO_2$-雜環烷基、-CH_2NH_2、-$CH_2SO_2CH_3$、-芳基、-芳基烷基、-雜芳基、-雜芳基烷基、-雜環烷基、-C_3-C_{12}環烷基、聚烷氧基烷基、聚烷氧基、-甲氧基甲氧基、-甲氧基乙氧基、-SH、-S-C_1-C_{12}烷基、-S-C_2-C_8烯基、-S-C_2-C_8炔基、-S-C_3-C_{12}環烷基、-S-芳基、-雜

芳基、-S-雜環烷基或甲基硫基甲基。應瞭解，芳基、雜芳基、烷基及其類似基團可進一步經取代。

「脂族」基團爲由碳原子、氫原子、鹵素原子、氧、氮或其他原子之任何組合組成且視情況含有一或多個不飽和單元(例如雙鍵及/或參鍵)之非芳族部分。脂族基團之實例爲官能基，諸如O、OH、NH、NH_2、C(O)、$S(O)_2$、C(O)O、C(O)NH、OC(O)O、OC(O)NH、$OC(O)NH_2$、$S(O)_2NH$、$S(O)_2NH_2$、$NHC(O)NH_2$、NHC(O)C(O)NH、$NHS(O)_2NH$、$NHS(O)_2NH_2$、$C(O)NHS(O)_2$、$C(O)NHS(O)_2NH$或$C(O)NHS(O)_2NH_2$及其類似基團；包含一或多個官能基、非芳族烴(視情況經取代)之基團；及非芳族烴(視情況經取代)之一或多個碳經官能基置換的基團。脂族基團之碳原子可視情況經側氧基取代。脂族基團可爲直鏈、分支鏈或環狀且較佳含有約1個至約24個碳原子，更通常約1個至約12個碳原子。除如本文中所用之脂族烴基團之外，脂族基團明確包括例如烷氧基烷基、聚烷氧基烷基，諸如聚烷二醇、聚胺及聚亞胺。脂族基團可視情況經取代。直鏈脂族基團爲非環狀脂族基團。應瞭解，當直鏈脂族基團據稱「含有」或「包括」或「包含」一或多個指定官能基時，直鏈脂族基團可選自一或多個指定官能基或其組合，或非芳族烴(視情況經取代)之一或多個碳經指定官能基置換的基團。例示性直鏈脂族基團爲烷基、烯基或炔基，各自視情況經取代，其經官能基中斷或封端。

化學式中之┈┈係指單鍵或雙鍵。

術語「醫藥學上可接受」作形容詞使用時用於表示經修飾名詞適於用作醫藥產品或用作醫藥產品之一部分。

術語「治療有效量」係指足以顯示有意義之患者效益(例如病毒載量降低)的各活性物質之總量。

術語「前藥」係指具有化學或代謝可裂解基團且藉由溶劑分解

或在生理條件下變成具有活體內醫藥活性之本發明化合物的本發明化合物之衍生物。化合物之前藥可藉由化合物之官能基(諸如胺基、羥基、羧基或磷酸酯基)之反應以習知方式形成。前藥通常提供溶解性、組織相容性或在哺乳動物中延遲釋放之優點(參見Bungard, H., DESIGN OF PRODRUGS, 第7-9頁、第21-24頁, Elsevier, Amsterdam 1985)。前藥包括技術專業人員所熟知之酸衍生物，諸如，藉由使母體酸性化合物與適合之醇反應而製備的酯，或藉由使母體酸化合物與適合之胺反應而製備的醯胺。前藥之實例包括(但不限於)本發明化合物內醇或胺官能基之乙酸酯、甲酸酯、苯甲酸酯或其他醯化衍生物，或本發明化合物之磷酸酯。

術語「溶劑合物」係指本發明化合物與一或多個溶劑分子(有機或無機)之物理締合。此物理締合通常包括氫鍵結。在某些情況下，溶劑合物將能夠分離，例如當一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。「溶劑合物」涵蓋溶液相與可分離溶劑合物。例示性溶劑合物包括(但不限於)水合物、乙醇化物及甲醇化物。

術語「N-保護基」或「N-經保護」係指能夠保護胺基免於不合需要之反應的彼等基團。常用N-保護基描述於Greene及Wuts, PROTECTING GROUPS IN CHEMICAL SYNTHESIS (第3版, John Wiley & Sons, NY (1999))中。N-保護基之非限制性實例包括醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、特戊醯基、第三丁基乙醯基、2-氯乙醯基、2-溴乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、酞醯基、鄰硝基苯氧基乙醯基、苯甲醯基、4-氯苯甲醯基、4-溴苯甲醯基或4-硝基苯甲醯基；磺醯基，諸如苯磺醯基或對甲苯磺醯基；次磺醯基，諸如苯基次磺醯基(苯基-S-)或三苯基甲基次磺醯基(三苯甲基-S-)；亞磺醯基，諸如對甲基苯基亞磺醯基(對甲基苯基-S(O)-)或第三丁基亞磺醯基(t-Bu-S(O)-)；胺基甲酸酯形成基團，諸如苄氧基羰基、對氯苄氧基羰基、

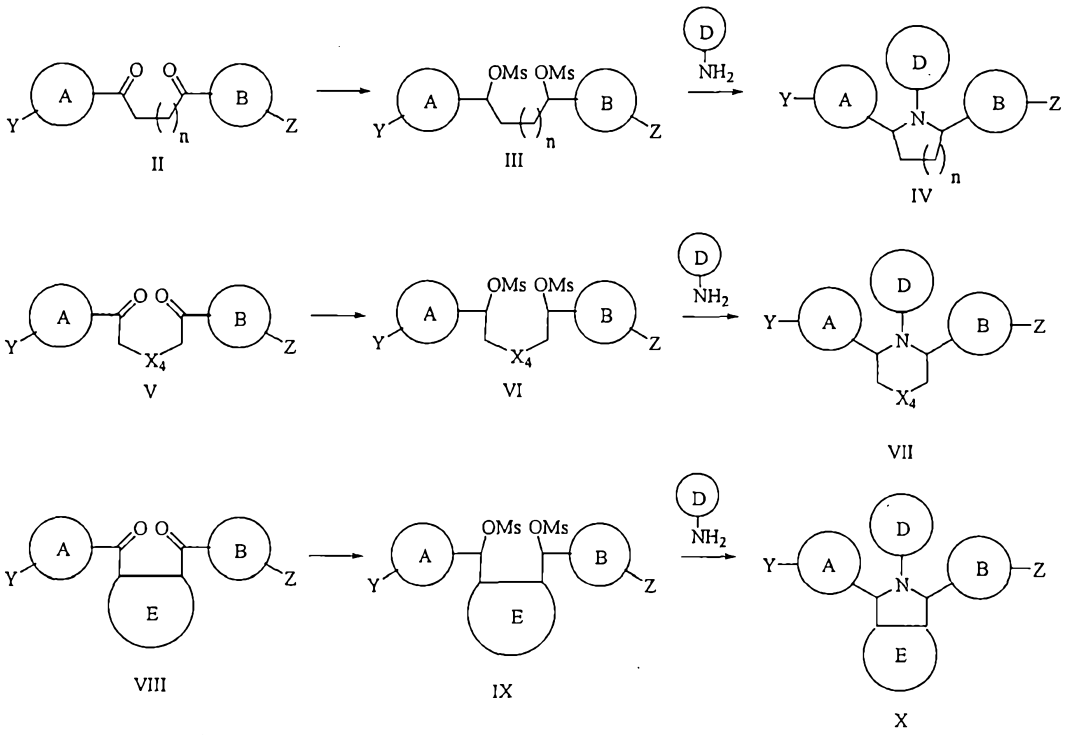
對甲氧基苄氧基羰基、對硝基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基、對溴苄氧基羰基、3,4-二甲氧基苄氧基羰基、3,5-二甲氧基苄氧基羰基、2,4-二甲氧基苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧基羰基、1-(對聯苯基)-1-甲基乙氧基羰基、二甲基-3,5-二甲氧基苄氧基羰基、二苯甲基氧基羰基、第三丁基氧基羰基、二異丙基甲氧基羰基、異丙基氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙基氧基羰基、2,2,2-三氯-乙氧基-羰基、苯氧基羰基、4-硝基-苯氧基羰基、環戊基氧基羰基、金剛烷基氧基羰基、環已基氧基羰基或苯基硫基羰基；烷基，諸如苄基、對甲氧基苄基、三苯基甲基或苄氧基甲基；對甲氧基苯基；及矽烷基，諸如三甲基矽烷基。較佳N-保護基包括甲醯基、乙醯基、苯甲醯基、特戊醯基、第三丁基乙醯基、苯基磺醯基、苄基、第三丁基氧基羰基(Boc)及苄氧基羰基(Cbz)。

已用於以下流程、中間物及實例之描述中的縮寫爲：Ac爲乙醯基；APCI爲大氣壓化學離子化；aq或aq.爲含水；atm爲大氣；Boc爲第三丁氧基羰基；Bu爲丁基；*t*-Bu爲第三丁基；Cbz爲苄氧基羰基；dba爲二亞苄基丙酮；DCI爲脫附化學離子化；DDQ爲2,3-二氯-5,6-二氰基-對苯醌；DEPBT爲3-(二乙氧基磷醯基氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3*H*)-酮；DIBAL爲氫化二異丁基鋁；DMA爲*N*,*N*-二甲基乙醯胺；DME爲1,2-二甲氧基乙烷；DMF爲*N*,*N*-二甲基甲醯胺；DMSO爲二甲亞碸；DMPU爲1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1*H*)-嘧啶酮；dppf爲1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵；EDC、EDAC或EDCI爲*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽；e.e.爲對映異構過量；ELSD爲蒸發光散射偵測器；ESI爲電噴霧離子化；Et爲乙基；Et_3N爲三乙胺；EtOAc爲乙酸乙酯；EtOH爲乙醇；Et_2O爲乙醚；eq或equiv爲當量；Fmoc爲9-芴基甲氧基羰基；HATU爲六氟磷酸*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-

N,*N*,*N'*,*N'*-四甲錪；HOBt爲1-羥基苯并三唑；HPLC爲高效液相層析；HOBt爲1-羥基苯并三唑；LCMS爲液相層析/質譜分析；mCPBA爲間氯過氧苯甲酸；Me爲甲基；MeOH爲甲醇；OAc爲乙酸酯；Ms爲甲烷磺醯基；OTF爲三氟甲磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯；PDC爲重鉻酸吡錠；*i*-Pr爲異丙基；Ph爲苯基；PPh_3爲三苯基膦；psi或psig爲磅/平方吋(氣體)；PTFE爲聚四氟乙烯；PXPd爲$[(t\text{-}Bu)_2PCl]_2PdCl_2$；PyBOP爲六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻；SEM爲2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基；T3P爲丙烷膦酸酐；Tf爲三氟磺醯基；TFA爲三氟乙酸；THF爲四氫呋喃；TLC爲薄層層析；Troc爲2,2,2-三氯乙氧基羰基；v/v爲體積/體積；wt%爲重量百分比；w/v爲重量/體積；w/w爲重量/重量；XantPhos爲4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃。

本發明化合物可使用多種方法製備。作爲非限制性實例，本發明化合物可根據流程I以式II(例如n=0至8)、式V(X_4可爲例如O或NR_A，其中R_A係如上文所述且較佳爲H或如上文所定義之R_E，諸如C1-C6烷基、3員至12員碳環或雜環、$-C(O)R_S$、$-C(O)OR_S$、$-C(O)N(R_SR_S')$、$-SO_2N(R_SR_S')$
、$-S(O)_2OR_S$、$-S(O)OR_S$、$-S(O)N(R_SR_S')$或適合保護基(諸如Boc或Fmoc))或式VIII(E可爲例如3員至7員碳環或雜環且視情況經一或多個R_A取代)之化合物爲起始物質來製備，其中A、B、D、Y、Z及R_A係如上文所述。1,4-二酮II、V及VIII可使用下文所述之方法還原爲1,4-二醇，且所得外消旋、對映異構性增濃或內消旋1,4-二醇可藉由下文所述之方法轉化爲二甲磺酸酯III、VI或IX，或者轉化爲二-三氟甲磺酸酯、二甲苯磺酸酯或二鹵化物。二甲磺酸酯III、VI及IX、二-三氟甲磺酸酯、二甲苯磺酸酯或二鹵化物可與胺(包括(但不限於)苯胺、3,5-二氟苯胺、3,4-二氟苯胺、4-氟苯胺、3-氟苯胺、4-三氟甲基苯胺、4-氯苯胺、雜芳基胺、烷基胺、環烷基胺、經取代苄基胺或烯丙基胺)

在下文所述之條件下反應，得到本發明化合物。如熟習此項技術者鑒於本發明所瞭解，L_1及L_2可容易地引入式II、V及VIII中。同樣，如熟習此項技術者所瞭解，可使用D-L_3-NH_2來替代D-NH_2。



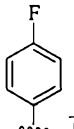
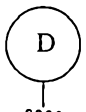
流程I

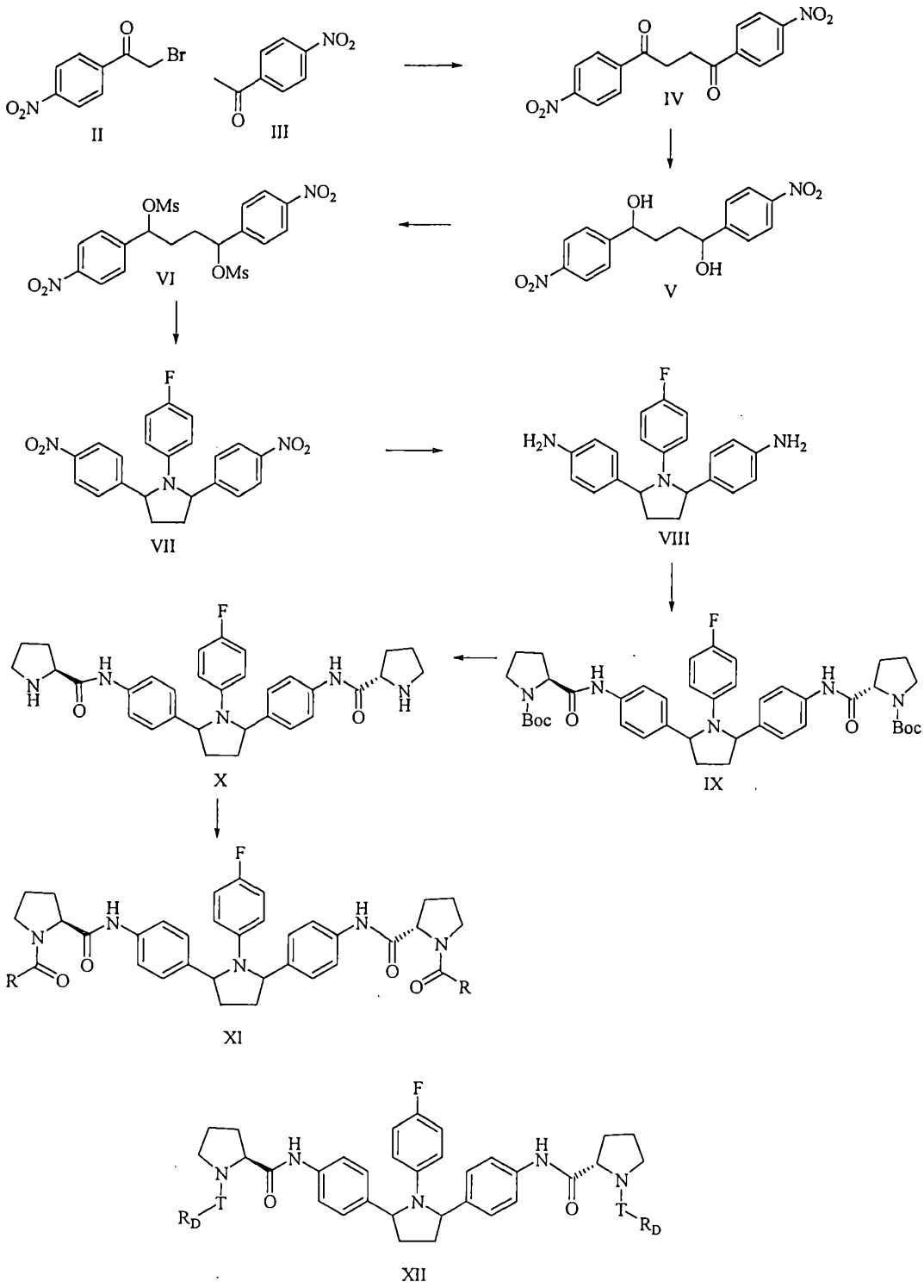
作爲另一非限制性實例，本發明化合物可如流程II中所示以式II及式III之化合物爲起始物質來製備。諸如式IV之1,4-二酮可使用已知方法來製備(參見Nevar等人, Synthesis:1259-1262 (2000))，諸如在適合之路易斯酸(Lewis acid)(諸如$ZnCl_2$或$Ti(OiPr)_4$)存在下使諸如式II之α-溴酮與諸如式III之甲基酮反應。舉例而言，在大約室溫下，在諸如苯之溶劑中，在$ZnCl_2$(2當量)、二乙胺(1.5當量)及第三丁醇(1.5當量)存在下，II(1當量)與III(1.5當量)反應可得到二酮IV。1,4-二酮IV可藉由$NaBH_4$、$LiAlH_4$或DIBAL之作用還原爲諸如V之1,4-二醇。或者，諸如式IV之1,4-二酮之對映選擇性還原可藉由與所報導方法(參見Chong等人, Tetrahedron: Asymmetry 6:409-418 (1995)；Li等人, Tetrahedron 63:8046-8053 (2007)；Aldous等人, Tetrahedron: Asymmetry 11:2455-

2462 (2000)；Masui等人，Synlett:273-274 (1997)；Jing等人，Adv. Synth. Catal. 347:1193-1197 (2005)；Sato等人，Synthesis:1434-1438 (2004))類似之方法來實現，諸如利用(-)或(+)-二異松蒎基氯硼烷(DIP-氯化物)、利用硼烷及噁唑硼啶催化劑還原，或利用在適合之釕(II)催化劑(諸如[RuCl2{(*R*)-BINAP} {(*R*,*R*)-DPEN}](BINAP=2,2'-雙(二芳基膦基)-1,1'-聯萘基；DPEN=1,2-二苯基乙二胺))存在下的不對稱氫化。二酮IV(1當量)可在加熱至約50℃下在諸如四氫呋喃之溶劑中藉由$NaBH_4$(3當量)還原。在約10℃至約30℃之範圍內的溫度下，在諸如THF之溶劑中，二酮IV(1當量)可在添加至由*N*,*N*-二乙基苯胺硼烷(約2當量)、硼酸三甲酯(約0.2當量)及(*S*)或(*R*) α,α-二苯基-2-吡咯啶甲醇(約0.17當量)組成之混合物中時對映選擇性還原(Synthesis 2507-2510 (2003))。所得外消旋、對映異構性增濃或內消旋1,4-二醇V可與甲烷磺醯氯或甲烷磺酸酐反應，得到二甲磺酸酯式VI。舉例而言，在自約-15℃至-25℃起始且升高至大約室溫之溫度下，在諸如四氫呋喃或2-甲基四氫呋喃之溶劑中，在諸如二異丙基乙胺(約4當量)之鹼存在下，二醇V(1當量)可與甲烷磺酸酐(約2.5當量)反應。或者，式V可藉由對甲苯磺醯氯或三氟甲磺酸酐之作用轉化爲二-三氟甲磺酸酯或二甲苯磺酸酯，或藉由PPh_3之作用在CCl_4或CBr_4存在下或藉由$SOCl_2$、$POCl_3$或PBr_3之作用轉化爲二鹵化物(諸如二溴化物或二氯化物)。在室溫至100℃下，在有或無諸如DMF之共溶劑的情況下，二甲磺酸酯、二-三氟甲磺酸酯、二甲苯磺酸酯或二鹵化物可與諸如4-氟苯胺之胺反應(如流程II之說明所示)，得到諸如式VII之吡咯啶。在大約室溫至約100℃下，在有或無諸如DMF之共溶劑的情況下，在諸如四氫呋喃或2-甲基四氫呋喃之溶劑中，二甲磺酸酯VI(1當量)(或替代地二-三氟甲磺酸酯、二甲苯磺酸酯或二鹵化物)可與1當量至20當量之胺D-NH_2(諸如經取代苯胺)反應，得到諸如式VII之吡咯啶。若使用較少當

量之胺D-NH_2(亦即1-2當量)，則可添加諸如二異丙基乙胺之鹼以促進反應。在某些情況下，胺可大量過量使用(亦即作爲反應溶劑)。舉例而言，二甲磺酸酯(1當量)與過量苯胺(約6.5當量)之反應可藉由在2-甲基四氫呋喃中加熱至65℃進行，直至反應完成。眾多經取代苯胺可與二甲磺酸酯式VI反應，包括(但不限於)3-氟-4-(哌啶-1-基)苯胺、3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯胺、3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯胺、3-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯胺、4-(4-苯基哌啶-1-基)苯胺、4-環丙基苯胺、4-環丙基-2-氟苯胺、4-環丙基-3,5-二氟苯胺、4-環己基-3-氟苯胺、聯苯-4-胺、4-(吡啶-2-基)苯胺、3,5-二氯-4-(哌啶-1-基)苯胺、4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯胺、4-(4,4-氟哌啶-1-基)-3,5-二氟苯胺、3-甲基-4-(哌啶-1-基)苯胺、2,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯胺、4-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯胺、4-(2,6-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯胺、2,3,5-三氟-4-(哌啶-1-基)苯胺、3,5-二氟-4-(4-異丙基哌啶-1-基)苯胺、3,5-二氟-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺、3,5-二氟-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)苯胺、4-(4-第三丁基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯胺、3,5-二氟-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯胺、4-(2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)-3,5-二氟苯胺、4-(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-3,5-二氟苯胺、4-第三丁基苯胺、4-乙氧基苯胺、4-苯氧基苯胺、1-(4-胺基苯基)哌啶-2-酮、4-(環戊基氧基)-3-氟苯胺、3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺、2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯胺、4-(2,2-二氟乙氧基)苯胺、4-氯苯胺、4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺、4-(噁唑-2-基)苯胺、4-(2-氟吡啶-4-基)苯胺、3,4-二氟苯胺、4-氯-3-氟苯胺、3-氟-4-(甲基磺醯基)苯胺、4-(3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)-3,5-二氟苯胺、4-((3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基)苯胺、4-環丙基-3,5-二氟苯胺、4-(1,3-二噁烷-5-基氧基)苯胺、3,5-二氟-4-(八氫異吲哚-2-基)苯胺、4-((1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)苯胺、4-((3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基)-3,5-二氟苯胺、4-(五氟硫基)苯胺、*N*1-第三丁

基-2-氟苯-1,4-二胺、雜芳基胺、烷基胺、環烷基胺、經取代苄基胺、烯丙基胺或苯胺，其列於通用程序1、1.1或1.2中或可使用通用程序1、1.1或1.2製備。二硝基式VII可使用Fe在NH_4Cl、HCl或乙酸存在下，或在諸如乙醇或THF之溶劑中藉由用諸如硼氫化鈉之氫化物還原劑(添加或未添加過渡金屬鹽，諸如$BiCl_3$、$SbCl_3$、$NiCl_2$、Cu_2Cl_2或$CoCl_2$)處理，而還原爲二胺基式VIII。舉例而言，化合物VII(1當量)可在加熱至約60-80℃下在THF與乙醇之1:1混合物中藉由與鐵粉(約6當量)及氯化銨反應而還原爲VIII。或者，式VII可藉由在適合催化劑(諸如鈀或鉑催化劑或阮尼鎳(Raney-nickel))存在下氫化而還原爲產物式VIII。舉例而言，VII還原爲VIII可藉由在諸如四氫呋喃之溶劑中在阮尼鎳Grace 2800存在下在震盪下暴露於30 psig氫氣來實現。在諸如THF、DMF、二氯甲烷、乙酸乙酯或DMSO之溶劑中，在諸如EDAC/HOBT、PyBOP、HATU、T3P或DEPBT之肽偶合試劑存在下，在添加或未添加諸如*N*-甲基嗎啉、胡氏鹼(Hunig's base)、吡啶、2,6-二甲基吡啶或三乙胺之胺鹼的情況下，二胺式VIII可與經適當保護之脯胺酸(展示Boc，但Cbz、Troc或Fmoc可經取代)反應，得到式IX。舉例而言，在大約室溫下，在DMSO中在二異丙基乙胺(3當量)存在下，VIII(1當量)與1-(第三丁氧基羰基)吡咯啶-2-羧酸(2.5當量)及HATU(2.5當量)反應，可得到產物IX。可藉由用諸如TFA、HCl或甲酸之酸處理來移除Boc保護基，得到X。舉例而言，IX(1當量)與TFA:CH_2Cl_2(1:1)在室溫下反應可得到化合物X。可藉由使用上文所述之標準肽偶合試劑及條件使式X與所選酸偶合來製備化合物XI。舉例而言，X(1當量)可爲酸(2當量)反應，諸如(但不限於)2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸、2-(甲氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸、2-環己基-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸、2-(甲氧基羰基胺基)-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙酸或通用程序19下所列出之酸。或者，在諸如THF、DMF、二氯甲烷或DMSO之溶

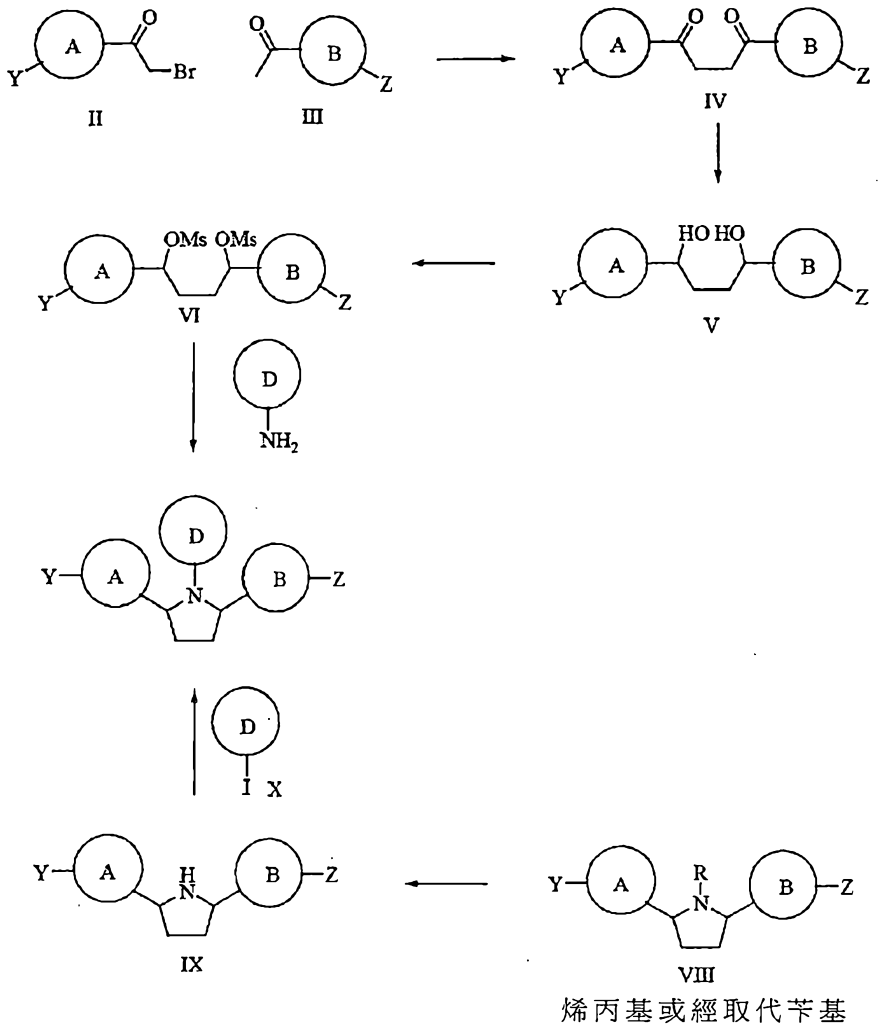
劑中，在諸如EDAC/HOBT、PyBOP、HATU、T3P或DEPBT之肽偶合試劑存在下，在添加或未添加諸如*N*-甲基嗎啉、胡氏鹼、吡啶、2,6-二甲基吡啶或三乙胺之胺鹼的情況下，二胺VIII可直接與適當*N*-取代脯胺酸反應，直接得到化合物XI。舉例而言，在約0℃至大約室溫之溫度下，在諸如乙酸乙酯之溶劑中，在二異丙基乙胺(約5.5當量)存在下，VIII(1當量)可直接與1-(2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-羧酸(約2當量)及T3P(約2.8當量)反應，得到XI。前述程序說明在Y及Z具有經取代脯胺酸基團(亦即R_2及R_5連同其所連接之原子一起以及R_9及R_{12}連同其所連接之原子一起各形成5員雜環)之本發明特定化合物XI的合成。應瞭解，可使用類似合成程序來製備其中Y、Z、R_2、R_5、R_9及R_{12}爲除流程II中所示及所述以外之基團的本發明化合物。流程II內各式中之  可經  置換，其中D係於上文定義，且該等化合物可容易地根據流程II中所述之方法(包括直接自化合物VIII製備化合物XI)來製備。同樣，式XII化合物可自式X化合物製備或直接自式VIII化合物製備。



流程II

作爲另一非限制性實例，本發明化合物可使用與上文流程II中關於IV製備所述之條件類似的條件，以流程III中所示之式II及式III之化合物爲起始物質來製備，其中A、B、D、Y及Z係如上文所述。類似地，所得1,4-二酮IV可使用上文關於流程II所述之方法還原爲1,4-二醇V。所得外消旋、對映異構性增濃或內消旋1,4-二醇V可藉由上文所述

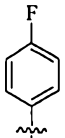
之方法轉化爲二甲磺酸酯VI或者轉化爲二-三氟甲磺酸酯、二甲苯磺酸酯或二鹵化物。二甲磺酸酯VI、二-三氟甲磺酸酯、二甲苯磺酸酯或二鹵化物可與胺(包括(但不限於)苯胺、3,5-二氟苯胺、3,4-二氟苯胺、4-氟苯胺、3-氟苯胺、4-三氟甲基苯胺、4-氯苯胺、雜芳基胺、烷基胺、環烷基胺、經取代苄基胺或烯丙基胺)在上文所述之條件下反應，得到本發明化合物。或者，諸如VIII之化合物(其中R爲諸如烯丙基、4-甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基之基團)可經適於移除R基團(諸如$Rh(Ph_3P)_3Cl$之銠催化劑，R=烯丙基；用諸如TFA或HCl之酸處理，R=4-甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基；用Pd催化劑氫解，R=經取代苄基)之試劑處理，產生諸如IX之化合物。在鈀催化劑(諸如$Pd(OAc)_2$或$Pd_2(dba)_3$)及膦配體(諸如三苯基膦或XantPhos)及鹼(諸如雙(三甲基矽烷基)胺基鈉、第三丁醇鉀或K_3PO_4)存在下，胺IX可與諸如X之芳基鹵化物或三氟甲磺酸酯(展示碘化物以進行說明)使用布赫瓦爾德-哈特維希反應(Buchwald-Hartwig reaction)進行反應，得到本發明化合物。或者，本發明化合物可藉由使IX與醛或酮在諸如乙醇、甲苯、THF或二氯甲烷之溶劑中在諸如硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉之氫化物還原劑存在下(添加或未添加酸，諸如乙酸)經由還原性胺化進行反應而獲得。或者，可在適合之催化劑(諸如鈀或鉑催化劑或阮尼鎳)存在下經由使用氫化進行還原性胺化。或者，胺IX可經由親核芳族取代反應與親電子試劑(諸如烷基鹵化物)或與芳基親電子試劑(適當缺電子之芳基及雜芳基鹵化物及三氟甲磺酸酯)反應，得到本發明化合物。

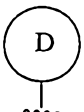


流程III

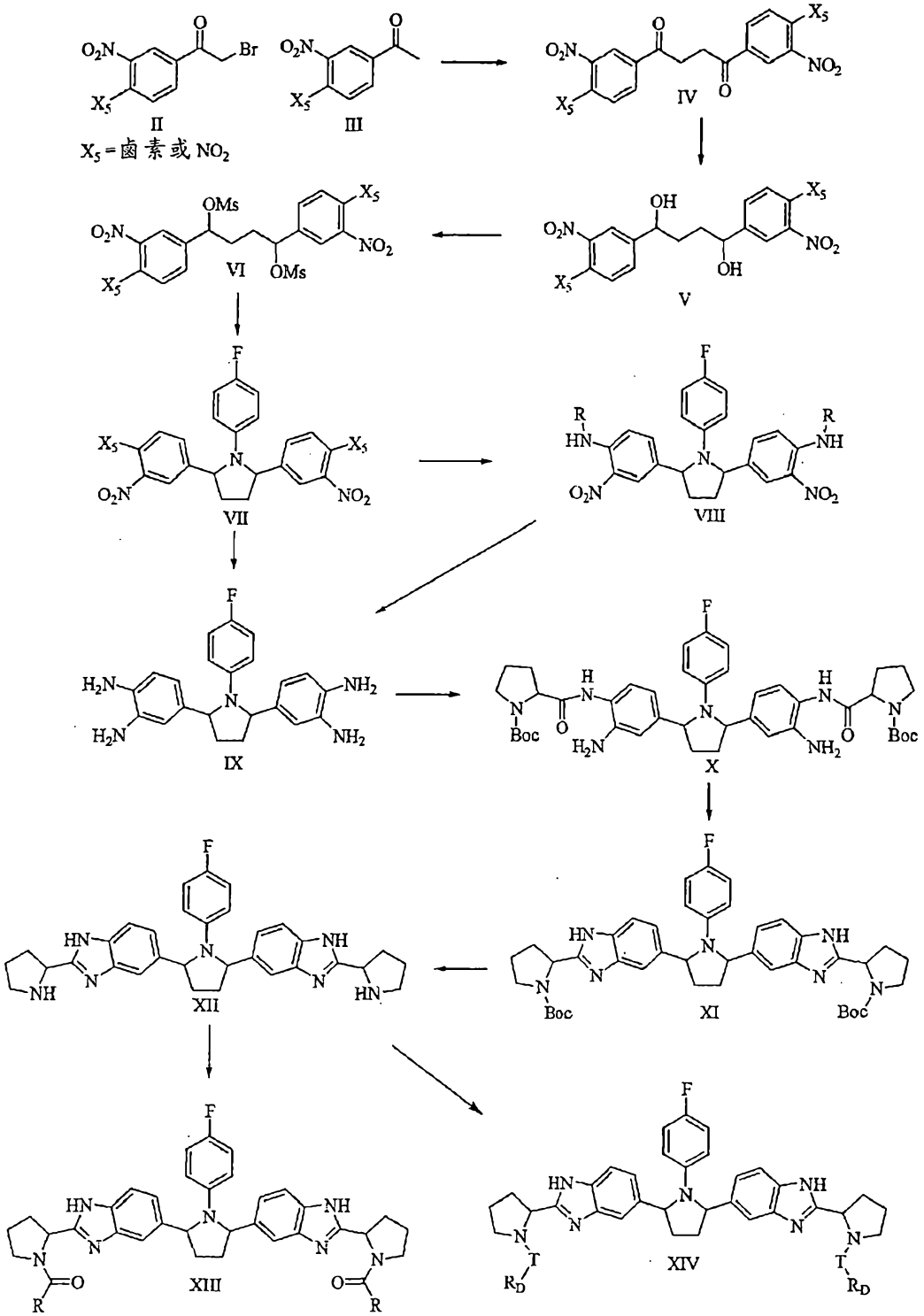
作爲另一非限制性實例，XIII之化合物可以如流程IV中所示之式II及式III之化合物爲起始物質來製備，其中式II及式III中之X_5表示鹵素(例如Cl、Br或F)或硝基。另外，各苯環可經X_{13}取代，其中X_{13}爲X_5、H、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵基烷氧基。諸如IV之1,4-二酮可使用上文流程II關於IV製備所述之已知方法來製備。1,4-二酮IV可藉由$NaBH_4$、$LiAlH_4$或DIBAL之作用還原爲諸如V之1,4-二醇。或者，諸如IV之1,4-二酮之對映選擇性還原可藉由上文流程II中關於V製備所述之方法來實現。如關於中間物20D所述，對掌性還原可在苯環上之另一取代基X_{13}具有較低立體選擇性下進行。所得外消旋、對映異構性增濃或內消旋1,4-二醇V可與甲烷磺醯氯或甲烷磺酸酐反應，得到二甲磺酸酯VI。或者，V可藉由上文關於流程II所述之方法轉化爲二-三

氟甲磺酸酯或二甲苯磺酸酯。二甲磺酸酯、二-三氟甲磺酸酯、二甲苯磺酸酯或二鹵化物可與流程II類似地與胺D-NH_2(包括(但不限於)流程II中所述或所提及之彼等胺)反應，得到VII。當式VII中之X_5爲硝基時，在諸如乙醇或THF之溶劑中，在NH_4Cl、HCl或乙酸存在下使用Fe，或利用諸如硼氫化鈉之氫化物還原劑(添加或未添加過渡金屬鹽，諸如$BiCl_3$、$SbCl_3$、$NiCl_2$、Cu_2Cl_2或$CoCl_2$)，硝基可還原爲四胺基產物IX。或者，VII(X_5=硝基)可藉由在適合催化劑(諸如鈀或鉑催化劑或阮尼鎳)存在下氫化而還原爲產物IX。或者，其中X_5=鹵素之化合物VII可與氨(R=H)或帶有適合保護基之胺(R=經取代苄基，諸如4-甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基，或R=烯丙基)反應。所得產物VIII可經適於移除R保護基(諸如$Rh(Ph_3P)_3Cl$之銠催化劑，R=烯丙基；用諸如TFA或HCl之酸處理，R=4-甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基；用Pd催化劑氫解，R=經取代苄基)之試劑處理，得到產物IX。在諸如THF、DMF、二氯甲烷或DMSO之溶劑中，在諸如EDAC/HOBT、PyBOP、HATU、T3P或DEPBT之肽偶合試劑存在下，在添加或未添加諸如N-甲基嗎啉、胡氏鹼、吡啶、2,6-二甲基吡啶或三乙胺之胺鹼的情況下，式IX可與經適當保護之脯胺酸(展示Boc，但Cbz、Troc或Fmoc可經取代)反應，得到呈醯胺產物混合物形式之X。儘管式X描繪反應發生於特定NH_2基團上，但反應可發生於任一NH_2處。可藉由在乙酸(50-100℃)中加熱X來實現轉化爲苯并咪唑化合物XI。或者，XI可藉由使IX與醛反應，接著用氧化劑(諸如$Cu(OAc)_2$或MnO_2)處理來製備(參見Penning等人, Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 6965-6975)。自XI移除Boc保護基(藉由用諸如TFA、HCl或甲酸之酸處理來實現)後，本發明化合物可藉由使用上文關於流程II所述之標準肽偶合試劑及條件使

所得二胺XII與所選酸偶合來製備，得到XIII。流程IV內各式中之 

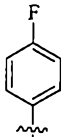
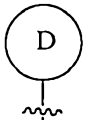
可經 

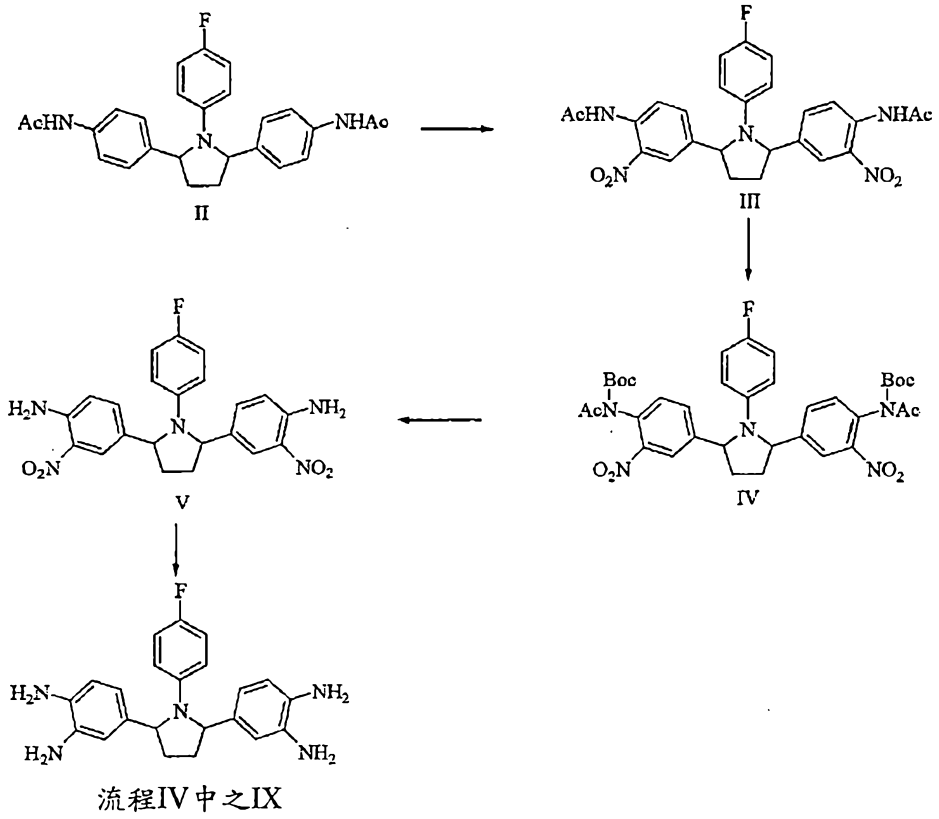
置換，其中D係於上文定義，且該等化合物可容易地根據流程IV中所述之方法來製備。式XIV化合物可自式XII化合物類似地製備。當進行流程IV中之合成方法時，對映異構性增濃二醇V可產生含有不同量之立體異構性順式及反式吡咯啶VII的混合物。立體異構性吡咯啶可根據標準層析技術分離。或者，該等分離可在包括流程XIII及XIV之步驟之合成方法中的稍後階段或在最終步驟後進行。



流程IV

或者，流程IV中之IX可如流程V中所示自式II化合物來製備。來自流程II之化合物VIII可經諸如乙醯氯或乙酸酐之醯化劑處理，得到化合物II(流程V)。化合物II硝化得到III可使用已知方法實現，諸如在諸如硫酸之酸存在下用硝酸或硝酸鉀處理，或用NO_2BF_4處理。可藉由在DMAP存在下用Boc酸酐處理來移除乙醯胺保護基，得到IV，接

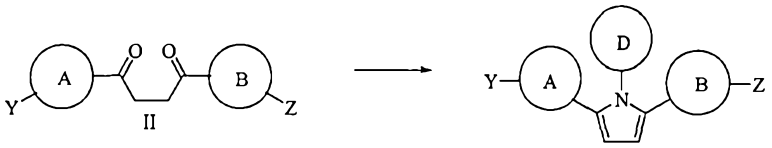
著用氫氧化物(諸如NaOH、KOH或LiOH)處理IV來移除乙醯基且隨後用諸如TFA或HCl之強酸處理來移除Boc保護基，得到V。V中之硝基可使用上文關於流程IV所述之方法還原爲胺基，得到IX。流程V內各式中之  可經  置換，其中D係於上文定義，且該等化合物可容易地根據流程V中所述之方法來製備。



流程V

作爲另一非限制性實例，本發明化合物可以如流程VI中所示之式II化合物爲起始物質來製備，其中A、B、D、Y及Z係如上文所述。式II之1,4-二酮化合物(如流程III中所述製備)可與胺(包括(但不限於)苯胺、3,5-二氟苯胺、3,4-二氟苯胺、4-氟苯胺、3-氟苯胺、4-三氟甲基苯胺、4-氯苯胺、雜芳基胺、烷基胺、環烷基胺、經取代苄基胺或烯丙基胺)在酸催化條件(諸如乙酸、TFA、甲酸或HCl)下反應，得到

本發明化合物。



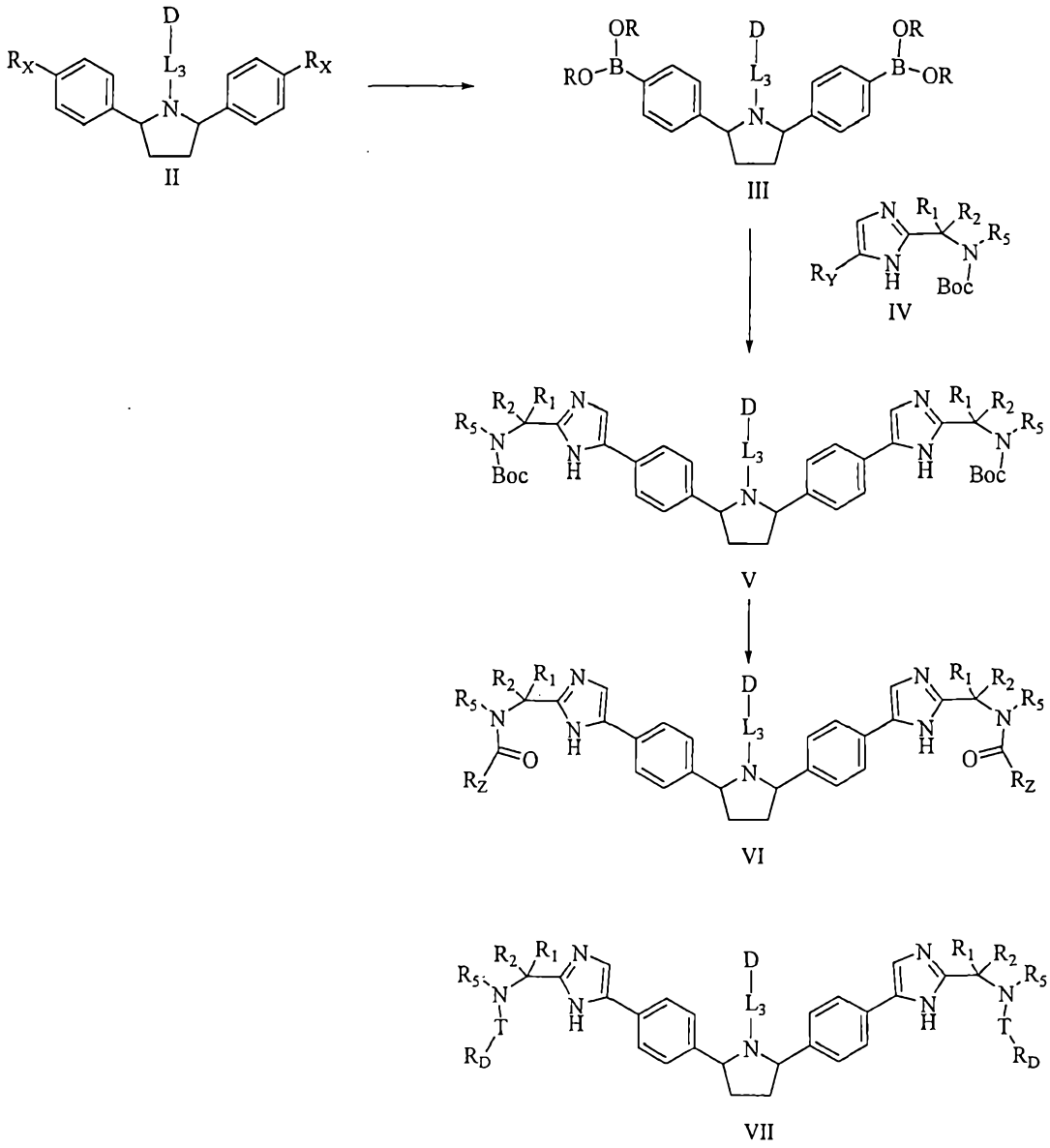
流程VI

作爲另一非限制性實例，本發明化合物可如流程VII中所示自式II化合物來製備。使用與流程II製備VII之化學處理(流程II中)類似的化學處理，式II化合物(其中R_X爲諸如溴、氯或碘之鹵素，或三氟甲磺酸酯或九氟丁磺酸酯)可轉化爲諸如式III之硼酸或酯；例如，藉由以1-(4-溴苯基)乙酮及2-溴-1-(4-溴苯基)乙酮爲起始物質。式II化合物(其中R_X爲諸如溴、氯或碘之鹵素，或三氟甲磺酸酯或九氟丁磺酸酯)可轉化爲諸如式III之硼酸或酯(例如環狀頻哪醇酯)，其中R爲氫、甲基、乙基或環狀頻哪醇酯。舉例而言，在環境溫度至約130℃之範圍內的溫度下，在諸如四氫呋喃、二噁烷或甲苯之溶劑中，在諸如參(二亞苄基丙酮)鈀(0)之催化劑及諸如三-第三丁基膦之配體存在下，式II化合物可藉由用頻哪醇-硼烷處理而轉化爲III之化合物。或者，在約60至約130℃之溫度下，在諸如甲苯、二噁烷、四氫呋喃、二甲基甲醯胺或二甲亞碸之溶劑中，在諸如Combiphos-Pd6(CombiPhos Catalysts, Inc., NJ, USA)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物或乙酸鈀之催化劑存在下，在諸如2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(XPhos)之配體及諸如乙酸鉀之鹼存在下，化合物II可與雙(頻哪醇根基)二硼反應，得到化合物III。或者，式II化合物可與諸如n-BuLi、sec-BuLi或t-BuLi之有機鋰試劑反應，接著與硼酸三甲酯或硼酸三乙酯反應，得到式III化合物。

流程VII中之式III化合物可與式IV化合物(其中R_Y爲鹵素，諸如溴、氯或碘)在鈴木反應(Suzuki reaction)條件下偶合，得到式V化合

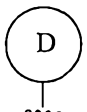
物。該等條件包括例如使用鈀催化劑，諸如參(二亞苄基丙酮)鈀(0)、乙酸鈀、氯化雙(三苯基膦)鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀或二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物；鹼，諸如碳酸鉀、磷酸鉀、第三丁醇鉀、碳酸鈉、碳酸銫或氟化銫；及溶劑，諸如甲苯、乙醇、水或四氫呋喃，或其混合物，在約40℃至約130℃之溫度範圍內加熱。

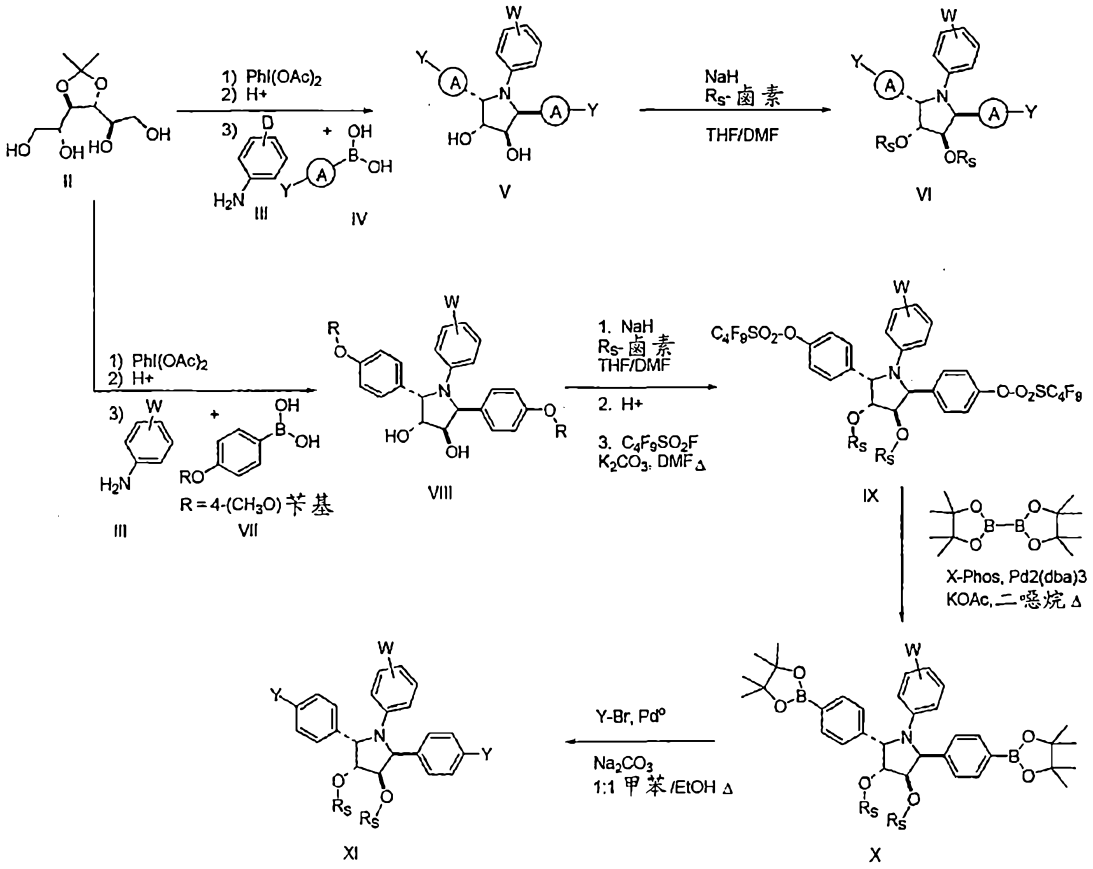
可藉由用諸如TFA、HCl或甲酸之酸處理自V移除Boc保護基。可藉由在諸如THF、DMF、二氯甲烷或DMSO之溶劑中，在添加或未添加諸如*N*-甲基嗎啉、胡氏鹼、吡啶、2,6-二甲基吡啶或三乙胺之胺鹼的情況下，使用諸如EDAC/HOBT、PyBOP、HATU或DEPBT之標準肽偶合試劑，使所得胺基化合物與所選酸偶合來製備諸如VI之某些本發明化合物。各R_Z獨立地爲-L_Y'-M'-R_D(例如-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E)，且D、L_3、R_1、R_2、R_5、L_Y、R_B''、L_S、R_E、L_Y'、M'及R_D係如上文所定義。或者，在移除V中之Boc保護基之後可類似地引入T-R_D之官能基，得到式VII化合物。



流程VII

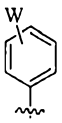
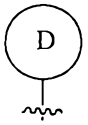
作爲另一非限制性實例，可根據流程VIII，以式II化合物爲起始物質，最初使二醇以氧化方式裂解，接著使縮丙酮化物發生後續酸性水解來製備本發明化合物。此二醛中間物隨後經芳基酮酸酯或芳基酮酸(化合物IV，其中A及Y係如先前所述，或化合物VII)及苯胺III(其中W爲R_M或J，且R_M及J係如上文所定義)處理，分別形成式V或式VIII。可藉由用諸如氫化鈉、丁基鋰或氫化鉀之強鹼使羥基去質子化，接著用R_S-鹵素進行烷基化而使式V衍生。或者，式VIII亦可用強鹼(例如氫化鈉)去質子化且用R_S-鹵素烷基化，接著使酚保護基進行酸性水解。在諸如DMF之極性非質子性溶劑中，在諸如碳酸鉀之中和劑存在

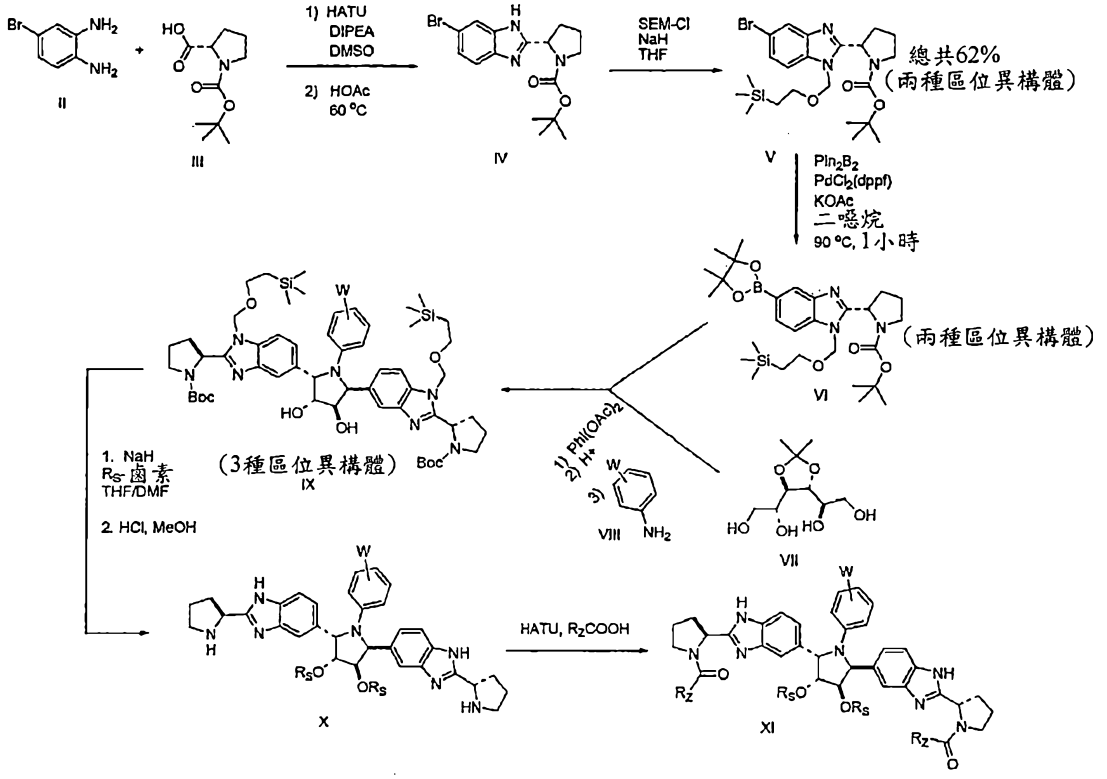
下，用九氟丁基磺醯氟使酚磺醯化，接著加熱，得到式IX化合物。藉由在諸如二噁烷之有機溶劑中，在X-phos及諸如$Pd_2(dba)_3$之鈀催化劑及諸如乙酸鉀之鹼存在下，將式IX與雙(頻哪醇根基)二硼一起加熱來製備式X之硼酸酯。藉由在甲苯與乙醇之混合物中，在諸如$PdCl_2(dppf)$之鈀催化劑存在下，在諸如碳酸鈉之鹼存在下，加熱經適當取代之雜芳基鹵化物而使式X進一步衍生爲最終產物。R_S係如上文所定義。流程VIII內各式中之 可經  置換，其中D係於上文定義，且該等化合物可容易地根據流程VIII中所述之方法來製備。



流程VIII

作爲另一非限制性實例，可根據流程IX以式II及式III之化合物爲起始物質來製備本發明化合物。在諸如二異丙基乙胺之有機鹼存在下，使用諸如氯甲酸異丁酯、DCC、EDAC或HATU之試劑使式III羧

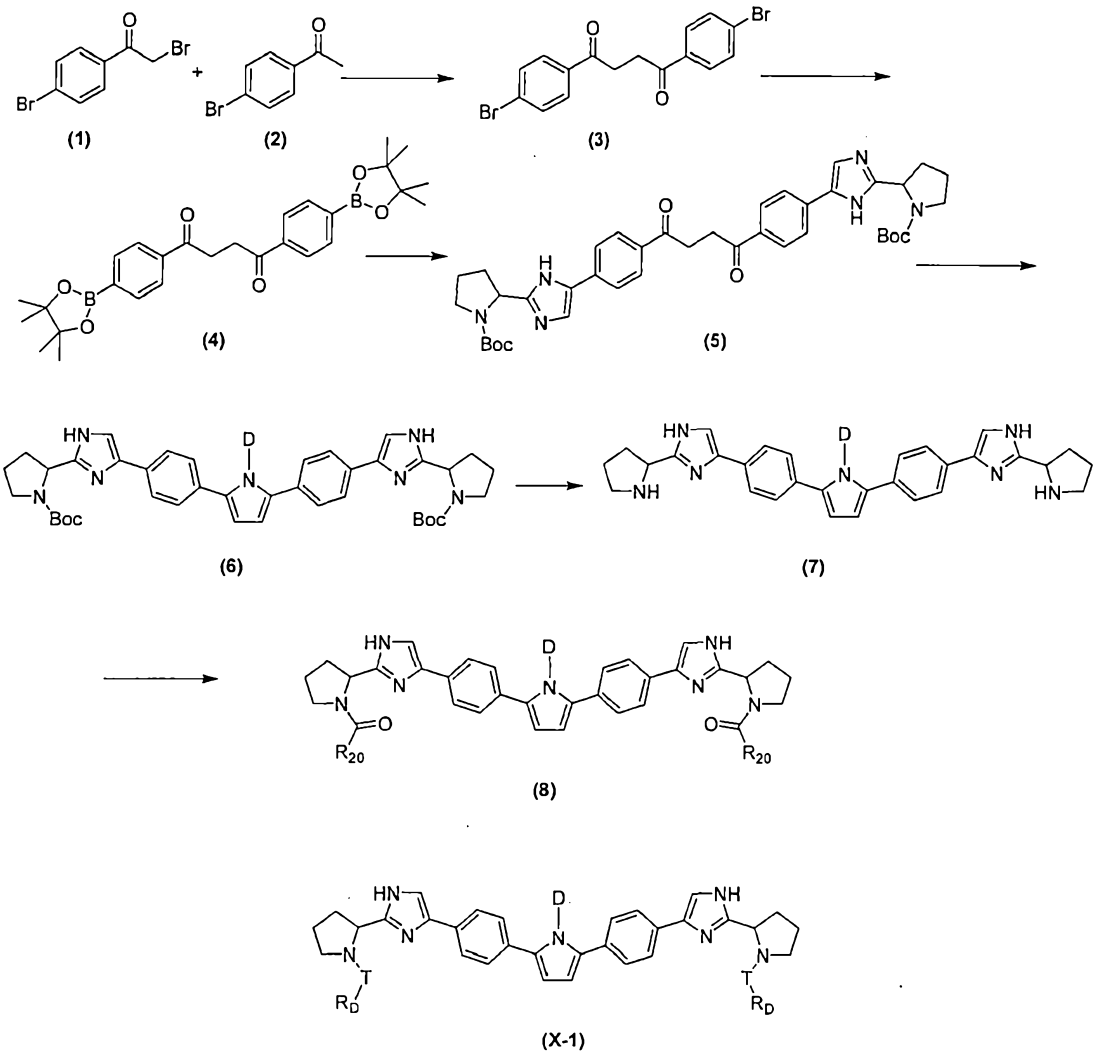
酸活化以進行偶合。一旦活化，即添加式II之二苯胺至反應中，在分離中間物醯胺之情況下，將其於乙酸(較佳在60℃)中加熱，得到式IV化合物。在諸如THF之非質子性溶劑中在鹼存在下，用SEM-Cl處理式IV之苯并咪唑，得到兩種經保護之苯并咪唑區位異構體V。藉由在諸如二噁烷之有機溶劑中，在諸如$PdCl_2$(dppf)之鈀催化劑、X-Phos及諸如乙酸鉀之鹼存在下，藉由將式V與雙(頻哪醇根基)二硼一起加熱來製備硼酸酯VI。加熱得到兩種苯并咪唑區位異構體VI。二醇VII以氧化方式裂解，接著縮丙酮化物進行後續酸性水解。此二醛中間物隨後經芳基硼酸酯VI及苯胺VIII(其中W為R_M或J，且R_M及J係如上文所定義)處理，形成3種式IX之苯并咪唑區位異構體。藉由用諸如氫化鈉、丁基鋰或氫化鉀之強鹼使羥基去質子化，接著用R_S-鹵素進行烷基化，接著較佳藉由在諸如甲醇之醇性溶劑中用諸如鹽酸之無機酸處理使吡咯啶及苯并咪唑保護基進行酸性水解，來製備式X。在諸如二異丙基乙胺之有機鹼存在下，使用諸如氯甲酸異丁酯、DCC、EDAC或HATU之試劑使羧酸R_Z-COOH活化以進行偶合。一旦活化，即添加式X至反應中，分離式XI。流程IX內各式中之  可經  置換，其中D係於上文定義，且該等化合物可容易地根據流程IX中所述之方法來製備。



流程IX

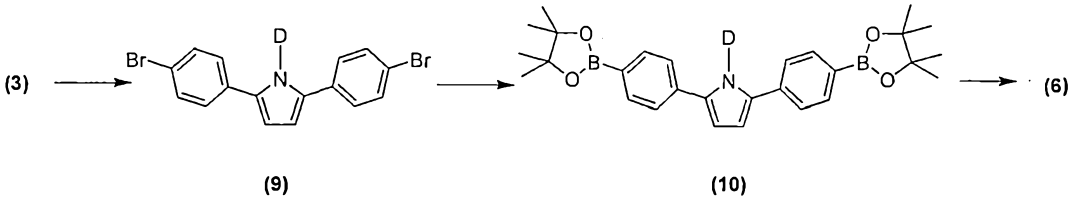
某些具有通式(8)之本發明化合物(其中R_{20}爲-L_S'-M'-L_S''-R_D且D係如上文所述)可根據流程X之方法來製備。使用上文流程II中所述之路易斯酸介導之條件，溴烷基酮(1)可與芳基烷基酮(2)反應，得到二芳基二酮(3)。在諸如DMSO、二甲氧基乙烷或二噁烷之溶劑中，在諸如乙酸鉀之鹼、諸如$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2之催化劑存在下，在加熱至60-100℃的情況下，二酮(3)可藉由與雙(頻哪醇根基)二硼烷反應而轉化爲雙硼酸酯(4)。雙硼酸酯(4)可以類似方式使用流程VII中所述之鈴木條件(Suzuki condition)藉由鈴木反應轉化爲中間物(5)。在與流程VI中所述類似之條件下，中間物(5)可藉由與胺D-NH_2反應而轉化爲(6)。舉例而言，在諸如(但不限於)甲苯之溶劑中，在諸如(但不限於)TFA之酸存在下，且在加熱至110℃之情況下，(5)與D-NH_2反應可得到具有通用結構(6)之中間物。以類似方式使用流程VII中所述之方法，化合物(6)可轉化爲通式(7)之化合物且隨後轉化爲通式(8)之化合物。或者，T-R_D之官能基可類似地引入式(7)化合物中，得到式(X-1)之化合

物。



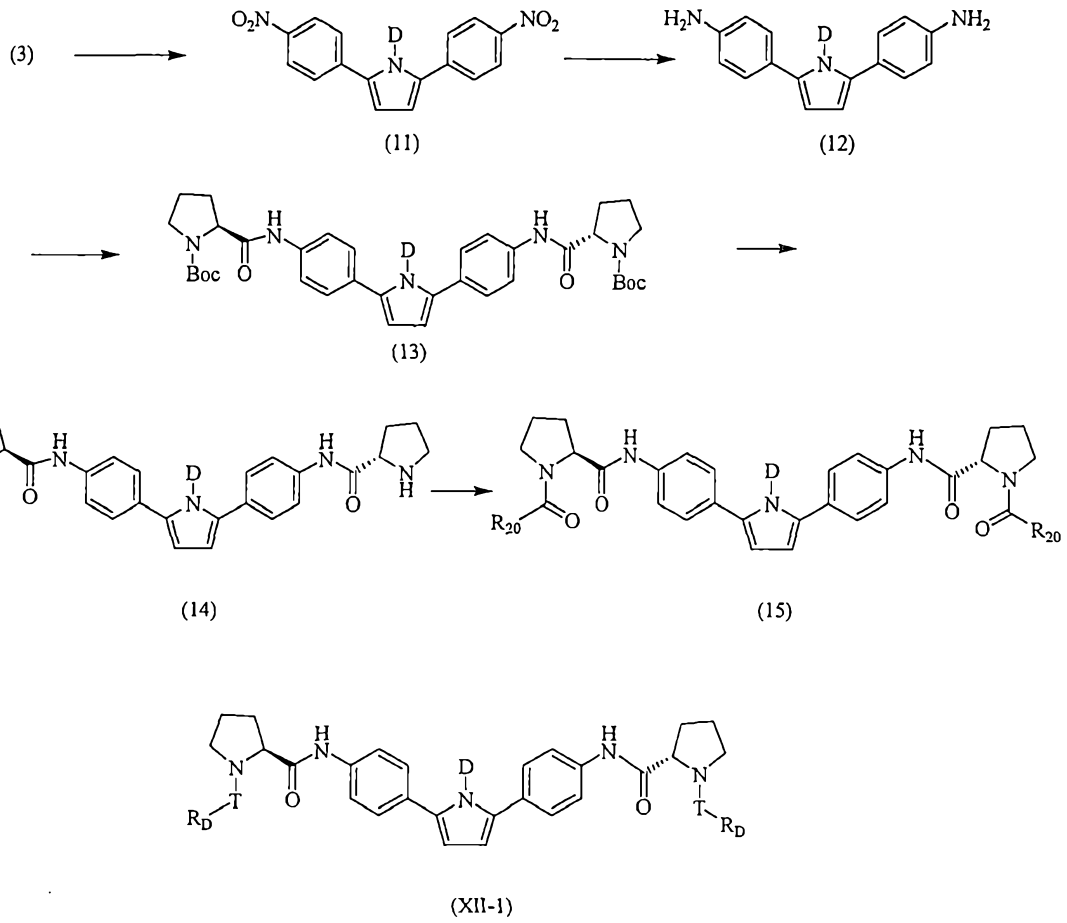
流程X

亦可使用流程XI中所述之途徑來製備中間物(6)。中間物(3)可以類似方式使用流程VI及X中所述之條件與胺D-NH_2反應，得到中間物(9)，其可類似地使用如上文流程X中所述之條件轉化爲(10)；且(10)轉而可使用流程VII中所述之鈴木反應條件轉化爲化合物(6)。



流程XI

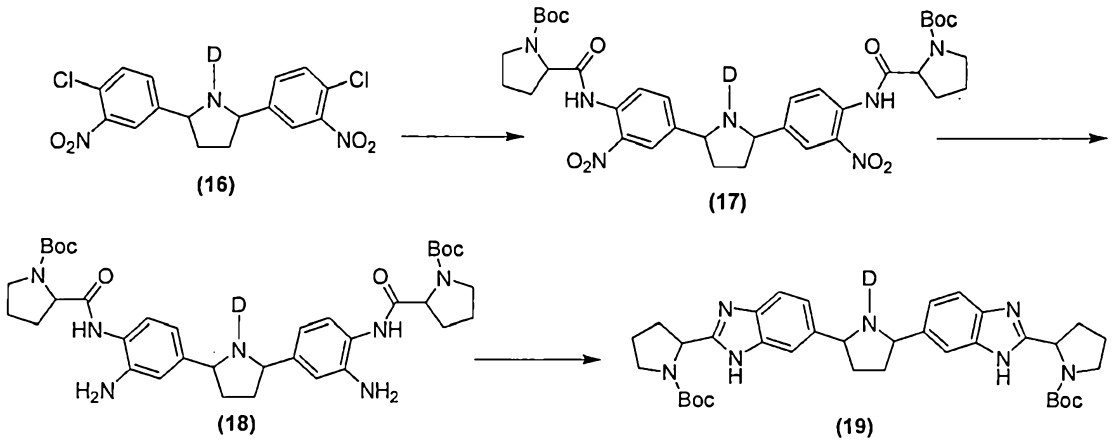
作爲另一非限制性實例，可如流程XII中所示製備具有通式(15)之本發明化合物，其中R_{20}爲-L_S'-M'-L_S''-R_D且D係如上文所述。1,4-二酮化合物(3)可在酸催化條件(諸如乙酸、TFA、甲酸或HCl)下與胺D-NH_2反應，得到化合物(11)。舉例而言，在諸如甲苯之溶劑中，在加熱至約80℃至120℃的情況下，二酮(3)(1當量)可與苯胺(1.2當量)及TFA(2當量)反應，得到化合物(11)。或者，二酮(3)可在於乙酸中加熱至約70℃的情況下與苯胺(約10當量)反應，得到化合物(11)。可根據上文描述反應之胺包括(但不限於)在流程II中描述或提及適於與中間物(5)反應的彼等胺。式(11)化合物可藉由在氯化銨存在下經鐵還原而轉化爲式(12)化合物。舉例而言，在氯化銨(約3當量)存在下在乙醇:THF:水(1:1:0.25)之混合溶劑中在回流下，化合物(11)(1當量)與鐵粉(約6當量)反應可得到化合物(12)。亦可藉由上文流程II中所述之其他方法來實現(11)至(12)之轉化以將VII轉化爲VIII，例如藉由催化氫化。使用流程II中關於VIII轉化爲IX所述之肽偶合條件，例如使用EDAC/HOBt(2當量)及適當的酸在諸如DMF之溶劑中在大約室溫下，可使化合物(12)(1當量)轉化爲化合物(13)。使用上文流程II中關於IX轉化爲X所述之TFA/CH_2Cl_2，可使化合物(13)轉化爲化合物(14)。使用與流程II中將X轉化爲XI之程序類似的程序，諸如將(12)轉化爲(13)之偶合程序，可使化合物(14)轉化爲化合物(15)。或者，T-R_D之官能基可類似地引入式(14)化合物中，得到式(XII-1)之化合物。



(XII-1)

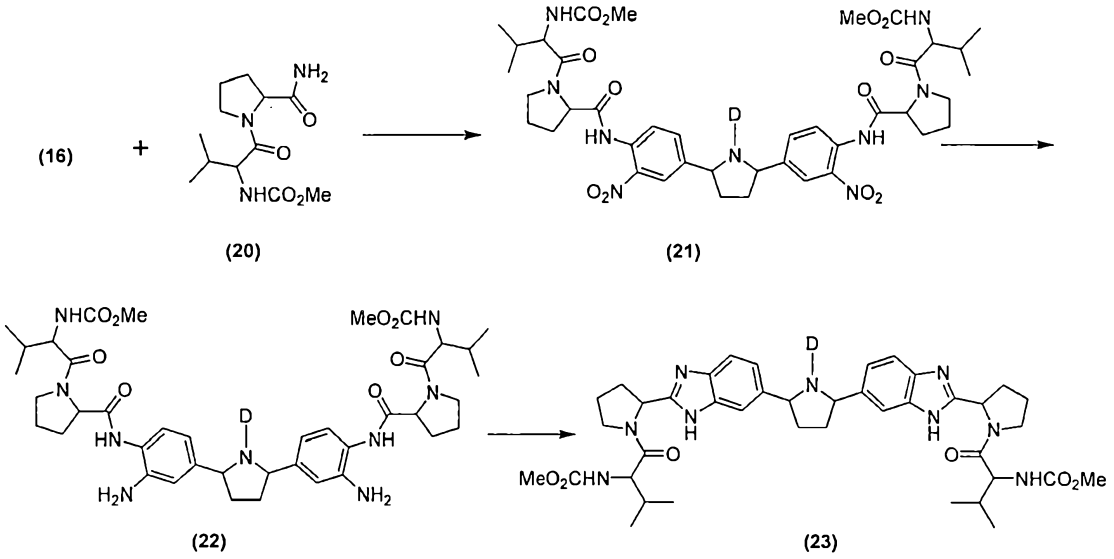
流程XII

可根據流程XIII之方法製備通式(19)之化合物，其中D係如上文所述。通式(16)之化合物可使用布赫瓦爾德反應(Buchwald reaction)利用2-胺甲醯基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯轉化爲通式(17)之化合物。此布赫瓦爾德反應可在鹼(例如碳酸銫)、鈀催化劑(例如參(二亞苄基丙酮)二鈀(0))、膦配體(例如4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃)存在下在諸如二噁烷之溶劑中在加熱至約80-120℃的情況下進行。中間物(17)可以類似方式使用流程IV中一般所述之條件還原爲(18)且環化爲(19)。化合物(19)可如流程IV中所說明進一步反應，得到本發明化合物。上述結構中各苯環可經X_{13}取代，其中X_{13}爲H、鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵基烷氧基。在流程XIII中順式及反式立體異構體吡咯啶之混合物可使用標準層析技術分離成順式及反式異構體。



流程XIII

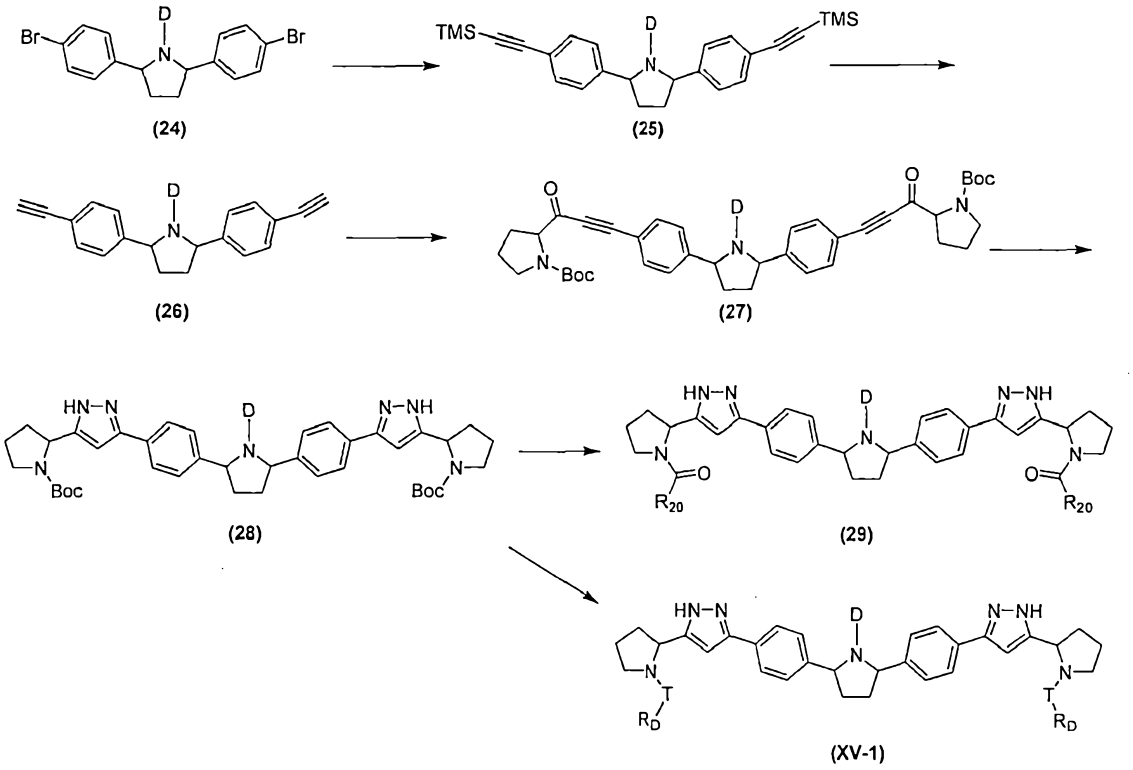
某些具有通式(23)之本發明化合物(其中D係如上文所述)可根據流程XIV之方法製備。化合物(16)可使用如流程XIII中一般所述之布赫瓦爾德反應與化合物(20)反應，得到化合物(21)。化合物(21)可以類似方式使用上述流程中一般所述之條件還原爲化合物(22)且環化爲(23)。



流程XIV

某些具有通式(29)之本發明化合物(其中R_{20}爲-L_S'-M'-L_S''-R_D且D係如上文所述)可根據流程XV之方法製備。式(24)之化合物可藉由與三甲基矽烷基乙炔、鈀催化劑(例如氯化雙(三苯基膦)鈀(II))、銅催化劑(例如碘化銅(I))及鹼(例如三乙胺)(其中胺鹼亦可用作溶劑)反應而

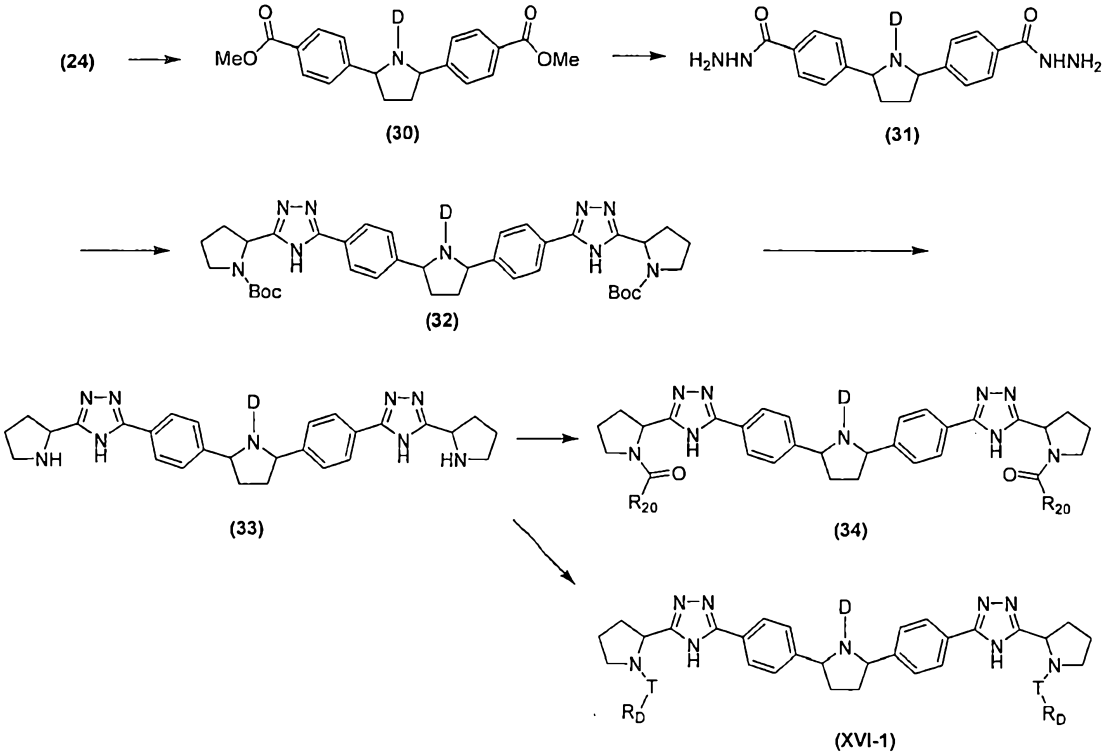
轉化爲式(25)之化合物(薗頭反應(Sonogashira reaction))。化合物(25)可藉由在諸如THF之溶劑中與氟化物源(例如氟化四丁銨)反應而去矽烷化爲化合物(26)。化合物(26)可藉由與正丁基鋰形成(26)之雙陰離子且隨後與韋伯醯胺(Weinreb amide)(例如N-(第三丁氧基羰基)-L-脯胺酸-N'-甲氧基-N'甲基醯胺)反應而轉化爲化合物(27)。此反應可於適當溶劑(諸如THF或二甲氧基乙烷)中進行。化合物(27)可藉由在諸如乙醇之溶劑中與肼反應而轉化爲化合物(28)。化合物(28)可使用上述流程中一般所述之方法轉化爲化合物(29)。或者，T-R_D之官能基可類似地引入式(28)之化合物中，得到式(XV-1)之化合物。



流程XV

某些具有通式(34)之本發明化合物(其中R_{20}爲-L_S'-M'-L_S''-R_D且D係如上文所述)可根據流程XVI之方法製備。化合物(24)可藉由在鈀催化劑(例如$PdCl_2$(dppf))存在下在甲醇溶劑中且在加熱至約100℃的情況下在壓力(約60 psi)下使(24)與CO(氣體)反應而轉化爲化合物(30)。化

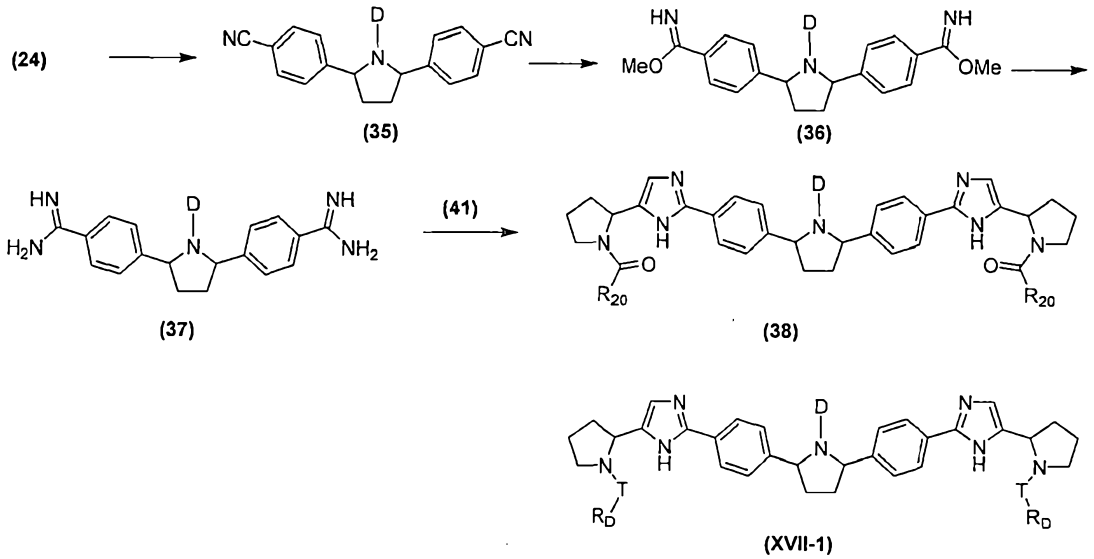
合物(30)可藉由在諸如甲醇之溶劑中在加熱至約60-80℃的情況下與肼反應而轉化爲化合物(31)。化合物(31)可藉由在鹼(例如碳酸鉀)存在下在諸如丁醇之溶劑中且在加熱至約150℃的情況下在微波反應器中照射下與N-Boc-2-氰基-吡咯啶反應而轉化爲化合物(32)。化合物(32)可以類似方式使用上述流程中一般所述之條件脫除保護基以形成化合物(33)且醯化爲化合物(34)。或者，T-R_D之官能基可類似地引入式(33)之化合物中，得到式(XVI-1)之化合物。



流程XVI

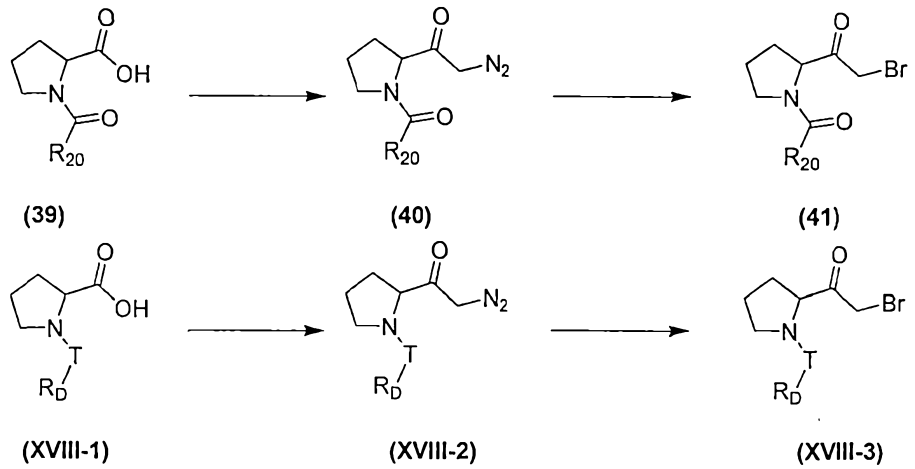
某些具有通式(38)之本發明化合物(其中R_{20}爲-L_S'-M'-L_S''-R_D且D係如上文所述)可根據流程XVII之方法製備。式(24)之化合物可藉由在諸如DMF之溶劑中且在加熱至約160℃的情況下在微波照射下與CuCN反應而轉化爲化合物(35)。化合物(35)可藉由在0℃無水甲醇中在溫至室溫的情況下與HCl(氣體)反應而轉化爲化合物(36)。化合物(36)可藉由在0℃無水甲醇中在溫至室溫的情況下與NH_3(氣體)反應而轉化爲化合物(37)。化合物(37)可藉由在THF中在鹼(例如碳酸鉀)存在

下與(41)反應而轉化爲化合物(38)。或者，T-R_D之官能基可類似地引入式(33)之化合物中，得到式(XVII-1)之化合物。



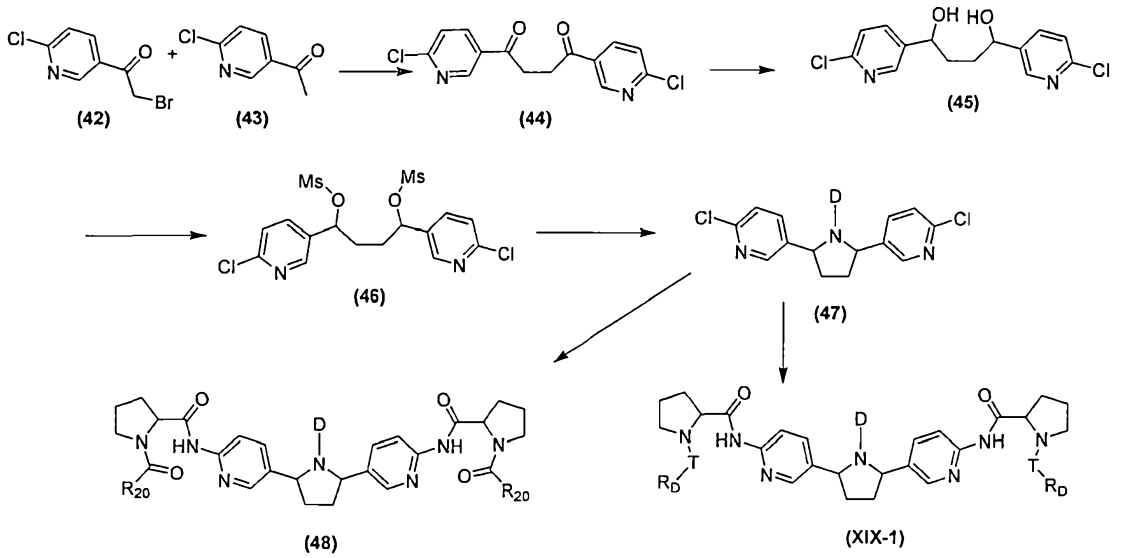
流程XVII

式(41)之化合物(其中R_{20}爲-L_S'-M'-L_S''-R_D)可使用流程XVIII之方法來製備。化合物(39)可藉由依序使(39)在0℃下THF中與氯甲酸異丁酯反應、接著與重氮甲烷反應而轉化爲化合物(40)。化合物(40)可藉由在乙酸中與HBr反應而轉化爲化合物(41)。類似地，式(XVIII-1)之化合物可轉化爲式(XVIII-2)之化合物且隨後轉化爲式(XVIII-3)之化合物，其中T-R_D係如上文所定義。



流程XVIII

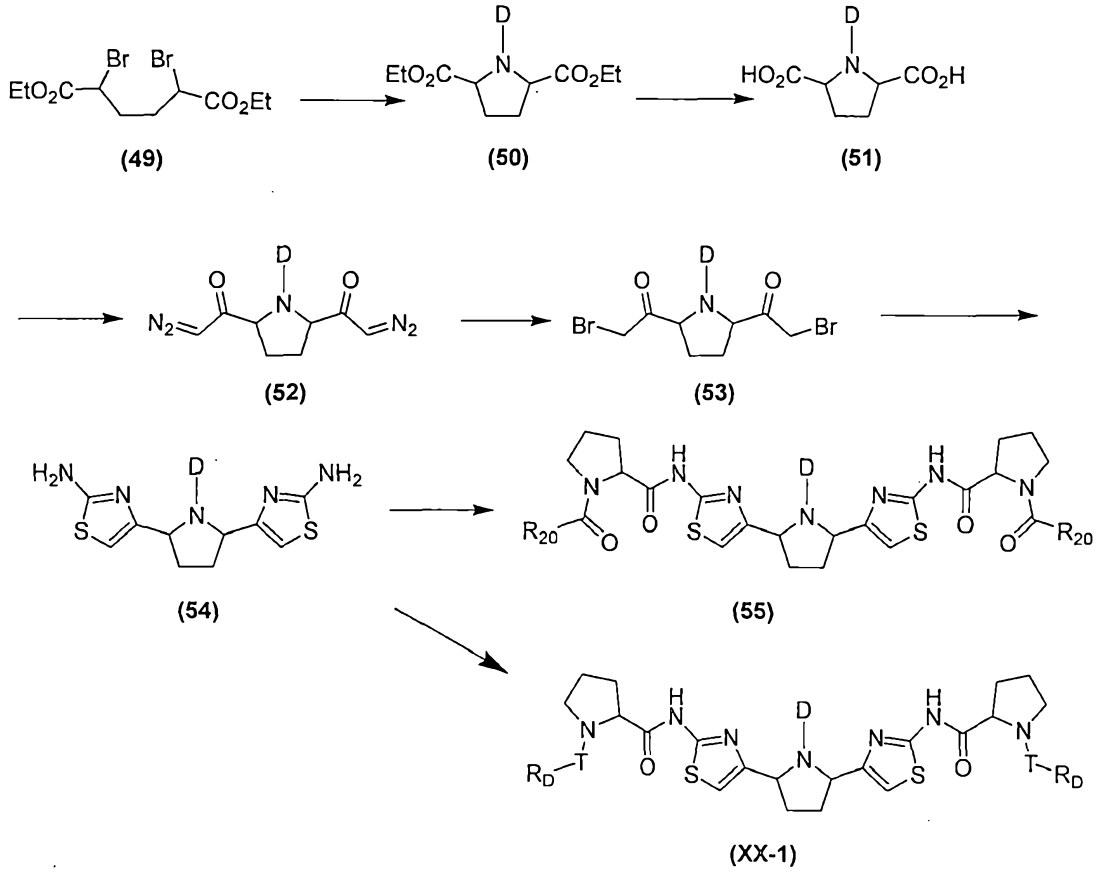
某些具有通式(48)之本發明化合物(其中R_{20}爲-L_S'-M'-L_S''-R_D且D係如上文所述)可根據流程XIX之方法製備。化合物(42)可以類似方式使用上文流程II中所述之路易斯酸介導之條件與化合物(43)反應，得到化合物(44)。化合物(44)可以類似方式使用流程II之條件依序轉化爲二醇(45)、甲磺酸酯(46)及環狀中間物(47)。化合物(47)可藉由在布赫瓦爾德條件(諸如流程XIV中所提及及流程XIII中所述之條件)下與(20)反應而轉化爲化合物(48)。或者，T-R_D(其中T及R_D係如上文所定義)之官能基可類似地引入式(47)之化合物中，得到式(XIX-1)之化合物。



流程XIX

某些具有通式(55)之本發明化合物(其中R_{20}爲-L_S'-M'-L_S''-R_D且D係如上文所述)可根據流程XX之方法製備。內消旋-2,5-二溴己二酸二乙酯(49)可在諸如THF、二噁烷或二甲氧基乙烷之溶劑中在自50℃加熱至100℃的情況下與胺D-NH_2反應，得到化合物(50)。化合物(50)可藉由在醇(例如甲醇、乙醇)與水之溶劑混合物中利用鹼(例如NaOH、KOH)進行鹼性水解而轉化爲(51)。化合物(51)可藉由首先與乙二醯氯反應且接著在0℃下用重氮甲烷處理中間物酸氯化物而轉化爲(52)。

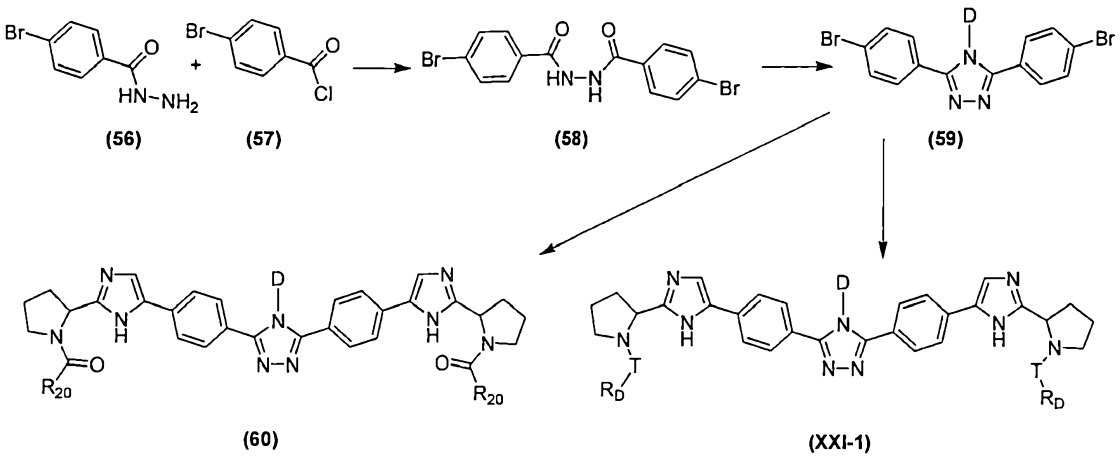
化合物(52)可藉由與HBr水溶液反應而轉化爲(53)。化合物(53)可藉由在乙醇或類似溶劑中與硫脲反應而轉化爲化合物(54)。化合物(54)可以類似方式使用上文流程II中所述之條件而轉化爲化合物(55)。類似地，T-R_D(其中T及R_D係如上文所定義)之官能基可引入式(54)之化合物中，得到式(XX-1)之化合物。



流程XX

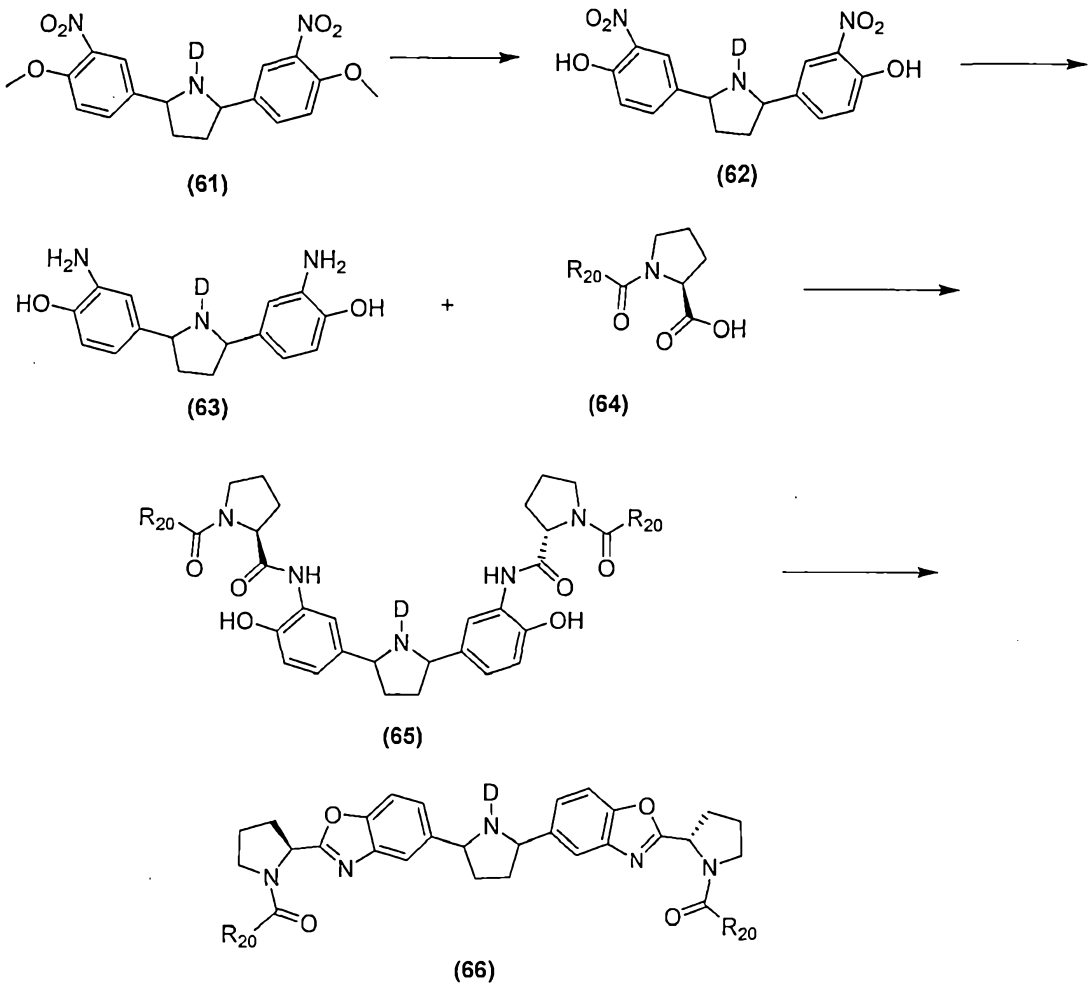
某些具有通式(60)之本發明化合物(其中R_{20}爲-L_S'-M'-L_S''-R_D且D係如上文所述)可根據流程XXI之方法製備。化合物(56)可在吡啶中在加熱至約135℃之情況下與化合物(57)反應形成化合物(58)。藉由使胺D-NH_2與$POCl_3$反應，接著添加(58)且於1,2-二氯苯中在約200℃下加熱，可使化合物(58)轉化爲化合物(59)。化合物(59)可以類似方式使用上文流程VII中所述之條件而轉化爲化合物(60)。類似地，T-R_D(其中T及R_D係如上文所定義)之官能基可引入式(59)之化合物中，得到式

(XXI-1)之化合物。



流程XXI

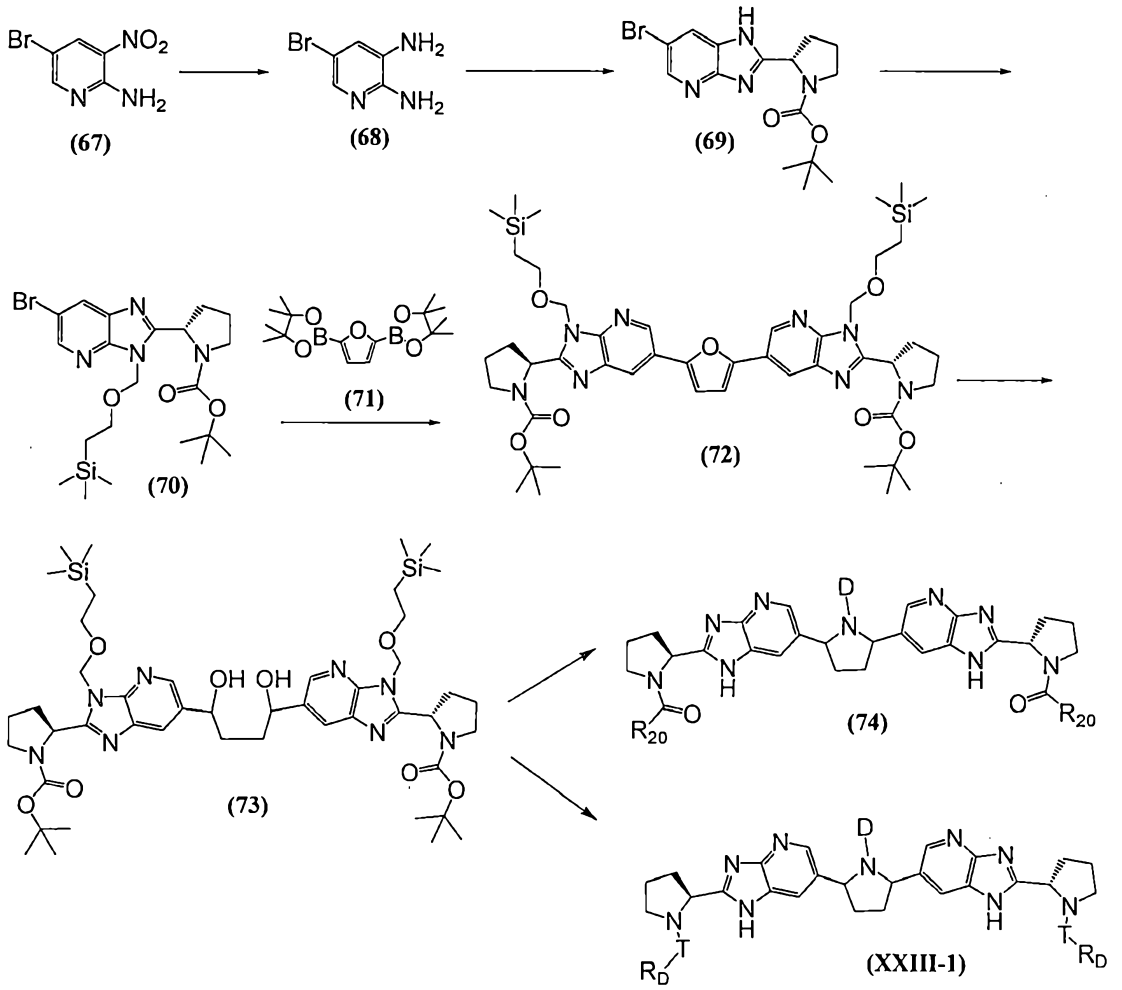
某些具有通式(66)之本發明化合物(其中R_{20}爲-L_S'-M'-L_S''-R_D且D係如上文所述)可根據流程XXII之方法製備。通式(61)之化合物可於二氯甲烷中在0℃下與三溴化硼反應，得到化合物(62)，其可使用氧化鉑(II)經受氫化條件，得到化合物(63)。化合物(63)與脯胺酸衍生物(64)之間的偶合可使用上文所述之標準偶合條件進行，得到化合物(65)，其可藉由在THF中偶氮二甲酸二乙酯及三苯基膦之作用而轉化爲(66)。



流程XXII

某些具有通式(74)之本發明化合物(其中R_{20}爲-L_S'-M'-L_S''-R_D且D係如上文所述)可根據流程XXIII之方法製備。化合物(67)可藉由於乙醇中使用氯化錫(II)還原硝基而轉化爲(68)。化合物(69)可自(68)藉由與Boc-脯胺酸進行肽偶合，接著於乙酸中在80℃下加熱所得醯胺而製得。化合物(69)可於二氯甲烷中與SEM-Cl及二異丙基乙胺反應，得到(70)，其可在100℃下在諸如N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中使用諸如PXPd之鈀催化劑使用諸如氟化銫之鹼與(71)偶合，得到(72)。化合物(72)可藉由在THF與水之混合物中與Selectfluor反應，接著於乙酸乙酯中使用3% Pt/碳氫化且隨後於甲醇中使用硼氫化鈉還原而轉化爲(73)。化合物(73)在-10℃下於二氯甲烷中可與甲烷磺醯氯及三乙胺反應，接著添加胺(H_2N-D)，得到中間物，其可藉由使用於1,4-二噁烷

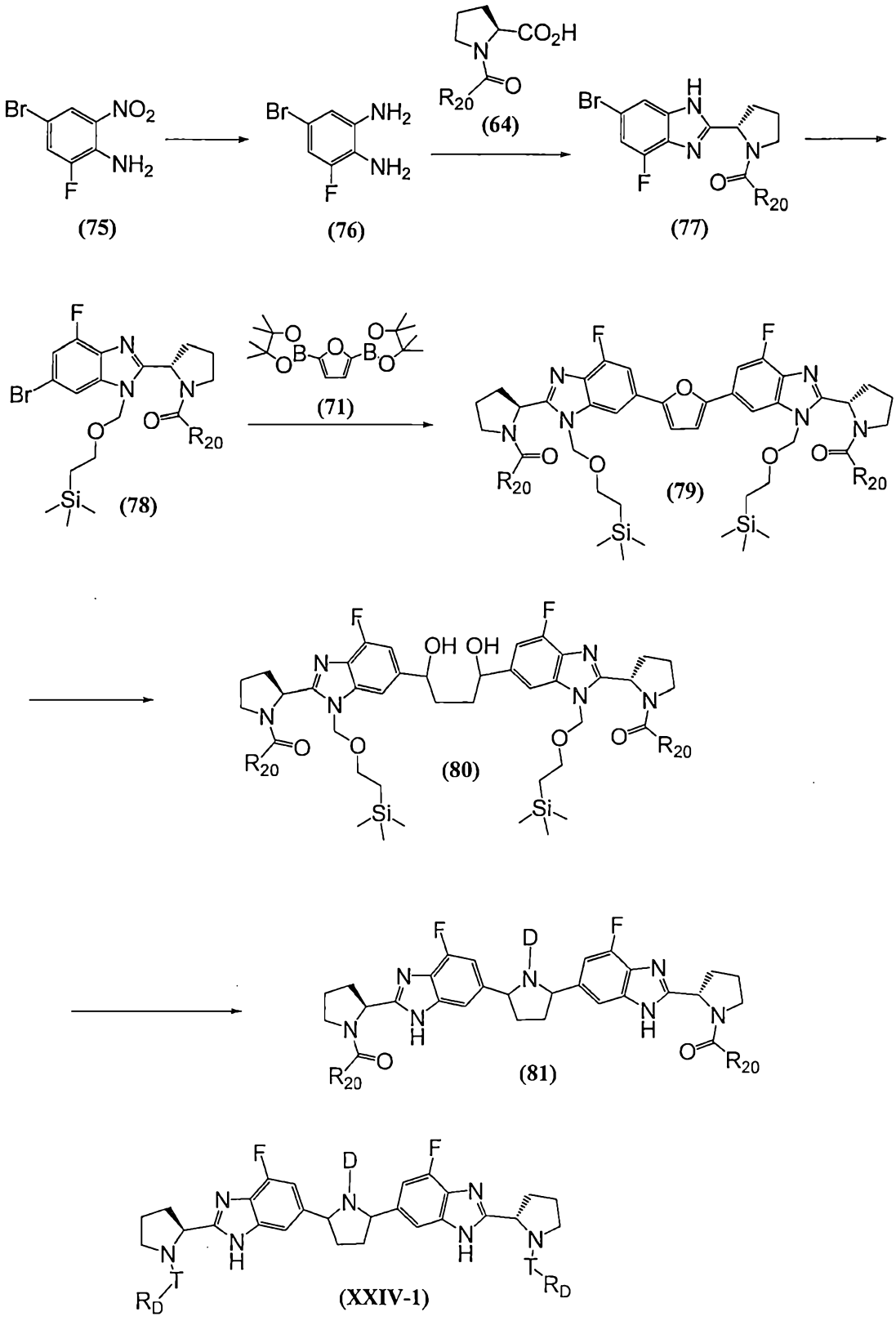
中之4 N HCl脫保護且隨後使用上述肽偶合程序與$R_{20}CO_2H$偶合而轉化爲(74)。類似地，T-R_D(其中T及R_D係如上文所定義)之官能基可引入式(73)之化合物中，得到式(XXIII-1)之化合物。



流程XXIII

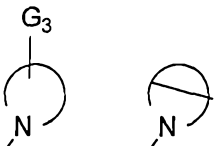
某些具有通式(81)之本發明化合物(其中R_{20}爲-L_S'-M'-L_S''-R_D且D係如上文所述)可根據流程XXIV之方法製備。化合物(75)可於乙醇中使用$SnCl_2$而轉化爲(76)。另外，化合物(75)之苯環可在經氫或氟取代之任何位置處經X_{13}取代，其中X_{13}爲H、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵基烷氧基，且彼等化合物繼續進行後續程序。(76)與(64)使用上述肽偶合程序偶合，得到醯胺，其可於乙酸中在100℃下加熱，得到(77)。化合物(77)可於二氯甲烷中與SEM-Cl及二異丙基乙胺反應，得

到(78)。爲便於說明，展示苯并咪唑上之SEM保護基連接於苯并咪唑之特定氮。SEM基團之實際取代位置可爲任一氮(亦即(78)可爲區位異構體混合物)。在後續化合物(79)至(80)中，SEM基團之位置異構性產生SEM區位異構體之混合物，其可分離或不可分離。實際上，SEM區位異構體可以混合物形式繼續進行。化合物(78)可與如上所述之(71)反應，得到(79)。化合物(79)可藉由在THF與水之混合物中使用Selectfluor，接著於乙酸乙酯中利用Pt/碳氫化且於甲醇中用硼氫化鈉還原或用(*S*)或(*R*) α,α-二苯基-2-吡咯啶甲醇、二乙基苯胺硼烷及三甲基硼烷在對掌性還原條件中還原而轉化爲(80)。化合物(80)可藉由在小於0℃之溫度下用甲烷磺醯氯及三乙胺進行甲磺醯化，接著與一級胺H_2N-D反應且使用於1,4-二噁烷中之4 N HCl脫保護而轉化爲化合物(81)。類似地，在合成程序結束時，T-R_D(其中T及R_D係如上文所定義)之官能基可引入式(77)之化合物中，得到式(XXIV-1)之化合物。



流程XXIV

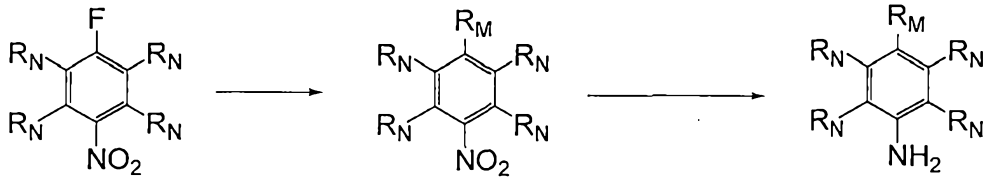
前述流程中之某些胺D-NH_2係由式(84)表示，且可根據流程XXV中所示之通用方法製備，其中R_N係如上文所定義(例如鹵素、烷基、鹵烷基)且R_M爲-$N(R_SR_{S'})$(例如-NEt_2)、雜環基(例如吡咯啶-1-基、哌



啶-1-基、 、 等，其中G_3係如上文所定義， 爲經G_3取

代之含氮雜環，且 爲橋連、雙環含氮雜環)或-OR_S(例如-O-第三丁基、-O-異丙基等)。在諸如DMSO之溶劑中在磷酸氫二鉀存在下視情況在加熱下，氟硝基苯(82)可與適當胺反應，得到中間物(83)，其中R_M爲-$N(R_SR_{S'})$(例如-NEt_2)或雜環基(例如吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、

、 等)。氟硝基苯(82)亦可與鹼金屬醇鹽(例如第三丁醇鉀)反應，得到中間物(83)，其中R_M爲-OR_S(例如-O-第三丁基、-O-異丙基等)。中間物(83)可使用熟知硝基還原條件轉化爲(84)。舉例而言，(83)可使用鈀/碳藉由催化氫化轉化爲(84)。或者，(83)可藉由在THF/甲醇/水溶劑中與鐵/氯化銨反應而轉化爲(84)。用於實現硝基還原之其他條件包括前述流程中所述之條件及熟習此項技術者一般已知之條件。

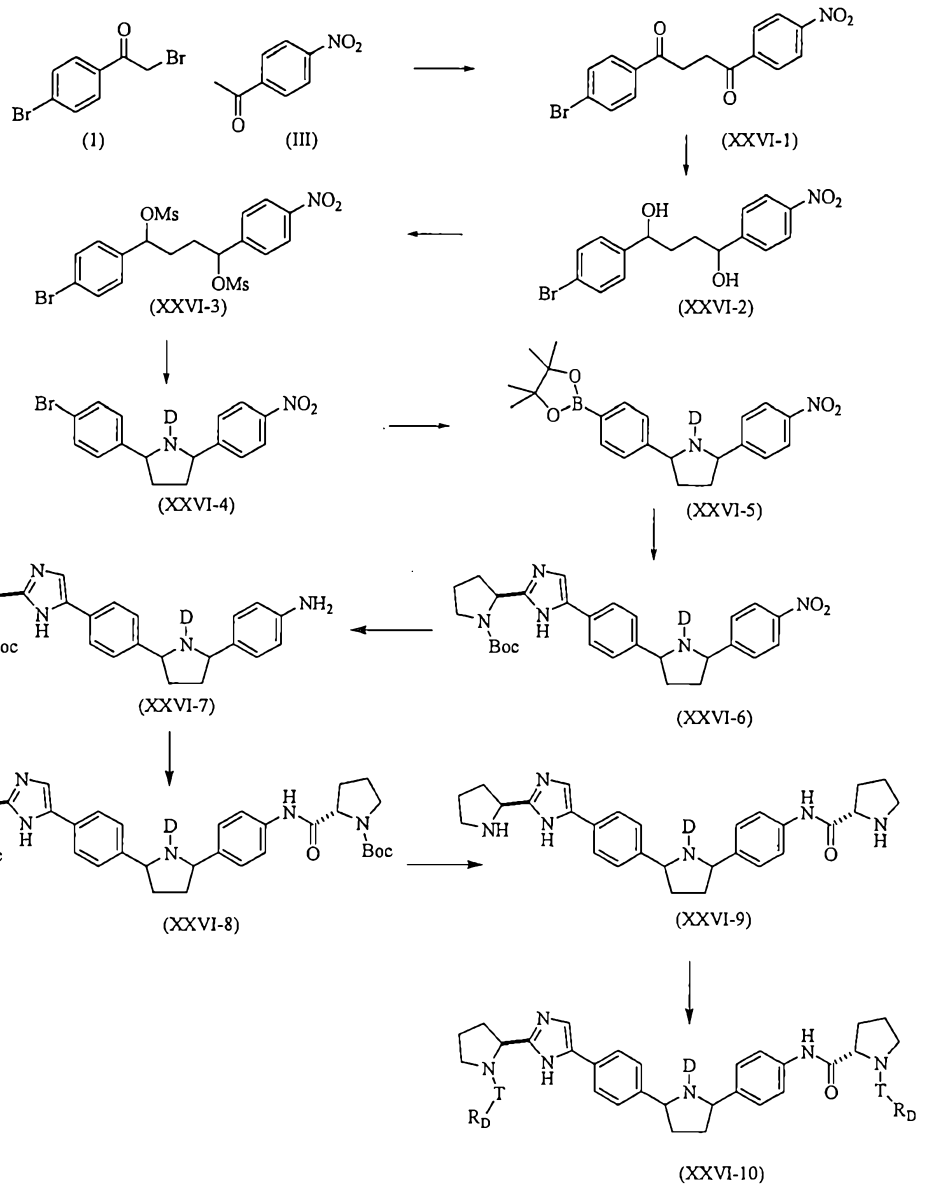


(82) (83) (84)

流程XXV

某些本發明化合物(XXVI-10)可如流程XXVI中一般所示來製備，其中D、T及R_D係如上文所述。使用流程II中一般所述用於製備化合物(IV)之條件，使化合物(1)與化合物(III)反應，可得到二酮化合物(XXVI-1)。化合物(XXVI-1)可使用流程II中關於使(IV)轉化爲(V)之通用條件轉化爲化合物(XXVI-2)。化合物(XXVI-2)可使用流程II中關於

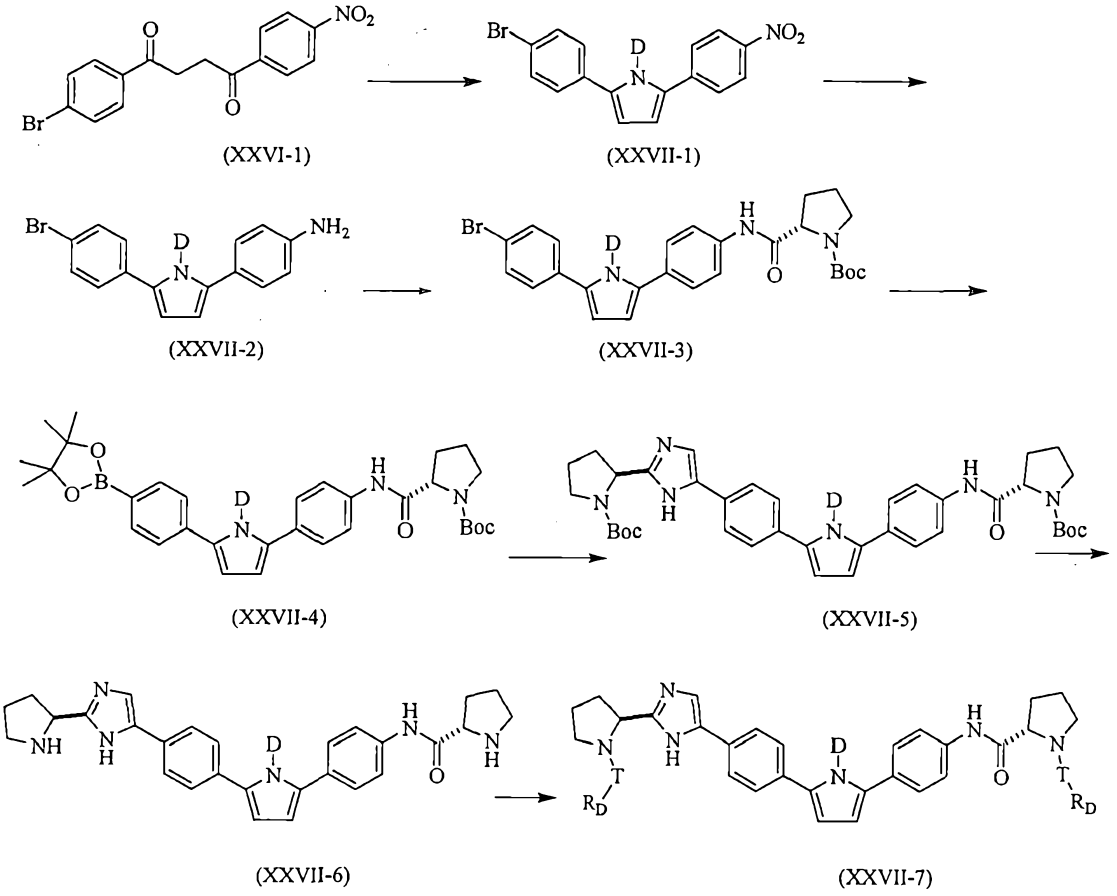
使(V)轉化爲(VI)之通用條件轉化爲化合物(XXVI-3)。化合物(XXVI-3)可使用流程II中關於使(VI)轉化爲(VII)之通用條件轉化爲化合物(XXVI-4)。式(XXVI-4)化合物可使用流程II中關於使(II)轉化爲(III)之通用條件轉化爲化合物(XXVI-5)。化合物(XXVI-5)可使用流程II中關於使(III)轉化爲(IV)之通用條件轉化爲化合物(XXVI-6)。化合物(XXVI-6)可使用流程II中關於使(VII)轉化爲(VIII)之通用條件轉化爲化合物(XXVI-7)。舉例而言，化合物(XXVI-6)(1當量)可在諸如乙醇:THF(1:1)之溶劑中在PtO_2(約0.2當量)存在下經氫氣(1 atm)還原。化合物(XXVI-7)可使用流程II中關於(VIII)轉化爲(IX)一般所述之方法轉化爲化合物(XXVI-8)。舉例而言，在大約室溫下在DMSO中在二異丙基乙胺(3當量)存在下，(XXVI-7)(1當量)與1-(第三丁氧基羰基)吡咯啶-2-羧酸(1.5至3當量)及HATU(約1.6當量)反應可得到化合物(XXVI-8)。化合物(XXVI-8)可使用流程II中關於(IX)轉化爲(X)一般所述之方法轉化爲化合物(XXVI-9)。舉例而言，在大約室溫下在二噁烷中，(XXVI-8)(1當量)與HCl反應可得到化合物(XXVI-9)。化合物(XXVI-9)可藉由使用流程II中關於(X)轉化爲(XI)一般所述之方法與適當酸反應而轉化爲化合物(XXVI-10)。舉例而言，在諸如DMSO之溶劑中，(XXVI-9)(1當量)與2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(約2至3當量)、HATU(約2.5至3.5當量)及二異丙基乙胺(約10當量)反應可得到產物(XXVI-10)。



流程XXVI

某些本發明化合物(XXVII-7)可如流程XXVII中一般所示來製備，其中D、T及R_D係如上文所述。化合物(XXVI-1)可使用流程XII中用於使(3)轉化爲(11)之通用條件而轉化爲化合物(XXVII-1)。化合物(XXVII-1)可藉由使用上文流程II中一般所述之條件還原而轉化爲化合物(XXVII-2)。舉例而言，(XXVII-1)(1當量)可在乙醇:THF:水(1:1:0.25)中在加熱至回流溫度下經鐵粉(約6當量)及氯化銨(約3當量)還原，得到(XXVII-2)。化合物(XXVII-2)可使用上文關於流程II中VIII轉化爲IX、流程XII中(12)轉化爲(13)或流程XXVI中(XXVI-7)轉化爲(XXVI-8)所述之條件轉化爲化合物(XXVII-3)。化合物(XXVII-3)可

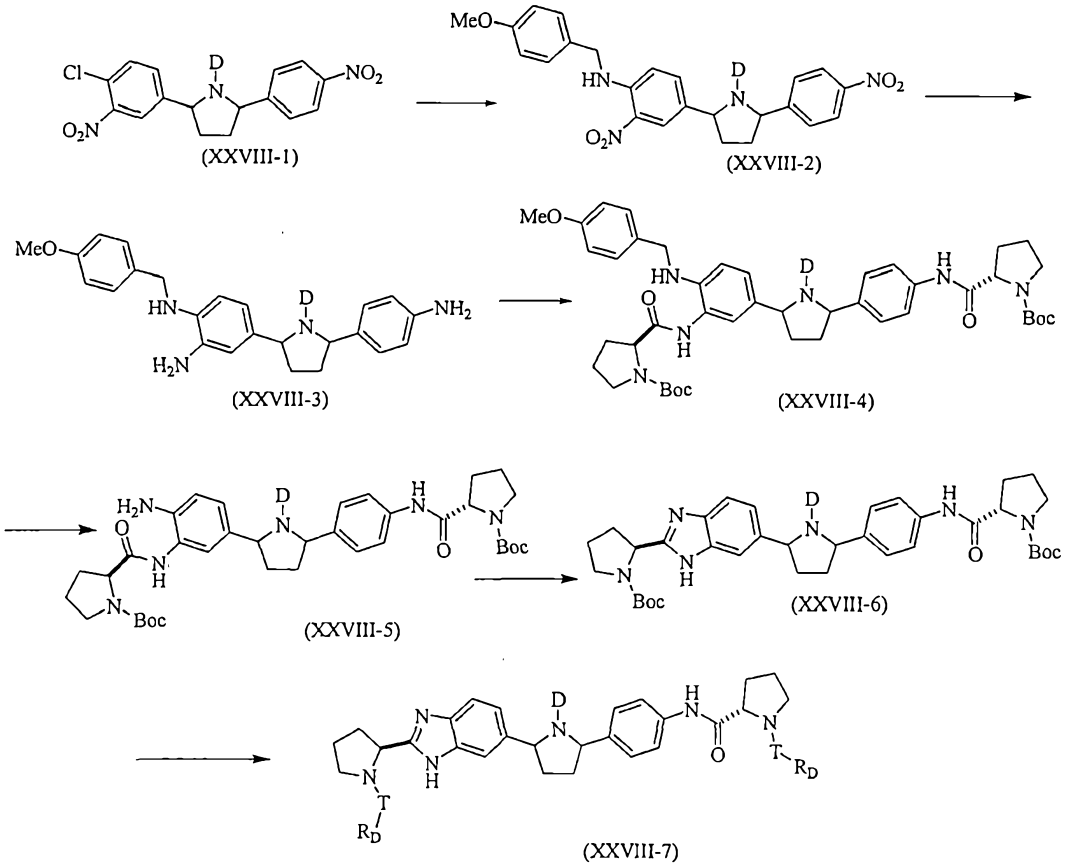
使用流程VII中關於(II)轉化爲(III)且再轉化爲(V)一般所述之方法及條件而依序轉化爲化合物(XXVII-4)及(XXVII-5)。化合物(XXVII-5)可使用上文一般所述之方法及條件(例如使用流程II中使(IX)轉化爲(X)且再轉化爲(XI)之方法)而依序轉化爲化合物(XXVII-6)及(XXVII-7)。



流程XXVII

某些具有通式(XXVIII-7)之本發明化合物(其中D、T及R_D係如上文所述)可根據流程XXVIII之程序製備。化合物(XXVIII-1)可根據上文流程II中製備化合物(VII)、流程XXVI中製備(XXVI-4)及流程IV中製備(VII)所述之方法自2-溴-1-(4-硝基苯基)乙酮、1-(4-氯-3-硝基苯基)乙酮及胺D-NH_2來製備。化合物(XXVIII-1)(1當量)可藉由在加熱至約140-150℃之情況下與純4-甲氧基苄胺(約4-6當量)反應而轉化爲化合物(XXVIII-2)。化合物(XXVIII-2)可藉由根據流程II中製備化合物(VIII)一般所述之條件進行還原而轉化爲化合物(XXVIII-3)。舉例而

言，在氫氣氛圍(1-4 atm)下在諸如乙醇:THF(1:1)之溶劑中，(XXVIII-2)(1當量)與PtO_2(約0.4-0.5當量)反應可得到化合物(XXVIII-3)。化合物(XXVIII-3)可根據流程II中製備化合物(IX)一般所述之條件轉化爲化合物(XXVIII-4)。舉例而言，在室溫下在諸如DMSO之溶劑中，(XXVIII-3)(1當量)與1-(第三丁氧基羰基)吡咯啶-2-羧酸(約2-3當量)、HATU(約2-3當量)及二異丙基乙胺(約3當量)可得到化合物(XXVIII-4)。化合物(XXVIII-4)(1當量)可藉由在室溫下在CH_2Cl_2:水(20:1)之溶劑混合物中與DDQ(約1.2當量)反應而轉化爲化合物(XXVIII-5)。化合物(XXVIII-5)可根據流程IV中製備化合物(XI)所述之通用方法(例如在乙酸中加熱至約60-70℃)而轉化爲化合物(XXVIII-6)。化合物(XXVIII-6)可藉由使用流程IV中製備化合物(XIII)或(XIV)所提及之標準脫保護及偶合方法而進一步轉化爲化合物(XXVIII-7)。

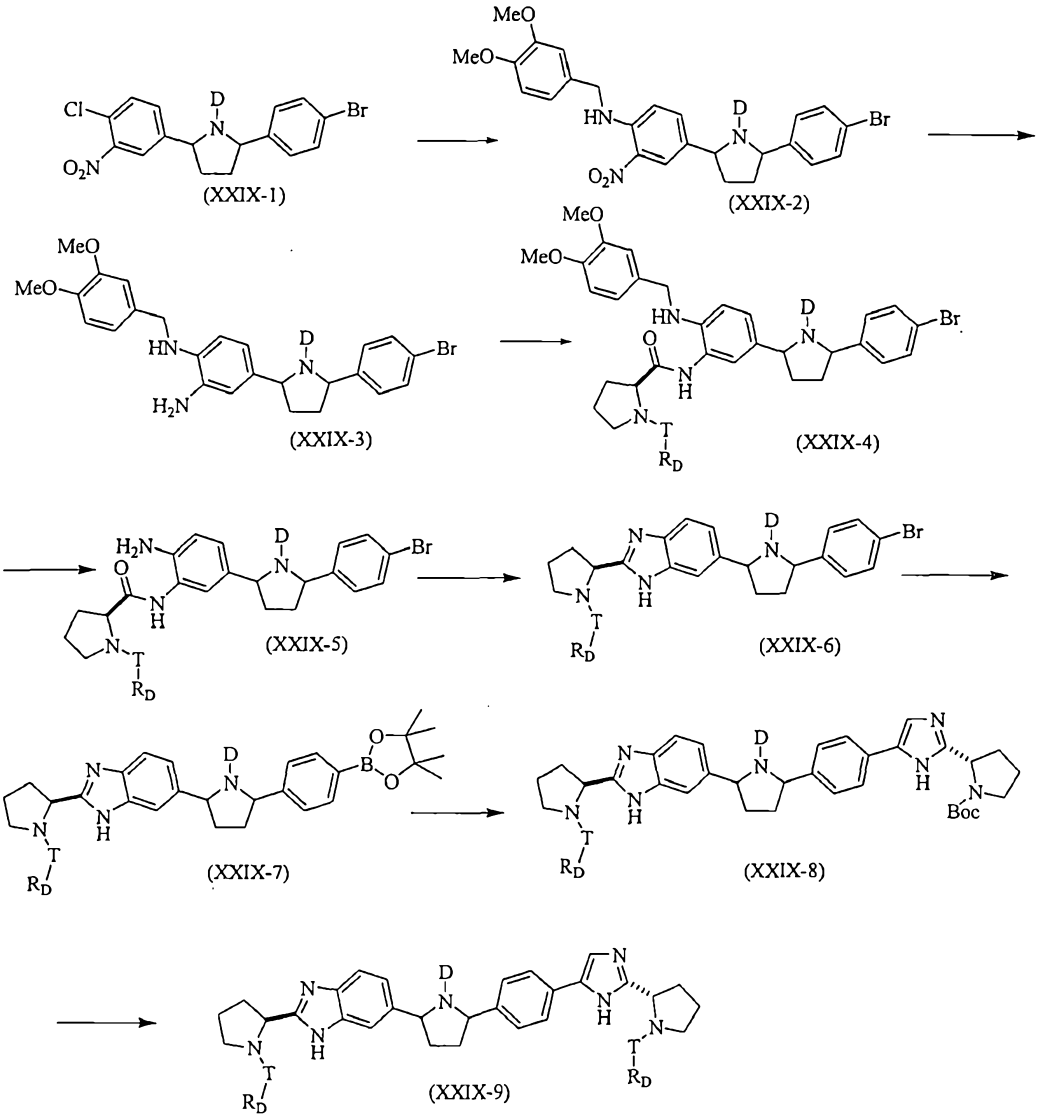


流程XXVIII

某些本發明化合物(XXIX-9)(其中D、T及R_D係如上文所述)可根

據流程XXIX之程序製備。化合物(XXIX-1)可根據上文流程II中製備化合物(VII)、流程XXVI中製備(XXVI-4)及流程IV中製備(VII)所述之方法自2-溴-1-(4-溴苯基)乙酮、1-(4-氯-3-硝基苯基)乙酮及胺D-NH_2製備。化合物(XXIX-1)(1當量)可藉由在加熱至約140-150℃之情況下與純3,4-二甲氧基苄胺(約10當量)反應而轉化爲化合物(XXIX-2)。化合物(XXIX-2)可藉由根據流程II中製備化合物(VIII)一般所述之條件進行還原而轉化爲化合物(XXIX-3)。舉例而言，在氫氣氛圍(例如1 atm)下在諸如乙醇:THF:EtOAc(1:1)之溶劑中，(XXIX-2)(1當量)與PtO_2(約0.1當量)反應可得到化合物(XXIX-3)。化合物(XXIX-3)可根據流程II中製備化合物(IX)一般所述之條件轉化爲化合物(XXIX-4)。舉例而言，在室溫下在諸如DMF之溶劑中，(XXIX-3)(1當量)與經取代脯胺酸(如(*S*)-1-((*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-羧酸)(約1.2-1.5當量)、HOBt(約1.2-1.5當量)、EDAC(約1.2-1.5當量)及*N*-甲基嗎啉(約5-6當量)反應可得到化合物(XXIX-4)。化合物(XXIX-4)可藉由在大約室溫下在諸如二氯甲烷之溶劑中與過量TFA反應而脫保護形成化合物(XXIX-5)。化合物(XXIX-5)可根據流程IV中製備化合物(XI)所述之通用方法(例如在乙酸中加熱至約60-80℃)轉化爲化合物(XXIX-6)。化合物(XXIX-6)可根據流程VII中製備化合物(III)之通用條件轉化爲化合物(XXIX-7)。舉例而言，在諸如甲苯之溶劑中在加熱至80-100℃之情況下(XXIX-6)(1當量)與$PdCl_2$(dppf)(約0.1當量)、乙酸鉀(約3-5當量)及雙(頻哪醇根基)二硼(約3當量)反應可得到化合物(XXIX-7)。化合物(XXIX-7)可根據流程VII中製備化合物(V)之通用條件轉化爲化合物(XXIX-8)。舉例而言，在約80-100℃下在諸如甲苯之溶劑中，化合物(XXIX-7)(1當量)與中間物1D(約2當量)、1M碳酸鈉(約3當量)及$PdCl_2$(dppf)(約0.1當量)之反應可得到化合物(XXIX-8)。化合物(XXIX-8)可藉由使用流程IV中製備化合物(XIV)所提及之標準脫保護

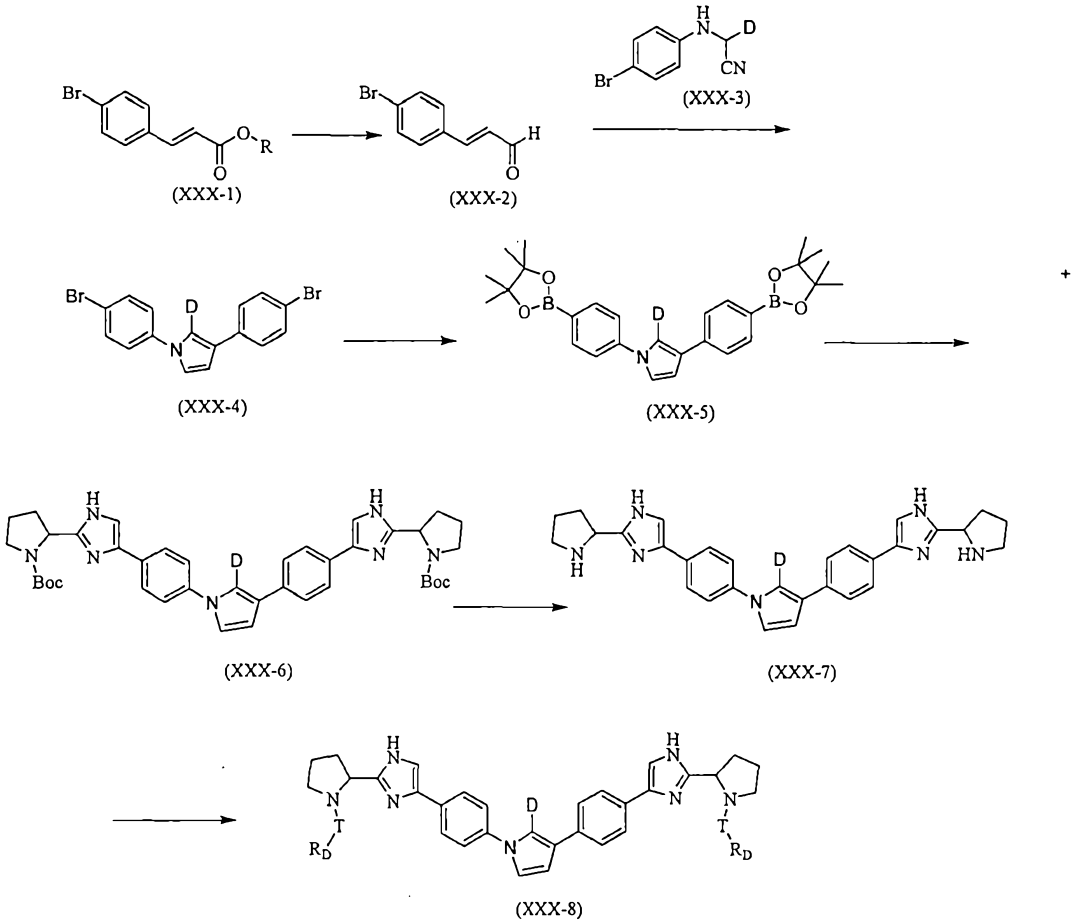
(例如HCl/二噁烷)及偶合方法(例如羧酸、HOBt、EDAC及*N*-甲基嗎啉)進一步轉化爲化合物(XXIX-9)。



流程XXIX

某些本發明化合物(XXX-8)可如流程XXX中所示製備。酯(XXX-1)可在諸如THF、二氯甲烷或乙醚之溶劑中與適合之還原劑(諸如DIBAL-H)反應，得到相應醇，隨後於諸如二氯甲烷、THF或乙醚之溶劑中藉由使用適合之氧化劑(諸如PDC)氧化爲醛(XXX-2)。藉由在諸如乙醇之溶劑中使(XXX-3)(使用史特列卡反應(Strecker reaction)獲自苯胺、醛及KCN)以及醛(XXX-2)與諸如氫氧化鉀之鹼反應可製備式(XXX-4)之吡咯(*Synlett*, **2003**, 第1427-1430頁)。吡咯化合物(XXX-4)

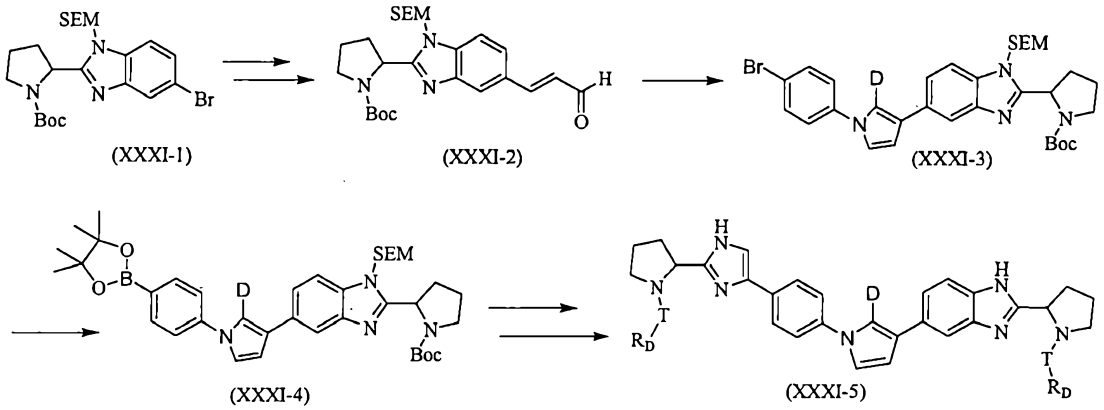
中之溴原子可藉由利用如上文流程VII中所述之鈀催化而轉化爲雙硼烷化合物(XXX-5)。吡咯化合物(XXX-5)可使用鈴木反應條件與溴咪唑(如中間物1D)反應，得到苯基咪唑(XXX-6)。可有效介導鈴木反應之多種反應條件爲熟習此項技術者所熟知。詳言之，製備(XXX-6)之反應可在甲苯與水之混合物中且在加熱至約100℃之情況下利用Pd(dppf)Cl_2催化劑及碳酸鉀進行。可藉由用諸如TFA、HCl或甲酸之酸處理來移除Boc保護基，得到(XXX-7)。某些本發明化合物(XXX-8)(其中T、R_D及D係如上文所述)可藉由使用上述標準肽偶合試劑及條件使(XXX-7)與所選酸偶合來製備。



流程XXX

本發明亦涵蓋流程XXXI-XXXIII以製備本發明化合物。舉例而言，本發明化合物(XXXI-5)可使用流程XXXI中一般概述之步驟順序

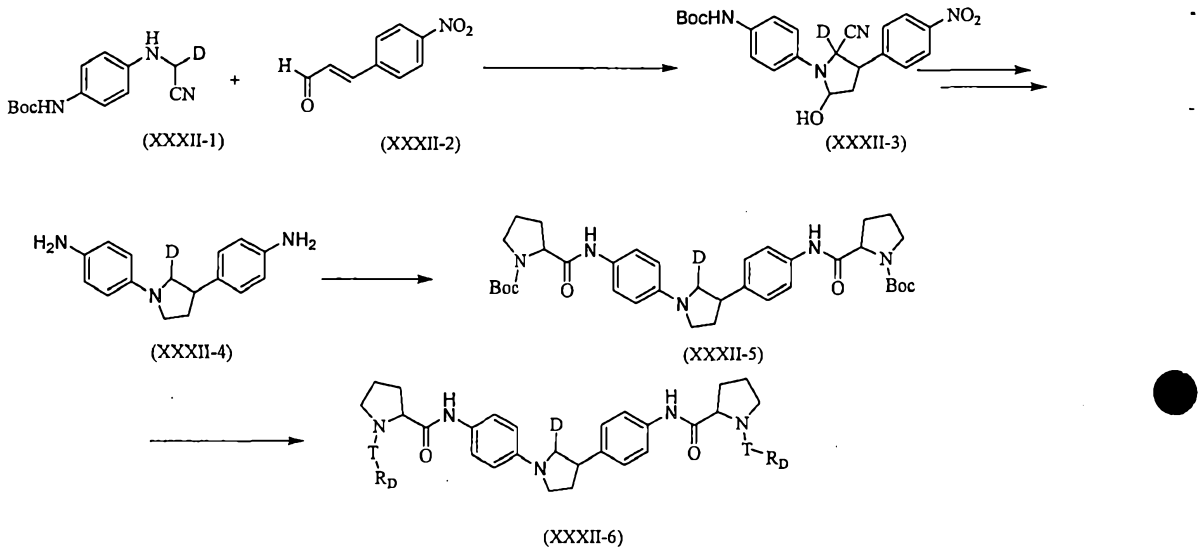
來製備。此順序與流程XXX之順序類似。化合物(XXXI-1)可藉由依序與丙烯酸乙酯進行赫克反應(Heck reaction)且接著還原爲醛(XXXI-2)而轉化爲化合物(XXXI-2)。如(XXXI-2)之醛可以與流程XXX之條件類似的條件與化合物(XXX-3)反應，得到化合物(XXXI-3)。化合物(XXXI-3)轉而可使用上文流程VII中一般所述之條件轉化爲硼酸酯化合物(XXXI-4)。化合物(XXXI-4)可經若干個步驟(包括如前述流程中一般所述之鈴木反應、脫保護及偶合)轉化爲化合物(XXXI-5)。



流程XXXI

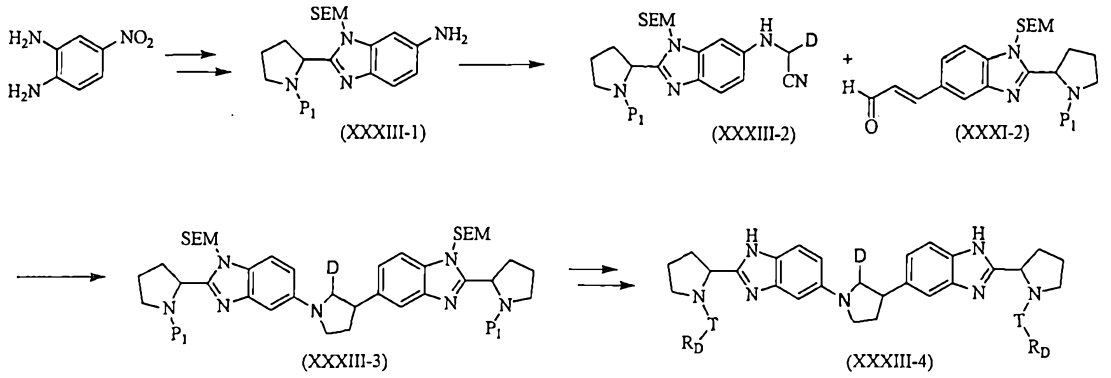
如Meyer等人，*Synthesis*, **2005**, 第945-956頁及Meyer等人，*Synlett*, **2003**, 第1427-1430頁中所述，經取代α-胺基腈可與α,β-不飽和羰基化合物反應，得到經取代羥基-氰基吡咯啶。以類似方式，化合物(XXXII-1)可與α,β-不飽和醛(XXXII-2)反應，得到吡咯啶(XXXII-3)。諸如(XXXII-3)之化合物之羥基及氰基可使用諸如$NaBH_3CN$或$NaBH_3CN$之試劑利用$FeSO_4$還原掉，如*Synthesis*, **2005**, 第945-956頁中所述。諸如(XXXII-3)之化合物之硝基可使用標準條件(諸如用鐵粉及氯化銨催化氫化或還原)還原。典型硝基還原條件在本文他處描述。諸如(XXXII-3)之化合物之Boc基團可使用標準條件(諸如利用TFA/CH_2Cl_2或於二噁烷中之HCl)移除。諸如(XXXII-4)之化合物可在如本文他處所述之標準條件下與適當*N*-保護脯胺酸反應，得到化合物

(XXXII-5)。諸如(XXXII-5)之化合物可如本文中所述經脫除保護基且與所選酸偶合，得到化合物(XXXII-6)，其中T、R_D及D係如本文中所述。



流程XXXII

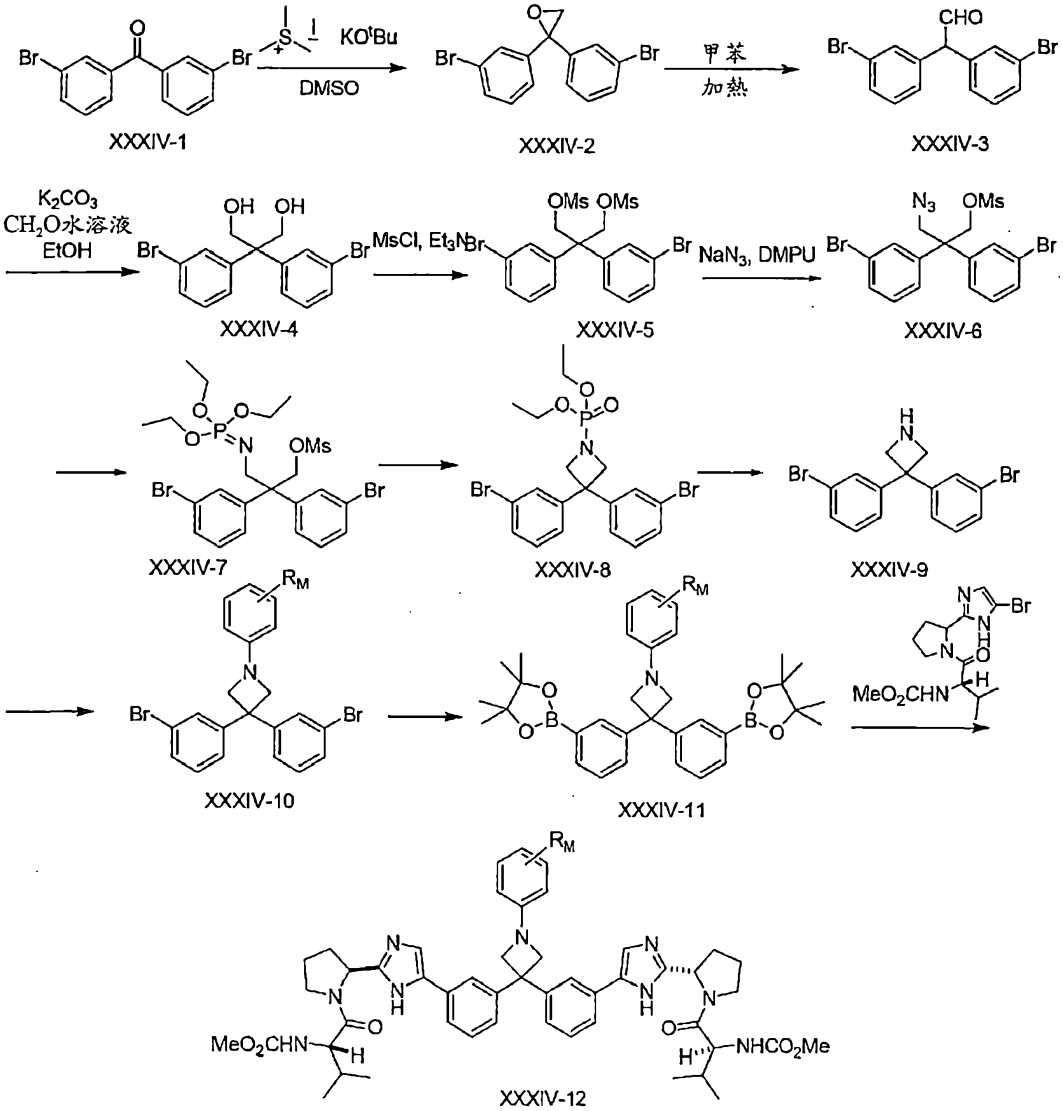
其他本發明化合物可如流程XXXIII中一般所概述來製備。諸如(XXXIII-1)之化合物可自4-硝基-鄰苯二胺，藉由用經保護脯胺酸醯化(參見*Tetrahedron* **2003**, 第2701-2712頁)、環化(參見*Tet. Lett.* **2003**, 5807-5810)、SEM保護及硝基還原來製備。諸如(XXXIII-1)之化合物可藉由以與流程XXX中所提及之方法類似的方法與醛D-CHO及KCN反應而轉化爲史特列卡產物(Strecker product)(XXXIII-2)。諸如(XXXIII-2)之化合物可與諸如(XXXI-2)之化合物縮合，接著還原，得到諸如(XXXIII-3)之化合物(參見例如Meyer等人, *Synthesis*, **2005**, 第945-956頁及Meyer等人, *Synlett*, **2003**, 第1427-1430頁)。諸如(XXXIII-3)之化合物可使用移除Boc及SEM基團之標準條件(參見通用程序23)脫除保護基且所得胺基化合物在習知醯胺鍵形成條件下與適當酸反應，得到化合物(XXXIII-4)，其中T、R_D及D係如本文中所述。



流程XXXIII

某些本發明化合物亦可使用流程XXXIV中一般所示之方法來製備。酮XXXIV-1(參考文獻：US 20090076076；第19頁, [0146])可以兩個步驟同系化爲醛XXXIV-3。在第一步驟中，酮可於二甲亞碸中與二甲基亞甲基銃反應，製得環氧化物XXXIV-2。環氧化物可藉由於甲苯中在約80-110℃之溫度下加熱的情況下用諸如對甲苯磺酸之酸處理而重排爲醛(參考文獻：J. Am. Chem. Soc. (1965) 1353, 1358；J. Org. Chem. (1972) 4075, 4076, 4077；Bioorg. Med. Chem. Lett. (2009) 5684, 5686)。醛XXXIV-3可於乙醇中利用碳酸鉀及甲醛轉化爲二醇XXXIV-4，如J. Am. Chem. Soc, 1951, 73, 第5171頁及US5095153, 實例3a中一般所述。二醇可藉由在0℃至室溫下於二氯甲烷中與過量甲烷磺醯氯及三乙胺反應而轉化爲雙甲磺酸酯XXXIV-5。雙甲磺酸酯可藉由在DMPU中且加熱至約110℃之情況下與疊氮化鈉(約1當量)反應而轉化爲疊氮化物XXXIV-6。疊氮化物可藉由在室溫下在無水甲苯/四氫呋喃中與新鮮蒸餾之亞磷酸三乙酯(約1當量)反應而轉化爲亞胺基磷酸酯XXXIV-7。亞胺基磷酸酯可藉由在鄰二甲苯中加熱至約150℃而轉化爲氮雜環丁烷-膦酸酯XXXIV-8。氮雜環丁烷-膦酸酯可藉由在室溫下於二氯甲烷中與三氟乙酸反應而轉化爲氮雜環丁烷XXXIV-9。氮雜環丁烷可使用布赫瓦爾德反應與適當芳基鹵化物(例如碘化物)反應，產生N-芳基氮雜環丁烷XXXIV-10。適當條件包括在諸如二噁烷之溶劑中加熱至80-100℃的情況下，視情況在微波照射

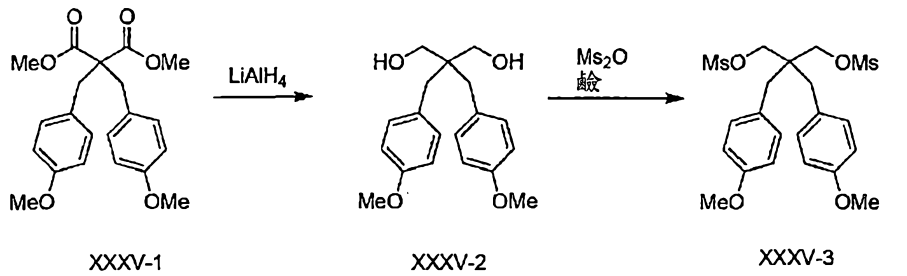
下，與芳基碘化物(約2當量)、$Pd_2(dba)_3$(約0.025當量)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(Xantphos；約0.1當量)及第三丁醇鈉(約1.2當量)反應。雙溴化物可藉由在諸如DME、二噁烷或DMSO之溶劑中在加熱至約85℃之情況下與雙(頻哪醇根基)二硼烷、乙酸鉀及$PdCl_2(dppf)$反應而轉化爲雙硼酸酯XXXIV-11。雙硼酸酯可藉由與適當鹵化物反應(亦即鈴木反應)而轉化爲本發明化合物XXXIV-12，諸如(S)-1-((S)-2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸甲酯。



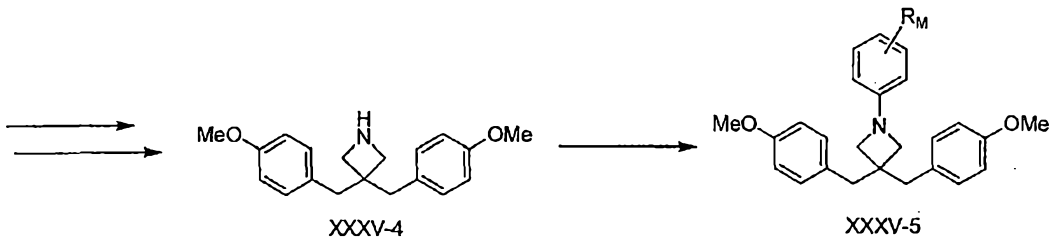
流程XXXIV

某些本發明化合物亦可使用流程XXXV中一般所示之方法來製

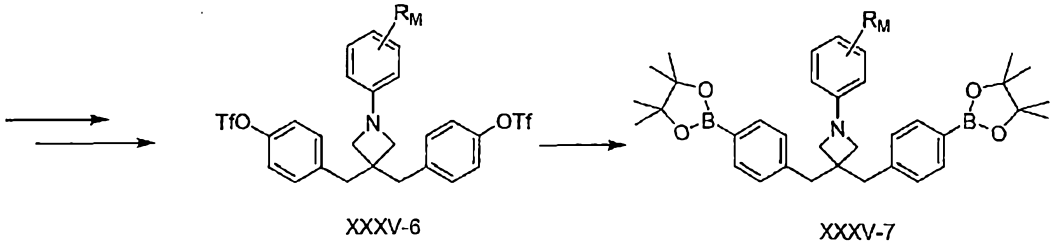
備。諸如XXXV-1之化合物可使用已知方法藉由丙二酸酯與苄基鹵化物之烷基化來製備。化合物XXXV-1可藉由經氫化鋰鋁還原而轉化爲化合物XXXV-2。化合物XXXV-2可藉由與Ms_2O及諸如二異丙基乙胺之鹼反應而轉化爲化合物XXXV-3。化合物XXXV-3可使用與將XXXIV-5轉化爲XXXIV-9之方法(參見流程XXXIV)類似的方法轉化爲化合物XXXV-4。類似地，化合物XXXV-4可使用與流程XXXIV類似之布赫瓦爾德反應轉化爲化合物XXXV-5。化合物XXXV-5轉而可藉由去甲基化(例如用BBr_3)且與Tf_2O形成三氟甲磺酸酯而轉化爲XXXV-6。化合物XXXV-6可藉由與XXXIV-10轉化爲XXXIV-11類似之方法轉化爲化合物XXXV-7。最終，化合物XXXV-7可使用流程XXXIV之鈴木偶合轉化爲化合物XXXV-8。



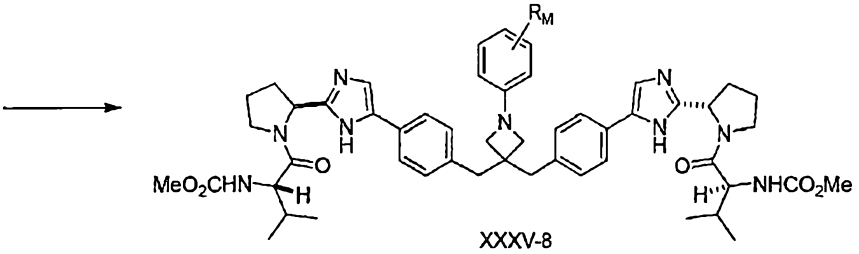
XXXV-1　　XXXV-2　　XXXV-3



XXXV-4　　XXXV-5



XXXV-6　　XXXV-7



XXXV-8

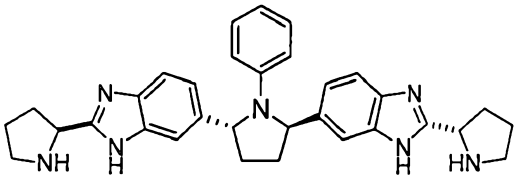
在前述流程(流程I-XXXV)中，展示其中芳環(例如苯基)經特定區位化學(例如對位)之基團取代的化合物。在前述流程中具有對位取代之起始物質或中間物提供具有對位取代之最終產物。熟習此項技術者應瞭解，在前述流程中具有不同區位化學(例如間位)之起始物質或中間物之取代將提供具有不同區位化學之最終產物。舉例而言，在前述流程中經對位取代之起始物質或中間物經間位取代之起始物質或中間物置換將產生間位取代產物。

若本文中所述之部分(例如-NH_2或-OH)不與合成方法相容，則該部分可經對於該方法中所用之反應條件穩定的適合保護基保護。可在反應程序中之適合點移除保護基以提供所需中間物或目標化合物。此項技術中熟知適用於對部分進行保護或脫保護之保護基及方法，其實例可見於Greene及Wuts, 同上中。各個別步驟之最佳反應條件及反應時間可視所用特定反應物及所用反應物中存在之取代基而變化。一般技術者可基於本發明容易地選擇溶劑、溫度及其他反應條件。

如熟習此項技術者所瞭解，其他本發明化合物可類似地根據上述流程以及以下中間物、通用程序及實例中所述之程序來製備。應瞭解，上述實施例及流程及以下中間物、通用程序及實例係作爲說明、而非限制目的給出。熟習此項技術者根據本說明書將顯而易知本發明範疇內之各種變化及修改。

下文實例化合物係使用ACD Name第12版(ACD Name v12)命名。除非另外指出係使用ACD Name第12版命名，否則其他化合物係使用ChemDraw第9.0版(v9)命名。兩種命名程式均可提供化學名稱，其取決於關於命名所選之互變異構結構。結構可以任何化學不同互變異構體形式顯示或命名。

舉例而言，互變異構結構：

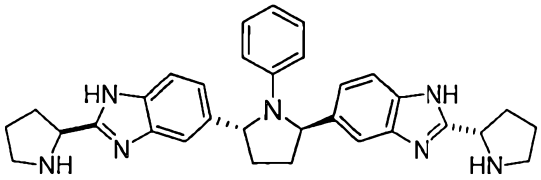


經提供以下名稱：

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-苯基吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)(Chemdraw第9版)；

6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-苯基吡咯啶-2,5-二基]雙{2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)。

互變異構結構：

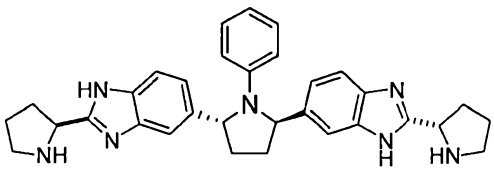


經提供以下名稱：

(*S*)-5,5'-((2*R*,5*R*)-1-苯基吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)(Chemdraw第9版)；

5,5'-[(2*R*,5*R*)-1-苯基吡咯啶-2,5-二基]雙{2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)。

互變異構結構：



經提供以下名稱：

(*S*)-5,5'-((2*R*,5*R*)-1-苯基吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)(Chemdraw第9版)；

5-[(2*R*,5*R*)-1-苯基-5-{2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑(ACD Name第12版)。

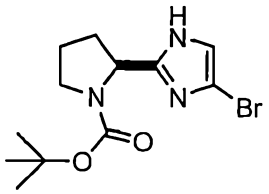
下文實例中之某些化合物可使用逆相HPLC純化。純化可使用

C18或C8逆相管柱進行。可使用以下梯度溶離化合物：約10-100%乙腈，於0.1% TFA水溶液中；約60-100%甲醇，於10 mM乙酸銨水溶液中；或約10-95%甲醇，於10 mM乙酸銨水溶液中。對於以TFA進行之純化，因此獲得之產物可呈三氟乙酸鹽形式。在中和、萃取及分離後，化合物可表徵爲三氟乙酸鹽形式或游離鹼形式。

下文實例中之某些化合物可使用正相矽膠層析(包括傳統急驟層析)或自動純化系統(例如Isco Combi-Flash, Analogix Intelliflash)使用預填充矽膠管柱(55或35 μm矽膠，Isco金管柱)純化。化合物亦可藉由製備型TLC純化。

矽膠層析之典型溶劑包括：已烷中之乙酸乙酯、已烷中之乙醚、已烷中之THF、二氯甲烷中之乙酸乙酯、二氯甲烷中之甲醇、含NH_4OH之二氯甲烷中之甲醇、已烷中之丙酮，及已烷中之二氯甲烷。

中間物之合成



中間物1

(*S*)-2-(4-溴-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

中間物1A

(*S*)-2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

向用氮氣淨化之經烘乾之500 mL三頸燒瓶中添加乙二醯氯(5.32 mL，60.8 mmol)及無水二氯甲烷(125 mL)，且將溶液冷卻至-78℃。自恆壓加料漏斗經20分鐘時期逐滴添加無水DMSO(7.30 mL，103 mmol)於無水二氯甲烷(25 mL)中之溶液。自恆壓加料漏斗經20分鐘時

期逐滴添加(*S*)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(9.41 g，46.8 mmol)於無水二氯甲烷(50 mL)中之溶液，隨後在-78℃下攪拌反應混合物30分鐘。經5分鐘時期經由注射器逐滴添加三乙胺(32.6 mL，234 mmol)且在冰-水浴中攪拌濃稠白色混合物30分鐘。用10%(w/v)檸檬酸水溶液(30 mL)淬滅反應。使混合物在分液漏斗中分配於Et_2O(550 mL)與10%(w/v)檸檬酸水溶液之間。分離各層，且用水及鹽水洗滌有機相。有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到黃色油狀物(9.4 g)，其直接用於下一反應中。

中間物1B

(*S*)-2-(1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

將來自中間物1A之產物(20 g，100 mmol)溶解於甲醇(50.2 mL)中且添加氫氧化銨(50.2 mL)。經10分鐘向此溶液中逐滴添加乙二醛(40%水溶液；24.08 mL，211 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。減壓濃縮反應物，用50 mL水稀釋，隨後用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮爲棕褐色固體。用乙醚處理固體且濃縮。隨後用2:1乙醚:己烷(150 mL)濕磨固體，得到17 g固體，其直接用於下一反應中。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14/1.40 (s, 9H), 1.81-2.12 (m, 4H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 1H), 4.72-4.81 (m, 1H), 6.84 (s, 1 H), 11.68 (s, 1 H)。

中間物1C

(*S*)-2-(4,5-二溴-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

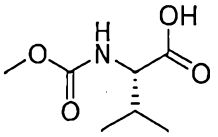
將*N*-溴代丁二醯亞胺(108 mmol)添加至來自中間物1B之產物(12.05 g，50.8 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之冷(0℃)溶液中。在冰浴中攪拌混合物2小時，隨後濃縮，溶解於乙酸乙酯(250 mL)中，用水(3×150 mL)及鹽水(1×100 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮爲極深色殘餘物。將殘餘物與二氯甲烷/己烷(1:1)混合且自二氯甲烷/己烷(1:1)

中濃縮，得到棕色固體(約19 g)。用乙醚(約100 mL)濕磨固體且過濾，分離出棕褐色固體(13.23 g，65%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (s, 9 H), 1.86-2.17 (m, 3 H), 2.80-2.95 (m, 1 H), 3.30-3.44 (m, 2 H), 4.85 (dd, *J*=7.54, 2.55 Hz, 1 H), 10.82 (s, 1 H)；MS (DCI+) *m/z* 394/396/398 $(M+H)^+$。

中間物1D

(*S*)-2-(4-溴-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

在配備有冷凝器及玻璃塞之1 L圓底燒瓶中，將來自中間物1C之產物(6.25 g，15.82 mmol)溶解於二噁烷(200 mL)及水(200 mL)中。添加亞硫酸鈉(22.38 g，174 mmol)於水(200 mL)中之溶液，且將混合物在回流下加熱16小時。將反應混合物冷卻至室溫，且藉由旋轉蒸發移除二噁烷及一些水。用二氯甲烷萃取殘餘物。將經合併有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發(與2:1己烷/二氯甲烷(100 mL)共蒸發)濃縮，得到米色泡沫狀物(4.38 g)。將該泡沫狀物溶解於二氯甲烷(2 mL)中，添加己烷(2 mL)，且將所得溶液施用至管柱，且藉由矽膠急驟層析(用30%至80%乙酸乙酯/己烷溶離)純化，得到白色固體狀標題化合物(3.48 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (s, 9 H), 1.83-2.33 (m, 3 H), 2.79-3.02 (m, 1 H), 3.37 (dd, *J*=7.10, 5.37 Hz, 2 H), 4.88 (dd, *J*=7.59, 2.49 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 10.70 (br s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 316/318 $(M+H)^+$。

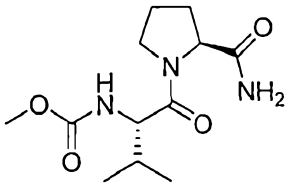


中間物2

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸

向溶解於二噁烷(277 mL)中之(*S*)-2-胺基-3-甲基丁酸(57 g，487

mmol)中添加2 *N*氫氧化鈉水溶液(803 mL，1606 mmol)，接著經1小時逐滴添加氯甲酸甲酯(75 mL，973 mmol)，其造成溶液升溫。添加後，將混合物在60℃下加熱22小時，隨後冷卻且用二氯甲烷(400 mL)萃取。將所得水層冷卻於冰浴中，隨後逐滴添加12 *N*鹽酸直至pH值爲2。將所得混合物在0℃下攪拌2小時，隨後藉由真空過濾收集所得固體，且在真空烘箱中乾燥，得到80 g(94%)無色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (bs, 1H), 7.34 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.84 (dd, J=8.6, 6.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.86 (t, J=7.0 Hz, 6H)。



中間物3

(*S*)-1-((*S*)-2-胺甲醯基吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸甲酯

中間物3A

(*S*)-吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽

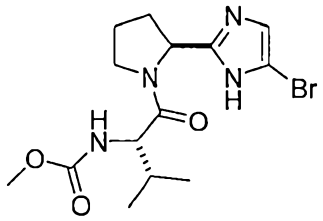
向(*S*)-2-胺甲醯基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(29.8 g，139 mmol)中添加4 *N* HCl於二噁烷(209 mL，836 mmol)中之溶液，且在室溫下攪拌所得混合物18小時。隨後濃縮混合物且用乙醚濕磨，接著真空過濾且在真空下乾燥，得到21.6 g(104%)無色固體狀標題產物。

中間物3B

(*S*)-1-((*S*)-2-胺甲醯基吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸甲酯

將中間物3A(21.6 g，144 mmol)、中間物2(29.1 g，166 mmol)、

1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-1-醇水合物(27.6 g，180 mmol)、N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(34.6 g，180 mmol)及4-甲基嗎啉(63.5 mL，578 mmol)溶解於二氯甲烷(960 mL)中且在室溫下攪拌18小時。隨後將所得溶液濃縮爲殘餘物，接著添加水且用25%異丙醇之氯仿溶液(2×2000 mL)萃取溶液。用鹽水洗滌有機層，隨後有機萃取物經$MgSO_4$乾燥，接著濃縮爲黃色油狀物，藉由管柱層析(用0-10%甲醇之二氯甲烷溶液之梯度溶離)純化，得到25 g(64%)無色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.28 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.24 (dd, J=8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.00 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 0.92 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J=8.6 Hz, 3H)。



中間物4

(*S*)-1-((*S*)-2-(5-溴-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸甲酯

中間物4A

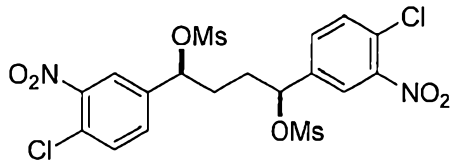
(*S*)-5-溴-2-(吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑鹽酸鹽

使中間物1D(5.0 g，15.8 mmol)於4 *M* HCl/二噁烷(40 mL)中之混合物攪拌一小時。濃縮混合物，得到3.99 g(100%)標題化合物。MS (ESI) *m/z* 217 $(M+H)^+$。

中間物4B

(*S*)-1-((*S*)-2-(5-溴-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸甲酯

使中間物4A(3.99 g，15.8 mmol)、中間物2(2.77 g，15.8 mmol)、*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(3.63 g，19.0 mmol)、1-羥基-苯并三唑水合物(2.90 g，19.0 mmol)及*N*-甲基嗎啉(12.2 mL，111.0 mmol)於DMF(150 mL)中之混合物攪拌隔夜。用H_2O稀釋混合物且用EtOAc(3×300 mL)萃取。用H_2O及鹽水洗滌有機相。有機相隨後經乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由層析(矽膠，75% EtOAc之已烷溶液)純化，得到5.2 g(88%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.79 (dd, *J*=6.67, 3.63 Hz, 6 H), 1.84-1.96 (m, 3 H), 2.02-2.14 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.66-3.80 (m, 2 H), 3.96-4.03 (m, 1 H), 4.91-4.99 (m, 1 H), 7.06 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J*=8.46 Hz, 1 H), 12.01 (s, 1 H)；MS (ESI) *m/z* 373 $(M+H)^+$。



中間物5

二甲烷磺酸(1*S*,4*S*)-1,4-雙(4-氯-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二酯

中間物5A

2-溴-1-(4-氯-3-硝基苯基)乙酮

方法A：

向配備有磁性攪拌棒且在N_2氛圍下之燒瓶中添加4'-氯-3'-硝基苯乙酮(10.0 g，50.1 mmol)及THF(100 mL)。經15分鐘時期向此攪拌混合物中逐份添加三溴化苯基三甲銨(19.78 g，52.6 mmol)。隨後在每小時經由LCMS監測下攪拌所得混合物。3小時後，接著過濾混合物且用EtOAc洗滌所得固體。隨後濃縮有機溶液，添加H_2O及10% $NaHCO_3$水溶液，且用EtOAc(2×300 mL)洗滌混合物。隨後用鹽水洗滌經合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。隨後使殘餘物質經由

結晶進行純化。將殘餘物溶解於EtOAc(100 mL)中且緩慢添加己烷，直至混合物呈現混濁。靜置數小時後，收集到灰白色固體產物形式之2-溴-1-(4-氯-3-硝基苯基)乙酮(9.81 g，70%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.00 (s, 2 H) 7.98 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 8.24 (dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=1.98 Hz, 1 H)。

方法B：

在500 mL圓底燒瓶中添加1-(4-氯-3-硝基苯基)乙酮(11.98 g，60 mmol)於苯(75 mL)中之溶液，得到白色懸浮液。經5分鐘逐滴添加溴(9.59 g，60.0 mmol)，得到深紅色溶液。攪拌混合物1小時，得到黃色溶液，其在真空中濃縮爲黃色固體。自9:1己烷/乙酸乙酯中再結晶，得到黃色針狀2-溴-1-(4-氯-3-硝基苯基)乙酮。

中間物5B

1,4-雙(4-氯-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二酮

將氯化鋅(II)(14.68 g，108 mmol)添加至甲苯(81 mL)中，接著添加二乙胺(8.35 mL，81 mmol)及第三丁醇(7.73 mL，81 mmol)。在室溫下攪拌所得非均質溶液約2小時。其後，整份添加中間物5A(15.0 g，53.9 mmol)及4'-氯-3'-硝基苯乙酮(16.13 g，81 mmol)至溶液中，且在室溫下攪拌所得混合物42小時。隨後用5%硫酸水溶液(500 mL)淬滅反應且劇烈攪拌以誘導固體形成。藉由真空過濾收集所得固體，隨後依次用甲苯、水及甲醇洗滌。接著將固體添加至熱乙酸乙酯溶液中且攪拌所得非均質溶液30分鐘。隨後收集固體且在真空烘箱中乾燥隔夜，得到16.6 g(78%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (d, J=1.9 Hz, 2H), 8.27 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.48 (s, 4H)。

中間物5C

(1*S*,4*S*)-1,4-雙(4-氯-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇

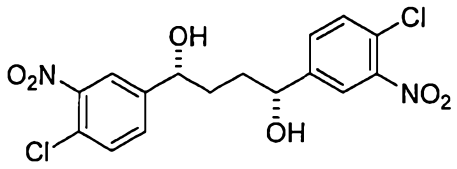
在環境溫度下在乾燥燒瓶中在氮氣下將(*R*)-(+)-α,α-二苯基-2-吡咯啶甲醇(1.08 g，4.28 mmol)溶解於70 mL THF中且逐滴添加硼酸三甲酯(650 μL，5.54 mmol)。攪拌所得溶液1小時。將溶液於冷浴中冷卻至約10℃且在少許鼓泡下逐滴添加*N*,*N*-二乙基苯胺硼烷(9.18 mL，51.6 mmol)。15分鐘後，將此溶液轉移至加料漏斗中且逐滴添加至懸浮於200 mL THF中的1,4-雙(4-氯-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二酮(中間物5B)(10.0 g，25.2 mmol)中且冷卻至約10℃。觀測到鼓泡。添加後，在環境溫度下攪拌混合物4小時。將混合物於冰浴中冷卻且逐滴添加30 mL甲醇直至鼓泡停止，隨後在環境溫度下攪拌混合物30分鐘。過濾混合物以處理掉痕量的未反應之不溶性起始物質。濃縮濾液，傾入1 *M* HCl中且萃取於乙酸乙酯中，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色蠟狀固體形式之標題化合物(9.9 g，99%)。對掌性HPLC e.e. >99.9%(*RR*二醇不可偵測)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.94 (d, J=1.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 2H), 4.65 (m, 2H), 1.62 (m, 4H)。

中間物5D

(1*S*,4*S*)-二甲烷磺酸1,4-雙(4-氯-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二酯

在攪拌及於冰浴中冷卻下，在含有中間物5C(20.0 g，49.9 mmol)之1 L圓底燒瓶中添加310 mL二氯甲烷。向漿液中添加三乙胺(20.84 mL，150 mmol)且在冰浴中攪拌10分鐘後，向反應物中逐滴添加甲烷磺醯氯(8.5 mL，110 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。完全添加後，自冰浴移出燒瓶且在室溫下攪拌3小時。在劇烈攪拌下向反應物中添加水(400 mL)持續20分鐘。藉由過濾收集固體且用水、二氯甲烷及乙醚充分洗滌。在60℃下在真空乾燥烘箱中乾燥固體隔夜，得到白色固體(20.49 g，73.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.81-1.91 (m, 2 H) 2.06 (m, 2 H) 3.18 (s, 6 H) 5.73-5.84 (m, 2 H) 7.71-

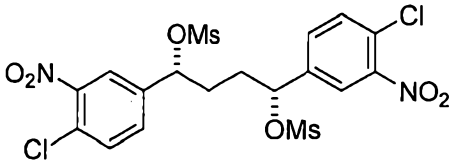
7.77 (m, 2 H) 7.80-7.85 (m, 2 H) 8.13 (d, *J*=1.74 Hz, 2 H)。



中間物5.1

(1*R*,4*R*)-1,4-雙(4-氯-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇

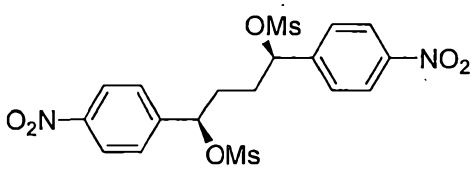
(1*R*,4*R*)-1,4-雙(4-氯-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇可使用(*S*)-(-)-α,α-二苯基-2-吡咯啶甲醇及中間物5C之方法來製備。



中間物5.2

(1*R*,4*R*)-二甲烷磺酸1,4-雙(4-氯-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二酯

(1*R*,4*R*)-1,4-雙(4-氯-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇可如中間物5D下所述轉化爲(1*R*,4*R*)-二甲烷磺酸1,4-雙(4-氯-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二酯。



中間物6

(1*R*,4*R*)-二甲烷磺酸1,4-雙(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二酯

中間物6A

1,4-雙(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二酮

將無水氯化鋅(II)(2.73 g，20.00 mmol)攪拌於無水苯(15 mL)中，同時添加二乙胺(1.558 mL，15.00 mmol)及第三丁醇(1.435 mL，15.00 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物90分鐘，得到混濁溶液。向此混合物中添加2-溴-1-(4-硝基苯基)乙酮(2.44 g，10.00 mmol)及1-(4-硝基苯基)乙酮(2.477 g，15.00 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。

將混合物傾入水(50 mL)中且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。經合併有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用二氯甲烷濕磨所得殘餘物，得到橙色固體，藉由過濾收集且乾燥，得到標題化合物(2.0 g，61%產率)。

中間物6B

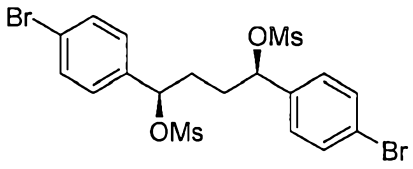
(1*R*,4*R*)-1,4-雙(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇

在23℃下向(*S*)-(-)-α,α-二苯基-2-吡咯啶甲醇(2.71 g，10.70 mmol)中添加THF(80 mL)。極稀懸浮液經硼酸三甲酯(1.44 g，13.86 mmol)處理30秒以上，且在23℃下混合所得溶液1小時。將溶液冷卻至16-19℃，且經3-5分鐘經由注射器逐滴添加*N*,*N*-二乙基苯胺硼烷(21.45 g，132 mmol)(警告：劇烈H_2逸出)，同時內部溫度維持在16-19℃。15分鐘後，H_2逸出停止。向另一容器中添加來自實例6A之產物(22.04 g，95 wt%，63.8 mmol)，接著添加THF(80 mL)，形成橙色漿液。將漿液冷卻至11℃後，經3-5分鐘將硼烷溶液經由套管轉移至二酮漿液中。在此期間，漿液之內部溫度升高至16℃。添加完成後，反應物再在20-27℃下維持2.5小時。反應完成後，將混合物冷卻至5℃且經5-10分鐘逐滴添加甲醇(16.7 g，521 mmol)，維持內部溫度<20℃(注意：劇烈H_2逸出)。放熱停止(約10分鐘)後，將溫度調節至23℃，且混合反應物直至固體完全溶解。添加乙酸乙酯(300 mL)及1 *M* HCl(120 mL)，且分離各相。隨後用1 *M* HCl(2×120 mL)、H_2O(65 mL)及10% NaCl水溶液(65 mL)依次洗滌有機相。有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。在濃縮期間出現產物結晶。將漿液溫至50℃，且經15分鐘添加庚烷(250 mL)。隨後使漿液在23℃下混合30分鐘且過濾。用3:1庚烷:乙酸乙酯(75 mL)洗滌濕濾餅，且在45℃下乾燥橙色結晶固體24小時，得到標題化合物(15.35 g，99.3% ee，61%產率)，其經11%之內消旋異構體(對dl異構體)污染。

中間物6C

(1*R*,4*R*)-二甲烷磺酸1,4-雙(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二酯

將來自中間物6B(5.01 g，13.39 mmol)之產物與2-甲基四氫呋喃(70 mL)組合且冷卻至-5℃，且經30秒添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(6.81 g，52.7 mmol)。獨立地，製備甲烷磺酸酐(6.01 g，34.5 mmol)於2-甲基四氫呋喃(30 mL)中之溶液且經3分鐘添加至二醇漿液中，維持內部溫度介於-15℃與-25℃之間。在-15℃下混合5分鐘後，移除冷卻浴且使反應物緩慢溫至23℃且混合30分鐘。反應完成後，粗漿液不經純化或分離即直接使用。



中間物7

((1*R*,4*R*)-二甲烷磺酸1,4-雙(4-溴苯基)丁烷-1,4-二酯

中間物7A

1,4-雙(4-溴苯基)丁烷-1,4-二酮

向氯化鋅(II)(19.62 g，144 mmol)於苯(108 mL)中之溶液中添加二乙胺(11.16 mL，108 mmol)及2-甲基丙-2-醇(10.32 mL，108 mmol)且在室溫下攪拌混合物2小時。整份添加2-溴-1-(4-溴苯基)乙酮(20.0 g，72 mmol)及1-(4-溴苯基)乙酮(21.48 g，108 mmol)，且攪拌混合物隔夜(18小時)。用5% H_2SO_4(500 mL)淬滅反應混合物且劇烈攪拌以誘導產物沈澱，藉由真空過濾收集且依次以苯、水、甲醇及隨後二氯甲烷洗滌。在真空下乾燥產物，得到白色固體狀標題化合物(11.15 g，39.1%產率)。

中間物7B

(1*R*,4*R*)-1,4-雙(4-溴苯基)丁烷-1,4-二醇

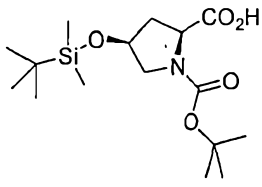
在23℃下向(*S*)-(-)-α,α-二苯基-2-吡咯啶甲醇(3.81 g，15.04 mmol)

中添加THF(140 mL)。用硼酸三甲酯(2.189 mL，19.63 mmol)處理稀漿液，形成澄清溶液。攪拌1.5小時後，將溶液冷卻至10-15℃，且經5-10分鐘經由注射器添加*N*,*N*-二乙基苯胺硼烷(33.1 mL，186 mmol)。觀測到輕微放熱及H_2逸出。向另一容器中饋入中間物7A(35.045 g，88 mmol)，接著饋入THF(140 mL)，形成漿液。將漿液冷卻至10℃。經約5分鐘經由套管將冷卻之硼烷溶液轉移至二酮漿液中，維持內部溫度<25℃。轉移完成後，漿液在15℃下保持5分鐘且隨後溫度在23℃下維持3小時。反應完成後，將溶液冷卻至5℃，且緩慢添加甲醇(31.6 mL，780 mmol)以維持溫度<20℃(*注意：劇烈氫氣逸出*)。將混濁溶液再混合1小時以確保完全淬滅。用EtOAc(500 mL)及1 *M* HCl(220 mL)稀釋混濁溶液。分離各相，且依次用1 *M* HCl(2×220 mL)、H_2O(110 mL)及25% NaCl水溶液(110 mL)洗滌有機相。在真空中濃縮有機層；隨後將殘餘物溶解於EtOAc中，過濾，濃縮且自EtOAc/己烷中結晶，得到標題化合物(16.92 g；100% ee；47%分離產率)。

中間物7C

(1*R*,4*R*)-二甲烷磺酸1,4-雙(4-溴苯基)丁烷-1,4-二酯

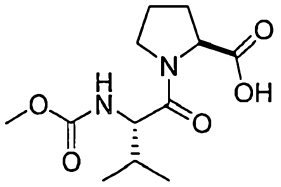
在0℃下向中間物7B(0.60 g，1.500 mmol)於無水CH_2Cl_2(15 mL)中之溶液中添加Et_3N(0.627 mL，4.50 mmol)，且在0℃下攪拌所得混合物10分鐘，直至獲得均質溶液。向冷卻溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯(0.292 mL，3.75 mmol)，且在0℃下攪拌所得混合物1.5小時，直至如藉由TLC(1:1 EtOAc:己烷)確定反應完全。在真空中移除溶劑，得到固體，將其在真空中乾燥。



中間物8

(2*S*,4*S*)-1-(第三丁氧基羰基)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)吡咯啶-2-甲酸

在環境溫度下將(2*S*,4*S*)-1-(第三丁氧基羰基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸(5.31 g，22.96 mmol)及咪唑(7.82 g，115 mmol)組合於二氯甲烷(106 mL)及二甲基甲醯胺(22 mL)中且藉由逐份添加第三丁基氯二甲基矽烷(7.61 g，50.5 mmol)進行處理。攪拌混合物18小時，隨後用水稀釋且萃取於乙酸乙酯中且濃縮，得到標題化合物。



中間物9

(*S*)-1-((*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-甲酸

將中間物2(150 g，856 mmol)、HOBt水合物(138 g，899 mmol)及DMF(1500 mL)饋入燒瓶中。攪拌混合物15分鐘，得到澄清溶液。饋入EDC鹽酸鹽(172 g，899 mmol)且混合20分鐘。將混合物冷卻至13℃且饋入(*L*)-脯胺酸苄酯鹽酸鹽(207 g，856 mmol)。隨後在30分鐘內饋入三乙胺(109 g，1079 mmol)。在室溫下混合所得懸浮液1.5小時。將反應混合物冷卻至15℃且在1.5小時內饋入1500 mL 6.7% $NaHCO_3$，接著經60分鐘添加1200 mL水。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後將其過濾且依次用水/DMF混合物(1:2，250 mL)及水(1500 mL)洗滌。在55℃下乾燥濕濾餅24小時，得到282 g白色固體狀產物(*S*)-1-((*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-甲酸苄酯(90%)。

將(*S*)-1-((*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-甲酸苄酯(40 g)及5% Pd/氧化鋁饋入帕爾反應器(Parr reactor)中，接著饋入THF(160 mL)。將反應器密封且用氮氣(6×20 psig)淨化，接著用氫氣

(6×30 psig)淨化。用氫氣將反應器加壓至30 psig且在室溫下攪拌約15小時。經由GF/F過濾器過濾所得漿液且濃縮至約135 g溶液。添加庚烷(120 mL)，且攪拌溶液直至形成固體。再過2-3小時後，再逐滴添加庚烷(240 mL)，攪拌漿液約1小時，隨後過濾。將固體乾燥，得到標題化合物(*S*)-1-((*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-甲酸。

中間物10

4-環己基-3-氟苯胺鹽酸鹽

中間物10A

3-氟-4-碘苯胺

在0℃下經30分鐘向3-氟苯胺(1.0 mL，1.16 g，10.39 mmol)及固體碳酸氫鈉(1.75 g，20.79 mmol)於1:1甲醇-二氯甲烷(20 mL)中之懸浮液中添加二氯碘酸苄酯三甲銨(3.62 g，10.39 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液。隨後使混合物溫至室溫持續1小時。藉由添加水來淬滅混合物且用水(2×)萃取有機層。乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮，得到油狀物，經由100 g矽膠濾筒層析(以10-100%乙酸乙酯之己烷溶液溶離)。此等程序得到粉紅色固體狀標題化合物(2.20 g，89%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.41 (dd, *J*=8.3, 7.3 Hz, 1 H), 6.42 (dd, *J*=9.9, 2.5 Hz, 1 H), 6.27 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 3.81 (s, 2 H)；MS +ESI *m/z* (相對豐度) 238 (100, M+H)。

中間物10B

4-(環己烯-1-基)-3-氟苯胺

製備標題化合物之程序描述於通用程序1.2A中。

中間物10C

4-環己基-3-氟苯胺鹽酸鹽

用10%鈀/碳(300 mg)處理4-(環己烯-1-基)-3-氟苯胺(通用程序

1.2A)(1.16 g，6.07 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液，接著在一種氛圍下氫化18小時。經由矽藻土過濾混合物且濃縮至約四分之一體積且用氯化氫於二噁烷中之溶液(4 *N*，10 mL)處理。隨後將混合物在真空中部分濃縮至約四分之一體積且用乙醚(約100 mL)稀釋且藉由過濾收集固體。在真空烘箱中在50℃下乾燥3小時後，此等程序得到淺灰色固體狀之標題化合物(1.13 g，81%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.35 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J*=9.4 Hz, 2 H), 2.76 (dd, *J*=15.6, 6.9 Hz, 1 H), 1.74 (m, 5 H), 1.40 (m, 4 H), 1.21 (m, 1 H)。MS (DCI+) *m/z* (相對豐度) 194 (100, M+H), 211 (67, M+NH_4)。

中間物11A

N-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺

在0℃下向含有三氟乙酸酐(10.0 mL，70.5 mmol)之燒瓶中添加4-溴-3-氟苯胺(2.0 g，10.5 mmol)且繼續攪拌30分鐘(Charifson, P.S.等人, J. Med. Chem. 2008, 51, 5243-5263)。添加硝酸鉀(1.3 g，12.6 mmol)且使溶液溫至25℃。濃縮溶液，將殘餘物溶解於EtOAc中且用10% $NaHCO_3$、鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且過濾。濃縮濾液，得到標題化合物(3.5 g，10.5 mmol，100%)。

中間物11B

4-溴-5-氟-2-硝基苯胺

向*N*-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(3.5 g，10.5 mmol)中添加CH_3OH(30 mL)，接著添加1.0 *M* K_2CO_3 (10.5 mL，10.5 mmol)，且攪拌溶液30分鐘(Charifson, P.S.等人, J. Med. Chem. 2008, 51, 5243-5263)。用H_2O稀釋溶液且攪拌1小時。藉由過濾收集所得橙色固體且在真空烘箱中乾燥，得到標題化合物(2.1 g，8.8 mmol，84%)。

中間物11C

4-溴-5-氟苯-1,2-二胺

向4-溴-5-氟-2-硝基苯胺(1.0 g，4.3 mmol)於THF(9.0 mL)、EtOH(9.0 mL)及H_2O(3 mL)中之溶液中添加鐵粉(1.2 g，21.3 mmol)及氯化銨(0.34 g，6.4 mmol)，且在95℃下加熱混合物4小時。用EtOH稀釋冷卻混合物，經由矽藻土過濾，直至經由過濾器再無顏色出現，且濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中，用H_2O、鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。添加己烷且藉由過濾收集所得固體，得到標題化合物(710 mg，3.5 mmol，81%)。

中間物12

4-溴-3-氯苯-1,2-二胺

中間物12A

4-溴-3-氯-2-硝基苯胺

將3-氯-2-硝基苯胺(5.00 g，29.0 mmol)溶解於冰醋酸(258 mL)中。添加*N*-溴代丁二醯亞胺(5.06 g，28.4 mmol)且將所得混合物回流1小時。將反應物冷卻至室溫且傾入水中，得到沈澱物，將其過濾，用水沖洗且乾燥至恆定重量，得到標題化合物(4.78 g，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCL_3$) δ ppm 7.46 (d, *J*=9.0, 1H), 6.64 (d, *J*=9.0, 1H), 4.74 (s, 2H)。

中間物12B

4-溴-3-氯苯-1,2-二胺

將4-溴-3-氯-2-硝基苯胺(4.78 g，19.01 mmol)溶解於乙醇(112 mL)中。添加氯化錫(II)(14.42 g，76 mmol)，且在回流下攪拌所得混合物12小時。將混合物冷卻至室溫，傾入水中，且用飽和碳酸氫鈉溶液調節至pH 5。過濾所得固體且用乙酸乙酯充分沖洗。用水及鹽水洗滌濾液，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(使用0-50% EtOAc之己烷溶液之溶劑梯度)純化粗產物，得到標題化

合物(3.32 g，79%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.94 (d, 1H), 6.51 (d, *J*=7.0, 1H), 3.87 (br s, 2H), 3.46 (br s, 2H)。

中間物13

4-溴-3-甲基苯-1,2-二胺

中間物13A

N-(3-溴-2-甲基-6-硝基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺

在0℃下向3-溴-2-甲基苯胺(1.0 g，5.37 mmol)於CH_2Cl_2(4.0 mL)中之溶液中添加三氟乙酸酐(2.0 mL，14.2 mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘，且添加固體硝酸鉀(0.679 g，6.72 mmol)。移除冷卻浴，且在室溫下攪拌混合物隔夜。LCMS顯示形成單一產物。在真空中濃縮混合物，且殘餘物分配於水與CH_2Cl_2(2×)之間。將有機層合併且經Na_2SO_4乾燥。濾出乾燥劑且藉由自EtOH水溶液中結晶純化粗產物，得到標題化合物(1.3 g，74%)。

中間物13B

3-溴-2-甲基-6-硝基苯胺

用碳酸鉀(1.099 g，7.95 mmol)處理*N*-(3-溴-2-甲基-6-硝基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(1.3 g，3.97 mmol)於CH_3OH(30 mL)中之溶液，且在50℃下攪拌混合物隔夜。將混合物冷卻至室溫且傾入水中，添加1 *N* HCl水溶液以調節至pH 6，且用CH_2Cl_2(3×)萃取混合物。經合併萃取物經Na_2SO_4乾燥，且濾出乾燥劑且在真空中移除溶劑，得到黃色固體狀標題化合物(0.57 g，62%)。

中間物13C

4-溴-3-甲基苯-1,2-二胺

向3-溴-2-甲基-6-硝基苯胺(0.45 g，1.95 mmol)於EtOH(6 mL)中之溶液中添加氯化錫(II)(1.48 g，7.8 mmol)，且在70℃下攪拌所得溶液4小時。將混合物冷卻至室溫且傾入水中，且添加1 *N* NaOH水溶液

以調節至pH>7。用CH_2Cl_2(2×)萃取所得混合物，且經合併萃取物經Na_2SO_4乾燥。濾出乾燥劑且在真空中移除溶劑，得到呈油狀之標題化合物(0.34 g，88%)。

中間物14

5-溴-3-氟苯-1,2-二胺

向4-溴-2-氟-6-硝基苯胺(0.5 g，2.1 mmol)於THF(4.6 mL)、EtOH(4.6 mL)及H_2O(1.5 mL)中之溶液中添加鐵粉(0.6 g，10.6 mmol)及氯化銨(0.17 g，3.2 mmol)。在95℃下攪拌所得混合物22小時。將混合物冷卻至室溫且經由矽藻土過濾。用EtOH洗滌固體，直至經由過濾器再無顏色出現。濃縮濾液且將殘餘物溶解於EtOAc中，用H_2O及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色蠟狀固體形式之標題化合物(0.43 g，99%)。

中間物15

4-溴-3-氟苯-1,2-二胺

中間物15A

3-氟-2-硝基苯胺

向壓力管中添加1,3-二氟-2-硝基苯(2.8 mL，26.4 mmol)及7 *N* NH_3於CH_3OH(10 mL，70 mmol)中之溶液。將管密封且在室溫下攪拌混合物5天。溶液經H_2O稀釋，用CH_2Cl_2萃取，且經合併萃取物以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物。用己烷濕磨油狀物且藉由過濾收集所得橙色固體，得到標題化合物(2.1 g，51%)。

中間物15B

4-溴-3-氟-2-硝基苯胺

在0℃下向3-氟-2-硝基苯胺(2.1 g，13.4 mmol)於DMF(30 mL)中之溶液中添加*N*-溴代丁二醯亞胺(2.4 g，13.4 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液。在0℃下攪拌所得溶液30分鐘且隨後經1小時溫至室溫。用

EtOAc稀釋溶液，用H_2O及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(3.1 g，97%)。

中間物15C

4-溴-3-氟苯-1,2-二胺

向4-溴-3-氟-2-硝基苯胺(3.0 g，12.8 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加EtOH(30 mL)及H_2O(10 mL)，接著添加鐵粉(3.6 g，63.8 mmol)及氯化銨(1.0 g，19.2 mmol)。在80℃下攪拌所得混合物16小時。將混合物冷卻至室溫且經由矽藻土過濾。用EtOH洗滌固體，直至經由過濾器再無顏色出現。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析(使用0-40% EtOAc之已烷溶液之溶劑梯度)純化粗產物，得到標題化合物(2.2 g，84%)。

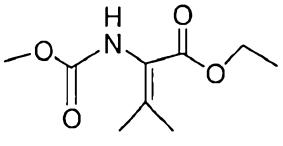
中間物16

4-環丙基-2-氟苯胺

將4-環丙基-2-氟-1-硝基苯(如通用程序1.2C中所述製備)(2.2 g，12.14 mmol)溶解於7 mL乙醇:THF:水3:3:1(v/v)混合物中。向其中添加氯化銨(1.02 g，19.07 mmol)，接著添加鐵粉(3.50 g，62.7 mmol)。在氮氣氛圍下在快速攪拌下在90℃油浴中加熱所得混合物一小時。經由矽及矽藻土塞真空過濾反應混合物。在真空中濃縮濾液且使殘餘物分配於二氯甲烷與水之間。用鹽水洗滌有機相，乾燥($MgSO_4$)且在真空中濃縮，得到橙色油狀物(1.90 g)。

中間物17

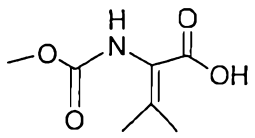
2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁-2-烯酸



中間物17A

2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁-2-烯酸乙酯

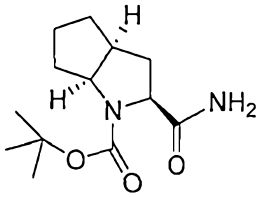
在配備有迪恩-斯達克收集器(Dean-Stark trap)及回流冷凝器之圓底燒瓶中，將3-甲基-2-側氧基丁烯酸乙酯(4.03 g，28.0 mmol)、胺基甲酸甲酯(2.098 g，28.0 mmol)及4-甲基苯磺酸吡啶(0.70 g，2.80 mmol)之苯溶液(90 mL)加熱至回流。加熱44小時後，將混合物冷卻且隨後分配於乙酸乙酯(50 mL)與鹽水(50 mL)之間。用鹽水(2×50 mL)洗滌有機相，隨後乾燥($MgSO_4$)且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(乙酸乙酯-己烷)純化粗產物，得到灰白色結晶固體狀標題化合物(1.487 g，26%)。



中間物17B

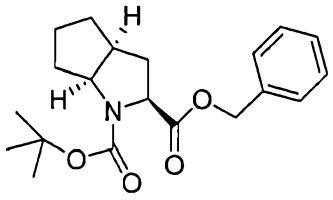
2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁-2-烯酸

在室溫下將來自中間物17A之產物(0.373 g，1.85 mmol)溶解於2 mL 1:1(v/v)乙醇:水混合物中。向其中整份添加氫氧化鋰(0.095 g，3.99 mmol)。攪拌隔夜後，使反應混合物分配於乙酸乙酯(25 mL)與1 *N* HCl(5 mL)之間，向其中添加固體NaCl。用乙酸乙酯萃取水相一次，且用鹽水(3×5 mL)洗滌經合併有機物，隨後乾燥($MgSO_4$)且濃縮，得到灰白色固體狀標題化合物(0.289 g，90%)，其足夠純以按分離時原樣使用。



中間物18

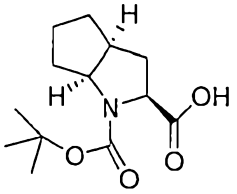
(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-胺甲醯基六氫環戊二烯并[b]吡咯-1(2H)-甲酸第三丁酯



中間物18A

(2*S*,3a*S*,6ba*S*)-六氫環戊二烯并[b]吡咯-1,2(2H)-二甲酸2-苄酯1-第三丁酯

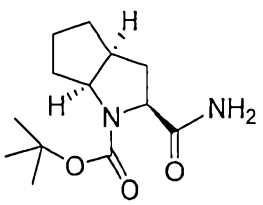
在室溫下向(2*S*,3a*S*,6a*S*)-八氫環戊二烯并[*b*]吡咯-2-甲酸苄酯鹽酸鹽(2.0 g，7.10 mmol)於二氯甲烷(36 mL)中之懸浮液中添加二碳酸二第三丁酯(1.7 0 g，7.81 mmol)，接著添加三乙胺(2.18 mL，15.62 mmol)。溶液在伴隨劇烈氣體逸出的情況下迅速變成均質，其快速沈降。兩小時後，用二氯甲烷稀釋混合物，用鹽水(3×60 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由矽膠層析(乙酸乙酯-己烷)純化粗產物，得到透明油狀標題化合物(2.58 g，定量)。



中間物18B

(2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-(第三丁氧基羰基)八氫環戊二烯并[b]吡咯-2-甲酸

在室溫下將來自中間物18A之產物(2.45 g，7.1 mmol)溶解於甲醇(35 mL)中。向其中添加珀爾曼催化劑(Pearlman's catalyst)(0.153 g)，接著真空脫氣(3×)且添加氫氣(氣球)。一小時後，經由矽藻土真空過濾反應混合物且濃縮濾液，得到透明濃稠油狀物(1.89 g，定量)，其足夠純以按分離時原樣使用。



中間物18C

(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-胺甲醯基六氫環戊二烯并[b]吡咯-1(2H)-甲酸第三丁酯

在室溫下在氮氣下將來自中間物18B之產物(1.81 g，7.1 mmol)溶解於THF(40 mL)中。向其中添加*N*-甲基嗎啉(1.0 mL，9.09 mmol)且將所得溶液冷卻至-15℃。經由注射器向冷溶液中逐滴添加氯甲酸異丁酯(1.03 mL，7.81 mmol)。立即形成白色沈澱物。添加完成後，使混合物在冷浴中攪拌20分鐘。隨後在另外冷卻下藉由鼓泡通過混合物兩分鐘來引入氨氣。添加完成時，使反應物溫至冰浴溫度且攪拌半小時且隨後溫至室溫。在室溫下15分鐘後，將混合物傾入鹽水(450 mL)中且用二氯甲烷(6×50 mL)萃取。將經合併萃取物乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由矽膠層析(乙酸乙酯-己烷)純化粗產物，得到黏性白色泡沫狀標題化合物(1.68 g，93%)。

中間物19

(*S*,*E*)-2-(5-(3-側氧基丙-1-烯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

中間物19A

(*S*,*E*)-2-(5-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

將(*S*)-2-(5-溴-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(2.973 g，5.99 mmol)、丙烯酸乙酯(0.714 mL，6.59 mmol)、四氟硼酸三-第三丁基鏻(0.104 g，0.359 mmol)、*N*,*N*-二環己基甲胺(1.461 mL，6.89 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(0.164 g，0.18 mmol)溶解於THF(18 mL)中，使氮氣鼓泡通過溶液15分鐘以移除氧氣，隨後在60℃下加熱混合物2小時。冷卻至室溫後，經由矽藻土過濾溶液且用EtOAc洗滌。隨後濃縮濾液爲殘餘

物，接著將殘餘物溶解於二氯甲烷中且用水萃取。隨後乾燥有機層且濃縮。藉由層析(矽膠，已烷之乙酸乙酯溶液)純化殘餘物，得到2.56 g(83%)標題化合物。MS (ESI) *m/z* 516 $(M+H)^+$。

中間物19B

(*S*,*E*)-2-(5-(3-羥基丙-1-烯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

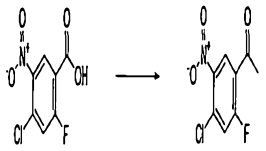
將中間物19A(2.56 g，4.97 mmol)溶解於THF(17 mL)中，且在乾冰-丙酮浴中將混合物冷卻至-78℃。隨後逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1.0 *N* THF溶液，22.75 mL，24.75 mmol)。使所得混合物緩慢溫至室溫隔夜，隨後用1 *N*氫氧化鈉水溶液淬滅。接著將混合物添加至乙酸乙酯中且用羅謝爾鹽(Rochelle's salt)(酒石酸鈉鉀)之水溶液萃取。將有機層合併且乾燥，隨後濃縮。藉由層析(矽膠，已烷之乙酸乙酯溶液)純化殘餘物，得到0.93 g(40%)標題化合物。MS (ESI) *m/z* 474 $(M+H)^+$。

中間物19C

(*S*,*E*)-2-(5-(3-側氧基丙-1-烯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

將中間物19B之產物(0.93 g，1.96 mmol)溶解於二氯甲烷(7.5 mL)中且添加重鉻酸吡錠(1.11 g，2.95 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。向溶液中添加已烷，隨後經由矽藻土過濾。隨後濃縮濾液爲殘餘物，接著將其溶解於二氯甲烷中且用水萃取。隨後乾燥、濃縮有機層，且藉由層析(矽膠，已烷之乙酸乙酯溶液)純化殘餘物，得到0.3 g(32%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.82 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 6.87 (dd, J=15.8, 7.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.14 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.40 (m, 5H), 1.30 (s, 4H), 0.95 (s, 5H), 0.80 (m, 2H), -0.10 (s,

9H)；MS (ESI) *m/z* 472 $(M+H)^+$。

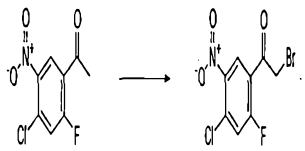


中間物20A

1-(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)乙酮

向4-氯-2-氟-5-硝基苯甲酸(16.0 g，72.9 mmol)於無水CH_2Cl_2(400 mL)中之溶液中添加乙二醯氯(9.57 mL，109 mmol)及DMF(2滴)，且在室溫下攪拌所得混合物，直至氣體逸出停止。濃縮混合物且在真空中乾燥。在另一經熱乾燥之反應燒瓶中，在-78℃下向$ZnBr_2$(24.6 g，109 mmol)於無水THF(300 mL)中之混合物中逐滴添加CH_3MgBr溶液(29.1 mL，3.0 *M*於Et_2O中，87 mmol)。在-78℃下攪拌所得混合物15分鐘，隨後使反應混合物溫至室溫且攪拌30分鐘。將混合物冷卻至-78℃且逐滴添加酸氯化物於無水THF(100 mL)中之溶液，接著添加$Pd(PPh_3)_4$(1.68 g，1.46 mmol)。使所得混合物在-78℃下攪拌10分鐘，且隨後溫至環境溫度且再攪拌16小時。藉由添加1 *M* HCl水溶液淬滅混合物，用H_2O(100 mL)稀釋，且用CH_2Cl_2(3×300 mL)萃取。將經合併有機萃取物乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，5% EtOAc之已烷溶液)純化粗產物，得到標題化合物(11.79 g，74%)。

亦可藉由使中間物酸氯化物與丙二酸二甲酯、$MgCl_2$及三乙胺於二氯甲烷中反應，接著酸性水解及去羧化來製備中間物20A。

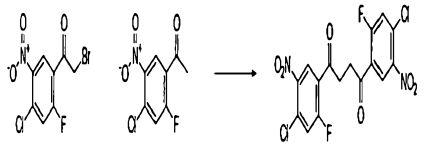


中間物20B

2-溴-1-(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)乙酮

經若干分鐘用過溴溴化吡錠(4.63 g，14.48 mmol)逐份處理溶解

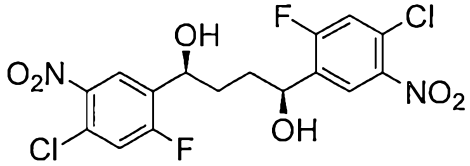
於THF(100 mL)中之中間物20A之產物(3.0 g，13.79 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物2小時且隨後過濾。用EtOAc沖洗經過濾固體，且在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(矽膠，20% EtOAc之己烷溶液)純化粗產物，得到標題化合物(3.8 g，93%)。



中間物20C

1,4-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)丁烷-1,4-二酮

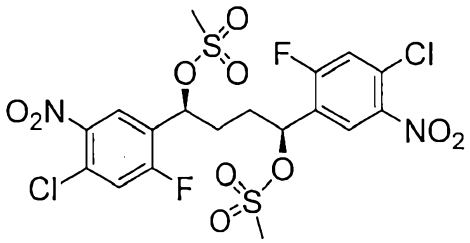
使用中間物5B中所述之方法處理中間物20A(4.92 g，22.62 mmol)及中間物20B(4.47 g，15.08 mmol)，得到標題化合物(4.74 g，73%)。



中間物20D

(1S,4S)-1,4-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇

使用中間物5C中所述之方法處理中間物20C之產物(1.0 g，2.309 mmol)，得到標題化合物(0.96 g，95%)。在形成中間物20D之對掌性還原中，反應以較中間物5C之情況下低之立體選擇性進行。

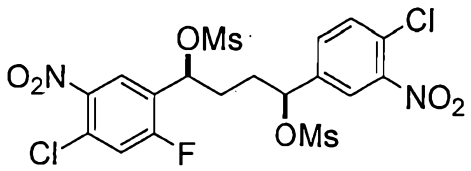


中間物20E

(1S,4S)-二甲烷磺酸1,4-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)丁烷-1,4-二酯

在0℃下向中間物20D(0.95 g，2.17 mmol)於無水CH_2Cl_2(20 mL)中之溶液中添加甲烷磺醯氯(0.42 mL，5.43 mmol)，接著逐滴添加三

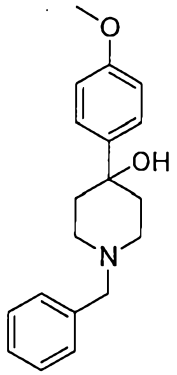
乙胺(0.91 mL，6.52 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物90分鐘，隨後在真空中濃縮。添加已烷，且藉由過濾收集所得固體，用H_2O洗滌，且在真空中乾燥，得到標題化合物(1.29 g，100%)。



中間物21

(1S,4S)-二甲烷磺酸1-(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)-4-(4-氯-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二酯

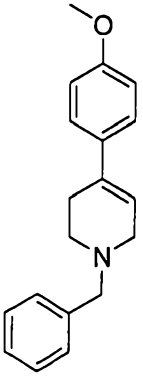
中間物21可根據製備中間物20E之通用方法自中間物20B及1-(4-氯-3-硝基苯基)乙酮(購自Aldrich)製得。



中間物22A

1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)哌啶-4-醇

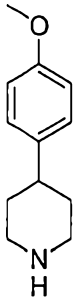
經由套管將溴化(4-甲氧基苯基)鎂(0.5 *M*於THF中，90 mL，45.0 mmol)緩慢(約25分鐘)添加至1-苄基哌啶-4-酮(5.4 mL，30.2 mmol)於THF(60 mL)中之冷(0℃)溶液中。在0℃下在氮氣下攪拌反應物2小時。用NH_4Cl飽和水溶液淬滅反應，隨後用乙醚稀釋。用NH_4Cl飽和水溶液(2×)、鹽水(1×)洗滌有機部分且濃縮。使用急驟層析(5-100% EtOAc/已烷)純化，得到4.02 g(44%)標題化合物。MS (DCI) *m/z* 298 $(M+H)^+$。



中間物22B

1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶

將6 *M* HCl(100 mL，水溶液)添加至1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)哌啶-4-醇(12.31 g，41.36 mmol)於二噁烷(50 mL)中之溶液中，且將反應物加熱至強烈回流(110℃)。2小時後，反應未完成。關閉加熱且在環境溫度下攪拌反應物2天。反應已進行，但未完成，因此將其加熱至110℃。1小時後，將反應物冷卻且使體積縮減約三分之一。隨後於冰浴中冷卻溶液且用NaOH顆粒中和。過濾濃稠懸浮液。用水沖洗沈澱物且隨後在70℃下在真空下乾燥，得到6.2 g(47%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.74-2.62 (m, 1H), 3.30-3.06 (m, 2H), 3.50 (d, J=18.5, 1H), 3.67-3.56 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.03-3.90 (m, 1H), 4.21 (dd, J=5.7, 13.0, 1H), 4.34 (dd, J=5.1, 13.0, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.7, 2H), 7.32 (d, J=8.7, 2H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.71 (dd, J=2.7, 6.3, 2H), 12.85 (s, 1H)；MS (ESI) *m/z* 280 $(M+H)^+$；MS (DCI) *m/z* 280 $(M+H)^+$。

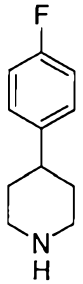


中間物22C

4-(4-甲氧基苯基)哌啶

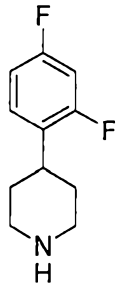
在250 mL不鏽鋼壓力瓶中將來自中間物22B之產物(6.2 g)於三氟乙醇(60 mL)中之溶液添加至20%含水$Pd(OH)_2$-C(1.240 g，8.83 mmol)中。在50℃下在30 psi氫氣下震盪混合物23小時。經由PTFE膜過濾混合物，濃縮且在真空下乾燥，得到4.33 g呈鹽酸鹽形式之所需產物。(鹽酸鹽)^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.03 (d, J=13.1, 2H), 2.28-2.11 (m, 2H), 2.72 (t, J=10.2, 1H), 3.08-2.91 (m, 2H), 3.62 (d, J=8.3, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.86 (d, J=8.3, 2H), 7.16 (d, J=8.5, 2H), 9.65 (d, J=83.1, 2H)；MS (DCI) *m/z* 192 $(M+H)^+$。

中間物23、24及25可使用用於製備中間物22C之方法製備。



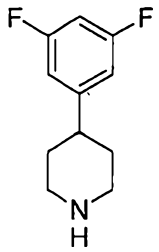
中間物23

4-(4-氟苯基)哌啶



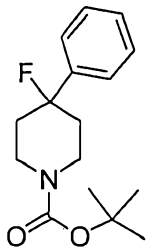
中間物24

4-(2,4-二氟苯基)哌啶



中間物25

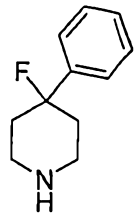
4-(3,5-二氟苯基)哌啶



中間物26A

4-氟-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

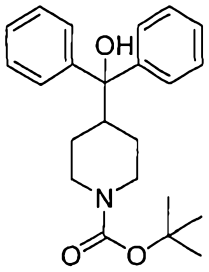
在氮氣下將三氟化二乙基胺基硫(4 mL，32.7 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液添加至4-羥基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(8.05 g，29.0 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之冷(-78℃；乾冰/丙酮浴)溶液中。在-78℃下攪拌反應物約1小時。自浴中移出反應物且溫至環境溫度，隨後再攪拌30分鐘。用$NaHCO_3$飽和水溶液(100 mL)淬滅反應。用鹽水(約50 mL)洗滌有機部分。隨後向反應物中添加3-氯過氧苯甲酸(1.0995 g，6.37 mmol)且在環境溫度下攪拌30分鐘。用$NaHCO_3$飽和水溶液(100 mL)淬滅此步驟。用$NaHCO_3$飽和水溶液(1×100 mL)、水(1×100 mL)及鹽水(1×100 mL)洗滌有機部分，乾燥($MgSO_4$)，測試過氧化物(3-10 ppm)且濃縮爲淺黃色油狀物。在真空下乾燥油狀物，得到8.27 g(100%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (d, J=5.7, 9H), 1.96-1.85 (m, 3.5H), 2.03 (ddd, J=5.2, 13.3, 17.8, 1.5H), 3.06 (s, 2H), 3.98 (d, J=12.0, 2H), 7.33 (d, J=7.1, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H)；MS (DCI) *m/z* 280 ($M+H^+$, 60%), 297 ($M+NH_4^+$, 100%)。



中間物26B

4-氟-4-苯基哌啶

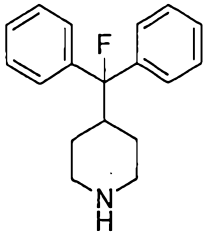
將鹽酸(4 *M*於二噁烷中，20 mL，80 mmol)添加至4-氟-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(8.27 g，29.6 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌反應物4小時。將反應物濃縮爲油狀物。添加乙醚，且所得固體經音波處理且隨後劇烈攪拌隔夜，得到棕褐色固體。將固體過濾，用乙醚沖洗且在真空下在60℃下乾燥3小時，得到5.56 g(87%)標題產物。MS (DCI) *m/z* 180 $(M+H)^+$。



中間物27A

4-(羥基二苯基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

將二碳酸二第三丁酯(8.43 mL，36.7 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液添加至二苯基(哌啶-4-基)甲醇(8.0721 g，30.2 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中；添加三乙胺(5.1 mL，36.6 mmol)且在環境溫度下攪拌反應物2小時。用二氯甲烷稀釋反應物且隨後用$NaHCO_3$(2×)飽和水溶液、水(1×)及鹽水(1×)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮，得到11.63 g(105%)標題化合物。MS (ESI) *m/z* 367 $(M+H)^+$, 366 $(M-H)^+$。



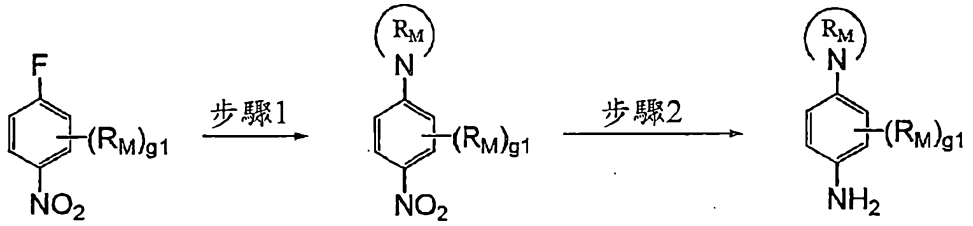
中間物27B

4-(氟二苯基甲基)哌啶

使用中間物26A及26B之通用方法自4-(羥基二苯基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯製備標題化合物。3.37 g(100%)，呈鹽酸鹽形式，MS (DCI) *m/z* 270 $(M+H)^+$。

通用程序

通用程序1.經4-胺基取代之苯胺的合成



可使用兩步程序製備具有與苯胺對位之胺基的中間物苯胺。在步驟1中，在磷酸氫二鉀(等效物)或碳酸鉀存在下，在諸如DMSO之溶劑中，視情況在加熱及視情況選用之微波照射下，可使氟硝基苯、氟硝基吡啶或氟硝基嘧啶與適當胺 反應，其中 表示可存在於R_M中且經由氮連接之任何胺基。步驟2可藉由標準硝基還原條件實現，諸如使用鈀/碳或阮尼鎳進行催化氫化。或者，可於THF/甲醇/水之溶劑中用鐵/氯化銨實現還原。若基團 爲視情況經取代之環胺(例如哌啶、吡咯啶)，則可如本文中所述或使用一般已知之方法獲得視情況經取代之環胺。參見例如Patel等人, *J Medicinal Chemistry* **49**(25) 7450 (2006)中所示之方法。

通用程序1之說明：通用程序1A

步驟1

1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-4-苯基哌啶

在100 mL圓底燒瓶中混合3,4,5-三氟硝基苯(1.751 mL，15 mmol)及磷酸氫二鉀(5.23 g，30.0 mmol)於DMSO(15.00 mL)中，得到黃色懸浮液。經10分鐘逐份添加固體形式之4-苯基哌啶(2.419 g，15.00 mmol)，產生較深黃色懸浮液且輕微放熱。攪拌混合物1小時且分配於EtOAc與水之間。用各50 mL水及鹽水洗滌(2×)EtOAc層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到黃色固體狀標題化合物(4.53 g，95%產率)。

步驟2

3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯胺

在500 mL圓底燒瓶中添加1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-4-苯基哌啶(4.53 g，14.23 mmol)、鐵(3.97 g，71.2 mmol)及氯化銨(1.142 g，21.35 mmol)於EtOH(60 mL)/THF(60 mL)/水(20 mL)之溶劑混合物中。在劇烈攪拌下回流混合物3小時，冷卻，經由矽藻土過濾且濃縮濾液。使殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且蒸發，得到黃色固體狀標題化合物(3.93 g，96%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.63-1.81 (m, 4 H) 2.54-2.64 (m, 1 H) 2.95-3.03 (m, 2 H) 3.09 (t, *J*=10.57 Hz, 2 H) 5.42 (s, 2 H) 6.10-6.21 (m, 2 H) 7.15-7.22 (m, 1 H) 7.25-7.34 (m, 4 H)；MS (ESI+) *m/z* 289 $(M+H)^+$。

通用程序1之說明：通用程序1B

步驟1

5-硝基-2-(吡咯啶-1-基)吡啶

在室溫下向2-氯-5-硝基吡啶(10 g，63.1 mmol)於EtOH(100 mL)中之漿液中添加吡咯啶(15.72 mL，189 mmol)且在70℃下加熱混合物18小時。在真空中濃縮冷卻之溶液且使殘餘物分配於CH_2Cl_2與1 *M* NaOH之間。有機層經乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中移除溶劑，得

到標題化合物(9.52 g，78%)。MS (ESI) *m/z* 194 $(M+H)^+$。

步驟2

6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-胺

將5-硝基-2-(吡咯啶-1-基)吡啶(9.52 g，49.3 mmol)溶解於THF(50 mL)及DMF(40 mL)中且添加至含有阮尼鎳2800、水漿液(45%)(9.52 g，162 mmol)之壓力瓶中。在氫氣下在30 psi下攪拌混合物2小時。經由耐綸膜過濾溶液，用CH_3OH洗滌且在真空中濃縮濾液，得到標題化合物(7.78 g，97%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.81-1.91 (m, 4H) 3.17-3.29 (m, 4H) 4.30 (s, 2H) 6.25 (d, J=8.7, 1H), 6.90 (dd, J=2.8, 8.7, 1H), 7.55 (d, J=2.6, 1H)；MS (ESI) *m/z* 164 $(M+H)^+$。

通用程序1步驟2之說明：通用程序1C

4-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯胺

將1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-3,5-二甲基哌啶(14.01 g，51.8 mmol)及THF(240 mL)添加至500 mL不鏽鋼壓力瓶中之阮尼鎳2800、水漿液(14.01 g，239 mmol)中。在30 psi及室溫下攪拌混合物8小時。經由耐綸膜過濾混合物且濃縮，得到標題化合物。

通用程序1步驟2之說明：通用程序1D

3-甲基-4-(哌啶-1-基)苯胺

向1-(2-甲基-4-硝基苯基)哌啶(6.75 g，30.6 mmol)於乙酸乙酯(50 mL)中之溶液中添加10%鈀/碳(0.033 g，0.306 mmol)且混合物在室溫下氫化(氫氣球)20小時。隨後經由矽藻土過濾混合物且用乙酸乙酯洗滌；隨後濃縮濾液，得到5.5 g(94%)標題化合物。MS (ESI) *m/z* 191 $(M+H)^+$。

通用程序1步驟1之說明：通用程序1E

1-(4-硝基苯基)-4-苯基哌啶

在氮氣下向經烘乾之20 mL微波管中饋入4-氟硝基苯(0.752 mL，

7.02 mmol)、4-苯基哌啶(1.166 g，7.02 mmol)及碳酸鉀(0.970 g，7.02 mmol)，添加無水DMSO(7 mL)，用捲曲鋁蓋(aluminum crimp cap)將管密封，且在微波反應器(Personal Chemistry，300 W，2.4巴)中在190℃下加熱10分鐘。TLC(SiO_2，5% EtOAc/己烷)顯示完全反應。將反應物傾入水(50 mL)中，攪拌5分鐘，且在布赫納漏斗(Büchner funnel)中真空過濾。用水(2×10 mL)及Et_2O(5 mL)洗滌所收集之黃色固體，且在真空中乾燥該嫩黃色固體，得到標題化合物(1.712 g，6.06 mmol，86%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.73-1.90 (m, 2 H), 2.00 (d, *J*=13.34 Hz, 2 H), 2.73-2.86 (m, 1 H), 3.02-3.17 (m, 2 H), 4.10 (d, *J*=13.23 Hz, 2 H), 6.87 (d, *J*=9.43 Hz, 2 H), 7.23 (t, *J*=7.75 Hz, 3 H), 7.33 (t, *J*=7.43 Hz, 2 H), 8.14 (d, *J*=9.33 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 283 $(M+H)^+$。

下列胺可使用前述通用程序1中所示之方法製備：

4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯胺；

4-(2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)-3,5-二氟苯胺；

3,5-二氟-4-(4-異丙基哌啶-1-基)苯胺；

3,5-二氟-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)苯胺；

4-(4-第三丁基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯胺；

3,5-二氟-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯胺；

4-(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-3,5-二氟苯胺；

4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3,5-二氟苯胺；

3,5-二氟-4-(4-氟哌啶-1-基)苯胺；

3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯胺；

2,3,5,6-四氟-4-(哌啶-1-基)苯胺；

3-甲基-4-(哌啶-1-基)苯胺；

3,5-二氟-4-((3a*R*,7a*S*)-1*H*-異吲哚-2(3*H*,3a*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,7a*H*)-基)苯

胺；

N^1-第三丁基-2-氟苯-1,4-二胺；

3,5-二氟-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺；

3,5-二氯-4-(哌啶-1-基)苯胺；

2,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯胺；

4-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯胺；

2,3,5-三氟-4-(哌啶-1-基)苯胺；

4-((1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)-3,5-二氟苯胺；

3-氟-4-(哌啶-1-基)苯胺；

3,5-二氟-4-(3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺；

3,5-二氟-4-(異吲哚啉-2-基)苯胺；

3,5-二氟-4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)苯胺；

4-(4-苯基-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)苯胺；

3-氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯胺；

4-(4,4-二苯基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯胺；

4-(4-苯基哌啶-1-基)苯胺；

1-(1-(4-胺基-2,6-二氟苯基)-4-苯基哌啶-4-基)乙酮；

3,5-二氟-4-(4-(3-苯基丙基)哌啶-1-基)苯胺；

3,5-二氟-4-(8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)苯胺；

3,5-二氟-4-(3-苯基哌啶-1-基)苯胺；

3,5-二氟-4-(3-苯基吡咯啶-1-基)苯胺；

3,5-二氟-4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)苯胺；

3,5-二氟-4-(4-苯基哌嗪-1-基)苯胺；

4-(4-(2,6-二氟苯基)哌嗪-1-基)-3,5-二氟苯胺；

3,5-二氟-4-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)苯胺；

3,5-二氟-4-(2-苯基嗎啉基)苯胺；

(S)-3,5-二氟-4-(2-苯基嗎啉基)苯胺

3,5-二氟-4-(2-苯基哌啶-1-基)苯胺；

4-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)-3,5-二氟苯胺；

4-(4-環己基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯胺；

4-(4-苄基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯胺；

3,5-二氟-4-(4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基)苯胺；

3,5-二氟-4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)苯胺；

4-(4-(3,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3,5-二氟苯胺；

4-(4-(3,5-二氟苯基)哌啶-1-基)-3,5-二氟苯胺；

3,5-二氟-4-(4-氟-4-苯基哌啶-1-基)苯胺；

3,5-二氟-4-(4-(氟二苯基甲基)哌啶-1-基)苯胺；

4-(4-氟-4-苯基哌啶-1-基)苯胺；

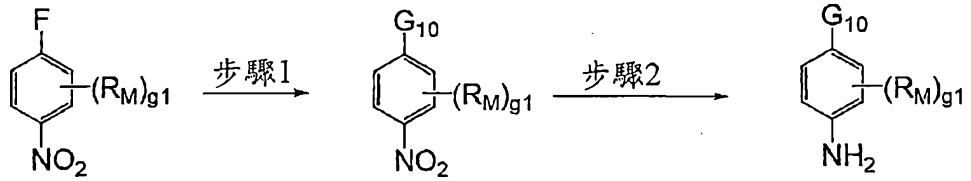
3,5-二氟-4-(4-(吡啶-2-基)哌啶-1-基)苯胺；

3,5-二氟-4-(4-(萘-2-基)哌啶-1-基)苯胺；

3,5-二氟-4-(4-(萘-1-基)哌啶-1-基)苯胺；及

3,5-二氟-4-(4-(4-(三甲基矽烷基)苯基)哌啶-1-基)苯胺。

通用程序1.1.經4-烷氧基取代之苯胺



可經由兩步程序製備具有與苯胺對位之烷氧基取代基的中間物苯胺，其中G_{10}爲-OR_S(例如-O-第三丁基、-O-異丙基、-O-CH_2-(3-乙基氧雜環丁烷-3-基)、-O-CH_2-(1,3-二氧戊環-4-基)、-O-環戊基、-O-環己基、-O-(1,3-二噁烷-5-基))。在步驟1中，氟硝基苯可在DMSO或類似溶劑中在加熱至50-100℃之情況下與適當醇及鹼(例如Cs_2CO_3、

第三丁醇鉀)反應。步驟2可藉由標準硝基還原條件實現，諸如使用如本文中他處所述之鈀/碳或阮尼鎳進行催化氫化。或者，可於THF/甲醇/水之溶劑中用鐵/氯化銨實現還原。

通用程序1.1之說明：通用程序1.1A

步驟1

3-乙基-3-((4-硝基苯氧基)甲基)氧雜環丁烷

在室溫下向4-氟硝基苯(3.76 mL，35.4 mmol)於DMSO(35 mL)中之溶液中添加碳酸銫(7.09 mL，89.0 mmol)，接著添加3-乙基-3-氧雜環丁烷甲醇(4.48 mL，42.5 mmol)。將混合物加熱至70℃持續2小時。添加冷卻水且過濾所得沈澱物後，用水洗滌，且在真空烘箱中乾燥，得到標題化合物(8.28 g，98%產率)。

步驟2

4-((3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基)苯胺

在室溫下向3-乙基-3-((4-硝基苯氧基)甲基)氧雜環丁烷(8.28 g，34.9 mmol)於THF:EtOH:水之3:3:1混合物(140 mL)中的溶液中添加氯化銨(2.80 g，52.3 mmol)，接著添加鐵粉(9.74 g，174 mmol)。將混合物加熱至90℃持續1小時，隨後在THF洗滌下經由矽藻土熱過濾以完成轉移。減壓濃縮濾液，且將殘餘物溶於乙酸乙酯中，隨後用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮，得到標題化合物(7.12 g，98%產率)，其不經進一步純化。

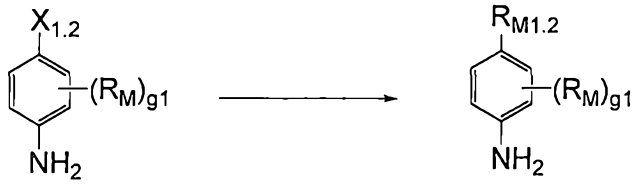
下列胺可使用前述通用程序1中所示之方法製備：

4-((3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基)-3,5-二氟苯胺；

4-((1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)苯胺；

4-(1,3-二噁烷-5-基氧基)苯胺。

通用程序1.2.經由鈴木型反應形成苯胺



某些中間物苯胺可自溴化物、碘化物或三氟甲磺酸酯(亦即$X_{1.2}$=Br、I或OTf)經由鈴木、斯蒂爾(Stille)或其他類似過渡金屬介導之碳-碳鍵形成反應製備以形成其中$R_{M1.2}$爲環烷基、芳基、雜芳基或環烯基之產物。上述爲於苯胺上進行之方法的說明，但該方法亦可使用可轉化爲苯胺(例如硝基)之其他官能基進行。

通用程序1.2之說明：通用程序1.2A

4-(環己烯-1-基)-3-氟苯胺

在壓力管中，藉由氮氣噴射使3-氟-4-碘苯胺(2.29 g，9.66 mmol)及碳酸鉀(1.74 g，12.58 mmol)於4:1二甲氧基乙烷-水(33 mL)中之溶液脫氣40分鐘，接著添加1-環己烯基硼酸頻哪醇酯(2.7 mL，2.61 g，12.56 mmol)。隨後添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(237 mg，0.29 mmol)，接著再脫氣5分鐘。將壓力管密封且在100℃下升溫18小時。將混合物冷卻且用乙酸乙酯稀釋，接著用水及飽和氯化鈉溶液萃取。將溶液乾燥(Na_2SO_4)且與3-(巯基丙基)矽膠一起攪拌1小時。在真空中濃縮，得到棕色油狀物，經340 g矽膠濾筒(用10-100%乙酸乙酯之己烷溶液溶離)層析。此等程序得到淺棕色油狀標題化合物(1.16 g，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.00 (m, 1 H), 6.37 (m, 2 H), 5.84 (s, 1 H), 3.71 (br s, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 2.17 (m, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H)；MS (+DCI) *m/z* (相對豐度) 192 (100, M+H)。

通用程序1.2之說明：通用程序1.2B

4-環丙基-3,5-二氟苯胺

向壓力管中添加4-溴-3,5-二氟苯胺(1.0 g，4.8 mmol)、碳酸銫

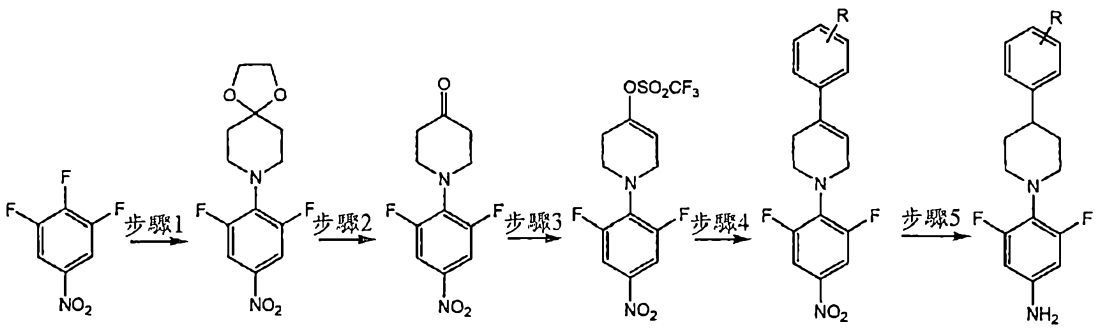
(4.7 g，14.4 mmol)、甲苯(10 mL)及水(1 mL)。用氮氣將溶液脫氣30分鐘，接著添加環丙基三氟-硼酸鉀鹽(0.8 g，5.3 mmol)、二(1-金剛烷基)-正丁基膦氫碘酸鹽(0.07 g，0.14 mmol)及乙酸鈀(II)(0.02 g，0.096 mmol)。脫氣持續5分鐘，將管密封且在100℃下加熱18小時。用EtOAc稀釋冷卻溶液，用H_2O及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且過濾。用3-巰基丙基矽膠處理濾液1小時。過濾混合物且濃縮，得到粗產物，藉由急驟層析(0-30% EtOAc/已烷)純化，得到標題化合物(0.67 g，4.0 mmol，82%)。

通用程序1.2之說明：通用程序1.2C

4-環丙基-2-氟-1-硝基苯

將4-溴-2-氟硝基苯(0.5 g，2.27 mmol)、環丙基硼酸(0.293 g，3.41 mmol)、磷酸三鉀(0.965 g，4.55 mmol)、四氟硼酸三環己基鏻(0.021 g，0.057 mmol)及乙酸鈀(II)(6.12 mg，0.027 mmol)於11 mL甲苯-水混合物10:1(v/v)中之溶液進行氮氣淨化-真空脫氣三次。隨後在油浴中在85℃下加熱反應混合物四小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。用水洗滌有機相，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮。藉由矽膠層析(乙酸乙酯-已烷)純化粗產物，得到黃色油狀標題化合物(0.382 g，88%)。

通用程序1.3



某些中間物苯胺可使用上文概述且下文說明之通用程序製備。該程序由以下組成：使氟硝基苯與環胺部分反應(步驟1)；轉化爲乙烯偶合搭配物(步驟2及步驟3)；乙烯偶合搭配物與另一適合搭配物偶合(步驟4)；及硝基及烯烴之還原(步驟5)。或者，此途徑可改適以製備苯胺，其中該烯烴經由硝基之選擇性還原而保持完整。可適於步驟4之碳-碳鍵形成反應包括例如鈴木反應、斯蒂爾反應或根岸反應(Negishi reaction)。

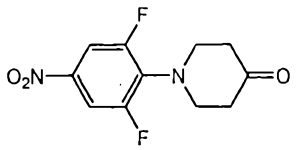
通用程序1.3之說明：通用程序1.3A

步驟1

8-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

將1,2,3-三氟-5-硝基苯(4.0 mL，34.3 mmol)、1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(6.59 mL，51.4 mmol)及碳酸鉀(5.68 g，41.1 mmol)於DMSO(35 mL)中之混合物在100℃下加熱3小時且隨後冷卻至室溫。使混合物分配於水與EtOAc之間，且有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(使用0-20% EtOAc之己烷溶液之溶劑梯度)純化粗產物，得到黃色油狀物。

步驟2

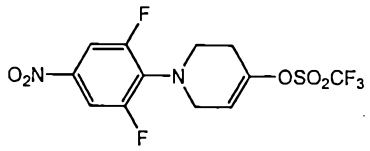


1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)哌啶-4-酮

將來自前述程序之粗製8-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷溶解於4:1丙酮:水(100 mL)中。添加濃鹽酸(5 mL)，且在50℃下攪拌所得混合物8小時且隨後冷卻至室溫。將混合物在真空中濃縮至約20 mL，小心地添加至濃$NaHCO_3$水溶液(100 mL)中且用EtOAc(2×100 mL)萃取。經合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且

在真空中濃縮。用Et_2O及已烷濕磨粗產物，得到嫩黃色固體，將其收集且乾燥，得到標題化合物(7.13 g，81%)。

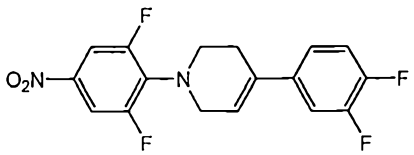
步驟3



三氟甲烷磺酸1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基酯

在-78℃下在乾燥N_2氛圍下經10分鐘向1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(5.0 g，19.52 mmol)於無水THF(50 mL)中之溶液中逐滴添加雙(三乙基矽烷基)胺化鋰(29.3 ml，29.3 mmol)於THF中之1 *M* THF溶液。將所得深紅色溶液在-78℃下攪拌5分鐘且添加1,1,1-三氟-*N*-苯基-*N*-(三氟甲基磺醯基)甲烷磺醯胺(7.67 g，21.47 mmol)。在-78℃下攪拌所得混合物1小時，隨後使混合物溫至室溫。用EtOAc(100 mL)稀釋混合物，且用1 *N* NaOH水溶液(50 mL)及水(50 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。濾出乾燥劑，且在真空中移除溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(使用0-40% EtOAc之己烷溶液之溶劑梯度)純化。獲得黃色油狀標題化合物，其在真空中結晶(6.12 g，81%)。

步驟4(鈴木反應)

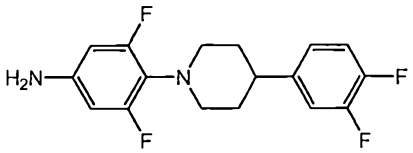


1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-4-(3,4-二氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶

將三氟甲烷磺酸1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基酯(1.18 g，3.04 mmol)、2-(3,4-二氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪(1.02 g，4.25 mmol)、氯化鋰(0.387 g，9.12 mmol)及碳酸鈉(4.56 mL，9.12 mmol)於無水DME(15 mL)中之2.0 *M*水溶液的混合物劇烈攪拌，同時用氮氣鼓泡20分鐘。添加肆(三苯基膦)鈀(0)(0.176 g，0.152

mmol)，且再將所得混合物脫氣5分鐘。反應燒瓶配備有冷凝器且置於100℃油浴中。深色混合物在乾燥N_2氛圍下在100℃下攪拌16小時，隨後冷卻至室溫且分配於水(50 mL)與EtOAc(2×50 mL)之間。經合併有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，且藉由矽膠管柱層析(使用0-40% EtOAc之己烷溶液之溶劑梯度)純化粗產物，得到黃色油狀物，其在靜置時固化。用Et_2O及己烷濕磨固體，過濾且乾燥，得到標題化合物(0.67 g，63%)。

步驟5



(4-(4-(3,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3,5-二氟苯胺

向1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-4-(3,4-二氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶(0.67 g，1.90 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中添加10% Pd/碳(50 mg)。用氮氣吹拂反應燒瓶，且在1 atm氫氣下劇烈攪拌所得混合物24小時。經由矽藻土過濾混合物且在真空中濃縮，得到固體狀標題化合物(0.62 g，100%)。

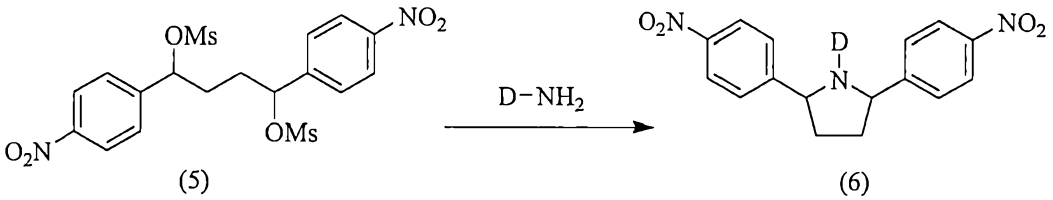
下列胺可使用前述通用程序1.3中所示之方法製備：

3,5-二氟-4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)苯胺；

3,5-二氟-4-(4-(3-(三甲基矽烷基)苯基)哌啶-1-基)苯胺；及

3,5-二氟-4-(4-(5-甲基噻吩-2-基)哌啶-1-基)苯胺。

通用程序2.自胺及二甲磺酸酯(5)形成吡咯啶



(5) (6)

在大約室溫至約100℃下，呈單一立體異構體或異構體混合物形

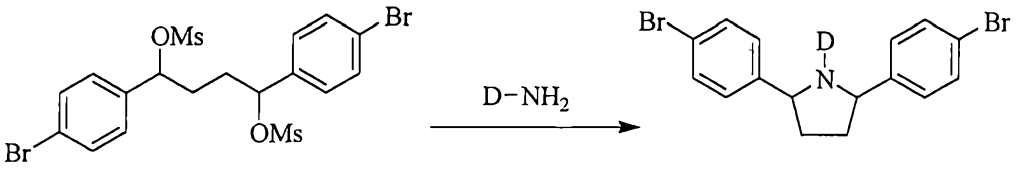
式之二甲磺酸酯(5)(1當量)可與1至20當量之胺D-NH_2(純物質或於諸如四氫呋喃或2-甲基四氫呋喃之溶劑中，有或無諸如DMF之共溶劑)反應，得到諸如式(6)之吡咯啶。若使用較少當量之胺D-NH_2(亦即1-2當量)，則可添加諸如二異丙基乙胺之鹼以促進反應。舉例而言，二甲磺酸酯(1當量)與過量苯胺D-NH_2(約5-10當量)之反應可藉由在2-甲基四氫呋喃或DMF中加熱至50℃至65℃進行，直至反應完成。或二甲磺酸酯(1當量)可以純物質與過量苯胺D-NH_2(約15-20當量)在室溫下或在加熱至約65℃之情況下反應。反應物可分配於有機溶劑(例如乙酸乙酯)與稀鹽酸水溶液之間，接著分離有機層，視情況用水洗滌有機物，用乾燥劑(例如$MgSO_4$、Na_2SO_4)乾燥有機層，過濾且蒸發溶劑。可藉由矽膠管柱層析(用諸如乙酸乙酯與己烷之混合物的標準溶劑溶離)純化產物；或者可藉由濕磨或再結晶純化產物。

通用程序2之說明：通用程序2A

(2*S*,5*S*)-1-(4-第三丁基苯基)-2,5-雙(4-硝基苯基)吡咯啶

在23℃下經1分鐘向中間物6C(7.35 g，13.39 mmol)之粗產物溶液中添加4-第三丁基苯胺(13.4 g，90 mmol)。將反應物加熱至65℃持續2小時。完成後，將反應混合物冷卻至23℃且用2-甲基四氫呋喃(100 mL)及1 *M* HCl(150 mL)稀釋。分配各相之後，用1 *M* HCl(140 mL)、2-甲基四氫呋喃(50 mL)及25重量% NaCl水溶液(100 mL)處理有機相，且分配各相。用25重量% NaCl水溶液(50 mL)洗滌有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮至約20 mL。添加庚烷(30 mL)及另外的2-甲基四氫呋喃以誘導結晶。進一步濃縮漿液，且再緩慢添加庚烷(40 mL)，且在用2-甲基四氫呋喃:庚烷(1:4，20 mL)洗滌下過濾漿液。將固體懸浮於CH_3OH(46 mL)中持續3小時，過濾，且再用CH_3OH(18 mL)洗滌濕固體。在真空烘箱中在45℃下乾燥固體16小時，得到標題化合物(3.08 g)。

通用程序3.自胺及二甲磺酸雙溴苯酯形成吡咯啶



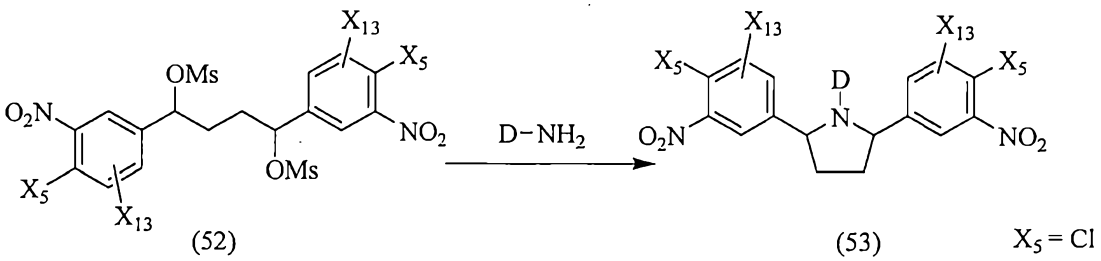
可使用與通用程序2之條件實質上類似之條件進行通用程序3。

通用程序3之說明：通用程序3A

(2*S*,5*S*)-2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶

將中間物7C溶解於無水DMF(5 mL)中，且添加4-第三丁基苯胺(2.39 mL，15 mmol)。在40℃下攪拌所得混合物4小時，隨後使其分配於1 *N* HCl水溶液(30 mL)與EtOAc(30 mL)之間。用H_2O洗滌有機層且經Na_2SO_4乾燥。濾出乾燥劑，在真空中移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(使用0-20% EtOAc之己烷溶液之溶劑梯度)純化粗產物。獲得無色固體狀標題化合物(0.71 g，92%)。^{1}H NMR指示此物質為反式:順式吡咯啶異構體之87:13混合物。

通用程序4.自胺及二甲磺酸酯(52)形成吡咯啶



(52) (53) X_5 = Cl

可使用與通用程序2之條件實質上類似之條件進行通用程序4。舉例而言，在大約室溫至約100℃下，呈單一立體異構體或異構體混合物形式之二甲磺酸酯(52)(1當量)可與1至20當量之胺D-NH_2(純物質或於包括乙醇、乙腈、二氯甲烷、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、DMF或DMA之溶劑或溶劑混合物中)反應，得到諸如式(53)之吡咯啶。或者，二甲磺酸酯(52)(1當量)可與胺D-NH_2(1-4當量)在大約室溫至約70℃之溫度下在包括二氯甲烷、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、DMF或

DMA之溶劑或溶劑混合物中在如二異丙基乙胺(3-10當量)之鹼存在下反應。若使用較少當量之胺D-NH_2(亦即1-2當量)，則可添加較大量之諸如二異丙基乙胺之鹼(約8-10當量)以促進反應。對於反應性較小之胺(例如2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯胺、2-氟吡啶-4-胺)，可需要若干天之反應時間。反應物可分配於有機溶劑(例如乙酸乙酯)與水或稀鹽酸水溶液之間，接著分離有機層，視情況用水及/或鹽水洗滌有機物，用乾燥劑(例如$MgSO_4$、Na_2SO_4)乾燥有機層，過濾且蒸發溶劑。可藉由矽膠管柱層析(用諸如乙酸乙酯與己烷之混合物或二氯甲烷之己烷溶液之標準溶劑溶離)純化產物(53)。在以水而非鹽酸水溶液淬滅反應之情況下，可使用二氯甲烷/己烷系統來移除殘餘胺。在該等情況下，可能有必要進行使用乙酸乙酯/己烷系統之第二層析來分離順式吡咯啶產物與反式吡咯啶產物。或者，可藉由濕磨或再結晶純化產物。

通用程序4之說明：通用程序4A

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-環己基苯基)吡咯啶

向於二甲基甲醯胺(8 mL)中之中間物5D(4.99 mmol)中添加4-環己基苯胺(5.24 g，29.9 mmol)，且在65℃下加熱溶液2小時。隨後將反應混合物傾入1 *M* HCl中且萃取於二氯甲烷中。濃縮有機相且利用CombiFlash® 80 g二氧化矽管柱(用0-20%乙酸乙酯之己烷溶液)純化，得到1.38 g(51%)標題化合物。

通用程序4之說明：通用程序4B

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-苯基哌啶

向250 mL燒瓶中饋入3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯胺(3.1 g，10.76 mmol)、中間物5D(5.0 g，8.97 mmol)、DMF(15 mL)及二異丙基乙胺(15.7 mL，90 mmol)。將所得漿液置於60℃油浴中且在N_2下加熱

18小時。將琥珀色溶液冷卻，用300 mL乙酸乙酯稀釋，用2×100 mL水、2×100 mL 1 *N* HCl、鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。利用330 g二氧化矽濾筒(用50-80%二氯甲烷之己烷溶液溶離)對粗物質進行急驟層析以移除未反應之苯胺。將含有產物之管柱溶離份合併且濃縮，得到橙色固體，將其溶解於20 mL熱乙酸乙酯中，用15 mL己烷處理，且在環境溫度下攪拌隔夜，產生沈澱物(順式吡咯啶)，藉由過濾將其移出。濃縮濾液且再利用330 g二氧化矽濾筒(用40-70%二氯甲烷之己烷溶液溶離)進行層析，得到呈橙色泡沫狀之1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-苯基哌啶(2.26 g，36%)。MS (ESI+) *m/z* 653 $(M+H)^+$。

通用程序4之說明：通用程序4C

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2-氟苯基)-4-苯基哌啶

將中間物5D(6.0 g，10.76 mmol)、3-氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯胺(4.37 g，16.15 mmol)及二異丙基乙胺(15.04 mL，86 mmol)組合於*N*,*N*-二甲基乙醯胺(15 mL)中且在60℃下加熱3小時。用水稀釋溶液，萃取於二氯甲烷中且用鹽水洗滌。濃縮有機物且藉由層析(用30-100%二氯甲烷之己烷溶液溶離)純化，得到5.05 g(74%)黃色固體。

通用程序4之說明：通用程序4D

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-乙氧基苯基)吡咯啶

將中間物5D(2.5805 g，4.63 mmol)及4-乙氧基苯胺(2.4 mL，18.60 mmol)組合於DMF(30 mL)中且在室溫下攪拌隔夜。用EtOAc/乙醚稀釋反應物且用水(2×)、鹽水(1×)洗滌且濃縮。藉由矽膠層析(己烷/EtOAc)純化殘餘物，得到1.8 g標題化合物(77%)。

通用程序4之說明：通用程序4E

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二

氟苯基)哌啶

向(1*S*,4*S*)-二甲烷磺酸1,4-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)丁烷-1,4-二酯(500 mg，0.843 mmol)於CH_3CN(4.5 ml)中之溶液中添加3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯胺(358 mg，1.685 mmol)及胡氏鹼(0.736 mL，4.21 mmol)。在75℃下加熱懸浮液24小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑且將殘餘物溶解於EtOAc中，用1 *N* HCl、H_2O、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。利用ISCO 24 g矽膠濾筒(用20-70% CH_2Cl_2/己烷溶離)對粗產物進行層析，得到含一些相應順式吡咯啶異構體之標題化合物。

下列經取代吡咯啶可使用前述通用方法製備：

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4,4-二甲基哌啶；

2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-異丙基哌啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(三氟甲基)哌啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-第三丁基哌啶；

6-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4,4-二甲基哌啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-苯氧基苯基)吡咯啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)苯基)吡啶-2(1*H*)-酮；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)吡咯啶；

2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)苯基)噁唑；

4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2-氟吡啶；

(2*R*,5*R*)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4,4-二氟哌啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-氟哌啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)哌啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-環丙基-3,5-二氟苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-環己基-3-氟苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)吡咯啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-3,5-二甲基哌啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-[4-(五氟-λ^6-硫基)苯基]吡咯啶(ACD Name第12版)；

2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)苯基)吡啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-(2-甲氧基乙氧基)-3-甲基苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-((3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基)苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-1-(聯苯-4-基)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-1-(4-(1,3-二噁烷-5-基氧基)苯基)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-1-(4-((1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)苯基)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-((3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,3,5,6-四氟苯基)哌啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2-甲基苯基)哌啶；

(3a*R*,7a*S*)-2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)八氫-1*H*-異吲哚；

4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-*N*-第三丁基-2-氟苯胺；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-甲基哌啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-(環戊基氧基)-3-氟苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(3-氟-4-(甲基硫基)苯基)吡咯啶

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氯苯基)哌

啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,5-二氟苯基)哌啶；

(2*R*,6*S*)-1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-2,6-二甲基哌啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,3,6-三氟苯基)哌啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-環丙基苯基)吡咯啶；

(1*R*,5*S*)-3-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚烷；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-環丙基-2-氟苯基)吡咯啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2-氟苯基)哌啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)苯基)-4-苯基哌啶；

3-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷；

2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)異吲哚啉；

8-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4,4-二苯基哌啶；

1-(1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-苯基哌啶-4-基)乙酮；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)哌啶；

1-(4-(2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(3-苯基丙基)哌啶；

8-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(萘-2-基)哌啶；

2-(1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)哌啶-4-基)吡啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(4-(三甲基矽烷基)苯基)哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(萘-1-基)哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(3-苯基丙基)哌啶；

6-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-第三丁基哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(萘-2-基)哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-3,5-二甲基哌啶；

1'-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯

基)-2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-3-苯基哌啶；

(2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(3,5-二氟-4-(3-苯基吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(4-甲氧基苯基)哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-氟-4-苯基哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)苯基)-4-氟-4-苯基哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(氟二苯基甲基)哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-苯基哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(3,4-二氟苯基)哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(3,5-二氟苯基)哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(3-(三甲基矽烷基)苯基)哌啶；

(2R,5R)-1-(4-(苄氧基)苯基)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪；

1-(4-((2R,5R)-2-(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)-5-(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)哌啶；

4-苄基-1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)哌啶；

4-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-2-苯基嗎啉；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-2-苯基哌啶；

(2S,6R)-4-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-2,6-二甲基嗎啉；

3-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-環己基哌啶；

(S)-4-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-2-苯基嗎啉；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-苯基哌嗪；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(2,6-二氟苯基)哌嗪；

2-(4-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)哌嗪-1-基)嘧啶；

5-((2S,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2-(4-苯基哌啶-1-基)嘧啶；

5-((2S,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2-(哌啶-1-基)嘧啶；

1-(4-((2S,5S)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(2,6-二氟苯基)哌嗪；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(5-甲基噻吩-2-基)哌啶；及

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-氟-4-苯基哌啶。

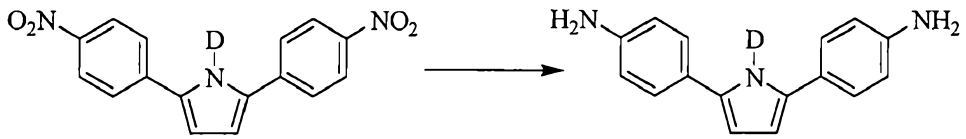
通用程序5.硝基還原

(6) (7)

化合物(6)(1當量)可藉由在THF:乙醇:水(1:1:0.2)之溶劑中在加熱至約60-80℃之情況下與鐵粉(約6當量)及氯化銨(約3當量)反應而還原爲(7)。可藉由冷卻、經由矽藻土過濾、用乙醇洗滌及在真空中濃縮來處理反應物。或者，(6)(1當量)可藉由在乙醇:THF(約1:1)之溶劑中在PtO_2(約0.4當量)存在下氫化(30 psi H_2)而還原爲(7)。可藉由過濾及蒸發溶劑來處理反應物。或者，可藉由在諸如四氫呋喃之溶劑中在震盪下在阮尼鎳Grace 2800(50重量%之反應物)存在下暴露於30 psig氫氣來實現(6)(1當量)還原爲(7)。可藉由過濾及蒸發溶劑來處理反應物。可藉由矽膠層析(使用包括乙酸乙酯與己烷之混合物的典型有機

溶劑)來純化產物(7)。

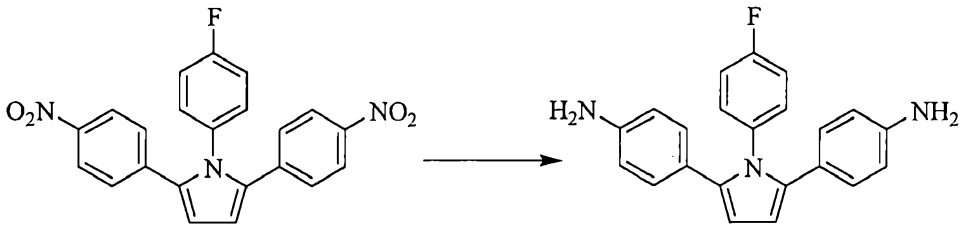
通用程序5.1.吡咯之硝基還原



(11) (12)

可使用通用程序5一般所述之條件，尤其經由鐵還原方法將化合物(11)轉化爲(12)。

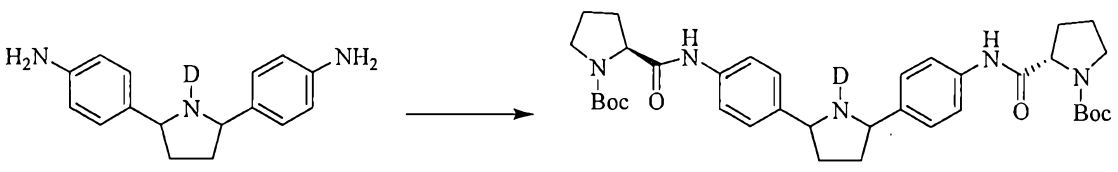
通用程序5.1之說明：通用程序5.1A



4,4'-(1-(4-氟苯基)-1*H*-吡咯-2,5-二基)二苯胺

向1-(4-氟苯基)-2,5-雙(4-硝基苯基)-1*H*-吡咯(1.017 g，2.496 mmol)於乙醇(15 mL)及THF(15 mL)中之溶液中添加鐵粉(0.836 g，14.98 mmol)，接著添加氯化銨(0.401 g，7.49 mmol)及水(3.75 mL)。將反應混合物回流45分鐘。經由矽藻土漿液過濾反應混合物且用乙醇洗滌。濃縮經合併濾液，且藉由管柱層析(自30% EtOAc:已烷至50% EtOAc:已烷進行梯度溶離)純化殘餘物，得到1.09 g(77%)標題化合物。

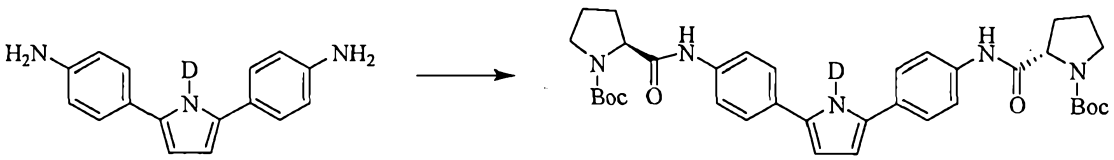
通用程序6.醯胺偶合



(7) (8)

化合物(7)(1當量)可藉由在大約室溫下在二異丙基乙胺(3-4當量)存在下在DMSO中與1-(第三丁氧基羰基)吡咯啶-2-甲酸(約2.5當量)及HATU(約2至3當量)反應而轉化爲化合物(8)。或者關於使用HATU，可使用T3P或1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺/1-羥基苯并三唑來促進此反應。亦可在諸如四氫呋喃、乙酸乙酯或DMF之溶劑中進行反應。可藉由分配於有機溶劑(例如乙酸乙酯)與水或稀鹽酸水溶液之間，接著分離有機層，視情況用水及/或鹽水洗滌有機物，用乾燥劑(例如$MgSO_4$、Na_2SO_4)乾燥有機層，過濾且蒸發溶劑來處理反應物。可藉由矽膠管柱層析(用包括乙酸乙酯與已烷之混合物之標準有機溶劑溶離)純化產物(8)。

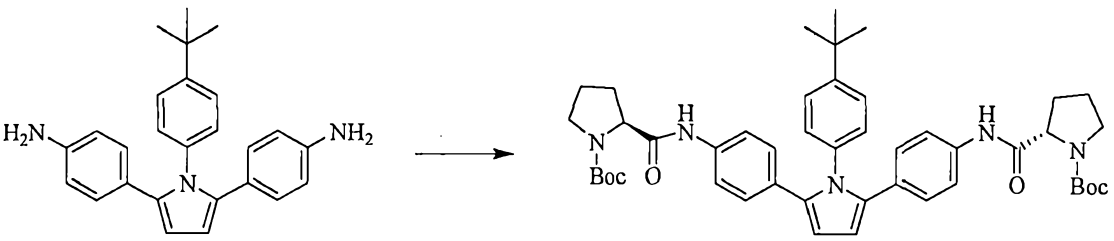
通用程序6.1.吡咯之醯胺偶合



(12) (13)

苯胺化合物(12)可使用上文通用程序6中一般所述之條件轉化爲醯胺(13)。

通用程序6.1之說明：通用程序6.1A

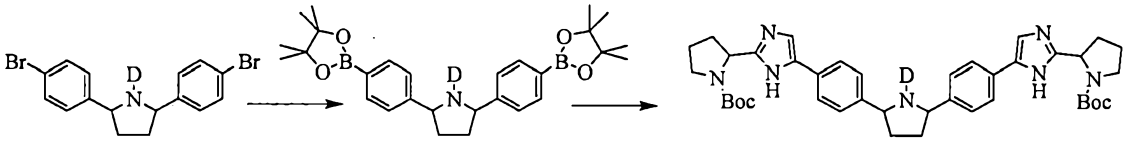


(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-(1-(4-第三丁基苯基)-1*H*-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

向4,4'-(1-(4-第三丁基苯基)-1*H*-吡咯-2,5-二基)二苯胺(0.310 g，0.813 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中添加(*S*)-1-(第三丁氧基羰基)吡

咯啶-2-甲酸(0.385 g，1.79 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(0.274 g；1.79 mmol)及*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.343 g，1.79 mmol)，且將混合物攪拌隔夜。將混合物傾入水中且用CH_2Cl_2萃取。將有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到粗產物，藉由用乙醚濕磨來純化，得到325 mg(51%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.25 (s, 24 H) 1.83 (s, 6 H) 2.15 (s, 2 H) 3.45 (m, 4 H) 4.18 (s, 2 H) 6.40 (s, 2 H) 6.98 (s, 6 H) 7.37 (s, 6 H) 9.98 (s, 2 H)。

通用程序7.鈴木偶合

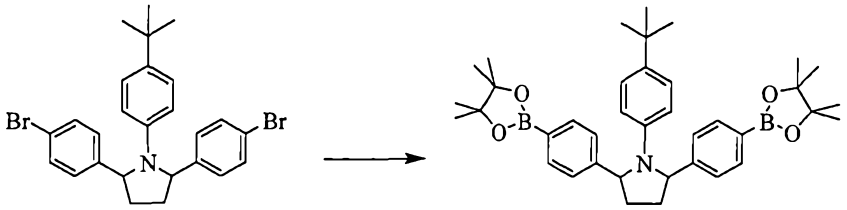


(34.1) (35.1) (36.1)

二溴化合物(34.1)(1當量)可藉由在諸如DME、二噁烷或DMSO之溶劑中與雙(頻哪醇根基)二硼烷(約2至4當量)、乙酸鉀(約4-8當量)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-氯化鈀(II)二氯甲烷複合物($PdCl_2$(dppf))(約0.1至0.2當量)混合，將混合物脫氣且加熱至約85℃而轉化爲二硼酸酯化合物(35.1)。可藉由冷卻至室溫，用二氯甲烷稀釋，視情況用水及/或鹽水洗滌有機物，用乾燥劑(例如$MgSO_4$、Na_2SO_4)乾燥有機物，過濾且蒸發溶劑來處理反應物。化合物(35.1)可藉由在如二甲氧基乙烷或甲苯:乙醇(1:1)之溶劑中與中間物1D(約1至2當量)、碳酸鈉水溶液(約1至3.5當量)及$PdCl_2$(dppf)(約0.03至0.2當量)混合，脫氣且將反應物加熱至約80-100℃而轉化爲化合物(36.1)。可藉由冷卻至室溫，分配於有機溶劑(例如乙酸乙酯)與水之間，視情況用水及/或鹽水洗滌有機物，用乾燥劑(例如$MgSO_4$、Na_2SO_4)乾燥有機物，過濾且蒸發溶劑來處理反應物。或者，可藉由在真空中濃縮，分配於25%異丙醇/氯仿之間，乾燥有機物(例如Na_2SO_4)，過濾且蒸發溶

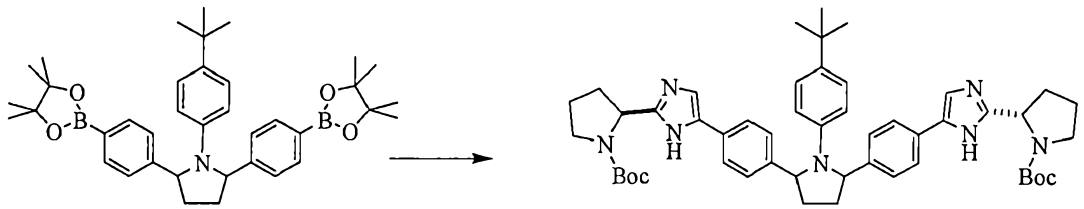
劑來處理反應物。化合物(35.1)及(36.1)可藉由矽膠管柱層析(用包括乙酸乙酯與已烷之混合物的標準有機溶劑溶離)來純化；或藉由濕磨或再結晶純化。

通用程序7之說明：通用程序7A



外消旋反-1-(4-第三丁基苯基)-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)苯基)吡咯啶

將外消旋反-2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶(3.88 g，7.56 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼咪)(6.72 g，26.5 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(0.617 g，0.756 mmol)及乙酸鉀(3.34 g，34.0 mmol)組合於二甲氧基乙烷(70 mL)中且使氮氣噴射通過溶液10分鐘。隨後在85℃下加熱反應混合物1小時。將反應溶液冷卻至室溫，經由矽藻土過濾且用乙酸乙酯(20 mL)洗滌。乾燥並濃縮濾液，且藉由矽膠管柱層析(用0-10%乙酸乙酯之已烷溶液的溶劑梯度溶離)純化殘餘物，接著用乙醚濕磨所得固體，得到呈反式立體異構體之1/1混合物形式的標題化合物(1.14 g，25%)。

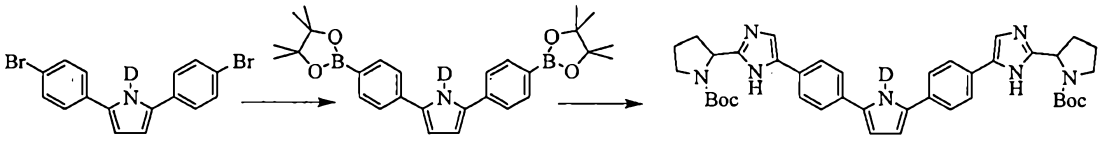


(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(4,4'-(1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1*H*-咪唑-5,2-二基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

將外消旋反-1-(4-第三丁基苯基)-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二氧硼㗁-2-基)苯基)吡咯啶(0.915 g，1.506 mmol)、中間物1D(1.429 g，4.52 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(0.123 g，0.151 mmol)溶解於甲苯(7 mL)、乙醇(7 mL)及2 *N*碳酸氫鈉水溶液(2.64 mL，5.28 mmol)之混合物中。使氮氣鼓泡通過溶液10分鐘，隨後在100℃下加熱反應混合物3小時。將反應溶液冷卻至室溫且添加水(20 mL)。隨後用二氯甲烷(50 mL)萃取反應混合物，乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-80%乙酸乙酯之己烷溶液之溶劑梯度溶離)純化殘餘物，得到呈反式立體異構體之1/1混合物形式的標題化合物(0.93 g，75%)。

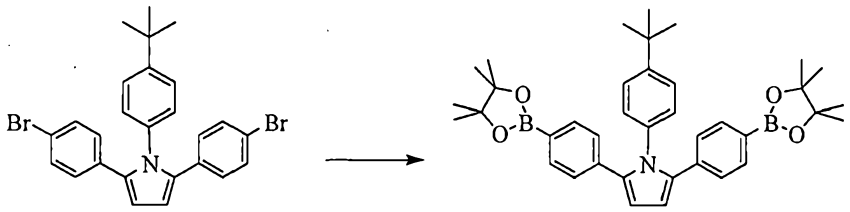
通用程序7.1.吡咯之鈴木偶合



(46) (47) (43)

二溴化合物(46)可使用上文通用程序7中一般所述之條件依序轉化爲化合物(47)及(43)。

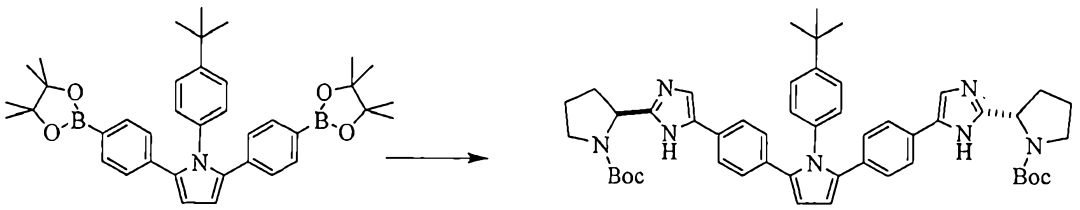
通用程序7.1之說明：通用程序7.1B



1-(4-第三丁基苯基)-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼㗁-2-基)苯基)-1*H*-吡咯

在室溫下向2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-第三丁基苯基)-1*H*-吡咯(2.32 g，4.56 mmol)於DMSO(26 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼烷(2.54 g，10.02 mmol)、乙酸鉀(5.00 g，36.4 mmol)及$PdCl_2$(dppf)(744

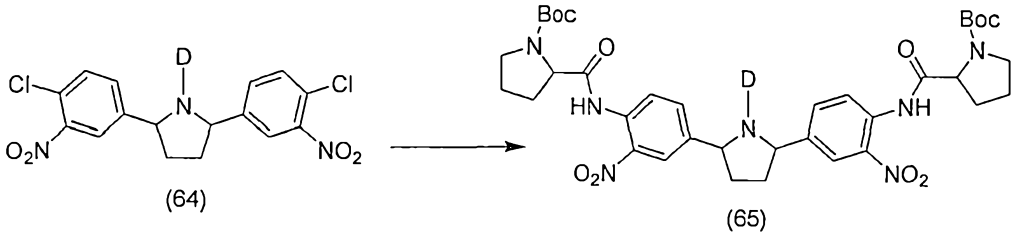
mg，0.91 mmol)。將混合物脫氣且加熱至85℃。4小時後，將混合物冷卻至室溫，用二氯甲烷稀釋且依序用水及鹽水洗滌。將有機相乾燥(Na_2SO_4)且濃縮。將殘餘物溶於20%乙酸乙酯/己烷中且經由矽膠短塞(用20%乙酸乙酯:己烷溶離)過濾且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(1.62 g；59%產率)。



(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-第三丁基苯基)-1*H*-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1*H*-咪唑-4,2-二基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

將中間物1D(664 mg，2.10 mmol)、1-(4-第三丁基苯基)-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-1*H*-吡咯(1.48 g，2.45 mmol)、2 *M*碳酸鈉(1400 μL，2.80 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(51.2 mg，0.070 mmol)於DME(2800 μL)中之混合物在140℃下經受微波照射20分鐘。用乙酸乙酯稀釋混合物，隨後用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。利用矽膠(用30%至70%乙酸乙酯:己烷溶離)純化產物，得到標題化合物(140 mg；24%產率)。

通用程序8.布赫瓦爾德反應

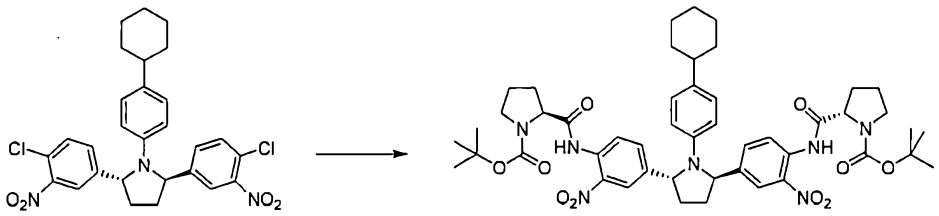


(64)　　(65)

化合物(64)(1當量)可藉由與2-胺甲醯基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(約3當量)、碳酸銫(約3當量)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(約0.05至0.3當量)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(約0.05至0.2當量)混合於二噁烷中，將混合物脫氣且加熱至約100℃持續約1至8小時而

轉化爲化合物(65)。或者，可使用碳酸鉀(約3當量)、$Pd(OAc)_2$(約0.02當量)及4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(約0.04當量)進行反應。可在具有回流冷凝器之燒瓶中在惰性氛圍下或在密封管中進行反應。可藉由矽膠層析(用包括乙酸乙酯及二氯甲烷之標準溶劑溶離)純化產物(65)。

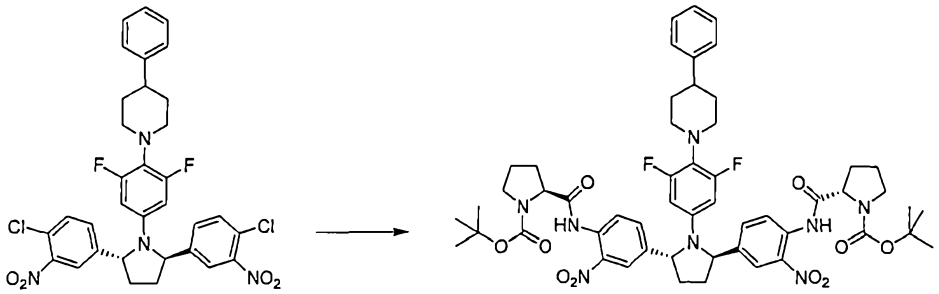
通用程序8之說明：通用程序8A



(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-環己基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-硝基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

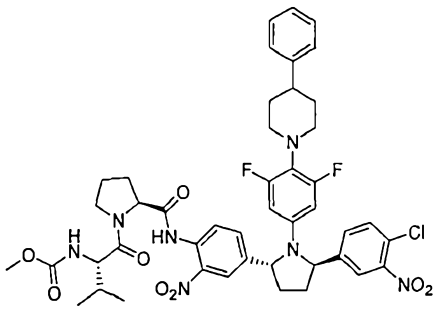
將(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-環己基苯基)吡咯啶(通用程序4A)(1.29 g，2.39 mmol)、(*S*)-2-胺甲醯基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.53 g，7.16 mmol)、碳酸銫(2.33 g，7.16 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(0.33 g，0.573 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(0.328 g，0.358 mmol)組合於二噁烷(18 mL)中且使氮氣鼓泡通過溶液15分鐘。隨後用回流冷凝器封蓋燒瓶且在100℃下加熱溶液8小時。經由矽藻土過濾且濃縮後，利用CombiFlash® 80 g二氧化矽管柱(用0-20%乙酸乙酯之二氯甲烷溶液溶離)純化殘餘物，得到1.71 g(80%)標題化合物。

通用程序8之說明：通用程序8B，實例1A



(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-硝基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

向100 mL圓底燒瓶中添加1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-苯基哌啶(2.26 g，3.46 mmol)、(*S*)-2-胺甲醯基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(2.223 g，10.37 mmol)、碳酸銫(3.38 g，10.37 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(0.190 g，0.207 mmol)及(9,9-二甲基-9*H*-二苯并哌喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)(0.300 g，0.519 mmol)於二噁烷(34.6 mL)中之溶液，得到紫色懸浮液。用N_2噴射混合物20分鐘，在N_2下在100℃下加熱3小時，冷卻且傾入EtOAc中。依次用2×50 mL H_2O及飽和NaCl洗滌EtOAc層。用3-巰基丙基二氧化矽及Na_2SO_4同時處理EtOAc層1小時，過濾且濃縮。使用120 g二氧化矽濾筒層析(用1-3%甲醇之二氯甲烷溶液溶離)純化，得到根據HPLC純度爲90%之物質。利用120 g二氧化矽濾筒之第二管柱(用15-50% EtOAc之己烷溶液溶離)，得到橙色泡沫狀之標題化合物(2.6 g，72%，根據HPLC純度97%)。MS (ESI+) *m/z* 1009 $(M+H)^+$。

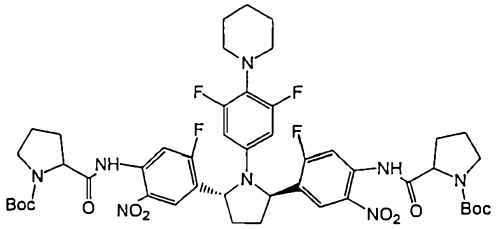


通用程序8之說明：通用程序8B，實例1B(單置換)

(*S*)-1-((*S*)-2-(4-((2*R*,5*R*)-5-(4-氯-3-硝基苯基)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2-基)-2-硝基苯基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸甲酯

將1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-苯基哌啶(0.745 g，1.14 mmol)溶解於管中之二噁烷(12 mL)中且用(*S*)-1-((*S*)-2-胺甲醯基吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸甲酯(0.309 g，1.14 mmol)、碳酸銫(0.409 g，1.25 mmol)、Xantphos(0.066 g，0.11 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(0.052 g，0.057 mmol)處理。使氮氣鼓泡通過此混合物15分鐘，隨後將管密封且在100℃下加熱2小時。用水稀釋混合物，萃取於二氯甲烷中，濃縮且藉由層析(用0-5%甲醇之二氯甲烷溶液)純化，得到0.44 g(43%)深黃色固體。

通用程序8之說明：通用程序8B，實例2

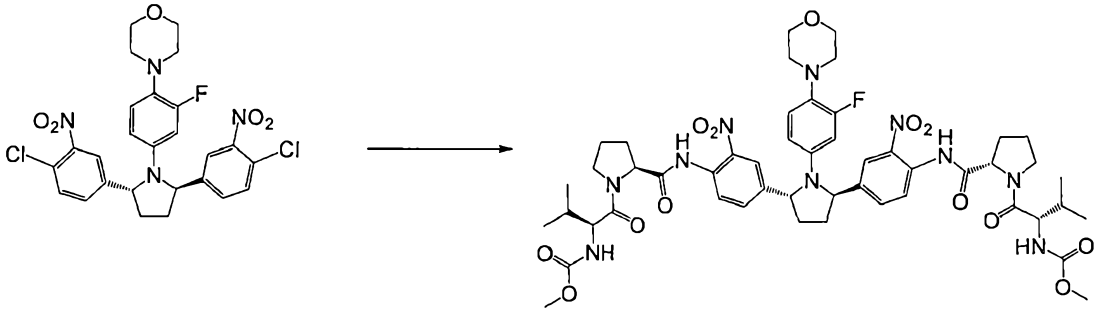


2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-硝基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

向圓底燒瓶中混入1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)哌啶(4.1 g，6.68 mmol)、(*S*)-2-胺甲醯基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(4.30 g，20.05 mmol)、碳酸銫(6.1 g，18.72 mmol)及XantPhos (0.696 g，1.203 mmol)，接著混入二噁烷(30 ml)，且用氮氣使溶液脫氣30分鐘。劇烈攪拌溶液以保持固體混合且保持氮氣流速在高速率下以確保混合物完全脫氣。添加參(二亞苄基丙酮)二

鈀(0.367 g，0.401 mmol)且在氮氣下在100℃下加熱溶液2小時。將溶液冷卻且用EtOAc稀釋，經由矽藻土過濾，用H_2O及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，用3-巰基丙基官能化矽膠處理30分鐘，過濾且濃縮，得到粗產物。利用ISCO 120 g矽膠濾筒(經30分鐘用0-40% EtOAc/己烷溶離)進行純化，得到標題化合物(4.52 g，4.66 mmol，69.8%)。

通用程序8.1.與二肽之布赫瓦爾德反應

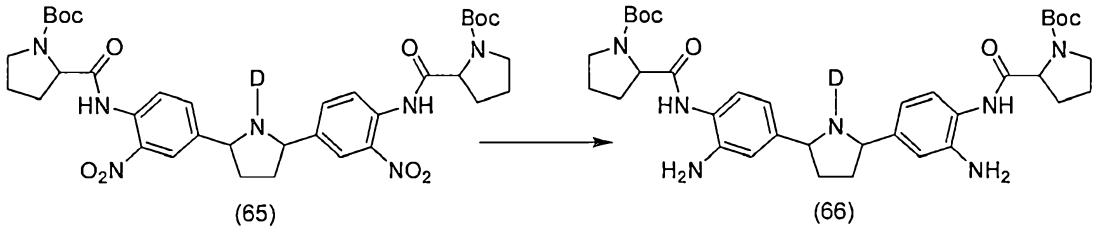


(2R,2'R)-1,1'-((*2S,2'S)*-2,2'-(4,4'-((*2R,5R)*-1-(3-氟-4-嗎啉基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-硝基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

在微波管中，將4-(4-((*2R,5R)*-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2-氟苯基)嗎啉(1.39 g，2.48 mmoL)、中間物3B(2.02 g，7.43 mmol)、XantPhos(129 mg，0.22 mmol)及碳酸銫(2.42 g，7.43 mmoL)於二噁烷(14 mL)中之懸浮液藉由氮氣噴射脫氣30分鐘。用參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(68 mg，0.074 mmol)處理混合物，接著再脫氣5分鐘。將微波管密封且混合物在100℃下升溫2小時。將混合物冷卻且用乙酸乙酯稀釋並用水(3×)及飽和氯化鈉溶液萃取。將溶液乾燥(Na_2SO_4)且與3-(巰基丙基)矽膠攪拌隔夜。過濾且在真空中濃縮，得到固體，經由340 g矽膠濾筒層析(用0-10%甲醇之二氯甲烷溶液溶

離)。此等程序得到橙色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80-0.90 (m, 12H) 1.74 (br s, 2H) 1.82-2.03 (m, 10H) 2.08-2.20 (m, 2H) 2.71-2.81 (m, 4H) 3.52 (s, 6H) 3.62 (m, 4H) 3.76 (s, 2H) 4.02 (m, 2H) 4.50 (d, J=4.4 Hz, 2H) 5.39 (s, 2H) 6.04-6.19 (m, 2H) 6.74f6.81 (m, 1H) 7.32 (d, J=8.4 Hz, 2H) 7.47-7.60 (m, 4H) 7.80 (d, J=1.5 Hz, 2H) 10.41 (s, 2H)；MS (ESI) *m/z* 1031 $(M+H)^+$。

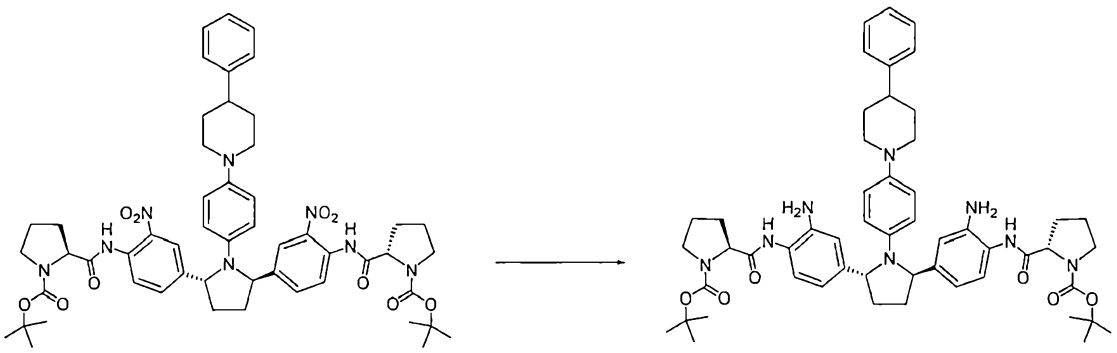
通用程序9.硝基還原



(65) (66)

化合物(65)(1當量)可藉由在諸如四氫呋喃、乙醇或其混合物之溶劑中在諸如PtO_2(約0.2至0.3當量)或阮尼鎳(例如50%水溶液；1重量當量)之催化劑上用氫氣(1-4 atm)氫化而轉化爲化合物(66)。可藉由經矽藻土或矽膠過濾來處理反應物，且濃縮濾液，得到化合物(66)。亦可藉由在THF:乙醇:水(1:1:0.2)之溶劑中在加熱至約60-100℃之情況下與鐵粉(約6當量)及氯化銨(約3當量)反應而實現(65)(1當量)之還原。

通用程序9之說明：通用程序9A，實例1



(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)二吡咯

啶-1-甲酸第三丁酯

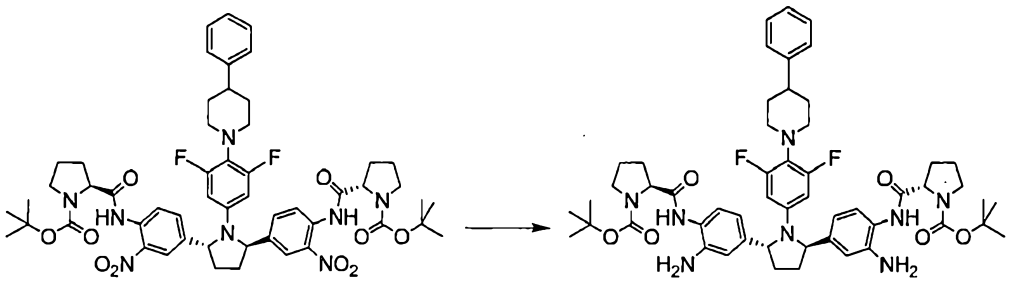
將(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-硝基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(2.287 g，2.350 mmol)於THF(60 mL)中之溶液添加至250 mL不鏽鋼壓力瓶中之PtO_2(0.457 g，2.014 mmol)中且在室溫下在30 psi氫氣壓力下攪拌4小時。隨後經由耐綸膜過濾混合物且藉由旋轉蒸發濃縮濾液並在真空中乾燥，得到棕色固體狀標題化合物(2.02 g，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30-1.44 (m, 18 H), 1.53-1.98 (m, 11 H), 2.08-2.29 (m, 1 H), 2.43-2.60 (m, 3 H), 3.35-3.50 (m, 4 H), 4.16-4.29 (m, 2 H), 4.79 (d, *J*=35.46 Hz, 4 H), 4.97 (s, 2 H), 6.21 (d, *J*=8.89 Hz, 2 H), 6.41 (dd, *J*=20.66, 7.86 Hz, 2 H), 6.53-6.61 (m, 2 H), 6.66 (d, *J*=8.89 Hz, 2 H), 6.93-7.06 (m, 2 H), 7.17 (t, *J*=6.89 Hz, 1 H), 7.21-7.32 (m, 4 H), 9.18 (d, *J*=39.25 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 913 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 911 $(M-H)^-$。

通用程序9之說明：通用程序9A，實例2

2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-5-氟-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

將2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-硝基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(4.5 g，4.64 mmol)及THF(100 ml)添加至250 ml不鏽鋼壓力瓶中之PtO_2(0.900 g，3.96 mmol)中且在室溫下在氫氣氛圍(30 psi)下攪拌22小時。經由耐綸膜過濾混合物且濃縮爲黃橙色泡沫狀物。

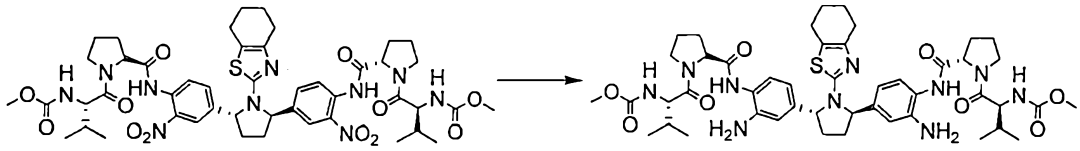
通用程序9之說明：通用程序9B



(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

在250 mL壓力瓶中組合(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-硝基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(通用程序8B)(2.6 g，2.58 mmol)及阮尼鎳2800(45% w/w於水中，2.6 g，44 mmol)於THF(40 mL)中之溶液。將容器密封且在30 psi H_2下攪拌5小時。經由耐綸膜過濾溶液且濃縮濾液，得到棕褐色泡沫狀標題化合物(2.44 g，定量產率)，其不經純化即使用。MS (ESI+) *m/z* 949 $(M+H)^+$。

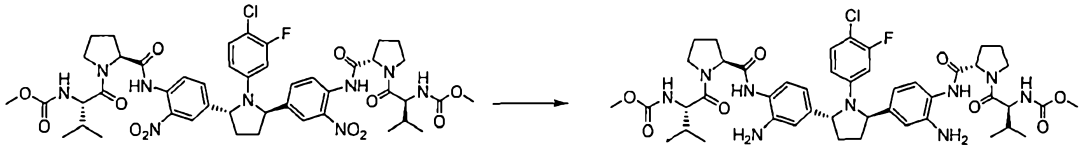
通用程序9之說明：通用程序9C



([(2*R*,5*R*)-1-(4,5,6,7-四氫-1,3-苯并噻唑-2-基)吡咯啶-2,5-二基]雙{(2-胺基苯-4,1-二基)胺甲醯基(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(2*S*)-3-甲基-1-側氧基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯(ACD Name第12版)

將([(2*R*,5*R*)-1-(4,5,6,7-四氫-1,3-苯并噻唑-2-基)吡咯啶-2,5-二基]雙{(2-硝基苯-4,1-二基)胺甲醯基(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(2*S*)-3-甲基-1-側氧基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯(ACD Name第12版)(0.59 g，0.596 mmol)溶解於四氫呋喃(15 mL)中且用阮尼鎳於水(0.25 mL)中之漿液處理。將燒瓶抽空且連通至氫氣球且在環境溫度下攪拌1小時。經由二氧化矽塞過濾溶液且濃縮至乾燥，得到標題化合物。

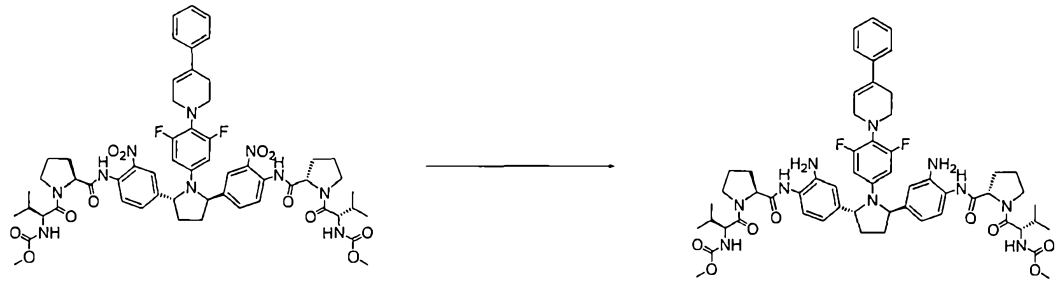
通用程序9之說明：通用程序9D



(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-氯-3-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

將(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-氯-3-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-硝基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯(1.0 g，1.02 mmol)及四氫呋喃(25 mL)添加至壓力瓶中之氧化鉑(0.20 g，0.88 mmol)中且在環境溫度下在氫氣下在30 psi下攪拌1.5小時。經由耐綸膜過濾溶液且濃縮至乾燥，得到100%產率之棕色殘餘物，其不經純化即使用。

通用程序9之說明：通用程序9E

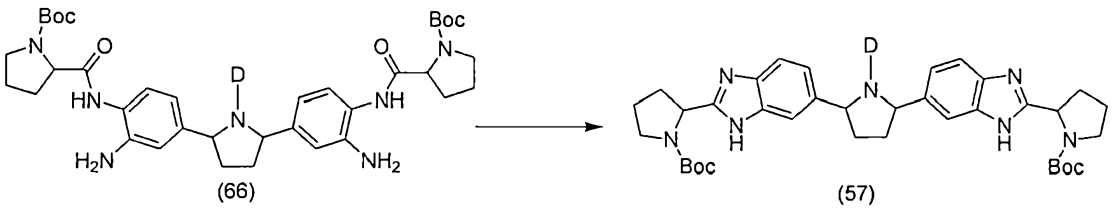


(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

在氮氣下將(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-硝基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲

基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯(150 mg，0.134 mmol)溶解於THF(1 mL)與絕對EtOH(1 mL)之混合物中。添加氯化銨(10.73 mg，0.201 mmol)於水(0.333 mL)中之溶液，接著添加鐵粉(37.4 mg，0.669 mmol)，且在回流冷凝器下在油浴中在90℃下加熱混合物。1小時後，將反應混合物冷卻至室溫，經由Celite 545床真空過濾，且用EtOAc充分洗滌。藉由旋轉蒸發濃縮濾液以移除有機溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc(50 mL)中，用水(2×25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由SiO_2急驟層析(Alltech Extract-Clean管柱，10 g床)(用3%至4%甲醇/CH_2Cl_2之階段梯度溶離)純化殘餘物，得到黃色固體狀產物(77 mg，0.073 mmol，54%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.92 (dd, *J*=13.07, 6.56 Hz, 12 H), 1.58-1.75 (m, 2 H), 1.83-2.09 (m, 8 H), 2.13-2.28 (m, 1 H), 3.17 (s, 2 H), 3.38-3.68 (m, 8 H), 3.55 (s, 6 H), 3.84 (s, 2 H), 4.05 (t, *J*=8.35 Hz, 2 H), 4.37-4.47 (m, 2 H), 4.93 (s, 4 H), 5.01 (d, *J*=5.10 Hz, 2 H), 5.85-6.00 (m, 2 H), 6.14 (s, 1 H), 6.44 (d, *J*=8.02 Hz, 2 H), 6.55-6.66 (m, 2 H), 7.02 (d, *J*=7.81 Hz, 2 H), 7.21-7.49 (m, 8 H), 9.28 (s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1061 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 1059 $(M-H)^-$。

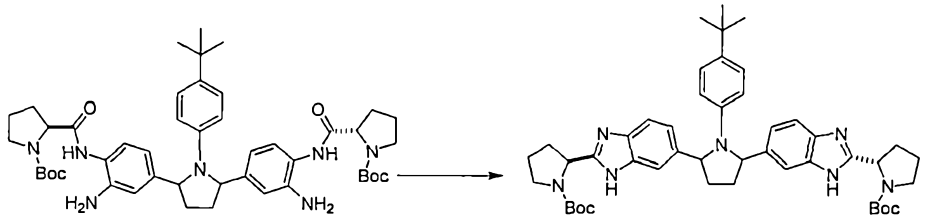
通用程序10.苯并咪唑形成



化合物(66)可藉由以純物質於乙酸中或與乙酸一起於甲苯或二噁烷中在50-80℃下加熱而轉化爲化合物(57)。可藉由濃縮溶液，用碳酸氫鈉水溶液中和，用有機溶劑(例如二氯甲烷)萃取，乾燥有機溶劑混合物(例如$MgSO_4$、Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮來處理反應物。亦

可在甲苯溶劑中在添加有乙酸(約3至5當量)以及加熱至50-80℃之情況下進行反應。處理可由簡單溶劑蒸發及藉由添加及蒸發甲苯來移除殘餘乙酸組成。化合物(57)可藉由矽膠層析(用乙酸乙酯/二氯甲烷或甲醇/二氯甲烷溶離)純化。儘管上述環化係用所連接之第三丁氧基羰基(Boc)展示，但亦可用所連接之基團-T-R_D進行反應，其中T及R_D係如本文中所定義。

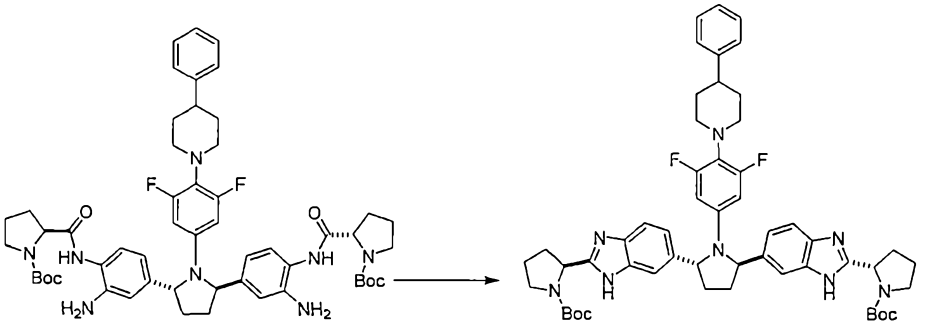
通用程序10之說明：通用程序10A；實例1



(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5,2-二基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

以反式非對映異構體之混合物形式，將(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-5,1-伸苯基)雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.355 g)溶解於純乙酸(3 mL)中且在72℃下加熱2小時。濃縮溶液且隨後傾入水中，其中用碳酸氫鈉調節pH值至約7-8。將產物萃取於二氯甲烷中，濃縮且利用40 g管柱藉由矽膠層析(用0-5%甲醇/二氯甲烷溶離)純化，得到0.185 g(55%)淺黃色固體狀標題化合物。

通用程序10之說明：通用程序10A；實例2



(2*S*,2'*S*)-2,2'-(6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(1*H*-苯并[*d*]咪唑-6,2-二基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

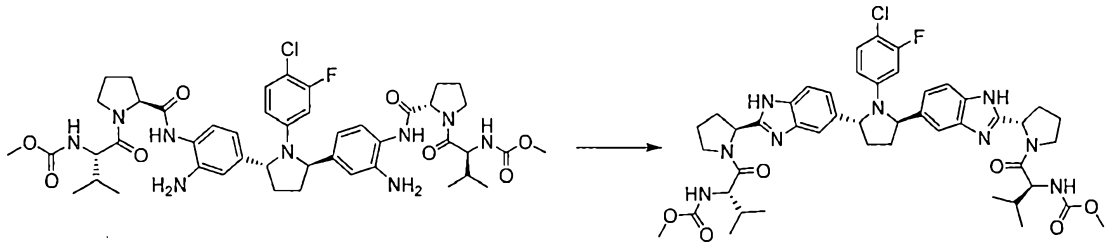
將(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(2.4 g，2.57 mmol)及乙酸(1.54 g，25.7 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液在70℃下加熱2小時，冷卻且濃縮。殘餘物與3×15 mL甲苯共沸且在真空下乾燥，得到黃色泡沫狀物(2.34 g，定量產率)，其不經純化即使用。MS (ESI+) *m/z* 913 $(M+H)^+$。

通用程序10之說明：通用程序10A；實例3

(2*S*,2'*S*)-2,2'-(6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-6,2-二基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

向粗製2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-5-氟-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(來自通用程序9A，實例2)中添加甲苯(45 ml)，接著添加乙酸(2.66 ml，46.4 mmol)且在50℃下攪拌溶液16小時。將冷卻之溶液濃縮，與甲苯共沸兩次，且利用ISCO 40 g矽膠濾筒(用0-5% CH_3OH/CH_2Cl_2溶離)純化粗殘餘物，得到標題化合物(2.85 g)。

通用程序10之說明：通用程序10B，實例1

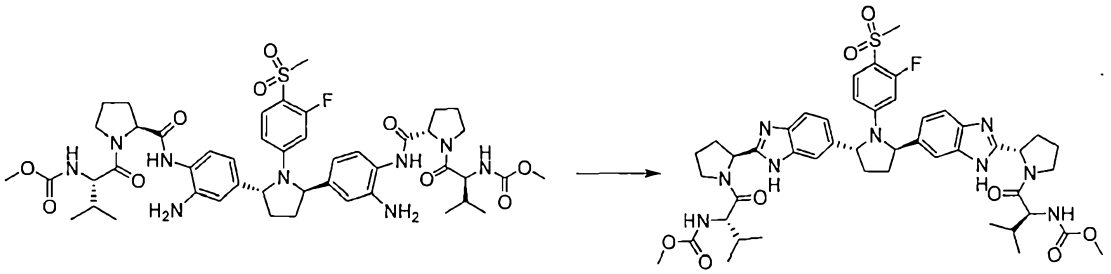


{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-氯-3-氟苯基)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-

2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯(ACD Name第12版)

將(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-氯-3-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯(通用程序9D)(0.98 g，1.01 mmol)溶解於甲苯(12 mL)中且用冰醋酸(1.16 mL，20.2 mmol)處理且在65℃下加熱1.5小時。將混合物濃縮，溶解於二氯甲烷中且用碳酸氫鈉溶液洗滌。將有機反應混合物濃縮且藉由層析(用0-6%甲醇之二氯甲烷溶液)純化，得到0.17 g(19%)深黃色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.90 (m, 12 H) 1.66-1.78 (m, 2 H) 1.88-1.95 (m, 2 H) 1.96-2.06 (m, 4 H) 2.15-2.24 (m, 4 H) 2.54-2.60 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.79-3.86 (m, 4 H) 4.06 (t, J=8.46 Hz, 2 H) 5.10-5.18 (m, 2 H) 5.37-5.45 (m, 2 H) 6.16 (dd, J=9.49, 2.01 Hz, 1 H) 6.22 (dd, J=13.55, 2.06 Hz, 1 H) 7.00-7.11 (m, 3 H) 7.22 (s, 1 H) 7.28 (d, J=8.57 Hz, 2 H) 7.32 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 12.07 (d, J=2.93 Hz, 2 H)；MS (APCI+) *m/z* 884 $(M+H)^+$。

通用程序10之說明：通用程序10B；實例2

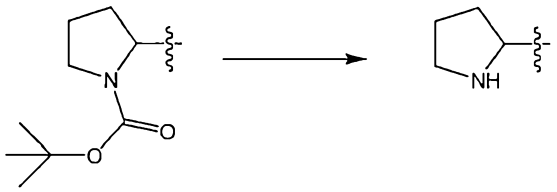


{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-

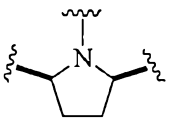
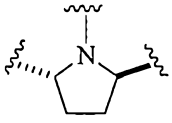
苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯(ACD Name第12版)

向(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯(0.190 g，0.197 mmol)於甲苯(2 mL)中之懸浮液中添加乙酸(1 mL，17.48 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物隔夜。LCMS顯示反應完成。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用$NaHCO_3$飽和溶液洗滌。分離有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，利用旋轉蒸發器濃縮且藉由逆相HPLC(使用5-100%乙腈/水(TFA))純化。將純溶離份合併，用$NaHCO_3$飽和溶液中和且濃縮。用CH_2Cl_2萃取殘餘物。分離有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到白色固體狀標題化合物(30 mg)。

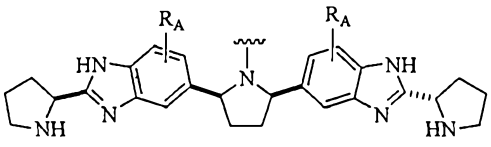
通用程序11.移除第三丁氧基羰基保護基之程序



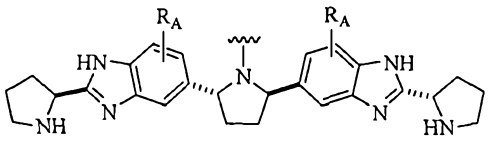
根據上文描述，可使用標準條件，諸如藉由用諸如TFA、HCl或甲酸之酸處理來移除第三丁氧基羰基(Boc)保護基。舉例而言，在室溫下與TFA/CH_2Cl_2或HCl之二噁烷溶液反應可移除Boc保護基。化合物可以鹽或游離鹼形式使用或分離。

在移除Boc保護基之後且在化合物以經由以順式吡咯啶  與反式吡咯啶  之混合物形式處理之情況下，順式及反式非對

映異構體可使用標準層析方法(例如正相矽膠或逆相矽膠)進行分離。舉例而言，通用類型11-1及11-2之化合物可以此方式分離。

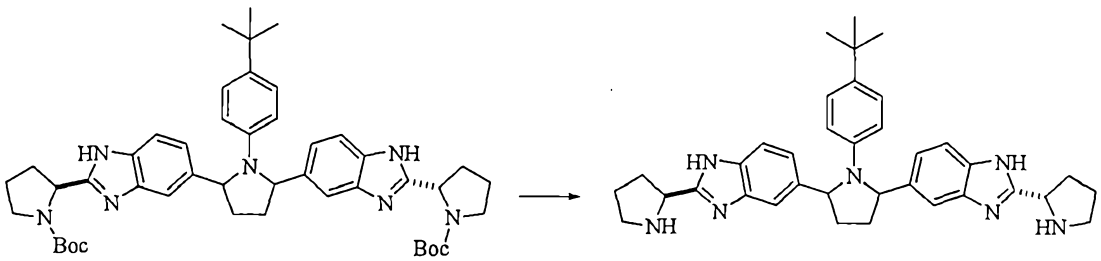


11-1



11-2

通用程序11之說明。通用程序11A(HCl-二噁烷)，實例1



(*S*)-5,5'-(1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)

在室溫下將(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5,2-二基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.204 g，0.264 mmol)溶解於THF(2 mL)中且用4 *M* HCl於二噁烷(2 mL)中之溶液處理。反應完成後，將混合物濃縮至乾燥，得到粗標題化合物。

通用程序11之說明。通用程序11A(HCl-二噁烷)，實例2

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)

將(2*S*,2'*S*)-2,2'-(6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(1*H*-苯并[*d*]咪唑-6,2-二基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(2.34 g，2.57 mmol)於二噁烷(25 mL)中之溶液用4 *M*氯化氫於二噁烷(16.06 mL，64.3 mmol)中之溶液處理，得到棕褐色懸浮液。將混合物音波處理10分鐘以打碎固體形成精細懸浮液，攪拌2小時且濃

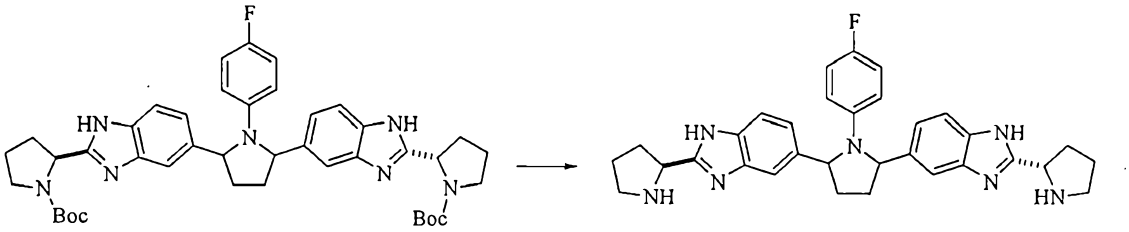
縮。將殘餘物與3×30 mL甲苯共沸且乾燥，得到棕褐色粉末狀標題化合物之鹽酸鹽，其不經純化即使用(假定定量產率，2.57 mmol)。MS (ESI+) *m/z* 713 $(M+H)^+$。

通用程序11之說明。通用程序11A(HCl-二噁烷)，實例3

6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{5-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)

向(2*S*,2'*S*)-2,2'-(6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6,2-二基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(2.85 g，3.26 mmol)於二噁烷(10 ml)中之溶液中添加4 *M* HCl/二噁烷(10.0 mL，40.0 mmol)，且在室溫下劇烈攪拌溶液1小時。將溶液濃縮，溶解於少量H_2O中且施用於ISCO 130 g C18濾筒且以0-100% CH_3CN/(0.1% TFA/H_2O)溶離。將所需溶離份合併，用10% $NaHCO_3$溶液製成鹼性，且以EtOAc萃取。將經合併萃取物乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到標題化合物(932.5 mg，1.386 mmol，42.5%)。

通用程序11之說明。通用程序11B(TFA-CH_2Cl_2)



(*S*)-5,5'-(1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)

在室溫下將(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5,2-二基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.120 g，0.163 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)中且用TFA(1 mL)處理。將混合物濃縮至乾燥，溶解於25%異丙醇/二氯甲烷中且用碳酸氫鈉溶液洗滌。濾出

所得固體且乾燥。將有機濾液濃縮且乾燥，得到更多標題化合物。將灰白色固體之批料合併，得到標題化合物(0.062 g，72%產率)。

下列呈游離鹼或鹽形式之化合物可使用通用程序8、通用程序9A(PtO_2)、通用程序10/10A及通用程序11/11A製備：

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(吡啶-2-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-甲基-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*S*,5*S*)-1-(4-環丙基-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*S*,5*S*)-1-(4-環丙基-2-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-第三丁基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(異吲哚啉-2-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-異丙基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{5-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

(S)-6,6'-((2S,5R)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((2S,3aS,6aS)-八氫環戊二烯并[b]吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2S,3aS,6aS)-八氫環戊二烯并[b]吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-氟-4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-

2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-氟-4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(氟二苯基甲基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(3-(三甲基矽烷基)苯基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(3,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(3,5-二氟苯基)哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

6-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)-5-(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡咯啶-2-基)-5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-苄基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-苄基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2S,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

4-(4-((2R,5R)-2,5-雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-2-苯基嗎啉；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(2-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(2S,6R)-4-(4-((2R,5R)-2,5-雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-2,6-二甲基嗎啉；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-環己基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-4-(4-((2R,5R)-2,5-雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-2-苯基嗎啉；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌嗪-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S,R)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2S,4R)-4-氟吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(2,6-二氟苯基)哌嗪-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-(4-(2,6-二氟苯基)哌嗪-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(5-甲基噻吩-2-基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；及

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-氟-4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)。

下列呈游離鹼或鹽形式之化合物可使用通用程序8、通用程序9B(阮尼鎳)、通用程序10/10A及通用程序11/11A製備：

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(聯苯-4-基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(環戊基氧基)-3-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-((3a*R*,7a*S*)-1*H*-異吲哚-2(3*H*,3a*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,7a*H*)-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氯-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(2,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(2,3,5-三氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-環己基-3-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-乙氧基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-

((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[4-(五氟-λ^6-硫基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

(*S*)-6,6'-((2*S*,5*S*)-1-(4-環丙基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2*S*,4*S*)-4-氟吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2*S*,4*S*)-4-氟吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2*S*,4*S*)-4-氟吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((3*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吲哚啉-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*,*R*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙

(2-((2*S*,4*R*)-4-甲氧基吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-4-亞甲基吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-二苯基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

1-(1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-苯基哌啶-4-基)乙酮；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*,*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2*S*,3a*S*,6a*S*)-八氫環戊二烯并[b]吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*,*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2*S*,3a*S*,6a*S*)-八氫環戊二烯并[b]吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2S,3aS,6aS)-八氫環戊二烯并[b]吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(3-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(3-苯基吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2S,5R)-1-(2-(4-苯基哌啶-1-基)嘧啶-5-基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；及

(S)-6,6'-((2S,5R)-1-(2-(哌啶-1-基)嘧啶-5-基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)。

下列呈游離鹼或鹽形式之化合物可使用通用程序8、通用程序9E(Fe/NH_4Cl)、通用程序10/10A及通用程序11/11A製備：

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(3-苯基丙基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

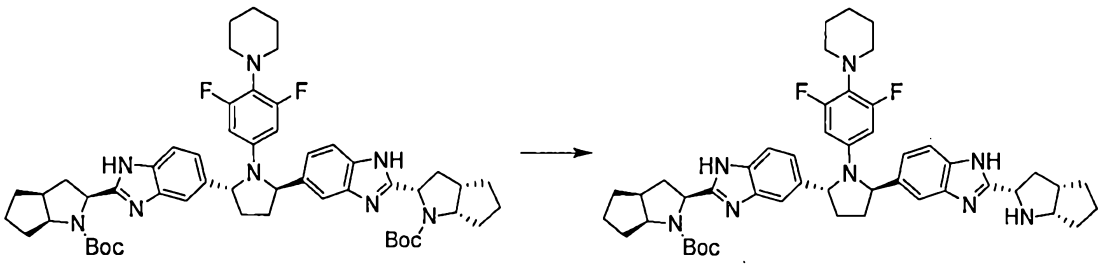
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-第三丁基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(萘-2-基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；及

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(苄氧基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)。

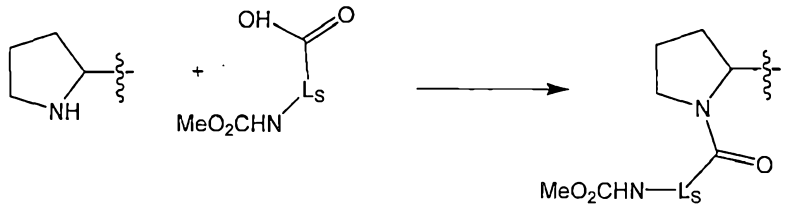
通用程序11之說明。通用程序11C(單脫保護)



(2S,3aS,6aS)-2-(5-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)-5-(2-((2S,3aS,6aS)-八氫環戊二烯并[b]吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)六氫環戊二烯并[b]吡咯-1(2H)-甲酸第三丁酯

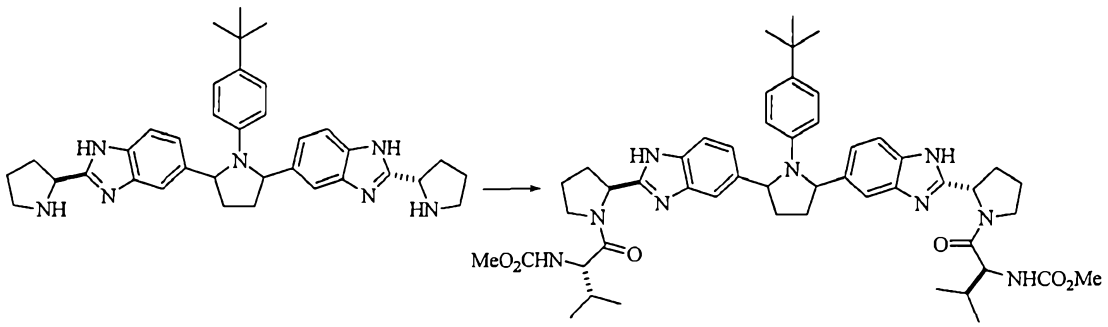
在環境溫度下將起始物質二-Boc保護之胺(1.24 g，1.36 mmol)溶解於二氯甲烷(12 mL)中且每30分鐘用三氟乙酸等分試樣(0.10 mL，1.35 mmol)處理1.5小時。將溶液濃縮至乾燥，隨後再溶解於二氯甲烷中且用碳酸氫鈉溶液洗滌。濃縮後，藉由層析(用0-20%甲醇之二氯甲烷溶液溶離)純化殘餘物，得到425 mg(38%)黃色粉末狀標題單脫保護胺。

通用程序12.封蓋加成



可如流程1及其他前述流程中一般所述來實現胺與酸之反應以形成如上文所述之醯胺。可在諸如THF、DMF、二氯甲烷、乙酸乙酯或DMSO之溶劑中在添加或未添加諸如胡氏鹼、*N*-甲基嗎啉、吡啶、2,6-二甲基吡啶或三乙胺之胺鹼的情況下藉由諸如EDAC/HOBT、PyBOP、HATU、T3P或DEPBT之肽偶合試劑來促進反應，得到醯胺產物。舉例而言，胺(1當量)可與酸(2當量)反應，諸如(但不限於)2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸、2-(甲氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸、2-環己基-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸、2-(甲氧基羰基胺基)-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙酸或下文通用程序19下所列之酸。最終偶合產物可含有不同量之關於吡咯啶環之立體異構體。在經氟取代之含苯并咪唑之產物的情況下(例如實例6.1、實例6.12、實例6.16)，移除殘餘量之另一立體異構體之最終純化可需要如下文通用程序12C中所述之對掌性層析。

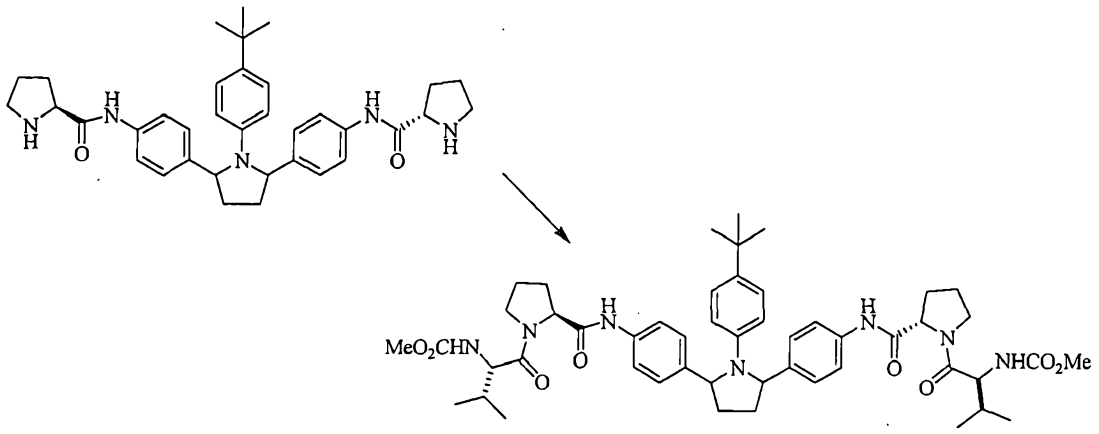
通用程序12之說明。通用程序12A



(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-((2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5,2-二基))雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯及(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-((2*S*,5*S*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5,2-二基))雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

在室溫下將(*S*)-5,5'-(1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)(0.150 g，0.261 mmol)及二異丙基乙胺(0.365 mL，2.09 mmol)溶解於DMSO(3 mL)中且用(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.105 g，0.601 mmol)處理，接著用HATU(0.204 g，0.536 mmol)處理。在室溫下攪拌溶液1小時，隨後用水稀釋。濾出固體產物且利用12 g管柱藉由矽膠層析(用0-8%甲醇之二氯甲烷溶液溶離)純化，得到0.143 g(60%)呈反式非對映異構體之混合物形式的黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.75-0.92 (m, 12 H) 1.07 (s, 9 H) 1.64-1.76 (m, 2 H) 1.85-2.04 (m, 6 H) 2.12-2.26 (m, 4 H) 2.43 (dd, J=7.75, 4.07 Hz, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.76-3.87 (m, 4 H) 4.04 (dd, J=11.49, 6.51 Hz, 2 H) 5.12 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.35 (d, J=3.25 Hz, 2 H) 6.25 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 6.85-6.96 (m, 2 H) 7.07 (t, J=7.97 Hz, 2 H) 7.19 (s, 1 H) 7.28 (d, J=8.35 Hz, 3 H) 7.38 (dd, J=8.19, 1.90 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 11.97-12.09 (m, 2 H)。

通用程序12之說明。通用程序12B

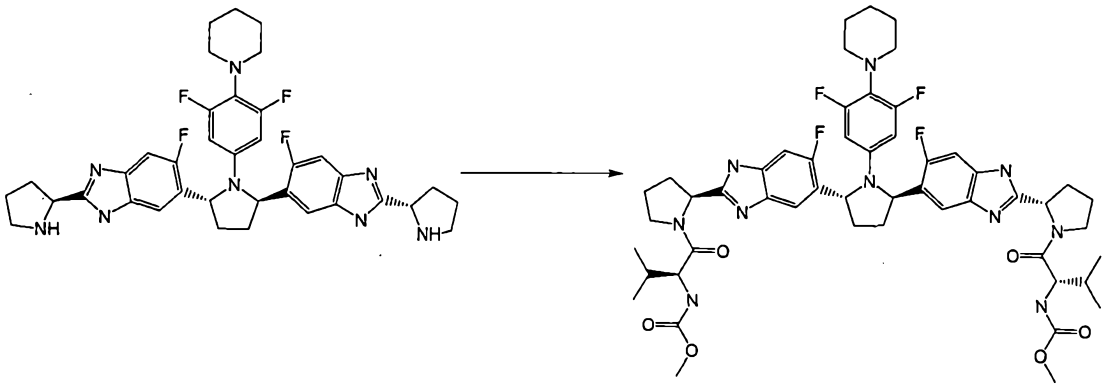


(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯及(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

將(2*S*,2'*S*)-*N*,*N*'-(4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))二吡咯啶-2-甲醯胺及(2*S*,2'*S*)-*N*,*N*'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))二吡咯啶-2-甲醯胺(29.0 mg，0.050 mmol)、(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(19.27 mg，0.110 mmol)、EDAC(21.09 mg，0.110 mmol)、HOBT(16.85 mg，0.110 mmol)及*N*-甲基嗎啉(0.027 mL，0.250 mmol)組合於DMF(2 mL)中。在室溫下攪拌反應混合物3小時。使混合物分配於乙酸乙酯與水之間。用鹽水洗滌有機層兩次，用硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠層析(用乙酸乙酯之己烷溶液(50%至80%)溶離)純化殘餘物，得到固體。用乙酸乙酯/己烷濕磨固體，得到呈反式非對映異構體之混合物形式的標題化合物(13 mg，29%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85-0.95 (m, 12 H) 1.11 (s, 9 H) 1.59-1.65 (m, 2 H) 1.79-2.04 (m, 8 H) 2.10-2.18 (m, 2 H) 2.41-2.46 (m, 2H) 3.52 (s, 6 H) 3.57-3.67

(m, 2 H) 3.76-3.86 (m, 2 H) 4.00 (t, J=7.56 Hz, 2 H) 4.39-4.46 (m, 2 H) 5.15 (d, J=7.00 Hz, 2 H) 6.17 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 6.94 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 7.13 (d, J=7.37 Hz, 4 H) 7.30 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.50 (d, J=8.24 Hz, 4 H) 9.98 (s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 895 $(M+H)^+$。

通用程序12之說明。通用程序12C



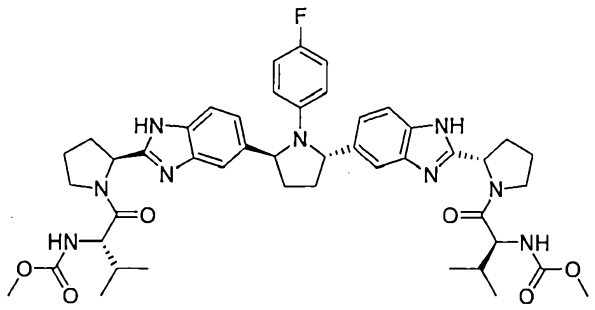
{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

向(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(116 mg，0.660 mmol)於CH_2Cl_2(1.0 mL)中之溶液中添加EDC(127 mg，0.660 mmol)且在室溫下攪拌溶液20分鐘。隨後將此溶液經由套管加入6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{5-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)(148 mg，0.220 mmol)及胡氏鹼(0.231 ml，1.320 mmol)於CH_2Cl_2(1.000 mL)中之溶液中，接著添加HOBT(101 mg，0.660 mmol)，且隨後在室溫下攪拌溶液1小時。用CH_2Cl_2稀釋溶液，用H_2O洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。產物可進行進一步純化。

自使用上述偶合程序之另一實驗，利用Teledyne/ISCO

Combiflash® Rf 系統使用 C18 濾筒(經 30 分鐘以 0-30% CH_3CN/(0.1%TFA/H_2O)溶離)純化粗產物(約4 mmol)。用10% $NaHCO_3$ 溶液將所需溶離份製成鹼性且用EtOAc萃取。將經合併萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到白色固體(545 mg)。隨後利用Waters製備型HPLC系統使用C18管柱(經40分鐘以0-95% CH_3CN/(0.1% TFA/H_2O)溶離)再純化此物質，得到主要含有標題化合物且含有殘餘量之非對映異構體產物的物質(195 mg)。爲移除剩餘量之非對映異構體，使用對掌性pak® IA管柱(5 cm×15 cm，20 mL/min)且以55/30/15 已烷/THF/[CH_3OH/EtOH 8:2]溶離對此樣品進行對掌性層析，得到標題化合物(116 mg，0.118 mmol)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.51-10.60 (m, 1H) 10.33-10.41 (m, 1H) 7.43-7.50 (m, 1H) 7.32 (t, 1H) 7.13 (d, 1H) 6.93 (t, 1H) 5.82 (d, 2H) 5.28-5.48 (m, 6H) 4.26-4.39 (m, 2H) 3.78-3.90 (m, 2H) 3.70-3.71 (d, 6H) 3.57-3.67 (m, 2H) 3.44-3.57 (m, 1H) 2.99-3.12 (m, 2H) 2.79-2.98 (m, 4H) 1.78-2.58 (m, 12H) 1.41-1.51 (m, 2H) 0.80-0.95 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 987 $(M+H)^+$。

通用程序14.對掌性分離

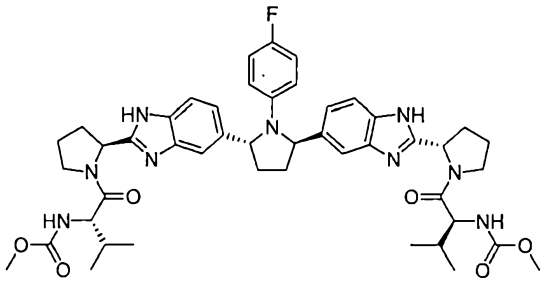


(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-((2*S*,5*S*)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5,2-二基))雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

利用對掌性pak IA管柱藉由對掌性層析(以己烷

/EtOH/CH_3OH/1,2-二氯乙烷/二乙胺(25/25/25/25/0.1)之混合物溶離)對反式非對映異構體之混合物進行層析，得到兩種單獨異構體。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.75-0.89 (m, 12 H) 1.64-1.73 (m, 2 H) 1.85-2.03 (m, 6 H) 2.12-2.24 (m, 4 H) 2.81-2.90 (m, 2 H) 3.52 (s, 6 H) 3.76-3.87 (m, 4 H) 4.01-4.09 (m, 2 H) 5.08-5.16 (m, 2 H) 5.34 (q, J=6.65 Hz, 2 H) 6.26 (dd, J=9.05, 4.50 Hz, 2 H) 6.67-6.78 (m, 2 H) 7.03 (t, J=8.02 Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.24-7.32 (m, 3 H) 7.36 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 12.01-12.07 (m, 2 H)。

及



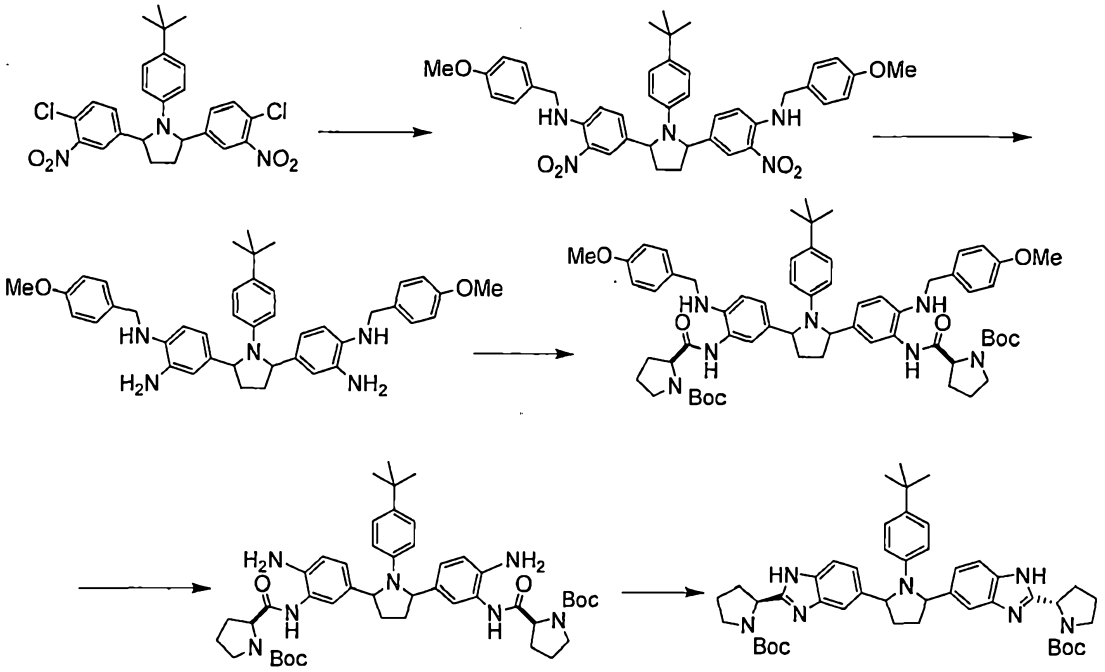
(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-((2*R*,5*R*)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5,2-二基))雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.74-0.93 (m, 12 H) 1.69 (t, J=9.65 Hz, 2 H) 1.82-2.06 (m, 6 H) 2.09-2.26 (m, 4 H) 3.04-3.23 (m, 2 H) 3.52 (s, 6 H) 3.73-3.90 (m, 4 H) 4.06 (t, J=8.46 Hz, 2 H) 5.05-5.21 (m, 2 H) 5.29-5.44 (m, 2 H) 6.21-6.32 (m, 2 H) 6.67-6.86 (m, 2 H) 7.05 (t, J=8.78 Hz, 2 H) 7.18 (s, 1 H) 7.23-7.33 (m, 3 H) 7.37 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=8.02 Hz, 1 H) 12.04 (d, J=14.96 Hz, 2 H)。

通用程序15.經由甲氧基苄胺置換途徑I合成苯并咪唑

流程VIII一般展示製備某些化合物(57)及(59)之方法。下文通用程序15A中說明其中D爲4-第三丁基苯基之(57)的代表性合成。

通用程序15之說明。通用程序15A



上文說明之五個步驟係由以下實驗程序描述：

4,4'-(1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(*N*-(4-甲氧基苄基)-2-硝基苯胺)

將1-(4-第三丁基苯基)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶(4.41 g，8.57 mmol)以純物質與對甲氧基苄胺(8.93 mL，68.6 mmol)組合且在145℃下加熱1小時。用二氯甲烷稀釋混合物且過濾。依次用0.5 *M* HCl、$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌濾液。濃縮有機相且利用80 g管柱藉由矽膠層析(用0-50%乙酸乙酯/己烷溶離)純化，得到4.13 g(67%)橙色泡沫狀固體。

4,4'-(1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(*N*1-(4-甲氧基苄基)苯-1,2-二胺)

將4,4'-(1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(*N*-(4-甲氧基苄基)-2-硝基苯胺)(2 g，2.79 mmol)溶解於THF(15 mL)、乙醇(15 mL)及乙酸乙酯(5 mL)之混合物中。隨後以THF漿液形式添加氧化鉑(0.254 g，1.12 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣淨化兩次，隨後抽空且連通至

氫氣球。在室溫下攪拌混合物20小時，隨後經由矽藻土過濾，濃縮且利用80 g管柱藉由矽膠層析(用0-40%乙酸乙酯/二氯甲烷溶離)純化，得到第一峰之反式產物(0.508 g，28%)。

(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-(4-甲氧基苄胺基)-5,1-伸苯基)雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

在室溫下將4,4'-(1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(*N*1-(4-甲氧基苄基)苯-1,2-二胺)(0.422 g，0.643 mmol)及二異丙基乙胺(0.674 mL，3.86 mmol)溶解於DMSO(6 mL)中且依次用*S*-Boc-脯胺酸(0.319 g，1.48 mmol)及HATU(0.514 g，1.35 mmol)處理。在室溫下攪拌溶液1小時且隨後用水稀釋。濾出固體產物且利用40 g管柱藉由矽膠層析(用0-50%乙酸乙酯之二氯甲烷溶液溶離)純化，得到黃色固體狀標題化合物(0.565 g，84%)。

(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-5,1-伸苯基)雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

在室溫下將(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-(4-甲氧基苄胺基)-5,1-伸苯基)雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.565 g，0.538 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)及水(0.25 mL)中且經2分鐘用DDQ(0.244 g，1.076 mmol)逐份處理。用碳酸氫鈉溶液稀釋混合物，萃取於二氯甲烷中，濃縮且利用40 g管柱藉由矽膠層析(用0-15%甲醇/二氯甲烷溶離)純化，得到黃色固體狀標題化合物(0.355 g，81%)。

(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5,2-二基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

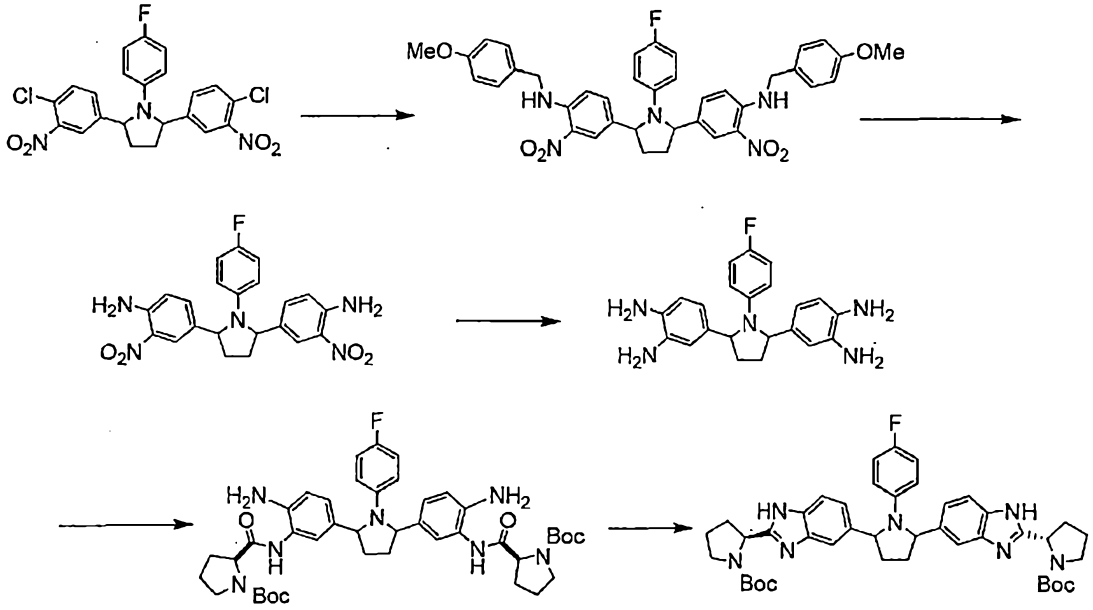
將(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺

基-5,1-伸苯基)雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯溶解於純乙酸(3 mL)中且在72℃下加熱2小時。濃縮溶液且隨後傾入水中。用碳酸氫鈉將pH值調節至約7-8。將產物萃取於二氯甲烷中，濃縮且利用40 g管柱藉由矽膠層析(用0-5%甲醇/二氯甲烷溶離)純化，得到淺黃色固體狀標題化合物(0.185 g，55%)。

通用程序16.經由甲氧基苄胺置換途徑II合成苯并咪唑

流程VIII一般展示製備某些化合物(57)及(59)之方法。下文通用程序16A中說明其中D爲4-氟苯基之(57)的代表性合成。

通用程序16之說明。通用程序16A



加成至未知之四胺基中間物之區位化學

上文說明之五個步驟係由以下實驗程序描述：

4,4'-(1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(*N*-(4-甲氧基苄基)-2-硝基苯胺)

將2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶(0.88 g，1.86 mmol)與4-甲氧基苄胺(3.64 mL，28.0 mmol)組合且在微波反應器中在145℃下加熱1小時。用二氯甲烷稀釋混合物且過濾。濃縮濾液且利用330 g管柱藉由矽膠層析(用0-60%乙酸乙酯/已烷溶離)純化，得到0.79 g(62%)橙色泡沫固體。

4,4'-(1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-硝基苯胺)

在室溫下將4,4'-(1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(*N*-(4-甲氧基苄基)-2-硝基苯胺)(0.78 g，1.15 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中且用TFA(1.8 mL，23.0 mmol)處理3小時。濃縮殘餘物且分配於二氯甲烷與碳酸氫鈉溶液之間。濃縮有機物且利用40 g管柱藉由矽膠層析(用二氯甲烷溶離)純化，得到0.218 g(43%)反式異構體。

4,4'-(1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)二苯-1,2-二胺

將4,4'-(1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-硝基苯胺)(0.218 g，0.50 mmol)溶解於DMF(5 mL)中，隨後以THF漿液形式添加氧化鉑(0.226 g，0.99 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣淨化兩次，隨後抽空且連通至氫氣球。在室溫下攪拌混合物20小時。溶液不經純化即繼續進行下一步驟。

(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-5,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

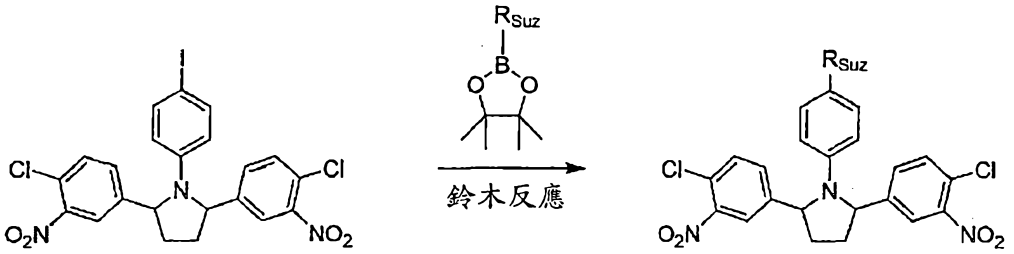
將4,4'-(1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)二苯-1,2-二胺之粗DMF溶液用二異丙基乙胺(0.296 mL，1.70 mmol)及*S*-Boc-脯胺酸(0.192 g，0.89 mmol)處理，接著用HATU(0.322 g，0.85 mmol)處理。在室溫下攪拌溶液1.5小時，隨後用水稀釋反應混合物。濾出固體產物且利用12 g管柱藉由矽膠層析(用0-3%甲醇之二氯甲烷溶液溶離)純化，得到0.235 g(72%)黃色固體，其中醯化之區位化學係在於間位胺基上反應時任意指定。

(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5,2-二基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

將(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-5,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯溶解於純乙酸(2 mL)中且在60℃下加熱1小時。濃縮溶液，隨後傾入水中

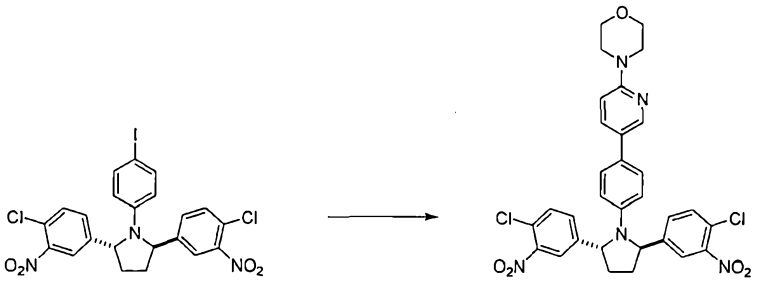
且用碳酸氫鈉調節pH值至約7-8。將產物萃取於二氯甲烷中，濃縮且利用12 g管柱藉由矽膠層析(用0-20%乙酸乙酯之二氯甲烷溶液溶離)純化，得到淺黃色固體狀標題化合物(0.124 g，55%)。

通用程序17. N-芳基之鈴木偶合



諸如2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-碘苯基)吡咯啶(或相應三氟甲磺酸酯、九氟丁磺酸酯或溴化物)之中間物化合物可利用適當酮酸或酯經由如所示之鈴木反應進一步精製，其中R_{Suz}表示適合之環烷基、芳基、環烯基或雜芳基。用於實現此鈴木反應之適合條件包括流程V中關於化合物(37)之合成所述之條件。

通用程序17之說明：通用程序17A



4-(5-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)苯基)吡啶-2-基)嗎啉

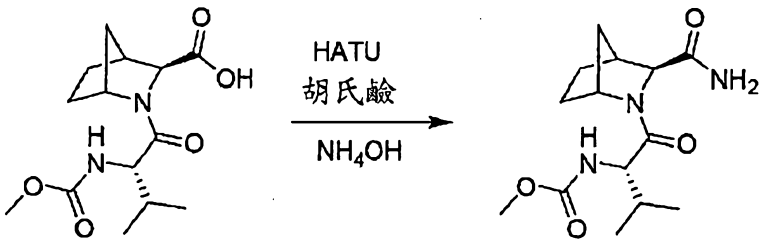
將(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-碘苯基)吡咯啶(1.869 g，3.2 mmol)、4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2-基)嗎啉(0.929 g，3.20 mmol)、磷酸鉀(1.359 g，6.40 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(0.029 g，0.032 mmol)及1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-

三氧雜-6-磷金剛烷酯(0.028 g，0.096 mmol)組合於THF(18 mL)/水(6 mL)中。用氮氣淨化混合物15分鐘且在室溫下攪拌24小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉之間。用鹽水洗滌有機層，用硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠層析(用乙酸乙酯/己烷(20%至40%)溶離)純化殘餘物，得到固體狀標題化合物(1.01 g，51%)。

通用程序18.脯胺酸醯胺合成

特定經取代脯胺酸醯胺可使用諸如通用程序18A-18C中所示之方法來製備。

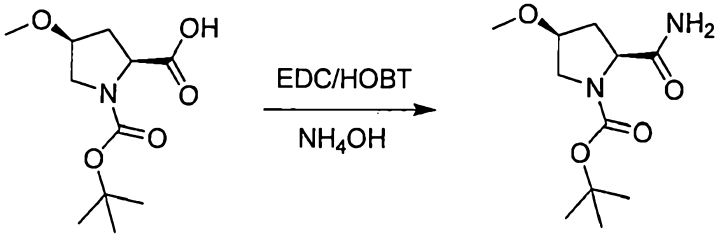
通用程序18之說明。通用程序18A



(2*S*)-1-((3*S*)-3-胺甲醯基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸甲酯

在環境溫度下將(3*S*)-2-((*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲酸(1.78 g，5.97 mmol)、六氟磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲異鎓(2.49 g，5.56 mmol)及二異丙基乙胺(2.61 mL，14.92 mmol)溶解於乙腈(30 mL)中，且藉由逐滴添加28%氫氧化銨溶液(2.49 g，17.98 mmol)處理。將所得混合物攪拌1小時且隨後用水稀釋且萃取於二氯甲烷中。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色蠟狀固體形式之(2*S*)-1-((3*S*)-3-胺甲醯基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸甲酯。

通用程序18之說明。通用程序18B



(2*S*,4*S*)-2-胺甲醯基-4-甲氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

將(2*S*,4*S*)-1-(第三丁氧基羰基)-4-甲氧基吡咯啶-2-甲酸(2.9 g，11.82 mmol)溶解於乙腈(150 mL)中且於冰浴中冷卻。添加N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(2.72 g，14.19 mmol)及1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-1-醇水合物(2.17 g，14.19 mmol)，且在環境溫度下攪拌混合物15小時，變得澄清。逐滴添加28%氫氧化銨(4.93 mL，35.5 mmol)產生沈澱物。攪拌2小時後，隨後濃縮混合物，用水稀釋且萃取於乙酸乙酯中。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色蠟狀固體形式之100%產率之(2*S*,4*S*)-2-胺甲醯基-4-甲氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。

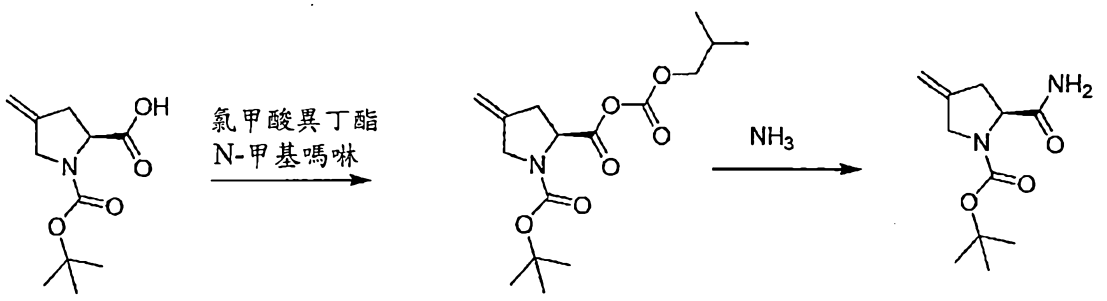
可使用通用程序18B製備之其他醯胺包括：

(2*S*,4*R*)-2-胺甲醯基-4-甲氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

(2*S*,4*S*)-2-胺甲醯基-4-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；及

(*S*)-5-胺甲醯基-2,2-二甲基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。

通用程序18之說明。通用程序18C



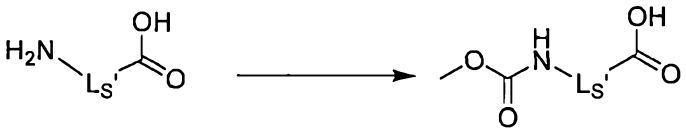
270

(*S*)-2-胺甲醯基-4-亞甲基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

將(*S*)-1-(第三丁氧基羰基)-4-亞甲基吡咯啶-2-甲酸(1.05 g，4.48

mmol)及*N*-甲基嗎啉(0.64 mL，5.83 mmol)溶解於四氫呋喃(25 mL)中且在乾冰/丙酮浴中冷卻至-15℃。逐滴添加氯甲酸異丁酯(0.65 mL，4.93 mmol)且將溶液攪拌15分鐘。內部溫度降低至-25℃且使氨(氣)鼓泡通過溶液2分鐘，隨後將燒瓶轉移至冰浴中且再攪拌20分鐘。將溶液傾入鹽水中且萃取於乙酸乙酯中，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。用乙醚/己烷濕磨此殘餘物，過濾且乾燥，得到0.97 g(81%)白色固體狀(*S*)-2-胺甲醯基-4-亞甲基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。

通用程序19



可使用上文關於製備中間物2所示之方法及一般說明製備胺基酸胺基甲酸酯中間物。

可遵循通用程序19以適當胺基酸爲起始物質來製備下列化合物：

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙酸；

(*S*)-2-環己基-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸；

(*S*)-2-環戊基-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸；

(*S*)-2-環丁基-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸；

(*S*)-2-環丙基-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸；

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸；

(2*S*,3*R*)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸；

(2*S*,3*S*)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸；

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-((*R*)-四氫呋喃-3-基)乙酸；

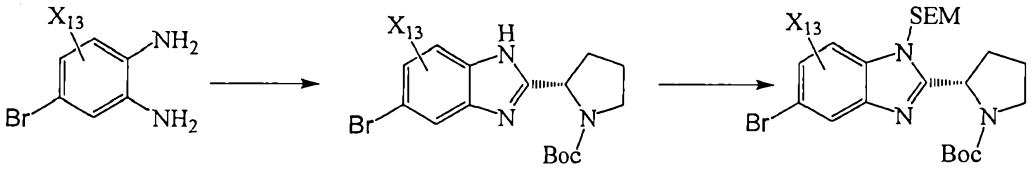
(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-((*S*)-四氫呋喃-3-基)乙酸；

(*S*)-2-(2,3-二氫-1*H*-茚-2-基)-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸；

(S)-3-乙基-2-(甲氧基羰基胺基)戊酸；及

(S)-2-(乙氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸。

通用程序20



如上文流程XIII中一般所述，二胺(79)可以兩個步驟轉化爲苯并咪唑(81)。

通用程序20之說明。通用程序20A

(*S*)-2-(6-溴-5-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

向4-溴-5-氟苯-1,2-二胺(1.7 g，8.4 mmol)於DMSO(42 mL)中之溶液中添加(*S*)-1-(第三丁氧基羰基)吡咯啶-2-甲酸(1.8 g，8.4 mmol)，接著添加HATU(3.5 g，9.3 mmol)及*N*,*N*-二異丙基-*N*-乙基胺(3.7 mL，21.1 mmol)，且攪拌溶液16小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用H_2O及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。添加乙酸(40 mL)，且在60℃下攪拌混合物4小時。隨後冷卻反應混合物且濃縮。將殘餘物與甲苯共沸2次，得到粗產物，藉由急驟層析(0-50% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(2.5 g，6.4 mmol，77%)。

(*S*)-2-(5-溴-6-氟-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

向(*S*)-2-(6-溴-5-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(2.5 g，6.4 mmol)於THF(32 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.27 g，6.8 mmol)且持續攪拌30分鐘。添加2-(三甲基矽烷基)-乙氧基甲基氯化物(1.2 mL，6.8 mmol)且持續攪拌30分鐘。添加水以淬滅反應。用EtOAc稀釋混合物，用1 *N* HCl、H_2O及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過

濾且濃縮爲油狀物。藉由急驟層析(0-30% EtOAc/己烷)純化該油狀物，得到標題化合物(2.9 g，5.7 mmol，89%)。

可遵循通用程序20以適當二胺爲起始物質來製備下列通式(81)之化合物：

(*S*)-2-(5-溴-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

(*S*)-2-(5-溴-4-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

(*S*)-2-(5-溴-4-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

(*S*)-2-(5-溴-4-氟-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

(*S*)-2-(6-溴-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

(*S*)-2-(5-溴-7-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

(*S*)-2-(5-溴-6-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

(*S*)-2-(5-溴-6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

(*S*)-2-(5-溴-7-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

(*S*)-2-(5-溴-6-甲氧基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

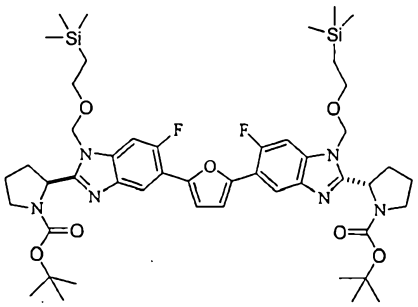
(*S*)-2-(5-溴-7-甲氧基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；及

(*S*)-5-溴-2-(1-(第三丁氧基羰基)吡咯啶-2-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-甲酸甲酯。

通用程序21

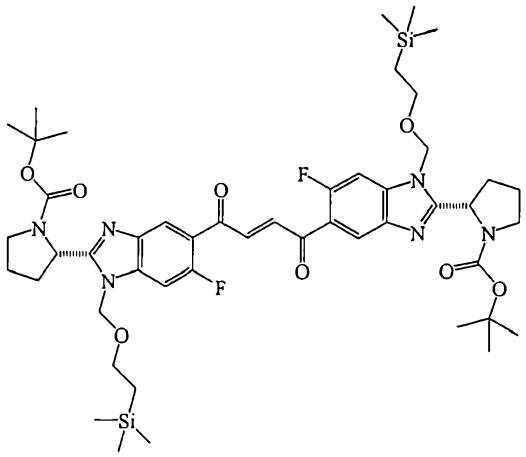
如上文流程XIII中一般所述，化合物(81)可轉化爲化合物(82.2)。下文通用程序21A中說明化合物(82.2)之代表性合成，其中X_{13}爲在苯并咪唑部分之6位的氟。爲便於說明，苯并咪唑上之SEM保護基展示連接於苯并咪唑之特定氮。在通用程序21A及22A中，SEM基團之實際取代位置未確定且可爲任一氮。

通用程序21之說明。通用程序21A.



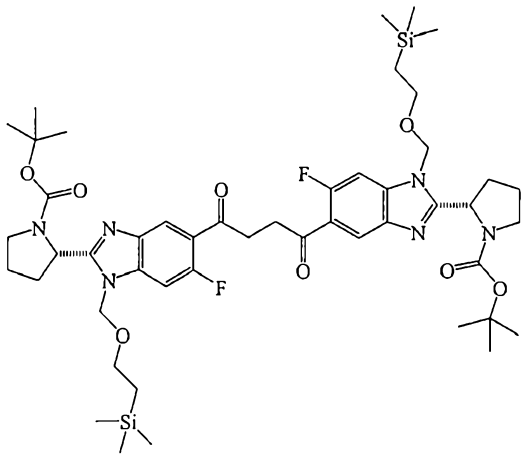
(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(呋喃-2,5-二基)雙(6-氟-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5,2-二基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

在壓力管中組合(*S*)-2-(5-溴-6-氟-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg，1.2 mmol)、2,5-雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)呋喃(186 mg，0.6 mmol)、氟化銫(353 mg，2.3 mmol)及DMF(4 mL)，且用氮氣將混合物脫氣30分鐘。向此混合物中添加[(*t*-Bu)$_2$PCl]$_2$PdCl$_2$(PXPd)(15.7 mg，0.03 mmol)且將管密封並在100℃下加熱18小時。用EtOAc稀釋冷卻之溶液，經由矽藻土過濾。用H_2O及鹽水洗滌濾液，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且用3-巰基丙基矽膠處理30分鐘。過濾混合物，且濃縮濾液得到粗產物，藉由急驟層析(0-50% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(269 mg，0.29 mmol，50%。



(2*S*,2'*S*)-2,2'-{[(2*E*)-1,4-二側氧基丁-2-烯-1,4-二基]雙(6-氟-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)}二吡咯啶-1-甲酸二第三丁酯(ACD Name第12版)

向(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(呋喃-2,5-二基)雙(6-氟-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5,2-二基)二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(340 mg，.36 mmol)於THF(8 mL)中之溶液中添加Selectfluor®(1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮鎓雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸酯))(258 mg，0.73 mmol)，接著添加H_2O(1 mL)。攪拌溶液1小時，用EtOAc稀釋，用H_2O及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到標題化合物。



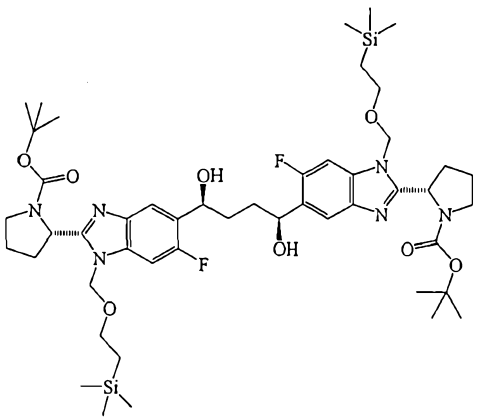
(2*S*,2'*S*)-2,2'-[(1,4-二側氧基丁烷-1,4-二基)雙(6-氟-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)]二吡咯啶-1-甲酸二第三丁酯(ACD Name第12版)

向(2*S*,2'*S*)-2,2'-{[(2*E*)-1,4-二側氧基丁-2-烯-1,4-二基]雙(6-氟-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)}二吡咯啶-1-甲酸二第三丁酯(346 mg，0.36 mmol)於EtOAc(7 mL)中之溶液中添加鉑(3%，於碳上)(71 mg，0.36 mmol)，且在氫氣下在1 atm下攪拌溶液2小時。過濾溶液，用EtOAc洗滌且濃縮濾液，得到殘餘物，藉由急驟層析(0-50% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(269 mg，0.28 mmol，78%)。

通用程序22

如上文流程XIII中一般所述，化合物(82.2)可轉化爲化合物(84)。下文在通用程序22A中說明化合物(84)之代表性合成，其中D爲4-第三丁基苯基，丁烷-1,4-二基基團上醇之立體化學皆爲(*S*)，且X_{13}爲6-氟。形成吡咯啶之環化可形成反式吡咯啶以及不同量之順式吡咯啶。可在脫保護(參見通用程序23)之後或在脫保護後之任何步驟之後分離順式吡咯啶。

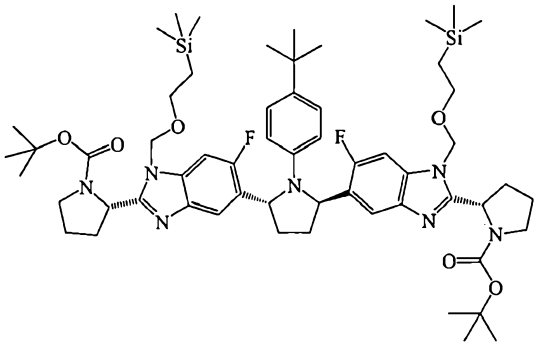
通用程序22之說明。通用程序22A



(2*S*,2'*S*)-2,2'-{[(1*S*,4*S*)-1,4-二羥基丁烷-1,4-二基]雙(6-氟-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)}二吡咯啶-1-甲酸二第三丁酯(ACD Name第12版)

向(*R*)-(+)-α,α-二苯基-2-吡咯啶甲醇(59.9 mg，0.24 mmol)於

THF(2.8 mL)中之溶液中添加硼酸三甲酯(0.034 mL，0.31 mmol)，且攪拌所得溶液90分鐘。將溶液冷卻至0℃且在0℃下持續攪拌下經30分鐘以數份添加*N*,*N*-二乙基苯胺硼烷(0.4 mL，2.2 mmol)。經由套管將此溶液添加至(2*S*,2'*S*)-2,2'-[(1,4-二側氧基丁烷-1,4-二基)雙(6-氟-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)]二吡咯啶-1-甲酸二第三丁酯(265 mg，.28 mmol)於THF(2.8 mL)中之0°C溶液中且隨後升溫至室溫且攪拌16小時。將溶液冷卻至0℃且添加CH_3OH(0.09 mL，2.2 mmol)，且將溶液升溫至室溫且攪拌2小時。添加1 *N* HCl，且用EtOAc萃取水溶液。用鹽水洗滌經合併萃取物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由急驟層析(0-3% CH_3OH/CH_2Cl_2)進行純化，得到標題化合物(248 mg，0.26 mmol，93%)。

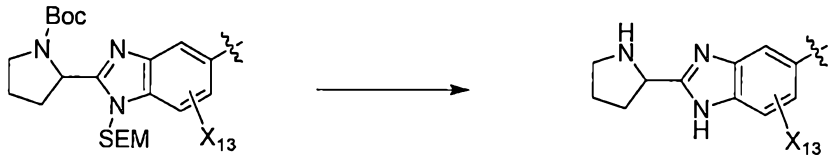


(2*S*,2'*S*)-2,2'-{[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙(6-氟-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)}二吡咯啶-1-甲酸二第三丁酯(ACD Name第12版)

在-20℃下向(2*S*,2'*S*)-2,2'-{[(1*S*,4*S*)-1,4-二羥基丁烷-1,4-二基]雙(6-氟-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)}二吡咯啶-1-甲酸二第三丁酯(100 mg，.10 mmol)於CH_2Cl_2(1 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.044 mL，0.31 mmol)，接著添加甲磺醯氯(0.018 mL，0.23 mmol)且在-20℃下攪拌溶液1小時。整份添加4-第三丁基苯胺(0.083 mL，0.52 mmol)，且使溶液在攪拌下溫至室溫隔夜。用

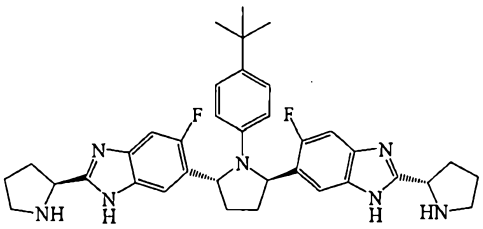
EtOAc稀釋溶液，用1 *N* HCl、H_2O及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由急驟層析(0-50% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(46 mg，0.04 mmol，41%)。

通用程序23。去boc/去SEM程序



根據上述描述，可使用標準條件，諸如藉由在大約室溫至約60℃之溫度下在諸如二噁烷或甲醇或其混合物之溶劑中用諸如HCl之酸處理來實現Boc與SEM保護基之同時移除。在脫保護時獲得之化合物可由立體異構體之混合物組成，其可藉由逆相HPLC分離。所得經脫保護之化合物可直接自反應或逆相HPLC以鹽形式分離或在中和、萃取於有機溶劑中及標準分離之後以游離鹼形式分離。

通用程序23之說明。通用程序23A



6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{5-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)

向(2*S*,2'*R*)-2,2'-{[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙(6-氟-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)}二吡咯啶-1-甲酸二第三丁酯(44 mg，0.04 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加4 *M* HCl/二噁烷(1 mL，4.0 mmol)且在50℃下攪拌溶液2小時。濃縮冷卻之溶液且置於真空下1小時，得到粗標題化合物，其不

經純化即使用。

下列二胺：

4-溴-3-甲基苯-1,2-二胺；

5-溴-3-氟苯-1,2-二胺；

4-溴-3-氟苯-1,2-二胺；

4-溴-3-氯苯-1,2-二胺；及

4-溴-5-氟苯-1,2-二胺。

可經受通用程序20/20A、21/21A、22/22A、23/23A之程序，得到以下化合物：

6,6'-[1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{4-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{7-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{7-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{7-氯-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{7-氯-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{7-甲基-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{7-甲基-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3-氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{5-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{5-

氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；及

6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{5-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)。

實例

可遵循通用程序8.1、通用程序9C(阮尼鎳)及通用程序10B之方法自適當的所列經取代吡咯啶製備下列實例化合物1.1-1.8。

吡咯啶：

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-苯氧基苯基)吡咯啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)吡咯啶；

4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2-氟吡啶；

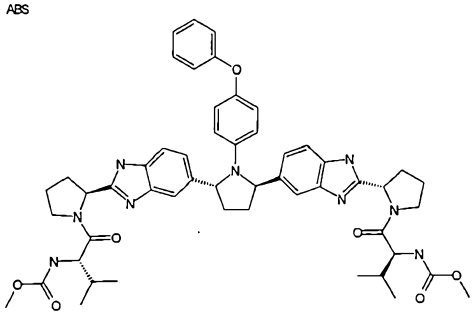
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4,4-二氟哌啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-氟哌啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-((3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基)苯基)吡咯啶；及

(1*R*,5*S*)-3-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚烷。

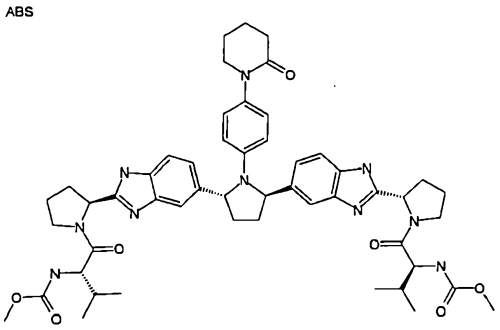
ABS



實例1.1

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}-1-(4-苯氧基苯基)吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.78-0.91 (m, 12 H) 1.70 (d, J=6.83 Hz, 2 H) 1.86-1.96 (m, 2 H) 1.99 (d, J=2.17 Hz, 4 H) 2.15-2.25 (m, 4 H) 2.55-2.61 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.06 (t, J=8.40 Hz, 2 H) 5.13 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 5.35-5.43 (m, 2 H) 6.35 (d, J=9.11 Hz, 2 H) 6.62-6.69 (m, 2 H) 6.71 (d, J=8.02 Hz, 2 H) 6.93 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.08 (t, J=9.43 Hz, 2 H) 7.18-7.25 (m, 3 H) 7.27-7.34 (m, 3 H) 7.39 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.02 Hz, 1 H) 12.05 (d, J=12.04 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 924.4 $(M+H)^+$。

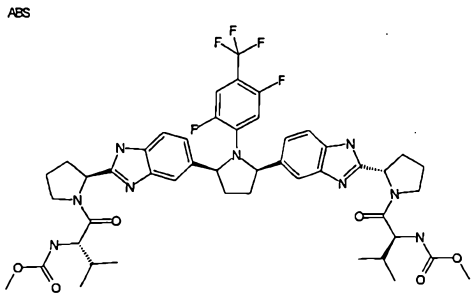


實例1.2

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(2-側氧基哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.76-0.92 (m, 12 H) 1.66-1.76 (m, 6 H) 1.91 (dd, J=13.61, 7.54 Hz, 2 H) 1.95-2.04 (m, 4 H) 2.20 (dd, J=16.26, 3.80 Hz, 6 H) 2.58-2.64 (m, 2 H) 3.39-3.45 (m, 2 H) 3.54

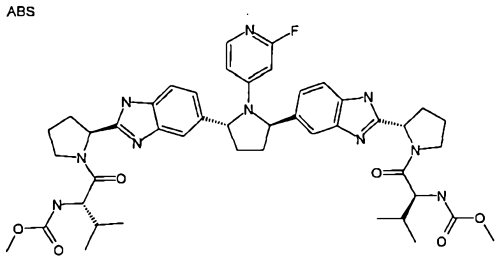
(s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.02-4.09 (m, 2 H) 5.09-5.19 (m, 2 H) 5.35-5.43 (m, 2 H) 6.29 (d, J=8.89 Hz, 2 H) 6.70-6.78 (m, 2 H) 7.07 (d, J=8.13 Hz, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.29 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 7.33 (s, 1 H) 7.38 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 12.04 (s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 929.5 $(M+H)^+$。



實例1.3

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*R*)-1-[2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.76-0.94 (m, 12 H) 1.83-2.07 (m, 8 H) 2.14-2.28 (m, 4 H) 2.35-2.45 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.75-3.94 (m, 4 H) 4.07 (dd, J=8.19, 4.93 Hz, 2 H) 5.19 (dd, J=31.50, 3.74 Hz, 4 H) 6.48-6.61 (m, 1 H) 7.20-7.35 (m, 5 H) 7.40-7.46 (m, 1 H) 7.49-7.56 (m, 2 H) 7.58-7.65 (m, 1 H) 12.12 (d, J=4.66 Hz, 2 H)；MS (APCI+) *m/z* 936.24 $(M+H)^+$。

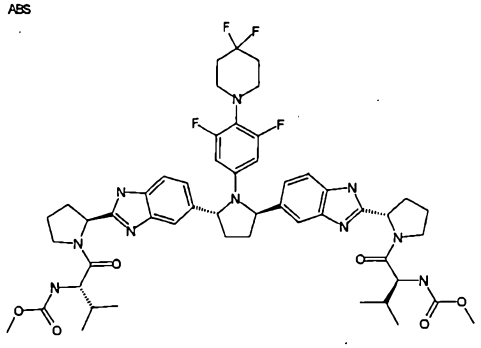


實例1.4

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(2-氟吡啶-4-基)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-

2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.91 (m, 12 H) 1.32 (td, J=14.99, 7.43 Hz, 1 H) 1.53 (dt, J=21.23, 6.63 Hz, 1 H) 1.74 (dd, J=11.93, 6.07 Hz, 2 H) 1.86-2.05 (m, 6 H) 2.14-2.23 (m, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 3.77-3.86 (m, 4 H) 4.05-4.10 (m, 2 H) 5.11-5.18 (m, 2 H) 5.45-5.59 (m, 2 H) 5.79 (s, 1 H) 6.18-6.23 (m, 1 H) 7.03-7.13 (m, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.29 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 7.34 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.47-7.56 (m, 2 H) 12.11 (s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 851.3 $(M+H)^+$。

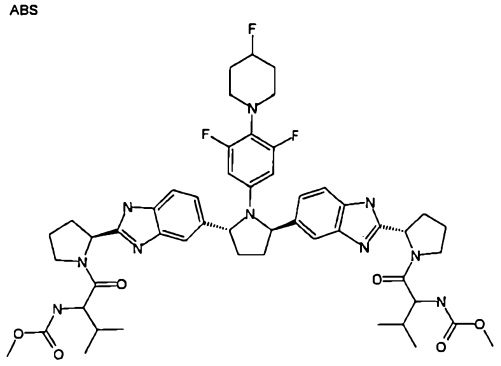


實例1.5

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.74-0.93 (m, 12 H) 1.63-1.74 (m, 2 H) 1.85-2.06 (m, 12 H) 2.19 (dd, J=9.49, 5.37 Hz, 4 H) 2.86-2.96 (m, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 3.76-3.86 (m, 4 H) 4.07 (t, J=8.24 Hz, 2 H) 5.09-5.20 (m, 2 H) 5.33-5.42 (m, 2 H) 5.92 (d, J=12.90 Hz, 2 H) 7.07 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.26-7.33 (m, 3 H) 7.41 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 12.08 (d, J=12.90 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z*

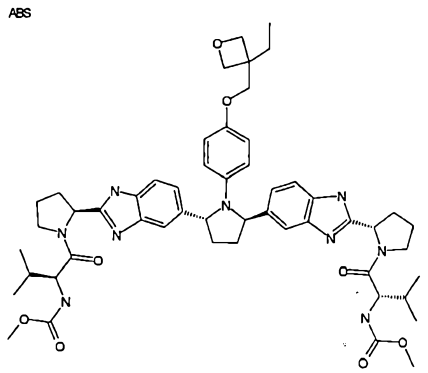
987.5 $(M+H)^+$。



實例1.6

{1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-氟哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.74-0.91 (m, 12 H) 1.63-1.71 (m, 6 H) 1.76-1.97 (m, 4 H) 1.98-2.07 (m, 4 H) 2.14-2.23 (m, 4 H) 2.71-2.78 (m, 2 H) 2.90-3.00 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.06 (t, J=8.73 Hz, 2 H) 4.58-4.78 (m, 1 H) 5.11-5.18 (m, 2 H) 5.33-5.43 (m, 2 H) 5.90 (d, J=12.69 Hz, 2 H) 7.07 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.26-7.32 (m, 3 H) 7.41 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 12.07 (d, J=16.48 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 969.5 $(M+H)^+$。

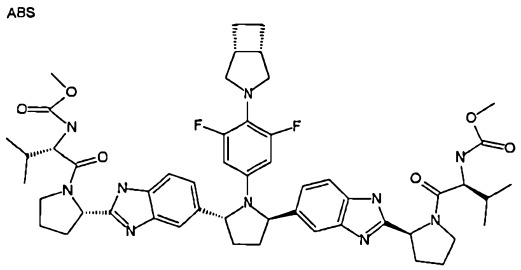


實例1.7

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[(3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲氧

基]苯基}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.26-11.98 (m, 2H), 7.44 (d, *J*=8.2, 1H), 7.37 (d, *J*=8.2, 1H), 7.33-7.18 (m, 4H), 7.05 (t, *J*=8.1, 2H), 6.62-6.53 (m, 2H), 6.26 (d, *J*=8.8, 2H), 5.40-5.30 (m, 2H), 5.17-5.08 (m, 2H), 4.29 (d, *J*=5.7, 2H), 4.22 (d, *J*=5.8, 2H), 4.06 (t, *J*=8.3, 2H), 3.86-3.75 (m, 6H), 3.53 (s, 6H), 2.54 (s, 2H), 2.24-2.12 (m, 4H), 2.06-1.83 (m, 6H), 1.75-1.62 (m, 4H), 0.91-0.74 (m, 15H)；MS (ESI+) *m/z* 946.5 $(M+H)^+$。



實例1.8

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]-3,5-二氟苯基}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.82 (s, 12 H) 1.61 (s, 3 H) 1.71 (d, 2 H) 1.97 (m, 9 H) 2.20 (s, 2 H) 2.74-2.78 (m, 2 H) 2.85 (s, 5 H) 3.53 (s, 6 H) 3.82 (s, 3 H) 4.06 (s, 2 H) 5.14 (s, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 5.91 (s, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 7.37 (m, 6 H) 7.63 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 12.05 (s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 963.5 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 961.4 $(M-H)^-$。

可遵循通用程序8.1、通用程序9D(PtO_2)及通用程序10B之方法自適當的所列經取代吡咯啶製備下列實例化合物2.1-2.17。

吡咯啶：

2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)苯基)噁唑；

(2*R*,5*R*)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-1-(4-(1,3-二噁烷-5-基氧基)苯基)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-1-(4-((1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)苯基)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(4-((3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,3,5,6-四氟苯基)哌啶；

(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)吡咯啶(藉由(2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)-1-(3-氟-4-(甲基硫基)苯基)吡咯啶之mCPBA氧化獲得)；

4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-*N*-第三丁基-2-氟苯胺；

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-甲基哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(3-苯基丙基)哌啶；

8-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(萘-2-基)哌啶；

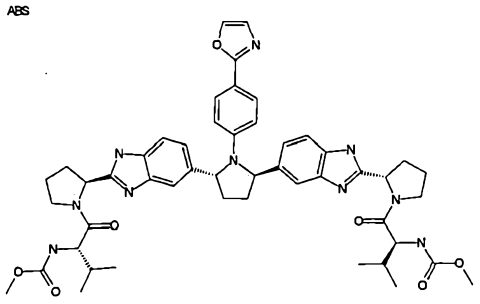
2-(1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)哌啶-4-基)吡啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(4-(三甲基矽烷基)苯基)哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(萘-1-基)哌啶；

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-3,5-二甲基哌啶；及

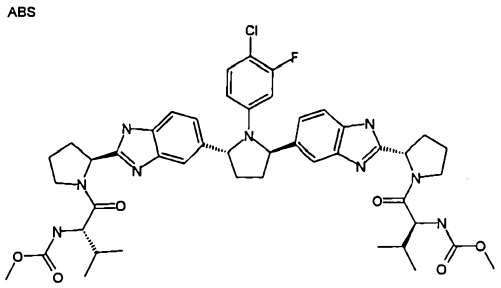
1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪。



實例2.1

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

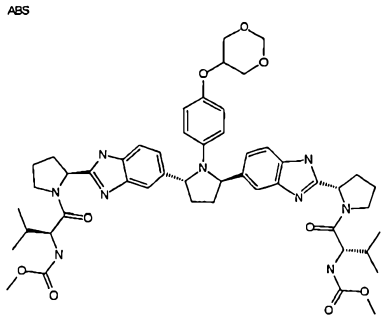
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.74-0.91 (m, 12 H) 1.70-1.79 (m, 2 H) 1.89 (ddd, J=14.20, 7.05, 6.94 Hz, 2 H) 1.95-2.04 (m, 4 H) 2.13-2.23 (m, 4 H) 2.55-2.61 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.77-3.84 (m, 4 H) 4.05 (t, J=8.67 Hz, 2 H) 5.09-5.18 (m, 2 H) 5.46-5.54 (m, 2 H) 6.45 (d, J=8.89 Hz, 2 H) 7.08 (t, J=7.75 Hz, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.28 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.33 (s, 1 H) 7.39 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.45-7.56 (m, 3 H) 7.94 (s, 1 H) 12.06 (s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 899.4 $(M+H)^+$。



實例2.2

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-氯-3-氟苯基)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.90 (m, 12 H) 1.66-1.78 (m, 2 H) 1.88-1.95 (m, 2 H) 1.96-2.06 (m, 4 H) 2.15-2.24 (m, 4 H) 2.54-2.60 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.79-3.86 (m, 4 H) 4.06 (t, J=8.46 Hz, 2 H) 5.10-5.18 (m, 2 H) 5.37-5.45 (m, 2 H) 6.16 (dd, J=9.49, 2.01 Hz, 1 H) 6.22 (dd, J=13.55, 2.06 Hz, 1 H) 7.00-7.11 (m, 3 H) 7.22 (s, 1 H) 7.28 (d, J=8.57 Hz, 2 H) 7.32 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 12.07 (d, J=2.93 Hz, 2 H)；MS (APCI+) *m/z* 884 $(M+H)^+$。

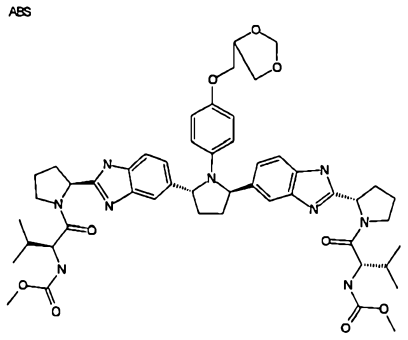


實例2.3

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(1,3-二噁烷-5-基氧基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-

甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

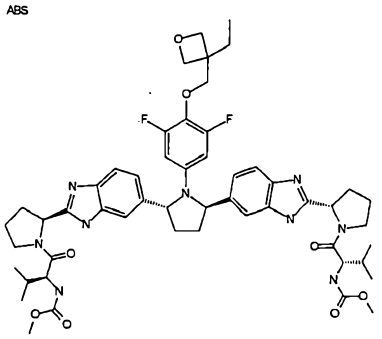
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.28-11.98 (m, 2H), 7.45 (d, *J*=8.1, 1H), 7.37 (d, *J*=8.2, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.62-6.51 (m, 2H), 6.24 (d, *J*=8.9, 2H), 5.40-5.27 (m, 2H), 5.18-5.09 (m, 2H), 4.72 (d, *J*=6.1, 1H), 4.67 (d, *J*=6.2, 1H), 4.06 (t, *J*=8.4, 2H), 4.01-3.75 (m, 7H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.52 (d, *J*=15.9, 6H), 2.28-1.83 (m, 12H), 1.74-1.62 (m, 2H), 0.93-0.73 (m, 12H)；MS (ESI+) *m/z* 934.5 $(M+H)^+$。



實例2.4

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(1,3-二氧戊環-4-基甲氧基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

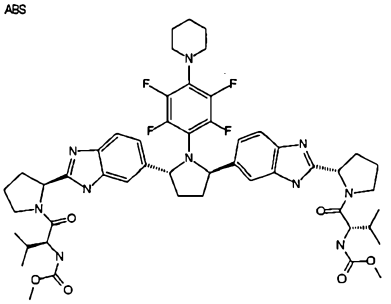
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.27-11.95 (m, 2H), 7.43 (d, *J*=8.1, 1H), 7.35 (d, *J*=8.2, 1H), 7.32-7.22 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (t, *J*=7.4, 2H), 6.59-6.47 (m, 2H), 6.23 (d, *J*=8.8, 2H), 5.39-5.27 (m, 2H), 5.16-5.04 (m, 2H), 4.83 (d, *J*=2.6, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.04 (t, *J*=8.3, 2H), 3.88 (t, *J*=7.5, 1H), 3.83-3.67 (m, 6H), 3.57-3.47 (m, 7H), 2.29-1.80 (m, 12H), 1.74-1.60 (m, 2H), 0.93-0.71 (m, 12H)；MS (ESI+) *m/z* 934.4 $(M+H)^+$。



實例2.5

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[(3-乙基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基]-3,5-二氟苯基}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30-12.02 (m, 2H), 7.47 (d, *J*=8.3, 1H), 7.40 (d, *J*=8.3, 1H), 7.34-7.16 (m, 4H), 7.06 (t, *J*=7.0, 2H), 5.98 (d, *J*=12.3, 2H), 5.46-5.30 (m, 2H), 5.24-5.05 (m, 2H), 4.29 (d, *J*=5.5, 2H), 4.21 (d, *J*=5.8, 2H), 4.05 (t, *J*=8.2, 2H), 3.90-3.72 (m, 6H), 3.52 (s, 6H), 2.27-1.81 (m, 12H), 1.73-1.60 (m, 4H), 0.91-0.69 (m, 15H)；MS (ESI+) *m/z* 982.4 $(M+H)^+$。

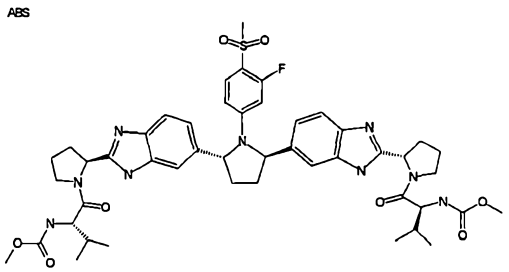


實例2.6

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}-1-[2,3,5,6-四氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (dd, *J*=58.0, 37.7, 2H),

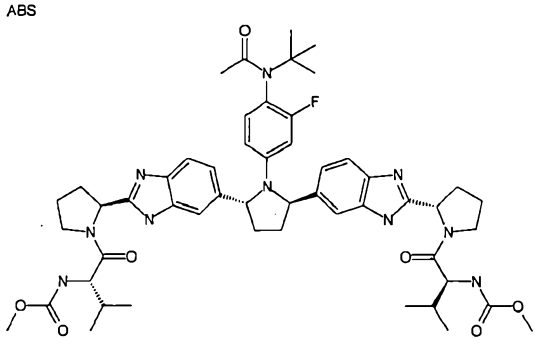
7.52-7.21 (m, 6H), 7.07 (t, *J*=8.1, 2H), 5.52-5.29 (m, 2H), 5.17-5.03 (m, 2H), 4.12-3.93 (m, 2H), 3.88-3.66 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.87-2.71 (m, 4H), 2.27-1.76 (m, 14H), 1.50-1.32 (m, 6H), 0.93-0.70 (m, 12H)；MS (ESI+) *m/z* 987.3 $(M+H)^+$。



實例2.7

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.81-0.97 (m, 12 H), 1.30 (s, 2 H), 1.82 (d, J=4.2 Hz, 2 H), 1.90-2.35 (m, 12 H), 3.60 (s, 6 H), 3.88 (s, 3 H), 4.13 (t, J=8.3 Hz, 2 H), 5.20 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 5.62 (s, 2 H), 6.26-6.40 (m, J=9.5 Hz, 2 H), 7.15 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.32-7.45 (m, 4 H), 7.49 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 12.16 (s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 928.4 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 926.3 $(M-H)^-$。

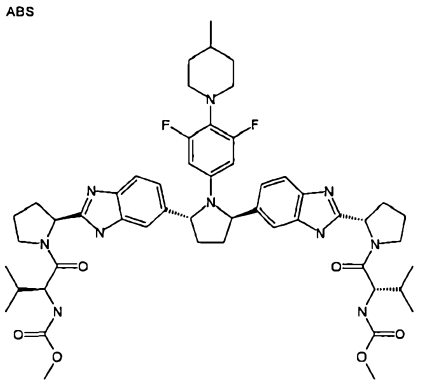


實例2.8

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[乙醯基(第三丁基)胺基]-3-氟苯

基}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

以4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-*N*-第三丁基-2-氟苯胺爲起始物質，上文概述之程序之初始產物爲{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(第三丁基胺基)-3-氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯(ACD Name第12版)。藉由與乙酸酐/吡啶反應添加*N*-乙醯基，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.73-0.90 (m, 12 H), 1.13 (d, *J*=5.20 Hz, 9 H), 1.37-1.44 (m, 4 H), 1.62-1.72 (m, 2 H), 1.92-2.02 (m, 9 H), 2.10-2.26 (m, 5 H), 2.51-2.58 (m, 2 H), 3.52 (s, 6 H), 3.73-3.85 (m, 4 H), 3.98-4.12 (m, 2 H), 5.09-5.17 (m, 2 H), 5.36-5.48 (m, 3 H), 6.08-6.18 (m, 3 H), 6.74-6.87 (m, 1 H), 7.08 (dd, *J*=13.72, 8.29 Hz, 3 H), 7.20 (s, 1 H), 7.24-7.31 (m, 4 H), 7.40 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 12.01 (s, 1 H), 12.17 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 964 $(M+H)^+$。



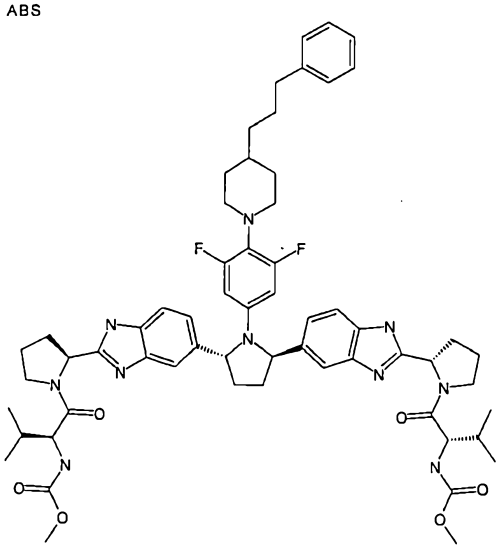
實例2.9

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-

基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.75-0.90 (m, 12 H), 1.05-1.18 (m, 2 H), 1.24-1.37 (m, 2 H), 1.45-1.54 (m, 2 H), 1.62-1.73 (m, 2 H), 1.84-2.05 (m, 7 H), 2.12-2.25 (m, 5 H), 2.69-2.81 (m, 4 H), 3.52 (s, 6 H), 3.77-3.86 (m, 4 H), 4.05 (t, J=8.35 Hz, 2 H), 5.10-5.18 (m, 2 H), 5.35 (q, J=7.34 Hz, 2 H), 5.87 (d, J=12.69 Hz, 2 H), 7.02-7.10 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.24-7.32 (m, 3 H), 7.39 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.13 Hz, 1 H), 12.06 (d, J=20.93 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 966 $(M+H)^+$。

ABS

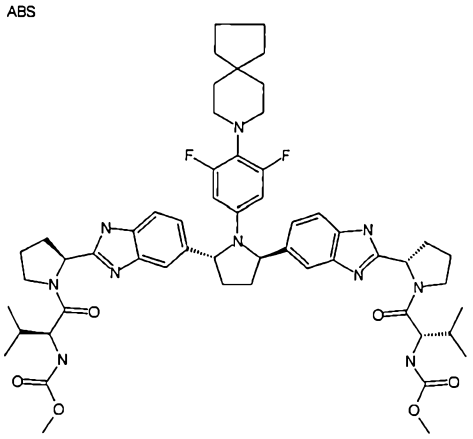


實例2.10

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(3-苯基丙基)哌啶-1-基]苯基}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.72-0.95 (m, 12 H), 1.00-1.31 (m, 9 H), 1.46-1.59 (m, 4 H), 1.61-1.79 (m, 2 H), 1.83-2.08 (m, 6 H), 2.11-2.27 (m, 4 H), 2.77 (s, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.06

(t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 5.08-5.19 (m, 2 H), 5.28-5.46 (m, 2 H), 5.88 (d, *J*=12.79 Hz, 2 H), 7.01-7.10 (m, 2 H), 7.10-7.33 (m, 9 H), 7.40 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 11.71-12.51 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1069 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 1067 $(M-H)^-$。

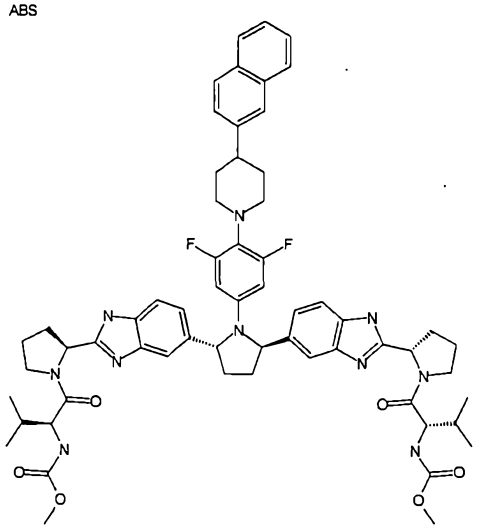


實例2.11

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-3,5-二氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.73-0.93 (m, 12 H), 1.29-1.43 (m, 9 H), 1.52 (t, *J*=6.83 Hz, 5 H), 1.68 (s, 2 H), 1.81-2.08 (m, 6 H), 2.10-2.26 (m, 4 H), 2.75 (s, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.40 Hz, 2 H), 5.09-5.19 (m, 2 H), 5.29-5.46 (m, 2 H), 5.88 (d, *J*=12.58 Hz, 2 H), 7.03-7.11 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.25-7.33 (m, 3 H), 7.40 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 11.63-12.57 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1005 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 1003 $(M-H)^-$。

ABS

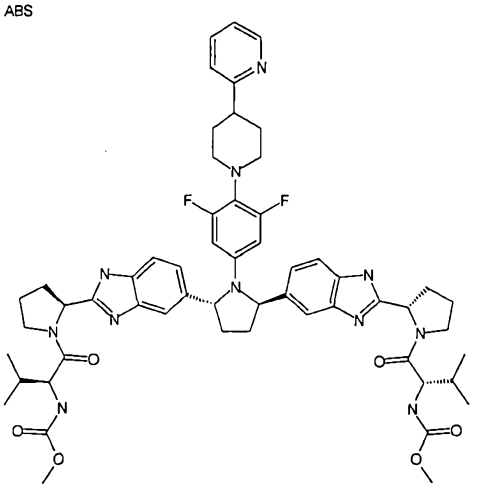


實例2.12

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(2-萘基)哌啶-1-基]苯基}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.76-0.91 (m, 12 H), 1.24 (d, J=2.28 Hz, 2 H), 1.63-2.08 (m, 12 H), 2.20 (s, 4 H), 2.86-3.19 (m, 5 H), 3.53 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.29 Hz, 2 H), 5.10-5.22 (m, 2 H), 5.32-5.48 (m, 2 H), 5.93 (d, *J*=12.90 Hz, 2 H), 7.03-7.16 (m, 2 H), 7.19-7.36 (m, 4 H), 7.39-7.55 (m, 5 H), 7.69-7.89 (m, 4 H), 11.71-12.63 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1077 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 1075 $(M-H)^-$。

ABS

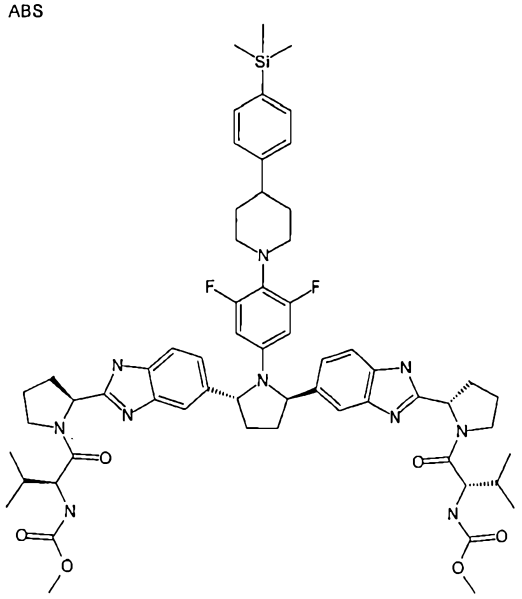


實例2.13

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(吡啶-2-基)哌啶-1-基]苯基}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.71-1.02 (m, 12 H), 1.62-1.83 (m, 6 H), 1.81-2.08 (m, 7 H), 2.10-2.29 (m, 4 H), 2.47-2.63 (m, 2 H), 2.81-3.07 (m, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.89 Hz, 2 H), 5.10-5.21 (m, 2 H), 5.31-5.47 (m, 2 H), 5.91 (d, *J*=12.69 Hz, 2 H), 7.04-7.13 (m, 2 H), 7.14-7.20 (m, 1 H), 7.20-7.34 (m, 5 H), 7.41 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H), 7.62-7.72 (m, 1 H), 8.45 (d, *J*=4.55 Hz, 1 H), 11.74-12.57 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1028 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 1026 $(M-H)^-$。

ABS

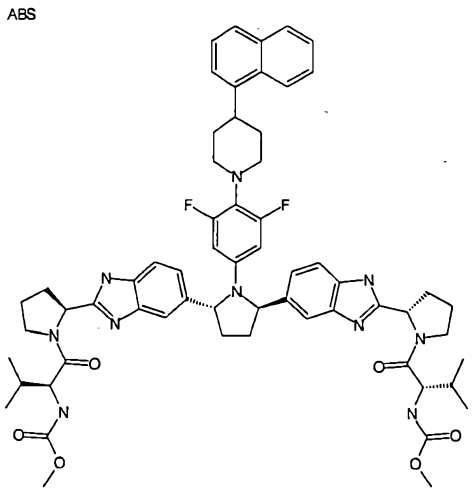


實例2.14

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-{4-[4-(三甲基矽烷基)苯基]哌啶-1-基}苯基)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪

唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.20 (s, 9 H), 0.74-0.94 (m, 12 H), 1.59-1.75 (m, 6 H), 1.83-2.09 (m, 7 H), 2.13-2.29 (m, 4 H), 2.44-2.59 (m, 2 H), 2.84-3.15 (m, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 5.15 (d, *J*=3.04 Hz, 2 H), 5.31-5.47 (m, 2 H), 5.92 (d, *J*=12.79 Hz, 2 H), 7.04-7.14 (m, 2 H), 7.21 (d, *J*=7.92 Hz, 3 H), 7.27-7.37 (m, 3 H), 7.37-7.45 (m, 3 H), 7.50 (d, *J*=8.02 Hz, 1 H), 12.10 (d, *J*=17.57 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1099 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 1097 $(M-H)^-$。

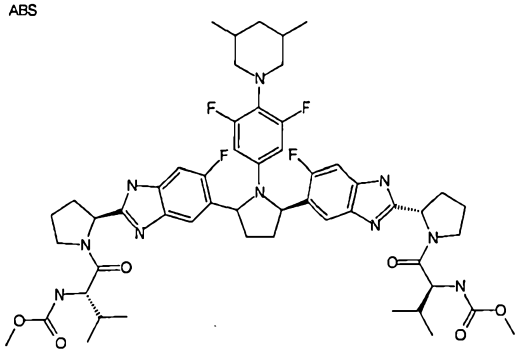


實例2.15

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(1-萘基)哌啶-1-基]苯基}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.74-0.94 (m, 12 H), 1.64-2.05 (m, 12 H), 2.13-2.29 (m, 3 H), 2.45-2.62 (m, 2 H), 2.90-3.01 (m, *J*=11.06 Hz, 2 H), 3.08-3.25 (m, 2 H), 3.53 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.29 Hz, 2 H), 5.08-5.23 (m, 2 H), 5.32-5.52 (m, 2 H), 5.94 (d, *J*=12.69 Hz, 2 H), 7.04-7.17 (m, 2 H), 7.20-7.37 (m, 4 H), 7.38-7.59 (m,

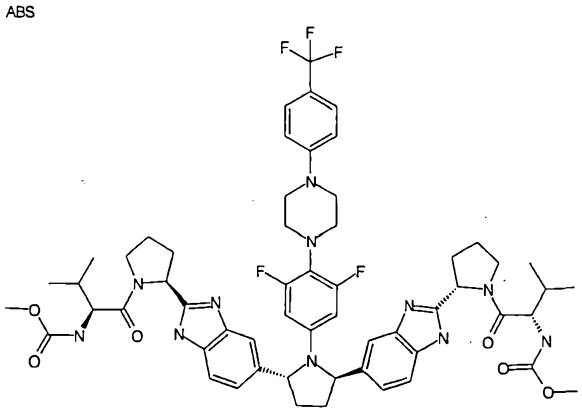
6 H), 7.75 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H), 7.86-7.95 (m, 1 H), 8.14 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 11.61-12.69 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1077 $(M+H)^+$；(ESI-) *m/z* 1075 $(M-H)^-$。



實例2.16

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(5*R*)-1-[4-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.64-0.94 (m, 18 H) 1.56-1.73 (m, 4 H) 1.75-1.93 (m, 6 H) 1.95-2.06 (m, 6 H) 2.12-2.26 (m, 4 H) 2.69-2.79 (m, 1 H) 3.20-3.29 (m, 1 H) 3.53 (s, 6 H) 3.74-3.89 (m, 4 H) 3.97-4.10 (m, 2 H) 5.05-5.19 (m, 2 H) 5.48-5.62 (m, 2 H) 5.87 (dd, J=11.49, 7.92 Hz, 2 H) 7.02 (dd, J=3.90, 1.95 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=6.83 Hz, 1 H) 7.26-7.37 (m, 3 H) 7.40 (dd, J=11.11, 6.02 Hz, 1 H) 12.08-12.16 (m, 1 H) 12.23-12.31 (m, 1 H)；MS (APCI+) *m/z* 1016 $(M+H)^+$。



實例2.17

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-{4-[4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}苯基)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.69-0.96 (m, 14 H) 1.10-1.29 (m, 2 H) 1.69 (m, 2 H) 1.99 (m, 4 H) 2.20 (m, 2 H) 2.99 (m, 6 H) 3.22-3.26 (m, 6 H) 3.54 (s, 6 H) 3.82 (m, 6 H) 5.15 (m, 2 H) 5.39 (m, 2 H) 5.95 (m, 2 H) 7.03 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 7.22 (m, 2 H) 7.24-7.36 (m, 2 H) 7.40-7.56 (m, 4 H) 12.06 (s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1096.4, (ESI-) *m/z* 1094.3。

可遵循通用程序12/12A之方法自適當的所列中間物來製備下列實例化合物3.1-3.51。

中間物胺：

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(吡啶-2-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(聯苯-4-基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2*S*,4*S*)-4-氟吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2*S*,4*S*)-4-氟吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2*S*,4*S*)-4-氟吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*S*,5*S*)-1-(4-環丙基-2-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((3*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吲哚啉-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-4-亞甲基吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2S,3aS,6aS)-八氫環戊二烯并[b]吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2S,3aS,6aS)-八氫環戊二烯并[b]吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{5-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

(S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((2S,3aS,6aS)-八氫環戊二烯并[b]吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(3-(三甲基矽烷基)苯基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(3,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(3,5-二氟苯基)哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2S,5R)-1-(2-(4-苯基哌啶-1-基)嘧啶-5-基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2S,5R)-1-(2-(哌啶-1-基)嘧啶-5-基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(2,6-二氟苯基)哌嗪-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-(4-(2,6-二氟苯基)哌嗪-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；及

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)。

中間物酸：

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸；

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙酸；

(*S*)-2-環己基-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸；

(*S*)-2-環戊基-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸；

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸；

(2*S*,3*R*)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸；

(2*S*,3*S*)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸；

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-((*R*)-四氫呋喃-3-基)乙酸；

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-((*S*)-四氫呋喃-3-基)乙酸；

(*S*)-2-(2,3-二氫-1*H*-茚-2-基)-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸；

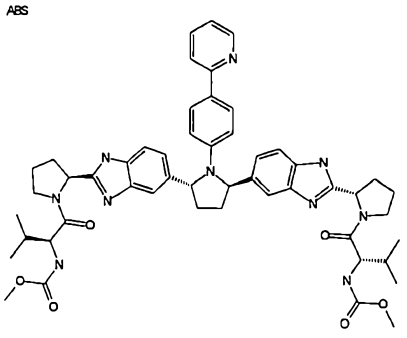
2-(第三丁氧基羰基胺基)乙酸；

2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁-2-烯酸；

(S)-四氫呋喃-2-甲酸；

(S)-3-乙基-2-(甲氧基羰基胺基)戊酸；及

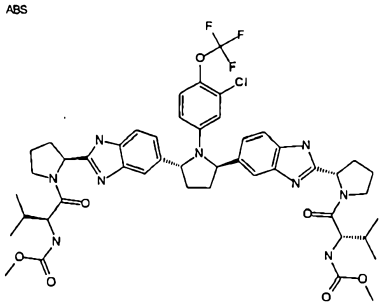
(S)-2-(乙氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸。



實例3.1

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(吡啶-2-基)苯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

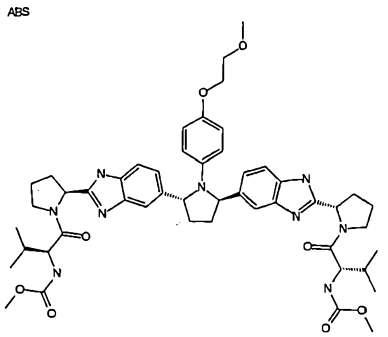
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.28-11.98 (m, 2H), 8.42 (d, *J*=4.4, 1H), 7.70-7.56 (m, 4H), 7.46 (d, *J*=8.2, 1H), 7.38 (d, *J*=8.2, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.16-7.02 (m, 3H), 6.42 (d, *J*=8.7, 2H), 5.56-5.42 (m, 2H), 5.18-5.06 (m, 2H), 4.03 (t, *J*=9.3, 2H), 3.88-3.73 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 2.25-1.62 (m, 14H), 0.92-0.67 (m, 12H)；MS (ESI+) *m/z* 909.5 $(M+H)^+$。



實例3.2

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

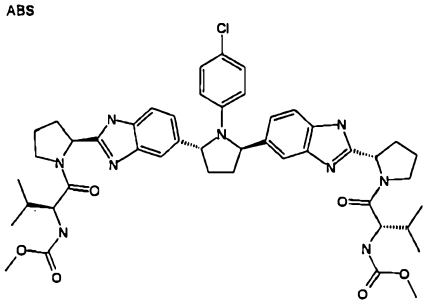
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.31-12.01 (m, 2H), 7.48 (d, J=7.9, 1H), 7.40 (d, J=8.2, 1H), 7.34-7.17 (m, 4H), 7.15-6.99 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.30 (d, J=8.9, 1H), 5.55-5.37 (m, 2H), 5.19-5.04 (m, 2H), 4.04 (t, J=7.8, 2H), 3.89-3.73 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 2.28-1.79 (m, 12H), 1.77-1.59 (m, 2H), 0.92-0.64 (m, 12H)；MS (ESI+) m/z 950.4 $(M+H)^+$。



實例3.3

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

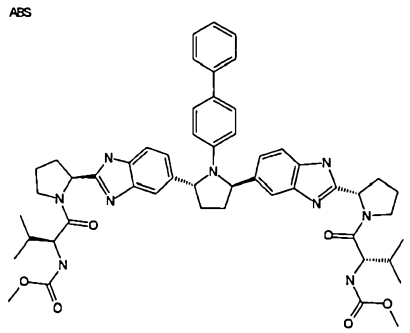
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.27-11.97 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.4, 1H), 7.36 (d, J=7.7, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.12-7.00 (m, 2H), 6.58-6.47 (m, 2H), 6.24 (d, J=9.0, 2H), 5.40-5.27 (m, 2H), 5.19-5.08 (m, 2H), 4.06 (t, J=8.3, 2H), 3.88-3.76 (m, 6H), 3.54 (s, 6H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.26-1.83 (m, 12H), 1.75-1.64 (m, 2H), 0.93-0.74 (m, 12H)；MS (ESI+) m/z 906.4 $(M+H)^+$。



實例3.4

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-氯苯基)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

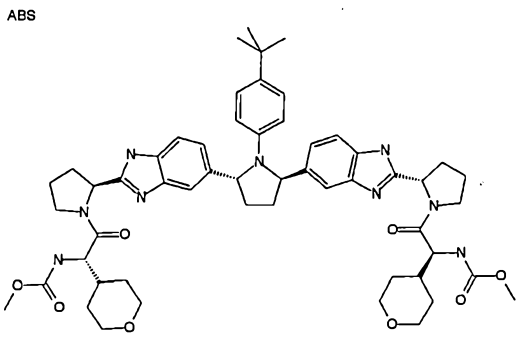
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.05 (s, 2H), 7.44 (d, *J*=8.2, 1H), 7.36 (d, *J*=8.1, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (t, *J*=8.2, 2H), 6.94-6.83 (m, 2H), 6.29 (d, *J*=9.1, 2H), 5.42-5.32 (m, 2H), 5.16-5.04 (m, 2H), 4.04 (t, *J*=8.4, 2H), 3.85-3.75 (m, 4H), 3.51 (s, 6H), 2.25-1.58 (m, 14H), 0.90-0.73 (m, 12H)；MS (ESI+) *m/z* 866.4 $(M+H)^+$。



實例3.5

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(聯苯-4-基)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

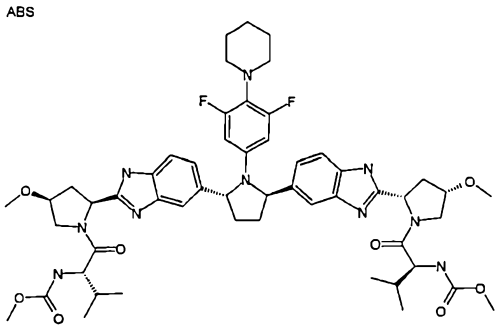
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11-11.66 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.3, 1H), 7.43-7.33 (m, 4H), 7.32-7.19 (m, 7H), 7.17-7.06 (m, 3H), 6.43 (d, J=8.8, 2H), 5.52-5.41 (m, 2H), 5.18-5.09 (m, 2H), 4.05 (t, J=8.2, 2H), 3.87-3.76 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.25-2.11 (m, 4H), 2.05-1.62 (m, 10H), 0.91-0.74 (m, 12H)；MS (ESI+) m/z 908.5 $(M+H)^+$。



實例3.6

([(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{1*H*-苯并咪唑-5,2-二基(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-2-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

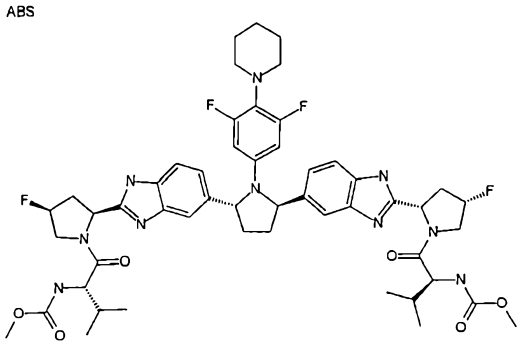
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (s, 9 H) 1.22-1.32 (m, 2 H) 1.42-1.57 (m, 4 H) 1.64-1.72 (m, 2 H) 1.82 (dd, J=21.90, 10.63 Hz, 4 H) 1.92-2.02 (m, 4 H) 2.10-2.25 (m, 4 H) 2.90-2.99 (m, 1 H) 3.04-3.19 (m, 4 H) 3.53 (s, 6 H) 3.56-3.63 (m, 1 H) 3.66-3.79 (m, 4 H) 3.83 (d, J=3.04 Hz, 4 H) 4.14 (q, J=8.10 Hz, 2 H) 5.07-5.15 (m, 2 H) 5.33-5.40 (m, 2 H) 6.24 (d, J=8.89 Hz, 2 H) 6.85-6.94 (m, 2 H) 7.09 (dd, J=14.10, 8.46 Hz, 2 H) 7.16-7.22 (m, 2 H) 7.30-7.41 (m, 3 H) 7.44 (d, J=9.43 Hz, 1 H) 11.99-12.12 (m, 2 H)；MS (ESI+) m/z 972.5 $(M+H)^+$。



實例3.7

{(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-4-甲氧基吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.76-0.87 (m, 12 H) 1.35-1.40 (m, 2 H) 1.45 (s, 4 H) 1.66-1.72 (m, 2 H) 1.95 (dd, J=13.28, 7.17 Hz, 2 H) 2.14 (td, J=12.32, 5.87 Hz, 2 H) 2.41-2.46 (m, 2 H) 2.76 (s, 4 H) 3.03-3.18 (m, 2 H) 3.25 (d, J=3.66 Hz, 6 H) 3.54 (s, 6 H) 3.64 (td, J=11.14, 5.65 Hz, 2 H) 4.05-4.13 (m, 4 H) 4.19-4.27 (m, 2 H) 5.10-5.16 (m, 2 H) 5.31-5.39 (m, 2 H) 5.88 (d, J=12.66 Hz, 2 H) 7.06 (t, J=8.47 Hz, 2 H) 7.21-7.31 (m, 4 H) 7.41 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J=8.39, 1.83 Hz, 1 H) 11.81-11.91 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1011.6 $(M+H)^+$。

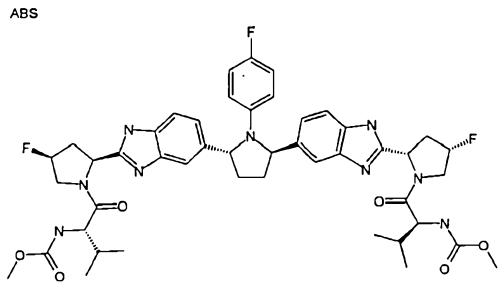


實例3.8

{(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*,4*S*)-4-氟-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-

2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-4-氟吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

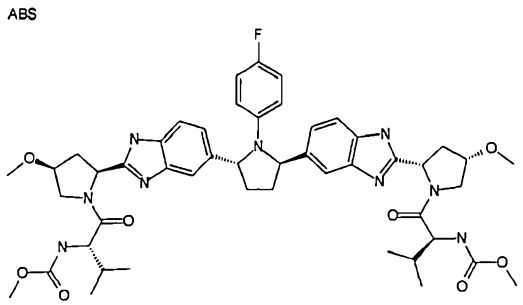
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80-0.99 (m, 12 H) 1.38 (d, J=4.73 Hz, 2 H) 1.45 (s, 4 H) 1.64-1.74 (m, 2 H) 2.00-2.08 (m, 2 H) 2.37-2.45 (m, 2 H) 2.76 (s, 4 H) 3.08-3.19 (m, 2 H) 3.55 (s, 6 H) 3.99-4.26 (m, 6 H) 5.30-5.39 (m, 4 H) 5.47 (d, J=53.41 Hz, 4 H) 5.89 (d, J=12.66 Hz, 2 H) 7.02-7.11 (m, 2 H) 7.27 (d, J=25.02 Hz, 2 H) 7.41 (d, J=8.09 Hz, 3 H) 7.47 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 11.85 (d, J=31.74 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 987.5 $(M+H)^+$。



實例3.9

{(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-氟-2-{5-[(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*,4*S*)-4-氟-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}-1-(4-氟苯基)吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

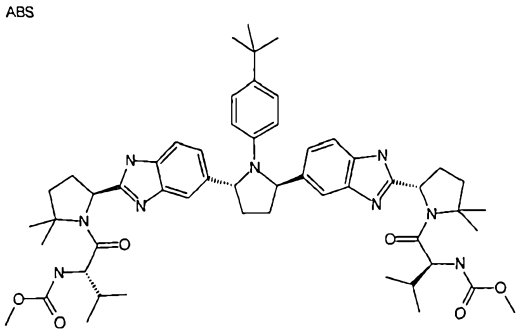
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.82-0.98 (m, 12 H) 1.68-1.77 (m, 2 H) 1.91-2.09 (m, 4 H) 2.36-2.44 (m, 2 H) 2.59-2.66 (m, 2 H) 3.52-3.57 (m, 6 H) 3.72-3.98 (m, 2 H) 4.07-4.18 (m, 4 H) 5.19 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 5.31-5.44 (m, 4 H) 5.48-5.57 (m, 1 H) 6.24-6.31 (m, 2 H) 6.70-6.78 (m, 2 H) 7.02-7.12 (m, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.24-7.34 (m, 2 H) 7.39 (t, J=7.92 Hz, 2 H) 7.47 (dd, J=20.38, 8.35 Hz, 1 H) 11.78-12.06 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 886.4 $(M+H)^+$。



實例3.10

{(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-氟苯基)-5-{2-[(2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-4-甲氧基吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

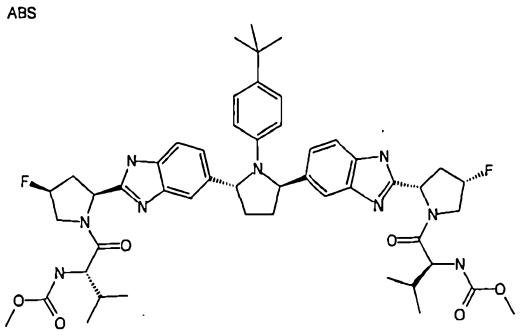
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.90 (m, 12 H) 1.66-1.76 (m, 2 H) 1.88-2.01 (m, 2 H) 2.06-2.19 (m, 2 H) 2.54-2.62 (m, 2 H) 3.25 (d, J=5.86 Hz, 6 H) 3.54 (s, 6 H) 3.59-3.72 (m, 2 H) 3.97-4.14 (m, 6 H) 4.16-4.30 (m, 2 H) 5.05-5.19 (m, 2 H) 5.36 (d, J=3.25 Hz, 2 H) 6.28 (dd, J=7.26, 4.34 Hz, 2 H) 6.69-6.79 (m, 2 H) 7.04 (d, J=8.57 Hz, 2 H) 7.22-7.33 (m, 4 H) 7.38 (d, J=8.02 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 11.81 (s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 910.4 $(M+H)^+$。



實例3.11

{(2*S*)-1-[(5*S*)-5-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}-5,5-二甲基吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-2,2-二甲基吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

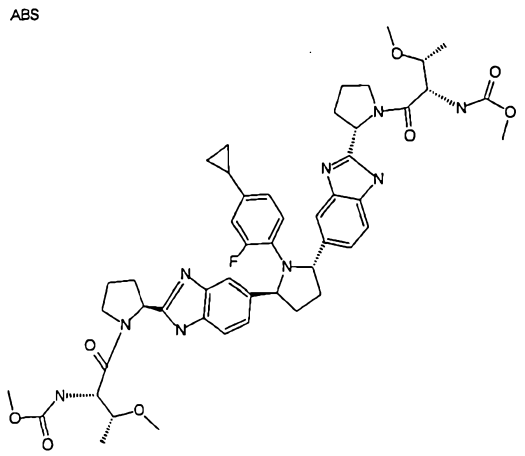
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.81 (d, J=6.61 Hz, 6 H) 0.89 (d, J=6.72 Hz, 6 H) 1.07 (s, 9 H) 1.38 (s, 6 H) 1.62 (s, 6 H) 1.68-1.77 (m, 4 H) 1.82 (s, 2 H) 1.94 (dd, J=13.61, 6.78 Hz, 2 H) 2.10-2.18 (m, 2 H) 2.27 (dd, J=4.12, 2.60 Hz, 2 H) 3.15 (d, J=3.36 Hz, 6 H) 3.96-4.03 (m, 2 H) 5.30-5.43 (m, 6 H) 6.24-6.31 (m, 2 H) 6.70 (t, J=6.67 Hz, 2 H) 6.84-6.91 (m, 2 H) 7.05-7.13 (m, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 7.36 (d, J=1.08 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=7.59 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 12.16 (d, J=29.28 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 944.5 $(M+H)^+$。



實例3.12

{(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)-5-{2-[(2*S*,4*S*)-4-氟-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-4-氟吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

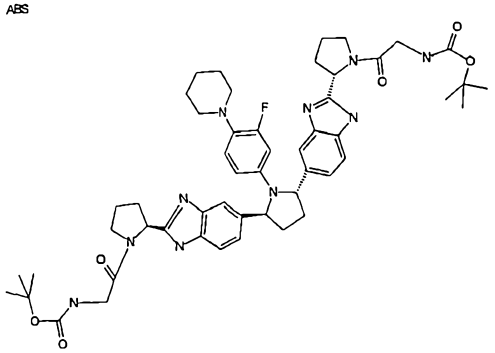
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.79-0.97 (m, 12 H) 1.07 (s, 9 H) 1.66-1.75 (m, 2 H) 1.99-2.08 (m, 2 H) 2.40 (dd, J=17.02, 3.04 Hz, 2 H) 3.09-3.21 (m, 4 H) 3.55 (s, 6 H) 4.05-4.13 (m, 4 H) 4.16-4.27 (m, 2 H) 5.35 (dd, J=8.51, 3.09 Hz, 4 H) 5.46 (d, J=53.24 Hz, 2 H) 6.23-6.29 (m, 2 H) 6.91 (d, J=8.89 Hz, 2 H) 7.03-7.11 (m, 2 H) 7.23 (d, J=3.47 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.39 (dd, J=8.08, 4.72 Hz, 3 H) 7.44 (d, J=8.57 Hz, 1 H) 11.80 (d, J=20.06 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 924.4 $(M+H)^+$。



實例3.13

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-(4-環丙基-2-氟苯基)-5-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-蘇胺醯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.35-0.57 (m, 2 H) 0.66-0.85 (m, 2 H) 1.07-1.17 (m, 7 H) 1.59-1.69 (m, 1 H) 1.82 (s, 2 H) 1.95-2.12 (m, 5 H) 2.13-2.33 (m, 5 H) 3.17-3.35 (m, 6 H) 3.48-3.65 (m, 6 H) 3.85-3.95 (m, 4 H) 4.29-4.38 (m, 2 H) 5.11-5.25 (m, 2 H) 5.58 (s, 2 H) 6.44-6.57 (m, 2 H) 6.59-6.70 (m, 1 H) 7.07-7.19 (m, 2 H) 7.25-7.32 (m, 2 H) 7.35-7.41 (m, 2 H) 7.45 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H) 12.05 (d, *J*=16.63 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 922.4 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 920.3 $(M-H)^-$。

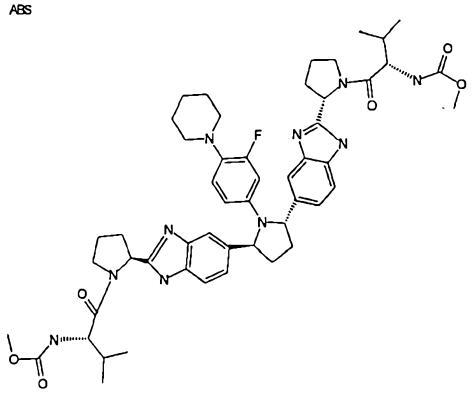


實例3.14

{2-[(2*S*)-2-(5-{(2*S*,5*S*)-5-{2-[(2*S*)-1-{[(第三丁氧基羰基)胺基]乙

醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}-1-[3-氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-2-側氧基乙基}胺基甲酸第三丁酯

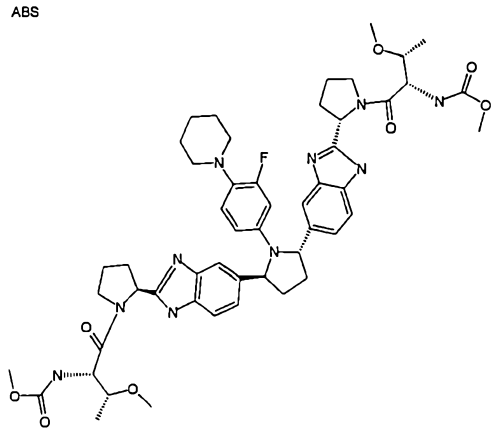
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16-1.43 (m, 18 H) 1.42-2.27 (m, 14 H) 2.58-2.70 (m, 5 H) 3.38-4.02 (m, 9 H) 5.14 (s, 2 H) 5.33 (s, 3 H) 6.04 (s, 2 H) 6.74 (s, 3 H) 7.04-7.60 (m, 7 H) 11.83-12.43 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 933.4 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 931.4 $(M-H)^-$。



實例3.15

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-[3-氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

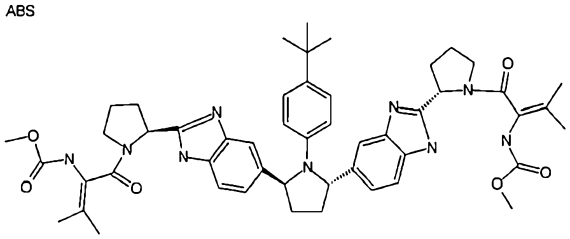
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.73-0.93 (m, 12 H) 1.32-1.57 (m, 6 H) 1.58-2.06 (m, 14 H) 2.18 (s, 4 H) 2.67 (dd, *J*=3.69, 1.95 Hz, 4 H) 3.75-3.87 (m, 6 H) 4.07 (t, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 5.37 (dd, *J*=6.02, 2.11 Hz, 2 H) 6.04 (s, 2 H) 6.65 (s, 1 H) 7.09 (s, 2 H) 7.16-7.23 (m, 1 H) 7.23-7.48 (m, 5 H) 12.01 (s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 933.5 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 931.4 $(M-H)^-$。



實例3.16

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-[3-氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-蘇胺醯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

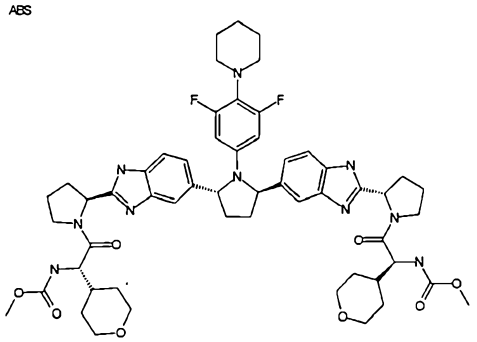
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00-1.14 (m, 6 H) 1.33-1.55 (m, 6 H) 1.59-2.28 (m, 14 H) 2.58-2.71 (m, 4 H) 3.10-3.27 (m, 6 H) 3.54 (d, *J*=1.41 Hz, 6 H) 3.71-3.90 (m, 6 H) 4.21-4.33 (m, 2 H) 5.02-5.22 (m, 2 H) 5.37 (dd, *J*=6.02, 2.01 Hz, 2 H) 6.04 (s, 2 H) 6.58-6.84 (m, 1 H) 7.06 (d, *J*=22.88 Hz, 2 H) 7.16-7.32 (m, 2 H) 7.39 (d, *J*=8.13 Hz, 2 H) 11.90-12.34 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 965.5 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 963.3 $(M-H)^-$。



實例3.17

{[(2*S*,5*S*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙[1*H*-苯并咪唑-5,2-二基(2*S*)吡咯啶-2,1-二基(3-甲基-1-側氧基丁-2-烯-1,2-二基)]}雙胺基甲酸二甲酯

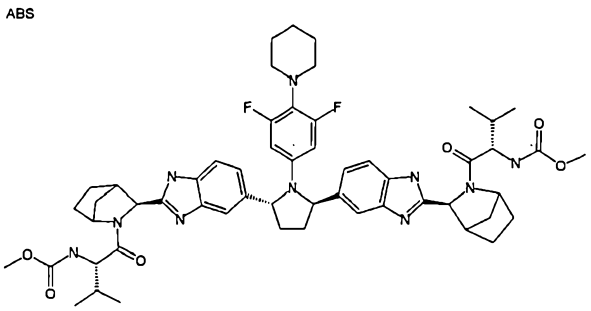
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87-1.20 (m, 9 H) 1.60-1.77 (m, 14 H) 1.80-2.35 (m, 10 H) 3.16-3.79 (m, 10 H) 5.14 (s, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 6.24 (d, *J*=3.04 Hz, 2 H) 6.92 (dd, *J*=8.57, 6.29 Hz, 2 H) 7.11 (s, 3 H) 7.31 (s, 1 H) 7.39 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 8.89 (d, 2 H) 11.64-12.14 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 884.5 $(M+H)^+$, 918.4 $(M+NH_3+NH_4)^+$。



實例3.18

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{1*H*-苯并咪唑-5,2-二基(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-2-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

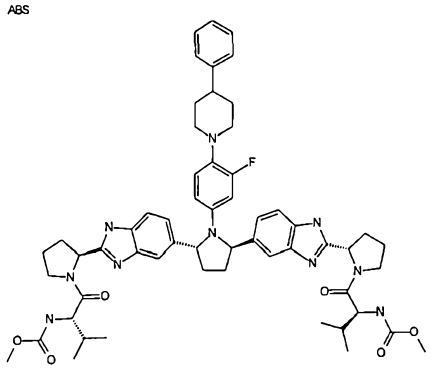
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13-1.33 (m, 4 H) 1.36-1.57 (m, 10 H) 1.65-1.71 (m, 2 H) 1.79-1.90 (m, 2 H) 1.96-2.03 (m, 4 H) 2.13-2.26 (m, 4 H) 2.76 (s, 4 H) 2.93-3.15 (m, 4 H) 3.53 (s, 6 H) 3.62 (dd, J=10.03, 2.01 Hz, 2 H) 3.68-3.80 (m, 4 H) 3.81-3.88 (m, 4 H) 4.11-4.18 (m, 2 H) 5.10-5.18 (m, 2 H) 5.33-5.40 (m, 2 H) 5.82-5.92 (m, 2 H) 7.09 (dd, J=12.52, 8.29 Hz, 2 H) 7.17-7.24 (m, 2 H) 7.35 (t, J=8.35 Hz, 2 H) 7.41 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=6.94 Hz, 1 H) 12.05 (d, J=1.73 Hz, 1 H) 12.15 (d, J=2.17 Hz, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1035.5 $(M+H)^+$。



實例3.19

{(2*S*)-1-[(3*S*)-3-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(3*S*)-2-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80-0.87 (m, 6 H) 0.93 (t, J=7.05 Hz, 6 H) 1.36-1.48 (m, 10 H) 1.49-1.57 (m, 2 H) 1.64-1.70 (m, 4 H) 1.72-1.79 (m, 4 H) 1.84-1.90 (m, 2 H) 1.92-1.98 (m, 2 H) 2.61 (s, 2 H) 2.72-2.78 (m, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 4.10-4.17 (m, 2 H) 4.50 (s, 2 H) 4.59 (d, J=7.48 Hz, 2 H) 5.32-5.41 (m, 2 H) 5.89 (d, J=12.58 Hz, 2 H) 7.07 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 7.18 (d, J=9.65 Hz, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.02 Hz, 1 H) 12.01 (dd, J=12.58, 1.08 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1003.4 $(M+H)^+$。

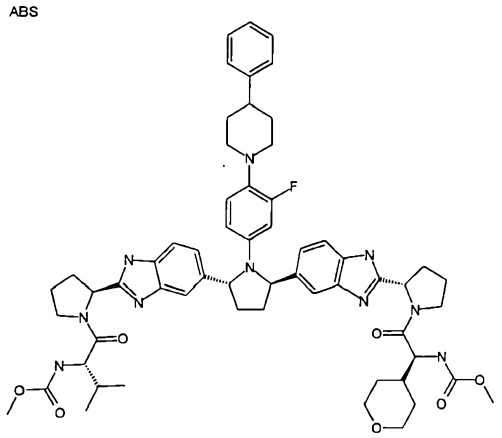


實例3.20

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3-氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-

1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.90 (m, 12 H) 1.66-1.75 (m, 8 H) 1.86-1.95 (m, 2 H) 1.96-2.05 (m, 4 H) 2.14-2.24 (m, 4 H) 3.04-3.14 (m, 4 H) 3.53 (s, 6 H) 3.77-3.86 (m, 4 H) 4.06 (t, J=8.40 Hz, 2 H) 5.11-5.17 (m, 2 H) 5.35 (q, J=6.83 Hz, 2 H) 6.05-6.12 (m, 2 H) 6.71 (ddd, J=13.99, 9.22, 4.34 Hz, 1 H) 7.07 (t, J=7.05 Hz, 2 H) 7.16 (t, J=6.94 Hz, 2 H) 7.20-7.32 (m, 8 H) 7.39 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 12.05 (d, J=5.64 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1009.4 $(M+H)^+$。

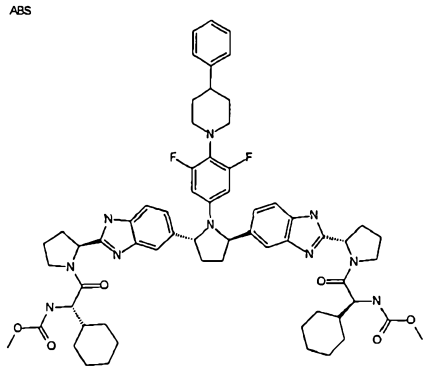


實例3.21

[(1*S*)-2-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3-氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-2-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基]胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.76-0.92 (m, 6 H) 1.47-1.57 (m, 2 H) 1.65-1.76 (m, 8 H) 1.81-1.94 (m, 2 H) 1.94-2.04 (m, 4 H) 2.15-2.23 (m, 4 H) 3.03-3.15 (m, 4 H) 3.53 (s, 6 H) 3.57-3.67 (m, 2 H) 3.70-3.79 (m, 2 H) 3.79-3.89 (m, 4 H) 4.07-4.20 (m, 2 H) 5.10-5.19 (m, 2 H) 5.32-5.41 (m, 2 H) 6.04-6.11 (m, 2 H) 6.66-6.75 (m, 1 H) 7.03-7.36 (m,

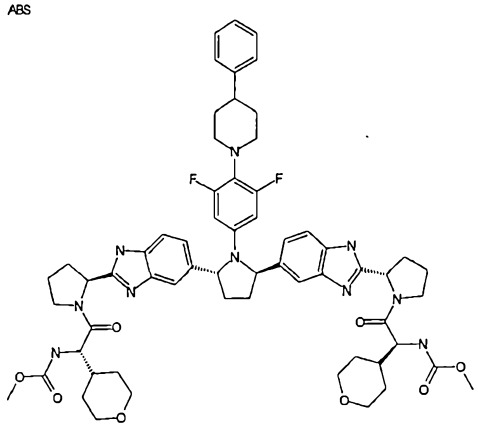
12 H) 7.39 (dd, J=8.78, 1.63 Hz, 1 H) 7.46 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 12.02-12.14 (m, 2 H)；MS (APCI+) *m/z* 1051 $(M+H)^+$。



實例3.22

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{1*H*-苯并咪唑-5,2-二基(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-1-環己基-2-側氧基乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.81-1.14 (m, 11 H) 1.40-1.71 (m, 20 H) 1.94-2.05 (m, 4 H) 2.14-2.26 (m, 4 H) 2.83-2.91 (m, 2 H) 2.93-3.02 (m, 2 H) 3.52 (d, J=3.80 Hz, 6 H) 3.76-3.87 (m, 4 H) 4.08 (q, J=8.53 Hz, 2 H) 5.14 (d, J=5.86 Hz, 2 H) 5.33-5.45 (m, 2 H) 5.85-5.98 (m, 2 H) 7.05-7.31 (m, 11 H) 7.42 (d, J=9.76 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 12.00 (s, 1 H) 12.16 (d, J=3.58 Hz, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1107.5 $(M+H)^+$。

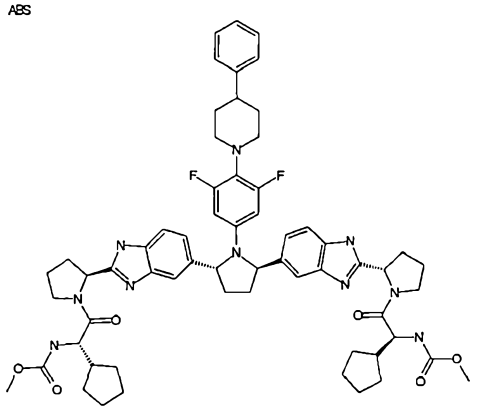


實例3.23

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二

基}雙{1*H*-苯并咪唑-5,2-二基(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-2-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

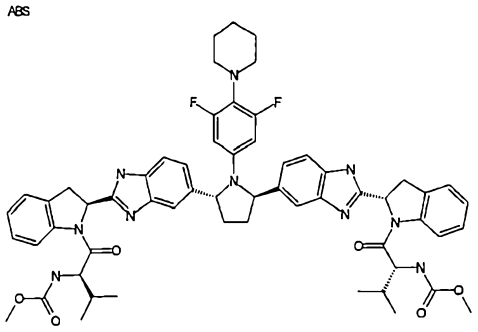
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14-1.37 (m, 4 H) 1.43-1.57 (m, 4 H) 1.61-1.72 (m, 6 H) 1.77-1.91 (m, 2 H) 1.96-2.05 (m, 4 H) 2.14-2.25 (m, 4 H) 2.87-3.02 (m, 6 H) 3.06-3.22 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.58-3.67 (m, 2 H) 3.68-3.79 (m, 5 H) 3.81-3.89 (m, 4 H) 4.11-4.19 (m, 2 H) 5.14 (dd, J=7.32, 2.98 Hz, 2 H) 5.34-5.42 (m, 2 H) 5.85-5.95 (m, 2 H) 7.06-7.17 (m, 3 H) 7.19-7.29 (m, 6 H) 7.35 (t, J=9.05 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=8.57 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 12.05 (s, 1 H) 12.16 (d, J=1.41 Hz, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1111.5 $(M+H)^+$。



實例3.24

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{1*H*-苯并咪唑-5,2-二基(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-1-環戊基-2-側氧基乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

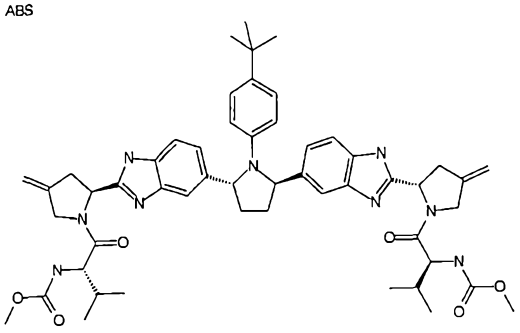
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16-1.28 (m, 4 H) 1.31-1.54 (m, 10 H) 1.55-1.73 (m, 10 H) 1.95-2.06 (m, 4 H) 2.09-2.24 (m, 7 H) 2.85-3.07 (m, 4 H) 3.53 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.15 (t, J=8.51 Hz, 2 H) 5.11-5.18 (m, 2 H) 5.34-5.43 (m, 2 H) 5.92 (d, J=12.69 Hz, 2 H) 7.06-7.18 (m, 3 H) 7.19-7.31 (m, 6 H) 7.37-7.45 (m, 3 H) 7.50 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 12.01 (s, 1 H) 12.08 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1079.4 $(M+H)^+$。



實例3.25

{(2*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*R*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}-2,3-二氫-1*H*-吲哚-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-2,3-二氫-1*H*-吲哚-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

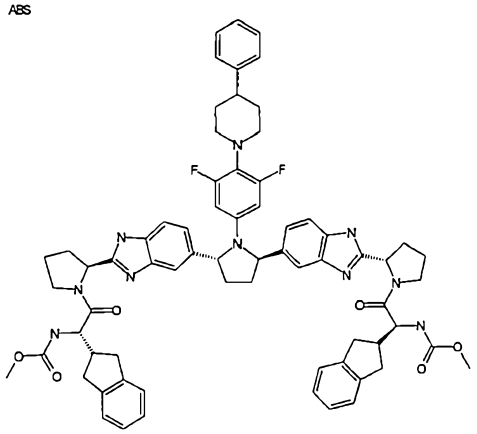
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.90 (dd, J=31.72, 6.23 Hz, 12 H) 1.31-1.51 (m, 7 H) 1.52-1.70 (m, 2 H) 2.06-2.29 (m, 4 H) 2.74 (s, 6 H) 3.08 (d, J=15.40 Hz, 6 H) 3.69-3.89 (m, 2 H) 4.27 (s, 1 H) 5.26-5.39 (m, 2 H) 5.77-6.01 (m, 4 H) 7.01-7.33 (m, 12 H) 7.37-7.53 (m, 2 H) 8.12-8.25 (m, 2 H) 12.34 (d, J=42.07 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1047.4 $(M+H)^+$。



實例3.26

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}-4-亞甲基吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-4-亞甲基吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.74-0.92 (m, 12 H) 1.07 (s, 9 H) 1.68 (s, 2 H) 1.91 (ddd, J=14.64, 7.64, 7.43 Hz, 2 H) 2.61-2.75 (m, 2 H) 2.97-3.09 (m, 2 H) 3.13 (s, 1 H) 3.54 (s, 6 H) 3.94-4.08 (m, 2 H) 4.46 (d, J=12.36 Hz, 2 H) 4.60 (d, J=14.20 Hz, 2 H) 5.02 (s, 3 H) 5.10 (s, 2 H) 5.31-5.45 (m, 4 H) 6.24 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 6.86-6.94 (m, 2 H) 7.07 (t, J=8.51 Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.34-7.50 (m, 4 H) 12.05 (d, J=15.72 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 912.4 $(M+H)^+$。

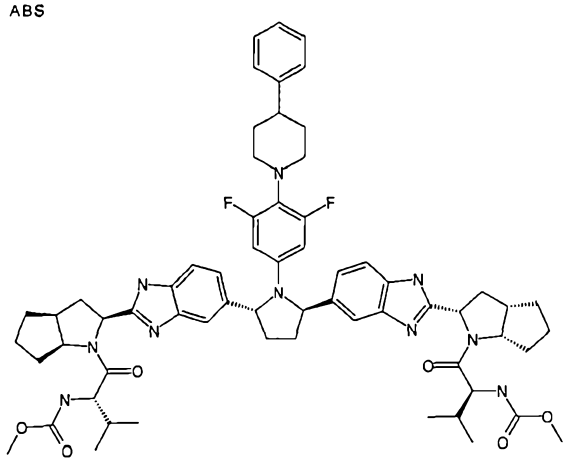


實例3.27

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{1*H*-苯并咪唑-5,2-二基(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-1-(2,3-二氫-1*H*-茚-2-基)-2-側氧基乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51-1.76 (m, 6 H) 1.94-2.06 (m, 4 H) 2.12-2.28 (m, 8 H) 2.69-2.89 (m, 12 H) 2.92-3.05 (m, 1 H) 3.55 (s, 6 H) 3.77-3.86 (m, 4 H) 4.36-4.43 (m, 2 H) 5.16-5.24 (m, 2 H) 5.35-5.48 (m, 2 H) 5.97 (d, J=12.90 Hz, 2 H) 7.01-7.30 (m, 17 H) 7.34 (s, 1 H) 7.46 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.54-7.60 (m, 2 H) 12.07 (s, 1 H) 12.18 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1175.5 $(M+H)^+$。

ABS

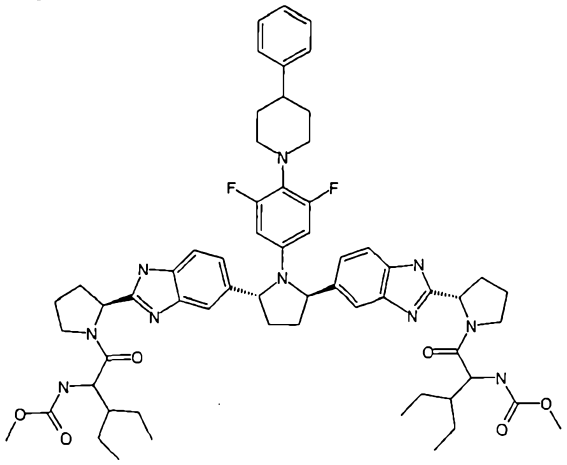


實例3.28

{(2*S*)-1-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}八氫環戊二烯并[*b*]吡咯-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}六氫環戊二烯并[*b*]吡咯-1(2*H*)-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.72-0.92 (m, 12 H) 1.50-1.59 (m, 4 H) 1.62-1.72 (m, 8 H) 1.73-1.81 (m, 2 H) 1.83-1.92 (m, 4 H) 1.95-2.03 (m, 2 H) 2.06-2.15 (m, 4 H) 2.38-2.46 (m, 2 H) 2.75-2.83 (m, 1 H) 2.86-3.01 (m, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 4.01 (td, J=13.28, 6.83 Hz, 4 H) 4.78 (dd, J=7.70, 4.23 Hz, 2 H) 5.13 (t, J=8.24 Hz, 2 H) 5.33-5.45 (m, 2 H) 5.92 (dd, J=12.90, 2.82 Hz, 2 H) 7.07 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.15 (t, J=6.94 Hz, 1 H) 7.20-7.29 (m, 5 H) 7.34 (d, J=4.01 Hz, 1 H) 7.39-7.47 (m, 3 H) 7.50 (d, J=8.02 Hz, 1 H) 11.97 (s, 1 H) 12.06 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1107.4 $(M+H)^+$。

ABS

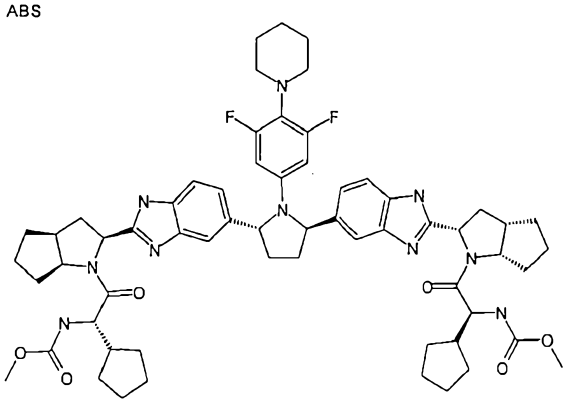


實例3.29

{1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{3-乙基-2-[(甲氧基羰基)胺基]戊醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-乙基-1-側氧基戊烷-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.16 (t, *J*=6.02 Hz, 1 H) 0.34 (t, *J*=6.89 Hz, 1 H) 0.56-0.99 (m, 10 H) 1.16-1.36 (m, 4 H) 1.53-1.80 (m, 8 H) 1.93-2.09 (m, 4 H) 2.14-2.30 (m, 4 H) 2.80-3.13 (m, 11 H) 3.53 (s, 6 H) 3.73-3.95 (m, 4 H) 4.24-4.41 (m, 2 H) 5.09-5.20 (m, 2 H) 5.30-5.44 (m, 2 H) 5.83-5.96 (m, 2 H) 7.03-7.36 (m, 11 H) 7.39-7.62 (m, 2 H) 12.00 (s, 1 H) 12.13-12.20 (m, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1083.5 $(M+H)^+$。

ABS



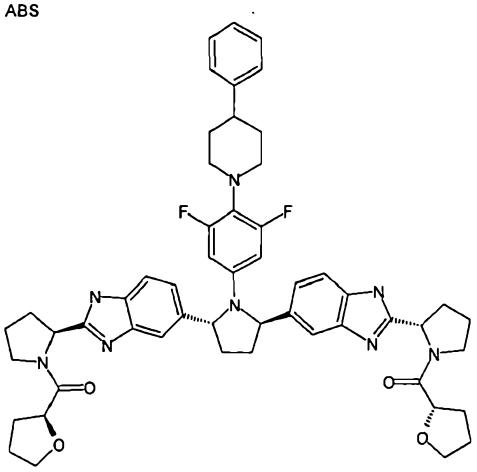
實例3.30

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙

{1*H*-苯并咪唑-5,2-二基(2*S*,3a*S*,6a*S*)六氫環戊二烯并[*b*]吡咯-2,1(2*H*)-二基[(1*S*)-1-環戊基-2-側氧基乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17-1.32 (m, 10 H) 1.36-1.49 (m, 10 H) 1.51-1.79 (m, 10 H) 1.87 (dd, J=15.83, 7.26 Hz, 2 H) 1.98 (dd, J=13.07, 8.40 Hz, 2 H) 2.05-2.16 (m, 6 H) 2.36-2.46 (m, 4 H) 2.72-2.81 (m, 6 H) 3.54 (s, 6 H) 4.11 (q, J=9.40 Hz, 2 H) 4.75-4.85 (m, 2 H) 5.08-5.18 (m, 2 H) 5.36 (dt, J=13.66, 6.83 Hz, 2 H) 5.88 (ddd, J=12.69, 3.52, 3.42 Hz, 2 H) 7.07 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.31 (d, J=4.01 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.46-7.56 (m, 3 H) 11.88 (d, J=2.49 Hz, 1 H) 12.01 (d, J=3.36 Hz, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1083.5 $(M+H)^+$。

ABS



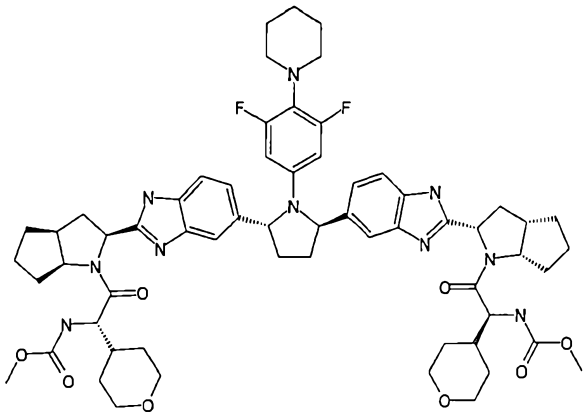
實例3.31

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙[1*H*-苯并咪唑-5,2-二基(2*S*)吡咯啶-2,1-二基])雙[(2*S*)-四氫呋喃-2-基甲酮]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36-1.49 (m, J=15.83 Hz, 2 H) 1.60-1.75 (m, 8 H) 1.77-1.91 (m, 6 H) 1.94-2.12 (m, 8 H) 2.16-2.27 (m, 2 H) 2.86-3.08 (m, 5 H) 3.74 (t, J=6.99 Hz, 6 H) 4.57-4.63 (m, 2 H) 5.13 (dd, J=9.00, 1.30 Hz, 2 H) 5.33-5.43 (m, 2 H) 5.93 (d, J=13.34 Hz,

2 H) 7.06-7.16 (m, 3 H) 7.20-7.29 (m, 5 H) 7.32 (s, 1 H) 7.42 (d, J=8.57 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 12.00 (s, 1 H) 12.08 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 909.4 $(M+H)^+$。

ABS

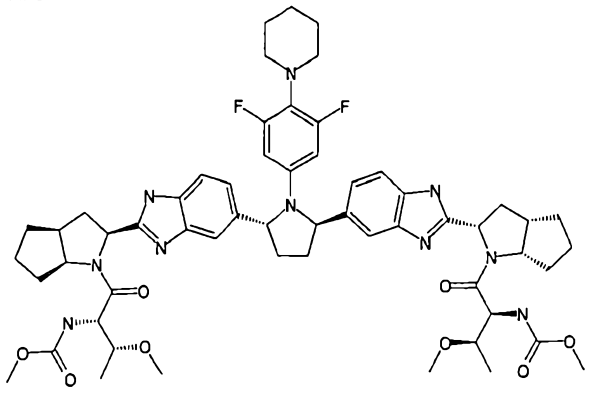


實例3.32

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{1*H*-苯并咪唑-5,2-二基(2*S*,3a*S*,6a*S*)六氫環戊二烯并[*b*]吡咯-2,1(2*H*)-二基[(1*S*)-2-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10-1.27 (m, 4 H) 1.33-1.51 (m, 12 H) 1.51-1.65 (m, 6 H) 1.67-1.80 (m, 4 H) 1.83-2.00 (m, 6 H) 2.08-2.17 (m, 4 H) 2.39-2.45 (m, 2 H) 2.73-2.85 (m, 8 H) 3.03-3.12 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.70-3.87 (m, 2 H) 4.04-4.17 (m, 2 H) 4.74-4.83 (m, 2 H) 5.08-5.17 (m, 2 H) 5.31-5.42 (m, 2 H) 5.83-5.93 (m, 2 H) 7.04-7.11 (m, 2 H) 7.21 (d, J=15.83 Hz, 2 H) 7.41 (d, J=8.02 Hz, 1 H) 7.46-7.55 (m, 3 H) 11.96 (d, J=4.12 Hz, 1 H) 12.11 (d, J=4.55 Hz, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1115.4 $(M+H)^+$。

ABS

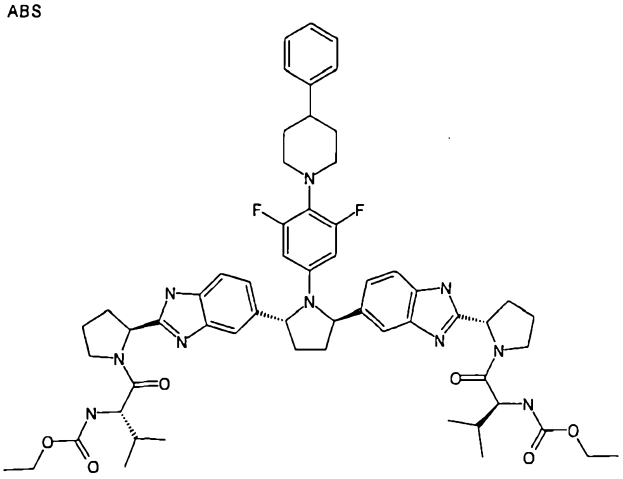


實例3.33

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-(2-{(2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[*N*-(甲氧基羰基)-*O*-甲基-L-蘇胺醯基]八氫環戊二烯并[*b*]吡咯-2-基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}六氫環戊二烯并[*b*]吡咯-1(2*H*)-基]-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (d, J=6.18 Hz, 3 H) 1.03 (d, J=5.75 Hz, 3 H) 1.35-1.49 (m, 8 H) 1.50-1.64 (m, 4 H) 1.66-1.81 (m, 6 H) 1.84-2.01 (m, 6 H) 2.07-2.16 (m, 4 H) 2.73-2.84 (m, 6 H) 3.13 (s, 3 H) 3.17 (s, 3 H) 3.54 (s, 6 H) 4.20-4.29 (m, 2 H) 4.76-4.84 (m, 2 H) 5.12 (t, J=8.19 Hz, 2 H) 5.37 (dd, J=6.51, 4.88 Hz, 2 H) 5.88 (d, J=13.45 Hz, 2 H) 7.05 (d, J=8.13 Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.40 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.47-7.57 (m, 3 H) 11.98-12.15 (m, 2 H)；MS (APCI+) *m/z* 1063.4 $(M+H)^+$。

ABS

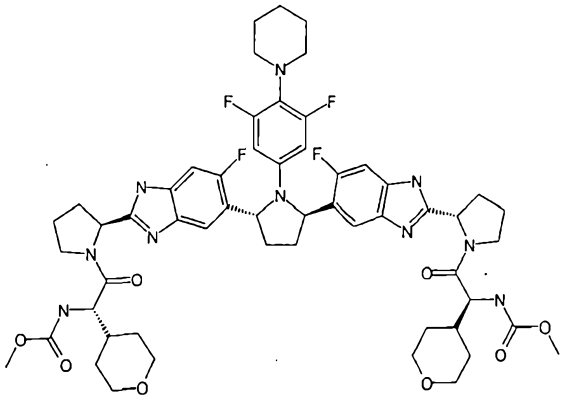


實例3.34

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(乙氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸乙酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.75-0.91 (m, 12 H) 1.15 (t, J=7.43 Hz, 6 H) 1.60-1.74 (m, 6 H) 1.85-2.07 (m, 8 H) 2.16-2.27 (m, 4 H) 2.86-3.04 (m, 4 H) 3.40-3.48 (m, 1 H) 3.76-3.85 (m, 4 H) 3.98 (q, J=7.08 Hz, 4 H) 4.05 (t, J=8.29 Hz, 2 H) 5.11-5.19 (m, 2 H) 5.34-5.44 (m, 2 H) 5.92 (d, J=12.69 Hz, 2 H) 7.05-7.11 (m, 2 H) 7.15 (t, J=6.94 Hz, 1 H) 7.20-7.27 (m, 7 H) 7.31 (s, 1 H) 7.42 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 12.07 (s, 1 H) 12.12 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1055.4 $(M+H)^+$。

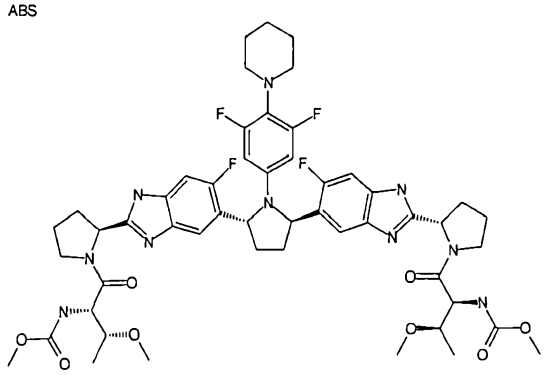
ABS



實例3.35

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{(6-氟-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-2-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12-1.33 (m, 4 H) 1.38-1.55 (m, 10 H) 1.66-1.90 (m, 6 H) 1.94-2.04 (m, 4 H) 2.11-2.24 (m, 2 H) 2.75-2.85 (m, 6 H) 3.01-3.19 (m, 2 H) 3.52 (s, 6 H) 3.63-3.77 (m, 4 H) 3.78-3.89 (m, 6 H) 4.08-4.18 (m, 2 H) 5.07-5.16 (m, 2 H) 5.46-5.63 (m, 2 H) 5.81-5.93 (m, 2 H) 6.99-7.12 (m, 2 H) 7.31-7.44 (m, 4 H) 12.04-12.15 (m, 1 H) 12.28-12.35 (m, 1 H)；MS (APCI+) *m/z* 1071.2 $(M+H)^+$。



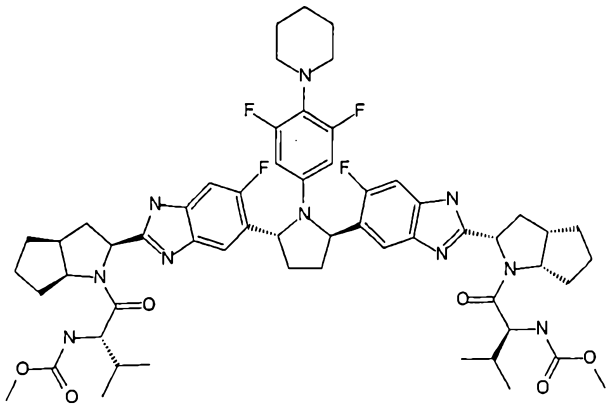
實例3.36

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-(6-氟-2-{(2*S*)-1-[*N*-(甲氧基羰基)-*O*-甲基-L-蘇胺醯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87-1.11 (m, 8 H) 1.35-1.52 (m, 6 H) 1.71-1.84 (m, 2 H) 1.91-2.07 (m, 4 H) 2.12-2.26 (m, 4 H) 2.79 (s, 4 H) 3.08 (d, J=37.41 Hz, 6 H) 3.41-3.48 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.82 (d, J=4.88 Hz, 4 H) 4.18-4.30 (m, 2 H) 5.11 (s, 2 H) 5.47-5.63 (m, 2 H)

5.81-5.97 (m, 2 H) 6.99-7.28 (m, 4 H) 7.37 (dd, J=25.54, 9.60 Hz, 2 H) 12.10 (s, 1 H) 12.22-12.35 (m, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1019.4 $(M+H)^+$。

ABS

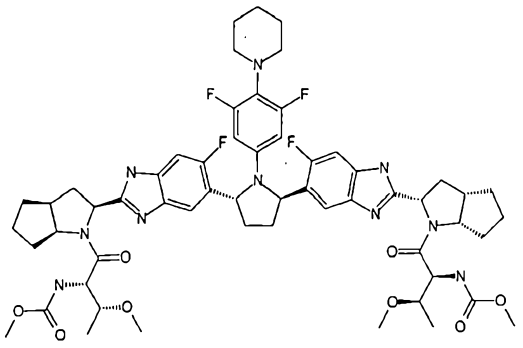


實例3.37

{(2*S*)-1-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{6-氟-2-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}八氫環戊二烯并[*b*]吡咯-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}六氫環戊二烯并[*b*]吡咯-1(2*H*)-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80 (dd, J=24.13, 6.45 Hz, 12 H) 1.36-1.67 (m, 10 H) 1.69-1.87 (m, 8 H) 1.92-2.17 (m, 6 H) 2.37-2.47 (m, 2 H) 2.78 (s, 6 H) 3.53 (s, 6 H) 3.92-4.07 (m, 2 H) 4.69-4.84 (m, 2 H) 5.08 (t, J=8.29 Hz, 2 H) 5.36-5.68 (m, 4 H) 5.86 (dd, J=11.71, 8.67 Hz, 2 H) 7.10 (dd, J=31.39, 6.89 Hz, 2 H) 7.28-7.51 (m, 4 H) 12.02 (s, 1 H) 12.21 (d, J=7.27 Hz, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1067.4 $(M+H)^+$。

ABS

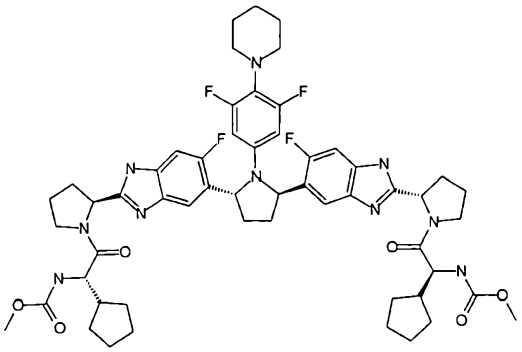


實例3.38

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-(6-氟-2-{(2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[*N*-(甲氧基羰基)-*O*-甲基-L-蘇胺醯基]八氫環戊二烯并[*b*]吡咯-2-基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}六氫環戊二烯并[*b*]吡咯-1(2*H*)-基]-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.78-1.07 (m, 8 H) 1.36-1.51 (m, 8 H) 1.51-1.67 (m, 4 H) 1.75 (dd, J=12.20, 6.56 Hz, 4 H) 1.90 (dd, J=20.22, 8.95 Hz, 4 H) 2.00-2.14 (m, 4 H) 2.37-2.47 (m, 2 H) 2.79 (s, 6 H) 3.04-3.20 (m, 6 H) 3.54 (s, 6 H) 4.14-4.29 (m, 2 H) 4.77 (dd, J=18.00, 7.48 Hz, 2 H) 5.07 (t, J=8.24 Hz, 2 H) 5.47-5.65 (m, 2 H) 5.80-5.94 (m, 2 H) 7.08 (dd, J=27.27, 6.78 Hz, 2 H) 7.28-7.57 (m, 4 H) 12.04 (s, 1 H) 12.26 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1099.4 $(M+H)^+$。

ABS

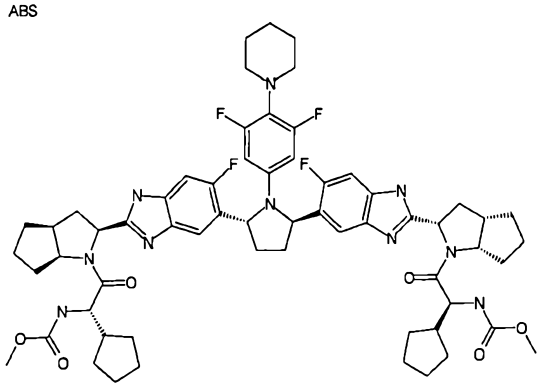


實例3.39

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{(6-氟-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-1-環戊基-2-側氧基乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10-1.29 (m, 6 H) 1.34-1.62 (m, 18 H) 1.71-1.86 (m, 2 H) 1.94-2.10 (m, 4 H) 2.11-2.24 (m, 4 H) 2.74-2.84 (m, 4 H) 2.94-3.12 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.73-3.87 (m, 4 H) 4.06-4.17 (m, 2 H) 5.07-5.18 (m, 2 H) 5.47-5.63 (m, 2 H) 5.82-5.95 (m,

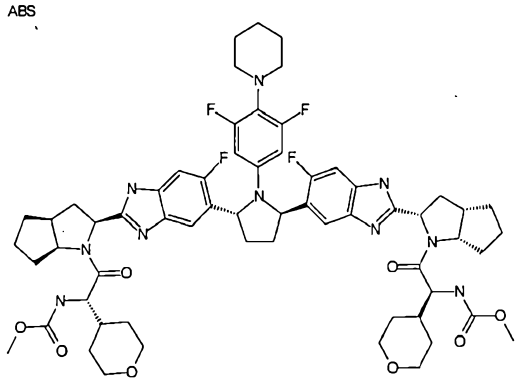
2 H) 7.03 (d, J=6.40 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=7.37 Hz, 1 H) 7.30-7.46 (m, 4 H) 12.07 (s, 1 H) 12.23 (s, 1 H)；MS (APCI+) *m/z* 1040.3 $(M+H)^+$。



實例3.40

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{(6-氟-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)(2*S*,3a*S*,6a*S*)六氫環戊二烯并[*b*]吡咯-2,1(2*H*)-二基[(1*S*)-1-環戊基-2-側氧基乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

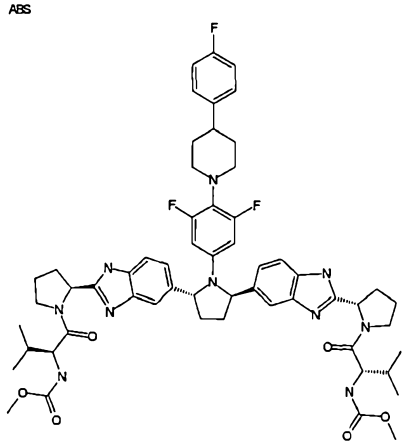
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12-1.25 (m, 8 H) 1.35-1.64 (m, 18 H) 1.70-1.88 (m, 6 H) 1.92-2.15 (m, 8 H) 2.36-2.46 (m, 4 H) 2.78 (s, 6 H) 3.53 (s, 6 H) 4.07 (dt, J=18.38, 9.24 Hz, 2 H) 4.72-4.83 (m, 2 H) 5.07 (t, J=8.08 Hz, 2 H) 5.46-5.65 (m, 2 H) 5.81-5.91 (m, 2 H) 7.06 (d, J=6.07 Hz, 1 H) 7.11-7.19 (m, 1 H) 7.34 (dd, J=10.63, 4.88 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=11.22, 7.21 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=13.99, 7.92 Hz, 2 H) 11.95 (s, 1 H) 12.20 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1119.4 $(M+H)^+$。



實例3.41

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{(6-氟-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)(2*S*,3a*S*,6a*S*)六氫環戊二烯并[*b*]吡咯-2,1(2*H*)-二基[(1*S*)-2-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30-1.65 (m, 18 H) 1.69-1.94 (m, 12 H) 2.05-2.15 (m, 4 H) 2.37-2.45 (m, 4 H) 2.73-2.87 (m, 6 H) 2.97-3.11 (m, 3 H) 3.53 (s, 6 H) 3.77 (dd, J=27.65, 10.08 Hz, 4 H) 4.06-4.14 (m, 2 H) 4.71-4.81 (m, 2 H) 5.07 (t, J=8.35 Hz, 2 H) 5.43-5.65 (m, 2 H) 5.78-5.92 (m, 2 H) 6.99-7.05 (m, 1 H) 7.09 (t, J=6.94 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=10.03, 6.13 Hz, 1 H) 7.50 (dd, J=18.16, 7.86 Hz, 2 H) 11.99 (s, 1 H) 12.29 (d, J=5.75 Hz, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1151.4 $(M+H)^+$。



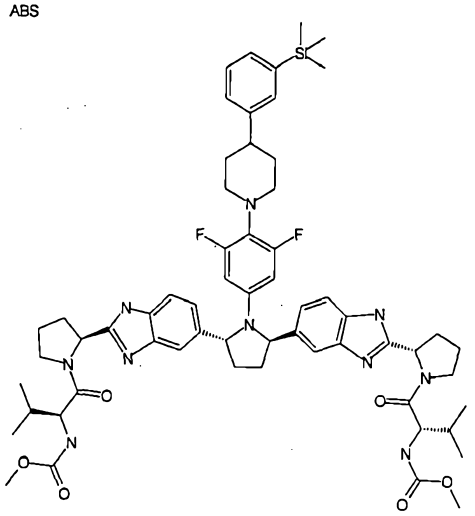
實例3.42

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]苯基}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.08 (d, *J*=18.9, 2H), 7.50 (d, *J*=8.0, 1H), 7.41 (d, *J*=8.3, 1H), 7.33-7.18 (m, 6H), 7.13-7.01 (m, 4H), 5.91 (d, *J*=13.1, 2H), 5.42-5.33 (m, 2H), 5.19-5.10 (m, 2H), 4.06 (t,

J=8.6, 2H), 3.86-3.77 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.03-2.83 (m, 5H), 2.28-1.54 (m, 18H), 0.91-0.73 (m, 12H)；MS (ESI+) *m/z* 1045.4 $(M+H)^+$。

ABS

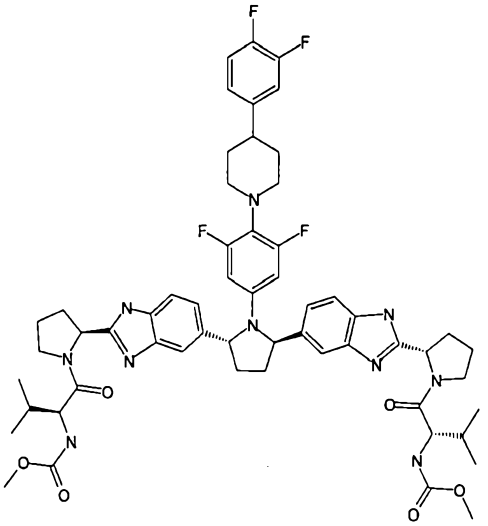


實例3.43

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-{4-[3-(三甲基矽烷基)苯基]哌啶-1-基}苯基)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.31-12.04 (m, 2H), 7.49 (d, *J*=8.4, 1H), 7.40 (d, *J*=8.2, 1H), 7.34-7.17 (m, 8H), 7.11-7.04 (m, 2H), 5.95-5.86 (m, 2H), 5.43-5.31 (m, 2H), 5.18-5.09 (m, 2H), 4.05 (t, *J*=8.3, 2H), 3.86-3.76 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 3.12-2.82 (m, 4H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.26-1.83 (m, 11H), 1.72-1.58 (m, 6H), 0.90-0.73 (m, 12H), 0.20 (s, 9H)；MS (ESI+) *m/z* 1099.4 $(M+H)^+$。

ABS

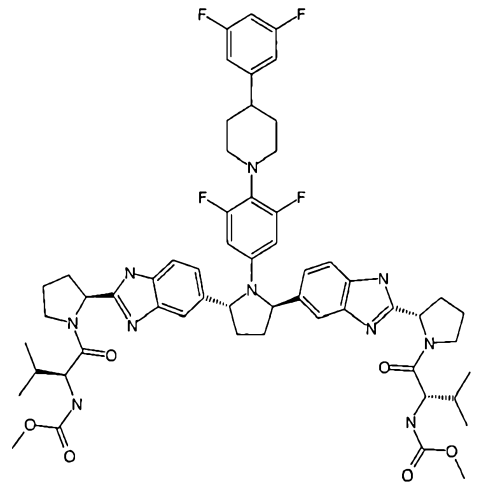


實例3.44

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[4-(3,4-二氟苯基)哌啶-1-基]-3,5-二氟苯基}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.32-12.04 (m, 2H), 7.50 (d, *J*=8.5, 1H), 7.41 (d, *J*=8.3, 1H), 7.36-7.25 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.12-7.05 (m, 3H), 5.91 (d, *J*=12.8, 2H), 5.37 (dd, *J*=6.0, 2.1, 2H), 5.18-5.11 (m, 2H), 4.06 (t, *J*=8.3, 2H), 3.86-3.79 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.12-2.83 (m, 4H), 2.27-2.10 (m, 4H), 2.08-1.49 (m, 15H), 0.93-0.67 (m, 12H)；MS (ESI+) *m/z* 1063.3 $(M+H)^+$。

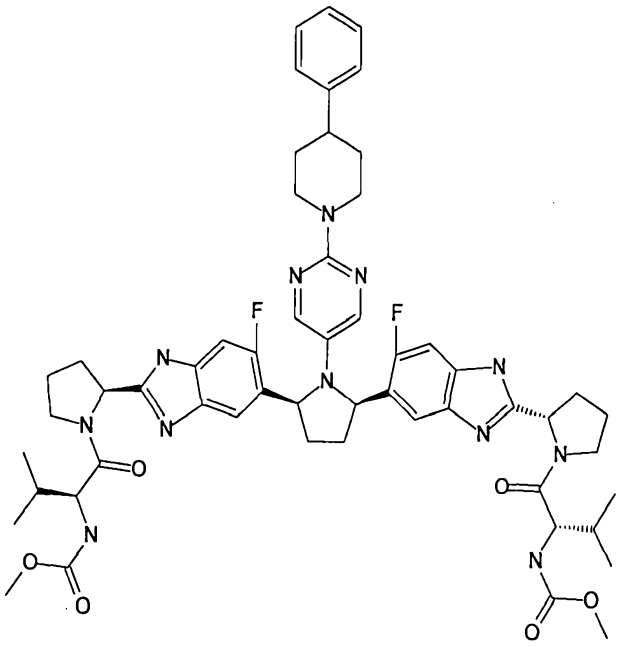
ABS



實例3.45

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[4-(3,5-二氟苯基)哌啶-1-基]-3,5-二氟苯基}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47-11.91 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.36-7.19 (m, 4H), 7.10 (d, *J*=7.9, 2H), 7.04-6.92 (m, 3H), 5.92 (d, *J*=12.7, 2H), 5.46-5.32 (m, 2H), 5.20-5.10 (m, 2H), 4.06 (t, *J*=8.3, 2H), 3.89-3.75 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.13-2.82 (m, 4H), 2.63-2.54 (m, 3H), 2.28-2.12 (m, 4H), 2.08-1.84 (m, 6H), 1.77-1.56 (m, 6H), 0.91-0.71 (m, 12H)；MS (ESI+) *m/z* 1063.4 $(M+H)^+$。

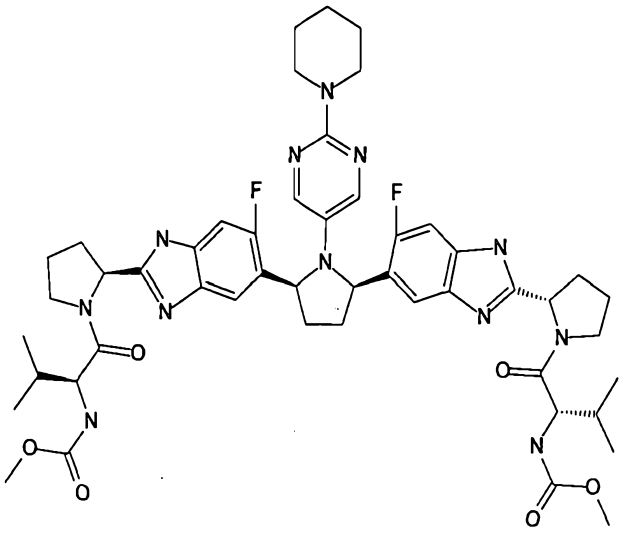


實例3.46

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-氟-5-{(2*R*,5*S*)-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}-1-[2-(4-苯基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ=12.42-12.16 (m, 2H), 7.81-7.55 (m,

4H), 7.45-7.12 (m, 9H), 5.23-5.06 (m, 2H), 5.02-4.86 (m, 2H), 4.57-4.45 (m, 2H), 4.13-3.96 (m, 2H), 3.92-3.70 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.75 (t, J=12.8, 2H), 2.62-2.54 (m, J=8.1, 2H), 2.28-1.59 (m, 15H), 1.53-1.36 (m, 2H), 0.98-0.66 (m, 12H)。MS (ESI; M+H) m/z=1029.4。

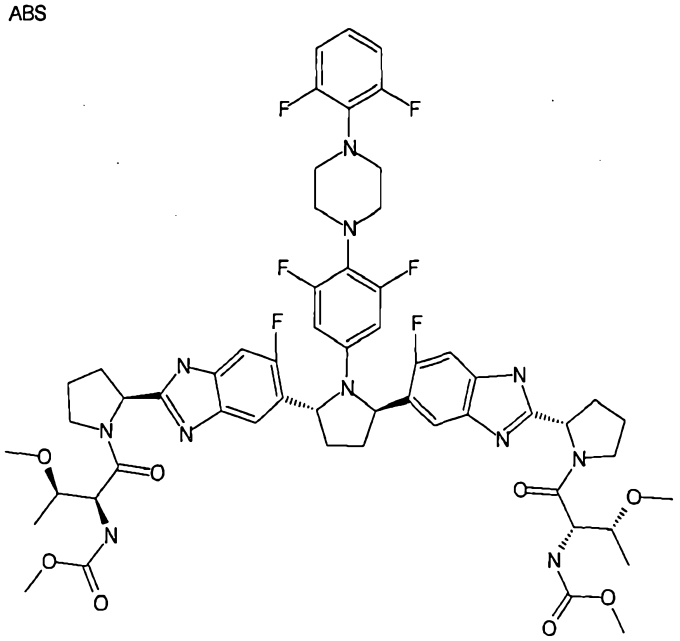


實例3.47

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-氟-5-{(2*R*,5*S*)-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}-1-[2-(哌啶-1-基)嘧啶-5-基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.41-12.15 (m, 2H), 7.79-7.54 (m, 4H), 7.45-7.24 (m, 4H), 5.20-5.06 (m, 2H), 5.01-4.85 (m, 2H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.88-3.73 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 3.50-3.42 (m, 4H), 2.55 (s, 2H), 2.27-1.77 (m, 12H), 1.51 (s, 2H), 1.38 (s, 4H), 0.93-0.73 (m, 12H)。MS (ESI; M+H) m/z=953.4。

ABS

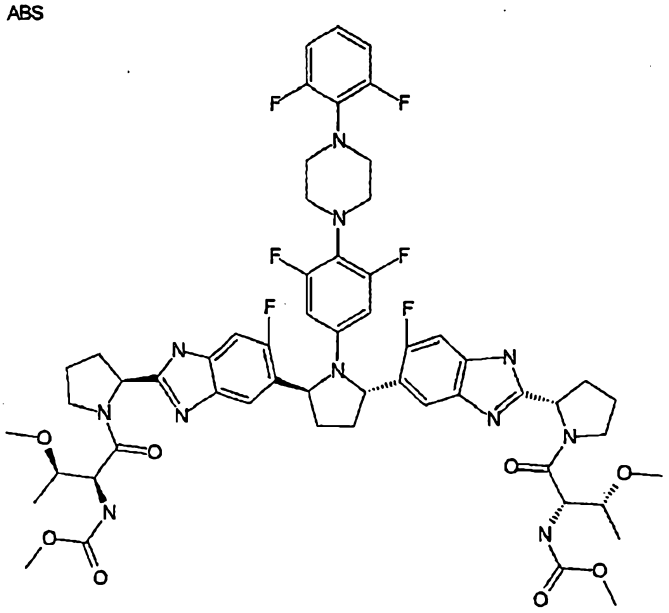


實例3.48

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[4-(2,6-二氟苯基)哌嗪-1-基]-3,5-二氟苯基}-5-(6-氟-2-{(2*S*)-1-[*N*-(甲氧基羰基)-*O*-甲基-L-蘇胺醯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.37-12.08 (m, 2H), 7.41 (dd, J=11.2, 6.3, 1H), 7.34 (dd, J=10.4, 4.7, 1H), 7.24 (d, J=8.3, 1H), 7.18-6.97 (m, 6H), 5.90 (dd, J=22.3, 9.7, 2H), 5.57 (s, 2H), 5.16-5.06 (m, 2H), 4.25 (dd, J=15.5, 8.2, 2H), 3.87-3.76 (m, 3H), 3.53 (s, 6H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.25 (d, J=3.5, 1H), 3.13 (d, J=1.1, 3H), 3.09 (s, 4H), 3.04 (d, J=2.6, 3H), 2.96 (s, 4H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.26-1.71 (m, 10H), 1.08-0.89 (m, 6H)。MS (ESI; M+H) m/z=1132.4。

ABS

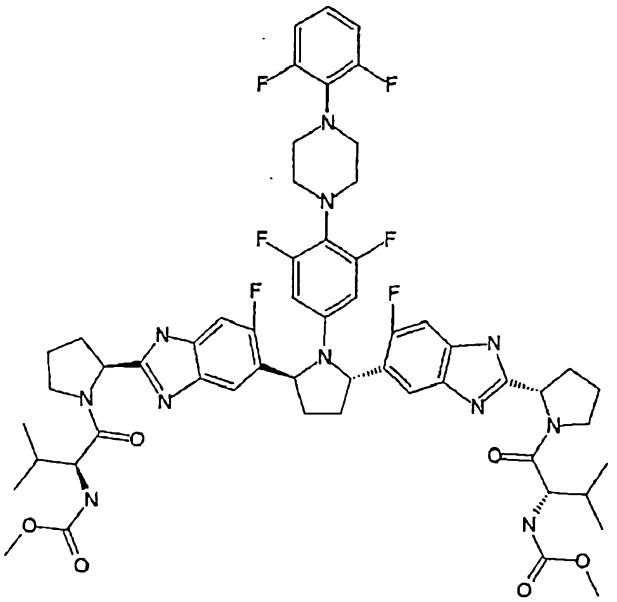


實例3.49

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-{4-[4-(2,6-二氟苯基)哌嗪-1-基]-3,5-二氟苯基}-5-(6-氟-2-{(2*S*)-1-[*N*-(甲氧基羰基)-*O*-甲基-L-蘇胺醯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.33-12.04 (m, 2H), 7.41 (dd, J=11.3, 4.7, 1H), 7.36 (dd, J=10.5, 3.0, 1H), 7.28 (d, J=7.9, 1H), 7.21 (d, J=8.1, 1H), 7.16 (t, J=7.8, 1H), 7.10-6.96 (m, 4H), 5.92 (q, J=10.7, 2H), 5.69-5.49 (m, 2H), 5.12 (dd, J=7.6, 4.1, 2H), 4.27 (t, J=7.6, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (d, J=3.1, 6H), 3.47 (d, J=6.3, 2H), 3.24 (d, J=2.3, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (s, 4H), 2.96 (s, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.28-1.71 (m, 10H), 1.09-1.00 (m, 6H)。MS (ESI; M+H) m/z=1132.4。

ABS

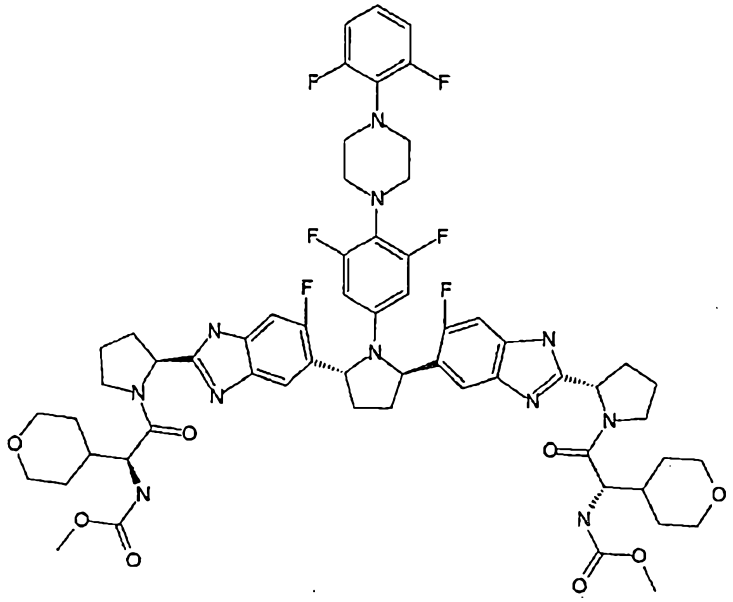


實例3.50

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-{4-[4-(2,6-二氟苯基)哌嗪-1-基]-3,5-二氟苯基}-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.47-11.97 (m, 2H), 7.44-7.26 (m, 4H), 7.19-6.96 (m, 5H), 5.93 (q, J=12.0, 2H), 5.67-5.48 (m, 2H), 5.18-5.07 (m, 2H), 4.05 (dd, J=14.8, 8.3, 2H), 3.87-3.71 (m, 4H), 3.53 (d, J=3.1, 6H), 3.09 (s, 4H), 2.96 (s, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.25-1.70 (m, 12H), 0.89-0.76 (m, 12H)。MS (ESI; M+H) m/z=1100.4。

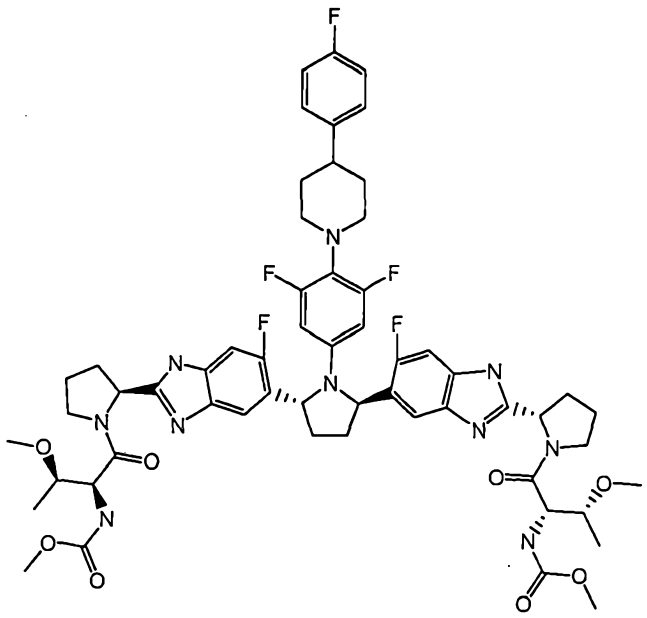
ABS



實例3.51

([(2*R*,5*R*)-1-{4-[4-(2,6-二氟苯基)哌嗪-1-基]-3,5-二氟苯基}吡咯啶-2,5-二基]雙{(6-氟-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-2-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

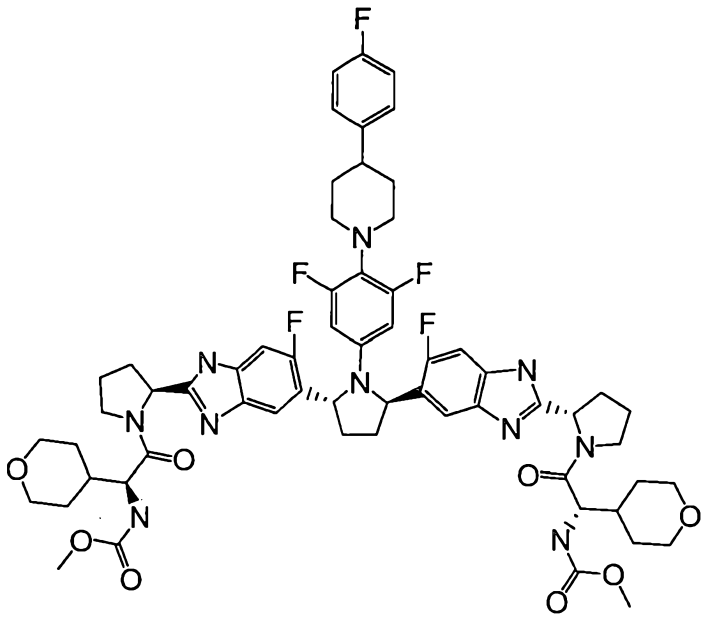
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.37-12.08 (m, 2H), 7.44-7.30 (m, 4H), 7.12-6.95 (m, 5H), 5.90 (q, J=11.6, 2H), 5.66-5.47 (m, 2H), 5.16-5.05 (m, 2H), 4.17-4.04 (m, 2H), 3.88-3.61 (m, 7H), 3.52 (d, J=3.1, 6H), 3.23-2.80 (m, 13H), 2.26-1.67 (m, 12H), 1.55-1.05 (m, 10H)。MS (ESI; M+H) m/z= 1184.4。



實例3.52

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]苯基}-5-(6-氟-2-{(2*S*)-1-[*N*-(甲氧基羰基)-*O*-甲基-L-蘇胺醯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36-12.06 (m, 2H), 7.41 (dd, J=11.2, 6.3, 1H), 7.34 (dd, J=10.4, 4.8, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.17-6.98 (m, 5H), 5.98-5.82 (m, 2H), 5.65-5.47 (m, 2H), 5.17-5.06 (m, 2H), 4.25 (dd, J=15.6, 8.1, 2H), 3.88-3.74 (m, 3H), 3.53 (d, J=1.3, 6H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.31 (d, 1H), 3.25 (d, J=3.7, 1H), 3.13 (d, J=1.3, 3H), 3.03 (d, J=2.3, 3H), 3.00-2.84 (m, 3H), 2.60-2.53 (m, J=2.5, 2H), 2.26-1.55 (m, 14H), 1.28-1.13 (m, 1H), 1.10-0.88 (m, 6H)。MS (ESI; M+H) m/z=1113.4。



實例3.53

([(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]苯基}吡咯啶-2,5-二基]雙{(6-氟-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-2-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36-12.07 (m, 2H), 7.44-7.22 (m, 6H), 7.12-6.99 (m, 4H), 5.88 (dd, J=23.6, 11.2, 2H), 5.64-5.47 (m, 2H), 5.15-5.06 (m, 2H), 4.17-4.06 (m, 2H), 3.89-3.61 (m, 7H), 3.52 (d, J=3.3, 6H), 3.25-2.82 (m, 9H), 2.26-2.08 (m, 4H), 2.05-1.92 (m, 4H), 1.91-1.57 (m, 9H), 1.54-1.38 (m, 4H), 1.38-1.02 (m, 6H)。MS (ESI; M+H) m/z=1165.5。

可遵循通用程序12/12B之方法自適當的所列中間物製備下列實例化合物4.1-4.62。

中間物胺：

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(環戊基氧基)-3-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-甲基-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-((3a*R*,7a*S*)-1*H*-異吲哚-2(3*H*,3a*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,7a*H*)-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氯-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(2,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(2,3,5-三氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-環己基-3-氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-乙氧基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[4-(五氟-λ^6-硫基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

(*S*)-6,6'-((2*S*,5*S*)-1-(4-環丙基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*S*,5*S*)-1-(4-環丙基-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-

吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

1-(1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-苯基哌啶-4-基)乙酮；

(*S*,*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2*S*,3a*S*,6a*S*)-八氫環戊二烯并[b]吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*,*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2*S*,3a*S*,6a*S*)-八氫環戊二烯并[b]吡咯-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-異丙基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(3-苯基丙基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-第三丁基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(萘-2-基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-基)-3,5-二氟苯基)

吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(3-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(3-苯基吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-氟-4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-氟-4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(氟二苯基甲基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(苄氧基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

6-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)-5-(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡咯啶-2-基)-5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-苄基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-苄基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2S,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

4-(4-((2R,5R)-2,5-雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-2-苯基嗎啉；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(2-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(2S,6R)-4-(4-((2R,5R)-2,5-雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-2,6-二甲基嗎啉；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-環己基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-4-(4-((2R,5R)-2,5-雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-2-苯基嗎啉；

(S)-6,6'-((2S,5R)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌嗪-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S,R)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2S,4R)-4-氟吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(5-甲基噻吩-2-基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)；及

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-氟-4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)。

中間物酸：

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸；

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙酸；

(2*S*,3*R*)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸；

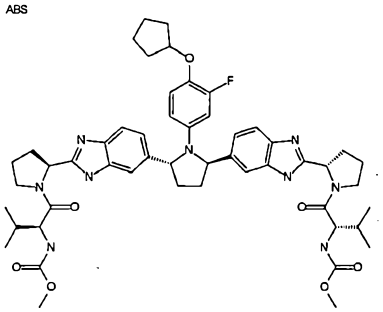
(*S*)-2-環丙基-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸；

(2S,3R)-3-第三丁氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸；

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙酸；

(*S*)-2-環戊基-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸；及

(2*S*,3*R*)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸。

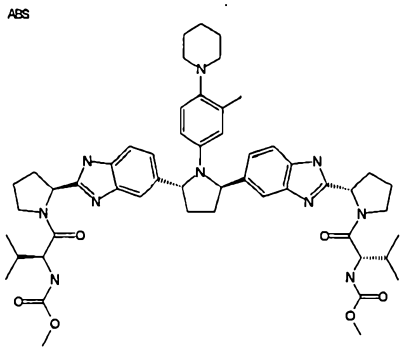


實例4.1

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(環戊基氧基)-3-氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.74-0.89 (m, 12 H), 1.37-1.77 (m, 12 H), 1.81-2.06 (m, 6 H), 2.11-2.29 (m, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.72-3.92 (m, 4 H), 3.95-4.16 (m, 2 H), 4.40-4.52 (m, 1 H), 5.07-5.23

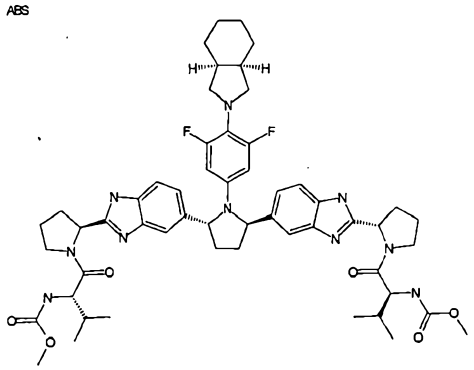
(m, 2 H), 5.26-5.44 (m, 2 H), 5.96-6.17 (m, 2 H), 6.63-6.98 (m, 2 H), 7.00-7.16 (m, 2 H), 7.16-7.35 (m, 4 H), 7.35-7.54 (m, *J*=31.23 Hz, 2 H), 11.93-12.32 (m, 2 H)；MS (ESI) *m/z*=934.5 $(M+H)^+$。



實例4.2

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}-1-[3-甲基-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

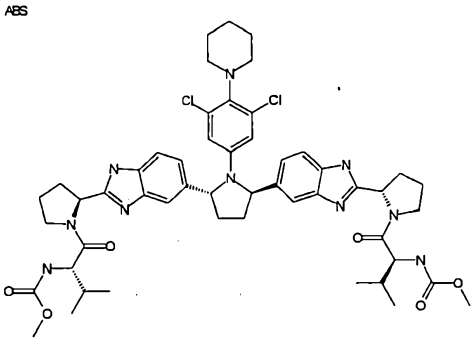
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.74-0.89 (m, 12 H) 1.35-1.41 (m, 2 H) 1.44-1.52 (m, 4 H) 1.62-1.67 (m, 2 H) 1.86-1.93 (m, 5 H) 1.94-2.03 (m, 4 H) 2.15-2.24 (m, 4 H) 2.48-2.54 (m, 6 H) 3.52 (s, 6 H) 3.74-3.84 (m, 4 H) 4.00-4.09 (m, 2 H) 5.06-5.18 (m, 2 H) 5.28-5.37 (m, 2 H) 6.07-6.12 (m, 1 H) 6.17-6.21 (m, 1 H) 6.56-6.62 (m, 1 H) 6.99-7.30 (m, 6 H) 7.35 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 11.94-12.04 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 929.5 $(M+H)^+$。



實例4.3

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[(3a*R*,7a*S*)-八氫-2H-異吲哚-2-基]苯基}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

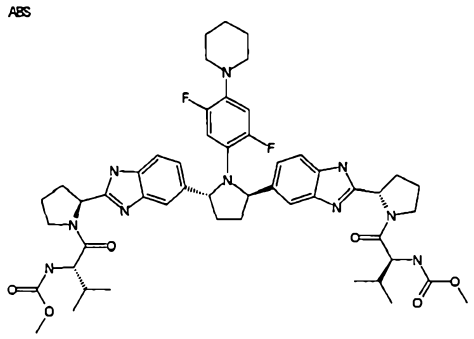
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.71-0.94 (m, 12 H) 1.22-1.31 (m, 2 H) 1.35-1.53 (m, 6 H) 1.66-1.74 (m, 2 H) 1.86-2.24 (m, 12 H) 2.90-2.97 (m, 2 H) 3.05-3.15 (m, 2 H) 3.36-3.42 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.77-3.86 (m, 4 H) 4.06 (t, J=8.29 Hz, 2 H) 5.09-5.20 (m, 2 H) 5.29-5.40 (m, 2 H) 5.89 (d, J=12.25 Hz, 2 H) 7.03-7.13 (m, 2 H) 7.18-7.33 (m, 4 H) 7.40 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 11.95-12.25 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 991.5 $(M+H)^+$。



實例4.4

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氯-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

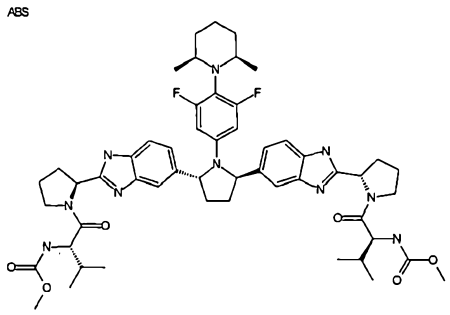
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.68-0.94 (m, 12 H) 1.36-2.28 (m, 20 H) 2.84 (s, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.04-4.09 (m, 2 H) 5.09-5.19 (m, 2 H) 5.33-5.50 (m, 2 H) 6.30 (t, *J*=2.49 Hz, 2 H) 6.99-7.57 (m, 8 H) 12.04 (s, 1 H) 12.09 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 983 $(M+H)^+$。



實例4.5

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[2,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80 (s, 12 H) 1.08-2.71 (m, 24 H) 3.53 (s, 6 H) 3.81 (s, 4 H) 3.97-4.11 (m, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.34-6.70 (m, 2 H) 7.00-7.60 (m, 8 H) 11.87-12.30 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 952 $(M+H)^+$。

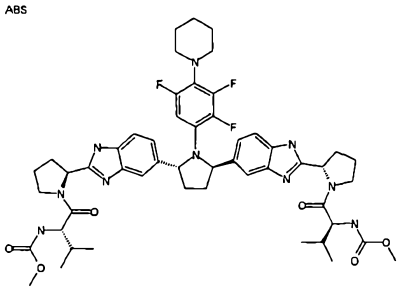


實例4.6

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基哌啶-1-基]-3,5-二氟苯基}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.58 (s, 6 H) 0.73-0.92 (m, 12 H) 1.08-2.37 (m, 20 H) 3.53 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.06 (q, *J*=7.92 Hz,

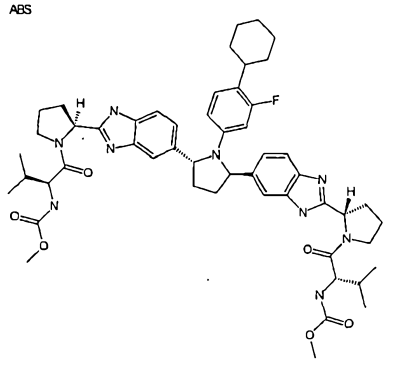
2 H) 5.15 (s, 2 H) 5.39 (s, 2 H) 5.88 (d, *J*=13.01 Hz, 2 H) 7.02-7.58 (m, 10 H) 12.01 (s, 1 H) 12.18 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 979 $(M+H)^+$。



實例4.7

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}-1-[2,3,5-三氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

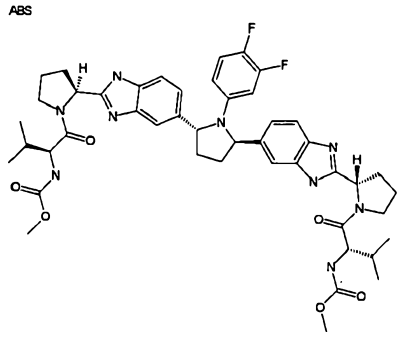
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.72-0.93 (m, 12 H) 1.34-2.38 (m, 20 H) 2.77 (s, 4 H) 3.53 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.00-4.13 (m, 2 H) 5.14 (s, 2 H) 5.56 (s, 2 H) 6.27-6.47 (m, 1 H) 6.97-7.49 (m, 8 H) 12.01 (s, 1 H) 12.08 (d, *J*=1.84 Hz, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 970 $(M+H)^+$。



實例4.8

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-環己基-3-氟苯基)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

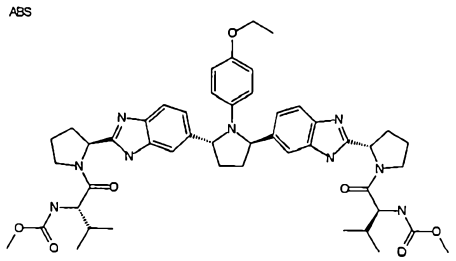
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.48 (m, 1 H), 10.32 (s, 1 H), 7.70 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.34 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J*=5.5 Hz, 3 H), 6.72 (s, 1 H), 6.03 (m, 2 H), 5.40 (m, 5 H), 5.26 (d, *J*=1.7 Hz, 3 H), 4.34 (dd, *J*=8.7, 7.0 Hz, 2 H), 3.84 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 3.70 (s, 6 H), 3.62 (m, 3 H), 3.09 (m, 2 H), 2.57 (m, 4 H), 2.33 (m, 2 H), 2.17 (m, 5 H), 1.97 (m, 3 H), 1.73 (m, 8 H), 1.17 (m, 8 H), 0.89 (t, J=6.4, 12 H)；MS (ESI+) *m/z* (相對豐度) 933 (100, M+H), 934 (53)。



實例4.9

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(3,4-二氟苯基)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

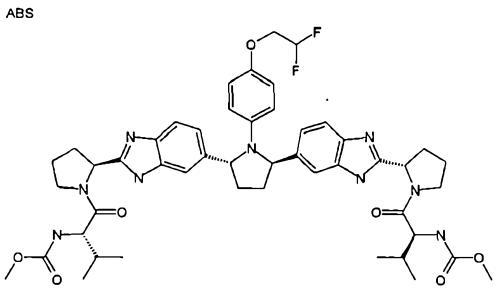
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.49 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.35 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.9, 6.3 Hz, 3 H), 6.69 (dd, *J*=9.4, 5.7 Hz, 1 H), 6.13 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 5.41 (m, 4 H), 5.27 (m, 2 H), 4.34 (m, 2 H), 4.06 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H), 3.85 (m, 2 H), 3.73 (s, 6 H), 3.64 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.61 (m, 2 H), 2.34 (m, 2 H), 2.19 (m, 4 H), 1.96 (m, 2 H), 1.79 (m, 2 H), 1.64 (m, 4 H), 0.92 (m, 12 H)；MS (ESI+) *m/z* (相對豐度) 868 (100, M+H), 869 (43)。



實例4.10

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-(4-乙氧基苯基)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.92-0.75 (m, 12H), 1.21-1.10 (m, 3H), 1.33-1.21 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 2H), 2.06-1.85 (m, 7H), 2.28-2.08 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 3.73 (q, J=7.0, 2H), 3.81 (s, 4H), 4.11-3.99 (m, 2H), 5.18-5.06 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.24 (d, J=8.9, 2H), 6.51 (dt, J=4.9, 9.4, 2H), 7.04 (t, J=7.7, 2H), 7.34-7.18 (m, 4H), 7.36 (d, J=8.2, 1H), 7.44 (d, J=8.2, 1H), 12.02 (s, 2H)；MS (ESI) *m/z* 876 $(M+H)^+$, 874 $(M-H)^-$。

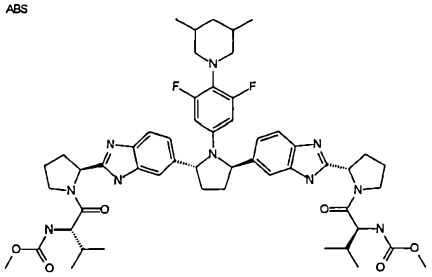


實例4.11

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 0.85 (dd, J=6.7, 20.0, 12H),

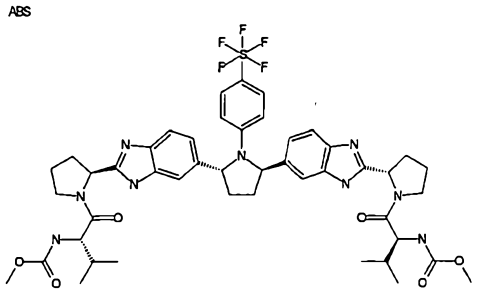
1.88-1.75 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 3H), 2.22-2.06 (m, 3H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.49-2.34 (m, 2H), 2.71-2.56 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 4.13-3.76 (m, 6H), 4.22 (dd, J=5.4, 10.3, 1H), 5.28-5.17 (m, 2H), 5.37 (t, J=6.4, 2H), 5.96 (tt, J=3.9, 55.2, 1H), 6.31 (t, J=9.7, 2H), 6.60-6.51 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.4, 1H), 7.23 (d, J=8.3, 2H), 7.35 (d, J=17.8, 2H), 7.50 (d, J=8.3, 2H)；MS (ESI) *m/z* 912 $(M+H)^+$, 910 $(M-H)^-$。



實例4.12

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

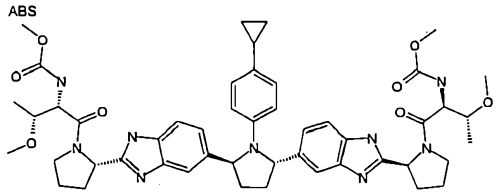
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.50 (q, J=11.9, 1H), 0.97-0.64 (m, 18H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.81-1.46 (m, 5H), 2.09-1.80 (m, 6H), 2.32-2.13 (m, 5H), 2.75 (dd, J=10.0, 40.2, 2H), 3.18-3.05 (m, 1H), 3.54 (s, 6H), 3.82 (s, 4H), 4.14-3.95 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.36 (d, J=7.2, 2H), 5.88 (d, J=12.8, 2H), 7.14-7.02 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.2, 1H), 7.49 (d, J=8.2, 1H), 12.37-11.98 (m, 2H)；MS (ESI) *m/z* 979 $(M+H)^+$。



實例4.13

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}-1-[4-(五氟-λ^6-硫基)苯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.92-0.69 (m, 12H), 2.08-1.61 (m, 8H), 2.20 (s, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.82 (s, 4H), 4.05 (t, J=8.0, 2H), 5.13 (dt, J=4.9, 9.8, 2H), 5.49 (dd, J=10.8, 15.8, 2H), 6.37 (d, J=8.6, 2H), 7.13-6.81 (m, 3H), 7.20 (d, J=8.8, 1H), 7.28 (dd, J=4.6, 9.9, 3H), 7.45-7.34 (m, 4H), 7.48 (d, J=8.2, 1H), 12.16 (dd, J=22.6, 68.2, 2H)；MS (ESI) *m/z* 958 $(M+H)^+$, 956 $(M-H)^-$。

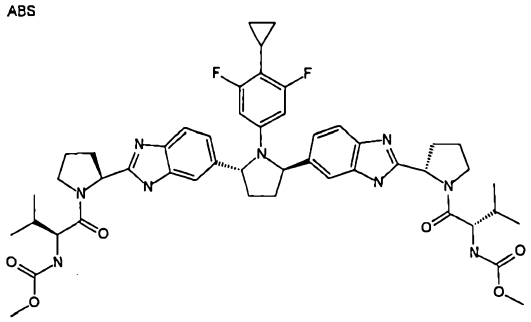


實例4.14

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-(4-環丙基苯基)-5-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-蘇胺醯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.37 (m, 2 H) 0.68, (s, 2 H) 1.08 (d, 6 H) 1.54 -1.64 (m, 2 H) 1.69 (s, 2 H) 1.99 (s, 4 H) 2.17 (s, 7 H)

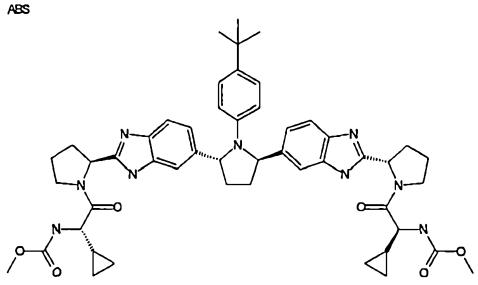
3.18 (s, 6 H) 3.42-3.53 (m, 2 H) 3.54 (s, J=1.41 Hz, 6 H) 3.84 (s, 3 H) 4.28 (s, 2 H) 5.12 (s, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 6.22 (s, 2 H) 6.61 (s, 2 H) 7.05 (s, 2 H) 7.16 (s, 2 H) 7.36 (s, 2 H) 11.97 (s, 1 H),12.08 (s, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 904.5 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 902.3 $(M-H)^-$。



實例4.15

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-(4-環丙基-3,5-二氟苯基)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.47 (br s, 1H) 10.30-10.41 (br s, 1H) 7.69 (br s, 1H) 7.49 (s, 1H) 7.30-7.43 (br s, 1H) 7.04-7.20 (m, 3H) 5.75-5.89 (m, 2H) 5.37 (m, 4H) 5.23 (s, 2H) 4.34 (t, 2H) 3.83 (m, 2H) 3.71 (s, 6H) 3.56-3.67 (m, 2H) 3.11 (m, 2H) 2.58 (br s, 2H) 2.33 (m, 2H) 2.08-2.27 (m, 4H) 2.01 (m, 2H) 1.78 (br s, 2H) 0.82-0.96 (m, 12H) 0.71 (m, 4H)。

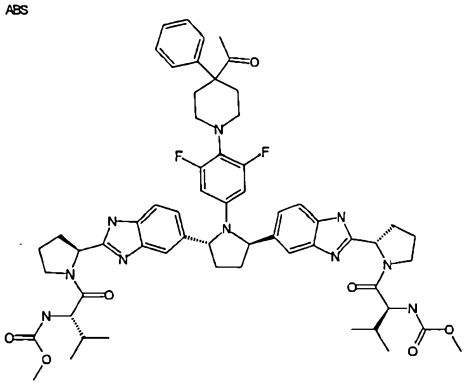


實例4.16

([(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{1*H*-苯并咪唑-

6,2-二基(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-1-環丙基-2-側氧基乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

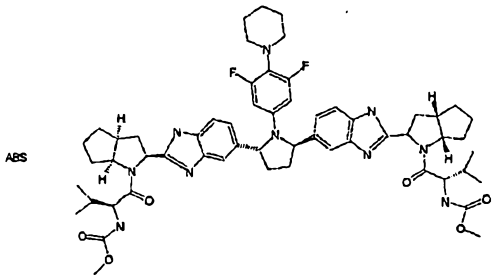
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.48-0.24 (m, 7H), 0.89-0.81 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.07 (s, 6H), 1.14 (dd, J=8.7, 16.6, 1H), 1.32-1.17 (m, 4H), 1.75-1.64 (m, 1H), 2.05-1.78 (m, 4H), 2.24-2.09 (m, 3H), 2.45-2.39 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.53 (s, 6H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.03-3.85 (m, 2H), 5.17-5.04 (m, 1H), 5.44-5.26 (m, 2H), 6.26 (d, J=8.8, 1H), 6.95-6.81 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 1H), 7.09 (t, J=8.3, 1H), 7.20 (d, J=4.3, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.55-7.36 (m, 4H), 12.28-11.84 (m, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 884 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 882 $(M-H)^-$。



實例4.17

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-乙醯基-4-苯基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

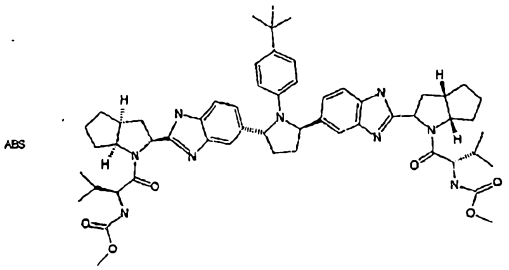
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.75-0.91 (m, 12 H) 1.68 (d, J=4.66 Hz, 2 H) 1.83 (s, 3 H) 1.87-2.38 (m, 16 H) 2.78-2.90 (m, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.06 (t, J=8.35 Hz, 2 H) 5.09-5.18 (m, 2 H) 5.27-5.41 (m, 2 H) 5.88 (d, J=12.90 Hz, 2 H) 7.02-7.51 (m, 13 H) 12.07 (d, J=16.91 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1070 $(M+H)^+$。



實例4.18

{(2*S*)-1-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(3a*S*,6a*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}八氫環戊二烯并[*b*]吡咯-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}六氫環戊二烯并[*b*]吡咯-1(2*H*)-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

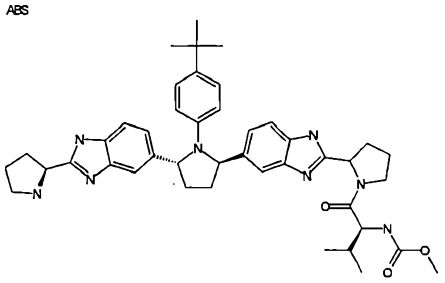
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.64-0.96 (m, 13 H) 1.31-2.18 (m, 21 H) 3.50-3.57 (m, 6 H) 3.93-4.07 (m, 2 H) 4.72-4.85 (m, 1 H) 5.13 (t, 1 H) 5.37 (s, 2 H) 5.90 (dd, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.33 (d, 1 H) 7.36-7.56 (m, *J*=8.13 Hz, 4 H) 11.96 (s, 1 H) 12.03-12.08 (m, 1 H) 12.24 (無, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1031.5 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 1029.4 $(M-H)^-$。



實例4.19

{(2*S*)-1-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)-5-{2-[(3a*S*,6a*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}八氫環戊二烯并[*b*]吡咯-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}六氫環戊二烯并[*b*]吡咯-1(2*H*)-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

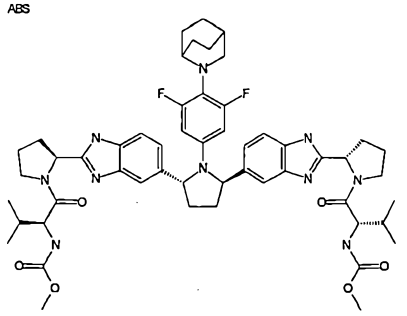
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.62-0.93 (m, 13 H) 1.42-2.16 (m, 25 H) 2.78 (s, 1 H) 3.54 (s, 6 H) 4.01 (s, 2 H) 4.77 (s, 1 H) 5.11 (t, *J*=8.08 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 6.26 (d, *J*=8.67 Hz, 2 H) 6.83-6.97 (m, 2 H) 7.05 (s, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.27-7.32 (m, 1 H) 7.34-7.55 (m, 4 H) 11.92 (s, 1 H) 12.01 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 968.5 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 966.4 $(M-H)^-$, 1011.7 $(M+COOH-H)^-$。



實例4.20

[(2*S*)-1-(2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)-5-{2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

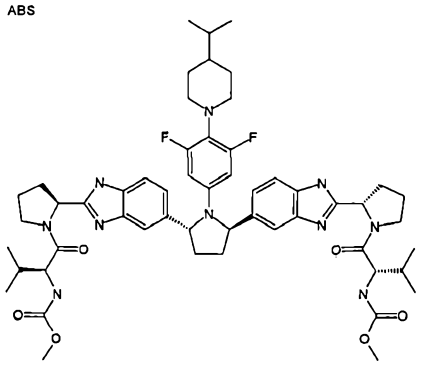
可藉由使胺與1當量酸而非2當量來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.67-0.90 (m, 6 H) 0.97-1.17 (m, 9 H) 1.53-2.46 (m, 13 H) 3.26-3.42 (m, *J*=11.39 Hz, 2 H) 3.54 (s, 3 H) 3.85 (d, *J*=4.34 Hz, 2 H) 4.07-4.13 (m, 1 H) 4.88-4.98 (m, 1 H) 5.15-5.23 (m, 1 H) 5.45 (d, *J*=7.16 Hz, 1 H) 5.50 (d, *J*=6.94 Hz, 1 H) 6.26 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 6.92 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.19-7.77 (m, 7 H) 9.15 (s, 1 H) 9.66 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 731 $(M+H)^+$。



實例4.21

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)-3,5-二氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.74-1.02 (m, 12 H), 1.41-2.27 (m, 26 H), 2.65 (s, 1 H), 3.05-3.26 (m, 3 H), 3.54 (s, 6 H), 4.06 (t, *J*=8.35 Hz, 2 H), 5.07-5.20 (m, 2 H), 5.26-5.45 (m, 2 H), 5.89 (d, *J*=12.36 Hz, 2 H), 7.00-7.14 (m, 2 H), 7.16-7.33 (m, 4 H), 7.44 (dd, *J*=32.42, 8.24 Hz, 2 H), 12.06 (兩個s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 977 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 975 $(M-H)^-$。

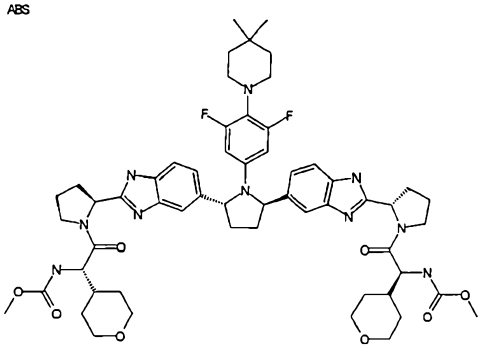


實例4.22

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(丙-2-基)哌啶-1-基]苯基}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.74-0.91 (m, 18 H), 0.91-1.05 (m, 1 H), 1.07-1.21 (m, 3 H), 1.31-1.43 (m, 1 H), 1.51 (d, *J*=11.17 Hz, 2 H), 1.63-1.77 (m, 2 H), 1.84-2.26 (m, 11 H), 2.72-2.88 (m, 4 H), 3.54 (s, 6 H) 3.82 (br s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.35 Hz, 2 H), 5.07-5.23 (m, 2

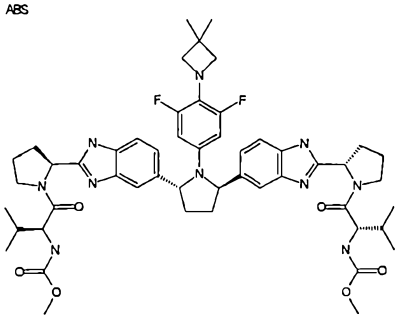
H), 5.29-5.45 (m, 2 H), 5.88 (d, *J*=12.79 Hz, 2 H), 7.02-7.12 (m, 2 H), 7.16-7.32 (m, 4 H), 7.41 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 12.07 (兩個s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 994 $(M+H)^+$。



實例4.23

({(2*R*,5*R*)-1-[4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{1*H*-苯并咪唑-5,2-二基(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-2-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87 (s, 6 H), 1.18-1.34 (m, 9 H), 1.34-1.59 (m, 4 H), 1.61-1.93 (m, 5 H), 1.93-2.06 (m, 4 H), 2.09-2.27 (m, 4 H), 2.77 (s, 4 H), 2.90-3.27 (m, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.62 (d, *J*=11.71 Hz, 1 H), 3.67-3.89 (m, 7 H), 4.14 (q, *J*=8.10 Hz, 2 H), 5.08-5.20 (m, 2 H), 5.30-5.43 (m, 2 H), 5.81-5.94 (m, 2 H), 7.03-7.52 (m, 8 H), 12.10 (兩個s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1063 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 1061 $(M-H)^-$。

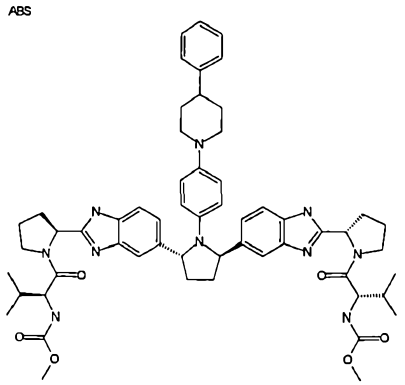


實例4.24

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)-

3,5-二氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.76-0.94 (m, 12 H), 1.13 (s, 6 H), 1.61-1.74 (m, 2 H), 1.81-2.28 (m, 9 H), 3.07-3.18 (m, 1 H), 3.49 (s, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.82 (br s, 4 H), 4.07 (t, *J*=8.24 Hz, 2 H), 5.14 (t, *J*=7.54 Hz, 2 H), 5.25-5.40 (m, 2 H), 5.79-5.94 (m, 2 H), 7.01-7.07 (m, 2 H), 7.08-7.34 (m, 4 H), 7.39 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 12.05 (兩個s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 951 $(M+H)^+$。

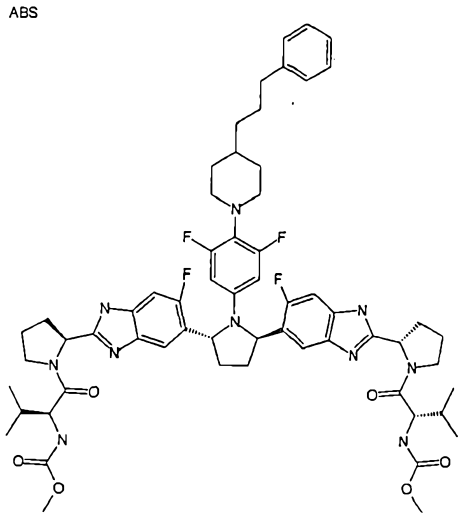


實例4.25

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.74-0.93 (m, 12 H), 1.61-1.79 (m, 6 H), 1.84-2.09 (m, 6 H), 2.11-2.27 (m, 4 H), 2.40-2.60 (m, 4 H), 3.35 (s, 3 H), 3.53 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.29 Hz, 2 H), 5.08-5.19 (m, 2 H), 5.28-5.46 (m, 2 H), 6.26 (d, *J*=8.67 Hz, 2 H), 6.55-6.67 (m, 2 H), 7.06 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H), 7.13-7.32 (m, 9 H), 7.37 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.45 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 12.02 (s, 2 H)；MS (ESI+)

m/z 991 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 989 $(M-H)^-$。

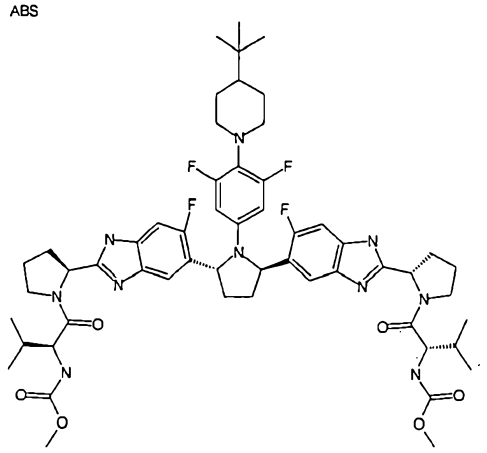


實例4.26

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(3-苯基丙基)哌啶-1-基]苯基}-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.68-0.84 (m, 12 H), 0.98-1.30 (m, 8 H), 1.47-1.60 (m, 5 H), 1.63-2.07 (m, 9 H), 2.09-2.24 (m, 3 H), 2.78 (s, 4 H), 3.51 (s, 6 H), 3.71-3.87 (m, 4 H), 3.97-4.12 (m, 2 H), 5.03-5.17 (m, 2 H), 5.43-5.63 (m, 2 H), 5.78-5.96 (m, 2 H), 7.02 (dd, *J*=6.78, 2.33 Hz, 1 H), 7.08-7.19 (m, 4 H), 7.19-7.35 (m, 5 H), 7.39 (dd, *J*=11.28, 6.29 Hz, 1 H), 11.50-12.73 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1105 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 1103 $(M-H)^-$。

ABS

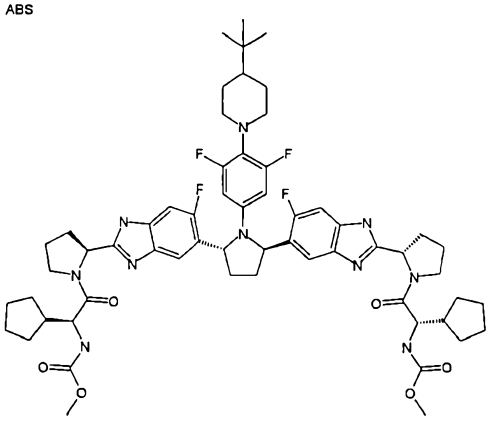


實例4.27

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-第三丁基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.69-0.76 (m, 4 H), 0.76-0.91 (m, 17 H), 1.13-1.27 (m, 3 H), 1.55 (d, *J*=11.39 Hz, 2 H), 1.67-2.09 (m, 9 H), 2.11-2.26 (m, 4 H), 2.72-2.94 (m, 4 H), 3.50-3.57 (m, 6 H), 3.62-3.86 (m, 5 H), 3.99-4.11 (m, 2 H), 5.03-5.17 (m, 2 H), 5.46-5.63 (m, 2 H), 5.87 (dd, *J*=12.52, 7.21 Hz, 2 H), 7.03 (d, *J*=6.40 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J*=6.94 Hz, 1 H), 7.25-7.37 (m, 3 H), 7.40 (dd, *J*=11.17, 6.29 Hz, 1 H), 11.67-12.63 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1043 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 1041 $(M-H)^-$。

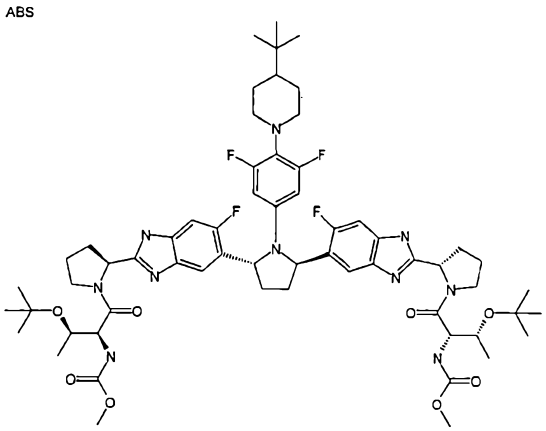
ABS



實例4.28

({(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-第三丁基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{(6-氟-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-1-環戊基-2-側氧基乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80 (s, 9 H), 1.08-1.63 (m, 24 H), 1.65-1.87 (m, 3 H), 1.92-2.25 (m, 10 H), 2.37-2.45 (m, 1 H), 2.73-2.93 (m, 4 H), 3.60-3.91 (m, 4 H), 4.13 (t, *J*=8.24 Hz, 2 H), 5.11 (d, *J*=6.83 Hz, 2 H), 5.45-5.63 (m, 2 H), 5.80-5.97 (m, 2 H), 6.95-7.08 (m, 1 H), 7.13 (d, *J*=6.61 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J*=10.25, 3.74 Hz, 1 H), 7.37-7.46 (m, 3 H), 11.73-12.50 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1095 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 1093 $(M-H)^-$。

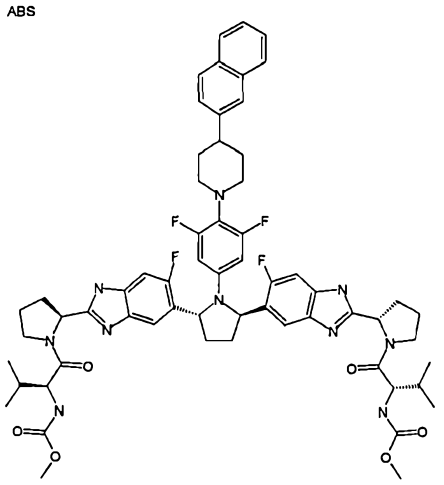


實例4.29

{(2*S*,3*R*)-3-第三丁氧基-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*,3*R*)-3-第三丁氧基-2-[(甲氧基羰基)胺基]丁醯基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(4-第三丁基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]吡咯啶-2-基}-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.82 (d, *J*=14.64 Hz, 13 H), 0.88-0.96 (m, 4 H), 1.02 (s, 7 H), 1.12 (d, *J*=33.83 Hz, 11 H), 1.49-2.31

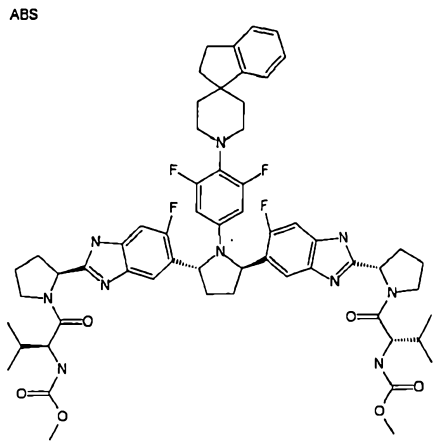
(m, 9 H), 2.69-2.93 (m, 4 H), 3.27 (s, 1 H), 3.50-3.57 (m, 6 H), 3.64-3.94 (m, 9 H), 4.03-4.31 (m, 3 H), 5.06-5.23 (m, 1 H), 5.38-5.69 (m, 2 H), 5.78-5.95 (m, 2 H), 6.46-6.63 (m, 1 H), 6.70-6.87 (m, 1 H), 6.92-7.04 (m, 1 H), 7.08-7.29 (m, 1 H), 7.34 (dd, *J*=10.63, 1.84 Hz, 1 H), 7.38-7.55 (m, 1 H), 11.40-12.88 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1159 $(M+H)^+$。



實例4.30

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(2-萘基)哌啶-1-基]苯基}-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

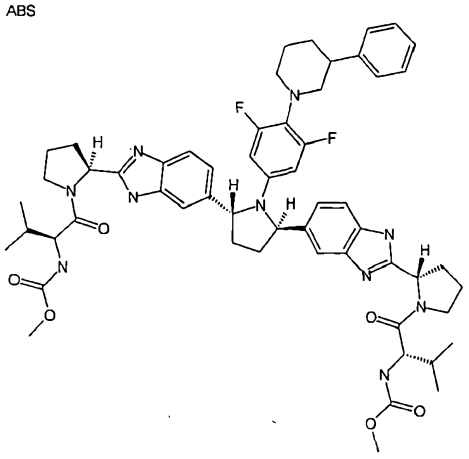
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.73 (d, J=6.51 Hz, 4 H), 0.76-0.85 (m, 8 H), 1.19-1.32 (m, 2 H), 1.69-2.08 (m, 12 H), 2.11-2.25 (m, 3 H), 2.67-2.78 (m, 1 H), 2.92-3.18 (m, 5 H), 3.52 (d, *J*=1.19 Hz, 6 H), 3.72-3.87 (m, 4 H), 3.99-4.11 (m, 2 H), 5.06-5.19 (m, 2 H), 5.49-5.67 (m, 2 H), 5.83-6.00 (m, 2 H), 7.01-7.09 (m, 1 H), 7.16 (d, *J*=7.05 Hz, 1 H), 7.25-7.37 (m, 3 H), 7.38-7.53 (m, 4 H), 7.68-7.93 (m, 4 H), 11.88-12.65 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1113 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 1111 $(M-H)^-$。



實例4.31

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(2,3-二氫-1'*H*-螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-基)-3,5-二氟苯基]-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.53-10.63 (m, 1H) 10.31-10.41 (m, 1H) 7.43-7.52 (m, 1H) 7.30-7.40 (m, 1H) 7.10-7.25 (m, 5H) 6.92-7.00 (m, 1H) 5.86 (d, 2H) 5.23-5.51 (m, 6H) 4.26-4.40 (m, 2H) 3.77-3.91 (m, 2H) 3.68-3.72 (m, 6H) 3.56-3.66 (m, 2H) 2.83-3.26 (m, 8H) 1.81-2.61 (m, 16H) 0.71-1.10 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 1089 $(M+H)^+$。

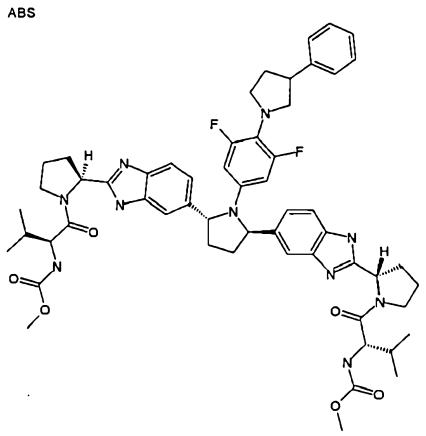


實例4.32

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(3-苯基哌啶-1-基)苯

基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.07 (s, 1 H), 12.01 (s, 1 H), 7.48 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.20 (s, 8 H), 7.09 (m, 2 H), 5.90 (d, J=12.9 Hz, 2 H), 5.36 (d, J=7.5 Hz, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 4.05 (t, J=8.1 Hz, 2 H), 3.81 (s, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 2.85 (s, 4 H), 2.18 (s, 5 H), 1.94 (m, 7 H), 1.61 (m, 5 H), 0.77 (m, 12 H)；MS (ESI+) *m/z* (相對豐度) 1027 (100, M+H)$^+$。



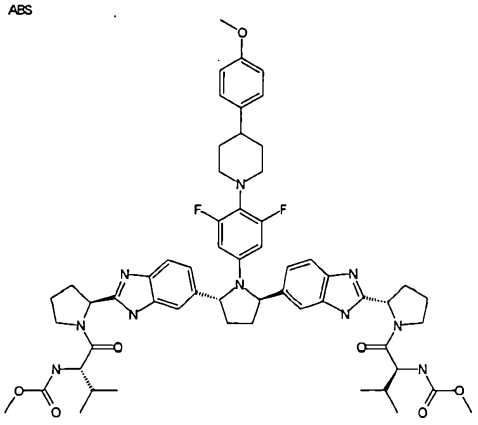
實例4.33

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(3-苯基吡咯啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.09 (d, J=14.8 Hz, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.24 (m, 8 H), 7.08 (s, 2 H), 5.93 (d, J=12.1 Hz, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 4.06 (t, J=8.4 Hz, 2 H), 3.82 (s, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.13 (m, 4 H), 2.19 (s, 4 H), 1.90 (m, 6 H), 1.70 (s, 2 H), 0.80 (m, 12 H)；MS (ESI+) *m/z* (相對豐度) 1013 (100,

M+H)$^+$, 1014 (58)。

ABS

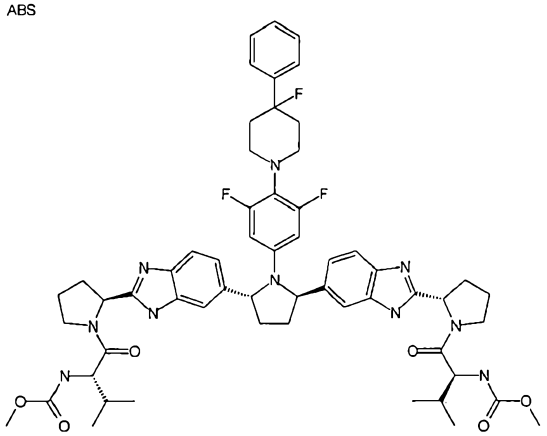


實例4.34

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]苯基}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97-0.69 (m, 12H), 1.24 (s, 1H), 1.78-1.50 (m, 6H), 2.10-1.85 (m, 7H), 2.19 (s, 4H), 2.47-2.38 (m, 1H), 3.03-2.80 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.82 (s, 4H), 4.17-3.93 (m, 2H), 5.22-5.08 (m, 2H), 5.45-5.29 (m, 2H), 5.91 (d, J=12.8, 2H), 6.81 (d, J=8.7, 2H), 7.17-7.02 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.2, 1H), 7.50 (d, J=8.2, 1H), 12.17 (dd, J=19.9, 74.7, 2H)；MS (ESI) *m/z* 1057 (M+H)$^+$, 1055 (M-H)$^+$。

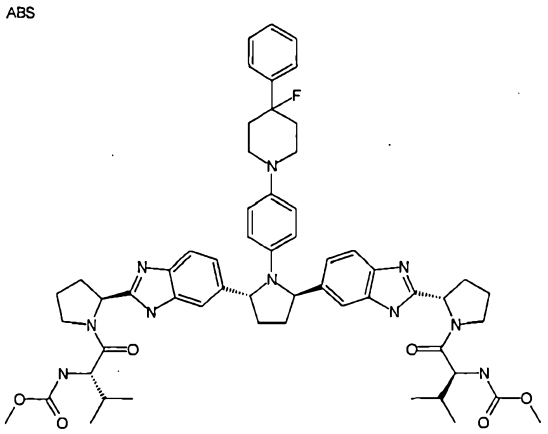
ABS



實例4.35

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-氟-4-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91-0.75 (m, 12H), 2.11-1.60 (m, 12H), 2.28-2.12 (m, 4H), 2.55 (d, J=5.5, 2H), 2.84-2.71 (m, 2H), 3.28-3.06 (m, 2H), 3.53 (s, 6H), 3.83 (s, 4H), 4.11-3.99 (m, 2H), 5.19-5.09 (m, 2H), 5.45-5.30 (m, 2H), 5.94 (d, J=12.8, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 7.45-7.18 (m, 10H), 7.50 (d, J=8.3, 1H), 12.11 (d, J=15.2, 2H)；MS (ESI) *m/z* 1045 $(M+H)^+$, 1043 $(M-H)^+$。



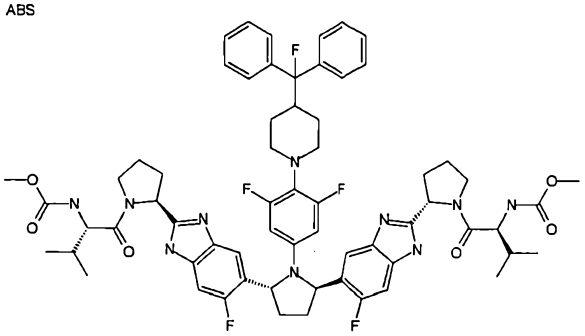
實例4.36

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-氟-4-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.92-0.74 (m, 12H), 1.23 (d, J=3.9, 1H), 1.69 (d, J=3.6, 2H), 2.09-1.80 (m, 9H), 2.26-2.09 (m, 5H), 2.81-2.69 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 3H), 3.53 (s, 6H), 3.89-3.74 (m, 4H),

4.05 (t, J=8.4, 2H), 5.18-5.06 (m, 2H), 5.34 (d, J=4.5, 2H), 6.27 (d, J=8.7, 2H), 6.65 (dt, J=4.2, 8.6, 2H), 7.06 (t, J=7.8, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.43-7.26 (m, 9H), 7.45 (d, J=8.2, 1H), 12.04 (s, 2H)；MS (ESI) *m/z* 1009 $(M+H)^+$, 1007 $(M-H)^+$。

ABS

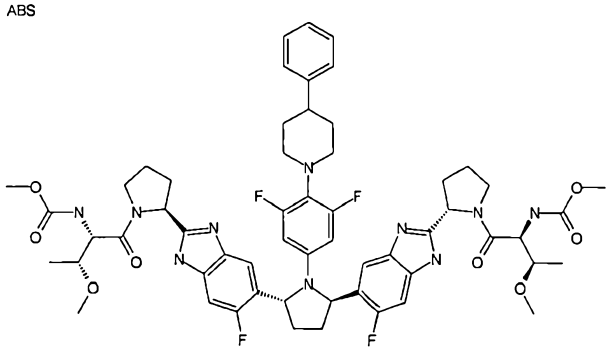


實例4.37

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-{4-[氟(二苯基)甲基]哌啶-1-基}苯基)-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 0.99-0.69 (m, 12H), 1.42-1.26 (m, 3H), 1.55 (dd, J=12.0, 24.4, 2H), 2.42-1.85 (m, 12H), 2.62-2.43 (m, 3H), 3.01-2.74 (m, 4H), 3.63 (s, 6H), 3.90-3.77 (m, 2H), 4.05-3.90 (m, 2H), 4.20 (d, J=7.4, 1H), 5.24-5.08 (m, 2H), 5.52 (t, J=5.8, 2H), 5.92-5.72 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.18 (t, J=7.3, 2H), 7.29 (t, J=7.5, 6H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (d, J=7.3, 4H)；MS (ESI) *m/z* 1171 $(M+H)^+$。

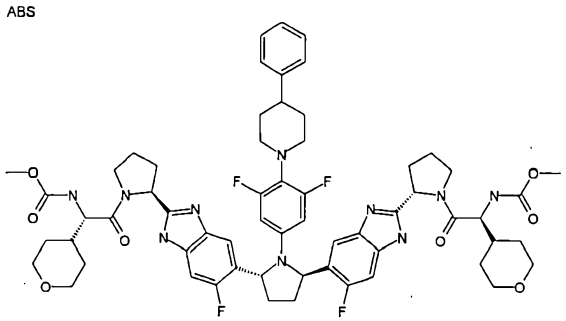
ABS



實例4.38

{(2*S*;3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-(6-氟-2-{(2*S*)-1-[*N*-(甲氧基羰基)-*O*-甲基-L-蘇胺醯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

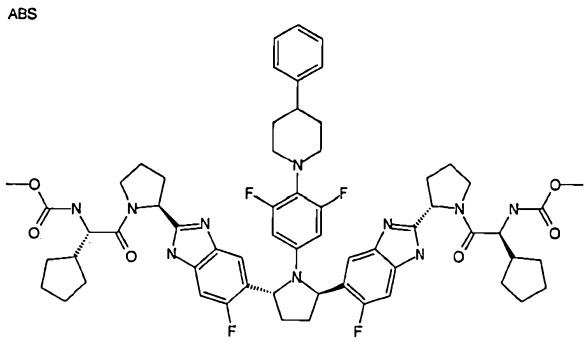
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.92 (d, J=5.5, 2H), 1.04 (dd, J=5.8, 12.0, 4H), 1.68 (s, 4H), 1.80 (s, 2H), 2.09-1.91 (m, 4H), 2.27-2.10 (m, 4H), 3.01-2.82 (m, 3H), 3.03 (s, 4H), 3.13 (s, 4H), 3.25 (s, 2H), 3.44 (dd, J=6.5, 12.8, 3H), 3.53 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.31-4.14 (m, 2H), 5.17-5.02 (m, 2H), 5.66-5.41 (m, 2H), 5.97-5.80 (m, 2H), 7.13-6.99 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.31-7.19 (m, 5H), 7.38 (dd, J=9.8, 26.3, 2H), 12.39-12.01 (m, 2H)；MS (ESI) *m/z* 1095 $(M+H)^+$, 1093 $(M-H)^+$。



實例4.39

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{(6-氟-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-2-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

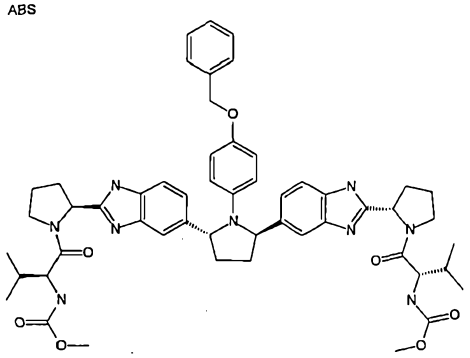
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37-1.07 (m, 6H), 1.56-1.36 (m, 4H), 1.73-1.60 (m, 4H), 1.78 (s, 4H), 2.06-1.93 (m, 4H), 2.26-2.06 (m, 4H), 3.26-2.81 (m, 8H), 3.52 (s, 6H), 3.91-3.60 (m, 8H), 4.12 (dd, J=6.9, 15.8, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.54 (d, J=10.0, 2H), 5.99-5.81 (m, 2H), 7.05 (dd, J=6.3, 23.5, 2H), 7.16 (t, J=6.9, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 7.45-7.30 (m, 4H), 12.23 (d, J=83.3, 2H)；MS (ESI) *m/z* 1147 $(M+H)^+$。



實例4.40

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{(6-氟-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-1-環戊基-2-側氧基乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.61-1.10 (m, 18H), 1.67 (s, 4H), 1.90-1.72 (m, 2H), 2.13-1.93 (m, 6H), 2.18 (s, 4H), 3.08-2.86 (m, 4H), 3.17 (d, J=5.1, 1H), 3.52 (s, 6H), 3.89-3.70 (m, 4H), 4.20-4.01 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.56 (d, J=21.5, 2H), 5.96-5.83 (m, 2H), 7.04 (d, J=6.7, 1H), 7.16 (t, J=7.0, 2H), 7.31-7.20 (m, 4H), 7.39 (dt, J=8.1, 25.5, 4H), 12.16 (d, J=61.1, 2H)；MS (ESI) *m/z* 1115 $(M+H)^+$, 1113 $(M-H)^+$。

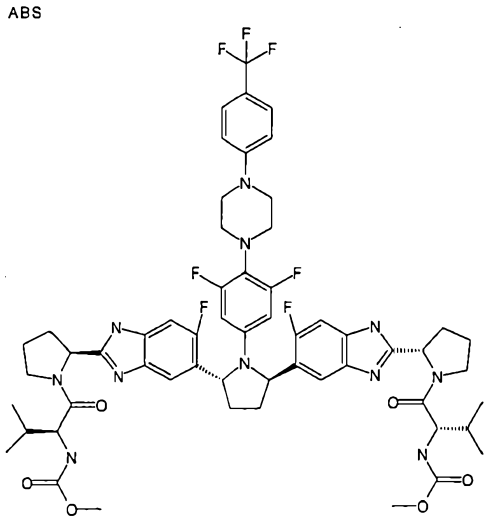


實例4.41

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(苄氧基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.02 (s, 2H), 7.28 (m, 13H),

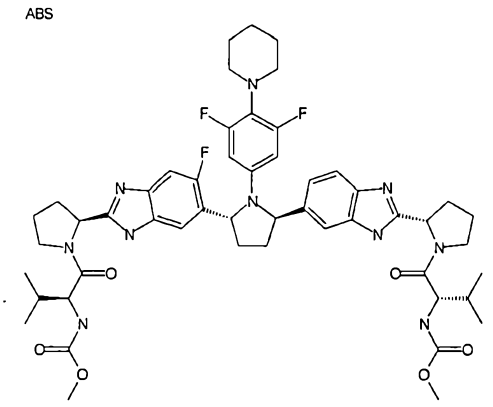
6.60 (m, 2H), 6.23 (m, 2H), 5.33 (m, 2H), 5.14 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.56 (s, 6H), 2.20 (m, 6H), 1.98 (m, 6H), 1.70 (m, 2H), 0.86 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 938 $(M+H)^+$。



實例4.42

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-{4-[4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}苯基)-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

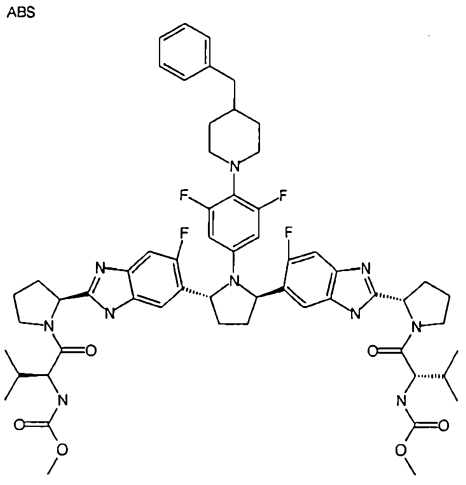
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.55 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.04 (d, J=7.8Hz, 2H), 5.99 (m, 2H), 5.63 (m, 2H), 5.13 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.53 (s, 6H), 3.25 (m, 8H), 2.99 (m, 4H), 2.05 (m, 12H), 0.81 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 1132 $(M+H)^+$。



實例4.43

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{5-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.68-0.89 (m, 12 H) 1.34-1.50 (m, 6 H) 1.65-2.06 (m, 9 H) 2.12-2.24 (m, 4 H) 2.70-2.82 (m, 4 H) 3.52 (d, J=2.49 Hz, 6 H) 3.73-3.86 (m, 4 H) 3.99-4.08 (m, 2 H) 5.06-5.19 (m, 2 H) 5.26-5.43 (m, 1 H) 5.46-5.56 (m, 1 H) 5.86 (d, J=12.04 Hz, 2 H) 6.98 (d, J=6.51 Hz, 1 H) 7.02-7.11 (m, 1 H) 7.21 (d, J=6.94 Hz, 1 H) 7.26-7.35 (m, 2 H) 7.39 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.45-7.51 (m, 1 H) 12.01-12.26 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 969 $(M+H)^+$。



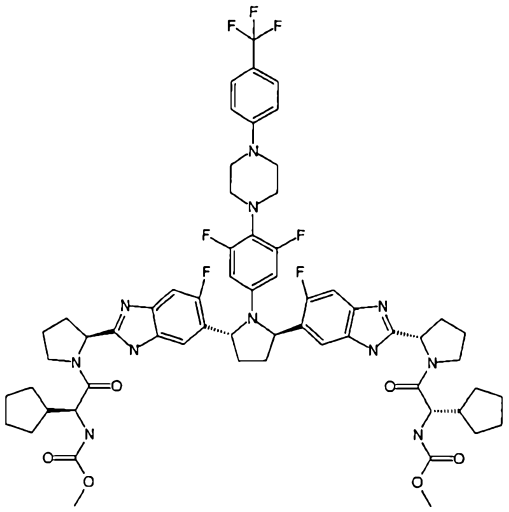
實例4.44

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-苄基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]-5-{5-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-5-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.67-0.88 (m, 12 H) 1.22 (s, 12 H) 1.42-1.51 (m, 5 H) 1.73-2.04 (m, 12 H) 2.12-2.21 (m, 4 H) 2.72-

2.81 (m, 5 H) 3.48-3.54 (m, 6 H) 3.72-3.83 (m, 3 H) 3.97-4.06 (m, 2 H) 5.05-5.13 (m, 2 H) 5.46-5.58 (m, 2 H) 5.79-5.89 (m, 2 H) 6.99-7.04 (m, 1 H) 7.09-7.16 (m, 5 H) 7.20-7.34 (m, 6 H) 7.35-7.42 (m, 1 H) 7.51-7.64 (m, 3 H) 12.10 (s, 1 H) 12.23 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1077 $(M+H)^+$。

ABS

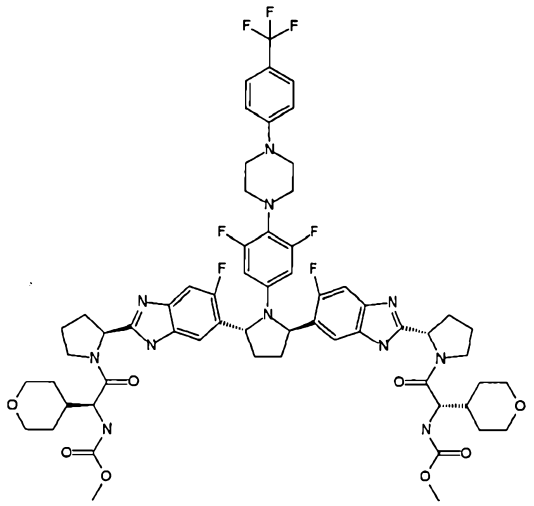


實例4.45

([(2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-{4-[4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{(5-氟-1*H*-苯并咪唑-6,2-二基)(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-1-環戊基-2-側氧基乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09-1.64 (m, 18 H) 1.71-1.86 (m, 2 H) 1.92-2.23 (m, 10 H) 2.91-3.03 (m, 5 H) 3.22-3.30 (m, 4 H) 3.52 (s, 6 H) 3.71-3.87 (m, 4 H) 4.12 (t, J=8.40 Hz, 2 H) 5.05-5.16 (m, 2 H) 5.48-5.65 (m, 2 H) 5.85-5.99 (m, 2 H) 7.03 (d, J=8.89 Hz, 3 H) 7.14 (d, J=6.29 Hz, 1 H) 7.30-7.38 (m, 1 H) 7.40 (d, J=9.54 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 12.08 (s, 1 H) 12.20 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1184 $(M+H)^+$。

ABS

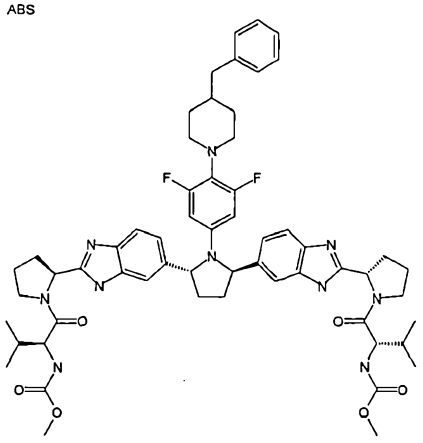


實例4.46

([(2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-{4-[4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{(5-氟-1*H*-苯并咪唑-6,2-二基)(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-2-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09-1.33 (m, 4 H) 1.38-1.54 (m, 4 H) 1.70-1.88 (m, 4 H) 1.92-2.05 (m, 4 H) 2.10-2.25 (m, 3 H) 2.95-3.03 (m, 4 H) 3.03-3.20 (m, 3 H) 3.21-3.29 (m, 4 H) 3.51 (s, 6 H) 3.62-3.89 (m, 6 H) 4.05-4.17 (m, 2 H) 5.06-5.15 (m, 2 H) 5.48-5.64 (m, 2 H) 5.83-5.98 (m, 2 H) 7.03 (d, J=8.67 Hz, 3 H) 7.07 (d, J=6.29 Hz, 1 H) 7.29-7.42 (m, 3 H) 7.46 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 12.11 (s, 1 H) 12.32 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1216 $(M+H)^+$。

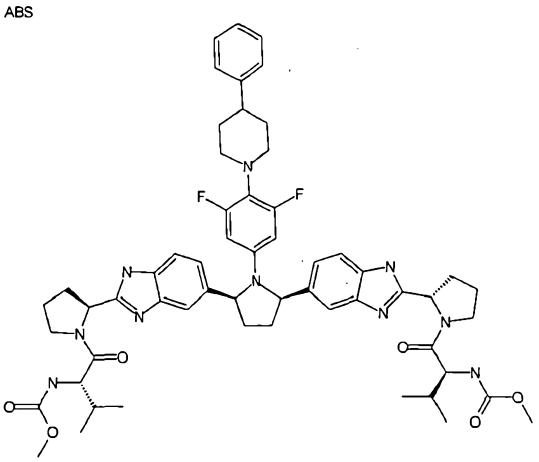
ABS



實例4.47

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-苄基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.07 (d, J=19.1, 2H), 7.48 (d, J=8.3, 2H), 7.40 (d, J=8.1, 2H), 7.34-7.10 (m, 8H), 7.07 (s, 2H), 5.87 (d, J=12.3, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.78 (d, J=28.9, 2H), 3.54 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.19 (s, 4H), 2.07-1.80 (m, 6H), 1.68 (s, 2H), 1.46 (d, J=10.4, 3H), 1.25-1.08 (m, 2H), 0.92-0.71 (m, 12H)；MS (ESI+) *m/z* 1041.4 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 1039.3 $(M-H)^-$。

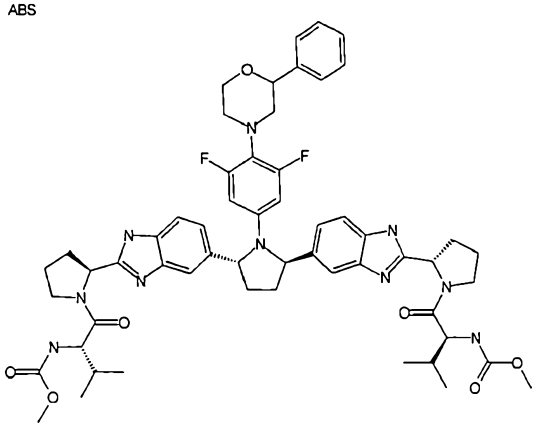


實例4.48

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.76-0.94 (m, 12 H), 1.60-2.30 (m, 14 H), 2.88-3.09 (m, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.84 (s, 3 H), 4.02-4.15 (m, *J*=8.1, 8.1 Hz, 2 H), 4.77-4.97 (m, 2 H), 5.17 (d, *J*=2.9 Hz, 2

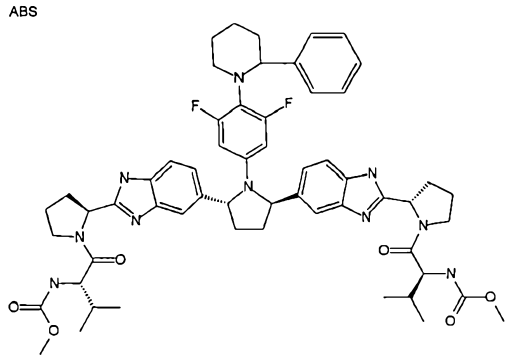
H), 5.95-6.10 (m, 2 H), 7.08-7.70 (m, 13 H), 12.09-12.23 (m, 2 H)。



實例4.49

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(2-苯基嗎啉-4-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.69-0.92 (m, 12 H), 1.69 (d, *J*=5.1 Hz, 2 H), 1.82-2.30 (m, 12 H), 2.70-3.16 (m, *J*=63.6 Hz, 6 H), 3.54 (s, 6 H), 3.81 (s, 3 H), 3.99-4.12 (m, 2 H), 4.47 (dd, *J*=9.1, 3.7 Hz, 1 H), 5.08-5.19 (m, 2 H), 5.29-5.48 (m, 2 H), 5.92 (d, *J*=13.4 Hz, 2 H), 7.07 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.16-7.35 (m, *J*=0.8 Hz, 10 H), 7.40 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 12.06 (s, 1 H), 12.11 (s, 1 H)；MS (APCI+) *m/z* 1030.1(M+H)。

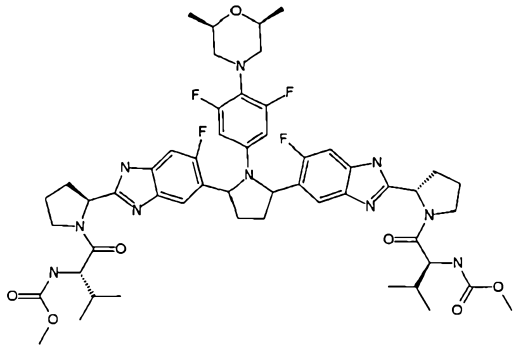


實例4.50

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(2-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.81-1.01 (m, 12 H), 1.24-2.35 (m, 22 H), 3.60 (s, 6 H), 3.89 (s, 4 H), 3.94-4.20 (m, 3 H), 5.22 (s, 2 H), 5.30 (d, *J*=4.3 Hz, 2 H), 5.73 (dd, *J*=13.1, 3.6 Hz, 2 H), 6.92-7.44 (m, 13 H), 7.48 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 12.08 (s, 1 H), 12.17 (s, 1 H)；MS (APCI+) *m/z* 1028.2 $(M+H)^+$。

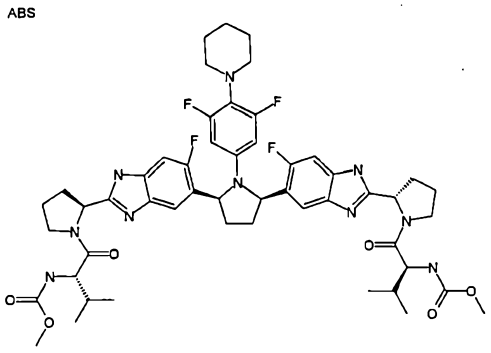
ABS



實例4.51

[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[5-(1-{4-[(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-3,5-二氟苯基}-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基)-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基]吡咯啶-1-基}-3-甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

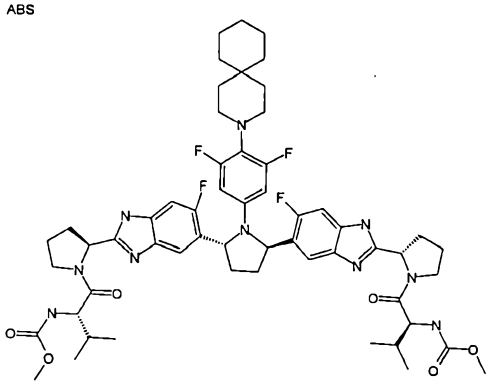
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.67-0.90 (m, 12 H), 0.96 (s, 6 H), 1.01-1.31 (m, 2 H), 1.68-2.25 (m, 12 H), 3.51 (s, 6 H), 3.78 (s, 3 H), 4.01 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H), 5.10 (d, *J*=4.8 Hz, 2 H), 5.43-5.65 (m, 2 H), 5.79-5.97 (m, 2 H), 7.02 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H), 7.21-7.46 (m, 4 H), 12.11 (s, 1 H), 12.24 (s, 1 H)；MS (ESI) *m/z* 1017.4 $(M+H)^+$。



實例4.52

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.72-0.94 (m, *J*=10.5, 10.5 Hz, 12 H), 1.36-1.58 (m, 6 H), 1.77-2.28 (m, 14 H), 2.83 (s, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 3.97-4.14 (m, 2 H), 4.92-5.07 (m, 2 H), 5.09-5.20 (m, 2 H), 5.83-6.02 (m, 2 H), 7.21-7.79 (m, 6 H), 12.14-12.44 (m, 2 H)；MS (APCI+) *m/z* 987.8 $(M+H)^+$。

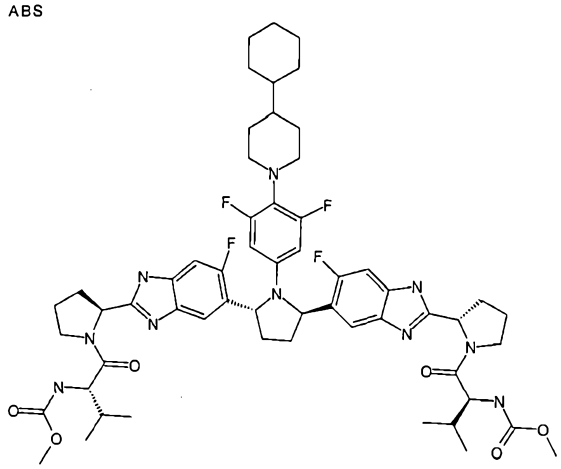


實例4.53

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(3-氮雜螺[5.5]十一碳-3-基)-3,5-二氟苯基]-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.64-0.94 (m, 12 H), 1.21-1.44 (m, 16 H), 1.68-2.25 (m, *J*=78.0 Hz, 12 H), 2.78 (s, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.80 (s, 4 H), 4.04 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 5.55 (dd, *J*=19.8, 4.2 Hz, 2 H), 5.79-5.99 (m, 2 H), 7.03 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J*=6.5 Hz, 1 H), 7.24-7.48 (m, 4 H), 12.12 (s, 1 H), 12.24 (s, 1 H)；MS (ESI) *m/z* 1055.4 $(M+H)^+$。

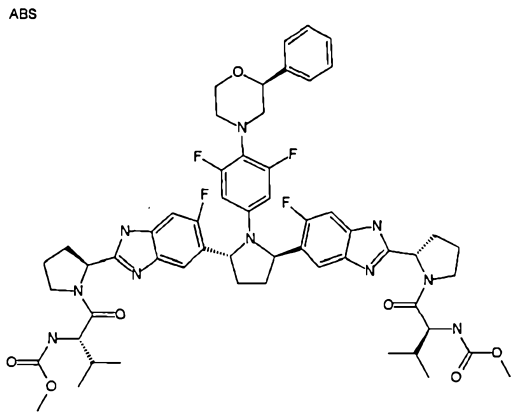
ABS



實例4.54

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-環己基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

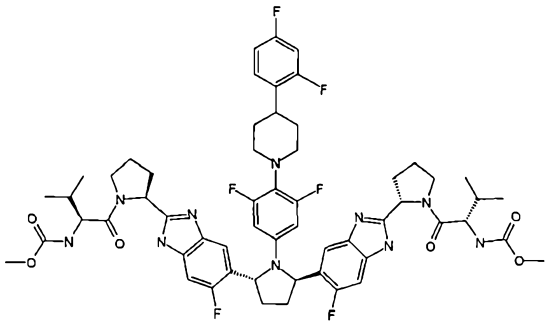
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.65-0.97 (m, 12 H), 0.98-1.33 (m, 10 H), 1.50-2.25 (m, 20 H), 2.72-2.91 (m, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.79 (s, 4 H), 4.04 (t, *J*=8.1 Hz, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 5.54 (dd, *J*=14.7, 6.7 Hz, 2 H), 5.79-5.97 (m, 2 H), 7.03 (d, *J*=6.7 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J*=6.9 Hz, 1 H), 7.24-7.46 (m, 4 H), 12.11 (s, 1 H), 12.23 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1069.5 $(M+H)^+$。



實例4.55

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[(2*S*)-2-苯基嗎啉-4-基]苯基}-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.60-0.95 (m, 12 H), 1.64-2.08 (m, 10 H), 2.09-2.25 (m, 4 H), 2.70-3.18 (m, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.64-3.86 (m, 4 H), 3.91 (d, *J*=11.4 Hz, 1 H), 4.03 (t, *J*=8.2 Hz, 2 H), 4.48 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 5.43-5.69 (m, 2 H), 5.80-6.03 (m, 2 H), 7.03 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=6.7 Hz, 1 H), 7.20-7.45 (m, 10 H), 12.10 (s, 1 H), 12.24 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1065.4 $(M+H)^+$。



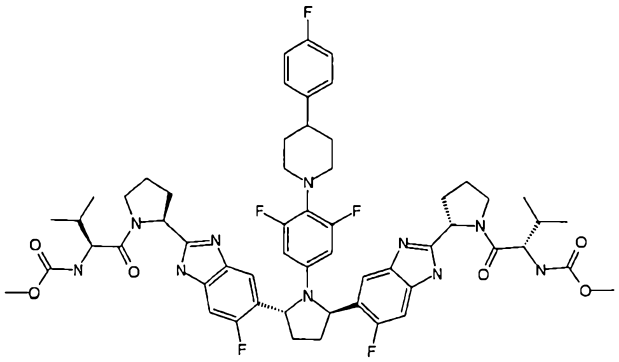
實例4.56

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基]-3,5-二氟苯基}-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并

咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.68-0.92 (m, 14 H), 1.58-2.08 (m, 11 H), 2.09-2.27 (m, 4 H), 2.71-3.14 (m, 6 H), 3.52 (s, 6 H), 3.68-3.89 (m, 4 H), 3.98-4.10 (m, 2 H), 5.05-5.17 (m, 2 H), 5.48-5.68 (m, 2 H), 5.83-5.99 (m, 2 H), 6.95-7.08 (m, 2 H), 7.09-7.21 (m, 2 H), 7.25-7.46 (m, 5 H), 12.06-12.39 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1099.3 $(M+H)^+$。

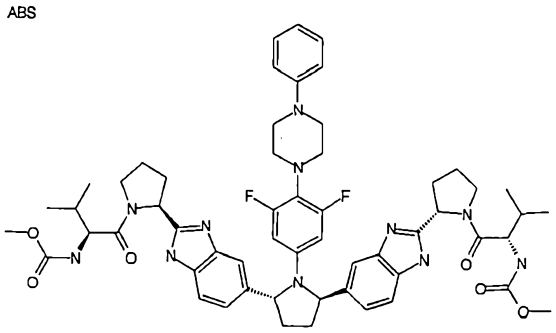
ABS



實例4.57

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]苯基}-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

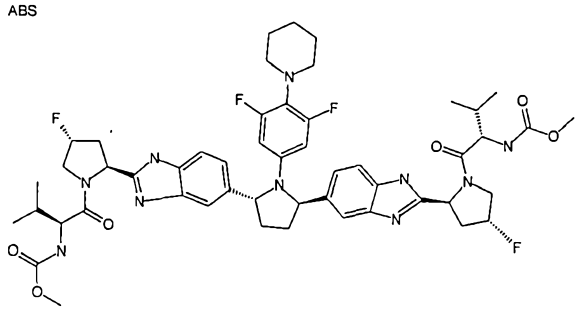
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.67-0.93 (m, 14 H), 1.53-2.09 (m, 11 H), 2.10-2.25 (m, 4 H), 2.83-3.15 (m, 6 H), 3.53 (s, 6 H), 3.69-3.88 (m, 4 H), 3.98-4.10 (m, 2 H), 5.05-5.17 (m, 2 H), 5.48-5.67 (m, 2 H), 5.83-5.99 (m, 2 H), 6.99-7.20 (m, 4 H), 7.22-7.47 (m, 6 H), 12.02-12.47 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1081.4 $(M+H)^+$。



實例4.58

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌嗪-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

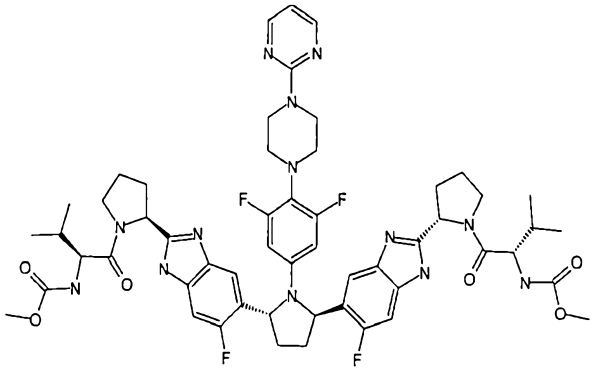
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.72-0.95 (m, 12 H) 1.69 (s, 1 H) 1.84-2.11 (m, 2 H) 2.20 (s, 4 H) 2.97 (s, 4 H) 3.09 (s, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.03 (q, J=7.05 Hz, 6 H) 5.15 (s, 2 H) 5.39 (s, 2 H) 5.95 (s, 2 H) 6.75 (s, 2 H) 6.90 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.08 (t, 2 H) 7.17 (t, J=7.92 Hz, 2 H) 7.30 (s, 2 H) 7.48 (s, 2 H) 7.66 (s, 2 H) 7.92 (s, 2 H) 12.09 (s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1028.4, (ESI-) *m/z* 1026.4 $(M-H)^-$。



實例4.59

{(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-4-氟吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.76 (m,16 H) 0.89 (m, 3 H) 1.45 (m, 5 H) 1.70 (m, 2 H) 1.85 (m, 1 H) 2.76 (d, 2 H) 3.17 (d, J=5.10 Hz, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.87-4.13 (m, 4 H) 4.31 (m, 1 H) 5.17 (d, 2 H) 5.36 (m, 3 H) 5.57 (s, 1 H) 5.89 (d, 2 H) 7.09 (m, 2 H) 7.18-7.25 (m, 1 H) 7.29 (m, 3 H) 7.48 (m, 3 H) 12.22 (s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 987.4, (ESI-) *m/z* 985.2 $(M-H)^-$。

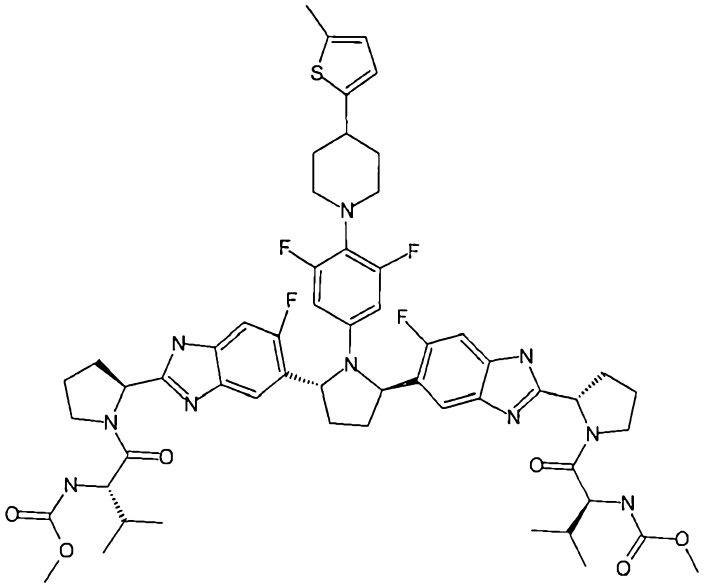


實例4.60

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]苯基}-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.67-0.93 (m, 12 H) 1.99 (m, 16 H) 2.18 (m, 4 H) 2.87 (m, 4 H) 3.53 (s, 6 H) 3.56 m, 2H) 3.74 (m, 10 H) 5.11 (m, 2 H) 5.53 (m, 2 H) 5.90 (m, 2 H) 6.60 (t, J=4.72 Hz, 1 H) 7.04 (m, 2 H) 7.32 (m, 4 H) 8.33 (d, J=4.77 Hz, 2 H) 12.14 (s, 1 H) 12.22 (s, 1H)；MS (ESI+) *m/z* 1066.4, (ESI-) *m/z* 1064.1 $(M-H)^-$。

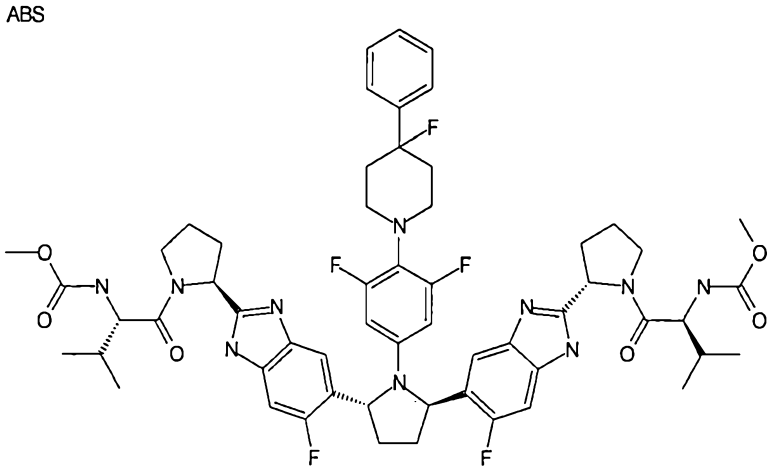
ABS



實例4.61

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(5-甲基-2-噻吩基)哌啶-1-基]苯基}-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

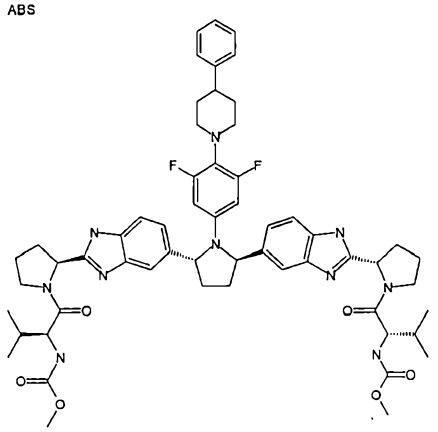
1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.71-0.98 (m, 12 H), 1.49-2.31 (m, 18 H), 2.42 (s, 3 H), 2.87-3.11 (m, *J*=14.1 Hz, 5 H), 3.59 (s, 6 H), 3.77-3.94 (m, *J*=9.1 Hz, 4 H), 4.05-4.17 (m, 2 H), 5.08-5.26 (m, 2 H), 5.53-5.74 (m, 2 H), 5.89-6.05 (m, 2 H), 6.64 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.04-7.14 (m, 1 H), 7.16-7.25 (m, 1 H), 7.31-7.53 (m, 4 H), 12.09-12.23 (m, 1 H), 12.26-12.41 (m, 1 H)；MS (ESI) m/z 1083.3 (M+H)。



實例4.62

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-氟-4-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.84-0.69 (m, 12H), 0.90-0.84 (m, 2H), 1.93-1.76 (m, 7H), 2.00 (dd, *J*=6.8, 14.5, 8H), 2.23-2.12 (m, 5H), 3.52 (s, 6H), 3.87-3.73 (m, 4H), 4.08-3.97 (m, 2H), 5.16-5.06 (m, 2H), 5.65-5.48 (m, 2H), 5.99-5.86 (m, 2H), 7.06 (d, *J*=6.7, 1H), 7.15 (d, *J*=6.9, 1H), 7.31 (d, *J*=7.0, 3H), 7.36 (d, *J*=7.7, 2H), 7.41 (t, *J*=7.6, 4H), 12.19 (d, *J*=44.3, 2H)。MS (ESI) *m/z* 1081 $(M+H)^+$。

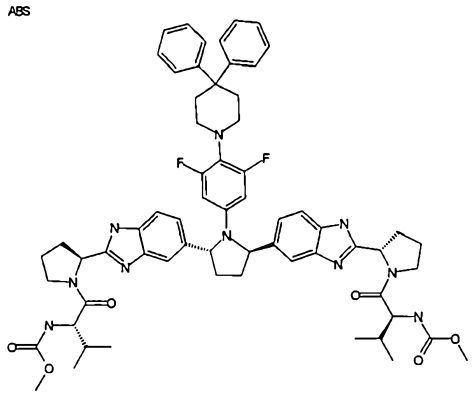


實例5.1

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯

基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

在於冰浴中冷卻之250 mL圓底燒瓶中添加(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)(2.57 mmol)、(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.945 g，5.40 mmol)及1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-1-醇水合物(0.984 g，6.43 mmol)於DMF(25 mL)中之溶液，得到橙色溶液。添加4-甲基嗎啉(2.83 mL，25.7 mmol)及N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(1.232 g，6.43 mmol)，且在環境溫度下攪拌混合物2小時且隨後稀釋於EtOAc中。用$NaHCO_3$飽和水溶液、H_2O及飽和NaCl洗滌EtOAc層。用3-巰基丙基二氧化矽處理有機層1小時，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮爲黃色泡沫狀物(2.74 g)。利用120 g二氧化矽濾筒(以2-5%甲醇之二氯甲烷溶液溶離)藉由急驟層析純化，得到1.7 g(61%)黃色粉末狀標題化合物。標題化合物可另外藉由自乙腈中再結晶而純化。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.73-0.91 (m, 12 H) 1.60-1.74 (m, 6 H) 1.86-2.04 (m, 6 H) 2.17-2.30 (m, 4 H) 2.52-2.53 (m, 4 H) 2.84-3.02 (m, 4 H) 3.52-3.56 (m, 6 H) 3.78-3.87 (m, 3 H) 4.00-4.12 (m, 2 H) 5.10-5.18 (m, 2 H) 5.32-5.42 (m, 2 H) 5.88-5.95 (m, 2 H) 7.05-7.33 (m, 11 H) 7.41 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 11.97-12.30 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1027 $(M+H)^+$。

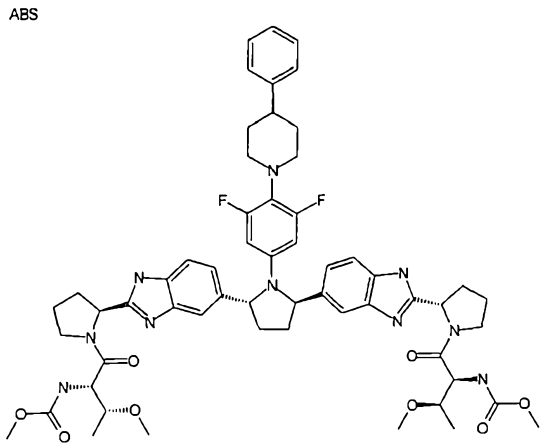


實例5.2

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4,4-二苯基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

在100 mL圓底燒瓶中添加(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-二苯基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)(0.385 g，0.488 mmol)、(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.180 g，1.025 mmol)及1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-1-醇水合物(0.187 g，1.220 mmol)於DMF(25 mL)中之溶液，得到橙色溶液。添加4-甲基嗎啉(0.537 mL，4.88 mmol)及N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(0.234 g，1.220 mmol)，且在環境溫度下攪拌混合物2小時且隨後用EtOAc稀釋。依序用飽和$NaHCO_3$、H_2O及飽和NaCl洗滌有機溶液。用3-巰基丙基二氧化矽處理有機層1小時，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮爲黃色泡沫狀物。利用24 g二氧化矽濾筒(以2-7%甲醇之CH_2Cl_2溶液溶離)藉由急驟層析純化，得到根據HPLC純度爲90%之物質。利用12 g二氧化矽濾筒(以2-5%甲醇之CH_2Cl_2溶液溶離)對所選溶離份進行第二次層析，得到奶白色固體狀標題化合物(100 mg，17%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.76-0.91 (m, 12 H) 1.68 (d, J=4.01 Hz, 2 H) 1.85-2.07 (m, 6 H) 2.19 (s, 4 H) 2.38 (s, 4 H)

2.86 (s, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.06 (t, J=8.35 Hz, 2 H) 5.10-5.17 (m, 2 H) 5.34 (d, J=7.16 Hz, 2 H) 5.85 (d, J=12.79 Hz, 2 H) 6.84-7.54 (m, 20 H) 12.06 (d, J=18.98 Hz, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1103 $(M+H)^+$。

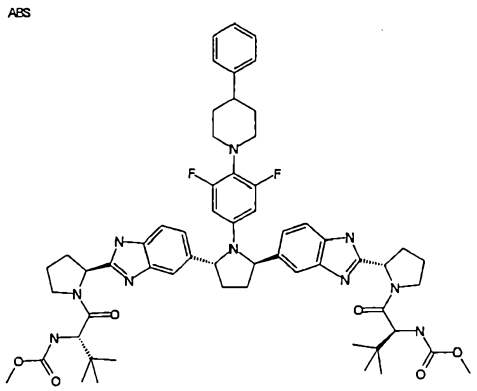


實例5.3

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-蘇胺醯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

在環境溫度下將(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)鹽酸鹽(0.12 g)溶解於二甲亞碸(2 mL)中且用二異丙基乙胺(0.195 mL，1.12 mmol)處理，接著用(2*S*,3*R*)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸(0.059 g，0.307 mmol)及HATU(0.112 g，0.293 mmol)處理。1小時後，用水稀釋溶液且萃取於二氯甲烷中，濃縮且藉由層析(以0-8%甲醇之二氯甲烷溶液溶離)純化，得到0.071 g黃色固體(48%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (dd, J=18.22, 6.18 Hz, 6 H) 1.63-1.72 (m, 6 H) 1.99-2.08 (m, 6 H) 2.15-2.26 (m, 6 H) 2.87-3.00 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.15 (s, 3 H) 3.17-3.20 (m, 1 H) 3.43-3.52 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H)

3.79-3.89 (m, 4 H) 4.25-4.30 (m, 2 H) 5.11-5.18 (m, 2 H) 5.35-5.42 (m, 2 H) 5.87-5.95 (m, 2 H) 7.09 (t, J=8.19 Hz, 2 H) 7.12-7.32 (m, 9 H) 7.41 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 12.03 (s, 1 H) 12.10 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1059.4 $(M+H)^+$。

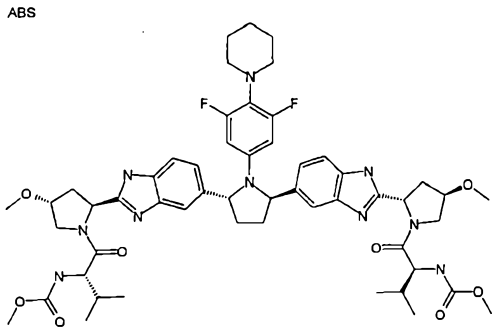


實例5.4

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

在環境溫度下將(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)鹽酸鹽(0.12 g)溶解於二甲亞碸(2 mL)中且用二異丙基乙胺(0.195 mL，1.12 mmol)處理，接著用(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸(0.058 g，0.307 mmol)及HATU(0.112 g，0.293 mmol)處理。1小時後，用水稀釋溶液且萃取於二氯甲烷中。濃縮有機相且藉由層析(以0-6%甲醇之二氯甲烷溶液溶離)純化，得到黃色固體狀標題化合物(0.065 g，44%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 (d, J=13.88 Hz, 18 H) 1.61-1.73 (m, 8 H) 1.95-2.08 (m, 4 H) 2.15-2.24 (m, 6 H) 2.86-3.02 (m, 4 H) 3.55 (s, 6 H) 3.78-3.85 (m, 4 H) 4.23 (dd, J=8.89, 4.66 Hz, 2 H) 5.13-5.22 (m, 2 H) 5.33-5.43 (m, 2 H) 5.92 (dd,

J=12.85, 2.98 Hz, 2 H) 7.05-7.18 (m, 4 H) 7.20-7.29 (m, 5 H) 7.33 (s, 1 H) 7.42 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 12.05 (d, J=1.63 Hz, 1 H) 12.09 (d, J=1.30 Hz, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1055.4 $(M+H)^+$。

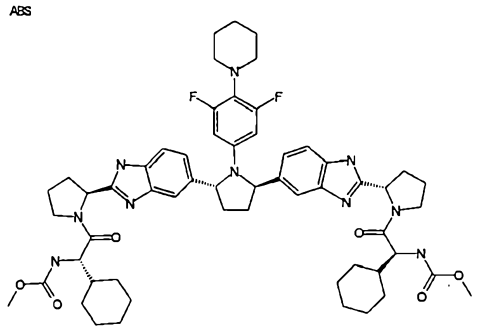


實例5.5

{(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*,4*R*)-4-甲氧基-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-4-甲氧基吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

在環境溫度下將(*S*,*R*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((2*S*,4*R*)-4-甲氧基吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)(0.20 g，0.287 mmol)溶解於二甲亞碸(3 mL)中且用二異丙基乙胺(0.400 mL，2.29 mmol)處理，接著用(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.111 g，0.631 mmol)及HATU(0.229 g，0.603 mmol)處理。2小時後，用水稀釋溶液且萃取於二氯甲烷中。濃縮有機層且藉由層析(以0-6%甲醇之二氯甲烷溶液溶離)純化，得到黃色固體狀標題化合物(0.163 g，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.71-0.84 (m, 12 H) 1.35-1.49 (m, 8 H) 1.69 (d, J=5.42 Hz, 2 H) 1.83-1.94 (m, 2 H) 2.22-2.32 (m, 4 H) 2.76 (s, 4 H) 3.29 (s, 6 H) 3.54 (s, 6 H) 3.87 (dd, J=11.11, 3.85 Hz, 2 H) 4.03 (q, J=7.05 Hz, 4 H) 4.21 (s, 2 H) 5.02-5.15 (m, 2 H) 5.36 (d, J=3.25 Hz, 2 H) 5.84-5.94 (m, 2 H) 7.04-7.11 (m, 2 H) 7.19 (s, 1 H) 7.27-7.34 (m, 3 H) 7.41 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.24

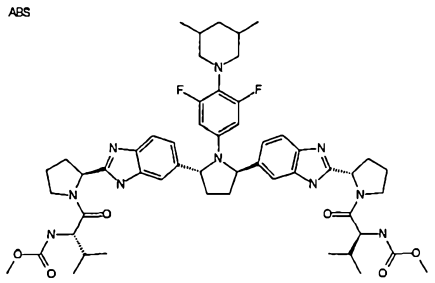
Hz, 1 H) 12.13 (s, 1 H) 12.19 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1011.6 $(M+H)^+$。



實例5.6

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{1*H*-苯并咪唑-5,2-二基(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-1-環己基-2-側氧基乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

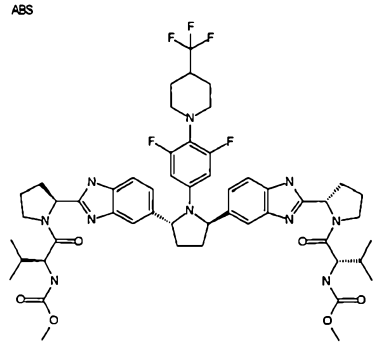
在環境溫度下將(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)(0.192 g，0.302 mmol)溶解於二甲亞碸(4 mL)中且用二異丙基乙胺(0.421 mL，2.41 mmol)處理，接著用(*S*)-2-環己基-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸(0.143 g，0.663 mmol)及HATU(0.241 g，0.633 mmol)處理。1小時後，用水稀釋溶液且萃取於二氯甲烷中。濃縮有機相，且藉由層析(以0-8%甲醇之二氯甲烷溶液溶離)純化殘餘物，得到黃色固體狀標題化合物(0.166 g，53%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80-1.12 (m, 8 H) 1.36-1.70 (m, 24 H) 1.98 (d, J=4.45 Hz, 4 H) 2.15-2.25 (m, 4 H) 2.75 (s, 4 H) 3.52 (s, 6 H) 3.81 (d, J=2.39 Hz, 4 H) 4.08 (q, J=8.57 Hz, 2 H) 5.14 (d, J=4.23 Hz, 2 H) 5.36 (d, J=3.58 Hz, 2 H) 5.82-5.93 (m, 2 H) 7.10 (dd, J=13.93, 8.30 Hz, 2 H) 7.15-7.28 (m, 4 H) 7.42 (d, J=7.37 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J=8.35, 1.84 Hz, 1 H) 12.00 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1031.4 $(M+H)^+$。



實例5.7

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

將二異丙基乙胺(3 mL，17.18 mmol)添加至(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)(1.045 g，1.572 mmol)、(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.6852 g，3.91 mmol)及HATU(1.4995 g，3.94 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之懸浮液中。在環境溫度下攪拌反應混合物30分鐘。用二氯甲烷稀釋反應物，用水(2×)、鹽水(1×)洗滌且濃縮。藉由急驟層析(2-5%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到標題化合物(0.7107 g，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.50 (q, J=11.9, 1H), 0.97-0.64 (m, 18H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.81-1.46 (m, 5H), 2.09-1.80 (m, 6H), 2.32-2.13 (m, 5H), 2.75 (dd, J=10.0, 40.2, 2H), 3.18-3.05 (m, 1H), 3.54 (s, 6H), 3.82 (s, 4H), 4.14-3.95 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.36 (d, J=7.2, 2H), 5.88 (d, J=12.8, 2H), 7.14-7.02 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.2, 1H), 7.49 (d, J=8.2, 1H), 12.37-11.98 (m, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 979 $(M+H)^+$。

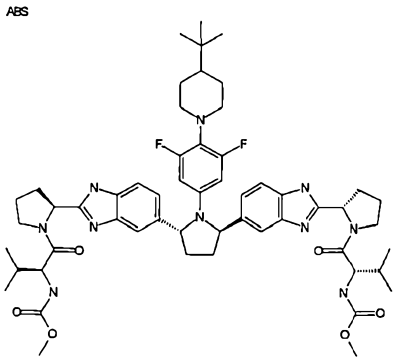


實例5.8

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]苯基}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

在氮氣下將(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)四鹽酸鹽(250 mg，0.294 mmol)及(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(113 mg，0.647 mmol)組合於無水DMF(3 mL)中。添加HOBT水合物(113 mg，0.735 mmol)及EDAC(144 mg，0.735 mmol)。將琥珀色溶液冷卻至0℃。添加4-甲基嗎啉(0.323 mL，2.94 mmol)，移除冷卻浴，且在20℃下攪拌反應混合物。2小時後，用EtOAc(50 mL)稀釋反應物且用水(3×25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。有機相經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮爲棕褐色固體(300 mg)。將粗物質之等分試樣(50 mg)溶解於2 mL乙腈及2 mL含0.1% TFA之H_2O中，且藉由RP-C18 HPLC(Waters Prep LC，具有Nova-Pak HR C18 6 μm 40×100 mm Prep Pak濾筒之40 mm模組)(以95:5含0.1% TFA之H_2O/乙腈至25:75含0.1% TFA之H_2O/乙腈之30分鐘梯度，隨後10分鐘以20 mL/min之速率達100%乙腈之梯度溶離)純化(10 mL溶離份)。用$NaHCO_3$飽和水溶液(2毫升/管)處理純溶離份，將各管渦旋以完全中和TFA，且將經中和溶液合併於250 mL圓底燒瓶中。藉由旋轉蒸發移除乙腈，且用

EtOAc(2×50 mL)萃取剩餘水相。經合併有機萃取物經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮，得到白色固體狀標題化合物(18 mg)。如上文藉由製備型HPLC以兩次50 mg注射對另外100 mg進行重複純化。如上文進行處理，得到另外的白色固體狀標題化合物(34 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.73-0.90 (m, 12 H), 1.23 (s, 1 H), 1.34-1.49 (m, 2 H), 1.63-1.76 (m, 4 H), 1.83-2.04 (m, 6 H), 2.11-2.25 (m, 4 H), 2.84 (m, 4 H), 3.52 (s, 6 H), 3.81 (br s, 4 H), 4.00-4.09 (m, 2 H), 5.08-5.18 (m, 2 H), 5.28-5.42 (m, 2 H), 5.89 (d, *J*=12.79 Hz, 2 H), 7.06 (t, *J*=7.26 Hz, 2 H), 7.16-7.32 (m, 4 H), 7.39 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 12.06 (兩個s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1019 $(M+H)^+$。



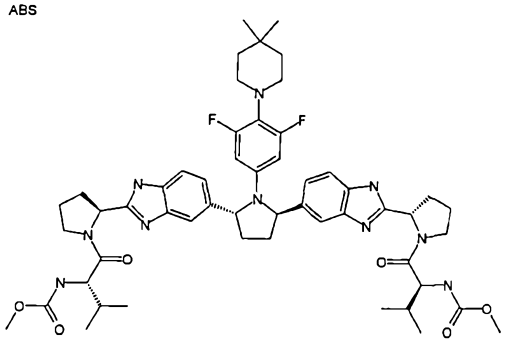
實例5.9

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-第三丁基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

在氮氣下將(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-第三丁基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)四鹽酸鹽(250 mg，0.298 mmol)及(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(115 mg，0.656 mmol)組合於無水DMF(3 mL)中。添加HOBT水合物(114

mg，0.745 mmol)及EDAC(146 mg，0.745 mmol)，隨後將琥珀色溶液冷卻至0℃。添加4-甲基嗎啉(0.328 mL，2.98 mmol)，移除冷卻浴，且在20℃下攪拌反應混合物。18小時後，用EtOAc(50 mL)稀釋反應混合物，用水(3×25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。有機相經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮爲黃色固體。藉由SiO_2急驟層析(Alltech Extract-Clean™管柱，10 g床)(以3% CH_3OH/CH_2Cl_2溶離)進行預純化，得到黃色固體(119 mg)。將殘餘物之等分試樣(50 mg)溶解於2 mL乙腈及2 mL含0.1% TFA之H_2O中，且藉由RP-C18 HPLC(Waters Prep LC，具有Nova-Pak HR C18 6 μm 40×100 mm Prep Pak濾筒之40 mm模組)(以95:5含0.1% TFA之H_2O/乙腈至25:75含0.1% TFA之H_2O/乙腈之30分鐘梯度，隨後10分鐘以20 mL/min之速率達100%乙腈之梯度溶離)純化(10 mL溶離份)。用$NaHCO_3$飽和水溶液(2毫升/管)處理純溶離份，將各管渦旋以完全中和TFA，且將溶液合併於250 mL圓底燒瓶中。如上文所述藉由製備型HPLC純化剩餘69 mg物質。如上文用$NaHCO_3$飽和水溶液處理含純產物之溶離份且合併於同一250 mL圓底燒瓶中。藉由旋轉蒸發移除乙腈，用EtOAc(2×50 mL)萃取剩餘水相。經合併有機萃取物經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮，得到白色固體狀標題化合物(56 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.68-0.93 (m, 22 H), 1.09-1.25 (m, 2 H), 1.53 (d, *J*=11.93 Hz, 2 H), 1.63-1.75 (m, 2 H), 1.80-2.08 (m, 7 H), 2.12-2.27 (m, 4 H), 2.71-2.91 (m, 5 H), 3.54 (s, 6 H), 3.82 (br s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.35 Hz, 2 H), 5.09-5.19 (m, 2 H), 5.30-5.44 (m, 2 H), 5.89 (d, *J*=12.69 Hz, 2 H), 7.02-7.11 (m, 2 H), 7.17-7.32 (m, 4 H), 7.40 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 12.07 (兩個s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1007 $(M+H)^+$。

ABS

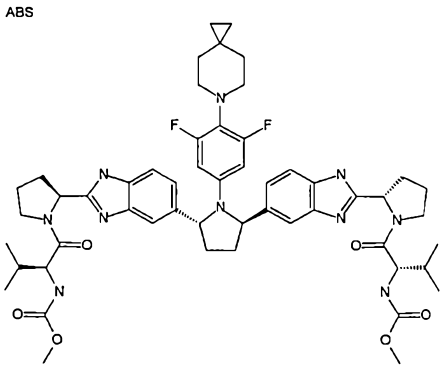


實例5.10

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

在氮氣下將(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)五鹽酸鹽(250 mg，0.295 mmol)及(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(109 mg，0.620 mmol)組合於無水DMF(3 mL)中。添加HOBT水合物(104 mg，0.679 mmol)及EDAC(133 mg，0.679 mmol)，隨後將琥珀色溶液冷卻至0℃。添加4-甲基嗎啉(0.325 mL，2.95 mmol)，移除冷卻浴，且在20℃下攪拌反應混合物。2小時後，用EtOAc(50 mL)稀釋反應混合物，且用水(3×25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。有機相經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮爲棕褐色固體。藉由SiO_2急驟層析(3.8 cm×15 cm)(以3%至4% CH_3OH/CH_2Cl_2之階段梯度溶離)純化，得到固體狀標題化合物(115 mg)。將等分試樣(50 mg)溶解於1.5 mL乙腈及1.5 mL含0.1% TFA之H_2O中，且藉由RP-C18 HPLC(Waters Prep LC，具有Nova-Pak HR C18 6 μm 40×100 mm Prep Pak濾筒之40 mm模組)(以95:5含0.1% TFA之H_2O/乙腈至25:75含0.1% TFA之H_2O/乙腈之30分鐘梯度，隨後10分鐘以20 mL/min之速率達100%乙腈之梯度溶離)純化(10 mL溶離份)。用$NaHCO_3$飽和水溶液(2毫升/管)處理純溶離

份，將各管渦旋以完全中和TFA，且將溶液合併於250 mL圓底燒瓶中。藉由在真空中濃縮移除乙腈。用EtOAc(2×50 mL)萃取剩餘水相。經合併有機萃取物經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮，得到白色固體狀標題化合物(33 mg)。如上文所述藉由RP-C18製備型HPLC純化剩餘65 mg不純產物(來自矽膠管柱)，獲得另外的白色固體狀標題化合物(33 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.75-0.91 (m, 12 H), 0.87 (s, 6 H), 1.21-1.35 (m, 4 H), 1.63-1.77 (m, 2 H), 1.81-2.09 (m, 6 H), 2.11-2.29 (m, 4 H), 2.49-2.59 (m, 2 H), 2.76 (s, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.82 (br s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 5.09-5.22 (m, 2 H), 5.30-5.44 (m, 2 H), 5.89 (d, *J*=12.79 Hz, 2 H), 7.03-7.11 (m, 2 H), 7.17-7.32 (m, 4 H), 7.41 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.02 Hz, 1 H), 12.07 (兩個s, 2 H)；(ESI+) *m/z* 979 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 977 $(M-H)^-$。

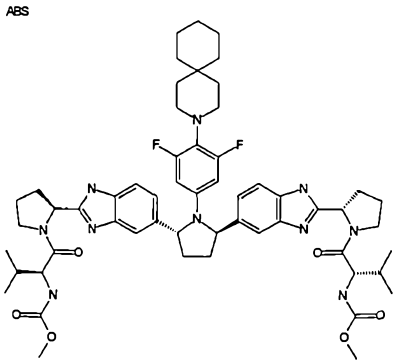


實例5.11

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3,5-二氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

在氮氣下將(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)四

鹽酸鹽(250 mg，0.309 mmol)及(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(119 mg，0.680 mmol)組合於無水DMF(3 mL)中。添加HOBT水合物(118 mg，0.773 mmol)及EDAC(151 mg，0.773 mmol)，隨後將琥珀色溶液冷卻至0℃。添加4-甲基嗎啉(0.340 mL，3.09 mmol)，移除冷卻浴，且在20℃下攪拌反應混合物。16.5小時後，用EtOAc(50 mL)稀釋反應混合物，且用水(3×25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。有機相經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮爲黃色固體。藉由SiO_2急驟層析(Alltech Extract-Clean™管柱，10 g床)(以3% CH_3OH/CH_2Cl_2溶離)進行預純化，得到米色固體(172 mg)。將等分試樣(50 mg)溶解於1.5 mL乙腈及1.5 mL含0.1% TFA之H_2O中，且藉由RP-C18 HPLC(Waters Prep LC，具有Nova-Pak HR C18 6 μm 40×100 mm Prep Pak濾筒之40 mm模組)(以95:5含0.1% TFA之H_2O/乙腈至25:75含0.1% TFA之H_2O/乙腈之30分鐘梯度，隨後10分鐘以20 mL/min之速率達100%乙腈之梯度溶離)純化(10 mL溶離份)。用$NaHCO_3$飽和水溶液(2毫升/管)處理純溶離份，將各管渦旋以完全中和TFA，且將溶液合併於250 mL圓底燒瓶中。如上文所述藉由製備型HPLC純化另外兩個50 mg批料，且如上文用$NaHCO_3$飽和水溶液處理含純產物之溶離份且合併於同一250 mL圓底燒瓶中。藉由在真空中濃縮移除乙腈，且用EtOAc(2×50 mL)萃取剩餘水相。經合併有機相經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮，得到白色固體狀標題化合物(42 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.22 (s, 4 H), 0.72-0.93 (m, 12 H), 1.21-1.36 (m, 5 H), 1.61-1.78 (m, 2 H), 1.83-2.08 (m, 7 H), 2.13-2.27 (m, 4 H), 2.81 (br s, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.82 (br s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.40 Hz, 2 H), 5.10-5.19 (m, 2 H), 5.29-5.45 (m, 2 H), 5.90 (d, *J*=12.79 Hz, 2 H), 7.02-7.32 (m, 6 H), 7.41 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 12.07 (兩個s, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 977 $(M+H)^+$。

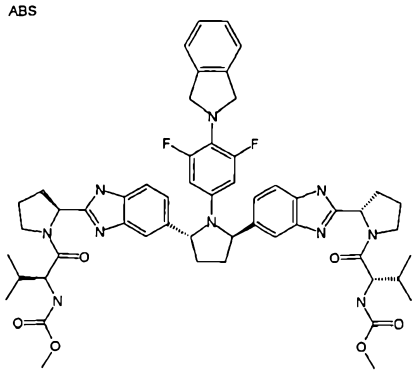


實例5.12

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(3-氮雜螺[5.5]十一碳-3-基)-3,5-二氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

在氮氣下將(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)四鹽酸鹽(250 mg，0.294 mmol)及(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(113 mg，0.646 mmol)組合於無水DMF(3 mL)中。添加HOBT水合物(113 mg，0.735 mmol)及EDAC(144 mg，0.735 mmol)，隨後將混合物冷卻至0℃。添加4-甲基嗎啉(0.323 mL，2.94 mmol)，移除冷卻浴，且在20℃下攪拌反應混合物18小時。用EtOAc(50 mL)稀釋反應混合物且用水(3×25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。有機相經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮爲米色泡沫狀物。藉由SiO_2急驟層析(3.8 cm×15 cm)(以4% CH_3OH/CH_2Cl_2溶離)純化粗物質，得到白色固體狀標題化合物(82 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.72-0.93 (m, 12 H), 1.22-1.41 (m, 15 H), 1.63-1.74 (m, 2 H), 1.80-2.07 (m, 7 H), 2.12-2.27 (m, 4 H), 2.75 (s, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.40 Hz, 2 H), 5.14 (d, *J*=1.19 Hz, 2 H), 5.27-5.42 (m, 2 H), 5.88 (d, *J*=12.69 Hz, 2 H), 7.03-7.11 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.29 (d, *J*=5.96 Hz,

3 H), 7.40 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 12.07 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1019 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 1017 $(M-H)^-$。

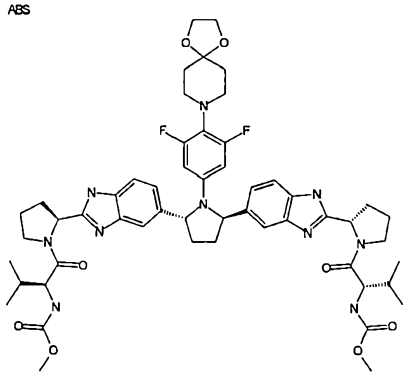


實例5.13

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-3,5-二氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

在氮氣下將(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(異吲哚啉-2-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑)四鹽酸鹽(250 mg，0.306 mmol)及(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(118 mg，0.673 mmol)組合於無水DMF(3 mL)中。添加HOBT水合物(117 mg，0.765 mmol)及EDAC(150 mg，0.765 mmol)，隨後將琥珀色溶液冷卻至0℃。添加4-甲基嗎啉(0.337 mL，3.06 mmol)，移除冷卻浴，且在20℃下攪拌反應混合物16小時。用EtOAc(50 mL)稀釋反應混合物且用水(3×25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌此混合物。有機相經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮爲淺綠-黃色固體。藉由SiO_2急驟層析(3.8 cm×15 cm)(以4% CH_3OH/CH_2Cl_2溶離)純化固體，得到灰白色固體(104 mg)。將等分試樣(52 mg)溶解於乙腈(2 mL)及含0.1% TFA之H_2O(2 mL)中，且藉由RP-C18 HPLC(Waters Prep LC，具有Nova-Pak HR C18 6 μm 40×100 mm Prep Pak濾筒之40 mm模組)(以95:5含0.1%

TFA之H_2O/乙腈至25:75含0.1% TFA之H_2O/乙腈之30分鐘梯度，隨後10分鐘以20 mL/min之速率達100%乙腈之梯度溶離)純化(10 mL溶離份)。用$NaHCO_3$飽和水溶液(2毫升/管)處理純溶離份，將各管渦旋以完全中和TFA，且將溶液合併於500 mL圓底燒瓶中。如上文所述藉由製備型HPLC純化剩餘52 mg物質且如上文所述用$NaHCO_3$飽和水溶液處理含純產物之溶離份。將含產物之溶離份合併於同一500 mL圓底燒瓶中。藉由旋轉蒸發移除乙腈。用EtOAc(2×50 mL)萃取剩餘水相。經合併有機相經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮，得到白色固體狀標題化合物(88 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.75-0.92 (m, 12 H), 1.61-2.08 (m, 8 H), 2.11-2.26 (m, 3 H), 2.57 (s, 2 H), 3.54 (s, 6 H), 3.83 (s, 4 H), 4.07 (t, *J*=8.29 Hz, 2 H), 4.26-4.43 (m, 4 H), 5.10-5.23 (m, 2 H), 5.33-5.50 (m, 2 H), 5.99 (d, *J*=12.79 Hz, 2 H), 7.09 (t, *J*=6.83 Hz, 2 H), 7.20 (s, 4 H), 7.22-7.37 (m, 4 H), 7.42 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 12.09 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 985 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 983 $(M-H)^-$。



實例5.14

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-3,5-二氟苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

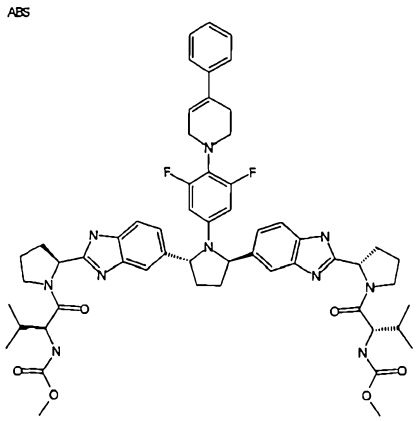
A部分

化合物8-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷可遵循通用程序8.1及通用程序9D(PtO_2)之方法轉化，以獲得(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯。

B部分

在經烘乾之10 mL圓底燒瓶中，在氮氣下將(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯(200 mg，0.191 mmol)溶解於無水甲苯(2 mL)中。添加冰醋酸(0.110 mL，1.914 mmol)，且在油浴中在60℃下攪拌溶液。1.5小時後，將反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc(50 mL)稀釋，且用$NaHCO_3$飽和水溶液(25 mL)洗滌。有機相經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮，得到棕褐色固體狀粗標題化合物(185 mg)。將不純物質之等分試樣(93 mg)溶解於乙腈(2 mL)及含0.1% TFA之H_2O(2 mL)中，且藉由RP-C18 HPLC(Waters Prep LC，具有Nova-Pak HR C18 6 μm 40×100 mm Prep Pak濾筒之40 mm模組)(以95:5含0.1% TFA之H_2O/乙腈至25:75含0.1% TFA之H_2O/乙腈之30分鐘梯度，隨後10分鐘以20 mL/min之速率達100%乙腈之梯度溶離)純化。立即用$NaHCO_3$飽和水溶液(2毫升/管)處理純溶離份，將各管渦旋以完全中和TFA，且將溶液合併於500 mL圓底燒瓶中。如上文所述藉由製備型HPLC純化剩餘92 mg且如上文所述用$NaHCO_3$飽和水溶液處理含純產物之溶離份。將其他溶離份合併於同一500 mL圓底燒瓶中。藉由旋轉蒸發移除乙

腈，且用EtOAc(2×50 mL)萃取剩餘水相。經合併有機萃取物經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮，得到白色固體狀標題化合物(103 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.73-0.94 (m, 12 H), 1.51-1.61 (m, 4 H), 1.63-1.75 (m, 2 H), 1.83-2.10 (m, 8 H), 2.13-2.29 (m, 4 H), 2.86 (s, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.83 (s, 8 H), 4.06 (t, *J*=8.51 Hz, 2 H), 5.09-5.21 (m, 2 H), 5.30-5.42 (m, 2 H), 5.90 (d, *J*=12.69 Hz, 2 H), 7.01-7.12 (m, 2 H), 7.17-7.32 (m, 4 H), 7.40 (s, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 11.71-12.53 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1009 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 1007 $(M-H)^-$。



實例5.15

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

A部分

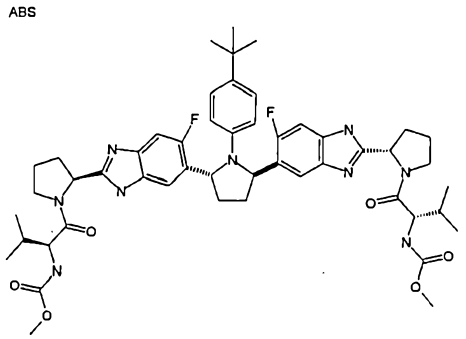
化合物1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(4-氯-3-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶可遵循通用程序8.1及通用程序9E之方法轉化，以獲得(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)雙(吡咯啶-2,1-二基))雙

(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯。

B部分

在經烘乾之5 mL圓底燒瓶中，在氮氣下將(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(2-胺基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-側氧基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯(75 mg，0.071 mmol)溶解於無水甲苯(1 mL)中。添加冰醋酸(0.041 mL，0.707 mmol)，且在油浴中在60℃下攪拌溶液。1.5小時後，將黃色反應混合物冷卻至室溫，以EtOAc(50 mL)稀釋，且用$NaHCO_3$飽和水溶液(25 mL)洗滌。有機相經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮爲黃色固體(約80 mg)。將殘餘物溶解於2 mL乙腈及2 mL含0.1% TFA之H_2O中，且藉由RP-C18 HPLC(Waters Prep LC，具有Nova-Pak HR C18 6 μm 40×100 mm Prep Pak濾筒之40 mm模組)(以95:5含0.1% TFA之H_2O/乙腈至25:75含0.1% TFA之H_2O/乙腈之30分鐘梯度，隨後10分鐘以20 mL/min之速率達100%乙腈之梯度溶離)純化(10 mL溶離份)。用$NaHCO_3$飽和水溶液(2毫升/管)處理純溶離份，將各管渦旋以完全中和TFA，且將溶液合併於250 mL圓底燒瓶中。藉由旋轉蒸發移除乙腈，且用EtOAc(2×50 mL)萃取剩餘水相。有機相經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮，得到灰白色固體狀產物(34 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.76-0.94 (m, 12 H), 1.70 (d, *J*=4.55 Hz, 2 H), 1.83-2.10 (m, 6 H), 2.11-2.26 (m, 3 H), 2.44 (s, 1 H), 2.56 (s, 4 H), 3.09 (s, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 3.54 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.07 (t, *J*=8.35 Hz, 2 H), 5.09-5.22 (m, 2 H), 5.30-5.46 (m, 2 H), 5.95 (d, *J*=12.90 Hz, 2 H), 6.09 (s, 1 H), 7.04-7.17 (m, 2 H), 7.19-7.25 (m, 2 H), 7.26-7.34 (m, 5 H), 7.36-7.45 (m, 3 H), 7.50 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H), 11.71-12.63 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1025 $(M+H)^+$, (ESI-)

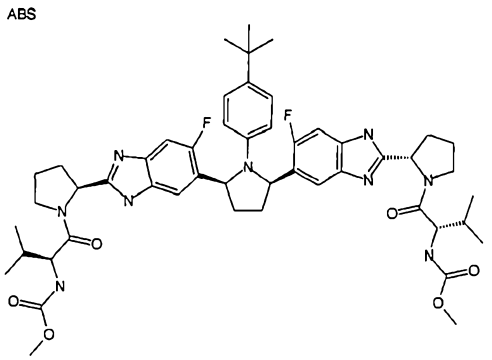
m/z 1023 $(M-H)^-$。



實例6.1

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)-5-{5-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

向6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{5-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}中添加DMF(1.0 mL)，接著添加*N*-甲基嗎啉(0.045 mL，0.41 mmol)、(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(15 mg，0.09 mmol)、EDC(20 mg，0.1 mmol)及HOBT(16 mg，0.1 mmol)。在室溫下攪拌溶液18小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用H_2O及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC層析(5-100% CH_3CN/0.1%TFA-H_2O)純化產物；用$NaHCO_3$水溶液中和所需溶離份，用EtOAc萃取，乾燥，過濾且蒸發溶劑，得到標題化合物(6.7 mg，7.2 μmol，18%)：^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.48 (m, 1H) 10.25 (m, 1H) 7.39 (m, 1H) 7.14 (m, 1H) 6.98 (m, 3H) 6.29 (m, 1H) 5.54 (br s, 1H) 5.34 (br s, 4H) 4.31 (m, 1H) 3.82 (m, 2H) 3.70 (s, 6H) 3.51-3.65 (m, 2H) 3.03 (br s, 2H) 2.51 (br s, 2H) 2.23-2.40 (m, 2H) 2.14 (m, 4H) 1.95 (m, 4H) 1.27 (m, 2H) 1.09-1.23 (m, 9H) 1.07 (m, 3H) 0.87 (m, 9H) 0.67-0.79 (m, 2H)；MS (ESI) *m/z* 924 $(M+H)^+$。



實例6.2

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*S*)-1-(4-第三丁基苯基)-5-{5-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

根據實例6.1之HPLC純化，亦獲得順式異構體(6.4 mg，6.9 μmol，17%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.62 (s, 1H) 11.37 (s, 1H) 7.45-7.55 (m, 3H) 7.36 (d, 1H) 7.04 (d, 2H) 6.92 (d, 1H) 6.77 (d, 1H) 6.41 (d, 2H) 5.36-5.40 (m, 2H) 5.33 (m, 1H) 5.07 (t, 1H) 3.98-4.07 (m, 1H) 3.93 (m, 1H) 3.74-3.86 (m, 2H) 3.72 (m, 1H) 3.59 (m, 2H) 2.80 (m, 1H) 2.50 (s, 6H) 2.32 (s, 4H) 1.86-2.27 (m, 7H) 1.78 (m, 1H) 1.17 (s, 9H) 0.86-1.01 (m, 9H)；MS (ESI) *m/z* 924 $(M+H)^+$。

可一般遵循實例6.1之方法自適當的所列中間物胺製備下列實例化合物6.3-6.11：

中間物胺：

6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{7-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{7-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{7-氯-2-[(2*S*)-吡

咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{7-氯-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{7-甲基-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

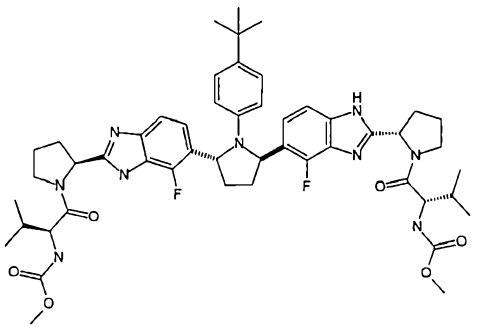
6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-第三丁基苯基)吡咯啶-2,5-二基]雙{7-甲基-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3-氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{5-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；

6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{5-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)；及

6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{5-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(ACD Name第12版)。

ABS

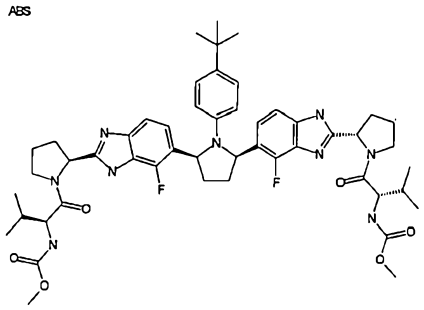


實例6.3

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)-5-{7-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-4-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.41-10.64 (m, 2H) 6.84-7.06 (m, 6H) 6.25-6.36 (m, 2H) 5.55-5.68 (m, 1H) 5.25-5.46 (m, 4H) 4.27-

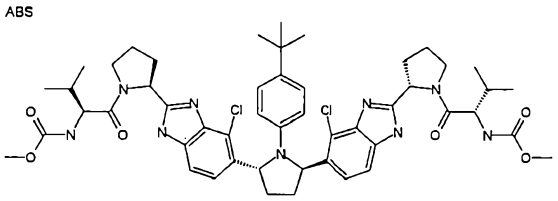
4.40 (m, 1H) 3.79-3.92 (m, 2H) 3.71 (s, 6H) 3.56-3.67 (m, 2H) 3.03-3.27 (m, 2H) 1.83-2.66 (m, 10H) 1.14 (s, 9H) 0.77-1.31 (m, 14H)；MS (ESI) *m/z* 924 $(M+H)^+$。



實例6.4

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*S*)-1-(4-第三丁基苯基)-5-{7-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-4-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

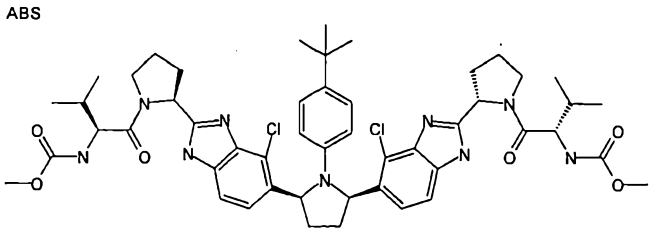
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.54-10.71 (m, 2H) 7.54-7.68 (m, 2H) 7.00-7.21 (m, 4H) 6.43-6.54 (m, 2H) 5.27-5.50 (m, 4H) 5.20 (br s, 2H) 4.29-4.42 (m, 1H) 3.80-3.94 (m, 2H) 3.71 (s, 6H) 3.59-3.69 (m, 2H) 3.04-3.29 (m, 2H) 1.86-2.66 (m, 10H) 1.18 (s, 9H) 0.79-1.33 (m, 14H)；MS (ESI) *m/z* 924 $(M+H)^+$。



實例6.5

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)-5-{4-氯-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-4-氯-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

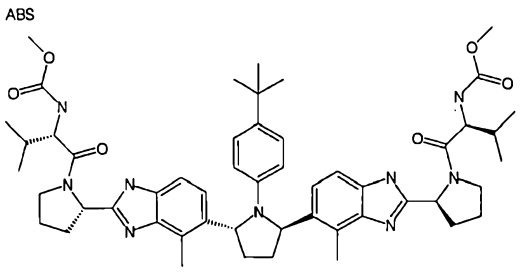
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.70 (s, 0H), 12.39 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.32 (dd, J=26.1, 8.1, 3H), 6.91 (d, J=37.0, 4H), 6.08 (d, J=7.9, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.10 (d, J=5.2, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (d, J=14.1, 6H), 3.17 (d, J=5.2, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.00 (s, 4H), 1.77 (s, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.18-1.01 (m, 9H), 1.01-0.72 (m, 11H)；MS (APCI+) *m/z* 958.76 $(M+H)^+$。



實例6.6

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*S*)-1-(4-第三丁基苯基)-5-{4-氯-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-4-氯-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

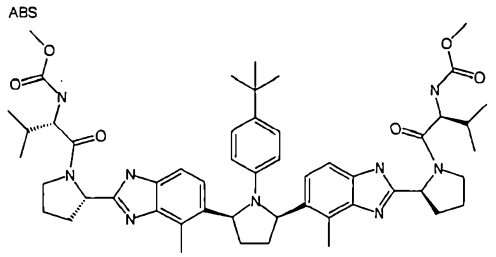
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.06 (d, J=3.3, 1H), 7.68 (d, J=8.6, 2H), 7.48 (t, J=12.5, 2H), 7.31 (d, J=8.2, 2H), 7.00 (d, J=8.1, 2H), 6.20 (d, J=8.7, 2H), 5.16 (d, J=32.0, 4H), 4.66 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (d, J=8.1, 6H), 2.30-2.09 (m, 5H), 2.02 (s, 7H), 1.80 (s, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.09 (s, 9H), 1.00-0.78 (m, 12H)；MS(APCI+) *m/z* 958.64 $(M+H)^+$。



實例6.7

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-第三丁基苯基)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-4-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-4-甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

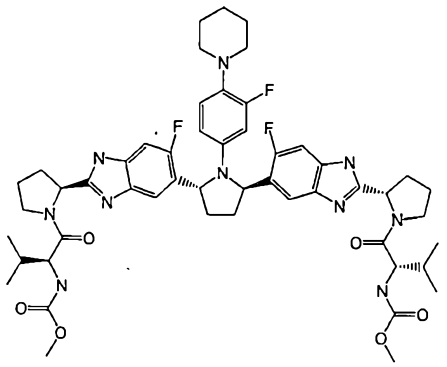
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.78-1.05 (m, 14 H), 1.06 (s, 9 H), 1.86-2.06 (m, 8 H), 2.09-2.31 (m, 4 H), 2.58-2.72 (m, 6 H), 3.54 (s, 6 H), 3.79-3.93 (m, 4 H), 4.02-4.17 (m, 2 H), 5.11-5.23 (m, 2 H), 5.42-5.51 (m, 2 H), 6.02-6.12 (m, 2 H), 6.71-6.83 (m, 2 H), 6.83-6.96 (m, 2 H), 7.04-7.19 (m, 2 H), 7.24-7.35 (m, 2 H), 11.84-12.26 (m, 2 H)。



實例6.8

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*S*)-1-(4-第三丁基苯基)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-4-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-4-甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

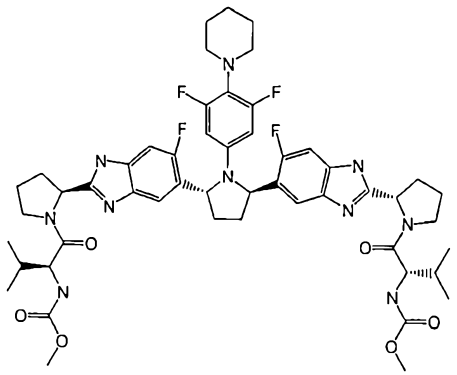
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.79-1.06 (m, 12 H), 1.23 (s, 9 H), 1.87-2.31 (m, *J*=30.69 Hz, 12 H), 2.58-2.65 (m, *J*=3.25 Hz, 6 H), 3.55 (s, 6 H), 3.81-3.96 (m, 4 H), 4.01-4.19 (m, 2 H), 4.92 (s, 2 H), 5.12-5.26 (m, 2 H), 6.14-6.26 (m, 2 H), 6.86-7.02 (m, 2 H), 7.22-7.39 (m, 4 H), 7.57-7.79 (m, 2 H), 11.90-12.32 (m, 2 H)；MS (ESI) *m/z*=916.4 $(M+H)^+$。



實例6.9

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-氟-5-{(2*R*,5*R*)-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}-1-[3-氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.21-10.67 (m, 2H) 6.55-7.99 (m, 6H) 5.95-6.14 (m, 1H) 5.19-5.56 (m, 6H) 4.25-4.39 (m, 1H) 3.77-3.92 (m, 2H) 3.70 (s, 6H) 3.42-3.76 (m, 3H) 2.95-3.17 (m, 2H) 2.64-2.95 (m, 2H) 2.43-2.64 (m, 1H) 1.78-2.42 (m, 11H) 0.62-1.78 (m, 18H)；MS (ESI) *m/z* 969 $(M+H)^+$。

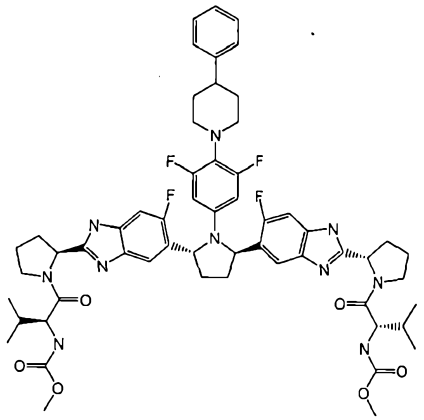


實例6.10

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

向6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}

雙{5-氟-2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑}(64 mg，0.095 mmol)於DMF(2378 μL)中之溶液中添加(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(35.0 mg，0.200 mmol)、EDC(45.6 mg，0.238 mmol)、HOBT(36.4 mg，0.238 mmol)及*N*-甲基嗎啉(105 μL，0.951 mmol)，且在環境溫度下攪拌所得溶液隔夜。用EtOAc稀釋反應溶液，用H_2O及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。將粗物質溶解於1:1 CH_3CN:0.1% TFA/H_2O中且藉由HPLC(C18，0-100% CH_3CN/0.1% TFA/H_2O)純化。將含產物之溶離份合併，用飽和碳酸氫鈉溶液製成鹼性，且用EtOAc萃取。將有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到標題化合物(43.3 mg，0.044 mmol，46.1%產率)。亦可根據上文所述之通用程序12C製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.25-10.70 (m, 2H) 6.83-7.53 (m, 4H) 5.70-5.91 (m, 2H) 5.20-5.52 (m, 4H) 4.21-4.42 (m, 2H) 3.70 (s, 6H) 3.53-3.94 (m, 6H) 1.75-3.17 (m, 16H) 0.63-1.74 (m, 18H)；MS (ESI) *m/z* 987 $(M+H)^+$。

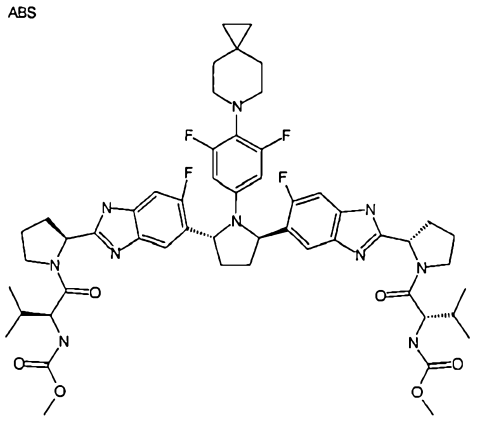


實例6.11

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.54 (br s, 2H) 7.09-7.33 (m,

9H) 5.77-5.92 (m, 2H) 5.23-5.52 (m, 4H) 4.24-4.39 (m, 2H) 3.79-3.91 (m, 2H) 3.70 (s, 6H) 3.55-3.67 (m, 2H) 2.92-3.21 (m, 5H) 1.73-2.65 (m, 10H) 0.97-1.74 (m, 8H) 0.76-0.96 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 1063 $(M+H)^+$。

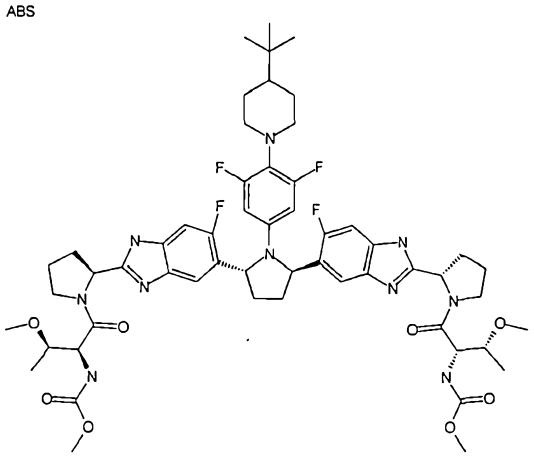


實例6.12

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3,5-二氟苯基]-5-{6-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

在經烘乾之5 mL梨形燒瓶中，在氮氣下將(S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(56.6 mg，0.323 mmol)溶解於無水CH_2Cl_2(1 mL)中，添加EDAC(63.2 mg，0.323 mmol)且在20℃下攪拌20分鐘。在氮氣下經由氣密注射器將所得溶液添加至(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)鹽酸鹽(91 mg)及二異丙基乙胺(0.188 mL，1.077 mmol)於無水CH_2Cl_2(2 mL)中之溶液中，添加HOBt水合物(49.5 mg，0.323 mmol)且在20℃下攪拌1小時。用CH_2Cl_2(50 mL)稀釋反應物，用水(25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮爲深黃色泡沫狀物(約140 mg)。將70 mg不純物質溶解於2 mL乙腈及2 mL含0.1% TFA之H_2O中，且藉由RP-C_{18} HPLC(Waters Prep LC，具有

Nova Pak HR C18 6 μm 40×100 mm Prep Pak濾筒之40 mm模組)(以95:5含0.1% TFA之H_2O/乙腈至25:75含0.1% TFA之H_2O/乙腈之30分鐘梯度，隨後10分鐘以20 mL/min之速率達100%乙腈之梯度溶離)純化。用$NaHCO_3$飽和水溶液(2毫升/管)處理純溶離份，將各管渦旋以完全中和TFA，且將溶液合併於500 mL圓底燒瓶中。如上文藉由製備型HPLC純化剩餘70 mg且如上文用$NaHCO_3$飽和水溶液處理含純產物之溶離份且合併於同一500 mL圓底燒瓶中。藉由旋轉蒸發移除乙腈，用EtOAc(2×50 mL)萃取剩餘水相，經合併有機萃取物經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮，得到白色固體狀產物(49 mg，0.048 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.24 (s, 4 H), 0.68-0.91 (m, 12 H), 1.21-1.35 (m, 5 H), 1.67-2.07 (m, 9 H), 2.13-2.24 (m, 4 H), 2.84 (s, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.73-3.87 (m, 4 H), 3.99-4.11 (m, 2 H), 5.02-5.23 (m, 2 H), 5.45-5.65 (m, 2 H), 5.81-5.99 (m, 2 H), 7.04 (d, *J*=6.07 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=6.94 Hz, 1 H), 7.26-7.36 (m, 3 H), 7.41 (dd, *J*=11.06, 6.18 Hz, 1 H), 11.73-12.63 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1013 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 1011 $(M-H)^-$。



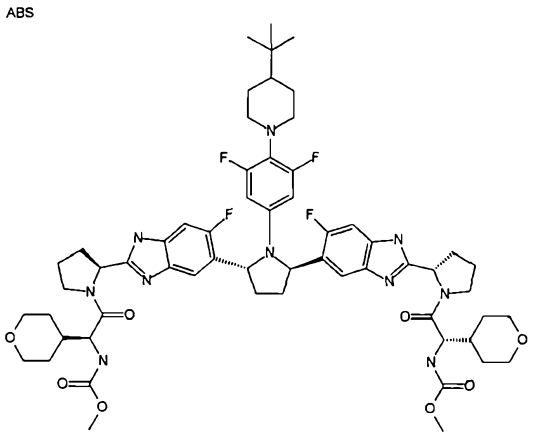
實例6.13

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-第三丁基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]-5-(6-氟-2-{(2*S*)-1-[*N*-(甲氧基羰基)-*O*-甲基-L-蘇胺醯基]吡

咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

在氮氣下將(2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸(65.6 mg，0.343 mmol)溶解於無水CH_2Cl_2(1 mL)中。添加EDAC(67.1 mg，0.343 mmol)，且在20℃下攪拌混合物20分鐘。在氮氣下將所得溶液添加至(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-第三丁基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)鹽酸鹽(100 mg)及二異丙胺(0.200 mL，1.143 mmol)於無水CH_2Cl_2(2 mL)中之溶液中。添加HOBt水合物(52.5 mg，0.343 mmol)，且在20℃下攪拌混合物1小時。用CH_2Cl_2(50 mL)稀釋反應物，用水(25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮成深黃色泡沫狀物(140 mg)。將粗物質(70 mg)溶解於乙腈(2 mL)及含0.1% TFA之H_2O(2 mL)中，且藉由RP-C_{18} HPLC(Waters Prep LC，具有Nova-Pak® HR C18 6 μm 40×100 mm Prep Pak濾筒之40 mm模組)(以95:5含0.1% TFA之H_2O/乙腈至25:75含0.1% TFA之H_2O/乙腈之30分鐘梯度，隨後10分鐘以20 mL/min之速率達100%乙腈之梯度溶離)純化。用$NaHCO_3$飽和水溶液(2毫升/管)處理純溶離份，將各管渦旋以完全中和TFA，且將溶離份合併於500 mL圓底燒瓶中。如上文所述藉由製備型HPLC純化剩餘70 mg物質且如上文用$NaHCO_3$飽和水溶液處理含純產物之溶離份且合併於同一500 mL圓底燒瓶中。藉由旋轉蒸發移除乙腈，用EtOAc(2×50 mL)萃取剩餘水相，經合併有機萃取物經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮，得到白色固體狀產物(62 mg，0.057 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80 (s, 9 H), 0.92 (d, *J*=6.07 Hz, 2 H), 0.98-1.09 (m, 4 H), 1.12-1.22 (m, 2 H), 1.44-1.63 (m, 3 H), 1.65-1.89 (m, 3 H), 1.91-2.10 (m, 4 H), 2.11-2.28 (m, 4 H), 2.73-2.92 (m, 4 H), 3.04 (d, *J*=1.73 Hz, 2 H), 3.13 (s, 3 H), 3.25 (d, *J*=3.47 Hz, 1 H),

3.41-3.50 (m, 3 H), 3.53 (s, 6 H), 3.72-3.92 (m, 4 H), 4.25 (q, *J*=7.99 Hz, 2 H), 5.02-5.17 (m, 2 H), 5.46-5.63 (m, 2 H), 5.79-6.00 (m, 2 H), 7.02 (d, *J*=6.72 Hz, 1 H), 7.08-7.18 (m, 2 H), 7.24 (d, *J*=8.02 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J*=10.36, 4.50 Hz, 1 H), 7.40 (dd, *J*=11.22, 6.23 Hz, 1 H), 11.84-12.63 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1075 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 1073 $(M-H)^-$。



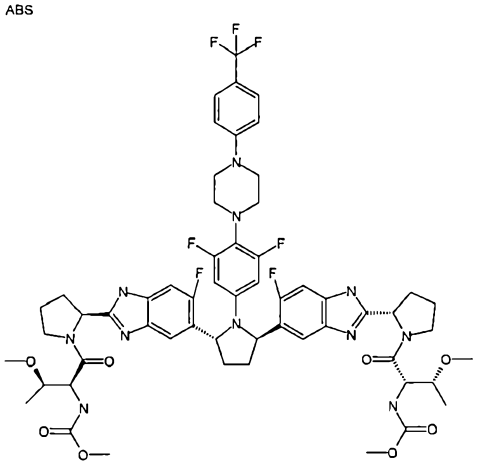
實例6.14

({(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-第三丁基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{(6-氟-1*H*-苯并咪唑-5,2-二基)(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(1*S*)-2-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙烷-2,1-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

在氮氣下將(S)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙酸(74.5 mg，0.343 mmol)溶解於無水CH_2Cl_2(1 mL)中。添加EDAC(67.1 mg，0.343 mmol)，且在20℃下攪拌混合物20分鐘。在氮氣下將所得溶液添加至(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-第三丁基哌啶-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)鹽酸鹽(100 mg)及二異丙基乙胺(0.200 mL，1.143 mmol)於無水CH_2Cl_2(2 mL)中之溶液中。添加HOBt水合物(52.5 mg，0.343 mmol)，且在20℃下攪拌混合物1小時。用CH_2Cl_2(50 mL)稀釋反應物，用水(25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮爲深黃色固體(210

mg)。將不純物質(70 mg)溶解於2 mL乙腈及2 mL含0.1% TFA之H_2O中，且藉由RP-C_{18} HPLC(Waters Prep LC，具有Nova-Pak® HR C18 6 μm 40×100 mm Prep Pak濾筒之40 mm模組)(以95:5含0.1% TFA之H_2O/乙腈至25:75含0.1% TFA之H_2O/乙腈之30分鐘梯度，隨後10分鐘以20 mL/min之速率達100%乙腈之梯度溶離)純化。用$NaHCO_3$飽和水溶液(2毫升/管)處理純溶離份，將各管渦旋以完全中和TFA，且將溶離份合併於500 mL圓底燒瓶中。如上文所述藉由製備型HPLC以兩次70 mg注射純化剩餘物質，且如上文用$NaHCO_3$飽和水溶液處理含純產物之溶離份且合併於同一500 mL圓底燒瓶中。藉由旋轉蒸發移除乙腈，用EtOAc(2×50 mL)萃取剩餘水相，經合併有機萃取物經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮，得到白色固體狀產物(69 mg，0.060 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80 (s, 9 H), 0.89-1.01 (m, 1 H), 1.07-1.38 (m, 7 H), 1.39-1.63 (m, 6 H), 1.67-1.91 (m, 5 H), 1.92-2.05 (m, 4 H), 2.10-2.26 (m, 4 H), 2.71-2.95 (m, 5 H), 2.96-3.25 (m, 3 H), 3.52 (s, 6 H), 3.62-3.92 (m, 8 H), 4.06-4.23 (m, 2 H), 5.10 (t, *J*=6.23 Hz, 2 H), 5.39-5.65 (m, 2 H), 5.77-5.99 (m, 2 H), 7.01 (d, *J*=6.72 Hz, 1 H), 7.07 (d, *J*=7.05 Hz, 1 H), 7.28-7.49 (m, 4 H), 11.78-12.42 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1127 $(M+H)^+$；MS (ESI-) *m/z* 1125 $(M-H)^-$。

ABS

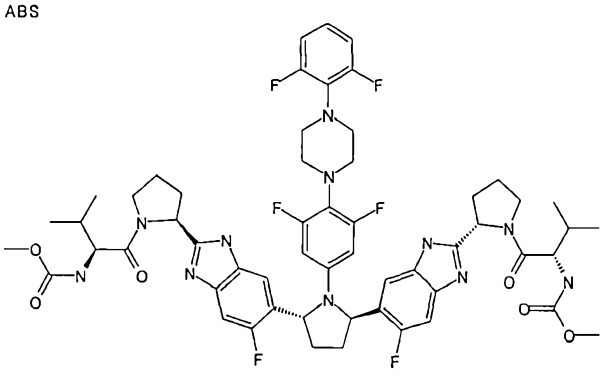


實例6.15

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(3,5-二氟-4-{4-[4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}苯基)-5-(6-氟-2-{(2*S*)-1-[*N*-(甲氧基羰基)-*O*-甲基-L-蘇胺醯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

將(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)鹽酸鹽(88 mg)、(2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸(41 mg，0.216 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(46 mg，0.238 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(36 mg，0.238 mmol)及4-甲基嗎啉(0.095 mL，0.864 mmol)溶解於DMF(3.0 mL)中，且在室溫下攪拌混合物3小時。其後，添加異丙醇與氯仿混合物，隨後用1 *N*鹽酸水溶液萃取。將有機萃取物乾燥，過濾且濃縮，隨後藉由層析(矽膠，甲醇之二氯甲烷溶液)純化殘餘物，得到71 mg標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.56 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.97 (m, 2H), 5.62 (m, 2H), 5.17 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 3.25 (m, 8H), 3.17 (s, 6H), 2.99 (m, 4H), 2.05 (m, 12H), 1.25 (m, 6H)；MS (ESI) *m/z* 1164 $(M+H)^+$。

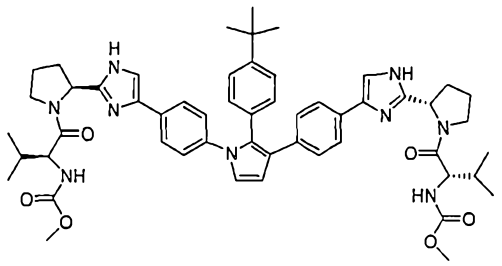
ABS



實例6.16

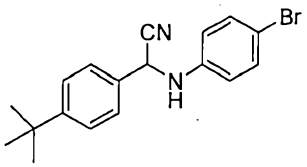
{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[4-(2,6-二氟苯基)哌嗪-1-基]-3,5-二氟苯基}-5-{5-氟-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-基}吡咯啶-2-基]-5-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

將(S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.072 g，0.410 mmol)及HOBt(0.063 g，0.410 mmol)組合於DMF(2 mL)中。向澄清溶液中添加EDAC(0.079 g，0.410 mmol)，用0.2 ml DMF沖洗，且在室溫下攪拌所得澄清溶液20分鐘。將(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(2,6-二氟苯基)哌嗪-1-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)鹽酸鹽(0.160 g)溶解於2 ml DMF中，用N-甲基嗎啉(1.863 mmol，0.205 ml)處理，隨後用活化胺基酸溶液處理且在室溫下攪拌所得澄清棕色溶液1小時。利用pH試紙量測溶液之pH值爲8。在1小時時藉由LC-MS測定反應進程且分析認爲反應完成。反應混合物在真空中濃縮爲棕色移動油狀物。用50 ml EtOAc稀釋油狀物且用30 mL 10% $NaHCO_3$洗滌。分離各層且再用50 mL EtOAc萃取水層。經合併有機萃取物以10% NaCl洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，留下棕色油狀殘餘物。利用12 g矽膠管柱(以CH_2Cl_2/CH_3OH之梯度溶離，經13分鐘99/1至95/5，隨後經8分鐘95/5至90/10)純化殘餘物。將含產物之溶離份合併且利用12 g金管柱(以CH_2Cl_2/CH_3OH之梯度溶離，經15分鐘98/2至90/10)再次純化。在真空中濃縮溶離份，留下淺棕色固體狀標題化合物(50.3 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.82 (m, 12 H) 1.99 (m, 9 H) 2.18 (m, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.05-3.17 (m, 5 H) 3.53 (s, 6 H) 3.79 (m, 4 H) 3.95-4.11 (m, 4 H) 5.11 (m, 2 H) 5.55 (m, 2 H) 5.91 (m, 2 H) 7.01 (m, 5 H) 7.29 (m, 4 H) 12.14 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1100.3, (ESI-) *m/z* 1098.3$(M-H)^-$。



實例7.1

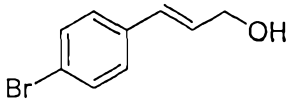
{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[2-(4-第三丁基苯基)-1-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}苯基)-1*H*-吡咯-3-基]苯基}-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯



實例7.1A

2-(4-溴苯基胺基)-2-(4-第三丁基苯基)乙腈

向4-溴苯胺(10.0 g，58.1 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中添加4-第三丁基苯甲醛(9.72 mL，58.1 mmol)、乙酸(13.3 mL，233 mmol)、氰化鉀(3.79 g，58.1 mmol)及水(50 mL)。在室溫下攪拌所得混合物16小時。藉由真空過濾收集形成之所得固體，用已烷洗滌，隨後乾燥，得到15.3 g(77%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.49 (m, 4H), 7.37 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.66 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.34 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H)。

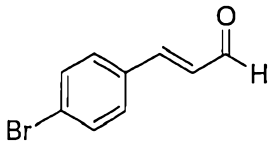


實例7.1B

(*E*)-3-(4-溴苯基)丙-2-烯-1-醇

經15分鐘時間向(*E*)-3-(4-溴苯基)丙烯酸乙酯(10.0 g，39.2 mmol)於冷卻至-78℃之二氯甲烷(151 mL)中的溶液中逐滴添加氫化二異丁

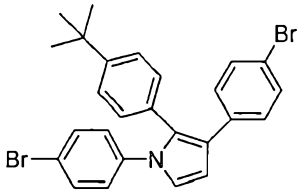
基鋁溶液(1.0 *M*二氯甲烷溶液，82 mL，82 mmol)。隨後再攪拌溶液2小時，接著添加10%氫氧化鈉水溶液(250 mL)。使混合物溫至室溫，隨後用二氯甲烷萃取混合物。將有機層乾燥且濃縮，得到8.35 g(100%)標題化合物，其直接用於下一反應中。



實例7.1C

(*E*)-3-(4-溴苯基)丙烯醛

向溶解於二氯甲烷(151 mL)中之實例7.1B之產物(8.35 g，39.2 mmol)中添加重鉻酸吡錠(22.11 g，58.8 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物16小時。添加己烷溶液，且經矽藻土過濾所得混合物，隨後濃縮。添加水至殘餘物中，且用乙酸乙酯萃取混合物。將有機層合併，乾燥且隨後濃縮。藉由層析(矽膠，己烷之乙酸乙酯溶液)純化殘餘物，得到5.5 g(67%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.62 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.42 (m, 3H), 6.70 (dd, J=15.9, 7.6 Hz, 1H)。

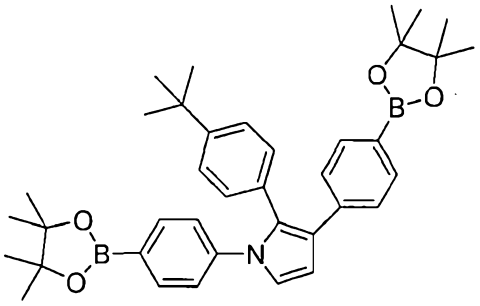


實例7.1D

1,3-雙(4-溴苯基)-2-(4-第三丁基苯基)-1*H*-吡咯

向實例7.1C之產物(0.676 g，3.2 mmol)及來自實例7.1A之產物(1.0 g，2.91 mmol)中添加乙醇(30 mL)，接著添加氫氧化鉀(0.163 g，2.91 mmol)，且在室溫下攪拌混合物16小時。其後濃縮混合物。使殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。將有機層合併，乾燥且隨後濃縮。藉由層析(矽膠，己烷之乙酸乙酯溶液)純化殘餘物，得到150 mg(10%)

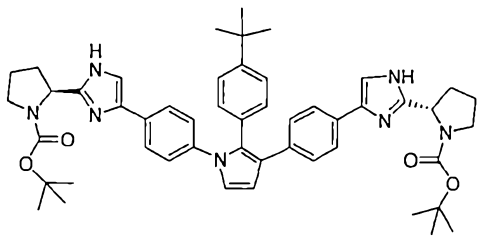
標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37 (m, 3H), 7.32 (d, J=8.5, 2H), 7.21 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.93 (m, 4H), 6.51 (dd, J=2.9 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H)。



實例7.1E

2-(4-第三丁基苯基)-1,3-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)苯基)-1*H*-吡咯

將來自實例7.1D之產物(150 mg，0.295 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼咪)(165 mg，0.648 mmol)、乙酸鉀(87 mg，8.84 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(21.6 mg，0.029 mmol)於二噁烷(5.5 mL)中的溶液在100℃下加熱18小時。隨後經由矽藻土過濾混合物且濃縮爲油狀物，將其溶解於EtOAc中且用鹽水萃取。濃縮有機萃取物，得到230 mg標題化合物，其直接用於下一步驟中。

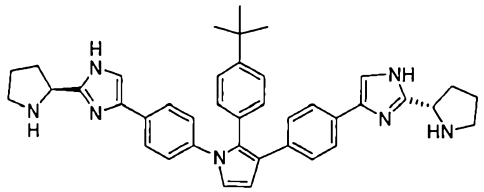


實例7.1F

(2*S*,2'*S*)-2,2'-{[2-(4-第三丁基苯基)-1*H*-吡咯-1,3-二基]雙(苯-4,1-二基-1*H*-咪唑-4,2-二基)}二吡咯啶-1-甲酸二第三丁酯(ACD Name第12版)

將來自實例7.1E之產物(227 mg，0.376 mmol)、(*S*)-2-(5-溴-1*H*-咪

唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯或(*S*)-2-(4-溴-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(357 mg，1.13 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(27.5 mg，0.038 mmol)及碳酸鈉溶液(1.0 M於水中，1.13 mL，1.13 mmol)在乙醇(3 mL)及甲苯(3 mL)之溶液中在85℃下加熱18小時。隨後向混合物中添加水(10 mL)，接著用EtOAc(2×10 mL)萃取。將有機萃取物乾燥，過濾且濃縮，隨後藉由層析(矽膠，甲醇之二氯甲烷溶液)純化殘餘物，得到29 mg(9%)標題化合物；MS (ESI) *m/z* 823 $(M+H)^+$。



實例7.1G

4,4'-{[2-(4-第三丁基苯基)-1*H*-吡咯-1,3-二基]二苯-4,1-二基}雙{2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑}(ACD Name第12版)

將實例7.1F之產物(29 mg，0.035 mmol)溶解於二噁烷(0.5 mL)中且添加鹽酸之二噁烷溶液(4.0 *N*，0.14 mL，0.54 mmol)。在室溫下攪拌混合物4小時。其後濃縮混合物，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物。MS (ESI) *m/z* 622 $(M+H)^+$。

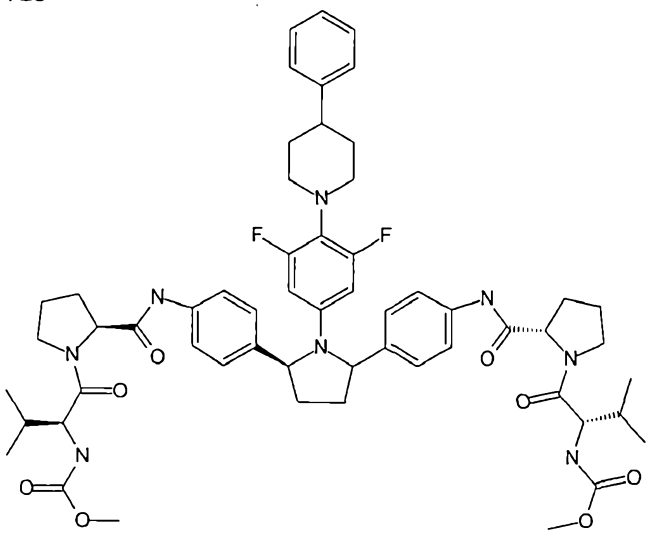
實例7.1H

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[2-(4-第三丁基苯基)-1-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}苯基)-1*H*-吡咯-3-基]苯基}-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

將來自實例7.1G之產物(22 mg，0.036 mmol)、(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(12.7 mg，0.072 mmol)、*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(15.2 mg，0.079 mmol)、1-羥基苯并三唑水合

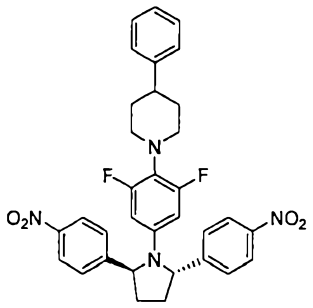
物(12.2 mg，0.079 mmol)及4-甲基嗎啉(0.021 mL，0.29 mmol)溶解於DMF(0.7 mL)中，且在室溫下攪拌混合物3小時。其後，添加1 *N*鹽酸水溶液(5 mL)，接著用二氯甲烷(2×5 mL)萃取。將有機萃取物乾燥，過濾且濃縮。隨後藉由層析(矽膠，甲醇之二氯甲烷溶液)純化殘餘物，得到3.3 mg(10%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.57 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.20 (m, 8H), 6.99 (m, 4H), 5.37 (m, 2H), 5.24 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.23 (m, 9H), 0.85 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 936 $(M+H)^+$。

ABS



實例8

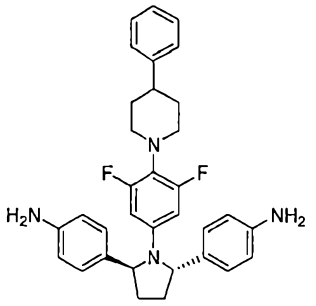
({(2*S*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{4,1-伸苯基胺甲醯基(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(2*S*)-3-甲基-1-側氧基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯



實例8A

1-(4-((2S,5S)-2,5-雙(4-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-苯基哌啶

將中間物6(2.68 g，5.49 mmol)、3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯胺(1.90 g，6.58 mmol)及二異丙基乙胺(9.58 mL，54.9 mmol)於DMF(18.3 mL)中之混合物在60℃下加熱18小時。其後將乙酸乙酯添加至溶液中，接著用水萃取。將有機萃取物乾燥，過濾且濃縮，隨後藉由層析(矽膠，乙酸乙酯之已烷溶液)純化殘餘物，得到197 mg(6%)標題化合物。MS (ESI) *m/z* 585 $(M+H)^+$。

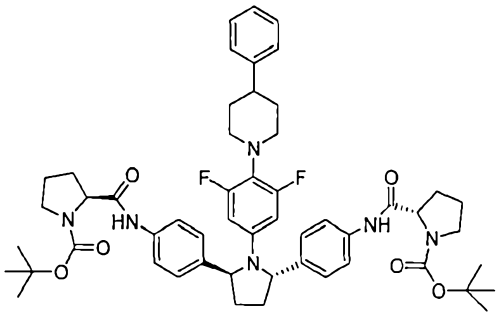


實例8B

4,4'-((2S,5S)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)二苯胺

將實例8A之產物(197 mg，0.337 mmol)溶解於THF(3 mL)、乙醇(3 mL)與水(0.5 mL)之混合物中，隨後添加鐵(95 mg，1.69 mmol)及氯化銨(27 mg，0.506 mmol)且在80℃下加熱混合物3小時。其後將乙酸乙酯添加至溶液中，接著用碳酸氫鈉萃取。將有機萃取物乾燥，過濾

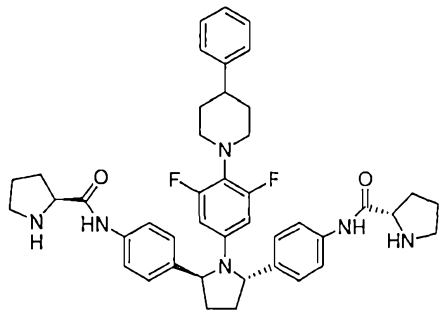
且濃縮，得到177 mg(100%)標題化合物。MS (ESI) *m/z* 525 $(M+H)^+$。



實例8C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(側氧基亞甲基)二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

將來自實例8B之產物(177 mg，0.337 mmol)、(S)-1-(第三丁氧基羰基)吡咯啶-2-甲酸(160 mg，0.742 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(162 mg，0.843 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(129 mg，0.843 mmol)及4-甲基嗎啉(0.370 mL，3.37 mmol)溶解於二氯甲烷(3.5 mL)中，且在室溫下攪拌混合物19小時。其後，添加碳酸氫鈉水溶液，接著用二氯甲烷萃取。將有機萃取物乾燥，過濾且濃縮，隨後藉由層析(矽膠，甲醇之二氯甲烷溶液)純化殘餘物，得到130 mg(42%)標題化合物。MS (ESI) *m/z* 920 $(M+H)^+$。



實例8D

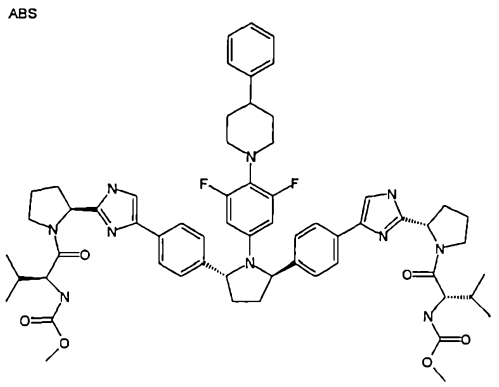
(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))二吡咯啶-2-甲醯胺

將實例8C之產物(130 mg，0.141 mmol)溶解於二氯甲烷(2.7 mL)及三氟乙酸(0.27 mL，3.5 mmol)中，且在室溫下攪拌混合物1小時。其後濃縮混合物，將殘餘物溶解於異丙醇與氯仿混合物中且隨後用碳酸氫鈉水溶液萃取。隨後乾燥有機相且濃縮，得到100 mg(99%)標題化合物。MS (ESI) *m/z* 719 $(M+H)^+$。

實例8E

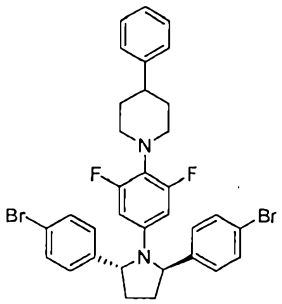
({(2*S*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2,5-二基}雙{4,1-伸苯基胺甲醯基(2*S*)吡咯啶-2,1-二基[(2*S*)-3-甲基-1-側氧基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

將來自實例8D之產物(100 mg，0.142 mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(60 mg，0.341 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(68 mg，0.355 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(54 mg，0.355 mmol)及4-甲基嗎啉(0.156 mL，1.42 mmol)溶解於DMF(1.5 mL)中，且在室溫下攪拌混合物19小時。其後添加異丙醇與氯仿混合物且隨後用碳酸氫鈉水溶液萃取。將有機萃取物乾燥，過濾且濃縮，隨後藉由層析(矽膠，甲醇之二氯甲烷溶液)純化殘餘物，得到20 mg(14%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.03 (s, 2H), 7.53 (d, J=8.5Hz, 4H), 7.30 (m, 9H), 5.83 (d, J= 12.6 Hz, 2H), 5.18 (m, 2H), 5.08 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.02 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 2.98 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.93 (m, 6H), 1.70 (m, 6H), 0.81 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 1033 $(M+H)^+$。



實例9

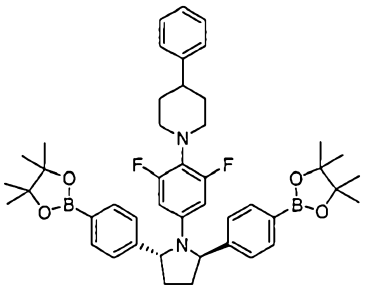
{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}苯基)吡咯啶-2-基]苯基}-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯



實例9A

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-溴苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-苯基哌啶

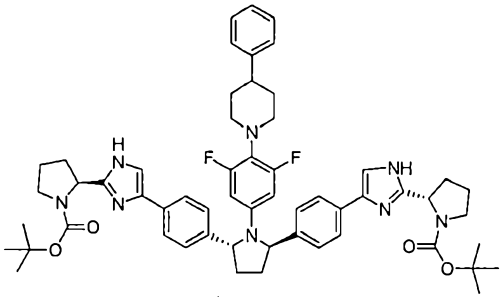
將中間物7(2.35 g，4.22 mmol)、3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯胺(2.44 g，8.45 mmol)及二異丙基乙胺(2.21 mL，12.67 mmol)於乙腈(25 mL)中之混合物在80℃下加熱9小時。其後藉由過濾移除所得固體且藉由層析(矽膠，已烷之乙酸乙酯溶液，隨後二氯甲烷之已烷溶液)純化，得到130 mg(4.7%)標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 653 $(M+H)^+$。



實例9B

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-苯基哌啶

將來自實例9A之產物(130 mg，0.199 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼咪)(121 mg，0.478 mmol)、乙酸鉀(59 mg，0.598 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(29 mg，0.04 mmol)於二噁烷(4.5 mL)中之溶液在100℃下加熱3小時。隨後經由矽藻土過濾混合物且濃縮爲油狀物，將其溶解於EtOAc中且用1 *N*鹽酸水溶液萃取。將有機萃取物乾燥，過濾且濃縮，隨後藉由層析(矽膠，乙酸乙酯之己烷溶液)純化殘餘物，得到50 mg(34%)標題化合物。MS (ESI) *m/z* 747 $(M+H)^+$。

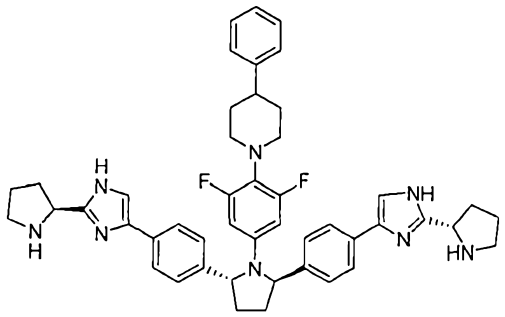


實例9C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))二吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

將來自實例9B之產物(50 mg，0.067 mmol)、中間物1(64 mg，0.201 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(6.1 mg，0.0084

mmol)及碳酸鈉(1.0 M於水中，0.27 mL，0.27 mmol)在乙醇(1.5 mL)及甲苯(1.5 mL)中在85℃下加熱17小時。添加水(10 mL)至混合物中，接著用二氯甲烷萃取。將有機萃取物乾燥，過濾且濃縮，隨後藉由層析(矽膠，甲醇之二氯甲烷溶液)純化殘餘物，得到51 mg(79%)標題化合物。MS (ESI) *m/z* 966 $(M+H)^+$。



實例9D

1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-苯基哌啶

將實例9C之產物(50 mg，0.052 mmol)溶解於二噁烷(1.5 mL)及鹽酸之二噁烷溶液(4.0 *N*，0.65 mL，2.6 mmol)中，且在室溫下攪拌混合物4小時。其後濃縮混合物，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物。MS (ESI) *m/z* 765 $(M+H)^+$。

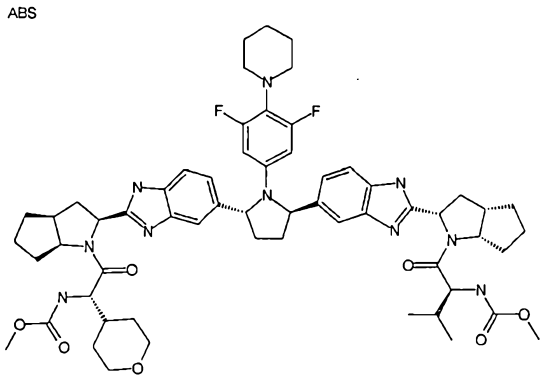
實例9E

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}苯基)吡咯啶-2-基]苯基}-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

將來自實例9D之產物(40 mg，0.052 mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(18.3 mg，0.105 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(22.1 mg，0.115 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(17.6 mg，0.115 mmol)及4-甲基嗎啉(0.046 mL，0.418 mmol)溶解

於DMF(1.5 mL)中，且在室溫下攪拌混合物19小時。其後添加1 *N*鹽酸水溶液，接著用二氯甲烷萃取。將有機萃取物乾燥，過濾且濃縮，隨後藉由層析(矽膠，甲醇之二氯甲烷溶液)純化殘餘物，得到25 mg(44%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 (m, 5H), 7.23 (m, 11H), 5.89 (d, J= 12.8 Hz, 2H), 5.23 (m, 2H), 5.08 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.96 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.99 (m, 6H), 1.70 (m, 6H), 0.83 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 1080 $(M+H)^+$。

自通用程序11C之產物，藉由以下步驟可獲得實例10.1及10.2之化合物：(1)與(S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸偶合；(2)移除單個Boc保護基；及(3)與第二選擇之經胺基甲酸酯保護之胺基酸偶合。

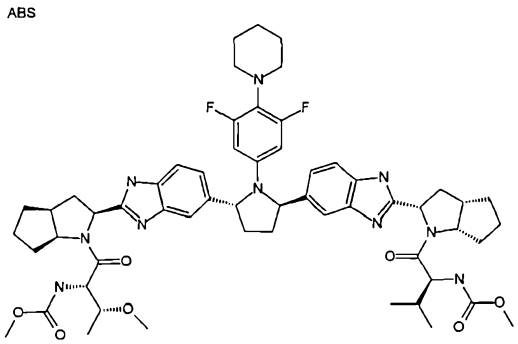


實例10.1

[(1*S*)-2-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}八氫環戊二烯并[*b*]吡咯-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}六氫環戊二烯并[*b*]吡咯-1(2*H*)-基]-2-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙基]胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.70-0.91 (m, 6 H) 1.10-1.27 (m, 2 H) 1.34-1.49 (m, 8 H) 1.50-1.64 (m, 4 H) 1.65-1.81 (m, 4 H) 1.84-2.03 (m, 6 H) 2.05-2.18 (m, 4 H) 2.36-2.46 (m, 4 H) 2.72-2.86 (m, 6 H)

3.02-3.21 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.70-3.89 (m, 2 H) 3.97-4.17 (m, 2 H) 4.72-4.86 (m, 2 H) 5.07-5.20 (m, 2 H) 5.32-5.43 (m, 2 H) 5.84-5.94 (m, 2 H) 7.07 (t, J=10.08 Hz, 2 H) 7.17-7.27 (m, 2 H) 7.30-7.56 (m, 4 H) 11.92-11.99 (m, 1 H) 12.03-12.13 (m, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1073.4 $(M+H)^+$。



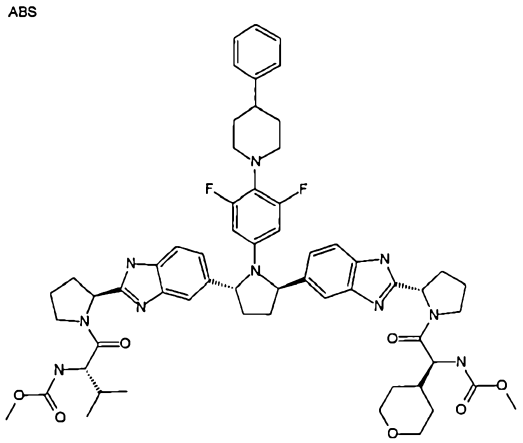
實例10.2

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}八氫環戊二烯并[*b*]吡咯-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}六氫環戊二烯并[*b*]吡咯-1(2*H*)-基]-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.70-0.89 (m, 6 H) 0.99 (ddd, J=34.43, 6.29, 3.31 Hz, 3 H) 1.35-1.48 (m, 6 H) 1.50-1.63 (m, 4 H) 1.66-1.80 (m, 6 H) 1.83-2.00 (m, 6 H) 2.05-2.16 (m, 4 H) 2.72-2.83 (m, 4 H) 3.17 (s, 3 H) 3.21-3.28 (m, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 4.02 (t, J=7.48 Hz, 1 H) 4.20-4.30 (m, 1 H) 4.80 (t, J=7.97 Hz, 2 H) 5.08-5.17 (m, 2 H) 5.32-5.43 (m, 2 H) 5.83-5.94 (m, 2 H) 7.05 (dd, J=8.24, 1.30 Hz, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.30 (d, J=3.14 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.45-7.56 (m, 3 H) 11.99 (dd, J=9.87, 1.63 Hz, 1 H) 12.04-12.13 (m, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 1047.5 $(M+H)^+$。

自通用程序8B實例1B(單置換)之產物，藉由以下步驟可獲得實

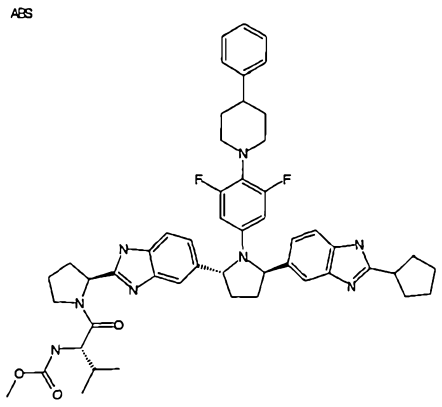
例11.1及11.2之化合物：(1)與適當第二醯胺進行布赫瓦爾德反應(參見通用程序8)；(2)硝基還原(參見通用程序9)；及(3)環化(參見通用程序10)。



實例11.1

[(1*S*)-2-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}吡咯啶-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-2-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙基]胺基甲酸甲酯

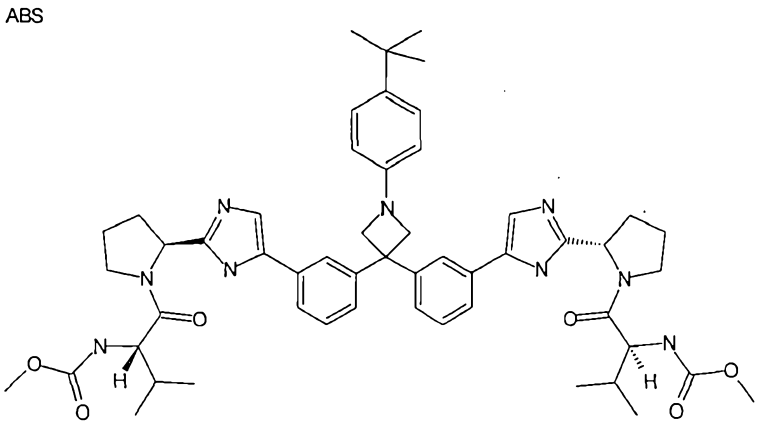
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.74-0.91 (m, 6 H) 1.44-1.56 (m, 2 H) 1.62-1.75 (m, 6 H) 1.82-1.95 (m, 2 H) 1.97-2.07 (m, 4 H) 2.16-2.26 (m, 4 H) 2.87-3.16 (m, 7 H) 3.43-3.50 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.58-3.66 (m, 2 H) 3.70-3.78 (m, 2 H) 3.80-3.89 (m, 4 H) 4.06 (t, J=8.51 Hz, 2 H) 5.11-5.19 (m, 2 H) 5.33-5.43 (m, 2 H) 5.86-5.95 (m, 2 H) 7.06-7.11 (m, 2 H) 7.12-7.37 (m, 9 H) 7.42 (dd, J=7.92, 1.73 Hz, 1 H) 7.46-7.53 (m, 1 H) 12.04-12.20 (m, 2 H)；MS (ESI+) *m/z* 1069.4 $(M+H)^+$。



實例11.2

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-(2-環戊基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-1-[3,5-二氟-4-(4-苯基哌啶-1-基)苯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.76-0.91 (m, 6 H) 1.59-1.73 (m, 10 H) 1.73-1.80 (m, 2 H) 1.83-1.94 (m, 4 H) 1.97-2.08 (m, 4 H) 2.16-2.24 (m, 1 H) 2.86-3.04 (m, 6 H) 3.19-3.29 (m, 1 H) 3.53 (s, 3 H) 3.79-3.87 (m, 2 H) 5.11-5.19 (m, 1 H) 5.34-5.42 (m, 2 H) 5.88-5.95 (m, 2 H) 7.03-7.11 (m, 2 H) 7.13-7.19 (m, 2 H) 7.20-7.27 (m, 4 H) 7.28-7.34 (m, 2 H) 7.40 (dd, J=13.88, 8.24 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.02 Hz, 1 H) 12.05 (d, J=10.63 Hz, 1 H) 12.12 (d, J=3.90 Hz, 1 H)；MS (ESI+) *m/z* 869.4 $(M+H)^+$。



實例12.1

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{3-[1-(4-第三丁基苯基)-3-(3-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-

2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-5-基}苯基)氮雜環丁烷-3-基]苯基}-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例12.1A

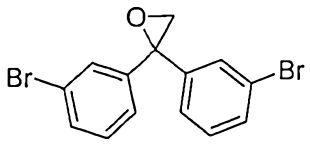
雙(3-溴苯基)甲醇

在-78℃下將n-BuLi(26.5 mL，42.4 mmol，1.6 M己烷溶液)添加至1,3-二溴苯(10 g，42.4 mmol)於THF(50 mL)中之溶液中。在-78℃下攪拌2小時後，將3-溴苯甲醛(7.84 g，42.4 mmol)添加至反應混合物中。使反應混合物升溫至室溫且在30℃下攪拌12小時。用NH_4Cl水溶液(100 mL)淬滅反應。用二氯甲烷(80 mL×5)萃取混合物。乾燥並濃縮經合併有機層。藉由管柱層析(利用矽膠，以石油醚至石油醚:EtOAc=20:1爲溶離劑)純化殘餘物，得到8.4 g標題化合物(24.5 mmol，58%)。LC/MS: [M-18+1]=325。^{1}HNMR (DMSO-d_6), 400MHz: δ 5.74 (d, 1H, J=4.0 Hz), 6.19 (d, 1H, J=4.4 Hz), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.59 (s, 2 H)。

實例12.1B

雙(3-溴苯基)甲酮

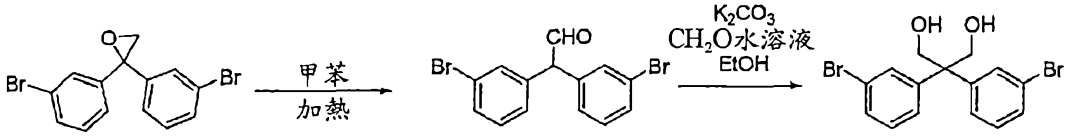
將MnO_2(21.61 g，249 mmol)添加至雙(3-溴苯基)甲醇(8.4 g，24.5 mmol)於二氯甲烷(80 mL)中之溶液中。在25℃下攪拌混合物12小時且隨後過濾。用二氯甲烷(60 mL×5)洗滌濾餅。濃縮濾液，得到7.6 g標題化合物(22.3 mmol，90%)。LC/MS: [M+1]=341。^{1}HNMR (DMSO-d_6), 400MHz: δ 7.52-7.56 (m, 2H), 7.71 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.88-7.92 (m, 4H)。



實例12.1C

2,2-雙(3-溴苯基)環氧乙烷

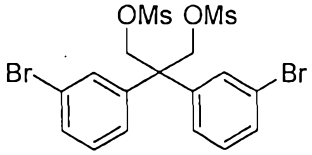
將KOt-Bu(2.72 g，24.26 mmol)添加至經攪拌的雙(3-溴苯基)甲酮(7.5 g，22.06 mmol)及碘化三甲基銃(4.50 g，22.06 mmol)於DMSO(20 mL)中之懸浮液中且在30℃下攪拌所得混合物8小時。用乙酸乙酯(500 mL)稀釋混合物，用水(500 mL×3)及鹽水(500 mL)洗滌。分離有機層且在真空中蒸發，得到標題化合物，其不經進一步純化即直接使用。



實例12.1D

2,2-雙(3-溴苯基)丙烷-1,3-二醇

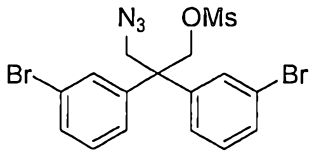
將粗製2,2-雙(3-溴苯基)環氧乙烷(7.4 g，20.90 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(360 mg，2.1 mmol)於甲苯(25 mL)中之混合物在95℃下攪拌1小時。用$NaHCO_3$水溶液(10 mL)及水(20 mL)洗滌溶液。乾燥並濃縮有機層。將殘餘物溶解於EtOH(20 mL)中。向溶液中添加甲醛(15.56 mL，209 mmol，37%水溶液)及K_2CO_3(1.44 g，10.45 mmol)。在85℃下攪拌混合物12小時。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(60 mL×4)萃取。乾燥並濃縮經合併有機層。藉由管柱層析(利用矽膠，以石油醚至石油醚:EtOAc=2:1爲溶離劑)純化殘餘物，得到4.6 g 2,2-雙(3-溴苯基)丙烷-1,3-二醇(11.9 mmol，兩個步驟後爲57%)。LC/MS: [M-18+1]=368。^{1}HNMR ($CDCl_3$), 400MHz: δ 2.53 (brs, 2H), 2.41 (s, 4H), 7.09-7.20 (m, 4H), 7.36-7.40 (m, 4H)。



實例12.1E

二甲烷磺酸2,2-雙(3-溴苯基)丙烷-1,3-二酯

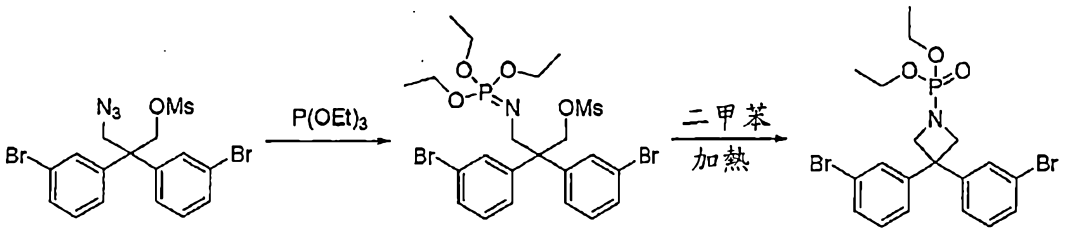
在0℃下向2,2-雙(3-溴苯基)丙烷-1,3-二醇(6.0 g，15.54 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中添加甲烷磺醯氯(27.1 g，155 mmol)及Et_3N(17.3 mL，124 mmol)，得到橙色溶液。反應混合物在0℃下攪拌1小時，隨後在40℃下攪拌8小時。用NH_4Cl水溶液(80 mL)洗滌反應物。用二氯甲烷(50 mL×3)萃取水層。乾燥並濃縮經合併有機層。藉由層析(利用矽膠管柱，石油醚:EtOAc=2:1)純化殘餘物，得到3.2 g標題化合物(5.9 mmol，38%)。LC/MS: [M+18]= 560。^{1}HNMR ($CDCl_3$), 400MHz: δ 2.93 (s, 6H), 4.49 (s, 4H), 7.15-7.48 (m, 8H)。



實例12.1F

甲烷磺酸3-疊氮基-2,2-雙(3-溴苯基)丙酯

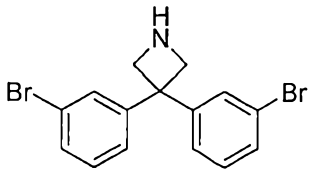
在N_2下在攪拌下向二甲烷磺酸2,2-雙(3-溴苯基)丙烷-1,3-二酯(3.6 g，6.64 mmol)於DMPU(25 mL，207 mmol)中之溶液中添加NaN_3(0.52 g，7.97 mmol)。將混合物加熱至110℃持續5小時。冷卻至室溫後，用EtOAc(100 mL)稀釋反應混合物，且用水(30 mL×2)及鹽水(25 mL)洗滌，乾燥且濃縮。藉由管柱層析(利用矽膠，以石油醚:EtOAc=3:1爲溶離劑)純化殘餘物，得到1.3 g標題化合物(2.66 mmol，40%)。LC/MS: [M+18]=507。^{1}HNMR ($CDCl_3$), 400MHz: δ 2.83 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.07-7.09 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 4H), 7.44-7.46 (m, 2H)。



實例12.1G

3,3-雙(3-溴苯基)氮雜環丁烷-1-基膦酸二乙酯

在25℃下在N_2下向甲烷磺酸3-疊氮基-2,2-雙(3-溴苯基)丙酯(1.3 g，2.66 mmol)於無水甲苯(10 mL)及無水THF(5 mL)中之溶液中添加亞磷酸三乙酯(0.49 mL，2.79 mmol)。攪拌混合物18小時。藉由在乾燥裝置中旋轉蒸發來濃縮反應物。殘餘物在真空中乾燥，且不經進一步純化即用於下一反應中。在N_2下將粗亞胺基磷酸三乙酯溶解於無水間二甲苯(5 mL)中且於油浴中在150℃下加熱12小時。冷卻至室溫後，藉由旋轉蒸發(真空泵輔助)移除溶劑，得到濃稠淺橙色油狀物，藉由製備型TLC(以EtOAc:二氯甲烷=1:5爲溶離劑)純化，得到960 mg 3,3-雙(3-溴苯基)氮雜環丁烷-1-基膦酸二乙酯(1.9 mmol，兩個步驟後爲71%)。LC/MS: [M+1]=504。^{1}HNMR ($CDCl_3$), 400MHz: δ 1.25-1.36 (m, 6H), 4.05-4.39 (m, 4H), 4.40 (d, 2H, J=5.2 Hz), 7.09-7.11 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 4H)。

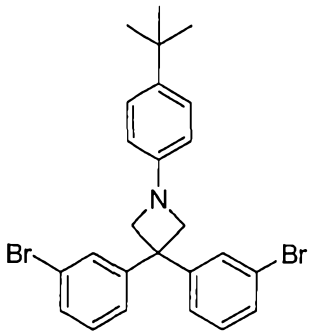


實例12.1H

3,3-雙(3-溴苯基)氮雜環丁烷

在N_2下向3,3-雙(3-溴苯基)氮雜環丁烷-1-基膦酸二乙酯(960 mg，1.9 mmol)於無水二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加TFA(5 mL)。在20℃下攪拌混合物3小時，隨後藉由旋轉蒸發濃縮。將殘餘物溶解於二氯

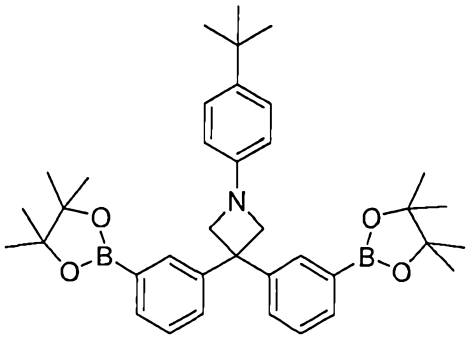
甲烷(20 mL)中且用$NaHCO_3$水溶液(30 mL)洗滌。將有機層乾燥且濃縮，得到595 mg黃色油狀標題化合物(1.6 mmol，85%)，其不經純化即直接用於下一步驟。LC/MS: [M+1]=368。



實例12.1I

3,3-雙(3-溴苯基)-1-(4-第三丁基苯基)氮雜環丁烷

將3,3-雙(3-溴苯基)氮雜環丁烷(60 mg，0.163 mmol)、1-第三丁基-4-碘苯(85 mg，0.327 mmol)、xantphos(9.46 mg，0.016 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(3.74 mg，4.09 μmol)及第三丁氧化物(18.85 mg，0.196 mmol)於二噁烷(5 mL)中之混合物在110℃下攪拌12小時。將反應物冷卻至室溫後，添加水(15 mL)及二氯甲烷(15 mL)。用二氯甲烷(15 mL×3)萃取水相。乾燥並濃縮經合併有機層。藉由製備型HPLC(儀器：waters 2767 PHW004管柱YMC-Triart C18 150×20 mm，S-5 μm.12 nm；移動相A：水(0.05% NH_4HCO_3)，B：ACN；梯度：8分鐘內95-95% B，於14分鐘停止；流速(ml/min)：20.00；偵測波長(nm)：214\254；滯留時間(min)：7.4)純化殘餘物，得到26 mg標題化合物(0.052 mmol，31.8%產率)。LC/MS: [M+1]=500。



實例12.1J

1-(4-第三丁基苯基)-3,3-雙(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)苯基)氮雜環丁烷

在N_2下將3,3-雙(3-溴苯基)-1-(4-第三丁基苯基)氮雜環丁烷(50 mg，0.100 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(65.9 mg，0.260 mmol)、KOAc(58.8 mg，0.599 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(20.39 mg，0.025 mmol)之混合物在100℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，添加水(15 mL)及二氯甲烷(15 mL)。用二氯甲烷(15 mL×3)萃取水層。乾燥並濃縮經合併有機層。藉由製備型TLC(以二氯甲烷:已烷=1:1爲溶離劑)純化殘餘物，得到50 mg標題化合物(0.078 mmol，78%產率)。LC/MS: [M-$C_{12}H_{20}$+1]=430；[M-C_6H_{10}+1]=512。

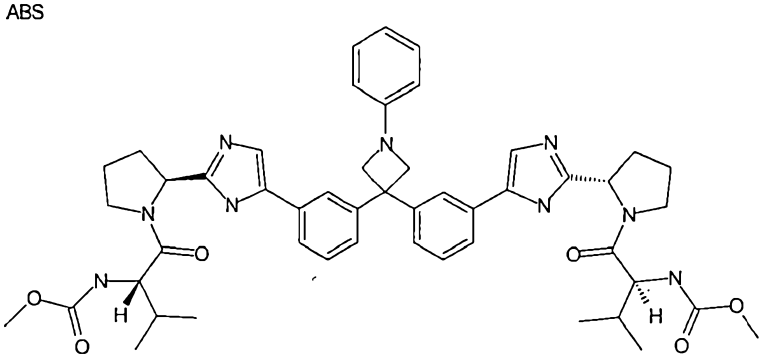
實例12.1K

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{3-[1-(4-第三丁基苯基)-3-(3-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-5-基}苯基)氮雜環丁烷-3-基]苯基}-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

將1-(4-第三丁基苯基)-3,3-雙(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)苯基)氮雜環丁烷(50 mg，0.084 mmol)、中間物4(66.0 mg，0.177 mmol)、$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(13.76 mg，0.017 mmol)及K_2CO_3(69.9 mg，0.506 mmol)於二噁烷(5 mL)中之混合物在100℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，用二氯甲烷(20 mL)稀釋反應混合物且用

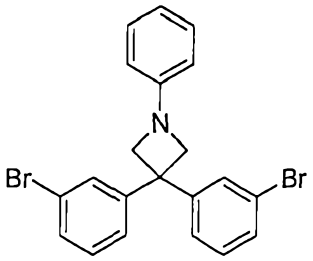
NH_4Cl水溶液(15 mL)洗滌。用二氯甲烷(15 mL×3)萃取水層，且經合併有機層以鹽水(25 mL)洗滌，乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC(儀器：waters 2767 PHW003管柱Boston C18 10 μm，21×250 mm；移動相A：水(0.05% NH_4HCO_3)，B：ACN；梯度：8分鐘內60-82% B，於14分鐘停止；流速(ml/min)：30.00；偵測波長(nm)：214\254；滯留時間(min)：8.32)純化殘餘物。藉由製備型HPLC第一次純化後之純度爲83%。藉由製備型TLC(以MeOH:二氯甲烷=1:15爲溶離劑)進一步純化化合物，得到22 mg標題化合物(0.024 mmol，28.2%產率)。LC/MS: [M+1]=926。^{1}HNMR (MeOD-d_4), 400MHz: δ 0.77-0.85 (m, 12H), 1.18 (s, 9H), 1.88-2.23 (m, 10H), 3.07 (d, 2H, J= 6.4 Hz), 3.56 (s, 6H), 3.75-3.89 (m, 4H), 4.12-4.14 (m, 2H), 4.36-4.42 (m, 4H), 5.03-5.07 (m, 2H), 6.46-6.48 (m, 2H), 6.73-6.77 (m, 1H), 7.10-7.23 (m, 9H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.68-7.72 (m, 2H)。

ABS



實例12.2

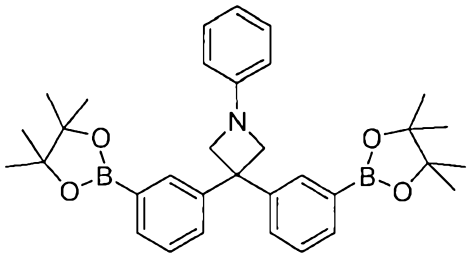
{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{3-[3-(3-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-5-基}苯基)-1-苯基氮雜環丁烷-3-基]苯基}-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯



實例12.2A

3,3-雙(3-溴苯基)-1-苯基氮雜環丁烷

將3,3-雙(3-溴苯基)氮雜環丁烷(200 mg，0.545 mmol)、碘苯(222 mg，1.090 mmol)、xantphos(31.5 mg，0.054 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(12.47 mg，0.014 mmol)及第三丁醇鈉(62.8 mg，0.654 mmol)於二噁烷(3 ml)中之混合物在100℃下攪拌12小時。冷卻至室溫後，添加水(15 mL)及二氯甲烷(15 mL)。用二氯甲烷(15 mL×3)萃取水層。乾燥並濃縮經合併有機層。藉由製備型TLC(以二氯甲烷:EtOAc=5:1爲溶離劑)純化殘餘物，得到140 mg標題化合物(0.31 mmol，58%)。LC/MS: [M+1]=444, 滯留時間：2.69分鐘。^{1}HNMR ($CDCl_3$), 400MHz: 4.42 (s, 4H), 6.54 (d, 2H, *J*=7.6 Hz), 7.09-7.11 (m, 2H), 6.79 (t, 1H, *J*=7.2 Hz), 7.17-7.26 (m, 6H), 7.37-7.45 (m, 4H)。



實例12.2B

1-苯基-3,3-雙(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咗-2-基)苯基)氮雜環丁烷

將3,3-雙(3-溴苯基)-1-苯基氮雜環丁烷(140 mg，0.284 mmol)、KOAc(167 mg，1.705 mmol)、$PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2加合物(58.0 mg，0.071 mmol)及雙(頻哪醇根基)二硼(188 mg，0.739 mmol)於二噁烷(3

mL)中之混合物在110℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，用二氯甲烷(20 mL)稀釋反應混合物且用NH_4Cl水溶液(15 mL)洗滌。用二氯甲烷(15 mL×3)萃取水層。用鹽水(25 mL)洗滌經合併有機層。乾燥並濃縮有機層。藉由製備型TLC(以二氯甲烷:已烷=1:2爲溶離劑)純化粗產物，得到142 mg標題化合物(0.209 mmol，73.6%產率)。LC/MS: [M+1]=538。

實例12.2C

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{3-[3-(3-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-5-基}苯基)-1-苯基氮雜環丁烷-3-基]苯基}-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

在N_2下在100℃下將1-苯基-3,3-雙(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)氮雜環丁烷(60 mg，0.112 mmol)、中間物4(88 mg，0.235 mmol)、$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(18.24 mg，0.022 mmol)及K_2CO_3(93 mg，0.670 mmol)於二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之混合物攪拌2小時。用二氯甲烷(20 mL)稀釋反應混合物且用NH_4Cl水溶液(15 mL)洗滌。用二氯甲烷(15 mL×3)萃取水相。用鹽水(25 mL)洗滌經合併有機層。乾燥並濃縮有機層。藉由製備型HPLC(儀器：waters 2767 PHW003管柱Boston C18 10 μm，21×250 mm；移動相A：水(0.05% NH_4HCO_3)，B：ACN；梯度：8分鐘內45-70% B，於14分鐘停止；流速(ml/min)：30.00；偵測波長(nm)：214\254；滯留時間(min)：8.47)純化粗產物。隨後藉由製備型TLC(以MeOH:二氯甲烷=1:15爲溶離劑)進一步純化化合物，得到20 mg標題化合物(0.022 mmol，19.53%產率)。LC/MS: [M+1]=870。^{1}HNMR (MeOD-d_4), 400MHz: δ 0.86-0.97 (m, 12H), 1.97-2.33 (m, 10H), 3.07 (d, 2H, J= 6.4 Hz), 3.66 (s, 6H), 3.83-3.99 (m, 5H), 4.21-4.23 (m, 2H), 4.49-4.55 (m, 5H), 5.13-5.16 (m,

2H), 6.61-6.63 (m, 2H), 6.73-6.77 (m, 1H), 7.19-7.58 (m, 12H), 7.78-7.80 (m, 2H)。

本發明亦涵蓋上述實例中所述之各標題化合物的醫藥學上可接受之鹽。美國專利申請公開案第2010/0317568號及美國專利申請案第12/903,822號及第12/964,027號中所揭示之所有實例亦以引用的方式併入本文中。

當在5% FBS存在下使用HCV 1b-Con1複製子分析法測試時，1.1、1.3、1.5、1.6、1.7、1.8、2.1、2.2、2.4、2.5、2.6、2.9、2.10、2.11、2.12、2.13、2.14、2.15、2.16、2.17、3.1、3.2、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.11、3.12、3.13、3.15、3.17、3.18、3.19、3.20、3.21、3.22、3.23、3.24、3.25、3.26、3.27、3.28、3.29、3.30、3.31、3.32、3.33、3.34、3.35、3.36、3.37、3.38、3.39、3.40、3.41、3,42、3.43、3.44、3.45、3.46、3.47、3.48、3.49、3.50、3.51、3.52、3.53、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、4.10、4.11、4.12、4.13、4.14、4.15、4.16、4.17、4.18、4.19、4.20、4.21、4.22、4.23、4.24、4.26、4.27、4.28、4.29、4.30、4.31、4.32、4.33、4.34、4.35、4.36、4.37、4.38、4.39、4.40、4.41、4.42、4.43、4.44、4.45、4.46、4.47、4.49、4.50、4.51、4.52、4.53、4.54、4.55、4.56、4.57、4.58、4.59、4.60、4.61、4.62、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、5.10、5.11、5.12、5.13、5.14、5.15、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、6.10、6.11、6.12、6.13、6.14、6.15、6.16、7.1、8、9、10.1、10.2、11.1及11.2中之各標題化合物顯示小於約0.1 nM之EC_{50}值。當在5% FBS存在下使用HCV 1b-Con1複製子分析法測試時，實例1.4、2.8、3.3、3.9、3.10、3.16及4.25中之各標題化合物顯示約0.1至約1 nM之EC_{50}值。當在5% FBS存在下使用HCV 1b-Con1複製子分析法測

試時，實例2.3、2.7、12.1及12.2中之各標題化合物顯示約1至約10 nM之EC_{50}值。當在5% FBS存在下使用HCV 1b-Con1複製子分析法測試時，實例1.2及3.14之標題化合物顯示10 μM以上之EC_{50}值。

當在人類血漿(HP)不存在下使用HCV 2a、2b、3a及4a複製子分析法測試時，實例5.1之EC_{50}值比實例4.25之EC_{50}值(約200-500 pM)小約至少50倍；且實例3.20之EC_{50}值比實例4.25之EC_{50}值小約至少15倍。實例5.1之AUC值(如上文所定義)比實例2.9之AUC值大約30倍。當在40% HP存在下使用HCV 1a複製子分析法測試時，實例6.1針對L31M、Y93H或Y93N突變體之EC_{50}值比美國專利申請公開案第2010/0317568號(美國專利申請案第12/813,301號，下文爲'301申請案)之實例109之EC_{50}值(約10-100 nM)小至少5倍；且實例6.1之AUC值比'301申請案之實例109之AUC值大約9倍。當在HP不存在下使用HCV 2a、2b、3a及4a複製子分析法測試時，實例4.15以及'301申請案之實例302之EC_{50}值比'301申請案之實例163之EC_{50}值(約10-50 pM)小約2-4倍。當在HP不存在下使用HCV 2b及4a複製子分析法測試時，'301申請案之實例251之EC_{50}值比'301申請案之實例163之EC_{50}值小約2倍。當在HP不存在下使用HCV 2a、2b、3a及4a複製子分析法測試時，'301申請案之實例120之EC_{50}值比'301申請案之實例164之EC_{50}值(約300-1200 pM)小約至少2倍，且'301申請案之實例245、256及271之EC_{50}值比'301申請案之實例164之EC_{50}值小至少約10倍；實例245、256及271之AUC值比實例164之AUC值大至少約10倍。

可藉由在5% FBS存在下量測複製子中螢光素酶報導基因之活性來測定各化合物之抗HCV活性。將螢光素酶報導基因置於脊髓灰質炎病毒IRES而非HCV IRES之轉譯控制下，且使用HuH-7細胞來支持複製子之複製。

可使用此項技術中已知之多種分析法來評估本發明化合物之抑

制活性。舉例而言，兩個穩定亞基因組複製子細胞株可用於細胞培養物中之化合物表徵：一者源自基因型1a-H77且另一者源自基因型1b-Con1，分別獲自University of Texas Medical Branch, Galveston, TX或Apath, LLC, St. Louis, MO。複製子構築體可爲雙順反子亞基因組複製子。基因型1a複製子構築體含有源自HCV之H77菌株(1a-H77)的NS3-NS5B編碼區。複製子亦具有螢火蟲螢光素酶報導基因及新黴素(neomycin)磷酸轉移酶(Neo)可選標記。由FMDV 2a蛋白酶隔開之此兩個編碼區構成雙順反子複製子構築體之第一順反子，而含有NS3-NS5B編碼區之第二順反子添加有適應性突變E1202G、K1691R、K2040R及S2204I。1b-Con1複製子構築體與1a-H77複製子相同，其中例外爲HCV 5' UTR、3' UTR及NS3-NS5B編碼區係源自1b-Con1菌株，且適應性突變爲K1609E、K1846T及Y3005C。另外，1b-Con1複製子構築體在HCV IRES與螢光素酶基因之間含有脊髓灰質炎病毒IRES。可將複製子細胞株保持於含有10%(v/v)胎牛血清(FBS)、100 IU/ml青黴素(penicillin)、100 mg/ml鏈黴素(streptomycin)(Invitrogen)及200 mg/ml G418(Invitrogen)的達爾伯克氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's modified Eagles medium，DMEM)中。

可藉由量測螢光素酶報導基因之活性來測定本發明化合物對於HCV複製之抑制作用。舉例而言，含複製子之細胞可於100 μl含有5% FBS之DMEM中以每孔5000個細胞之密度接種於96孔盤中。第二天，可以一系列八次半對數稀釋將化合物稀釋於二甲亞碸(DMSO)中以產生200×儲備液。隨後可以含有5% FBS之培養基將稀釋系列進一步稀釋100倍。將含抑制劑之培養基添加至已含有100 μl具有5% FBS之DMEM的隔夜細胞培養盤中。在人類血漿存在下量測抑制活性之分析法中，來自隔夜細胞培養盤之培養基可更換爲含有40%人類血漿及5% FBS之DMEM。細胞可在組織培養培育箱中培育3天，接著可向各孔

中添加30 μl被動溶解緩衝液(Passive Lysis buffer)(Promega)，隨後在搖動下將盤培育15分鐘以溶解細胞。可向各孔中添加螢光素溶液(100 μl，Promega)，且可利用Victor II光度計(Perkin-Elmer)量測螢光素酶活性。可關於各化合物濃度計算HCV RNA複製之抑制百分比，且可使用根據四參數邏輯方程擬合之非線性回歸曲線及GraphPad Prism 4軟體計算EC_{50}值。使用上述分析法或類似的基於細胞之複製子分析法，本發明之代表性化合物針對HCV複製展示顯著抑制活性。

本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥組合物。本發明之醫藥組合物可包含一或多種本發明化合物，其各自具有式I(或I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G)。

另外，本發明提供包含本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的醫藥組合物。不加限制，醫藥學上可接受之鹽可爲兩性離子或衍生自醫藥學上可接受之無機或有機酸或鹼。醫藥學上可接受之鹽較佳保持化合物之游離酸或鹼之生物效用而無不當毒性、刺激性或過敏反應，具有合理效益/風險比，可有效用於預期用途，且未在生物學上或其他方面不合需要。

本發明進一步提供包含本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前藥)及另一治療劑之醫藥組合物。作爲說明而非限制，此等其他治療劑可選自抗病毒劑(例如抗HIV藥劑、抗HBV藥劑或其他抗HCV藥劑，諸如HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、HCV解螺旋酶抑制劑、IRES抑制劑或NS5A抑制劑)、抗細菌劑、抗真菌劑、免疫調節劑、抗癌劑或化學治療劑、消炎劑、反義RNA、siRNA、抗體或用於治療肝臟硬化或發炎之藥劑。此等其他治療劑之特定實例包括(但不限於)病毒唑(ribavirin)、α-干擾素、β-干擾素、聚乙二醇化干擾素-α、聚乙二醇化干擾素-λ、病毒唑、偉拉咪定(viramidine)、R-5158、硝唑尼特(nitazoxanide)、金剛胺(amantadine)、Debio-025、NIM-811、R7128、

R1626、R4048、T-1106、PSI-7977(Pharmasset)(核苷聚合酶抑制劑)、PSI-7851(Pharmasset)(核苷聚合酶抑制劑)、PSI-938(Pharmasset)(核苷聚合酶抑制劑)、PF-00868554、ANA-598、IDX184(核苷聚合酶抑制劑)、IDX102、IDX375(非核苷聚合酶抑制劑)、GS-9190(非核苷聚合酶抑制劑)、VCH-759、VCH-916、MK-3281、BCX-4678、MK-3281、VBY708、ANA598、GL59728、GL60667、BMS-790052(NS5A抑制劑)、BMS-791325(蛋白酶抑制劑)、BMS-650032、BMS-824393、GS-9132、ACH-1095(蛋白酶抑制劑)、AP-H005、A-831(Arrow Therapeutics)(NS5A抑制劑)、A-689(Arrow Therapeutics)(NS5A抑制劑)、INX08189(Inhibitex)(聚合酶抑制劑)、AZD2836、特拉匹韋(telaprevir)(蛋白酶抑制劑)、波普瑞韋(boceprevir)(蛋白酶抑制劑)、ITMN-191(Intermune/Roche)、BI-201335(蛋白酶抑制劑)、VBY-376、VX-500(Vertex)(蛋白酶抑制劑)、PHX-B、ACH-1625、IDX136、IDX316、VX-813(Vertex) (蛋白酶抑制劑)、SCH 900518(Schering-Plough)、TMC-435(Tibotec)(蛋白酶抑制劑)、ITMN-191(Intermune、Roche)(蛋白酶抑制劑)、MK-7009(Merck)(蛋白酶抑制劑)、IDX-PI(Novartis)、BI-201335(Boehringer Ingelheim)、R7128(Roche)(核苷聚合酶抑制劑)、MK-3281(Merck)、MK-0608(Merck)(核苷聚合酶抑制劑)、PF-868554(Pfizer) (非核苷聚合酶抑制劑)、PF-4878691(Pfizer)、IDX-184(Novartis)、IDX-375(Pharmasset)、PPI-461(Presidio)(NS5A抑制劑)、BILB-1941(Boehringer Ingelheim)、GS-9190(Gilead)、BMS-790052(BMS)、Albuferon(Novartis)、ABT-333(Abbott) (非核苷聚合酶抑制劑)、ABT-072(Abbott)(非核苷聚合酶抑制劑)、利托那韋(ritonavir)、另一細胞色素P450單加氧酶抑制劑或其任何組合。

在一實施例中，本發明之醫藥組合物包含一或多種本發明化合

物(或其鹽、溶劑合物或前藥)，及一或多種其他抗病毒劑。

在另一實施例中，本發明之醫藥組合物包含一或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前藥)，及一或多種其他抗HCV藥劑。舉例而言，本發明之醫藥組合物可包含具有式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G之本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前藥)，及選自HCV聚合酶抑制劑(包括核苷或非核苷型聚合酶抑制劑)、HCV蛋白酶抑制劑、HCV解螺旋酶抑制劑、CD81抑制劑、親環蛋白抑制劑、IRES抑制劑或NS5A抑制劑之藥劑。

在另一實施例中，本發明之醫藥組合物包含一或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前藥)，及一或多種其他抗病毒劑，諸如抗HBV藥劑、抗HIV藥劑，或抗A型肝炎、抗D型肝炎、抗E型肝炎或抗G型肝炎藥劑。抗HBV藥劑之非限制性實例包括阿丹弗(adefovir)、拉米夫定(lamivudine)及田諾弗(tenofovir)。抗HIV藥物之非限制性實例包括利托那韋、洛匹那韋(lopinavir)、茚地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、沙奎那韋(saquinavir)、安普那韋(amprenavir)、阿紮那韋(atazanavir)、替拉那韋(tipranavir)、TMC-114、福沙那韋(fosamprenavir)、齊多夫定(zidovudine)、拉米夫定、去羥肌苷(didanosine)、司他夫定(stavudine)、田諾弗、紮西他濱(zalcitabine)、阿巴卡韋(abacavir)、依法韋侖(efavirenz)、奈韋拉平(nevirapine)、地拉韋啶(delavirdine)、TMC-125、L-870812、S-1360、恩夫韋肽(enfuvirtide)、T-1249，或其他HIV蛋白酶、逆轉錄酶、整合酶或融合抑制劑。任何其他所需抗病毒劑亦可包括於本發明之醫藥組合物中，如熟習此項技術者所瞭解。

在一較佳實施例中，本發明之醫藥組合物包含本發明化合物(例如，式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G之化合物，或較佳上文所述之化合物，或其鹽、溶劑合物或前藥)，及HCV蛋白酶抑制劑。在另一較

佳實施例中，本發明之醫藥組合物包含本發明化合物(例如，式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G之化合物，或較佳上文所述之化合物，或其鹽、溶劑合物或前藥)，及HCV聚合酶抑制劑(例如非核苷聚合酶抑制劑，或較佳核苷聚合酶抑制劑)。在另一較佳實施例中，本發明之醫藥組合物包含：(1)本發明化合物(例如，式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G之化合物，或較佳上文所述之化合物，或其鹽、溶劑合物或前藥)；(2)HCV蛋白酶抑制劑；及(3)HCV聚合酶抑制劑(例如非核苷聚合酶抑制劑，或較佳核苷聚合酶抑制劑)。蛋白酶及聚合酶抑制劑之非限制性實例描述於上文。

在另一實施例中，本發明之醫藥組合物包含：(1)式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G之化合物，或較佳選自上述實例之標題化合物或表5之化合物，或其鹽、溶劑合物或前藥；及(2)一或多種HCV抑制劑/調節劑，選自ABT-072 (Abbott)、ABT-333(Abbott)、ACH-1095(Achillion)、ACH-1625(Achillion)、ACH-2684(Achillion)、ACH-2928(Achillion)
、阿拉泊韋(alisporovir)、ANA-598(Anadys)、ANA-773 (Anadys)、AVL-181(Avila)、AVL-192(Avila)、AZD2836 (Astra-Zeneca)、AZD7295(Astra-Zeneca)、BCX-4678(BioCryst)、BI-201335(Boehringer Ingelheim)、BI-207127(Boehringer Ingelheim)、BILB-1941(Boehringer Ingelheim)、BMS-650032 (BMS)、BMS-790052(BMS)、BMS-791325(BMS)、BMS-824393(BMS)、波普瑞韋、CTS-1027(Conatus)、丹諾普韋(danoprevir)、EDP-239(Enanta)、非利布韋(filibuvir)、GL59728(Glaxo)、GL60667(Glaxo)、GS-5885(Gilead)、GS-6620(Gilead)、GS-9132(Gilead)、GS-9256(Gilead)、GS-9451(Gilead)、GS-9620(Gilead)、GS-9669(Gilead)、GSK625433(GlaxoSmithKline)、IDX-102(Idenix)、

IDX-136(Idenix)、IDX-184(Idenix)、IDX-316(Idenix)、IDX-320(Idenix)、IDX-375(Idenix)、INX-189(Inhibitex)、ITX-4520(iTherx)、ITX-5061(iTherx)、MK-0608(Merck)、MK-3281(Merck)、MK-5172(Merck)、那拉普韋(narlaprevir)、NM-811(Novartis)、PF-4878691(Pfizer)、PHX-1766(Phenomix)、PPI-1301(Presidio)、PPI-461(Presidio)、PSI-7977(Pharmasset)、PSI-938(Pharmasset)、RG7128(Roche)、RO5303253(Roche)、SCY-635(Scynexis)、特格布韋(tegobuvir)、特拉匹韋、TMC-435(Tibotec)、TMC-647055(Tibotec)、TMC64912 (Medivir)、凡尼普韋(vaniprevir)、VBY708(Virobay)、VCH-759(Vertex & ViraChem)、VCH-916(ViraChem)、VX-222 (VCH-222)(Vertex & ViraChem)、VX-500(Vertex)、VX-759(Vertex)、VX-813(Vertex)、VX-985(Vertex)或其組合。

在另一實施例中，本發明之醫藥組合物包含：(1)式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G之化合物，或較佳選自上述實例之標題化合物或表5之化合物，或其鹽、溶劑合物或前藥；及(2)一或多種HCV蛋白酶抑制劑，選自ACH-1095(Achillion)、ACH-1625(Achillion)、ACH-2684(Achillion)
、AVL-181(Avila)、AVL-192(Avila)、BI-201335(Boehringer Ingelheim)、BMS-650032(BMS)、波普瑞韋、丹諾普韋、GS-9132(Gilead)、GS-9256(Gilead)、GS-9451(Gilead)、IDX-136(Idenix)、IDX-316(Idenix)、IDX-320(Idenix)、MK-5172(Merck)、那拉普韋、PHX-1766(Phenomix)、特拉匹韋、TMC-435(Tibotec)、凡尼普韋、VBY708(Virobay)、VX-500(Vertex)、VX-813(Vertex)、VX-985(Vertex)或其組合。

在另一較佳實施例中，本發明之醫藥組合物包含：(1)式I、I_A、

I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G之化合物，或較佳選自上述實例之標題化合物或表5之化合物，或其鹽、溶劑合物或前藥；及(2)一或多種HCV聚合酶抑制劑，選自ABT-072(Abbott)、ABT-333(Abbott)、ANA-598(Anadys)、BI-207127(Boehringer Ingelheim)、BILB-1941(Boehringer Ingelheim)、BMS-791325(BMS)、非利布韋、GL59728(Glaxo)

、GL60667(Glaxo)、GS-9669(Gilead)、IDX-375(Idenix)、MK-3281(Merck)、特格布韋、TMC-647055 (Tibotec)、VCH-759(Vertex & ViraChem)、VCH-916 (ViraChem)、VX-222(VCH-222)(Vertex & ViraChem)、VX-759(Vertex)、GS-6620(Gilead)、IDX-102(Idenix)、IDX-184(Idenix)、INX-189(Inhibitex)、MK-0608(Merck)、PSI-7977(Pharmasset)、PSI-938(Pharmasset)、RG7128(Roche)、TMC64912(Medivir)、GSK625433(GlaxoSmithKline)、BCX-4678(BioCryst)或其組合。聚合酶抑制劑可包括(i)一或多種核苷酸聚合酶抑制劑，選自GS-6620(Gilead)、IDX-102(Idenix)、IDX-184(Idenix)、INX-189(Inhibitex)、MK-0608(Merck)、PSI-7977(Pharmasset)、PSI-938(Pharmasset)、RG7128(Roche)、TMC64912(Medivir)或其組合；或(ii)一或多種非核苷聚合酶抑制劑，選自ABT-072(Abbott)、ABT-333(Abbott)、ANA-598(Anadys)、BI-207127(Boehringer Ingelheim)、BILB-1941(Boehringer Ingelheim)、BMS-791325(BMS)、非利布韋、GL59728(Glaxo)、GL60667(Glaxo)、GS-9669 (Gilead)、IDX-375(Idenix)、MK-3281(Merck)、特格布韋、TMC-647055(Tibotec)、VCH-759(Vertex & ViraChem)、VCH-916(ViraChem)、VX-222(VCH-222)(Vertex & ViraChem)、VX-759(Vertex)或其組合；或(iii)核苷酸聚合酶抑制劑與非核苷聚合酶抑制劑。

在另一實施例中，本發明之醫藥組合物包含：(1)式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G之化合物，或較佳選自上述實例之標題化合物或表5之化合物，或其鹽、溶劑合物或前藥；(2)一或多種HCV蛋白酶抑制劑，選自ACH-1095(Achillion)、ACH-1625(Achillion)、ACH-2684(Achillion)、AVL-181(Avila)、AVL-192(Avila)、BI-201335(Boehringer Ingelheim)、BMS-650032(BMS)、波普瑞韋、丹諾普韋、GS-9132(Gilead)、GS-9256(Gilead)、GS-9451(Gilead)、IDX-136(Idenix)、IDX-316(Idenix)、IDX-320(Idenix)、MK-5172(Merck)、那拉普韋、PHX-1766(Phenomix)、特拉匹韋、TMC-435(Tibotec)、凡尼普韋、VBY708(Virobay)、VX-500(Vertex)、VX-813(Vertex)、VX-985(Vertex)或其組合；及(3)一或多種HCV聚合酶抑制劑，選自ABT-072 (Abbott)、ABT-333(Abbott)、ANA-598(Anadys)、BI-207127(Boehringer Ingelheim)、BILB-1941(Boehringer Ingelheim)、BMS-791325(BMS)、非利布韋、GL59728 (Glaxo)、GL60667(Glaxo)、GS-9669(Gilead)、IDX-375 (Idenix)、MK-3281(Merck)、特格布韋、TMC-647055 (Tibotec)、VCH-759(Vertex & ViraChem)、VCH-916 (ViraChem)、VX-222(VCH-222)(Vertex & ViraChem)、VX-759(Vertex)、GS-6620(Gilead)、IDX-102(Idenix)、IDX-184(Idenix)、INX-189(Inhibitex)、MK-0608(Merck)、PSI-7977(Pharmasset)、PSI-938(Pharmasset)、RG7128(Roche)、TMC64912(Medivir)、GSK625433(GlaxoSmithKline)、BCX-4678(BioCryst)或其組合。聚合酶抑制劑可包括(i)一或多種核苷酸聚合酶抑制劑，選自GS-6620(Gilead)、IDX-102(Idenix)、IDX-184(Idenix)、INX-189(Inhibitex)、MK-0608(Merck)、PSI-7977(Pharmasset)、PSI-938(Pharmasset)、RG7128(Roche)、TMC64912(Medivir)或其組合；或(ii)一或多種非核苷聚合酶抑制劑，

選自ABT-072(Abbott)、ABT-333(Abbott)、ANA-598(Anadys)、BI-207127(Boehringer Ingelheim)、BILB-1941(Boehringer Ingelheim)、BMS-791325(BMS)、非利布韋、GL59728(Glaxo)、GL60667(Glaxo)、GS-9669(Gilead)、IDX-375(Idenix)、MK-3281 (Merck)、特格布韋、TMC-647055(Tibotec)、VCH-759 (Vertex & ViraChem)、VCH-916(ViraChem)、VX-222(VCH-222)(Vertex & ViraChem)、VX-759(Vertex)或其組合；或(iii)核苷酸聚合酶抑制劑與非核苷聚合酶抑制劑。

在另一實施例中，本發明之醫藥組合物包含：(1)式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G之化合物，或較佳選自上述實例之標題化合物或表5之化合物，或其鹽、溶劑合物或前藥；及(2)親環蛋白抑制劑(例如阿拉泊韋、NM-811(Novartis)、SCY-635(Scynexis))、入口抑制劑(例如ITX-4520(iTherx)或ITX-5061(iTherx))、另一NS5A抑制劑(例如)或TLR-7促效劑(例如GS-9620(Gilead)或PF-4878691(Pfizer))；及(3)視情況一或多種上述HCV蛋白酶或聚合酶抑制劑。

含有多種活性成分之醫藥組合物可爲共調配產品、共包裝產品或其組合。

本發明之醫藥組合物通常包括醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。適合的醫藥學上可接受之載劑/賦形劑之非限制性實例包括糖(例如乳糖、葡萄糖或蔗糖)、澱粉(例如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉)、纖維素或其衍生物(例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素或乙酸纖維素)、油(例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油或大豆油)、二醇(例如丙二醇)、緩衝劑(例如氫氧化鎂或氫氧化鋁)、瓊脂、海藻酸、粉末狀黃蓍、麥芽、明膠、滑石、可可脂、無熱原質水、等滲鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)、乙醇或磷酸鹽緩衝溶液。潤滑劑、著色劑、釋放劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑或香味劑、防腐劑或

抗氧化劑亦可包括於本發明之醫藥組合物中。

本發明之醫藥組合物可使用此項技術中熟知之方法基於其投藥途徑進行調配。舉例而言，無菌可注射製劑可使用適合之分散劑或濕潤劑及懸浮劑製備爲無菌可注射水性或油性懸浮液。用於經直腸投與之栓劑可藉由將藥物與適合之無刺激性賦形劑(諸如可可脂或聚乙二醇，其在常溫下爲固態而在直腸溫度下爲液態且因此將在直腸中融化並釋放藥物)混合來製備。用於經口投與之固體劑型可爲膠囊、錠劑、丸劑、散劑或顆粒。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。固體劑型亦可包含除惰性稀釋劑外之其他物質，諸如潤滑劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。錠劑及丸劑可另外製備具有腸溶衣。用於經口投與之液體劑型可包括含有此項技術中常用之惰性稀釋劑的醫藥學上可接受之乳液、溶液、懸浮液、糖漿或酏劑。液體劑型亦可包含濕潤劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑或香味劑。本發明之醫藥組合物亦可以脂質體形式投與，如美國專利第6,703,403號中所述。可應用於本發明之藥物的調配一般論述於例如Hoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975)；及Lachman, L.編, PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Marcel Decker, New York, N.Y., 1980)中。

本文中所述之任何化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備本發明之醫藥組合物。

在一較佳實施例中，將本發明化合物(例如式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G之化合物，或較佳上文所述之化合物，或其鹽、溶劑合物或前藥)調配於固態分散體中，其中本發明化合物可以分子形式分散於非晶形基質中，該非晶形基質包含醫藥學上可接受之親水性聚合物。該基質亦可含有醫藥學上可接受之界面活性劑。適用於調配本發

明化合物之固體分散技術包括(但不限於)熔體擠出、噴霧乾燥、共沈澱、冷凍乾燥或其他溶劑蒸發技術，其中熔體擠出及噴霧乾燥爲較佳。在一實例中，將本發明化合物調配於包含共聚維酮(copovidone)及維生素E TPGS之固態分散體中。在另一實例中，將本發明化合物調配於包含共聚維酮及Span 20之固態分散體中。

本文中所述之固態分散體可含有至少30重量%之醫藥學上可接受之親水性聚合物或該等親水性聚合物之組合。較佳地，該固態分散體含有至少40重量%之醫藥學上可接受之親水性聚合物或該等親水性聚合物之組合。更佳地，該固態分散體含有至少50重量%(包括例如至少60重量%、70重量%、80重量%或90重量%)之醫藥學上可接受之親水性聚合物或該等聚合物之組合。本文中所述之固態分散體亦可含有至少1重量%之醫藥學上可接受之界面活性劑或該等界面活性劑之組合。較佳地，該固態分散體含有至少2重量%之醫藥學上可接受之界面活性劑或該等界面活性劑之組合。更佳地，該固態分散體含有4重量%至20重量%之界面活性劑，諸如5重量%至10重量%之界面活性劑。另外，本文中所述之固態分散體可含有至少1重量%之本發明化合物，較佳至少5%，包括例如至少10%。在一實例中，固態分散體包含5%之本發明化合物(例如式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G之化合物，或較佳上文所述之化合物，或其鹽、溶劑合物或前藥)，其以分子形式分散於包含7%維生素E-TPGS及88%共聚維酮之非晶形基質中；固態分散體亦可與諸如甘露糖醇/Aerosil(99:1)之其他賦形劑混合，且固態分散體與其他賦形劑之重量比率可在5:1至1:5之範圍內，其中1:1爲較佳。在另一實例中，固態分散體包含5%之本發明化合物(例如式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G之化合物，或較佳上文所述之化合物，或其鹽、溶劑合物或前藥)，其以分子形式分散於包含5% Span 20及90%共聚維酮之非晶形基質中；固態分散體亦可與諸如甘露

糖醇/Aerosil(99:1)之其他賦形劑混合，且固態分散體與其他賦形劑之重量比率可在5:1至1:5之範圍內，其中1:1爲較佳。

各種添加劑亦可包括於固態分散體中或與固態分散體混合。舉例而言，至少一種選自流量調節劑、黏合劑、潤滑劑、填充劑、崩解劑、增塑劑、著色劑或穩定劑之添加劑可用於將固態分散體壓製成錠劑。此等添加劑可在壓實前與磨碎或經研磨之固態分散體混合。崩解劑促進壓實物在胃中快速崩解且保持所釋放之顆粒彼此分離。適合之崩解劑之非限制性實例爲交聯聚合物，諸如交聯聚乙烯吡咯啶酮、交聯羧甲基纖維素鈉或交聯羧甲纖維素鈉(sodium croscarmellose)。適合之填充劑(亦稱作增積劑)之非限制性實例爲單水合乳糖、磷酸氫鈣、微晶纖維素(例如Avicell)、矽酸鹽(特別是二氧化矽)、氧化鎂、滑石、馬鈴薯或玉米澱粉、異麥芽糖或聚乙烯醇。適合之流量調節劑之非限制性實例包括高分散二氧化矽(例如膠態二氧化矽，諸如Aerosil)，及動物或植物脂肪或蠟。適合之潤滑劑之非限制性實例包括聚乙烯醇(例如具有1000至6000之分子量)、硬脂酸鎂及硬脂酸鈣、硬脂醯反丁烯二酸鈉及其類似物。穩定劑之非限制性實例包括抗氧化劑、光穩定劑、自由基清除劑或針對微生物攻擊之穩定劑。

本發明進一步提供使用本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前藥)抑制HCV複製之方法。該等方法包含使感染HCV病毒之細胞與有效量之本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前藥)接觸，藉此抑制該等細胞中HCV病毒之複製。如本文中所用，「抑制」意謂顯著降低或消除所抑制之活性(例如病毒複製)。在許多情形下，本發明之代表性化合物可使HCV病毒之複製(例如在如上文所述之HCV複製子分析法中)降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或95%以上。

本發明化合物可抑制一或多種HCV亞型。可適用於本發明之

HCV亞型之實例包括(但不限於)HCV基因型1、2、3、4、5及6，包括HCV基因型1a、1b、2a、2b、2c、3a或4a。在一實施例中，使用一或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前藥)來抑制HCV基因型1a之複製。在另一實施例中，使用一或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前藥)來抑制HCV基因型1b之複製。在另一實施例中，使用一或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前藥)來抑制HCV基因型1a與1b之複製。

本發明亦提供使用本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前藥)來治療HCV感染之方法。該等方法通常包含投與治療有效量之本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前藥)或包含其之醫藥組合物至HCV患者，藉此降低患者之血液或肝臟中的HCV病毒含量。如本文中所用，術語「治療(treating)」係指逆轉、減輕、抑制病症或病狀之進程，或預防病症或病狀，或該術語適用之該病症或病狀之一或多種症狀。術語「治療(treatment)」係指治療行爲。在一實施例中，方法包含投與治療有效量之兩種或兩種以上本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前藥)或包含其之醫藥組合物至HCV患者，藉此降低患者之血液或肝臟中的HCV病毒含量。

本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前藥)可以單獨活性醫藥劑形式投與或與另一所需藥物(諸如其他抗HCV藥劑、抗HIV藥劑、抗HBV藥劑、抗A型肝炎藥劑、抗D型肝炎藥劑、抗E型肝炎藥劑、抗G型肝炎藥劑或其他抗病毒藥物)組合投與。本文中所述之任何化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於本發明之方法中。在一實施例中，本發明提供治療HCV感染之方法，其中該等方法包含投與本發明化合物(例如式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G之化合物，或較佳上文所述之化合物，或其鹽、溶劑合物或前藥)、干擾素及病毒唑至HCV患者。干擾素較佳爲α-干擾素，且更佳爲聚乙二醇化干擾素-α，諸如

PEGASYS(聚乙二醇化干擾素α-2a)。

在另一實施例中，本發明提供治療HCV感染之方法，其中該等方法包含投與本發明化合物(例如式I、I_A、I_B、I_C、I_D、I_E、I_F或I_G之化合物，或較佳選自上述實例之標題化合物或表5之化合物，或其鹽、溶劑合物或前藥)，及一或多種上述HCV抑制劑/調節劑，其中有或無干擾素。

本發明化合物(或其鹽、溶劑或前藥)可以單次劑量或分次劑量投與至患者。典型日劑量可(不限於)每公斤體重0.1 mg至200 mg之範圍，諸如每公斤體重0.25 mg至100 mg之範圍。單劑量組合物可含有此等量或其約數以構成日劑量。各劑量較佳含有足以有效降低患者血液或肝臟中之HCV病毒載量之量的本發明化合物。活性成分之量或經組合以產生單一劑型之活性成分可視所治療宿主及特定投藥模式而變化。應瞭解，關於任何特定患者之具體劑量將取決於多種因素，包括所使用之特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑、排泄率、藥物組合及經受治療之特定疾病之嚴重程度。

本發明進一步提供使用本發明之醫藥組合物來治療HCV感染的方法。該等方法通常包含投與本發明之醫藥組合物至HCV患者，藉此降低患者之血液或肝臟中的HCV病毒含量。本文中所述之任何醫藥組合物可用於本發明之方法中。

另外，本發明提供本發明之化合物或鹽用於製造供治療HCV感染之藥物的用途。本文中所述之任何化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備本發明之藥物。

本發明化合物亦可經同位素取代。較佳同位素取代包括經穩定或非放射性同位素(諸如氘、^{13}C、^{15}N或^{18}O)取代。併入重原子(諸如用氘取代氫)可產生同位素效應，其可改變藥物的藥物動力學。在一

實例中，本發明化合物中至少5莫耳%(例如至少10莫耳%)之氫經氘取代。在另一實例中，本發明化合物中至少25莫耳%之氫經氘取代。在另一實例中，本發明化合物中至少50莫耳%、60莫耳%、70莫耳%、80莫耳%或90莫耳%之氫經氘取代。氘之天然豐度爲約0.015%。氘取代或增濃可(不限於)藉由用氘交換質子或藉由用經增濃或經取代之起始物質合成分子來達成。此項技術中已知之其他方法亦可用於同位素取代。

本發明之前述描述提供說明及描述，但不欲爲詳盡的或使本發明侷限於所揭示之精確內容。修改及變化鑒於上述教示內容爲可能的或可獲自本發明之實施。因此，應注意到，本發明之範疇係由申請專利範圍及其等效內容界定。

【符號說明】

無

I621611

公告本

發明摘要

※ 申請案號：102143104(由100137049分割)

※ 申請日：100.10.12

※IPC 分類：C07D 207/09 (2006.01)
C07D 235/14 (2006.01)
C07D 235/24 (2006.01)
C07D 295/073 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

【發明名稱】

抗病毒化合物

ANTI-VIRAL COMPOUNDS

【中文】

本發明描述一種可有效抑制C型肝炎病毒(「HCV」)複製之化合物。本發明亦關於製備該等化合物之方法，包含該等化合物之組合物，及使用該等化合物來治療HCV感染之方法。

【英文】

Compounds effective in inhibiting replication of Hepatitis C virus ("HCV") are described . This invention also relates to processes of making such compounds, compositions comprising such compounds, and methods of using such compounds to treat HCV infection.

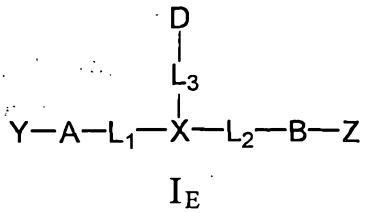
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



I_E

106年 12月 05日 修正替換頁

106年12月5日修正補充

申請專利範圍

公告本

1. 一種製備{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]苯基}-5-(6-氟-2-{(2*S*)-1-[*N*-(甲氧基羰基)-*O*-甲基-L-蘇胺醯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯或其醫藥學上可接受之鹽的方法，該方法包含：

將(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)與(2*S*,3*R*)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸反應。

2. 如請求項1之方法，其中該反應步驟係在肽偶合試劑存在下進行。

3. 如請求項2之方法，其中該肽偶合試劑係選自由*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽/1-羥基苯并三唑(EDAC/HOBT)、六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(PyBOP)、六氟磷酸*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-四甲鎓(HATU)、丙烷膦酸酐(T3P)及3-(二乙氧基磷醯基氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3*H*)-酮(DEPBT)組成之群。

4. 一種化合物，其為(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)。

5. 一種製備{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-二氟-4-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]苯基}-5-(6-氟-2-{(2*S*)-1-[*N*-(甲氧基羰基)-*O*-甲基-L-蘇胺醯基]吡咯啶-2-基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)吡咯啶-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基}吡咯啶-1-基]-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基}胺基甲酸甲酯或其醫藥學上可接受之鹽的方法，該方法包含：

將二甲磺酸酯與胺反應以獲得經取代之吡咯啶，其中該二甲磺酸酯為(1*S*,4*S*)-二甲烷磺酸1,4-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)丁烷-1,4-二酯，該胺為3,5-二氟-4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)苯胺，且該經取代之吡咯啶為1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)哌啶。

6. 如請求項5之方法，其進一步包含：將該經取代之吡咯啶與2-胺甲醯基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯反應，以獲得經保護之中間物。

7. 如請求項6之方法，其進一步包含：將該經保護之中間物還原、環化及脫保護，以獲得(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)。

8. 如請求項7之方法，其進一步包含：將(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)與(2*S*,3*R*)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸反應。

9. 一種化合物，其為(1*S*,4*S*)-二甲烷磺酸1,4-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)丁烷-1,4-二酯。

10. 一種化合物，其為3,5-二氟-4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)苯胺。

11. 一種化合物，其為1-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)吡咯啶-1-基)-2,6-二氟苯基)-4-(4-氟苯基)哌啶。

12. 一種製備HCV抑制劑的方法，其包含將(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)苯基)吡咯啶-2,5-二基)雙(5-氟-2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)與選自下列之中間物酸反應：

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸；

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙酸；

(*S*)-2-環己基-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸；

(*S*)-2-環戊基-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸；

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸；

(2*S*,3*R*)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸；

(2*S*,3*S*)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸；

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-((*R*)-四氫呋喃-3-基)乙酸；

(*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-((*S*)-四氫呋喃-3-基)乙酸；

(*S*)-2-(2,3-二氫-1*H*-茚-2-基)-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸；

2-(第三丁氧基羰基胺基)乙酸；

2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁-2-烯酸；

(S)-四氫呋喃-2-甲酸；

(S)-3-乙基-2-(甲氧基羰基胺基)戊酸；或

(S)-2-(乙氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸。

13. 如請求項12之方法，其中該中間物酸為(2*S*,3*R*)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸。