I465444

(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 I465444 B**

(45)公告日： 中華民國 103 (2014) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：099115093 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 05 月 12 日

(51)Int. Cl.： ***C07D403/04 (2006.01)*** ***C07D403/14 (2006.01)***
C07D405/14 (2006.01) ***A61K31/4178 (2006.01)***
A61K31/439 (2006.01) *A61P31/14 (2006.01)*

(30)優先權：2009/05/13 美國 61/177,972
2009/07/10 美國 61/224,745
2009/09/01 美國 61/238,760

(71)申請人：吉李德科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：郭洪燕 GUO, HONGYAN (CN)；加藤 達若 KATO, DARRYL (US)；凱勒 泰瑞 KELLAR, TERRY (US)；柯許伯格 索爾斯丹 KIRSCHBERG, THORSTEN A. (DE)；劉洪濤 LIU, HONGTAO (CN)；林克 約翰 LINK, JOHN O. (US)；米契爾 麥克 MITCHELL, MICHAEL L. (US)；帕里須 傑 PARRISH, JAY P. (US)；沈小寧 SHENG, XIAONING C. (US)；史桂爾斯 尼爾 SQUIRES, NEIL (CA)；孫建宇 SUN, JIANYU (CA)；泰勒 詹姆士 TAYLOR, JAMES (US)；徐連紅 XU, LIANHONG (US)；貝肯 伊麗莎白 BACON, ELIZABETH M. (US)；卡納利斯 艾達 CANALES, EDA (US)；趙 艾索坡 CHO, AESOP (US)；金正恩 KIM, CHOUNG U. (US)；克拉克 麥克 CLARKE, MICHAEL O'NEIL HANRAHAN (US)；周建宏 CHOU, CHIEN-HUNG (US)；科特爾 傑若米 COTTELL, JEROMY J. (US)；德賽 馬羅 DESAI, MANOJ C. (US)；海克 朗道爾 HALCOMB, RANDALL L. (US)；葛羅 麥可 GRAUPE, MICHAEL (AT)；金浩崙 JIN, HAOLUN (CA)；克里戈斯基 艾文 KRYGOWSKI, EVAN S. (US)；拉澤威斯 史考特 LAZERWITH, SCOTT E. (US)；柳琪 LIU, QI (CN)；麥克曼 李查德 MACKMAN, RICHARD L. (GB)；麥菲登 雷恩 MCFADDEN, RYAN (US)；米希 麥可 MISH, MICHAEL R. (US)；曼托布 山姆爾 METOBO, SAMUEL E. (KE)；菲力浦斯 巴頓 PHILLIPS, BARTON W. (US)；邊衡正 PYUN, HYUNG-JUNG (KR)；索吉爾 約瑟夫 SAUGIER, JOSEPH H. (US)；崔恩寇 詹姆士 TRENKLE, JAMES D. (US)；謝浚鉻 TSE, WINSTON C. (US)；維微安 藍道爾 VIVIAN, RANDALL WAYNE (US)；舒羅德 史考特 SCHROEDER, SCOTT D. (US)；凡卡塔拉馬尼 香德拉塞卡 VENKATARAMANI, CHANDRASEKAR (IN)；瓦金斯 威廉 WATKINS, WILLIAM J. (GB)；楊征宇 YANG, ZHENG-YU (CN)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

WO 2008/021927A2

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 1378 頁

(54)名稱

TW I465444 B

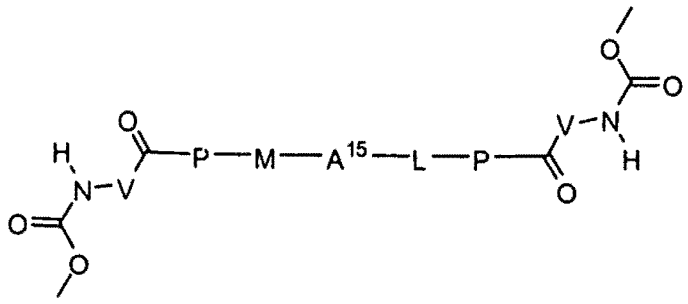
抗病毒化合物

ANTIVIRAL COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於抗病毒化合物、含有如是化合物的組成物、以及包括如是化合物之投藥的治療方法，還有用於製備如是化合物的方法及中間物。

The invention is related to anti-viral compounds, compositions containing such compounds, and therapeutic methods that include the administration of such compounds, as well as to processes and intermediates useful for preparing such compounds.



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係廣義地關於具有HCV抑制活性的化合物。

【先前技術】

C型肝炎被認定爲肝臟的慢性病毒性疾病，乃典型的肝臟疾病。雖然以肝臟爲標的之化合物已被廣泛使用且已顯示出功效，但是毒性以及其他副作用限制了彼等的有用性。C型肝炎病毒(HCV)的抑制劑可用於限制HCV所造成之感染的確立及進展以及HCV之診斷檢定。

需要有新的HCV治療劑。

【發明內容】

發明之總論

於一體系中，本發明提供一種本發明之化合物，其乃如下文所述之式(I)所示化合物、或其藥學上可接受之鹽類、或前藥：

J-Y-J　　(I)。

本發明亦提供同位素富集的(isotopically enriched)化合物，其乃在化合物之一或多個位置上包含富集同位素的式I化合物。

本發明亦提供一種藥學組成物，其包含本發明之化合物以及至少一種藥學上可接受的載體。

本發明亦提供用於治療與HCV有關之病症的藥學組成

物。

本發明亦提供一種另外還包含了干擾素或長效型干擾素(pegylated interferon)的藥學組成物。

本發明亦提供一種另外還包含了核苷類似物的藥學組成物。

本發明亦提供一種藥學組成物，其中該核苷類似物係選自：立貝威靈(ribavirin)、維拉密定(viramidine)、雷凡威靈(levovirin)、L-核苷、以及依沙妥瑞賓(isatoribine)且該干擾素係α-干擾素或長效型α-干擾素。

本發明亦提供了一種治療與C型肝炎有關之病症的方法，該方法包含：將包含了治療有效量之本發明化合物的藥學組成物投藥給個體。

本發明亦提供一種抑制HCV的方法，其包含：將抑制HCV有效量之本發明化合物，投藥給罹患與HCV活性有關之疾病的哺乳動物。

本發明亦提供一種用於醫藥療法(宜用於抑制HCV活性或治療與HCV活性有關的疾病)的本發明化合物，還有本發明化合物用於製造可用於抑制HCV之藥劑或用於治療哺乳動物之與HCV有關疾病的用途。

本發明亦提供可用於製備本發明化合物之合成方法以及本文所揭示的新穎中間物。有些本發明之化合物可用於製備本發明之其他化合物。

於另一態樣中，本發明提供用於C型肝炎或與C型肝炎有關之病症的預防或治療處置的式I化合物、或其藥學上

可接受的鹽類或前藥。

於另一態樣中，本發明提供抑制檢體(sample)內之HCV活性的方法，其包含用本發明之化合物處理該檢體。

於一體系中，本發明提供一種化合物，其具有改良的抑制或藥物動力性質，包括：增強的對抗病毒抗藥性進展的活性、改良的口服生物可利用率、較大的效力(例如，在抑制HCV活性方面)、或延長的活體內有效半衰期。本發明之某些化合物具有較少的副作用、較不複雜的用劑排程(dosing schedules)、或係可口服的。

詳細說明

現在將詳細參照本發明之某些體系，彼等之實施例係例示於附隨的結構式及通式。雖然本發明將與列舉的體系一起加以說明，但是應可瞭解到，發明人毫無將本發明限制於彼等體系之意。反之，本發明意欲涵蓋所有包括在彼等體系所定義之本發明範圍內的替代方案、變形、及均等物。

本發明之化合物

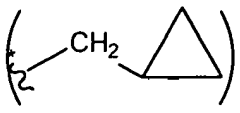
本發明之化合物包括了迄今已知的化合物。然而，涵蓋於本發明的是，將先前未知具有抗病毒性質的化合物，用於抗病毒的目的(例如，在哺乳動物體內產生抗病毒效果)。就美國而言，本文之化合物或組成物排除根據35 USC §102係可預見或根據35 USC §103爲顯而易知的化合

物。

每當本文所記載之化合物係經一個以上相同標示的基團，例如，「R^1」或「A^3」所取代時，應可瞭解到，該基團可爲相同或互異的，亦即，各基團係獨立選擇的。

「不存在(absent)」-有些基團被定義爲彼等係可不存在的。當一基團不存在時，其係成爲鍵的連接子(connector)。在相反的情況下應係由該不存在基團所連接的二個基團係經由一鍵相互連接在一起。例如，當W不存在時，M係鍵結至M。

「烷基」係含有直鏈、二級、三級或環狀碳原子的C_1-C_{18}烴。例子有：甲基(Me, $-CH_3$)，乙基(Et, $-CH_2CH_3$)，1-丙基(n-Pr，正丙基，$-CH_2CH_2CH_3$)，2-丙基(i-Pr，異丙基，$-CH(CH_3)_2$)，1-丁基(n-Bu, 正丁基，$-CH_2CH_2CH_2CH_3$)，2-甲基-1-丙基(i-Bu，異丁基，$-CH_2CH(CH_3)_2$)，2-丁基(s-Bu，第二丁基，$-CH(CH_3)CH_2CH_3$)，2-甲基-2-丙基(t-Bu，第三丁基，$-C(CH_3)_3$)，1-戊基(正戊基，$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)，2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)，3-戊基($-CH(CH_2CH_3)_2$)，2-甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)，3-甲基-2-丁基($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)，3-甲基-1-丁基($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)，2-甲基-1-丁基($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)，1-己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)，2-己基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)，3-己基($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)，2-甲基-2-戊基($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)，3-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)

，4-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)，3-甲基-3-戊基(-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)，2-甲基-3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)，2,3-二甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)，3,3-二甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)，以及環丙基甲基  。

「烯基」係指含有直鏈、二級、三級或環狀碳原子且具有至少一個不飽和位置(亦即，碳-碳sp^2雙鍵)的C_2-C_{18}烴。例子包括(但不侷限於)：乙烯基(-$CH=CH_2$)，烯丙基(-$CH_2CH=CH_2$)，環戊烯基(-C_5H_7)，以及5-己烯基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

「炔基」係指含有直鏈、二級、三級或環狀碳原子且具有至少一個飽和位置(亦即，碳-碳sp參鍵)的C_2-C_{18}烴。例子包括(但不侷限於)：乙炔基(-$C\equiv CH$)及丙炔基(-$CH_2C\equiv CH$)。

「伸烷基」係指飽和、支鏈或直鏈或是環狀之具有1-18個碳原子的烴原子團，且具有二個自母烷之相同或二個不同碳原子移除二個氫原子所衍生得的單價原子團中心。典型的伸烷基原子團包括(但不侷限於)：亞甲基(-CH_2-)、1,2-伸乙基(-CH_2CH_2-)、1,3-伸丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4-伸丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)等等。

「伸烯基」係指不飽和、支鏈或直鏈或是環狀之具有2-18個碳原子的烴原子團，且具有二個自母烯的相同或二個不同碳原子移除二個氫原子所衍生得的單價原子團中心。典型的伸烯基原子團包括(但不侷限於)：1,2-伸乙烯基(-

CH=CH-)。

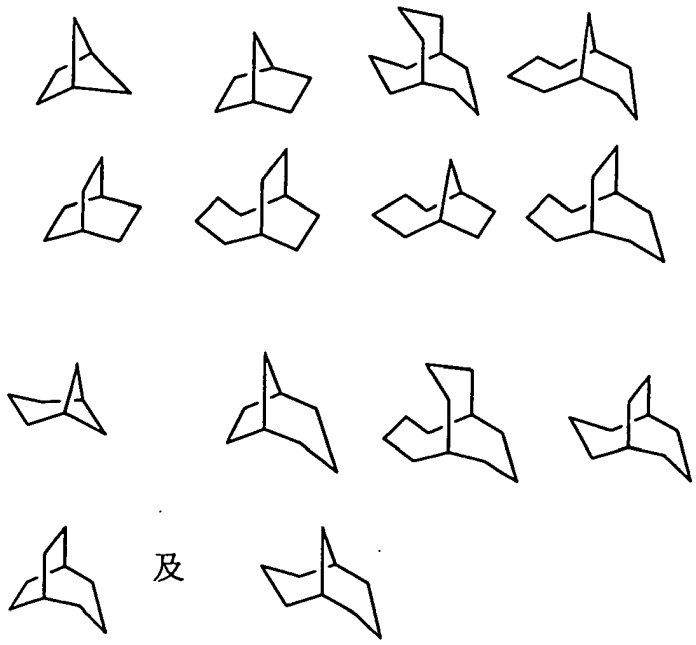
「伸炔基」係指不飽和、支鏈或直鏈或是環狀之具有2-18個碳原子的烴原子團，且具有二個自母炔的相同或二個不同碳原子移除二個氫原子所衍生得的單價原子團中心。典型的伸炔基原子團包括(但不侷限於)：伸乙炔基(-C≡C-)、伸丙炔基(-CH_2C≡C-)、以及4-伸戊炔基(-$CH_2CH_2CH_2$C≡CH)。

「芳基」係指單價、具有6-20個碳原子的芳族烴原子團，其係自母芳族環系統之單一碳原子移除一個氫原子所衍生得的。典型的芳基基團包括(但是不侷限於)：衍生自苯、經取代的苯、萘、蒽、聯苯等等的原子團。

「芳烷基」係指一非環狀的烷基原子團，其鍵結至碳原子(通常爲末端或sp^3碳原子)上的氫原子中有一者被芳基原子團所取代。典型的芳烷基基團包括(但不侷限於)：苄基、2-苯基乙-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、萘並苄基、2-萘並苯基乙-1-基等等。該芳烷基基團包含6至20個碳原子，例如，該芳烷基基團的烷基分子部分體(包括烷基、烯基或炔基基團)係1至6個碳原子，而芳基分子部分體則係5至14個碳原子。

「多碳環」一詞係指具有約6至約25個碳原子且具有二或多個環(例如，2、3、4或5個環)之飽和或不飽和的多環系統。彼等環可稠合及/或橋聯而形成多環系統。例如，該詞包括：可透過任何可實行合成的位置鍵結至式(I)化合物之其餘部分的雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]環系統

，還有下列的橋聯系統：



及

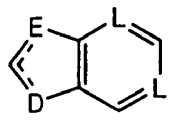
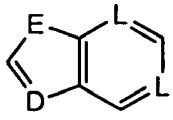
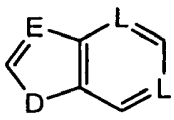
(亦即，分別爲[2.1.1]、[2.2.1]、[3.3.3]、[4.3.1]、[2.2.2]、[4.2.2]、[4.2.1]、[4.3.2]、[3.1.1]、[3.2.1]、[4.3.3]、[3.3.2]、[3.2.2]及[3.3.1]多環)。如同其他的多碳環，此等具代表性的雙環及稠合環可在環系統中任意包含一或多個雙鍵。

「多雜環」一詞係指如本文所定義的多碳環，其中有一或多個碳原子被雜原子(例如，O、S、S(O)、$S(O)_2$、$N^+(O^-)R_x$、或NR_x)所取代；其中，各R_x係獨立示H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、$S(O)_2NR_nR_p$、$S(O)_2R_x$、或(C1-10)烷氧基，其中各(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基及(C1-10)烷氧基任意經一或多個鹵基所取代。

「經取代的烷基」、「經取代的芳基」、以及「經取代的芳烷基」係分別指其中有一或多個氫原子各自獨立經

非氫取代基所取代的烷基、芳基、以及芳烷基。典型的取代基包括(但不侷限於)：鹵基(例如，F、Cl、Br、I)，-R，-OR，-SR，-NR_2，-CF_3，-CCl_3，-OCF_3，-CN，-NO_2，-N(R)C(=O)R，-C(=O)R，-OC(=O)R，-C(O)OR，-C(=O)NRR，-S(=O)R，-$S(=O)_2OR$，-$S(=O)_2R$，-$OS(=O)_2OR$，-$S(=O)_2NRR$；且各R獨立示-H、烷基、芳基、芳烷基或雜環。伸烷基、伸烯基、以及伸炔基基團亦可類似地被取代。

就式I化合物的一特定分子部分體而言之「任意經取代」一詞(例如，任意經取代之芳基)，係指該分子部分體具有0、1、2或更多的取代基。

在環結構中的符號「-----」係指該鍵係單或雙鍵。於一非設限的例子中，  可爲  或  。

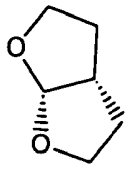
本文所用到的「鹵烷基」一詞包括經一或多個鹵素(例如，F、Cl、Br、或I)所取代的烷基基團。鹵烷基之代表例包括：三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、以及2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基。

本文所用到的「雜環」包括，舉例而言且不侷限於，下列文獻內所記載的彼等雜環：Paquette, Leo A.；Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968)，尤其是Chapters 1、3、4、6、7及9；The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York,

1950至今)，尤其是Volumes 13、14、16、19及28；以及J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566。在本發明之一特定體系中，「雜環」包括本文所定義的「碳環」，其有一或多個(例如，1、2、3或4個)碳原子被雜原子(例如，O、N或S)所取代。

雜環基的例子包括(舉例而言且非侷限)：吡啶基、二氫吡啶基、四氫吡啶基(哌啶基)、噻唑基、四氫硫苯基、經硫氧化的四氫硫苯基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯並呋喃基、噻萘基(thianaphthalenyl)、吲哚基、吲哚烯基(indolenyl)、喹啉基、異喹啉基、苯並咪唑基、六氫吡啶基、4-哌啶酮基(4-piperidonyl)、吡咯啶基、2-吡咯啶酮基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、去氫喹啉基、八氫異喹啉基、吖辛因基(azocinyl)、三嗪基、6H-1,2,5-噻二嗪基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、噻吩基、噻嗯基、哌喃基、異苯並呋喃基、苯並哌喃基、胍基、啡噁嗪基、2H-吡咯基、異噻唑基、異噁唑基、吡嗪基、嗒嗪基、吲嗪基、異吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、4H-喹嗪基、呔嗪基、奈啶基、喹喏啉基、喹唑啉基、啡啉基、喋啶基、4H-胂甲醌基、胂甲醌基、β-咔啉基、啡啶基、吖啶基、嘧啶基、啡啉基、啡嗪基、啡嘧嗪基、呋吖基、啡噁嗪基、異喀基、喀基、咪唑啶基、咪唑啉基、吡唑啶基、吡唑啉基、六氫吡嗪基、吲哚啉基、異吲哚啉基、琨啶基、嗎福啉基、噁唑啉基、苯並三唑基、苯並異噁唑基、羥

吲哚基(oxindolyl)、苯並噁唑啉基、N-羧基鄰胺基苯甲醯基、以及雙四氫呋喃基：



。

舉例而言(且非設限)，碳鍵結的雜環係鍵結在吡啶的2、3、4、5或6位置上；嗒嗪的3、4、5或6位置上；嘧啶的2、4、5或6的位置上；吡嗪的2、3、5或6的位置上；呋喃、四氫呋喃、硫呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯的2、3、4或5的位置上；噁唑、咪唑或噻唑的2、4或5位置上；異噁唑、吡唑或異噻唑的3、4或5位置上；氮雜環丙烷的2或3位置上；氮雜環丁烷的2、3或4位置上；喹啉的2、3、4、5、6、7或8位置上或是異喹啉的1、3、4、5、6、7或8位置上。還更加典型的是，碳鍵結的雜環包括：2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-嗒嗪基、4-嗒嗪基、5-嗒嗪基、6-嗒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或是5-噻唑基。

舉例而言(非設限)，氮鍵結的雜環係鍵結在氮雜環丙烷、氮雜環丁烷、吡咯、吡咯啶、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啶、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、六氫吡啶、六氫吡嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑的1位置上；異吲哚或異吲哚啉的2位置上；嗎福啉的4位置上；以及咔唑或β-咔啉的9位置上。還更加

典型的是，氮鍵結的雜環包括：1-氮雜環丙基、1-氮雜環丁基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基、以及1-六氫吡啶基。

「碳環」係指飽和、不飽和或芳族的環，具有約25個以內的碳原子。一般而言，碳環具有約3至7個碳原子(單環時)、約7至12個碳原子(雙環時)、以及約25個以內的碳原子(多環時)。單環的碳環通常具有3至6個環原子，更典型的是5或6個環原子。雙環的碳環通常具有7至12個環原子，例如，排列爲雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統，或是9或10個碳原子，排列爲雙環[5,6]或[6,6]系統。碳環一詞包括「環烷基」，其係飽和或不飽和的碳環。單環之碳環的例子包括：環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、苯基以及萘基。

「掌性」一詞係指具有鏡像夥伴不重疊性之性質的分子，而「非掌性」一詞係指可重疊於彼等之鏡像夥伴上的分子。

「立體異構物」一詞係指具有相等的化學構成但原子或基團的空間排列不同的化合物。

「非鏡像異構物」係指有二或多個掌性中心且其分子互不爲鏡像的立體異構物。非鏡像異構物具有不同的物理性質，例如，熔點、沸點、光譜性質、以及反應性。非鏡像異構物的混合物可在高解析分析程序(諸如，電泳法及層析法)下進行分離。

「鏡像異構物」係指互爲不可重疊鏡像之化合物的二個立體異構物。

「治療」一詞就與病症或疾病相關的程度而言，係包括：預防病症或疾病的發生、抑制病症或疾病、根除病症或疾病、及/或緩和病症或疾病的一或多個症狀。

本文所採用的立體化學定義及約定大抵係依循S. P. Paker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984), McGraw-Hill Book Company, New York；以及Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York。有許多有機化合物係以光學活性的形式存在，亦即，彼等具有使平面偏振光的平面旋轉的能力。在描述光學活性化合物時，字首D及L或(R及S)係用來表示該分子針對其掌性中心的絕對構型。字首d及l或(+)及(-)係用來派定化合物之旋轉平面偏振光的符號，(-)或l意指該化合物係左旋的。標示有字首(+)或d的化合物係右旋的。就某一特定化學結構而言，此等立體異構物係相等的，除了彼等係相互爲鏡像之外。一特定的立體異構物亦可稱作爲鏡像異構物，且如是異構物的混合物通常係稱爲鏡像異構混合物。鏡像異構物的50：50混合物稱爲消旋混合物或消旋物，彼等可在化學反應或過程內無立體選擇性或立體專一性的時候發生。「消旋混合物」及「消旋物」二詞係指二種鏡像異構物種之無光學活性的等莫耳混合物。本發明包括本文所述之化合物的所有立體異構物。

A^0、M^0、W^0、L^0、P^0、J^0、T^0、V^0、Z^0、E^0、及$R9^0$基團的特定定義

下列定義適用於A^0、M^0、W^0、L^0、P^0、J^0、T^0、V^0、Z^0、E^0、及$R9^0$基團。此等定義亦適用於所有其他的A、M、W、L、P、J、T、B、V、Z、E、及R9基團，除非彼等基團在本文中另有定義。

除非另有說明，本揭示內容中的所有的芳基、環烷基及雜環基可如彼等各個別定義中所揭示地進行取代。例如，芳烷基基團之芳基部分可如「芳基」一詞之定義中所述地進行取代。

本文所用的「烯基」一詞係指含有至少一個碳-碳雙鍵之具有2-6個碳原子的直鏈或支鏈基團。

本文所用的「烯氧基」一詞係指透過氧原子連結至母分子部分體的烯基基團。

本文所用的「烯氧基羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的烯氧基基團。

本文所用的「烷氧基」一詞係指透過氧原子連結至母分子部分體的烷基基團。

本文所用之「烷氧基烷基」一詞係指經一、二或三個烷氧基基團所取代的烷基基團。

本文所用的「烷氧基烷基羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的烷氧基烷基基團。

本文所用的「烷氧基羰基」一詞係指透過羰基基團連

結至母分子部分體的烷氧基基團。

本文所用的「烷氧羰基烷基」一詞係指經一、二、或三個烷氧羰基基團所取代的烷基基團。

本文所用的「烷基」一詞係指衍生自含有1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴的基團。

本文所用的「烷羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的烷基基團。

本文所用的「烷羰基烷基」係指經一、二、或三個烷羰基基團所取代的烷基基團。

本文所用的「烷羰基氧基」一詞係指透過氧原子連結至母分子部分體的烷羰基基團。

本文所用的「烷基巯基」一詞係指透過硫原子連結至母分子部分體的烷基基團。

本文所用的「烷基磺醯基」一詞係指透過磺醯基基團連結至母分子部分體的烷基基團。

本文所用的「芳基」一詞係指苯基，或雙環的稠合環系統，其中有一環或二環皆爲苯基基團。雙環的稠合環系統係由苯基基團稠合至4-至6-員芳族或非芳族碳環所構成的。本揭示內容之芳基基團可透過該基團中的任何適當碳原子連結至母分子部分體。芳基基團的代表例包括(但不侷限於)：二氫茚基、茚基、萘基、苯基、以及四氫萘基。本揭示內容之芳基基團可任意經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基、芳基烷氧基、芳烷

基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵基烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、-NR^XR^Y、-(NR^XR^Y)烷基、酮基、以及-$P(O)OR_2$，其中，各R係獨立選自：氫及烷基；且其中芳烷基以及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的，且其中該第二個芳基基團、芳烷基的芳基部分、芳羰基的芳基部分、雜環基、以及雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部份可另外任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵基烷氧基、鹵烷基、以及硝基。

本文所用的「芳烯基」一詞係指經一、二、或三個芳基基團所取代的烯基。

本文所用的「芳基烷氧基」一詞係指透過烷氧基基團連結至母分子部分體的芳基基團。

本文所用的「芳基烷氧基烷基」一詞係指經一、二、或三個芳基烷氧基基團所取代的烷基基團。

本文所用的「芳基烷氧基烷羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的芳基烷氧基烷基基團。

本文所用的「芳基烷氧羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的芳基烷氧基基團。

本文所用的「芳烷基」一詞係指經一、二、或三個芳基基團所取代的烷基基團。該芳烷基的烷基部分可另外任意經一或二個獨立選自下列之額外的基團所取代：烷氧基、烷羰基氧基、鹵基、鹵基烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基、以及-NR^cR^d，其中該雜環基可另外任意經一或二個獨

立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、未經取代的芳基、未經取代的芳基烷氧基、未經取代的芳基烷氧羰基、鹵基、鹵基烷氧基、鹵烷基、羥基、以及-NR^XR^Y。

本文所用的「芳烷基羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的芳烷基基團。

本文所用的「芳羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的芳基基團。

本文所用的「芳氧基」一詞係指透過氧原子連結至母分子部分體的芳基基團。

本文所用之「芳氧基烷基」係指經一、二、或三個芳氧基基團所取代的烷基基團。

本文所用的「芳氧基羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的芳氧基基團。

本文所用的「芳基巯基」一詞係指透過硫原子連結至母分子部分體的芳基基團。

本文所用的「芳基磺醯基」一詞係指透過磺醯基基團連結至母分子部分體的芳基基團。

本文所用的「封端基(cap)」一詞係指位於終端含氮環之氮原子上的基團。理應可了解到，「封端基」可指用來將基團附加於終端含氮環上或最終產物內之片段上的試劑。

用於本文之「羰基」一詞係指-C(=O)-。

用於本文之「羧基」一詞係指-CO_2H。

用於本文之「氰基」一詞係指-CN。

用於本文之「氰烷基」一詞係指具有至少一個-CN取代基的烷基基團。

本文所用的「環烷基」一詞係指具有3至7個碳原子以及0個雜原子之飽和、單環的烴環系統。環烷基基團的代表例包括(但不侷限於)：環丙基、環戊基、以及環己基。本揭示內容之環烷基基團可任意經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、芳基、氰基、鹵基、鹵基烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基、羥烷基、硝基、以及$-NR^xR^y$，其中該芳基以及雜環基還可任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵基烷氧基、鹵烷基、羥基、以及硝基。

本文所用的「(環烷基)烯基」一詞係指經一、二、或三個環烷基基團所取代的烯基基團。

用於本文之「(環烷基)烷基」一詞係指經一、二、或三個環烷基基團所取代的烷基基團。該(環烷基)烷基的烷基部分可另外任意經一或二個獨立選自下列的基團所取代：羥基及$-NR^cR^d$。

本文所用的「環烷基氧基」一詞係指透過氧原子連結至母分子部分體的環烷基基團。

本文所用的「環烷基氧基烷基」一詞係指經一、二、或三個環烷基氧基基團所取代的烷基基團。

本文所用的「環烷基磺醯基」一詞係指透過磺醯基基團連結至母分子部分體的環烷基基團。

本文所用的「甲醯基」一詞係指-CHO。

本文所用的「鹵基」及「鹵素」二詞係指F、Cl、Br、或I。

本文所用的「鹵基烷氧基」一詞係指透過氧原子連結至母分子部分體的鹵烷基基團。

本文所用的「鹵基烷氧羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的鹵基烷氧基基團。

本文所用的「鹵烷基」一詞係指經1、2、3、或4個鹵素原子所取代的烷基基團。

本文所用的「鹵烷基硫基」一詞係指透過硫原子連結至母分子部分體的鹵烷基基團。

本文所用的「雜環基」一詞係指4-、5-、6-、或7-員環，其含有1、2、3、或4個獨立選自氮、氧及硫的雜原子。4員環有0個雙鍵，5員環有0至2個雙鍵，而6-及7-員環有0至3個雙鍵。「雜環基」一詞亦包括：雙環的基團，其中雜環基環係稠合至另外之單環的雜環基團、或4-至6-員芳族或非芳族的碳環；還有橋聯的雙環基團，諸如，7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、以及2-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基。雜環基基團的例子包括(但不侷限於)：苯並噻吩基、呋喃基、咪唑基、吲哚啉基、吲哚基、異噻唑基、異噁唑基、嗎福啉基、噁唑基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、吡唑基、吡啶基、吡咯啶基、吡咯並吡啶基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、硫代嗎福啉基、7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、以及2-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基。本揭示內容之雜環基基團可任意經1

、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵基烷氧基、鹵烷基、第二個雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、以及酮基；其中，芳烷基以及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的，且其中該芳基、芳烷基的芳基部分、芳羰基的芳基部分、第二個雜環基基團、以及雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部份可另外任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵基烷氧基、鹵烷基、以及硝基。

本文所用的「雜環基烯基」一詞係指經一、二、或三個雜環基基團所取代的烯基基團。

本文所用的「雜環基烷氧基」一詞係指透過烷氧基基團連結至母分子部分體的雜環基基團。

本文所用的「雜環基烷氧羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的雜環基烷氧基基團。

本文所用的「雜環基烷基」一詞係指經一、二、或三個雜環基基團所取代的烷基基團。該雜環基烷基的烷基部分可另外任意經一或二個選自下列的額外基團所取代：烷氧基、烷羰基氧基、芳基、鹵基、鹵基烷氧基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^cR^d$，其中該芳基可另外任意經一或二個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、未經取代的芳基、未經取代的芳基烷氧基、未經取代的芳基烷氧羰基、鹵基、鹵基烷氧基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^XR^Y$。

本文所用的「雜環基烷羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的雜環基烷基基團。

本文所用的「雜環基羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的雜環基基團。

本文所用的「雜環基氧基」一詞係指透過氧原子連結至母分子部分體的雜環基基團。

本文所用的「雜環基氧基烷基」一詞係指經一、二、或三個雜環基氧基基團所取代的烷基基團。

本文所用的「雜環基氧基羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的雜環基氧基基團。

本文所用的「羥基」一詞係指-OH。

本文所用的「羥烷基」一詞係指經一、二、或三個羥基基團所取代的烷基基團。

本文所用的「羥烷基羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的羥烷基基團。

本文所用的「硝基」一詞係指$-NO_2$。

本文所用的「$-NR^aR^b$」一詞係指透過氮原子連結至母分子部分體的二個基團，R^a及R^b。R^a及R^b係獨立選自氫、烯基及烷基。

本文所用的「(NR^aR^b)烷基」一詞係指經一、二、或三個$-NR^aR^b$基團所取代的烷基基團。

本文所用的「(NR^aR^b)羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的$-NR^aR^b$基團。

本文所用的「$-NR^cR^d$」一詞係指透過氮原子連結至母

分子部分體的二個基團，R^c及R^d。R^c及R^d係獨立選自：氫、烯氧基羰基、烷氧基烷羰基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷基羰基、芳羰基、芳氧羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵基烷氧羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧基羰基、羥基烷羰基、(NR^eR^f)烷基、(NR^eR^f)烷羰基、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基、-C(NCN)OR'、及-C(NCN)NR^XR^Y；其中R'係選自烷基及未經取代的苯基，且其中，該芳烷基、芳烷基羰基、雜環基烷基、以及雜環基烷羰基的烷基部分還可任意經一個-NR^eR^f基團所取代；且其中，該芳基，該芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷基羰基、芳羰基、芳氧羰基、以及芳基磺醯基的芳基部分，該雜環基，及該雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、以及雜環基氧基羰基的雜環基部分係另外任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵基烷氧基、鹵烷基、及硝基。

本文所用之「(NR^cR^d)烯基」一詞係指經一、二、或三個-NR^cR^d基團所取代的烯基基團。

本文所用之「(NR^cR^d)烷基」一詞係指經一、二、或三個-NR^cR^d基團所取代的烷基基團。該(NR^cR^d)烷基的烷基部分可另外任意經一或二個選自下列的額外基團所取代：烷氧基、烷氧基烷羰基、烷氧羰基、烷基硫基、芳基烷氧基烷羰基、羧基、雜環基、雜環基羰基、羥基、以及

(NR^eR^f)羰基；其中，該雜環基係另外任意經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵基烷氧基、鹵烷基、及硝基。

本文所用的「(NR^cR^d)羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的$-NR^cR^d$基團。

本文所用的「$-NR^eR^f$」一詞係指透過氮原子連結至母分子部分體的二個基團，R^e及R^f。R^e及R^f係獨立選自：氫、烷基、未經取代的芳基、未經取代的芳烷基、未經取代的環烷基、未經取代的(環烷基)烷基、未經取代的雜環基、未經取代的雜環基烷基、$-(NR^XR^Y)$烷基、及$-(NR^XR^Y)$羰基。

本文所用的「(NR^eR^f)烷基」一詞係指經一、二、或三個$-NR^eR^f$基團所取代的烷基基團。

本文所用的「(NR^eR^f)烷羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的(NR^eR^f)烷基基團。

本文所用的「(NR^eR^f)羰基」一詞係指透過羰基基團連結至母分子部分體的$(-NR^eR^f)$基團。

本文所用的「(NR^eR^f)磺醯基」一詞係指透過磺醯基基團連結至母分子部分體的$(-NR^eR^f)$基團。

本文所用的「$-NR^XR^Y$」一詞係指透過氮原子連結至母分子部分體的二個基團，R^X及R^Y。R^X及R^Y獨立選自：氫、烷氧羰基、烷基、烷羰基、未經取代的芳基、未經取代的芳基烷氧羰基、未經取代的芳烷基、未經取代的環烷基、未經取代的雜環基、以及$(N\ R^{X'}R^{Y'})$羰基，其中$R^{X'}$及

$R^{Y'}$獨立選自：氫及烷基。

本文所用的「(NR^XR^Y)烷基」一詞係指經一、二、或三個$-NR^XR^Y$基團所取代的烷基基團。

本文所用的「酮基」一詞係指=O。

本文所用的「磺醯基」一詞係指$-SO_2-$。

本文所用的「三烷基矽烷基」係指$-SiR_3$，其中R示烷基。該R基團可爲相同或互異的。

本文所用的「三烷基矽烷基烷基」一詞係指經一、二、或三個三烷基矽烷基基團所取代的烷基基團。

本文所用的「三烷基矽烷基烷氧基」一詞係指透過氧原子連結至母分子部分體的三烷基矽烷基烷基基團。

本文所用之「三烷基矽烷基烷氧基烷基」一詞係指經一、二、或三個三烷基矽烷基烷氧基基團所取代的烷基基團。

前藥

本文所用的「前藥」一詞係指投藥於生物系統時會產生抑制HCV活性之本發明化合物(「活性抑制化合物」)的任何化合物。化合物可由前藥，因：(i)自然發生的化學反應、(ii)酶促化學反應、(iii)光解反應、及/或(iv)代謝化學反應，而生成。

「前藥部分體(prodrug moiety)」係指不安定的官能基，其在細胞內的全身代謝期間，藉由水解、酵素裂解、或某些其他方法(Bundgaard, Hans, "Design and Application

of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191)，自活性抑制化合物分離出來。能夠與本發明之前藥進行酵素活化機轉的酵素包括(但不侷限於)：醯胺酶、酯酶、微生物酵素、磷脂酶、膽鹼酯酶、以及磷酸酯酶。前藥部分體可用來增加溶解性、吸收性及親脂性，而使藥物的遞送、生物可利用性以及功效最佳化。前藥部分體可包括活性的代謝物或藥物本身。

示範的前藥部分體包括對於水解敏感或不安定的醯氧甲基酯$-CH_2OC(=O)R^{99}$及醯氧甲基碳酸酯$-CH_2OC(=O)OR^{99}$，其中R^{99}示C_1-C_6烷基、C_1-C_6經取代的烷基、C_6-C_{20}芳基或C_6-C_{20}經取代的芳基。Farquhar等人(1983) (J. Pharm. Sci. 72: 324; also US Patent Nos. 4816570, 4968788, 5663159及5792756)，最先將醯氧基烷基酯用作爲羧酸類的前藥對策(prodrug strategy)，然後應用於磷酸酯類及膦酸酯類。接著，醯氧基烷基酯被用於穿越細胞膜遞送膦酸類，並且用於增加口服生物可利用性。醯氧基烷基酯之一接近的變異體，烷氧羰基氧基烷基酯(碳酸酯)，亦可用於本發明之組合的化合物中作爲前藥部分體，以增加口服生物可利用性。示範的醯氧基甲基酯係三甲基乙醯氧基甲氧基，(POM)$-CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$。典型的醯氧基甲基碳酸酯前藥部分體係三甲基乙醯氧基甲基碳酸酯(POC)-$CH_2OC(=O)OC(CH_3)_3$。

經發表，磷基團的芳基酯類，尤指苯基酯類，可增加口服生物可利用性(De Lombaert et al. (1994) J. Med. Chem. 37: 498)。含有與磷酸酯呈鄰位之羧酸酯的苯基酯類亦已記載於論文中(Khamnei and Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115)。經報告指出，苄基酯類可產生母膦酸類。在某些情況下，在鄰位或對位上的取代基可加速水解。帶有醯化酚或烷基化酚的苄基類似物可透過酵素(例如，酯酶、氧化酶等)的作用，產生酚系化合物，其轉而在苯甲基的C-O鍵上進行裂解，而產生膦酸及苯醌的甲基化物中間物。此類別之前藥的例子記載於Mitchell et al. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier WO 91/19721。另有含有連結至苯甲基甲烯之含羧酸酯的基團之其他苄甲基前藥已被發表出來(Glazier WO 91/19721)。含硫的前藥經發表可用於膦酸酯藥物的細胞內遞送。此等前藥含有乙硫基基團，其中該巯基基團或是經醯基基團酯化或是與另一個巯基基團合併形成二硫化物。該二硫化物的去酯化反應或還原反應可產生自由的硫中間物，其接著會分解爲磷酸或環氧硫化物(Puech et al. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958)。

保護基

在本發明之內容中，保護基包括：前藥部分體及化學保護基。

「保護基」係指隱蔽或改變化合物之官能基的性質或化合物整體之性質的化合物部分體。供保護/去保護之化學保護基及對策在技藝上係已知者。參見，例如，Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991。保護基常被用於隱蔽某些官能基的反應性，以助長所要化學反應的效率，例如，以有規則且有計劃的方式，製造及斷開化學鍵。化合物之官能基的保護除了改變經保護之官能基的反應性之外，還會改變其他物理性質，諸如，極性、親脂性(疏水性)、以及其他可藉由通用分析工具測量的性質。經化學保護之中間物本身可爲生物活性或不活性的。

經保護的化合物在活體外及活體內，亦可呈現出改變的，以及(在某些情況下)最佳化的性質。就此角色而言，帶有預定治療效果之經保護化合物稱作爲前藥。保護基之另一功能係將母藥物轉化爲前藥，而母藥物係在前藥於活體類轉化時被釋離出。由於活性的前藥較母藥物更可有效地被吸收，因此，在活體內，前藥較母藥物具有較大的效力。保護基係於活體外(在化學中間物的情況下)，或活體內(就前藥的情況而言)，被移除。就化學中間物而言，去保護後所得到的產物(例如，醇類)是否爲生理上可接受的，並不特別重要，但是，一般而言，若該產物係藥理上無害的，則更佳。

保護基係現有的、普遍已知且已被使用，而且可任選地於合成程序期間(例如，製備本發明化合物的途徑或方

法)，用於防止經保護基團的副反應。就絕大部分而言，要保護哪個基團、什麼時候進行、以及化學保護基團「PG」性質之決定，係取決於所要防護之反應的化學(例如，酸性、鹼性、氧化，還原或其他條件)、以及合成的預定方向。PGs無需且通常不是相同的，若該化合物係經多個PG所取代。一般而言，PG係用來保護官能基，諸如，羧基、羥基、硫基、或胺基，且因此可防止副反應或是不然，可促進合成的效率。進行去保護而產生自由去保護基團的順序係取決於合成的方向以及將遭遇到的反應條件，且可以技師所決定的任何順序發生。

可對本發明化合物之各種官能基加以保護。例如，-OH基團(不論係羥基、羧酸、膦酸、或其他官能)的保護基包括「醚-或酯-形成基團」。醚-或酯-形成基團能夠在本文所列出的合成流程中用作爲化學保護基團。然而，如習於此藝之士所瞭解的，某些羥基及硫基保護基既非醚-形成基團亦非酯-形成基團，且包括下文所討論的醯胺類。

有非常大量之羥基保護基以及醯胺-形成基團及對應的化學裂解反應記載於Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene")。亦可參見Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)，其以其整體並入本文作爲參考。尤其是Chapter 1，Protecting Groups: An Overview，第 1-20頁；Chapter 2，Hydroxyl

Protecting Groups，第 21-94 頁；Chapter 3，Diol Protecting Groups，第 95-117 頁；Chapter 4，Carboxyl Protecting Groups，第 118-154 頁；Chapter 5，Carbonyl Protecting Groups，第 155-184 頁。至於羧酸、膦酸、膦酸酯、磺酸之保護基以及其他之酸類保護基，可參見下文所述之 Greene。

舉列而言且非設限，在某些體系中，R^1、R^3、R^{A1}、R^{A3}、及 X^A 係反覆重現的取代基。典型而言，在一特定體系中，彼等各可獨立地出現 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、或 0 次。更佳典型的是，在一特定體系中，彼等各可獨立地出現 12 或以下的次數。每當本文所敘述之化合物係經一個以上標示相同的基團，例如，「R^1」或「R^3」所取代，則可知道彼等基團可相同或互異，亦即，各個基團係獨立選擇的。波形線表示連結至相鄰基團、分子部分體、或原子之共價鍵的位置。

在本發明之一體系中，化合物係呈單離且純化的形式。一般而言，「單離且純化的」一詞係指該化合物實質上不含生物學物質(例如，血液、組織、細胞等等)。在本發明之一特定體系中，該詞係指本發明之化合物或共軛物(conjugate)係至少約 50 重量%不含生物學物質；於另一特定體系中，該詞係指本發明之化合物或共軛物係至少約 75 重量%不含生物學物質；於另一特定體系中，該詞係指本發明之化合物或共軛物係至少約 90 重量%不含生物學物質

；於另一特定體系中，該詞係指本發明之化合物或共軛物係至少約98重量%不含生物學物質；且於另一體系中，該詞係指本發明之化合物或共軛物係至少約99重量%不含生物學物質。於另一特定體系中，本發明提供已合成製備得(例如，活體外)的本發明化合物或共軛物。

立體異構物

本發明之化合物可具有掌性中心，例如，掌性碳或磷原子。因此，本發明之化合物包括所有立體異構物(包括鏡像異構物、非鏡像異構物、以及阻轉異構物(atropisomers))的消旋混合物。此外，本發明之化合物包括在任何或所有不對稱、掌性原子上的富集或解析的光學異構物。換言之，由繪圖明顯可知的掌性中心係呈現爲掌性異構物或消旋混合物。不論是消旋或非鏡像異構混合物，還有單離出或合成得的各別光學異構物(實質上不含彼等之鏡像異構或非鏡像異構夥伴)，皆在本發明的範圍內。消旋混合物係透過已知的技術，諸如，例如，將使用光學活性輔佐物(例如，酸類或鹼類)所形成的非鏡像異構鹽類分離，接著將其轉換回光學活性物質。在大多數的情況下，想要的光學異構物係藉由立體特異性反應，使用所企求之起始物的適當立體異構物爲起始物而合成的得。

在某些情況下，本發明之化合物亦可以互變異構物的形式存在。雖然，僅能繪示出一個非區域化共振結構，但是，所有如是形式皆預期在本發明之範圍內。例如，烯-

胺互變異構物可存在於嘌呤、嘧啶、咪唑、胍、脒、以及四唑系統且彼等所有可能的互變異構形式皆在本發明的範圍內。

鹽類及水合物

本發明化合物之生理上可接受鹽類的例子包括衍生自適當鹼的鹽類，諸如，鹼金屬(例如，鈉)、鹼土金屬(例如，鎂)、銨以及NX_4^+(其中X示C_1-C_4烷基)。氨原子或胺基基團之生理上可接受鹽類包括：有機羧酸(諸如，乙酸、苯甲酸、乳酸、反丁烯二酸、酒石酸、順丁烯二酸、丙二酸、羥基丁二酸、2-羥乙磺酸、乳糖酸以及琥珀酸)的鹽類；有機磺酸(諸如，甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸以及對甲苯磺酸)的鹽類；以及無機酸(諸如，氫氯酸、硫酸、磷酸以及胺磺酸)的鹽類。具有羥基基團之化合物的生理上可接受鹽類包括與適當陽離子(諸如，Na^+及NX_4^+，其中，X獨立選自H或C_1-C_4烷基基團)組合之該化合物之陽離子。

就治療用途而言，本發明化合物之活性成份的鹽類典型上係生理上可接受的，亦即，彼等將會是衍生自生理上可接受酸或鹼的鹽類。然而，非生理上可接受之酸類或鹼類的鹽類亦有用途，例如，可用於生理上可接受化合物之製備或純化。所有的鹽類，不論是否係衍生自生理上可接受的酸或鹼，皆在本發明之範圍內。

金屬鹽類典型上係藉令金屬氫氧化物與本發明之化合物反應而製備得的。依此方式製備得之金屬鹽類的例子有

：含有Li^+、Na^+及K^+的鹽類。藉由添加適當的金屬化合物，可由溶解較高之鹽類的溶液沉澱析出溶解度較低的金屬鹽類。

此外，將某些有機及無機酸類(例如，HCl、HBr、H_2SO_4、H_3PO_4或有機磺酸類)添加至鹼性中心(通常爲胺類)、或酸性基團的酸添加，可形成鹽類。最後，理應可知本文之組成物所包含的本發明化合物係呈彼等之未離子化，還有兩性離子的形式，以及彼等與化學計量之水所形成的組合物(如呈水合物的形式)。

母化合物與一或多種胺基酸類所形成的鹽類亦在本發明之範圍內。雖然任何天然或非天然胺基酸類皆係適當的，尤指以蛋白質成分發現到之存在於自然界的胺基酸類，但是，該胺基酸典型上係帶有側鏈者，而該側鏈上有鹼性或酸性基團(例如，離胺酸、精胺酸或麩胺酸)、或中性基團(諸如，甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸、異白胺酸、或白胺酸)。

抑制HCV的方法

本發明之另一態樣係關於抑制HCV活性的方法，其包含：用本發明之化合物或組成物處理疑含有HCV之檢體的步驟。

本發明之化合物可用作爲HCV的抑制劑、作爲如是抑制劑的中間物或具有下文所述的其他利用性。該抑制劑通常會結合至肝臟表面的定位上或孔洞內。結合在肝臟內的

化合物可以各種程度的可逆性結合。實質上不可逆結合的彼等化合物乃用於本發明之方法的理想候選者。一但經過標記，該實質上不可逆結的化合物可用作爲探子，供偵測HCV。因此，本發明係關於偵測疑含有HCV之檢體內的NS3的方法，其包含下列步驟：用包含結合至標記上之本發明化合物的組成物，處理疑含有HCV的檢體；且觀察檢體對於標記之活性的效應。適當的標記係診斷領域中已熟知者且包括安定的自由基、螢光團、放射性同位素、酵素、化學發光基團以及色原體。本文之化合物係依照習用的方式，採用諸如羥基或胺基的官能基，加以標記。在一體系中，本發明係提供包含或是結合或連接至一或多個可偵測之標記的式(I)化合物。在本發明之本文內，疑含有HCV的檢體包括：天然或人工的物質，諸如，活機體(living organisms)；組織或細胞培養物；生物檢體，諸如，生物學物質檢體(血液、血清、尿液、腦脊髓液、眼淚、痰、唾液、組織檢體等等)；實驗室檢體；食物、水、或空氣檢體；生物產物檢體，諸如，細胞萃出物，尤指合成所企求之醣蛋白的重組細胞；以及諸如此類等等。通常檢體會被懷疑含有HCV。檢體可包含於任何媒質，包括：水及有機溶劑/水混合物。檢體包括：活機體，諸如，人類；以及人工物質，諸如，細胞培養物。

本發明之處理步驟包含：將本發明之化合物添加至檢體；或是該方法包含：將組成物之前驅物添加至該檢體。該添加步驟包含：前文所述之任何投藥方法。

視需要，可藉由任何方法，包括直接及非直接偵測HCV活性的方法，來觀察施用化合物後的HCV活性。定量、定性、以及半定量之偵測HCV活性的方法皆在預期之中。通常係採用前述篩選方法中之一，然而，亦可使用任何其他方法，諸如，活機體之生理性質的觀察。

有許多有機體含有HCV。本發明之化合物可用於治療或預防動物或人類之與HCV活化有關的疾病。

然而，在進行篩選能夠抑制HCV活性之化合物時，需牢記在心的是，酵素分析試驗的結果不一定與細胞培養物分析試驗的結果相互關聯。因此，基於細胞的分析試驗通常應爲初步的篩選工具。

藥學調配物

本發明之化合物可與習用載體及賦形劑(彼等係根據一般的實務來選擇)調配在一起。片劑含有賦形劑、滑動劑、填料、黏合劑等等。水性調配物係製備成無菌的形式，且在預定以口服之外的途徑遞送時，通常係等滲的。所有的調配物將任意含有賦形劑，諸如，Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986)中所列出者。賦形劑包括：抗壞血酸及其他抗氧化劑、螯合劑(諸如，EDTA)、碳水化合物(諸如，糊精、羥烷基纖維素、羥烷基甲基纖維素)、硬脂酸等等。調配物的pH係在約3至約11的範圍內，但是通常爲約7至10。

雖然活性成份可能單獨投藥，但是彼等宜呈現爲藥學

調配物的形式。該調配物(同時就獸醫用及人類用而言)包含至少一種活性成份，如前文所定義，連同一或多種可接受的載體及任意的其他治療成分。該載體必須爲「可接受的」，這是就與調配物中的其他成份相容且對於其受納者係生理上無害者而言。

該調配物包括適用於前述投藥途徑者。該調配物可方便地製備成單位劑量形式且可藉由任何製藥學上已知的方法來製備。調配技術及方法通常可見於Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)。如是方法包括將活性成份與載體(其係由一或多種輔助成分所構成)結合在一起的步驟。一般而言，該調配物可藉由將活性成份與液態載體或細碎的固體載體或是該二者均勻地且密切地結合在一起，然後，視需要，將產物成型，而製備得。

適用於經口投藥之本發明調配物可呈現爲個別單位，諸如，囊劑、扁囊劑或片劑，彼等各含有既定之量的活性成份；粉劑或粒劑；在水性或非水性液體內的溶液或懸浮液；或是水中油滴型液態乳液或是油中水滴型液態乳液。該活性成份還可以快速輸液、煎膏劑(electuary)或糊劑的形式來投藥。

片劑可藉由任意與一或多種輔助成分一起壓縮或模壓而製得。可藉由於一適當的機器中，對呈自由流動形式(諸如，粉末或顆粒)的活性成份(其係任意與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合在一

起)，進行壓縮，而製備得壓縮片劑。模壓片劑係藉由於一適當的機器中，對粉末狀的活性成份(經惰性液態稀釋劑潤濕)，進行模壓，而製得的。片劑可任意塗覆有塗層或加以刻痕，且可任意地予以調配，而提供活性成份的緩慢或控制釋離。

在投用於眼部或其他外部組織(例如，嘴及皮膚)時，該調配物宜以局部用軟膏或乳膏來施用，該軟膏或乳膏含有，例如，0.075至20重量%的活性成份(包括在0.1%至20%範圍內以0.1重量%之量增加的活性成份，諸如，0.6重量%、0.7重量%等等)，宜爲0.2至15重量%，最佳爲0.5至10重量%。當調配爲軟膏時，活性成份可與石蠟基或水可互溶的軟膏基一起使用。另外，活性成份可與水中油滴型軟膏基調配在一起。

視需要，乳膏的水相可包括，例如，至少30重量%之多羥醇，亦即，具有二或多個羥基基團的醇(諸如，丙二醇、丁烷-1,3-二醇、甘露醇、山梨醇、甘油、聚乙二醇(包括PEG 400)以及彼等之混合物)。局部用調配物宜包括可加強活性成份透過皮膚或其他感染區域的吸收或滲透的化合物。如是之皮膚滲透加強劑的例子包括：二甲亞碸及相關的類似物。

本發明乳液之油相可由已知的成分依已知的方式構成。雖然該相可僅包含乳化劑，但其宜包含至少一種乳化劑與一種脂質或一種油質或同時與脂質及油質的混合物。較佳的是，親水性乳化劑係與親脂性的乳化劑(其係作爲安

定劑)包含在一起。同時包含一種油質及一種脂質亦爲較佳者。在有或無安定劑的情況下，所有的乳化劑一起構成所謂的乳化蠟，且該蠟連同該油質及脂質構成所謂的乳化乳膏基質，而形成乳膏製劑的油狀分散相。

適用於本發明之調配物的乳化劑及乳化安定劑包括：Tween® 60、Span® 80、鯨蠟醇、苯甲醇、肉荳蔻醇、硬脂酸甘油酯以及月桂基硫酸鈉。

適用於調配物的油質或脂質的選擇係根據欲達到之想要的美容性質。乳膏宜爲不油膩、不沾色且可洗掉的產物，具有適當的稠度，以避免自軟金屬管或其他容器漏出來。可使用直鏈或支鏈、單或二元烷基酯類，諸如，二-異己二酸酯、油酸癸酯、軟脂酸異丙酯、硬酯酸丁酯、軟脂酸2-乙基己酯或是支鏈酯類的摻合物(稱作Crodamol CAP)，後三者爲較佳的酯類。根據所要求的性質，彼等可單獨使用或併合使用。另外，還可使用高熔點脂類，諸如，白軟石蠟及/或液態石蠟或其他礦油。

根據本發明之藥學調配物包含一或多個本發明之化合物連同一或多種藥學上可接受的載體或賦形劑以及任意的其他治療劑。含有活性成份的藥學調配物可呈適用於預定之投藥方法的任何劑型。當用於口服時，例如，可製備成片劑、錠劑、糖錠、水性或油性懸浮劑、分散粉劑或粒劑、乳液、硬或軟膠囊、糖漿或酏劑。預定用於口服的組成物可根據藥學組成物製造技藝上已知的任何方法來製備，且如是之組成物可含有一或多種藥劑，包括：增甜劑、調

味劑、染色劑及防腐劑，以提供可口的製劑。含有活性成份以及與其摻合之無毒性藥學上可接受的賦形劑(其適用於製造片劑)的片劑係可接受的。此等賦形劑可爲，例如，惰性稀釋劑，諸如，碳酸鈣或鈉、乳糖、乳糖單水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、苯乙烯吡咯啶酮、磷酸鈣或鈉；成粒劑及崩解劑，諸如，玉米澱粉、或褐藻酸；黏合劑，諸如，纖維素、微晶纖維素、澱粉、明膠或阿拉伯樹膠；以及潤滑劑，諸如，硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。片劑可爲未經塗層塗覆或藉由已知技術(包括微膠囊化)予以塗覆，以延緩胃腸道內的分解及吸收，因而可在一段較長的時間內提供持續的作用。例如，可採用時間延緩物質，諸如，單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯(單獨使用或是與蠟併用)。

用於口服的調配物亦可呈現爲硬膠囊的形式，其中活性成份係與惰性固體稀釋劑(例如，磷酸鈣或高嶺土)混合，或是呈現爲軟膠囊的形式，其中該活性成份係與水或油介質(諸如，花生油、液態石蠟或橄欖油)混合。

本發明之水性懸浮液含有活性物質以及與其摻和之適用於製造水性懸浮液的賦形劑。如是賦形劑包括：懸浮劑，諸如，羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙烯基吡咯啶酮、黃蓍膠以及阿拉伯膠；以及分散或潤濕劑，諸如，天然的磷脂(例如，卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸的縮合產物(例如，聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂族醇的縮合產物(例如，十七碳烯氧

基鯨蠟醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之部份酯的縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨聚醇單油酸酯)。該水性懸浮以亦可含有一或多種防腐劑，諸如，對羥基苯甲酸乙酯或正丙酯，一或多種染色劑，一或多種調味劑以及一或多種增甜劑，諸如，蔗糖或糖精。

油性懸浮液可藉由將活性成份懸浮於植物油(諸如，花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)、或是礦油(諸如，液態石蠟)來調配。口服懸浮液可含有增稠劑，諸如，蜜蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可添加增甜劑(諸如，本文所提及者)及調味劑，以提供美味的口服製劑。此等組成物可藉由添加抗氧化劑(諸如，抗壞血酸)，予以防腐。

適用於添加水來製備水性懸浮液之本發明的分散粉劑及粒劑，提供了與分散劑或潤濕劑、懸浮劑以及一或多種防腐劑摻和在一起的活性成份。適當的分散劑或潤濕劑以及懸浮劑係如前文所例示者。亦可有其他的賦形劑存在，例如，增甜劑、調味劑及染色劑。

本發明之藥學組成物亦可呈水中油滴型乳液的形式。該油相可爲植物油(諸如，橄欖油或花生油)、礦油(諸如，液態石蠟)或彼等之混合物。適當的乳化劑包括：天然樹膠(諸如，阿拉伯樹膠以及黃蓍膠)、天然的磷脂酸酯(例如，大豆卵磷脂)、衍生自脂肪酸及己糖醇酐的酯類或部分酯類(諸如，山梨聚醇單油酸酯)、以及此等部份酯類與環氧乙烷的縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨聚醇單油酸酯)。該乳液亦可含有增甜劑及調味劑。糖漿及酏劑可與增甜劑

(諸如，甘油、山梨醇或蔗糖)調配在一起。如是之調配物亦可含有緩和劑、防腐劑、調味劑或染色劑。

本發明之藥學組成物可呈無菌注射用製劑的形式，諸如，無菌注射用水性或油質懸浮液。此懸浮液可根據已知的技藝，使用本文已提及之適當分散劑或潤濕劑以及懸浮液來製備。該無菌注射用製劑亦可呈在無毒性、非經腸可接受之稀釋劑或溶劑內的無菌注射用溶液或懸浮液(諸如，在1,3-丁二醇內的溶液)，或是可製備成冷凍乾燥粉末。可採用之可接受的賦形劑及溶劑有：水、林格氏液(Ringer's solution)以及等滲的氯化鈉溶液。此外，在傳統上，無菌的不揮發油類可用作於溶劑或懸浮介質。爲達此目的，可使用任何無刺激性的不揮發油類，包括：合成的單-或二甘油酯。此外，脂肪酸類(諸如，油酸)同樣地可用於製備注射劑。

可與載體物質併合以產生單一劑量形式之活性成份的量係隨著接受治療之宿主及投藥的特定模式，而改變。例如，預定經口投藥給人類之緩釋調配物可含有約1至1000 mg的活性物質，其與適當且便利用量之載體物質混合在一起，載體物質之量可在總組成物的約5至約95%(重量：重量)之間變動。該藥學組成物可經過製備而提供易於測量的量，供投藥之用。例如，預定用於經靜脈輸注的水溶液可含有約3至500μg之活性成份(相對於每毫升的溶液)，俾使輸注得以在約30 ml/小時之速度下的適當體積來進行。

適用於投藥至眼部的調配物包括點眼液，其中活性成份係溶於或懸浮於適當的載體中，尤指適用於該活性成份的水性溶劑。該活性成份宜以0.5至20重量%之濃度(較佳爲0.5至10重量%，尤指約1.5重量%)，出現於如是調配物中。

適用於局部投藥至嘴部之調配物包括：錠劑，其包含於調味基質(通常爲蔗糖及阿拉伯樹膠或黃蓍膠)內的活性成份；軟錠劑，其包含在惰性基質(諸如，明膠及甘油、或蔗糖及阿拉伯樹膠)內的活性成份；以及漱口藥水，其包含在適當液態載體內的活性成份。

用於經直腸投藥的調配物可呈現爲包含適當基質(包含，例如，可可豆脂或水楊酸酯)的栓劑。

適用於經肺或經鼻投藥之調配物具有的粒子大小係，例如，在0.1至500μm的範圍內(包括在0.1至500μm範圍內之增加幅度爲，諸如，0.5μm、1μm、30μm、35μm等等的粒子大小)，其係藉由快速吸入法，透過鼻道來投藥，或是藉由吸入法，透過嘴部來投藥，而達到肺泡囊。適當的調配物包括活性成份的水性或油性溶液。適用於噴霧或乾粉投藥的調配物可根據習用的方法來製備且可與其他治療劑(諸如，目前已用於治療或預防與HCV活性有關之疾病的化合物)一起遞送。

適用於陰道投藥的調配物可呈現爲陰道栓劑、棉條、乳膏、凝膠、藥糊、泡沫或噴霧調配物，其除了活性成份之外，還含有諸如在技藝上已知爲適當的載體。

適用於非經腸投藥的調配物包括：水性及非水性無菌注射溶液，彼等可含有抗氧化劑、緩衝劑、抗菌劑以及使該調配物與預定接受者的血液呈等滲的溶質；以及水性及非水性的無菌懸浮液(其可包括懸浮劑及增稠劑)。

該調配物可呈現於單位劑量或多劑量容器內，例如，密封的安瓿及管形瓶，且可儲存於冷凍乾燥條件下，而在使用前，僅需添加無菌液態載體，例如，注射用水，立即可使用。臨時注射溶液及懸浮液可由前文所述種類的無菌粉末、粒劑及片劑製備而得。較佳的單位劑量調配物係含有每日劑量或單位每日亞劑量(如本文所敘述者)或彼等之適當分量之活性成份者。

應可瞭解到，除了前文特別提及的成分之外，本發明之調配物可包括技藝上相關調配物類型習用的其他藥劑，例如，適用於口服者可包括調味劑。

本發明亦提供獸醫用組成物，其包含：至少一種如前文所定義的活性成分，連同其所用的獸醫用載體。

獸醫用載體係可用於投藥該組成物之目的的物質且可爲固態、液態或氣態的物質，彼等或是另外在獸醫技藝上係惰性或可接受的且係與活性成分相容的。此等獸醫用組成物可藉由經口、非經腸或藉由任何所企求的途徑來投藥。

本發明之化合物亦可經調配以提供控制釋離的活性成份，致使投藥較不頻繁或是可改善活性成份的藥物動力學或毒性狀況(toxicity profile)。因此，本發明亦提供包含

一或多種經調配供緩釋或控釋之本發明化合物的組成物。

活性成份的有效劑量係至少取決於：受治療疾病的性質、毒性、該化合物是否係用於預防(劑量較低)、遞送的方法、以及藥學調配物，且係由醫師，採用習用的劑量逐步增加研究，來決定的。

投藥途徑

一或多種本發明之化合物(在本文稱作爲活性成分)可藉由任何適用於所欲治療疾病的途徑來投藥。適當的途徑包括：口服、經直腸、經鼻、局部(包括經頰及經舌下)、經陰道及非經腸(包括：經皮下、經肌內、經靜脈內、經皮、硬膜下及硬膜內)等等途徑。較佳的途徑理應隨著，例如，接受治療者的病況，而改變。本發明化合物的優點在於彼等係具有口服生物可用性且可經口給藥。

HCV組合療法

於另一體系中，適當組合之非設限例子包括本發明之一或多種化合物與下列一或多者的組合：干擾素、立貝威靈或其類似物、HCV NS3蛋白酶抑制劑、α-葡萄糖苷酶1抑制劑、保肝劑(hepatoprotectants)、HCV NS5B聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑、HCV NS5B聚合酶的非核苷酸抑制劑、HCV NS5A抑制劑、TLR-7促效劑、親環素(cyclophillin)抑制劑、HCV IRES抑制劑、藥動增強劑(pharmacokinetic enhancers)、以及供治療HCV的其他藥物

。

詳而言之，本發明之一或多個化合物可與一或多個選自下列化合物組合：

1) 干擾素，例如：長效型rIFN-α 2b(PEG-Intron)、長效型rIFN-α 2a(Pegasys)、rIFN-α 2b(Intron A)、rIFN-α 2a(Roferon-A)、干擾素α[MOR-22，OPC-18，阿發福龍(Alfaferone)，阿發那提唯(Alfanative)，幕提費龍(Multiferon)，蘇巴林(subalin)]、干擾素阿爾發康-1[interferon alfacon-1，因福吉(Infergen)]、干擾素α-n1[威爾費龍(Wellferon)]、干擾素α-n3[阿爾費龍(Alferon)]、干擾素-β[阿凡奈克斯(Avonex)，DL-8234]、干擾素-ω(omega DUROS，Biomed 510)、艾伯干擾素(albinterferon)α-2b[阿步福龍(Albuferon)]、IFNα-2b XL、BLX-883[羅特龍(Locteron)]、DA-3021、醣化干擾素α-2b(AVI-005)、PEG-因福吉(PEG-Infergen)、長效型干擾素λ-1(長效型IL-29)、貝樂若奉(belerofon)；

2) 立貝威靈及其類似物，例如：立貝威靈[瑞比達(Rebetol)、可佩葛思(Copegus)]、以及它立貝威靈[taribavirin，維拉密定(Viramidine)]；

3) HCV NS3蛋白酶抑制劑，例如：伯瑟派韋(boceprevir，SCH-503034，SCH-7)、特拉派韋(telaprevir，VX-950)、TMC435350、BI-1335、BI-1230、MK-7009、VBY-376、VX-500、GS-9256、GS-9451、BMS-790052、BMS-605339、PHX-1766、AS-101、YH-5258、YH5530、

YH5531、以及ITMN-191；

4) α-葡萄糖苷酶1抑制劑，例如：瑟高析韋(celgosivir，MX-3253)、米吉立陀(Miglitol)、以及UT-231B；

5) 保肝劑，例如：艾美康山(emericasan，IDN-6556)、ME-3738、GS-9450(LB-84451)、西利畢靈(silibilin)、以及MitoQ；

6) HCV NS5B聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑，例如：R1626、R7128(R4048)、IDX184、IDX-102、BCX-4678、凡洛皮西它賓(valopicitabine，NM-283)、以及MK-0608；

7) HCV NS5B聚合酶的非核苷抑制劑，例如：PF-868554、VCH-759、VCH-916、JTK-652、MK-3281、GS-9190、VBY-708、VCH-222、A848837、ANA-598、GL60667、GL59728、A-63890、A-48773、A-48547、BC-2329、VCH-796[奈佈韋(nesbuvir)]、GSK625433、BILN-1941、XTL-2125、以及GS-9190；

8) HCV NS5A抑制劑，例如：AZD-2836 (A-831)、BMS-790052、以及A-689；

9) TLR-7促效劑，例如：咪喹莫特(imiquimod)、852A、GS-9524、ANA-773、ANA-975、AZD-8848(DSP-3025)、以及SM-360320；

10) 親環素抑制劑，例如：DEBIO-025、SCY-635、以及NIM811；

11) HCV IRES抑制劑，例如：MCI-067；

12) 藥動增強劑，例如：BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、GS-9350、GS-9585、以及羅紅黴素(roxythromycin)；

13) 其他供治療HCV的藥物，例如：胸腺素α1[札達辛(Zadaxin)]、硝唑尼特[nitazoxanide，阿力尼(Alinea)，NTZ]、BIVN-401[維若思塔(virostat)]、PYN-17[阿提瑞克斯(altirex)]、KPE02003002、阿提隆[actilon(CPG-10101)]、GS-9525、KRN-7000、西凡西爾(civacir)、GI-5005、XTL-6865、BIT225、PTX-111、ITX2865、TT-033i、ANA 971、NOV-205、塔凡辛(tarvacin)、EHC-18、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、BMS-650032、BMS-791325、巴維吐西馬伯(Bavituximab)、MDX-1106(ONO-4538)、奧古魯法尼得(Oglufanide)、以及VX-497[美瑞美帕第伯(merimepodib)]。

於又另一體系中，本申請案揭示了藥學組成物，其包含本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽類、溶劑化物、及/或酯類，與之併用之至少一種其他的治療劑、以及藥學上可接受的載體或賦形劑。

根據本發明，與本發明之化合物併用的治療劑可爲與本發明之化合物併用時具有治療效果的任何藥劑。例如，與本發明化合物併用之治療劑可爲：干擾素、立貝威靈類似物、NS3蛋白酶抑制劑、NS5b聚合酶抑制劑、α-葡萄糖苷酶1抑制劑、保肝劑、HCV的非核苷抑制劑、以及供治療HCV的其他藥物。

在另一體系中，本申請案提供藥學組成物，其包含本發明之化合物、或其藥學上可接受的鹽類、溶劑化物、及/或酯類，併同至少一種選自下列的其他治療劑，以及藥學上可接受的載體或賦形劑： 長效型rIFN-α 2b、長效型rIFN-α 2a、rIFN-α 2b、IFNα-2b XL、rIFN-α 2a、複合型INFα、因福吉、利比(rebif)、羅特龍、AVI-005、PEG-因福吉、長效型IFN-β、口服干擾素α、福龍(feron)、瑞福龍(reaferon)、英特嗎剋思α(intermax alpha)、r-INF-β、因福吉+干擾素微克(actimmune)、IFN-ω+DUROS、阿步福龍、瑞比達、可佩葛思、雷凡威靈(levovirin)、VX-497、維拉密定 (它立貝威靈)、A-831、A-689、NM-283、凡洛皮西它賓、R1626、PSI-6130(R1656)、HCV-796、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK625433、XTL-2125、SCH-503034 (SCH-7)、VX-950(特拉派韋)、ITMN-191、以及BILN-2065、MX-3253(瑟高析韋)、UT-231B、IDN-6556、ME 3738、MitoQ、以及LB-84451、苯並咪唑衍生物、苯並-1,2,4-噻二嗪衍生物、以及苯基丙胺酸衍生物、札達辛、硝唑尼特(阿力尼)、BIVN-401(維若思塔)、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、巴維吐西馬伯、奧古魯法尼得、PYN-17、KPE02003002、阿提隆(CPG-10101)、KRN-7000、西凡西爾、GI-5005、ANA-975[依沙妥瑞賓(isatoribine)]、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、塔凡辛、EHC-18、以及NIM811，以及藥學上可接受之載體或賦形劑。

於又另一體系中，本申請案係提供一組合藥劑，其包含：

a)第一個藥學組成物，其包含本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽類、溶劑化物、或酯類；以及

b)第二個藥學組成物，其包含至少一種選自下列的其他治療劑：HIV蛋白酶抑制化合物、HIV反轉錄酶的非核苷抑制劑、HIV反轉錄酶的核苷抑制劑、HIV反轉錄酶的核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、干擾素、立貝威靈類似物、NS3蛋白酶抑制劑、α-葡萄糖苷酶1抑制劑、保肝劑、HCV的非核苷抑制劑、及其他供治療HCV的藥物、以及彼等之組合物。

可選擇式I化合物與其他活性治療劑的組合物來治療感染HCV以及其他疾病(諸如，HIV感染)的病患。因此，式I化合物可與一或多個用於治療HIV的化合物組合，例如，HIV蛋白酶抑制化合物、HIV反轉錄酶的非核苷抑制劑、HIV反轉錄酶核苷抑制劑、HIV反轉錄酶核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、干擾素、立貝威靈類似物、NS3蛋白酶抑制劑、NS5b聚合酶抑制劑、α-葡萄糖苷酶1抑制劑、保肝劑、HCV的非核苷抑制劑、及其他供治療HCV的藥物。

詳而言之，本發明之一或多個化合物可與一或多個選自下列的化合物組合：1) HIV蛋白酶抑制劑，例如，安佩

那韋(amprenavir)、安塔那韋(atazanavir)、弗沙佩那韋(fosamprenavir)、音迪那韋(indinavir)、羅皮那韋(lopinavir)、瑞陀那韋(ritonavir)、羅皮那韋+瑞陀那韋、奈芬那韋(nelfinavir)、沙魁那韋(saquinavir)、提普那韋(tipranavir)、布卡那韋(brecanavir)、達如那韋(darunavir)、TMC-126、TMC-114、莫哲那韋(mozenavir，DMP-450)、JE-2147(AG1776)、AG1859、DG35、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、以及GW640385X、DG17、PPL-100；2) HIV反轉錄酶之非核苷抑制劑，例如，卡普韋靈(capravirine)、艾米韋靈(emivirine)、得拉維定(delaviridine)、艾發維瑞(efavirenz)、奈維拉平(nevirapine)、(+)四環香豆素A((+)calanolide A)、艾挫韋靈(etravirine)、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、以及TMC-120、TMC-278[利皮韋靈(rilpivirine)]、艾發維瑞(efavirenz)、BILR 355 BS、VRX 840773、UK-453,061、RDEA806；3) HIV反轉錄酶之核苷抑制劑，例如，奇弗定(zidovudine)、恩曲他濱(emtricitabine)、第達諾信(didanosine)、史達弗定(stavudine)、二脫氧胞苷(zalcitabine)、拉脈優(lamivudine)、阿巴卡韋(abacavir)、安多索韋(amdoxovir)、艾弗他濱(elvucitabine)、阿羅弗定(alovudine)、MIV-210、拉希韋(racivir，±-FTC)、D-d4FC、恩曲他濱(emtricitabine)、疊氮膦(phosphazide)、福齊弗定替酯(fozivudine tidoxil)、福沙弗定替酯(fosalvudine

tidoxil)、阿比西提賓(apricitibine，AVX754)、安多索韋(amdoxovir)、KP-1461、阿巴卡韋+拉脈優、阿巴卡韋+拉脈優+奇弗定、奇弗定+拉脈優；4) HIV反轉錄酶之核苷酸抑制劑，例如，替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋酯+恩曲他濱(tenofovir disoproxil fumarate+emtricitabine)、替諾福韋酯+恩曲他濱+艾發維瑞、以及阿得福韋(adefovir)；5) HIV整合酶抑制劑，例如，薑黃素、薑黃素的衍生物、菊苣酸(chicoric acid)、菊苣酸的衍生物、3,5-二咖啡基金雞納酸(3,5-dicaffeoylquinic acid)、3,5-二咖啡基金雞納酸的衍生物、玫紅三羧酸、玫紅三羧酸的衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯的衍生物、提伏斯丁(tyrphostin)、提伏斯丁的衍生物、槲皮素、槲皮素的衍生物、S-1360、錦特韋(zintevir，AR-177)、L-870812以及L-870810、MK-0518[雷特格韋(raltegravir)]、BMS-707035、MK-2048、BA-011、BMS-538158、GSK364735C；6) gp41抑制劑，例如，恩伏韋得(enfuvirtide)、希伏韋得(sifuvirtide)、FB006M、TRI-1144、SPC3、DES6、Locus gp41、CovX、以及REP 9；7) CXCR4抑制劑，例如，AMD-070；8) 進入抑制劑(entry inhibitor)，例如，SP01A，TNX-355；9) gp120抑制劑，例如，BMS-488043以及BlockAide/CR；10) G6PD及NADH-氧化酶抑制劑，例如，尹繆尼亭(immunitin)；11) CCR5抑制劑，例如，阿韋若克(aplaviroc)、維韋若克(vicriviroc)、INCB9471、PRO-140、INCB15050、PF-232798、CCR5mAb004、以及瑪韋若克

(maraviroc)；12) 干擾素，例如，長效型rIFN-α 2b、長效型rIFN-α 2a、rIFN-α 2b、IFNα-2b XL、rIFN-α 2a、複合型INFα、因福吉、利比、羅特龍、AVI-005、PEG-因福吉、長效型IFN-β、口服干擾素α、福龍、瑞福龍、英特嗎剋思α、r-INF-β、因福吉+干擾素微克、IFN-ω+DUROS、以及阿步福龍；13) 立貝威靈類似物，例如，瑞比達、可佩葛思、雷凡威靈、VX-497、以及維拉密定(viramidine)[它立貝威靈(taribavirin)]；14) NS5a抑制劑，例如，A-831、A-689、以及BMS-790052；15) NS5b聚合酶抑制劑，例如，NM-283、凡洛皮西它賓、R1626、PSI-6130(R1656)、HCV-796、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK625433、以及XTL-2125；16) NS3蛋白酶抑制劑，例如，SCH-503034 (SCH-7)、VX-950([特拉派韋)、ITMN-191、以及BILN-2065；17) α-配糖酶1抑制劑，例如，MX-3253(瑟高析韋)、以及UT-231B；18) 保肝劑，例如，IDN-6556、ME 3738、MitoQ、以及LB-84451；19) HCV之非核苷抑制劑，例如，苯並咪唑衍生物、苯並-1,2,4-噻二嗪衍生物、以及苯基丙胺酸衍生物；20) 其他治療C型肝炎的藥物，例如，札達辛、硝唑尼特(阿力尼)、BIVN-401(維若思塔)、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、巴維吐西馬伯、奧古魯法尼得、PYN-17、KPE02003002、阿提隆(CPG-10101)、KRN-7000、西凡西爾、GI-5005、ANA-975(依沙妥瑞賓)、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、塔凡辛、

EHC-18、以及NIM811；21) 藥動增強劑，例如，BAS-100以及SPI452；22) RNAse H抑制劑，例如，ODN-93以及ODN-112；23) 其他抗HIV劑，例如，VGV-1、PA-457[貝威利馬特(bevirimat)]、安普立吉(ampligen)、HRG214、賽陀林(cytolin)、波立姆(polymun)、VGX-410、KD247、AMZ 0026、CYT 99007、A-221 HIV、BAY 50-4798、MDX010[依普利馬布(iplimumab)]、PBS119、ALG889、以及PA-1050040。

本發明之化合物的代謝物

本文所記載之化合物的活體內代謝產物亦在本發明之範圍內。如是之產物可由，例如，投藥化合物主要因酶促過程所進行之氧化、還原、水解、醯胺化，酯化等等所產生的。因此，本發明包括了：包含令本發明化合物與哺乳動物接觸一段足以產生其代謝產物的過程所產生的化合物。如是產物通常係藉由下列方式識別出的：製備經標記（例如，C^{14}或H^{3})的本發明化合物，以可偵測的劑量(例如，大於約0.5 mg/kg)，將其非經腸地投藥給動物(諸如，大鼠、小鼠、天竺鼠、猴子、或人類)，給予充分的時間，讓代謝發生(通常爲約30秒至30小時)，並且自尿液、血液或其他生物檢體分離出其轉化產物。由於此等產物係經過標記的，所以易於單離出來(其他者係藉由使用能夠與活存於代謝物內之抗原決定基結合的抗體，而單離出來的)。代謝物的結構係以傳統的方式來測定的，例如，藉由

MS或NMR分析。一般而言，代謝物的分析係依照與習於此藝之士所熟知之慣用的藥物代謝研究相同的方式，來進行的。只要不是在活體內可發現到的代謝產物，皆可用於本發明化合物之治療性給藥的診斷分析，即使彼等本身不具有HCV抑制活性。

測定化合物於代用(surrogate)胃腸分泌物內之安定性的方法係已知的。

式(I)化合物

於本發明之一體系中，係提供了一種式(I)化合物：

J-Y-J (I)

其中：

Y示-L-L-、-M-W-M-或Y^y；

J示T-P-、-P-T或$-J^m$；

W示一鍵或$-W^r-$；

L示-M-A-、-A-M-、或$-L^n$；

T示R9-Z-、-Z-R9、或$-T^p$；

R9示E-V-、或-V-E、或$-R9^q$；

各A係選自$-A^s$；

各M係選自$-M^t$；

各P係選自$-P^u$；

各Z係選自$-Z^v$；

各V係選自$-V^w$；

各E係選自$-E^x$；

各m示1；

各n示0、1、2、3、4、5、6、7、9、或10；

各p示1、2、3、4、5、6、7、或8；

各q示0、1、2、或 3；

各r示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20；

各s示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、或21；

各t示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或11；

各u示0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、14、15、16、17、18、或19；

各v示0、1、2、3、4、5、或6：

各w示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、或24；

各x示0、1、2、3、4、5、6、或7；

各y示0、1、或2；

其中，m、n、p、q、r、s、t、u、v、w、x、及y的總和不爲0；P係連接至M、L、或Y^y；A係連接至A或L；M係連接至P或J；Z係連接至P；V係連接至Z；且當W示一鍵時，M係連接至M；

各Y^1獨立示：

含有最多35個原子的稠合9環系統，其可爲完全芳族或部分飽和的且含有選自C、N、O、及S的原子，且該環

系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：H、酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各Y^2獨立示：

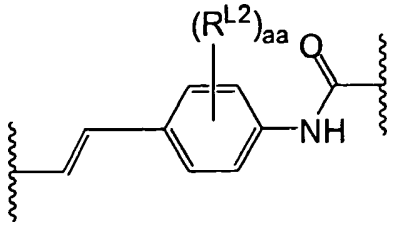
含有最多32個原子的稠合5至8環系統，其可爲完全芳族或部分飽和的且含有選自C、N、O、及S的原子，且該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：H、酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各J^1獨立示稠合的雙環飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其經一或多個$-N(R^{L7})C(=O)OR^{L7}$所取代，且任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、鹵基、$-R^{L7}$、$-OR^{L7}$、$-SR^{L7}$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$、$-C(=O)R^{L7}$、$-OC(=O)R^{L7}$、$-C(O)OR^{L7}$、$-C(=O)NR^{L7}$、$-S(=O)R^{L7}$、$-S(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2R^{L7}$、$-OS(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2NR^{L7}$、烷氧基烷基、芳基烷氧羰基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、以及(NR^aR^b)羰基；

各R^{L7}獨立示-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^0獨立示：

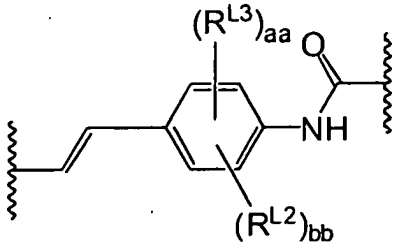


其中：

各R^{L2}獨立選自：氫、烯基、烷氧基、烷基、鹵基、以及鹵烷基；且

各aa獨立示1、2、3、或4；

各L^1獨立示：



其中：

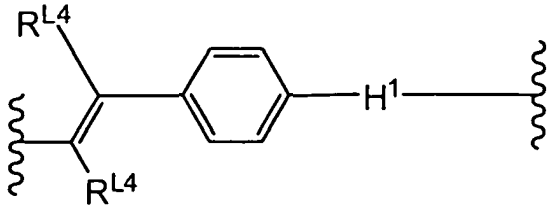
各R^{L2}獨立選自：氫、烯基、烷氧基、烷基、鹵基、及鹵烷基；

各R^{L3}獨立選自：氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；

各bb示0、1、2、3、或4；各aa示1、2、3、或4；且bb及aa的總和爲1、2、3、或4；

各L^2獨立示：



其中：

L^2內所出現的苯基環任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、-NR^aR^b、(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R^{L4}獨立示-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；且

各H^1示5員飽和、部分不飽和、或芳族的環，其包含一或多個雜原子；

各L^3獨立示稠合的雙環飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個選自下列的基團所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、-NR^aR^b、(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中

各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；且

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^4獨立示稠合的三環飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、-NR^aR^b、(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；且

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^5獨立示-CR=CR-稠合的雙環飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷

基、-NR^aR^b、(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R獨立選自H或烷基；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；且

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^6獨立示-CR=CR-稠合的三環飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、-NR^aR^b、(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

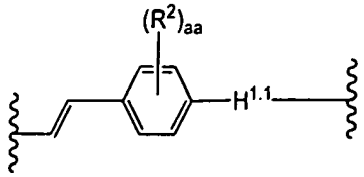
各R獨立選自H或烷基；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；且

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、

芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^7獨立示：



其中：

各$H^{1.1}$獨立示稠合的雙環飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個R^2所取代；

各R^2獨立選自：鹵基、$-R^{L7}$、$-OR^{L7}$、$-SR^{L7}$、$-N(R^{L7})_2$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$、$-C(=O)R^{L7}$、$-OC(=O)R^{L7}$、$-C(O)OR^{L7}$、$-C(=O)NR^{L7}$、$-S(=O)R^{L7}$、$-S(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2R^{L7}$、$-OS(=O)_2OR^{L7}$、以及$-S(=O)_2NR^{L7}$；

各R^{L7}獨立示-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；且

各aa獨立示1、2、3、或4；

各L^9獨立示稠合的四環飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、鹵基、$-R^{L7}$、$-OR^{L7}$、$-SR^{L7}$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$、$-C(=O)R^{L7}$、$-OC(=O)R^{L7}$、$-C(O)OR^{L7}$、$-C(=O)NR^{L7}$、$-S(=O)R^{L7}$、$-S(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2R^{L7}$、$-OS(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2NR^{L7}$、烷氧基烷基、芳基烷氧羰基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、$-NR^aR^b$、

(NR^aR^b)烷基、以及(NR^aR^b)羰基；

各R^{L7}獨立示-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^{10}獨立示稠合的五環飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、鹵基、$-R^{L7}$、$-OR^{L7}$、$-SR^{L7}$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$、$-C(=O)R^{L7}$、$-OC(=O)R^{L7}$、$-C(O)OR^{L7}$、$-C(=O)NR^{L7}$、$-S(=O)R^{L7}$、$-S(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2R^{L7}$、$-OS(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2NR^{L7}$、烷氧基烷基、芳基烷氧羰基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、以及(NR^aR^b)羰基；

各R^{L7}獨立示-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^{11}獨立示六環稠合的飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、鹵基、$-R^{L7}$、$-OR^{L7}$、$-SR^{L7}$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$、$-C(=O)R^{L7}$、$-OC(=O)R^{L7}$、$-C(O)OR^{L7}$、$-C(=O)NR^{L7}$、$-S(=O)R^{L7}$、$-S(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2R^{L7}$、$-OS(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2NR^{L7}$、烷氧基烷基、芳基烷氧羰基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、$-NR^aR^b$、

(NR^aR^b)烷基、以及(NR^aR^b)羰基；

各R^{L7}獨立示-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各$R9^0$獨立選自：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷氧羰基烷基、烷基、烷羰基烷基、芳基、芳烯基、芳基烷氧基、芳烷基、芳氧基烷基、環烷基、(環烷基)烯基、(環烷基)烷基、環烷基氧基烷基、鹵烷基、雜環基、雜環基烯基、雜環基烷氧基、雜環基烷基、雜環基氧基烷基、羥烷基、$-NR^cR^d$、(NR^cR^d)烯基、(NR^cR^d)烷基、以及(NR^cR^d)羰基；

R^c及R^d獨立選自：氫、烯氧基羰基、烷氧基烷羰基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基、芳基烷羰基、芳羰基、芳氧基羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵基烷氧羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧基羰基、羥烷基羰基、(NR^eR^f)烷基、(NR^eR^f)烷羰基、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基、$-C(NCN)OR'$、以及$-C(NCN)NR^XR^Y$，其中R'選自烷基及未經取代的苯基，且其中該芳烷基、芳基烷羰基、雜環基烷基、以及雜環基烷羰基的烷基部分進一步任意經一個$-NR^eR^f$基團所取代；且其中該芳基，該芳基烷氧羰基、芳烷基、芳基烷羰基、芳羰基、芳氧基羰基、以及芳基磺醯

基的芳基部分，該雜環基，以及該雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、以及雜環基氧基羰基的雜環基部分進一步任意經一、二、或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

R^X及R^Y獨立選自：氫、烷氧羰基、烷基、烷羰基、未經取代的芳基、未經取代的芳基烷氧羰基、未經取代的芳烷基、未經取代的環烷基、未經取代的雜環基、以及$(NR^{X'}R^{Y'})$羰基，其中，$R^{X'}$及$R^{Y'}$係獨立選自：氫及烷基；

各$R9^1$獨立示$-N(R^{9a})-NHC(=O)O-R^{9b}$，其中各$R^{9a}$獨立示：芳烷基、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳基烷氧基、鹵基環烷基、(環烷基)烯基、(環烷基)烷氧基、烷基SO_2烷基、環烷基烷基SO_2烷基、氰烷基、鹵烷基、環烷基烷基、環烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷羰基烷基、烷氧羰基烷基、烷基巯基烷基、芳基烷氧基烷羰基烷基、羧烷基、雜環基烷基、雜環基、雜環基羰烷基、羥烷基、NRRCO烷基，其中各R係獨立選自：氫及烷基；

且其中在芳烷基中，該烷基可經最多3個芳基基團所取代，且該芳烷基之烷基部分可進一步任意經1或2個獨立選自下列之額外基團所取代：烷氧基、烷羰基氧基、鹵基、鹵基烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基；

且該芳基部分可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基基團、芳基烷氧基、芳烷基、芳羰

基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、酮基、以及$-P(O)OR_2$，其中各R係獨立選自：氫及烷基；且其中該芳烷基及雜環基烷基之烷基部分係未經取代的且其中該第二個芳基基團、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該雜環基、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、及硝基；

且該雜環基可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二個雜環基基團、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、(NR^XR^Y)烷基、及酮基，其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的，且其中該芳基、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該第二個雜環基基團、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；R^{9b}係獨立示H、烷基、芳基、鹵烷基、或芳烷基；

各$R9^2$獨立示$-N(R^{9a})-NHC(=O)NR^{9b}{}_2$；其中各$R^{9a}$獨立示芳烷基、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳基烷氧基、鹵基環烷基、(環烷基)烯基、(環烷基)烷氧基、

烷基SO_2烷基、環烷基烷基SO_2烷基、氰烷基、鹵烷基、環烷基烷基、環烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷羰基烷基、烷氧羰基烷基、烷基甔基烷基、芳基烷氧基烷羰基烷基、羧烷基、雜環基烷基、雜環基羰烷基、羥烷基、NRRCO烷基，其中各R係獨立選自：氫及烷基；

且其中在芳烷基中，該烷基可經最多3個芳基基團所取代，且該芳烷基之烷基部分可進一步任意經1或2個獨立選自下列之額外基團所取代：烷氧基、烷羰基氧基、鹵基、鹵基烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基；

且該芳基部分可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基基團、芳基烷氧基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、酮基、以及$-P(O)OR_2$，其中各R係獨立選自：氫及烷基；且其中該芳烷基及雜環基烷基之烷基部分係未經取代的且其中該第二個芳基基團、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該雜環基、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、及硝基；

且該雜環基可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基

、鹵烷基、第二個雜環基基團、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、-NR^XR^Y、(NR^XR^Y)烷基、及酮基，其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的，且其中該芳基、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該第二個雜環基基團、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；R^{9b}係獨立示H、烷基、芳基、鹵烷基、或芳烷基；

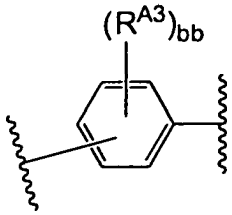
各$R9^3$獨立示-$N(R^{9a})$-$NHC(=O)R^{9b}$，其中各R^{9a}獨立示芳烷基、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳基烷氧基、鹵基環烷基、(環烷基)烯基、(環烷基)烷氧基、烷基SO_2烷基、環烷基烷基SO_2烷基、氰烷基、鹵烷基、環烷基烷基、環烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷羰基烷基、烷氧羰基烷基、烷基巰基烷基、芳基烷氧基烷羰基烷基、羧烷基、雜環基烷基、雜環基、雜環基羰烷基、羥烷基、NRRCO烷基，其中各R係獨立選自：氫及烷基；且其中在芳烷基中，該烷基可經最多3個芳基基團所取代，且該芳烷基之烷基部分可進一步任意經1或2個獨立選自下列之額外基團所取代：烷氧基、烷羰基氧基、鹵基、鹵基烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基；

且該芳基部分可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基基團、芳基烷氧基、芳烷基、芳羰

基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、酮基、以及$-P(O)OR_2$，其中各R係獨立選自：氫及烷基；且其中該芳烷基及雜環基烷基之烷基部分係未經取代的且其中該第二個芳基基團、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該雜環基、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、及硝基；

且該雜環基可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二個雜環基基團、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、及酮基，其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的，且其中該芳基、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該第二個雜環基基團、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；R^{9b}係獨立示H、烷基、芳基、鹵烷基、或芳烷基；

各A^0獨立示：



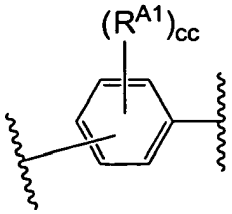
其中：

各R^{A3}獨立選自：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基；R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷基羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；且

各bb獨立示0、1、2、3、或4；或是

各A^0獨立示含有1、2、或3個氮原子的6員雜芳族環，該環任意經1、2、3、或4個R^{A3}基團所取代；

各A^1獨立示：



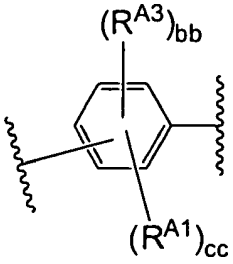
其中：

各R^{A1}獨立選自：氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；

各cc獨立示1、2、3、或4；

各A^2獨立示：



其中：

各R^{A1}獨立選自：氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

各R^{A3}獨立選自：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基；R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷基羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

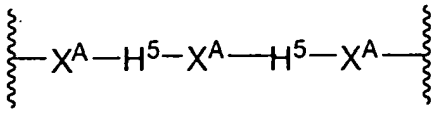
各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷基羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各bb示0、1、2、3、或4；各cc示1、2、3、或4；且bb及cc的總和爲1、2、3、或4；

各A^3獨立示含有1、2、或3個氮原子的6員雜芳族環，該環經一或多個R^{A1}基團所取代，且該環任意經一或多個R^{A3}基團所取代；

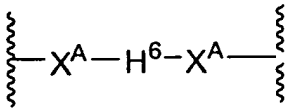
各A^4獨立示：



其中：

各H^5獨立示苯基環或6員雜芳族環，其中H^5任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在，且各R獨立選自H或烷基；

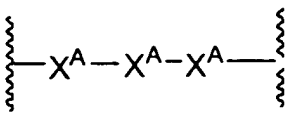
各A^5獨立示：



其中：

各H^6獨立示苯基環或6員雜芳族環，其中H^6任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；先決條件爲：至少有一個X^A存在且各R獨立選自H或烷基；

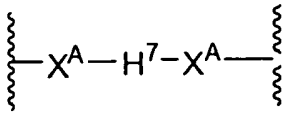
各A^6獨立示：



其中：

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、丙二烯基、炔基、或不存在；先決條件爲：至少有一個X^A存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^7獨立示：

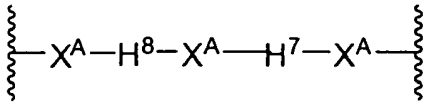


其中：

各H^7獨立示5員雜芳族環，其中H^7任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；且各R獨立選自H或烷基；

各A^8獨立示：



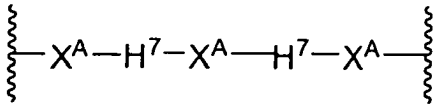
其中：

各H^7獨立示5員雜芳族環，其中H^7任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各H^8獨立示苯基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^9獨立示：

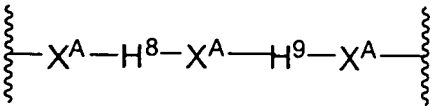


其中：

各H^7獨立示5員雜芳族環，其中H^7任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{10}獨立示：



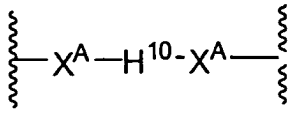
其中：

各H^8獨立示苯基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各H^9獨立示6員雜芳族環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{11}獨立示：



其中：

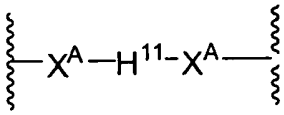
各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或

不存在且各R獨立選自H或烷基；

各H^{10}獨立示5-15個碳之不飽和、部分不飽和或飽和的雙環系統，其任意稠合至芳基，其中H^{10}任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、以及(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；

各A^{12}獨立示：



其中：

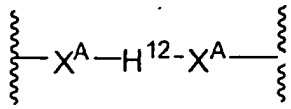
各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各H^{11}獨立示5-15個碳之不飽和、部分不飽和或飽和之含有1或多個雜原子的雙環系統，其任意稠合至芳基，其中H^{11}任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基

、-NR^aR^b、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、以及(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；且

各A^{13}獨立示：

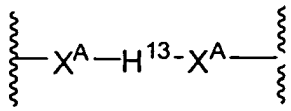


其中：

各H^{12}獨立示稠合的芳族雙環碳環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{14}獨立示：



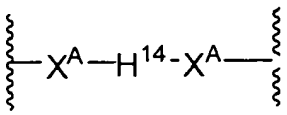
其中：

各H^{13}獨立示稠合芳族雙環之雜環，其在環系統中包含至少一個雜原子，該環系統任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)

、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{15}獨立示：

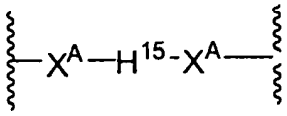


其中：

各H^{14}獨立示稠合的不飽和、部分不飽和或飽和之三環的碳環，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{16}獨立示：

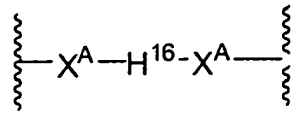


其中：

各H^{15}獨立示稠合不飽和、部分不飽和或飽和之在環系統內包含至少一個雜原子的三環雜環，該環系統任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{17}獨立示：

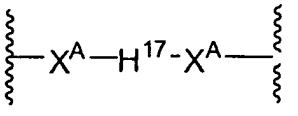


其中：

各H^{16}獨立示稠合雙環之碳環系統，其中有一環係芳族的，而另一環係部分或完全飽和的，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{18}獨立示：

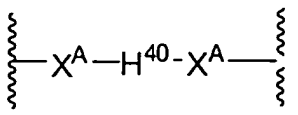


其中：

各H^{17}獨立示包含至少一個雜原子的稠合雙環系統，其中一環係芳族的，而另一環則係部分或完全飽和的，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{21}獨立示：



其中：

各H^{40}獨立示反芳族單環或稠合碳環系統，該碳環系統任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

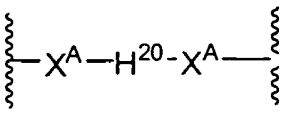
各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^1獨立示$-X^A-$：

其中：

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^2獨立示：

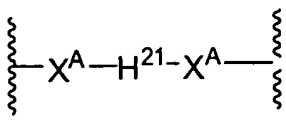


其中：

各H^{20}獨立示稠合芳族雙環之碳環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^3獨立示：

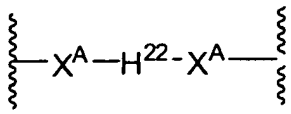


其中：

各H^{21}獨立示稠合的雙環碳環系統，其中一環係芳族的，而另一環則係部分或完全飽和的，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^4獨立示：

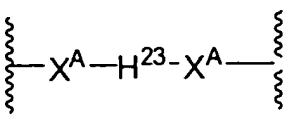


其中：

各H^{22}獨立示環系統中包含至少一個雜原子的稠合芳族雙環雜環，該環系統任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^5獨立示：



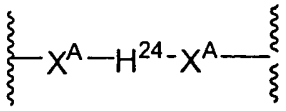
其中：

各H^{23}獨立示包含至少一個雜原子的稠合雙環系統，其中一環係芳族的，而另一環則係部分或完全飽和的，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：

酮基、R^{A1}及R^{A3}；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^6獨立示：

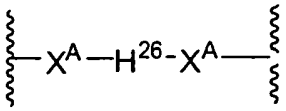


其中：

各H^{24}獨立示稠合的不飽和、部分不飽和或飽和的三環碳環，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^7獨立示：

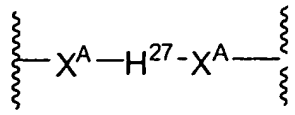


其中：

各H^{26}獨立示5-15個碳之不飽和、部分不飽和或飽和的雙環系統，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^8獨立示：

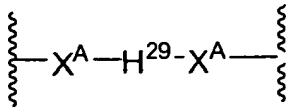


其中：

各H^{27}獨立示環系統中包含至少一個雜原子的稠合不飽和、部分不飽和或飽和之三環雜環，該環系統任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^9獨立示：



其中：

各H^{29}獨立示5-15個碳的飽和、部分不飽和或飽和的雙環系統，其含有一或多個雜原子；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^{10}獨立示$-H^{30}=C=H^{31}-$，

其中$-H^{30}$及H^{31}各自獨立示包含一或多個雜原子之飽和的6員雜環，該環任意經酮基所取代；

各W^{11}獨立示$-H^{32}=C=H^{33}-$，

其中$-H^{32}$及H^{33}各自獨立示包含一或多個雜原子之飽和的5員雜環，該環任意經酮基所取代；

各W^{12}獨立示反芳族之單環或稠合的碳環系統，該碳環系統任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各W^{13}獨立示苯基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各W^{14}獨立示5或6員雜芳基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各W^{15}獨立示稠合之不飽和、部分不飽和或飽和的四環碳環，該碳環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各W^{16}獨立示環系統中包含至少一個雜原子之稠合不飽和、部分不飽和或飽和的四環雜環，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各W^{17}獨立示稠合不飽和、部分不飽和或飽和的五環碳環系統，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各W^{18}獨立示環系統中包含至少一個雜原子之稠合不飽和、部分不飽和或飽和的五環雜環，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各W^{19}獨立示稠合不飽和、部分不飽和或飽和的六環碳環系統，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

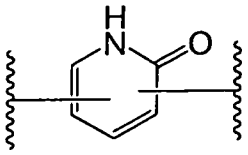
各W^{20}獨立示環系統中包含至少一個雜原子之稠合不飽和、部分不飽和或飽和的六環雜環，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各M^0獨立示5員雜芳基基團，其任意經烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、鹵烷基、(NR^aR^b)羰基及三烷基矽烷基烷氧基烷基中之一或多者所取代；

各M^1獨立選自：$-C(=O)NH-$、$-C(=O)NH-C(R^M)_2-$、$-NHC(=O)-$、$-C(R^M)_2NHC(=O)-$、$-NHC(=O)N\ R^M-$、$-NHC(=O)O-$；其中各R^M獨立選自H及烷基；

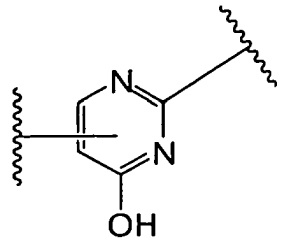
各M^2獨立示6員雜芳族環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各M^3獨立示：



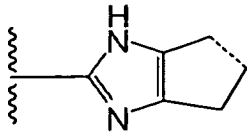
；

各M^4獨立示：



；

各M^5獨立示：



其中，以---標示的鍵係稠合至P所定義的環；

各M^6獨立示包含5-15個原子的雙環橋聯環系統，其中至少有一個原子爲雜原子；

各M^7獨立示吡啶-二基；

各M^8獨立示部分飽和或飽和的5員環，其包含一或多個雜原子且任意經一或二個酮基所取代；

各M^9獨立示稠合雙環的飽和、部分不飽和或芳族雜環系統，其任意經一或多個R^{P11}所取代；

各M^{10}獨立示5員雜芳基基團，其經至少一個下列基團所取代：烷氧基、環烷基、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、NR^hR^h、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵基烷氧基、烷氧基烷氧基、鹵基烷氧基烷基氧基、環烷氧基烷氧基、芳氧基烷氧基、雜芳基氧基烷氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷氧基、氰基烷氧基、環烷氧基、雜環基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、(NR^hR^h)烷基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵基烷氧基烷基、以及磺醯基烷基；且其中該5員環亦任意經一或多個烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、鹵烷基、以及(NR^aR^b)羰基所取代；

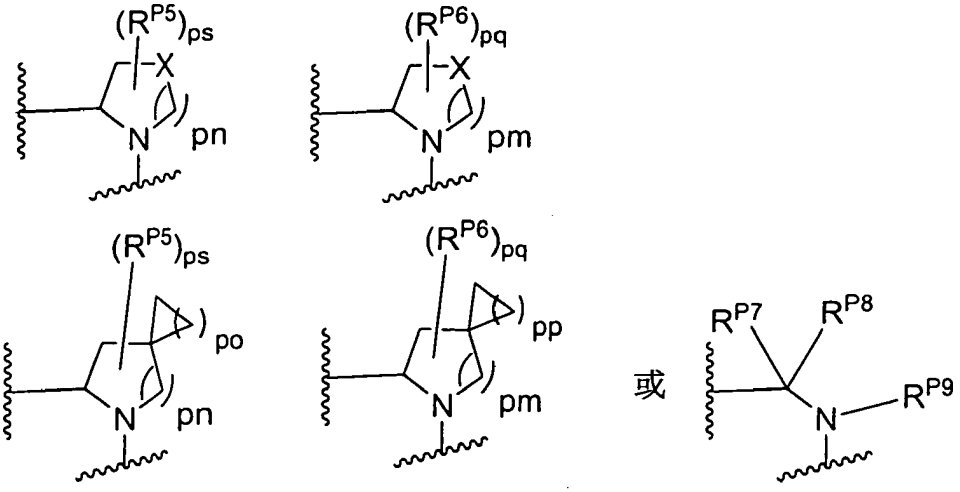
各M^{11}獨立示稠合三環的飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其任意經一或多個下列基團所取代：酮基、鹵基、$-R^{M7}$、$-OR^{M7}$、$-SR^{M7}$、$-N(R^{M7})_2$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$、$-C(=O)R^{M7}$、$-OC(=O)R^{M7}$、$-C(O)OR^{M7}$、$-C(=O)NR^{M7}$、$-S(=O)R^{M7}$、$-S(=O)_2OR^{M7}$、$-S(=O)_2R^{M7}$、$-OS(=O)_2OR^{M7}$、或$-S(=O)_2NR^{M7}$；各R^{M7}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

各M^{12}獨立示稠合五環、六環、或七環之部分不飽和、或

芳族的雜環系統，其任意經一或多個下列基團所取代：酮基、鹵基、$-R^{M7}$、$-OR^{M7}$、$-SR^{M7}$、$-N(R^{M7})_2$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$、$-C(=O)R^{M7}$、$-OC(=O)R^{M7}$、$-C(O)OR^{M7}$、$-C(=O)NR^{M7}$、$-S(=O)R^{M7}$、$-S(=O)_2OR^{M7}$、$-S(=O)_2R^{M7}$、$-OS(=O)_2OR^{M7}$、或$-S(=O)_2NR^{M7}$；

各R^{M7}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

各P^0獨立示：



其中：

X係選自：O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵

基、鹵烷基、羥基、及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；R^{Pa}及R^{Pb}各自獨立示：H、烷基、芳基、或芳烷基；或是R^{Pa}及R^{Pb}連同彼等所連接的原子一起形成雜環；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

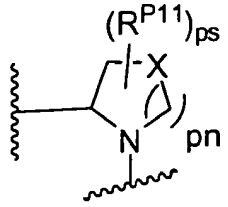
pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

R^{P7}及R^{P8}獨立選自：氫、烯基、烷氧基烷基、烷基、鹵烷基、以及($NR^{Pa}R^{Pb}$)烷基；或是R^{P7}及R^{P8}連同彼等所連接的碳原子一起形成5或6員飽和環，其任意含有一或二個選自NR^{Pz}、O、及S的雜原子；其中R^{Pz}選自氫及烷基；

R^{P9}選自氫及烷基；

各P^1獨立示：



其中：

X選自O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn示0時，X係選自CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰

的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

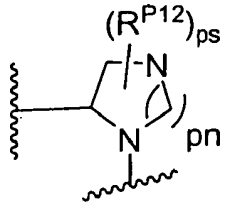
至少有一R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、$-NR^{hh}R^h$、$(NR^{hh}R^h)$烷基、$(NR^{hh}R^h)$羰基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、(NR^hR^h)磺醯基、雜芳基磺醯基、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；且剩餘的R^{P11}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰基烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示

：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

ps示1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^2獨立示：



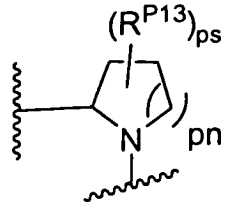
其中：

各R^{12}獨立選自：R^{P5}、R^{P11}、-C(=O)OR^h、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

ps示1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^3獨立示下式所示之環：



其中：

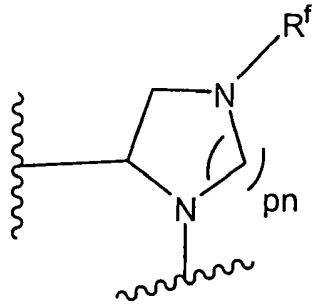
該環經一或多個酮基基團所取代；

各R^{P13}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

ps示0、1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^4獨立示下式所示之環：



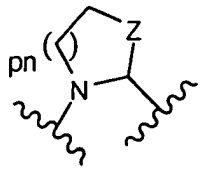
其中：

該環任意經一或多個獨立選自下列的R^{P14}所取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；且其中，當連接至相同碳之二個R^{P14}基團與彼等所連接的碳合在一起時，可形成3-6員碳環或雜環；

pn示0、1、或2；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氟烷基、鹵基烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氟烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；或是當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^5獨立示下式所示的環：



其中：

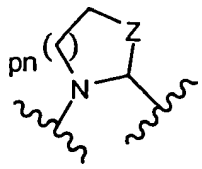
該環任意經一或多個獨立選自下列的R^{P15}基團所取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；且其中，當連接至相同碳之二個R^{P15}基團與彼等所連接的碳合在一起時，可形成3-6員碳環或雜環；

pn示0、1、或2；

Z示O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、或NR^f；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵基烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；或是當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^6獨立示下式所示的環：



其中：

該環經一或多個酮基所取代且任意經一或多個獨立選自下列的R^{P16}基團所取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

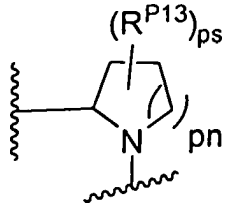
Z示O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、或NR^f；

pn示0、1、或2；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵基烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；或是當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^7示橋聯的5-15員雙環雜環，其透過一個N-鍵結及透過一個C-鍵結，連接至式I化合物的其餘部份；其中該環任意經一或多個獨立選自R^{P6}及R^{P11}的基團所取代；

各P^8獨立示下式所示之環：



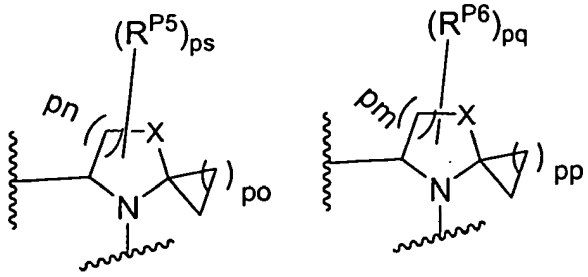
其中：

ps示2、3、4、5、或6；

pn示0、1或2；

各R^{P13}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；其中在至少一個情況下，連接至相同碳之二個R^{P13}基團與彼等所連接的碳合在一起且形成4-6員雜環；

各P^{10}獨立示：



其中：

X選自O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意

經一或二個烷基基團所取代；

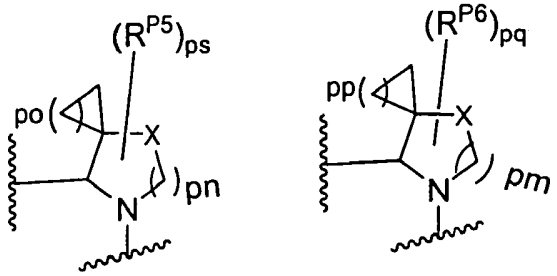
各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2或3；

各P^{11}獨立示：



其中：

X選自O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環

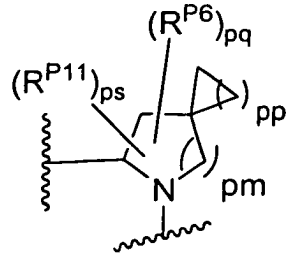
任意經一或二個烷基基團所取代；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

各P^{12}獨立示：



其中：

各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq獨立示0、1、2、3、或4；

pm獨立示0、1、或2；

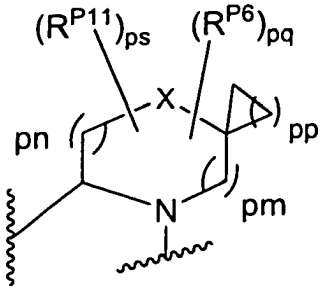
pp獨立示1、2、或3；

ps示1、2、3、或4；

R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、$-NR^{hh}R^h$、$(NR^{hh}R^h)$烷基、$(NR^{hh}R^h)$羰基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧

基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、(NR^hR^h)磺醯基、雜芳基磺醯基、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；且剩餘的R^{P11}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷氧基、氰烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^{13}獨立示：



其中：

X選自O、S、S(O)、SO_2、或NR^h；

各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2，但是pn及pm的總和大於0；

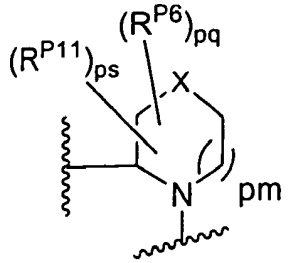
pp獨立示1、2、或3；

ps示1、2、3、或4；

各R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、$-NR^{hh}R^h$、$(NR^{hh}R^h)$烷基、$(NR^{hh}R^h)$羰基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基

、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、(NR^hR^h)磺醯基、雜芳基磺醯基、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$-C(=O)NR^hR^h$、R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷氧基、芳氧基烷氧基、雜芳氧基烷氧基、雜環基氧基烷氧基、(NR^hR^h)烷氧基、氰烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^{14}獨立示：



其中：

該環經一或多個酮基基團所取代；

X示NR^f；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵基烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；或是當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq獨立示0、1、2、3、或4；

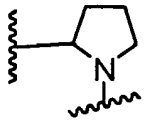
pm獨立示0、1、或2；

ps示1、2、3、或4；

R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示

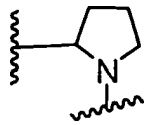
：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、或磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^{15}示：



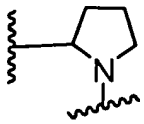
其經一或二個獨立選自下列的基團所取代：烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷基甾基、烷基甾基烷基、氰烷基、以及環烷基烷基；

各P^{16}示：



其經亞甲基所取代；

各P^{17}示：



其經一或二個獨立選自下列的基團所取代：烯基、炔基、環烷基、環烷基烯基、以及環烷基炔基；

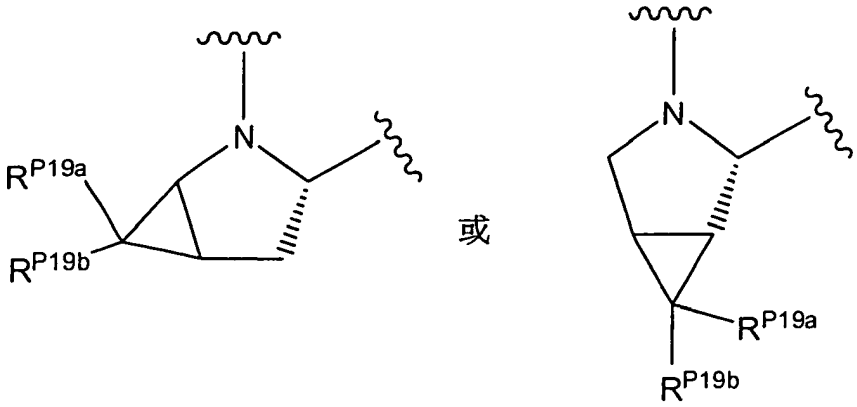
各P^{18}示：

或

其任意經一或二個獨立選自下列的基團所取代：鹵基、烷

基、烷氧基烷基、鹵烷基、環烷基、以及環烷基烷基；且

各P^{19}示：



其中各R^{P19a}獨立選自H及鹵基；且各R^{P19b}獨立選自鹵基；

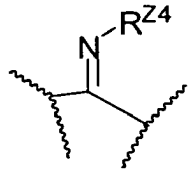
各$-Z^0-$示$-C(=O)-$或$-C(=S)-$；

各$-Z^1-$獨立示一鍵、或$-C(R^{Z1})_2-$；其中各R^{Z1}獨立示H、烷基、鹵烷基、或鹵基；

各$-Z^2-$獨立示飽和或部分不飽和的(C_3-C_8)環烷基，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

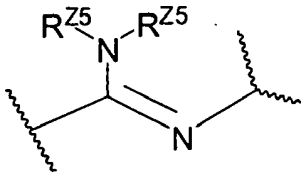
各$-Z^3-$獨立示飽和、部分不飽和、或芳族的4-8員雜環或雜芳基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各$-Z^4-$獨立示：



其中各R^{Z4}獨立示H、烷基、氰基、芳基、或雜芳基；

各$-Z^5-$獨立示：



其中各R^{Z5}獨立示H、烷基、氰基、芳基、或雜芳基；或是二個R^{Z5}連同彼等所連接的氮一起形成4-8員雜環，其任意經一或多個酮基以及一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各-Z^6-獨立示-C(R^{Z1})-且以雙鍵鍵結至碳環P；其中R^{Z1}獨立示H、烷基、鹵烷基、或鹵基；

各E^0獨立示-$NR^{Ec}R^{Ed}$，其中

R^{Ec}及R^{Ed}各自獨立選自：氫、烯氧羰基、烷氧基烷羰基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧羰基、羥基烷羰基、(NR^eR^f)烷基、(NR^eR^f)烷羰基、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基、-C(NCN)OR'、以及-C(NCN)NR^XR^Y，其中R'係選自烷基及未經取代的苯基，且其中該芳烷基、芳烷羰基、雜環基烷基、以及雜環基烷羰基的烷基部分進一步任意經一個-NR^eR^f基團所取代；且其中該芳基，該芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、以及芳基磺醯基的芳基部分，該雜環基，以及該雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、以及雜環基氧羰基的雜環基部分進一步任意經一、二、或三個獨立選自下列的取

納入乙酸乙酯(200 mL)。用飽和的碳酸氫鈉(1 x 150 mL)清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。去除溶劑後，令產生的油狀物進行矽膠層析(使用50-90% 乙酸乙酯及己烷的洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑去除，得到呈灰白色固體的2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-羥基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(2.3 g，32 %(歷經二步驟))。

2-[4-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-羥基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-羥基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(500 mg)溶於DMF(8 mL)，並且添加氫化鈉(54 mg)。將該混合物攪拌10分鐘，並且緩慢地添加SEM-Cl，然後，予以攪拌2小時。用3 mL飽和的氯化銨淬熄該混合物，並且將其納入乙酸乙酯(100 mL)中。用飽和的碳酸氫鈉(1 x 100 mL)清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。去除溶劑後，令產生的油狀物進行矽膠層析(使用20-50%乙酸乙酯及己烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併，並且於減壓下，將溶劑去除，得到呈灰白色固體之2-[4-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-羥基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(648 mg，98 %)。.

2-[4-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-[4-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-羥基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(222 mg)溶於

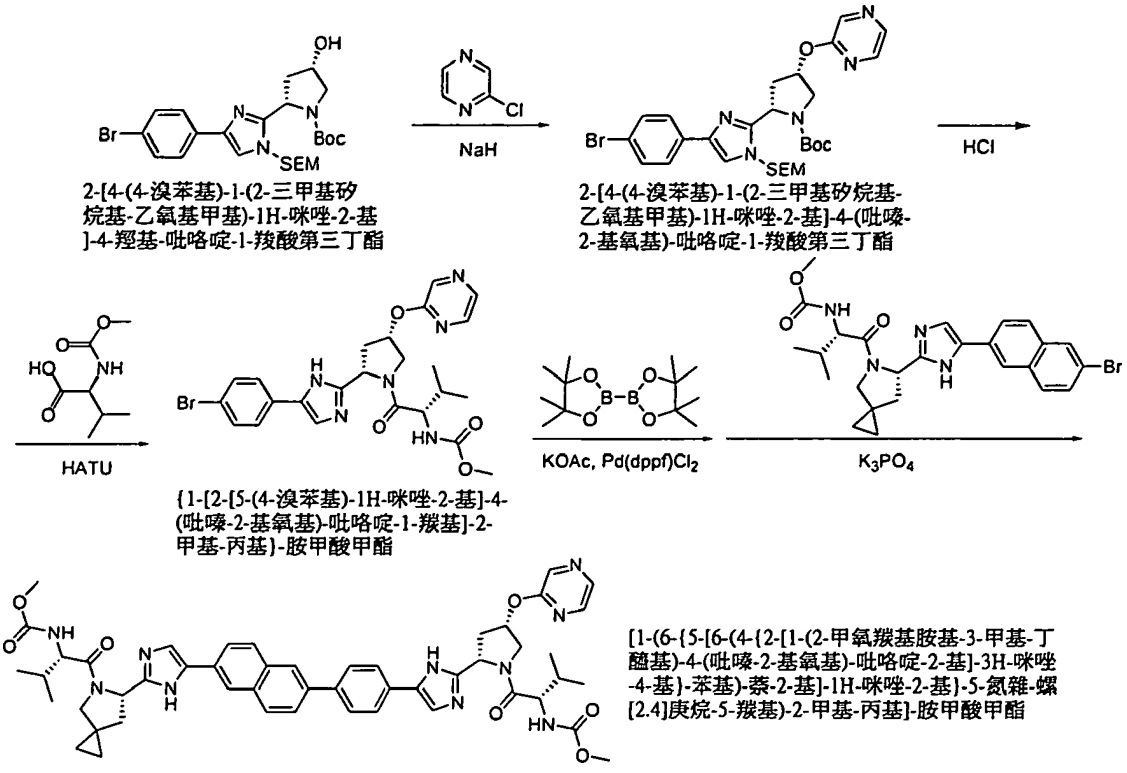
DMF(4 mL)，並且添加氫化鈉(25 mg)。將該混合物攪拌20分鐘，並且緩慢地添加1-溴基-2-甲氧基-乙烷，然後，予以攪拌2.5小時。用3 mL飽和氯化銨淬熄該混合物並且將其納入乙酸乙酯(50 mL)中。用飽和的碳酸氫鈉(1 x 50 mL)清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。去除溶劑後，令產生的油狀物進行矽膠層析(使用20-60%乙酸乙酯及己烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併，並且於減壓下，將溶劑去除，得到呈澄清油狀物的2-[4-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(209 mg，85 %)。

{1-[2-(5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，2.6 mL)添加至2-[4-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(209 mg，於3 mL二氯甲烷中)。將該懸浮液攪拌16小時，然後，予以濃縮，得到該粗製胺的HCl鹽。將*N*-甲基嗎福啉(193 μL)添加至該粗製胺(於3 mL DMF中)。在所有物質溶解後，添加2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(123 mg)及HATU(267 mg)。攪拌30分鐘後，藉由製備HPLC (10-60% 乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)，將該反應液純化，得到標題產物(169 mg，92%)。

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-

甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：於90℃下，將{1-[2-(5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(169 mg)、聯硼酸頻那醇酯(107 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵茂]二氯基鈀(II)(24 mg)及乙酸鉀(95 mg)於1.6 mL二噁烷所形成的混合物加熱1.5小時。添加(1-{6-[5-(6-溴基萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(170 mg)(於1 mL二噁烷中)及2M磷酸三鉀(565 μl)，並且於90℃下，攪拌一整夜。藉由製備HPLC (10-60% 乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)，將該混合物純化，得到標題產物(119 mg，41%)。^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ：8.20-8.10 (m, 2H), 7.90-7.68 (m, 6H), 7.60-7.55 (m. 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.04-3.69 (m, 6H), 3.80-3.38 (m, 5H), 3.30 (m, 9H), 2.71 (m, 1H), 2.40-1.90 (m, 5H), 0.90-0.79 (m, 12H), 0.70-0.54 (m, 4H)；MS (ESI) *m/z* 889.5 $[M+H]^+$。

實施例FO



2-[4-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-4-羥基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-[4-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-4-(吡嗪-2-基氧基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

{1-[2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-(吡嗪-2-基氧基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-(吡嗪-2-基氧基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

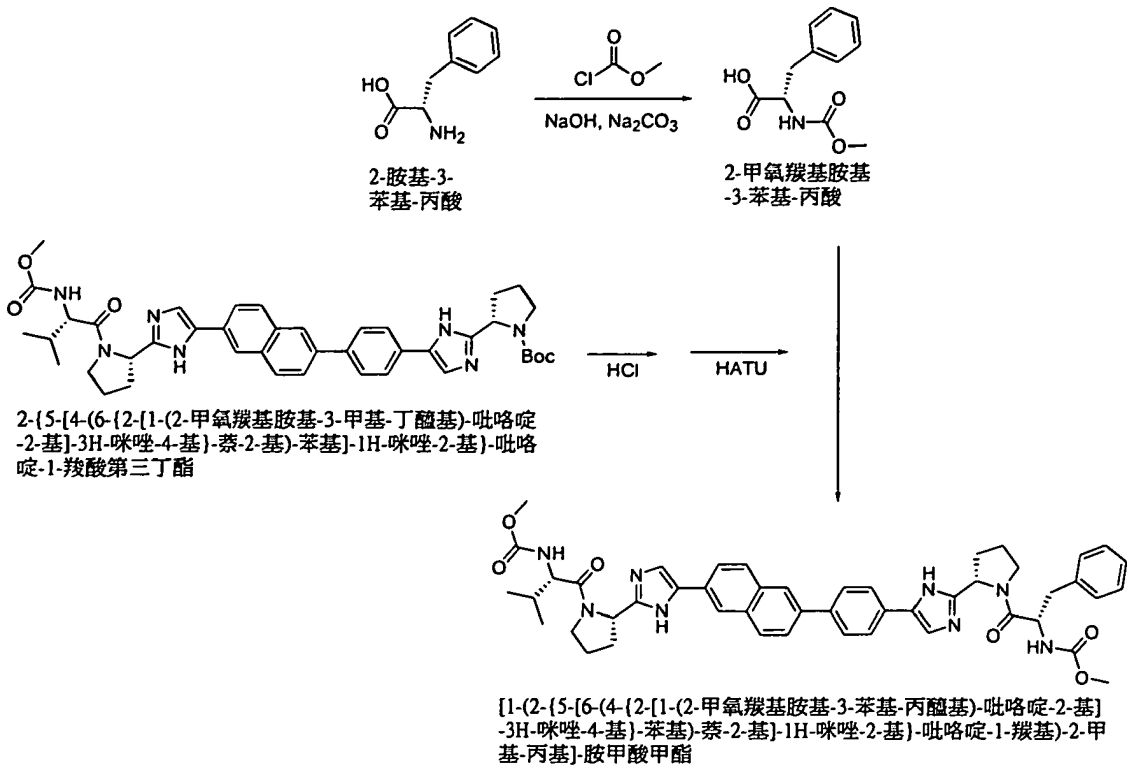
2-[4-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(吡嗪-2-基氧基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：標題化合物係根據用於製備2-[4-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(實施例FN)的方法，用2-氯基-吡嗪(50 μl)取代1-溴基-2-甲氧基-乙烷，而製備得的(94 mg，40%)。

{1-[2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(吡嗪-2-基氧基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備{1-[2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(實施例FN)的方法，用2-[4-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(吡嗪-2-基氧基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(94 mg)取代2-[4-(4-溴苯基)-1-(2-三甲

基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，而製備得的(88 mg，99%)。

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-(吡嗪-2-基氧基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備[1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例FN)的方法，用{1-[2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(吡嗪-2-基氧基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(88 mg)取代{1-[2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯，而製備得的(38 mg，26 %)。^{1}H NMR (甲醇-d4, 400 MHz) δ：8.20-8.10 (m, 3H), 7.90-7.68 (m, 8H), 7.60-7.55 (m. 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.04-3.69 (m, 6H), 3.80-3.38 (m, 1H), 3.30 (m, 6H), 2.71 (m, 1H), 2.40-1.90 (m, 5H), 0.90-0.79 (m, 12H), 0.70-0.54 (m, 4H)；MS (ESI) *m/z* 910.5 $[M+H]^+$。

實施例FP



2-胺基-3-苯基-丙酸

2-甲氧羰基胺基-3-苯基-丙酸

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

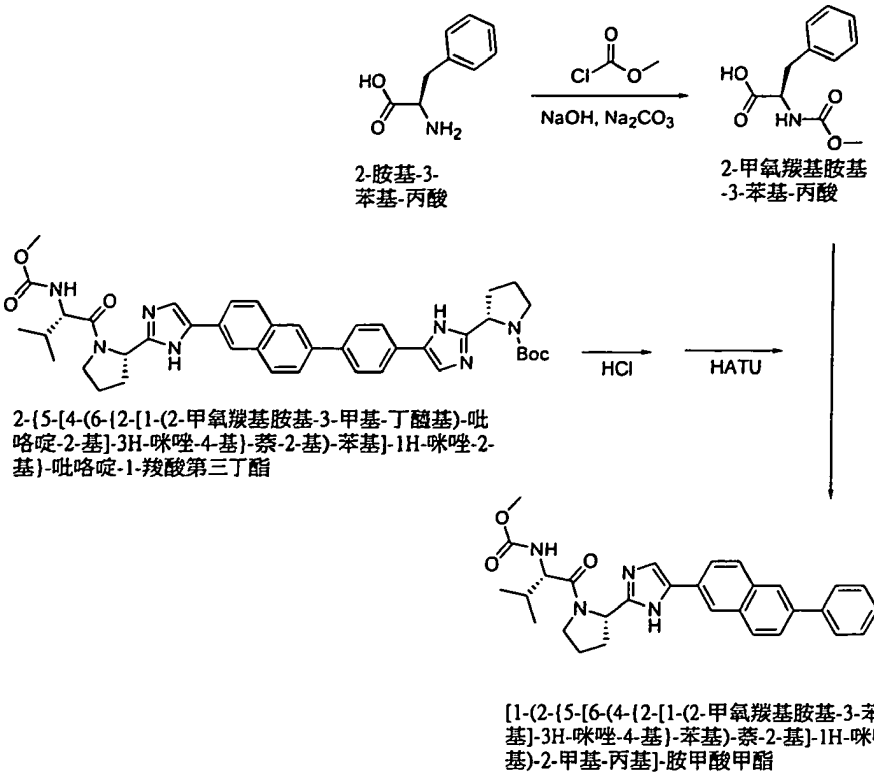
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-苯基-丙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

2-甲氧羰基胺基-3-苯基-丙酸：將2-胺基-3-苯基-丙酸(1.65 g)溶於1N氫氧化鈉(10 mL)，並且添加碳酸鈉(530 mg)。將該混合物冷卻至0℃，並且緩慢添加氯甲酸甲酯，然後，於室溫下，予以攪拌一整夜。用二氯甲烷清洗該混合物，並且用3 mL 2N HCl予以酸化，然後，將其納入乙醚(200 mL)。令有機相經硫酸鈉乾燥。去除溶劑，得到呈灰白色固體之2-甲氧羰基胺基-3-苯基-丙酸(1.95 g，87 %)。

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-苯基-丙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，0.5 mL)添加至2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(40

mg，於0.5 mL甲醇中)。將該混合物攪拌1.5小時，然後，予以濃縮，得到該粗製胺的HCl鹽。將*N*-甲基嗎福啉(30 μL)添加至該粗製胺(於2 mL DMF中)。在所有物質溶解後，添加2-甲氧羰基胺基-3-苯基-丙酸(24 mg)及HATU(42 mg)。攪拌30分鐘後，藉由製備HPLC (10-60% 乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)，將該反應液純化，得到標題產物(34 mg，37%)。^{1}H NMR (甲醇-d4, 400 MHz) δ：8.22-8.03 (m, 4H), 7.89-7.74 (m, 8H), 7.54-7.05 (m, 5H), 5.20 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.48(m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.15-3.88 (m, 4H), 3.69-3.51 (m, 8H), 3.45-3.15 (m, 4H) 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.45-2.04 (m, 7H), 1.00-0.88 (m, 6H)；MS (ESI) *m/z* 837.4 $[M+H]^+$。

實施例FQ



2-胺基-3-苯基-丙酸

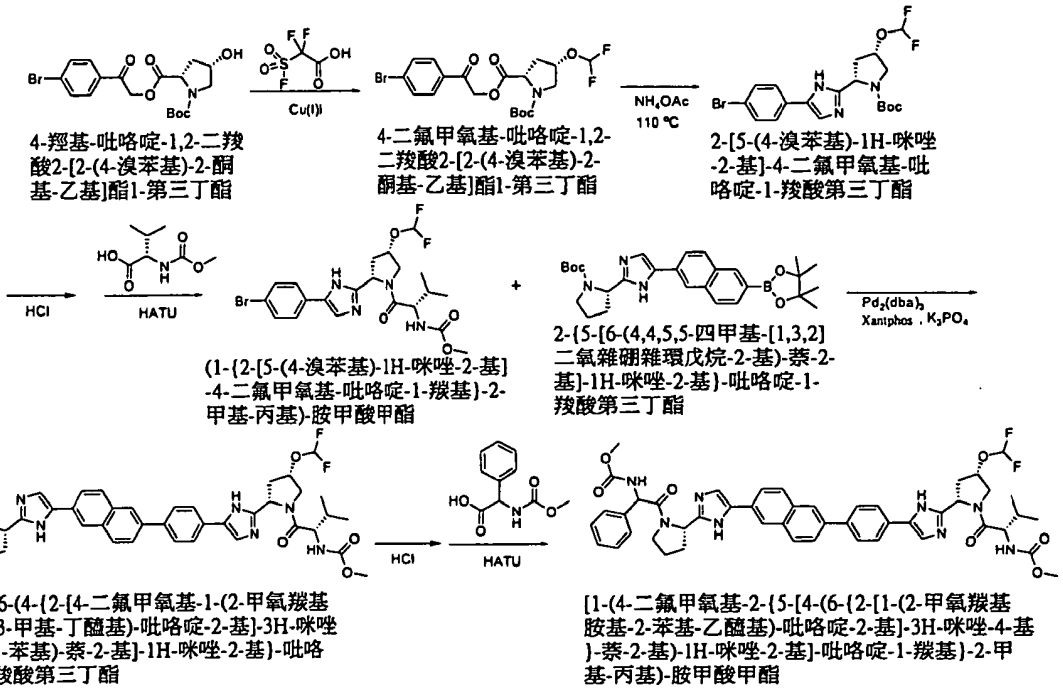
2-甲氧羰基胺基-3-苯基-丙酸

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-苯基-丙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-苯基-丙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-苯基-丙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例FP)的方法，製備得的(33 mg，36%)。^{1}H NMR (甲醇-d4, 400 MHz) δ：8.22-8.03 (m, 4H), 7.89-7.74 (m, 9H), 7.54-7.05 (m, 4H), 5.20 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.48(m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.15-3.88 (m, 4H), 3.69-3.51 (m, 8H), 3.45-3.15 (m, 4H) 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.45-1.97 (m, 5H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.00-0.88 (m, 6H)；MS (ESI) *m/z* 837.4 $[M+H]^+$。

實施例FR



4-二氟甲氧基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯：將242μl之二氟基-氟基磺醯基-乙酸(於2 mL乙腈中)，逐滴添加至45℃下之4-羥基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(500mg)與碘化銅(I)(45 mg)(於8 mL乙腈中)，歷時60分鐘。於45℃下，將該反應混合物攪拌60分鐘，並且減壓下蒸發，將產生的殘留物納入乙酸乙酯(100 mL)。用鹽水(1 x 100 mL)清洗有機相並且令其經硫酸鈉乾燥。去除溶劑後，令產生的油狀物進行矽膠層析(使用10-50%乙酸乙酯及己烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併，並且於減壓下，將溶劑去除，得到呈澄清油狀物之4-二氟甲氧基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(339 mg，61 %)。

2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-二氟甲氧基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：標題化合物係根據用於製備2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-羥基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(實施例FN)的方法，用4-二氟甲氧基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(305 mg)取代4-羥基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯，而製備得的(244 mg，83%)。

(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-二氟甲氧基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，1.3 mL)添加至2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-二氟甲氧基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(244 mg，於4 mL二氯甲烷中)。將該混合物攪拌1小時，然後，予以濃縮，得到該粗製胺的HCl鹽。將*N*-甲基嗎福啉(234 μL)添加至該粗製胺(於2.7 mL DMF中)。在所有物質溶解後，添加2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(103 mg)及HATU(263 mg)。攪拌60分鐘後，於減壓下，將該反應液蒸發，並且將產生的殘留物納入乙酸乙酯(100 mL)。用飽和的碳酸氫鈉(1 x 100 mL)清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。去除溶劑後，令產生的油狀物進行矽膠層析(使用80-100%乙酸乙酯及己烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併，並且於減壓下，將溶劑去除，得到呈澄清油狀物的(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-二氟甲氧基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(166 mg，61 %)。

2-{5-[6-(4-{2-[4-二氟甲氧基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲

代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

各E^1獨立示-OC(=O)$NR^{Ee}R^{Ef}$，其中各R^{Ee}及R^{Ef}各自獨立選自：氫、烯氧羰基、烷氧基烷羰基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧羰基、羥基烷羰基、(NR^eR^f)烷基、(NR^eR^f)烷羰基、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基、-C(NCN)OR'、以及-C(NCN)NR^XR^Y，其中R'係選自烷基及未經取代的苯基，且其中該芳烷基、芳烷羰基、雜環基烷基、以及雜環基烷羰基的烷基部分進一步任意經一個-NR^eR^f基團所取代；且其中該芳基，該芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、以及芳基磺醯基的芳基部分，該雜環基，以及該雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、以及雜環基氧羰基的雜環基部分進一步任意經一、二、或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；或是其中R^{Ee}及R^{Ef}連同彼等所連接的氮原子一起形成雜環；

各E^2獨立示-NR^aR^b，其中R^a示鹵烷基且R^b示H、烷基、烷氧羰基、或鹵烷基；

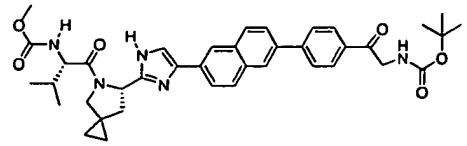
各E^3獨立示-$NR^{Ec}R^{E3a}$，其中R^{E3a}示(C_3-C_6)環烷氧基羰基；

基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將$Pd_2(dba)_3$ (15 mg)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯並哌喃(Xantphos，19 mg)、以及2M K_3PO_4 (483 μl)，添加至(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-二氟甲氧基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(166 mg)以及2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(237 mg)(於1.6 mL DME中)。於80℃下攪拌一整夜後，將該混合物過濾並且於減壓下蒸發，令產生的殘留物進行矽膠層析(使用10-15%甲醇及二氯甲烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併，並且於減壓下，將溶劑去除，得到呈澄清薄膜狀物的標題產物(30 mg，12 %)。

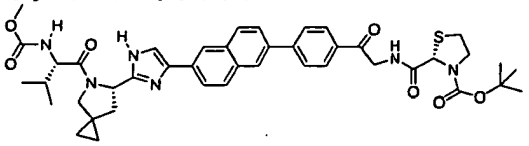
[1-(4-二氟甲氧基-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-二氟甲氧基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例FR)的方法，用甲氧羰基胺基-苯基-乙酸(30 mg)取代2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸，而製備得的(22 mg，58 %)。^{1}H NMR (甲醇-d4, 400 MHz) δ：8.20-8.05 (m, 3H), 7.95-7.72 (m, 5H), 7.56-7.35 (m. 8H), 7.15 (m, 1H), 6.71-6.35 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.30-5.20 (m, 3H), 5.05-4.90 (m, 3H), 4.36 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.12-3.82

(m, 2H), 3.65 (m, 6H), 3.50 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.35-1.90 (m, 2H), 0.98-0.85 (m, 6H)；MS (ESI) *m/z* 889.3 $[M+H]^+$。

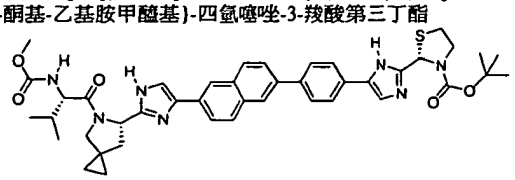
實施例FS



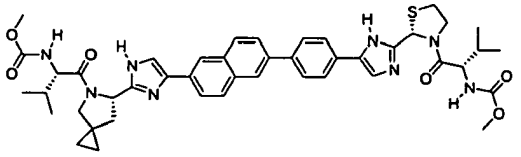
{1-[6-(4-{6-[4-(2-第三丁氧羰基胺基-乙醯基)-苯基]-萘-2-基}-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



2-{2-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-1H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-2-酮基-乙基胺甲醯基}-四氫噻唑-3-羧酸第三丁酯



2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-1H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-四氫噻唑-3-羧酸第三丁酯



[1-(2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-1H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-四氫噻唑-3-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

2-{2-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-2-酮基-乙基胺甲醯基}-四氫噻唑-3-羧酸第三丁酯：將{1-[6-(4-{6-[4-(2-第三丁氧羰基胺基-乙醯基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(395.0 mg，0.581 mmol)溶於二氯甲烷(4 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，4 mL)，於室溫下持續攪

拌。60分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(2.0 mL)並且添加DIEA (110.8 mg，0.860 mmol)。添加N-Boc(*S*)四氫噻唑-2-羧酸(100.0 mg，0.430 mmol)、HATU (163.0 mg，0.430 mmol)及DIEA (55.4 mg，0.430 mmol)於DMF (1 mL)所形成的溶液。於室溫下，攪拌該反應液。20分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該反應液，用鹽水、氫氧化鈉溶液(1M)、及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾並且於真空中去除溶劑，得到粗製物(350 mg)，其在未進一步純化的情況下，用於下一個步驟。

LCMS-ESI$^+$：$C_{43}H_{50}N_6O_7S$，計算值：794.9 (M^+)；實測值：795.8 ($M+H^+$)。

2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-四氫噻唑-3-羧酸第三丁酯：將2-{2-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-2-酮基-乙基胺甲醯基}-四氫噻唑-3-羧酸第三丁酯(350 mg，0.44 mmol)溶於間二甲苯(3.0 mL)並且在135℃下加熱。添加固體乙酸銨(400 mg，9.07 mmol)，並且於135℃下攪拌該反應液。45分鐘後，將該反應液冷卻至室溫，並且於真空中去除揮發物。令粗製的反應產物分溶於氯仿及水中。收集有機層並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾並且將溶劑蒸發，得到粗製產物。經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)，將該粗製物

純化，得到產物(151.3 mg，0.195 mmol)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{43}H_{49}N_7O_5S$，計算值：775.9 (M^+)；實測值：776.8 ($M+H^+$)。

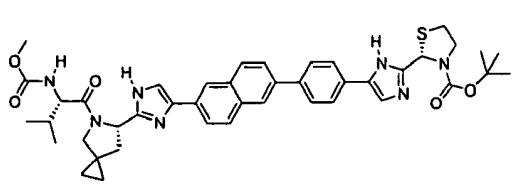
[1-(2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-四氫噻唑-3-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-四氫噻唑-3-羧酸第三丁酯(49.9 mg，0.064 mmol)溶於二氯甲烷(0.33 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，0.33 mL)，於室溫中持續攪拌。45分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(0.5 mL)並且添加DIEA (24.6 mg，0.191 mmol)。添加2-(*L*)甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(11.2 mg，0.064 mmol)、HATU (24.1 mg，0.064 mmol)及DIEA (8.2 mg，0.064 mmol)於DMF (0.5 mL)所形成的溶液。在室溫下攪拌該反應液。18小時後，於真空中去除所有的揮發物。藉由RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈+0.1% 三氟乙酸)，將粗製物純化，得到呈三氟乙酸鹽之產物(8.5 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{45}H_{52}N_8O_6S$，計算值：833.0 (M^+)；實測值：833.7 ($M+H^+$)。

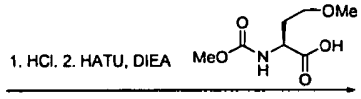
^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：8.35-7.88 (m, 14H), 7.36-7.33 (m, 2H), 6.36 (m, 1H), 5.28 (dd, J=7.2 Hz, 1H),

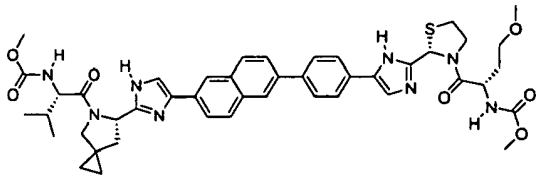
4.24 (m, 1H) 4.16 (m, 1H), 4.03-3.74 (m, 6H), 3.55 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 0.90-0.76 (m, 12H) 0.65 (m, 4H) ppm。

實施例FT



2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-1H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-四氫噻唑-3-羧酸第三丁酯





[1-(6-{4-[6-(4-{2-[3-(4-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-四氫噻唑-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

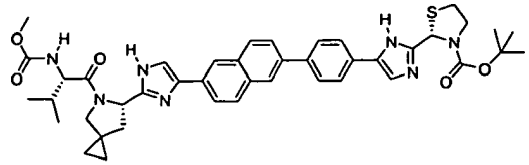
[1-(6-{4-[6-(4-{2-[3-(4-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-四氫噻唑-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-四氫噻唑-3-羧酸第三丁酯(49.9 mg，0.064 mmol)溶於二氯甲烷(0.33 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，0.33 mL)，並且於室溫下持續攪拌。45分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(0.5 mL)並且添加DIEA (24.6 mg，0.191 mmol)。添加(*L*)4-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-丁酸(12.1 mg，0.064 mmol)、HATU (24.1 mg，0.064 mmol)及DIEA (8.2 mg，0.064

mmol)於DMF (0.5 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。3小時後，於真空中去除所有的揮發物。藉由RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈+0.1% 三氟乙酸)，將粗製物純化，得到呈三氟乙酸鹽的產物(21.3 mg)。

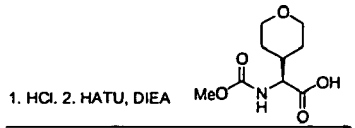
LCMS-ESI$^+$：$C_{45}H_{52}N_8O_7S$，計算值：849.0 (M^+)；實測值：849.7 ($M+H^+$)。

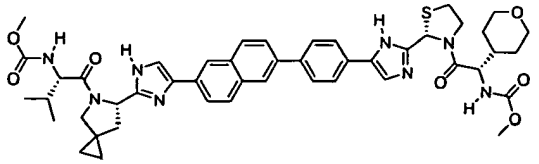
^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：8.37 (m, 2H), 8.20-8.14 (m, 2H), 8.06-7.88 (m, 10H), 7.36-7.33 (m, 2H), 6.36 (m, 1H), 5.30 (dd, J=7.2 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H) 4.06 (m, 1H), 4.06-3.69 (m, 6H), 3.55 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.36 (m,2H), 3.25 (m, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.81 (m,1H), 0.90-0.76 (m, 6H) 0.65 (m, 4H) ppm。

實施例FU



2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-1H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-四氫噻唑-3-羧酸第三丁酯





{1-[6-(4-{6-[4-(2-{3-[2-甲氧羰基胺基-2-(四氫哌喃-4-基)-乙醯基]-四氫噻唑-2-基}-3H-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

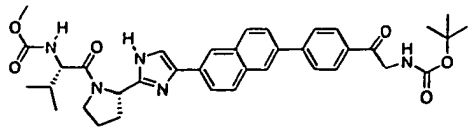
{1-[6-(4-{6-[4-(2-{3-[2-甲氧羰基胺基-2-(四氫哌喃-4-基)-乙醯基]-四氫噻唑-2-基}-3*H*-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基]-2-甲基-丙

基}-胺甲酸甲酯：將2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-四氫噻唑-3-羧酸第三丁酯(49.9 mg，0.064 mmol)溶於二氯甲烷(0.33 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，0.33 mL)，並且於室溫下持續攪拌。45分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(0.5 mL)並且添加DIEA (24.6 mg，0.191 mmol)。添加2-(*L*)甲氧羰基胺基-(四氫哌喃-4-基)-乙酸(13.8 mg，0.064 mmol)、HATU (24.1 mg，0.064 mmol)及DIEA (8.2 mg，0.064 mmol)於DMF (0.5 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。18小時後，於真空中去除所有的揮發物。藉由RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈+0.1% 三氟乙酸)，將粗製物純化，得到呈三氟乙酸鹽的產物(6.2 mg)。

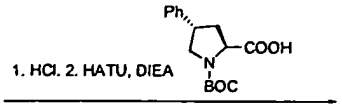
LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{52}N_8O_7S$，計算值：875.0 (M^+)；實測值：875.7 ($M+H^+$)。

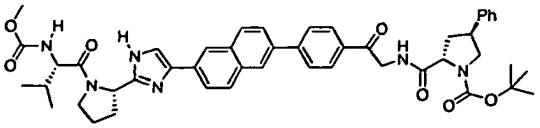
^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：8.31-7.89 (m, 14H), 7.36-7.33 (m, 2H), 6.34 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.30 (m, 1H) 4.03 (m, 1H), 4.06-3.69 (m, 6H), 3.57 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.28-2.95 (m, 4H), 2.26 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.50-1.32 (m,4H), 0.85-0.73 (m, 6H) 0.65 (m, 4H) ppm。

實施例FV

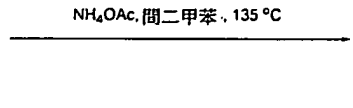


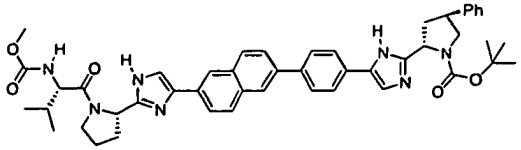
{1-[2-(4-{6-[4-(2-第三丁氧羰基胺基-乙醯基)-苯基]-萘-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



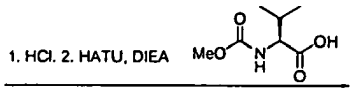


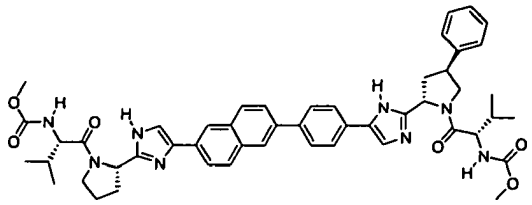
2-{2-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-2-酮基-乙基胺甲醯基}-4-苯基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯





2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-4-苯基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯





[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-4-苯基-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

2-{2-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-2-酮基-乙基胺甲醯基}-4-苯基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將{1-[2-(4-{6-[4-(2-第三丁氧羰基胺基-乙醯基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(61.0 mg，0.095 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，1 mL)，並且於室溫下持續攪拌。90分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(1.0 mL)並且添加DIEA (23.7 mg，0.183 mmol)。添加4-苯基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(17.8 mg，0.061 mmol)、HATU (23.3 mg，0.061 mmol)及DIEA (7.9 mg，

0.061 mmol)於DMF (0.5 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。20分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該反應液，用鹽水、飽和的碳酸氫鈉溶液、及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾並且於真空中去除溶劑，得到粗製物(88 mg)，其在未進一步純化的情況下，用於下一個步驟。

LCMS-ESI$^+$：$C_{48}H_{54}N_6O_7$，計算值：826.9 (M^+)；實測值：827.7 ($M+H^+$)。

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-4-苯基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-{2-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-2-酮基-乙基胺甲醯基}-4-苯基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(88 mg)溶於間二甲苯(1.0 mL)並且於135℃下加熱。加入固態乙酸銨(100 mg，1.2 mmol)並於135℃下攪拌反應液。180分鐘後，將該反應液冷卻至室溫並且於真空中去除揮發物。令粗製的反應產物分溶於氯仿及水中。收集有機層並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾並且將溶劑蒸發，得到粗製的產物。經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)，將粗製物純化，得到產物(51.0 mg，0.195 mmol)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{48}H_{53}N_7O_5$，計算值：807.9 (M^+)；實測值：808.4 ($M+H^+$)。

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-

基}-4-苯基-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-4-苯基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(51.0 mg，0.063 mmol)溶於二氯甲烷(1.0 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，1.0 mL)，並且於室溫下持續攪拌。30分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(0.5 mL)並且添加DIEA(24.3 mg，0.190 mmol)。添加2-(*L*)甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(11.1 mg，0.063 mmol)、HATU (24.0 mg，0.063 mmol)及DIEA (8.1 mg，0.063 mmol) 於DMF (0.5 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。60分鐘後，用含水的氫氯酸(0.1 mL，2M)淬熄該粗製反應液，並且藉由RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈+0.1% 三氟乙酸)予以純化，得到呈三氟乙酸鹽的產物(12.1 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{50}H_{56}N_8O_6$，計算值：865.0 (M^+)；實測值：865.4 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：8.31-8.30 (d, J=3 Hz, 2H), 8.08 (d, J=6.6 Hz, 2h), 7.98-7.86 (m, 10H), 7.34-7.21 (m, 7H), 5.28 (dd, J=6.0/ 2.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, J=6.0/ 5.7 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H) 4.11 (m, 1H), 4.06 (m, 1H) 3.85-3.73 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 7H), 0.89-0.72 (m, 12H) ppm。

各E^4獨立示-OC(=O)OR^{E4a}，其中R^{E4a}示環烷基、芳基、或烷基；

各E^5獨立示-$NR^{Ec}S(=O)_2OR^{E5a}$，其中R^{E5a}示環烷基、芳基或烷基；

各E^6獨立示-$NR^{Ec}S(=O)_2R^{E6a}$，其中R^{E6a}示環烷基、芳基、或烷基；

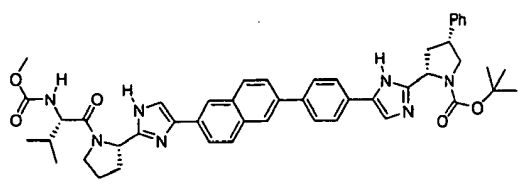
各E^7獨立示-$NR^{Ec}OR^{E7a}$，其中R^{E7a}示環烷基、芳基、烷基、鹵烷基、環烷基烷基或雜芳基；

各V^0獨立示：H、烷基、芳烷基、烯基、CO、環烷基烷基、環烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷羰基烷基、烷氧羰基烷基、烷基巯基烷基、芳基烷氧基烷羰基烷基、羧烷基、雜環基烷基、雜環基羰基烷基、羥烷基、NRRCO烷基，其中各R獨立選自氫及烷基；

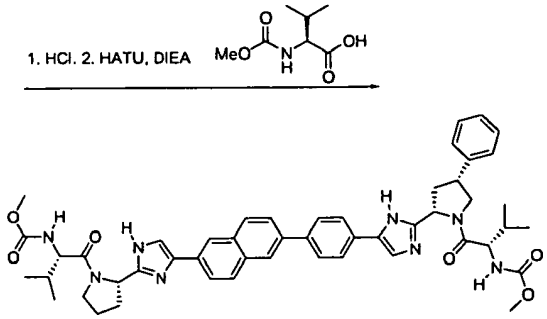
且其中在芳烷基中，該烷基可經最多三個芳基基團所取代，且該芳烷基的烷基部分進一步任意經一或二個選自下列的額外基團所取代：烷氧基、烷羰基氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基；

且該芳基部分可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基基團、芳基烷氧基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、-NR^XR^Y、-(NR^XR^Y)烷基、酮基、以及-P(O)OR_2，其中各R係獨立選自氫及烷基；且其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未

實施例FW



2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-4-苯基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



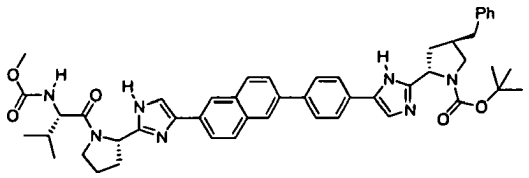
[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-4-苯基-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-4-苯基-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-4-苯基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(88 mg，0.107 mmol)溶於二氯甲烷(1.0 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，1.0 mL)，並且於室溫下持續攪拌。40分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(0.4 mL)並且添加DIEA(40.8 mg，0.321 mmol)。添加2-(*L*)甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(18.7 mg，0.107 mmol)、HATU (40.6 mg，0.107 mmol)及DIEA (13.6 mg，0.107 mmol) 於DMF (0.4 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。20分鐘後，用含水氫氯酸(0.1 mL，2M)淬熄該粗製的反應液，並且藉由RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈+0.1% 三氟乙酸)予以純化，得到呈三氟乙酸鹽的產物(38.7 mg)。

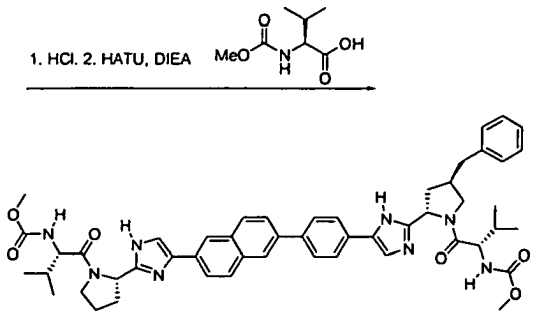
LCMS-ESI$^+$：$C_{50}H_{56}N_8O_6$，計算值：865.0 (M^+)；實測值：865.4 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.37-8.35 (m, 2H), 8.16-7.91 (m, 12H), 7.47-7.28 (m, 7H), 5.24 (dd, J=7.8/ 5.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=4.8/ 4..8 Hz, 1H), 4.44 (dd, J=6.3/ 6.3 Hz, 1H) 4.16-4.09 (m, 2H) 3.85-3.80 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.30-1.96 (m, 8H), 0.90-0.75 (m, 12H) ppm。

實施例FX



4-苄基-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



[1-(4-苄基-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

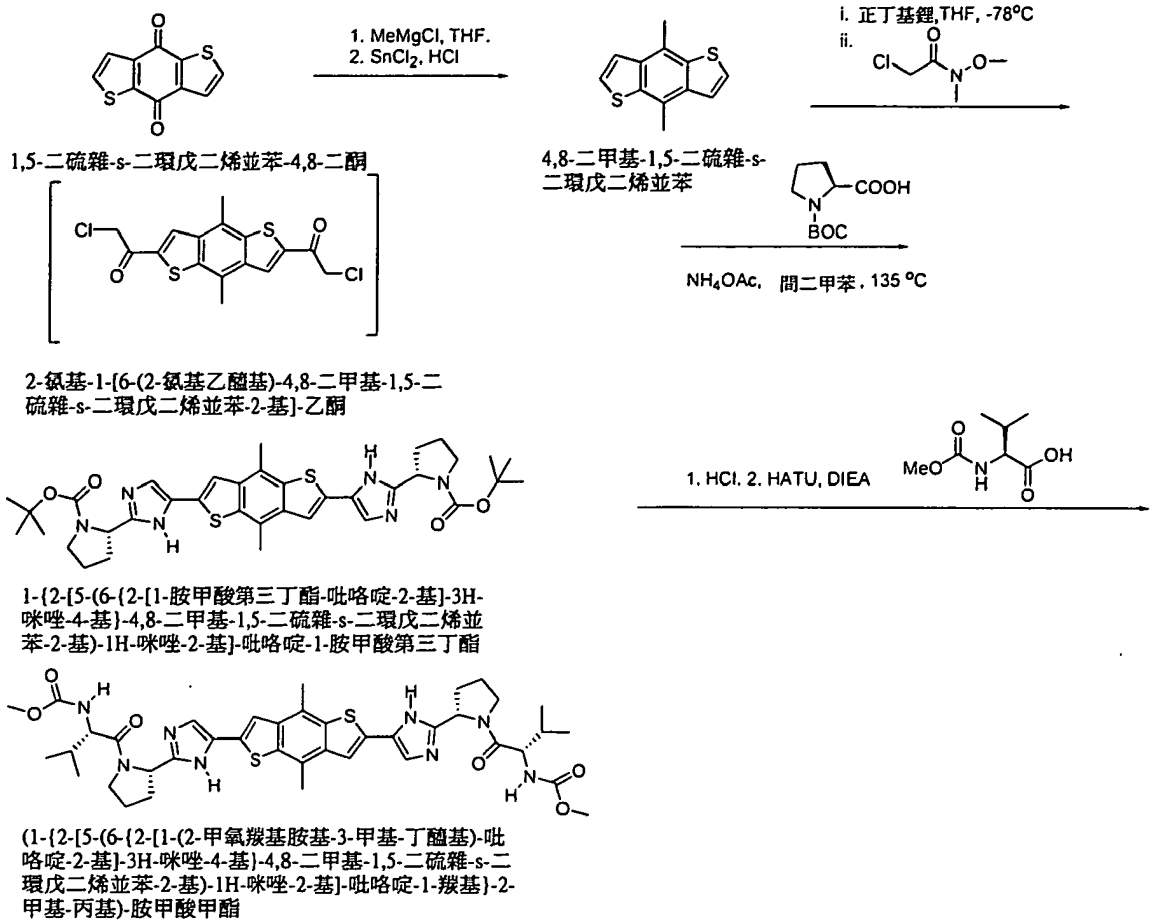
[1-(4-苄基-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將4-苄基-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(58.0 mg，0.071 mmol)溶於二氯甲烷(1.0 mL)並且添加添加HCl(於二噁烷中，4M，1.0 mL)，並且於室溫下持續攪拌。30分鐘後，於真空

中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(0.5 mL)並且添加DIEA (27.3 mg，0.211 mmol)。添加2-(*L*)甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(12.3 mg，0.071 mmol)、HATU (26.8 mg，0.071 mmol)及DIEA (9.1 mg，0.071 mmol)於DMF (0.5 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。30分鐘後，用含水的氫氯酸(0.1 mL，2M)淬熄粗製的反應液，並且藉由RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈+0.1%三氟乙酸)予以純化，得到呈三氟乙酸鹽的產物(25.1 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{51}H_{57}N_8O_6$，計算值：878.0 (M^+)；實測值：879.6 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：8.36 (s, 2H), 8.16-7.89 (m, 12H), 7.38-7.19 (m, 7H), 5.29 (dd, J=5.7/ 3.9 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=5.1/ 5.1 Hz, 1H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.18-2.01 (m, 7H), 0.91-0.77 (m, 12H) ppm。

實施例FY



1,5-二硫雜-s-二環戊二烯並苯-4,8-二酮

4,8-二甲基-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯並苯

2-氯基-1-{6-(2-氯基乙醯基)-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯並苯-2-基}-乙酮

1-{2-[5-(6-{2-[1-胺甲酸第三丁酯-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯並苯-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-胺甲酸第三丁酯

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯並苯-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

4,8-二甲基-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯：將1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-4,8-二酮(2.0 g，9.17 mmol)添加至氯化甲基鎂溶液(60 mmol，於80 mL四氫呋喃中[Org. Lett., 2008, 10:4421-4424]。於55℃下(油浴)加熱該反應混合物。14小時後，小心地添加氯化錫(II)(10 g)於含水HCl(2M，50 mL)所形成的溶液，並且持續加熱另外的4小時。將該反應液冷卻至室溫並且於真空中，將四氫呋喃移除。令粗製的混合物分溶於氯仿及鹽水中。對產生的黏稠懸浮液進行過濾並且丟棄固體。令有機層經硫酸鈉乾燥。過濾並且於真空中移除溶劑，得到粗製物，經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到產物(355.0

mg，1.63 mmol)。

^{1}H-NMR：300 MHz, ($CDCl_3$) δ：7.49 (d, J=4.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J=4.2 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H)ppm。

2-氯基-1-[6-(2-氯基乙醯基)-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基]-乙酮：將4,8-二甲基-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯(61.0 mg，0.095 mmol)溶於四氫呋喃(9 mL)並且予以冷卻至-78℃。添加正丁基鋰的溶液(1.6M，於己烷中，0.946 mL)並且在-78℃下，持續攪拌90分鐘。將*N*-甲基，*N*-甲氧基-2-氯乙酸酯(209 mg，1.51mmol)於四氫呋喃(1 mL)所形成的溶液添加至產生的懸浮液中。於-78℃下，持續攪拌45分鐘。用氯化銨溶液及甲醇淬熄該反應液，並且令其溫熱至室溫。收集得鮮黃色固體並且在未進一步純化的情況下，將其用於下一個步驟。

1-{2-[5-(6-{2-[1-胺甲酸第三丁酯-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-胺甲酸第三丁酯：將2-氯基-1-[6-(2-氯基乙醯基)-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基]-乙酮(來自前一步驟的粗製固體)與(*L*)-*N*-Boc脯胺酸羧酸(324 mg，1.51 mmol)、碳酸鉀(304 mg，2.2 mmol)、碘化鈉(21.6 mg)併合，並且於丙酮(10 mL)中，在-78℃下，予以加熱。120分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。用氯仿稀釋該反應液並且用鹽水、飽和的碳酸氫鈉溶液、鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾並且於真空中將溶劑移除，得到粗製物(580 mg，0.797

mmol)，其在未進一步純化的情況下，用於下一個步驟。將得自前述步驟的粗製產物(580.1 mg，0.797 mol)溶於間二甲苯(7.0 mL)並且於140℃下，予以加熱。添加固體乙酸銨(500 mg，6.41 mmol)並且於140℃下，攪拌該反應液。240分鐘後，將該反應液冷卻至室溫並且於真空中，將揮發物移除。令粗製反應產物分溶於氯仿及碳酸氫鈉水溶液中。收集有機層，用鹽水予以清洗並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾並且將溶劑蒸發，得到粗製產物(303.0 mg，0.440 mmol)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{36}H_{44}N_6O_4S_2$，計算值：688.9 (M^+)；實測值：688.3 ($M+H^+$)。

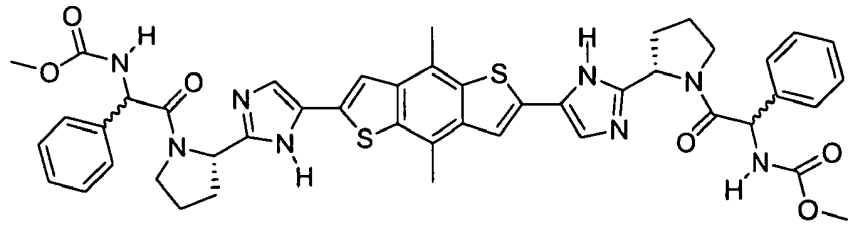
(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將1-{2-[5-(6-{2-[1-胺甲酸第三丁酯-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-胺甲酸第三丁酯(51.0 mg，0.073 mmol)溶於二氯甲烷(0.67 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，0.67 mL)，並且於室溫下持續攪拌。45分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(0.8 mL)並且添加DIEA (37.6 mg，0.292 mmol)。添加2-(*L*)甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(25.5 mg，0.146 mmol)、HATU (55.5 mg，0.146 mmol)及DIEA (18.8

mg，0.146 mmol)於DMF (0.5 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。30分鐘後，用含水氫氯酸(0.2 mL，2M)淬熄該反應液，並且藉由 RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈+0.1% 三氟乙酸)予以純化，得到呈三氟乙酸鹽的產物(5.1 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{40}H_{50}N_8O_6S_2$，計算值：803.0 (M^+)；實測值：803.2 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：7.88 (s, 4H), 7.30 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 4.12 (dd, J=8.1/ 8.1 Hz, 2H), 3.83 (m, 4H) 3.53 (s, 6H), 2.73 (s, 6H), 2.27 (m, 2H), 2.14-1.98 (m, 8H), 0.89-0.80 (m, 12H) ppm。

實施例FZ



(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3H-咪唑-4-基)-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯並苯-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-苯基-乙基)-胺甲酸甲酯

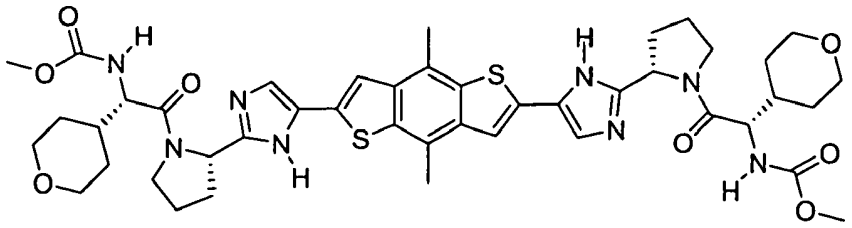
(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3*H*-咪唑-4-基)-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-苯基-乙基)-胺甲酸甲酯：將1-{2-[5-(6-{2-[1-胺甲酸第三丁酯-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-胺甲

酸第三丁酯(51.0 mg，0.073 mmol)溶於二氯甲烷(0.67 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，0.67 mL)，並且於室溫下持續攪拌。45分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(0.8 mL)並且添加DIEA (37.6 mg，0.292 mmol)。添加2-(*D*)甲氧羰基胺基-2-苯基-乙酸(30.5 mg，0.146 mmol)、HATU (55.5 mg，0.146 mmol)及DIEA (18.8 mg，0.146 mmol) 於DMF (0.5 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。30分鐘後，用含水氫氯酸(0.2 mL，2M)淬熄該反應液，並且藉由 RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈+0.1% 三氟乙酸)予以純化，得到產物(6.7 mg)，呈三氟乙酸鹽形式之異構物的混合物。

LCMS-ESI$^+$：$C_{40}H_{50}N_8O_6S_2$，計算值：871.0 (M^+)；實測值：871.7 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：7.95-7.66 (m, 6H), 7.40-7.34 (m, 8H), 7.06 (m, 2H), 5.51 (m, 2H), 5.13 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.54以及3.52 (2x s, 6H), 3.16 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.19-1.98 (m, 8H) ppm。

實施例GA



(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-四氫呋喃基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯並苯-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-基}-2-酮基-1-四氫哌嗪基-乙基)-胺甲酸甲酯

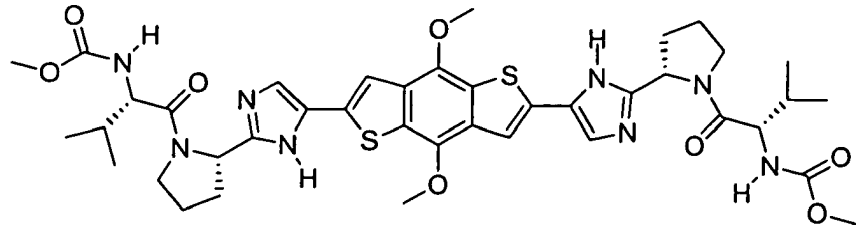
(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-四氫呋喃基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-基}-2-酮基-1-四氫哌嗪基-乙基)-胺甲酸甲酯：將1-{2-[5-(6-{2-[1-胺甲酸第三丁酯-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-胺甲酸第三丁酯(51.0 mg，0.073 mmol)溶於二氯甲烷(0.67 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，0.67 mL)，並且於室溫下持續攪拌。45分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(0.8 mL)並且添加DIEA(37.6 mg，0.292 mmol)。添加2-(*L*)甲氧羰基胺基-2-(4-四氫哌喃)-乙酸(31.6 mg，0.146 mmol)、HATU (55.5 mg，0.146 mmol)及DIEA (18.8 mg，0.146 mmol) 於DMF (0.5 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。20分鐘後，用含水氫氯酸(0.2 mL，2M)淬熄該反應液，並且藉由 RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈+0.1% 三氟乙酸)予以純化，得到呈三氟乙酸鹽的產物(8.1 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{54}N_8O_8S_2$，計算值：887.0 (M^+)；實

測值：887.9 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：7.81 (s, 4H), 7.39 (m, 2H), 5.08 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.85 (m, 8H) 3.53 (s, 6H), 3.22 (m, 4H), 2.72 (s, 6H), 2.27 (m, 2H), 2.14-1.98 (m, 8H), 1.58-1.25 (m, 8H) ppm。

實施例GB



(1-{2-[5-(4,8-二甲氧基-6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯並苯-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4,8-二甲氧基-6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將1-{2-[5-(6-{2-[1-胺甲酸第三丁酯-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-胺甲酸第三丁酯(49.3 mg，0.070 mmol)溶於二氯甲烷(0.67 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，0.67 mL)，並且於室溫中持續攪拌。45分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(0.8 mL)並且添加DIEA (36.0 mg，0.280 mmol)。添加2-(*L*)甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(24.5

經取代的且其中該第二個芳基基團、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該雜環基、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部份進一步任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

且該雜環基可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二個雜環基基團、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、(NR^XR^Y)烷基、及酮基，其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該芳基、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該第二個雜環基基團、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

各V^1獨立示氰烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

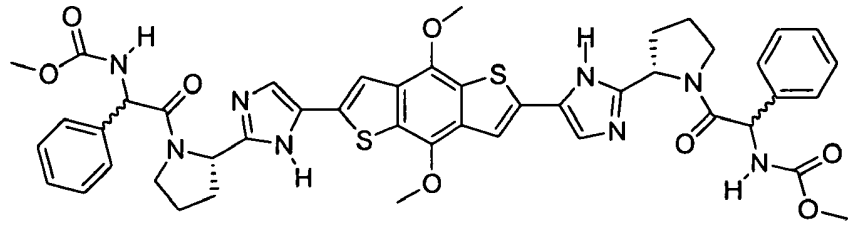
各V^2獨立示鹵烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

mg，0.140 mmol)、HATU (53.2 mg，0.140 mmol)及DIEA (18.0 mg，0.140 mmol)於DMF (0.5 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。45分鐘後，用含水氫氯酸(0.2 mL，2M)淬熄該粗製反應液，並且藉由 RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈+0.1% 三氟乙酸)予以純化，得到呈三氟乙酸鹽的產物(5.1 mg)。[經改變之順序所需的起始物記載於Org. Lett., 2008, 10:4421-4424]。

LCMS-ESI$^+$：$C_{40}H_{50}N_8O_8S_2$，計算值：835.0 (M^+)；實測值：835.2 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 7.95 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.09 (dd, J=4.8/ 4.8 Hz, 2H), 4.10-4.07 (m, 8H), 3.82 (m, 4H) 3.57 (s, 6H), 2.30 (m, 2H), 2.15-1.96 (m, 8H), 0.87-0.80 (m, 12H) ppm。

實施例GC



(2-{2-[5-(4,8-二甲氧基-6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯並苯-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-基}-2-酮基-1-苯基-乙基)-胺甲酸甲酯

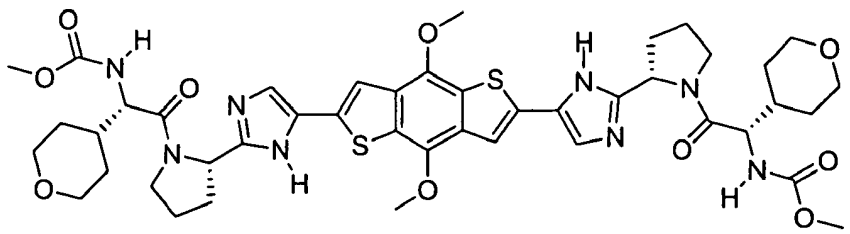
(2-{2-[5-(4,8-二甲氧基-6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-基}-2-酮基-1-苯基-乙基)-胺甲酸甲酯：將1-{2-[5-(6-{2-[1-胺甲酸

第三丁酯-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-胺甲酸第三丁酯(49.3 mg，0.070 mmol)溶於二氯甲烷(0.67 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，0.67 mL)，並且於室溫中持續攪拌。45分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(0.8 mL)並且添加DIEA (36.0 mg，0.280 mmol)。添加2-(*D*)甲氧羰基胺基-2-苯基-乙酸(29.3 mg，0.140 mmol)、HATU (53.2 mg，0.140 mmol)及DIEA (18.0 mg，0.140 mmol)於DMF (0.5 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。45分鐘後，用含水氫氯酸(0.2 mL，2M)淬熄該粗製反應液，並且藉由 RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈+0.1% 三氟乙酸)予以純化，得到呈異構物之混合物並且呈三氟乙酸鹽形式的產物(6.7 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{40}H_{50}N_8O_6S_2$，計算值：871.0 (M^+)；實測值：871.7 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：8.01-7.67 (m, 6H), 7.39-7.35 (m, 8H), 7.06 (m, 2H), 5.51 (m, 2H), 5.13 (m, 2H), 4.13 (s, 6H), 3.91 (m, 2H), 3.54 以及 3.52 (2x s, 6H), 3.16 (m, 2H), 2.19-1.87 (m, 8H) ppm。

實施例GD



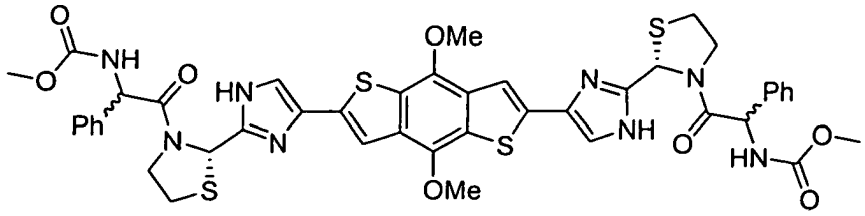
[2-(2-{5-[6-(2-{1-[2-甲氧羰基胺基-2-(四氫哌喃-4-基)-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3H-咪唑-4-基)-4,8-二甲氧基-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯並苯-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-(四氫哌喃-4-基)-乙基]-胺甲酸甲酯

[2-(2-{5-[6-(2-{1-[2-甲氧羰基胺基-2-(四氫哌喃-4-基)-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3H-咪唑-4-基)-4,8-二甲氧基-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯並苯-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-(四氫哌喃-4-基)-乙基]-胺甲酸甲酯：將1-{2-[5-(6-{2-[1-胺甲酸第三丁酯-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-胺甲酸第三丁酯(49.3 mg，0.070 mmol)溶於二氯甲烷(0.67 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，0.67 mL)，並且於室溫中持續攪拌。45分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(0.8 mL)並且添加DIEA (36.0 mg，0.280 mmol)。添加2-(*L*)甲氧羰基胺基-2-(4-四氫哌喃)-乙酸(30.4 mg，0.140 mmol)、HATU (53.2 mg，0.140 mmol)及DIEA (18.0 mg，0.140 mmol)於DMF (0.5 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。20分鐘後，用含水氫氯酸(0.2 mL，2M)淬熄該反應液，並且藉由 RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈+0.1% 三氟乙酸)予以純化，得到呈三氟乙酸鹽的產物(8.1 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{54}N_8O_8S_2$，計算值：919.0 (M^+)；實測值：919.6 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：7.86 (s, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.39 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.08 (s, 6H), 3.84 (m, 8H), 3.53 (s, 6H), 3.21 (m, 4H), 2.26 (m, 2H), 2.15-1.92 (m, 8H), 1.64-1.27 (m, 8H) ppm。

實施例GE



(2-{2-[4-(4,8-二甲氧基-6-{2-[3-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-四氫噻唑-2-基]-1H-咪唑-4-基}-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯並苯-2-基)-1H-咪唑-2-基]-四氫噻唑-3-基}-2-酮基-1-苯基-乙基)-胺甲酸甲酯

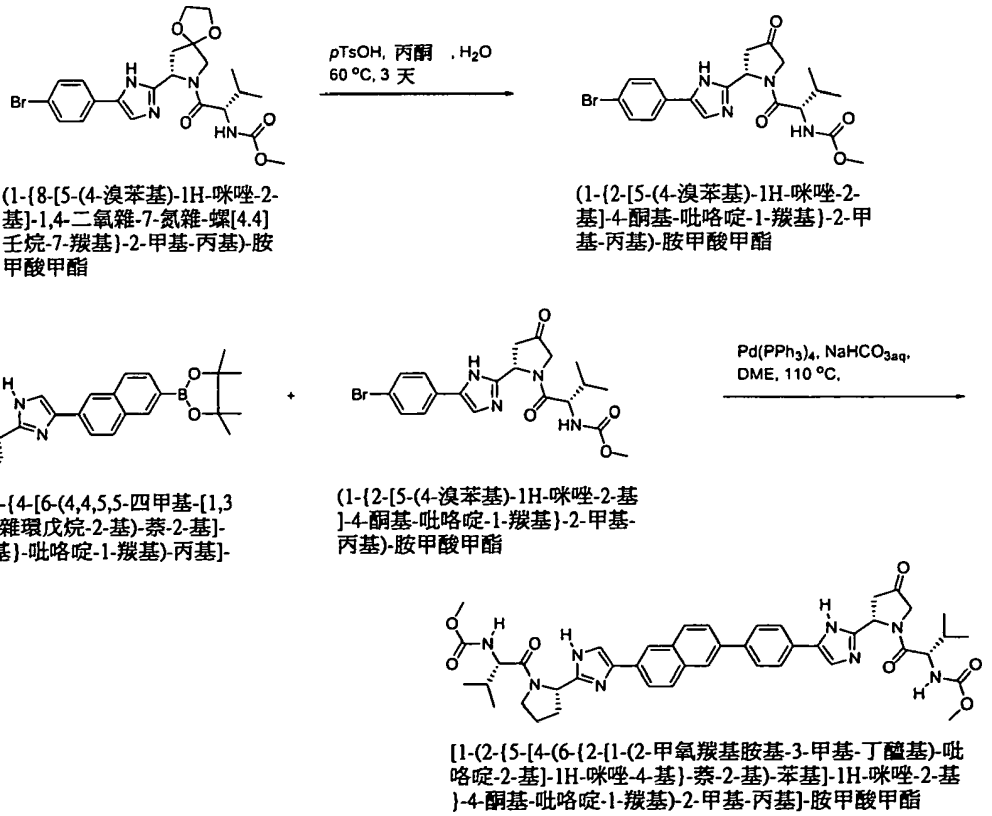
(2-{2-[4-(4,8-二甲氧基-6-{2-[3-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-四氫噻唑-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-四氫噻唑-3-基}-2-酮基-1-苯基-乙基)-胺甲酸甲酯：(2-{2-[4-(4,8-二甲氧基-6-{2-[3-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-四氫噻唑-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-四氫噻唑-3-基}-2-酮基-1-苯基-乙基)-胺甲酸甲酯係根據用於製備(2-{2-[5-(4,8-二甲氧基-6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯並苯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-基}-2-酮基-1-苯基-乙基)-胺甲酸甲酯的方法(實施

例 GC)，用 *L*-四氫噻唑-2,3-二羧酸 3-第三丁酯取代 *L*-吡咯啶-1,2-二羧酸 1-第三丁酯，而製備得的。

LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{42}N_8O_8S_4$，計算值：938.2 (M^+)；實測值：939.1 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：7.85-7.63 (m 2H), 7.46-7.29 (m10H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.31 (m, 2H), 5.60 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 4.24 (m 2H), 4.13 (s, 6H), 4.06- 3.76 (m 2H), 3.54 (m, 6H), 3.28 (m, 2H), 3.15 (m, 2H)。

實施例 GF



(1-{8-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-1,4-二氧雜-7-氮雜-螺[4.4]壬烷-7-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-酮基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

[2-甲基-1-(2-{4-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-酮基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-4-酮基-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-酮基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將(1-{8-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-1,4-二氧雜-7-氮雜-螺[4.4]壬烷-7-羰基}-2-

甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(230.0 mg，0.453 mmol)溶於丙酮(10 mL)並且添加水(0.2 mL)及p-TsOH・H_2O(53 mg，0.278 mmol)。於60℃下，將反應液加熱20小時，然後，添加另外的p-TsOH・H_2O(53 mg，0.278 mmol)，持續於60℃下加熱。3天後，於真空中，將所有的揮發物移除。將粗製物納入乙酸乙酯並且用碳酸氫鈉水溶液予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥。過濾並且於真空中移除溶劑，得到粗製產物。經由矽膠層析法(洗提劑：含有10%甲醇的乙酸乙酯／己烷)，將粗製物純化，得到產物(93.9 mg，0.202 mmol)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{20}H_{23}BrN_4O_4$，計算值：463.3 (M^+)；實測值：463.6 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：7.92 (m, 1H), 7.64 (m, 5H), 7.49 (d, J=6.5Hz, 1H), 5.56 (dd, J=7.5/ 3.6 Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.91 (dd, J=6.3/ 6.3 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.20 (dd, J=14.4/ 7.8 Hz, 1H), 2.82 (br-d, J=14.4 Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 0.78 (d, J=5.1 Hz, 3H), 0.71 (d, J=4.8 Hz, 3H) ppm。

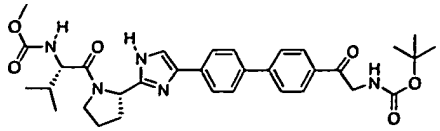
[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-4-酮基-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：於氬氣氛中，將(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-酮基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(46.0 mg，0.1 mmol)、[2-甲基-1-(2-{4-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基

)-丙基]-胺甲酸甲酯(54 mg，0.1 mmol)、以及$Pd[PPh_3]_4$(11.5 mg，0.01 mmol)溶於DME(2 mL)。添加飽和的碳酸氫鈉水溶液(0.3 mL)並且於120℃、微波的條件下，將該反應液加熱20分鐘。將固體丟棄並且於真空中，去除揮發物。藉由RP-HPLC(洗提劑：水／乙腈+0.1% 三氟乙酸)，將該粗製的反應混合物純化，得到呈三氟乙酸鹽的產物(4.0 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{50}N_8O_7$，計算值：802.9 (M^+)；實測值：803.4 ($M+H^+$)。

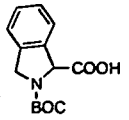
^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：8.32 (m, 2H), 8.12-7.84 (m, 10H), 7.52 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.12 (dd, J=7.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=8.4/ 8.4 Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.54 (2x s, 6H), 3.26 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.13-1.90 (m, 6H), 0.86-0.74 (m, 12H) ppm。

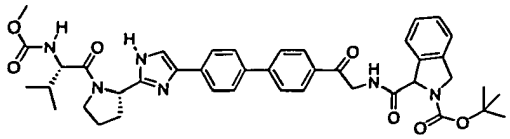
實施例GG



[1-(2-{4-[4' -(2-第三丁氧羰基胺基-乙醯基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

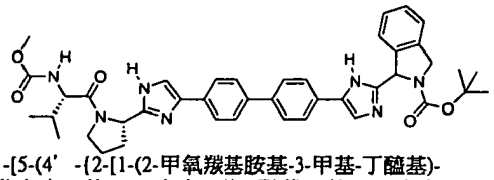
1. HCl. 2. HATU, DIEA





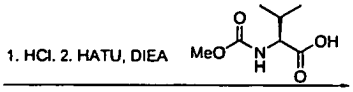
1-[2-(4' -{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸第三丁酯

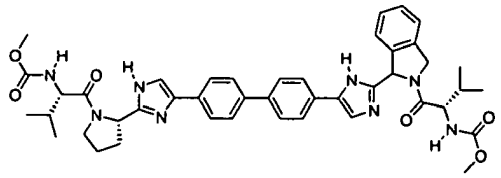
NH_4OAc, 間二甲苯, 135 °C



1-[5-(4' -{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸第三丁酯

1. HCl. 2. HATU, DIEA





(1-{1-[5-(4' -{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

1-[2-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸第三丁酯：將[1-(2-{4-[4'-(2-第三丁氧羰基胺基-乙醯基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(107.0 mg，0.177 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，1 mL)，並且於室溫中持續攪拌。45分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(0.6 mL)並且添加DIEA (68.4 mg，0.531 mmol)。添加消旋的1,3-二氫異吲哚-1,2-二羧酸2-第三丁酯(46.6 mg，0.177 mmol)、HATU (67.3 mg，0.177 mmol)及DIEA (22.8 mg，0.177

mmol)於DMF (0.4 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。15分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該反應液，用鹽水、飽和的碳酸氫鈉溶液、及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾並且於真空中去除溶劑，得到粗製物(147.8 mg)，其在未進一步純化的情況下，用於下一個步驟。

LCMS-ESI$^+$：$C_{42}H_{48}N_6O_7$，計算值：748.8 (M^+)；實測值：749.2 ($M+H^+$)。

1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸第三丁酯：將1-[2-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸第三丁酯(147.8 mg)納入間二甲苯(2.0 mL)並且於135℃下加熱。添加固體乙酸銨(120 mg，1.5 mmol)並且於135℃下，攪拌該反應液。180分鐘後，將該反應液冷卻至室溫並且於真空中，將揮發物移除。令粗製的反應產物分溶於乙酸乙酯及水中。收集有機層並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾並且將溶劑蒸發，得到粗製的產物(142 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{42}H_{47}N_7O_5$，計算值：729.8 (M^+)；實測值：730.4 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：8.07 (m, 2H), 7.90-7.85 (m, 8H), 7.49-7.27 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 5.12 (dd, J=6.9/ 6.9 Hz, 1H), 4.95-4.70 (m, 2H), 4.11 (dd, J=7.5/ 7.5 Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.41 (m, 1H),

2.13-1.95 (m, 4H), 1.45以及1.22 (2 x s, 9H), 0.88-0.78 (m, 6H) ppm。

(1-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸第三丁酯(71.0 mg，0.086 mmol)溶於二氯甲烷(1.0 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，0.5 mL)，並且於室溫中持續攪拌。5分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(0.5 mL)並且添加DIEA (30.9 mg，0.24mmol)。添加2-(*L*)甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(14.0 mg，0.080 mmol)、HATU (30.4 mg，0.08 mmol)及DIEA (10.3 mg，0.08 mmol)於DMF (0.4 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。120分鐘後，用含水氫氯酸(0.1 mL，2M)淬熄該粗製反應液，並且藉由 RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈+0.1% 三氟乙酸)予以純化，得到呈三氟乙酸鹽的二個非鏡像異構的產物(1.5 mg及2.4 mg)。

化合物A (在RP-HPLC上較快洗提出的物質)

LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{50}N_8O_6$，計算值：786.9 (M^+)；實測值：787.4 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：7.90-7.75 (m, 10H),

各V^3獨立示烷基，其經一或多個酮基所取代，且其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、鹵基、芳基、烯基、及氰基；

各V^4獨立示鹵烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；其中R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^5獨立示烷基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^6獨立示芳基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^7獨立示雜環基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^8獨立示螺環烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^9獨立示螺環烷基烷基，其任意經一或多個獨立選

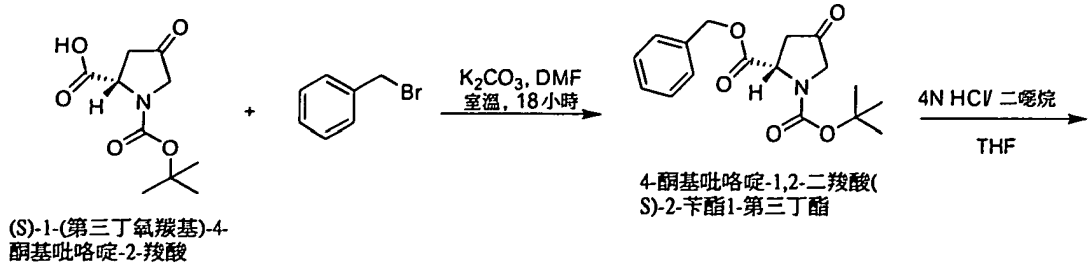
7.50-7.27 (m, 6H), 6.42 (m, 1H), 5.39-5.21 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 2.41 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 5H), 0.91-0.79 (m, 12H) ppm。

化合物B (在RP-HPLC上較慢洗提出的物質)

LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{50}N_8O_6$，計算值：786.9 (M^+)；實測值：787.4 ($M+H^+$)。

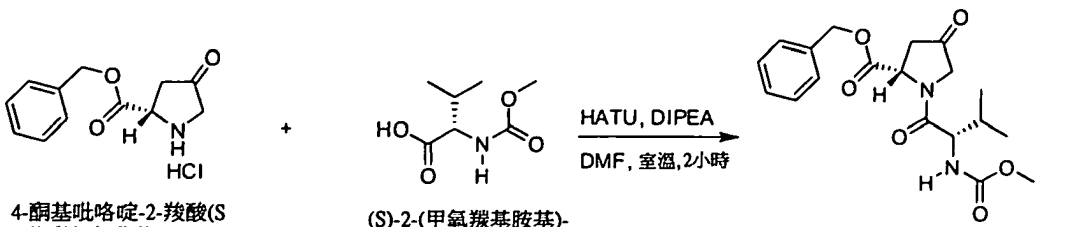
^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：7.80-7.58 (m, 10H), 7.40-7.13 (m, 6H), 6.29 (m, 1H), 5.09-4.70 (m, 3H), 4.06 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 5H), 0.75-0.59 (m, 12H) ppm。

實施例GH



(S)-1-(第三丁氧羰基)-4-酮基吡咯啶-2-羧酸

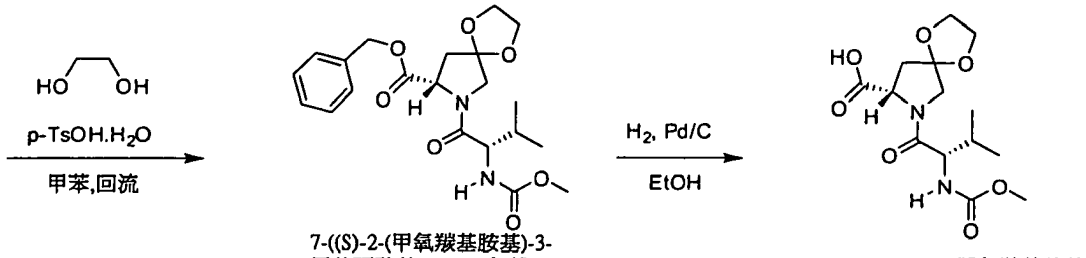
4-酮基吡咯啶-1,2-二羧酸(S)-2-苄酯1-第三丁酯



4-酮基吡咯啶-2-羧酸(S)-苄酯氫氯化物

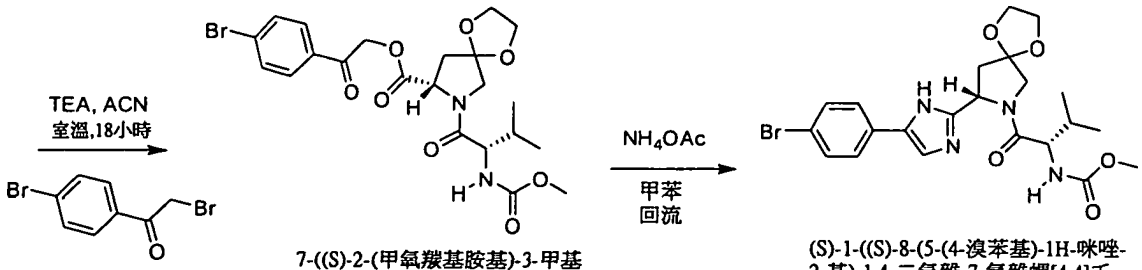
(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸

1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-4-酮基吡咯啶-2-羧酸(S)-苄酯



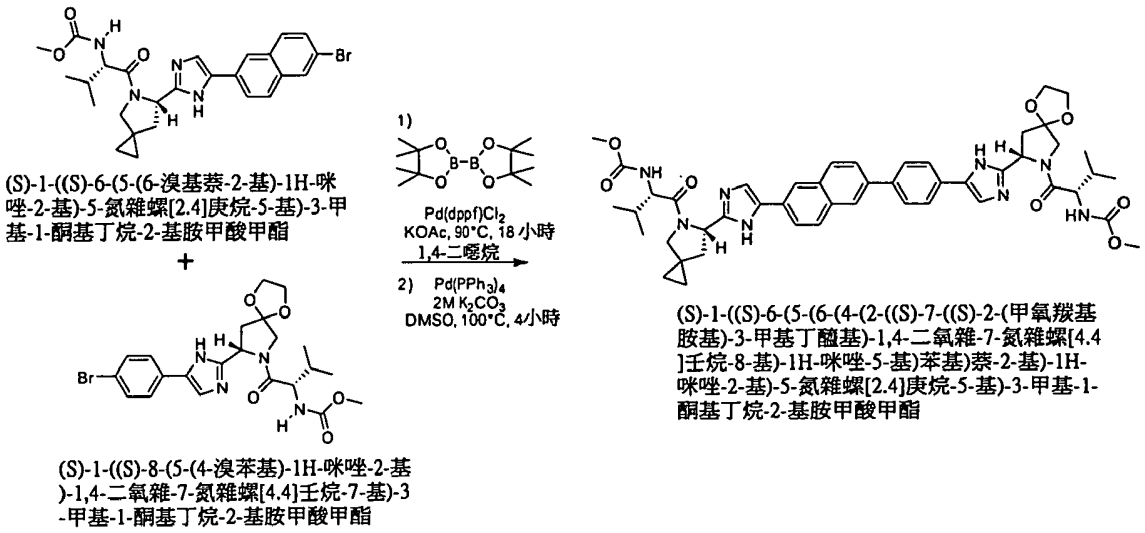
7-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-羧酸(S)-苄酯

(S)-7-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-羧酸



7-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-羧酸(S)-2-(4-溴苯基)-2-酮基乙酯

(S)-1-((S)-8-(5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯



4-酮基吡咯啶-1,2-二羧酸(*S*)-2-苄酯1-第三丁酯：將苄基溴(4.25 g，24.87 mmol)添加至(*S*)-1-(第三丁氧羰基)-4-酮基吡咯啶-2-羧酸(2.85 g，12.43 mmol)以及碳酸鉀(4.33 g，24.87 mmol)於無水N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)所形成的混合物中。於室溫下，將該混合物攪拌一整夜。用乙酸乙酯稀釋產生的粗製混合物並且用10%碳酸鈉及鹽水清洗有機層。令有機層經硫酸鈉乾燥並且於真空中，將揮發物移除。於正相管柱上，對殘留物進行純化，得到2.82 g(71%)所要的產物。

4-酮基吡咯啶-2-羧酸(*S*)-苄酯氫氯化物：於室溫下，將4N HCl(於1,4-二噁烷中，9.3 mL)添加至4-酮基吡咯啶-1,2-二羧酸(*S*)-2-苄酯1-第三丁酯(2.82 g，8.8 mmol)於無水四氫呋喃(44 mL)所形成之已攪拌過的溶液中。於室溫下，將該混合物攪拌18小時。然後，於旋轉蒸發器上，令產物與甲苯共蒸發三次至乾爲止，以去除所有過量的酸，並且進一步於高真空中乾燥一整夜，且用於下一個步驟。定量產率。

1-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-4-酮基吡咯啶-2-羧酸(*S*)-苄酯：根據用於製備(1-{2-[5-(4-溴基-萘-1-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例CJ)的程序，但是，使用4-酮基吡咯啶-2-羧酸(*S*)-苄酯以及DIPEA，取代5-(4-溴基-萘-1-基)-2-吡咯啶-2-基-1H-咪唑及N-甲基嗎福啉。

7-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-羧酸(*S*)-苄酯：將在圓底燒瓶內的1-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-4-酮基吡咯啶-2-羧酸(*S*)-苄酯(2.45 g，6.51 mmol)溶於無水甲苯(200 mL)並且添加對甲苯磺酸單氫化物(124 mg，0.1 mmol)以及乙二醇(808 mg，13.02 mmol)並且將該混合物回流18小時，藉由狄恩-史塔克裝置(Dean-Stark apparatus)，移除所產生的副產物水。用乙酸乙酯稀釋粗製的混合物，並且分別用10%檸檬酸、飽和的氯化銨、10%碳酸鈉以及最後的鹽水，予以清洗。將有機層合併，令其經硫酸鈉乾燥並且於旋轉蒸發器，進行濃縮。然後，藉由正相管住層析法(使用5% 甲醇／二氯甲烷)，將粗製殘留物純化，得到產物(2.3 g，84%)。

(*S*)-7-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-羧酸：於圓底燒瓶內，將7-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-羧酸(*S*)-苄酯(2.3 g，5.47 mmol)溶於乙醇(55 mL)並且於氬氣氛下，裝入10% Pd／C。然後，用橡膠隔

片，將燒瓶密封，藉由抽真空，將空氣去除，並且用來自球形瓶的H_2加以取代。將此過程重複三次並且於H_2氣氛中，將該混合物攪拌18小時。然後，令產生的混合物通過矽藻土濾塞，並且於旋轉蒸發器上濃縮，得到所要的產物(1.76 g，98%)。

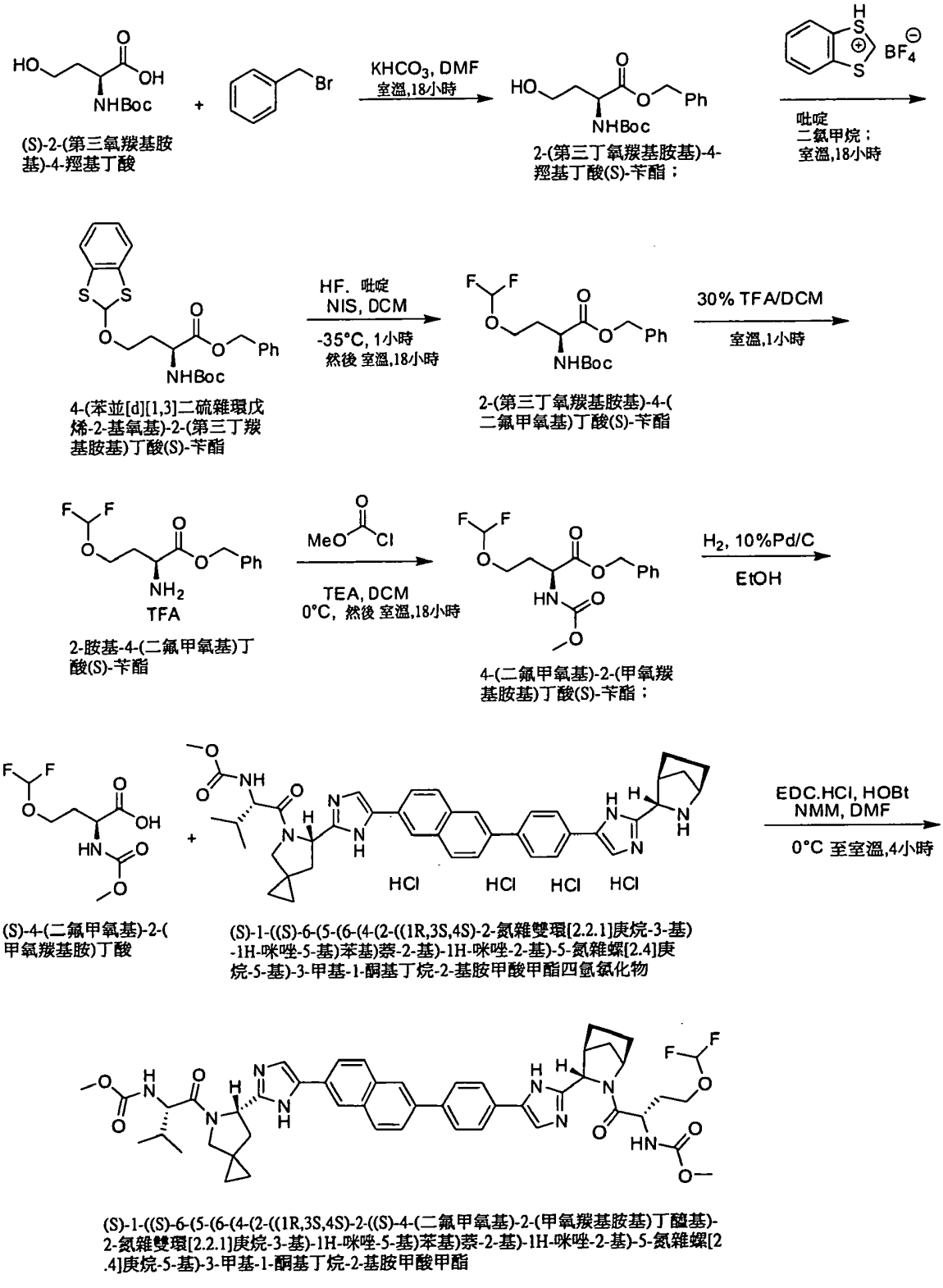
7-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-羧酸(*S*)-2-(4-溴苯基)-2-酮基乙酯：標題化合物係根據用於製備5-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-羧酸(*S*)-2-(4-溴苯基)-2-酮基乙酯的方法，製備得的(2.07g, 74%)。

(*S*)-1-((*S*)-8-(5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯的方法，製備得的(1.64 g，82.2%)。

(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((*S*)-7-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：於玻璃耐壓容器內，稱量出(*S*)-1-((*S*)-8-(5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯(200 mg，0.39 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(130 mg，0.51 mmol)、乙酸鉀(116 mg，1.18 mmol)、

以及Pd(dppf)Cl_2 (29 mg，0.039 mmol)，並且添加1,4-二噁烷(2 mL)。將氮氣通入該混合物約5分鐘。然後，將該容器加蓋且密封，並且於90℃的油浴內加熱一整夜，同時持續攪拌。將該反應容器冷卻至室溫並且添加(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(6-溴基萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯(215 mg，0.41 mmol)、2M碳酸鉀以及Pd(PPh3)4 (46 mg，0.04 mmol)，連同2 mL DMSO，並且將氮氣通入該混合物5分鐘。再次將該容器加蓋且密封，並且置於100℃的油浴內4小時。用乙酸乙酯稀釋產生的粗製混合物，並且分別用鹽水、10%碳酸鈉、10%檸檬酸、飽和的氯化銨溶液、以及鹽水予以清洗。然後，令有機層經硫酸鈉乾燥並且於旋轉蒸發器上，將揮發物移除。先藉由正相層析法，然後藉由製備HPLC，將殘留物純化。產量=205 mg (60%)。^{1}H-NMR：400 MHz, ($CDCl_3$) δ 8.18-7.97 (m, 1H), 7.83-7.6 (m, 8H), 7.82-7.22 (m, 3H), 5.47-5.34 (m, 4H),4.33-4.26 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 4H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 8H), 3.22 (brs, 1H), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.99 (brs, 1H), 1.08-1.04 (m, 2H), 0.94-0.79 (m, 12H), 0.71 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* 873.79 $[M+H]^+$。

實施例GI



(S)-2-(第三氧羰基胺基)-4-羥基丁酸

2-(第三丁氧羰基胺基)-4-羥基丁酸(S)-苄酯；

4-(苯並[d][1,3]二硫雜環戊烯-2-基氧基)-2-(第三丁羰基胺基)丁酸(S)-苄酯

2-(第三丁氧羰基胺基)-4-(二氟甲氧基)丁酸(S)-苄酯

2-胺基-4-(二氟甲氧基)丁酸(S)-苄酯

4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺基)丁酸(S)-苄酯；

(S)-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺)丁酸

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯四氫氯化物

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺基)丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

2-(第三丁氧羰基胺基)-4-羥基丁酸(*S*)-苄酯：於圓底燒瓶內，稱量出N-t-Boc-L-類絲胺酸(5.14 g，23.45 mmol)及碳酸氫鉀(2.46 g，24.6 mmol)，並且於其中，添加N,N-

二甲基甲醯胺(100 mL)以及苄基溴(4.2 g，24.6 mmol)。於室溫下，將該混合物攪拌18小時。用乙酸乙酯稀釋產生的粗製混合物，並且分別用鹽水、飽和的碳酸氫鈉及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。然後，在旋轉蒸發器上，將有機層濃縮並且藉由正相管柱層析法，予以純化。產量=7.27 g (100%)。

4-(苯並[*d*][1,3]二硫雜環戊烯-2-基氧基)-2-(第三丁羰基胺基)丁酸(*S*)-苄酯：將2-(第三丁氧羰基胺基)-4-羥基丁酸(*S*)-苄酯(5.76 g，18.62 mmol)及四氟硼酸1,3-苯並二硫雜環戊烯-2-鎓(4.69 g，19.55 mmol)溶於二氯甲烷(186 mL)並且於室溫下，添加吡啶(4.42 g，55.86 mmol)。將該混合物攪拌一整夜。反應完成後，用三乙胺(11.5 g，113.5 mmol)淬熄並且用二氯甲烷稀釋。然後，用飽和的碳酸氫鈉及鹽水清洗有機層。令有機層經硫酸鎂乾燥並且於真空中濃縮。然後，於正相管柱上，將殘留物純化，得到一澄清的油狀物(7.6 g，88%)。

2-(第三丁氧羰基胺基)-4-(二氟甲氧基)丁酸(*S*)-苄酯：將N-碘基琥珀醯亞胺(783 mg，3.48 mmol)懸浮於無水二氯甲烷(10 mL)並且於-35℃下，緩慢添加HF‧吡啶(70% HF)(50 μl，1.91 mmol)，並且將該混合物攪拌5至10分鐘。然後，在此溫度下，逐滴添加4-(苯並[*d*][1,3]二硫雜環戊烯-2-基氧基)-2-(第三丁羰基胺基)丁酸(*S*)-苄酯(400 mg，0.87 mmol)於二氯甲烷(3 mL)所形成的溶液。然後，在-35℃下，將反應內容物攪拌1小時，並且於室溫下，攪拌1

小時。將冰冷的飽和碳酸氫鈉添加至該反應混合物中並且用二氯甲烷予以萃取。用飽和的硫代硫酸鈉溶液清洗有機層，並且用鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥。於真空中，將揮發物移除並且於正相管柱上，將殘留物純化(161 mg，52%)。

2-胺基-4-(二氟甲氧基)丁酸(*S*)-苄酯：於30%三氟乙酸(於二氯甲烷中，5 mL)中，將2-(第三丁氧羰基胺基)-4-(二氟甲氧基)丁酸(*S*)-苄酯(161 mg，0.448 mmol)攪拌1小時。於旋轉蒸發器上，將產生的混合物濃縮並且予以再溶解，並且令其與甲苯一起濃縮三次，最後，於高真空泵上，將殘留物乾燥。將所要的產物直接用於下一個步驟。

4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺基)丁酸(*S*)-苄酯：將2-胺基-4-(二氟甲氧基)丁酸(*S*)-苄酯(116 mg，0.448 mmol)溶於無水二氯甲烷(2.5 mL)並且予以冷卻至0℃，分別添加TEA(181 mg，1.79 mmol)及氯甲酸甲酯(51 mg，0.538 mmol)。將該混合物攪拌30分鐘，然後，於室溫下，予以攪拌一整夜。用飽和的碳酸氫鈉淬熄產生的產物混合物，並且用二氯甲烷予以萃取。用飽和的氯化銨溶液及鹽水清洗有機層並且令其經硫酸鈉乾燥。於真空中，將揮發物去除，在管柱純化之後，得到56 mg (40%)所要的產物。

(*S*)-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺)丁酸：將4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺基)丁酸(*S*)-苄酯(56 mg，0.176 mmol)溶於乙醇(3.5 mL)並且於氬氣氛下，裝入10% Pd／C (19 mg)。然後，用橡膠隔片，將燒瓶密封，並且用來自

球形瓶的H_2藉由施加真空然後釋出H_2而取代空氣氣氛，將此過程重複三次。於室溫下，將該混合物攪拌4小時。完成後，令粗製的混合物通過矽藻土濾塞，於旋轉蒸發器上濃縮，並且直接用於下一個步驟(40 mg，100%)。

(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺基)丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：於燒瓶中，稱量出(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯四氫氯化物(66 mg，0.096 mmol)、(*S*)-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺基)丁酸(20 mg，0.088 mmol)、*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(24 mg)以及羥基苯並三唑(HOBt)(17 mg，0.125 mmol)，並且添加無水N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃並且經由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(58 mg，0.576 mmol)添加至該混合物中。於室溫下，將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，直接將產生的混合物純化(37 mg，43%)。^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, *J*= 16 Hz, 1H), 7.86-7.66 (m, 10H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.58 (t, J=75.6 Hz, 1H), 5.32 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.66-6.25 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.14

自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{10}獨立示稠合雙環的環烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{11}獨立示稠合雙環的環烷基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

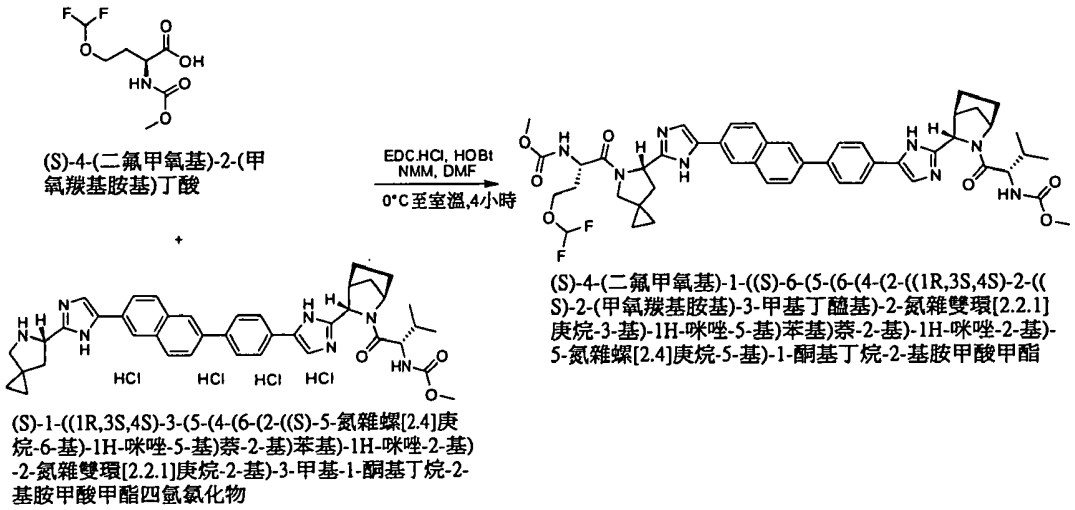
各V^{12}獨立示橋聯雙環的環烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{13}獨立示橋聯雙環的環烷基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{14}獨立示芳氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及

(m, 1H), 3.98-3.78 (m, 4H), 3.63 (s, 6H), 3.50-3.46 (m, 1H), 2.70 (brs, 1H), 2.39-1.78 (m, 7H), 1.71-1.40 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 5H), 0.82-0.60 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* 894.16 $[M+H]^+$。

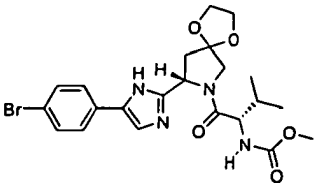
實施例GJ



(*S*)-4-(二氟甲氧基)-1-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺基)丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯的方法，製備得的。^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 8.03 (m,1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.80-7.71 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (s, 1H),

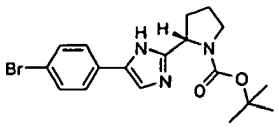
6.97 (m, 1H), 6.56 (t, J=76 Hz, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.93 (brs, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.76-3.66 (m, 5H), 3.51-3.42 (m, 1H), 2.80-2.64 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 2H), 2.07-1.86 (m, 5H), 1.73-1.57 (m, 2H), 1.03-0.9 (m, 4H), 0.77-0.57 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* 894.00 $[M+H]^+$。

實施例GK



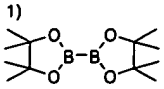
(S)-1-((S)-8-(5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

+



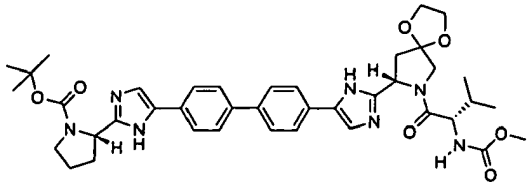
2-(5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸(S)-第三丁酯

1)

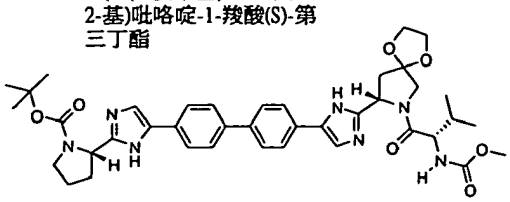


Pd(dppf)Cl$_2$
KOAc, 90°C, 18小時
1,4-二噁烷

2) Pd(PPh$_3$)$_4$
2M K$_2$CO$_3$
DMSO, 100°C, 4小時

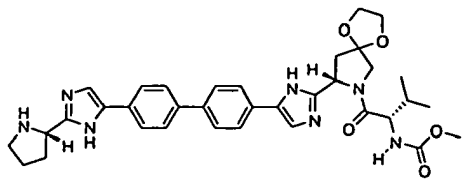


2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸(S)-第三丁酯

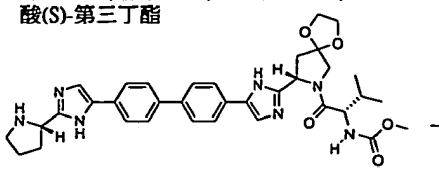


2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸(S)-第三丁酯

30% TFA/DCM
室溫,1小時

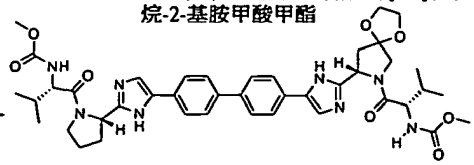


(S)-3-甲基-1-酮基-1-((S)-8-(5-(4'-(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)丁烷-2-基胺甲酸甲酯



(S)-3-甲基-1-酮基-1-((S)-8-(5-(4'-(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)丁烷-2-基胺甲酸甲酯

HATU, DIPEA
DMF, 室溫



(S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

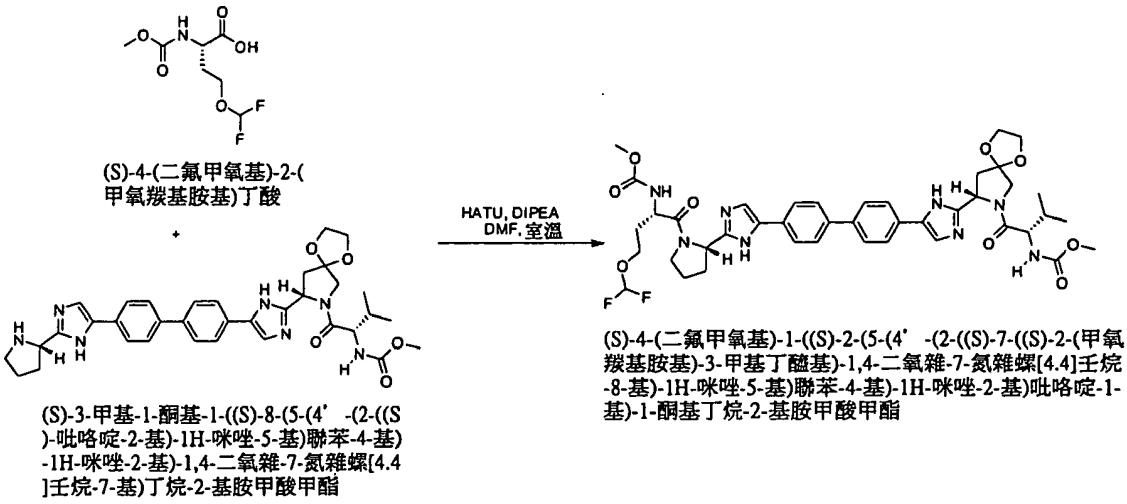
2-(5-(4'-(2-((*S*)-7-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1*H*-咪唑-5-基)聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸(*S*)-第三丁酯：標題化合物係根據用於製備(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((*S*)-7-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯的方法製備得的，但是用(*S*)-1-((*S*)-8-(5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯(600 mg，1.182 mmol)及2-(5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸(*S*)-第三丁酯(510 mg，1.3 mmol)，取代(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(6-溴基萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯以及(*S*)-1-((*S*)-8-(5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯。所有其他試劑因此加以調整(489 mg，56%)。

(*S*)-3-甲基-1-酮基-1-((*S*)-8-(5-(4'-(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)丁烷-2-基胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備2-胺基-(4-二氟甲氧基)丁酸(*S*)-苄酯的方法製備得，但是，如下所述地予以自由鹼化：將揮發物移除必且將殘留物納入乙酸乙酯，用水予以清洗，得到在水層中的所要產物。再次用一些水清洗有機層並且將水層

合併，用50%氫氧化鈉溶液予以鹼化，將pH調至9。然後，將所要的產物反萃取至乙酸乙酯層，並且用乙酸乙酯萃取水層三次。令有機相經硫酸鈉乾燥，並且於旋轉蒸發器予以濃縮，得到呈自由鹼的所要化合物(290 mg，69%)。

(*S*)-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-7-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1*H*-咪唑-5-基)聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-6-甲基-6,7-二氫-5*H*-二苯並[c,e]氮呯-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的方法，製備得的。^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 7.80 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 4H), 7.66-7.62 (m, 5H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.02 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.24 (m, 2H), 4.25 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.11-3.85 (m, 8H), 3.66 (s, 5H), 3.50-3.45 (m, 1H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.36-2.17 (m, 3H), 2.09-1.99 (m, 3H), 1.01-0.86 (m, 12H)。MS (ESI) *m/z* 797.84 $[M+H]^+$。

實施例GL



(S)-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺基)丁酸

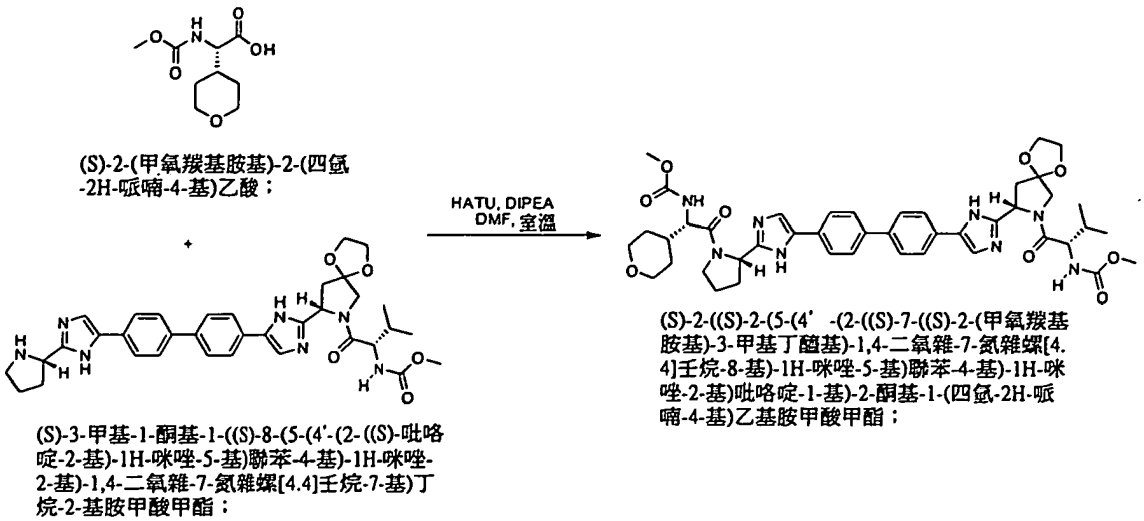
(S)-3-甲基-1-酮基-1-((S)-8-(5-(4'-(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)丁烷-2-基胺甲酸甲酯

(S)-4-(二氟甲氧基)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

(*S*)-4-(二氟甲氧基)-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-7-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1*H*-咪唑-5-基)聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-6-甲基-6,7-二氫-5*H*-二苯並[c,e]氮呯-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的方法，製備得的。

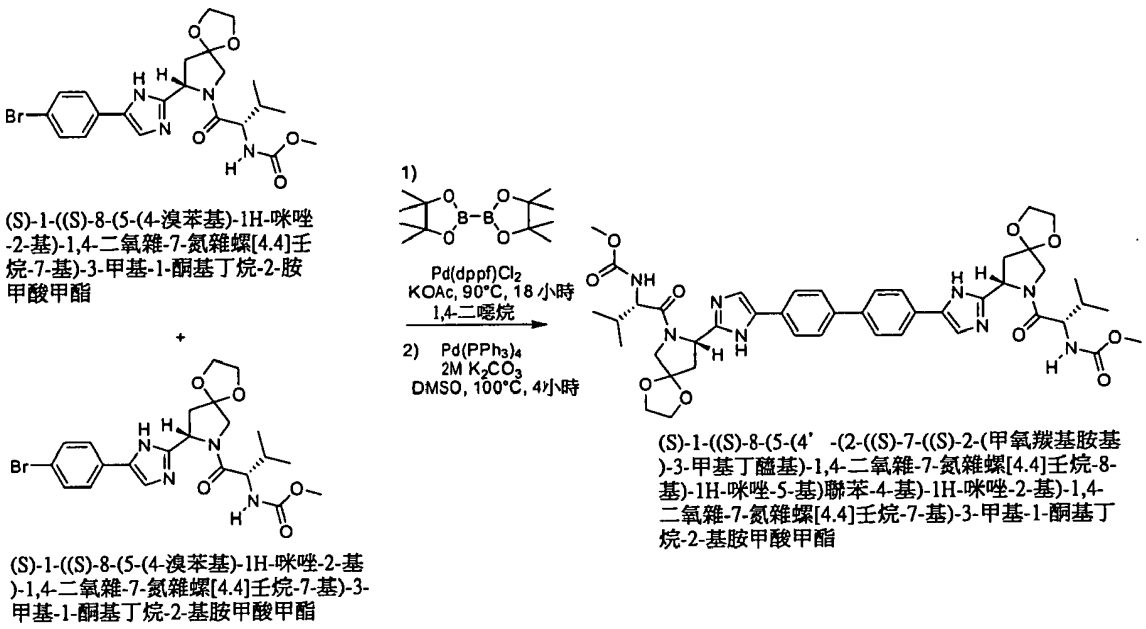
^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 4H), 7.56-7.52 (m, 5H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.46 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.24(m, 11H), 3.64 (s, 5H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.36-1.81 (m, 8H), 099-0.84 (m, 6H)。MS (ESI) *m/z* 849.76 $[M+H]^+$。

實施例GM



(*S*)-2-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-7-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1*H*-咪唑-5-基)聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙基胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-6-甲基-6,7-二氫-5*H*-二苯並[c,e]氮呯-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的方法，製備得的。^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 7.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.63-7.50 (m, 8H), 7.25-7.19 (m, 2H), 5.13-5.05 (m, 2H), 4.22 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.01-3.80 (m, 10H), 3.56 (s, 5H), 3.36 (s, 1H), 3.29-3.18 (m, 3H), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.27-2.07 (m, 3H), 1.99-1.87 (m, 4H), 1.54-1.19 (m, 5H), 0.85-0.76 (m, 6H)。MS (ESI) *m/z* 839.84 $[M+H]^+$。

實施例GN



(S)-1-((S)-8-(5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-胺甲酸甲酯

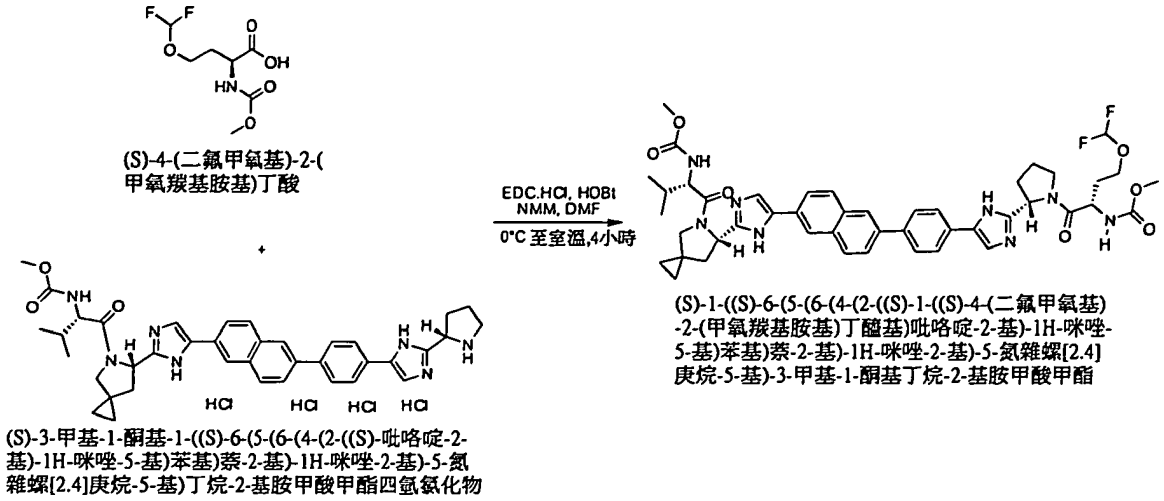
+

(S)-1-((S)-8-(5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

(S)-1-((S)-8-(5-(4' -(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

(*S*)-1-((*S*)-8-(5-(4'-(2-((*S*)-7-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1*H*-咪唑-5-基)聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備2-(5-(4'-(2-((*S*)-7-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1*H*-咪唑-5-基)聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸(*S*)-第三丁酯的方法，製備得的。^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 7.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 4H), 7.65-7.61 (m, 5H), 5.23 (t, J=8.4 Hz, 2H), 4.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.10 (m, 14H), 3.65 (s, 5H), 3.46 (s, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.55-2.44 (m, 4H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 1H), 0.95-0.85 (m, 12H)。MS (ESI) *m/z* 855.80 $[M+H]^+$。

實施例GO



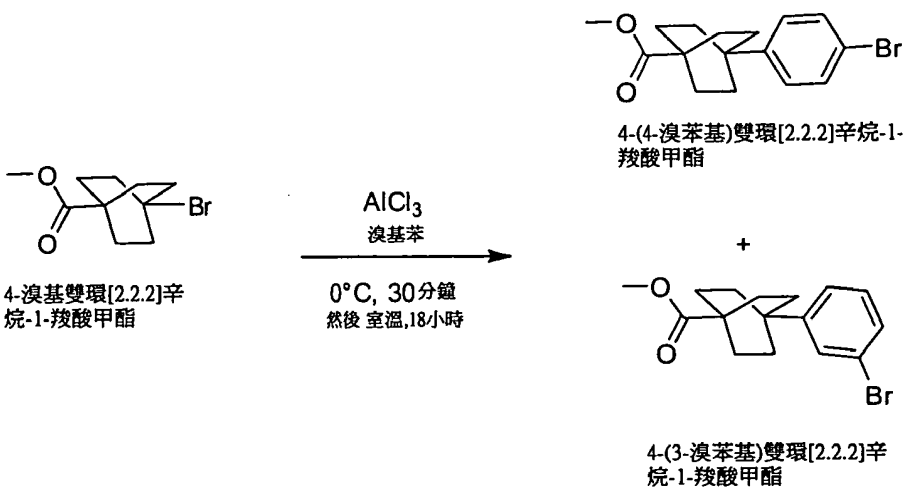
(S)-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺基)丁酸

(S)-3-甲基-1-酮基-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)丁烷-2-基胺甲酸甲酯四氫氯化物

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺基)丁醯基)吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((*S*)-1-((*S*)-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺基)丁醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺基)丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯的方法，而製備得的。^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 8.00-7.98 (m, 1H), 7.91-7.84 (m, 1H), 7.78-7.55 (m, 8H), 7.37-7.20 (m, 2H), 6.49 (t, J=75.6 Hz, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 4H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.58 (s, 5H), 3.42-3.39 (m, 1H), 2.33-1.77 (m, 9H), 0.94-0.83 (m, 6H), 0.72-0.52 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* 867.86 $[M+H]^+$。

實施例GP及GQ

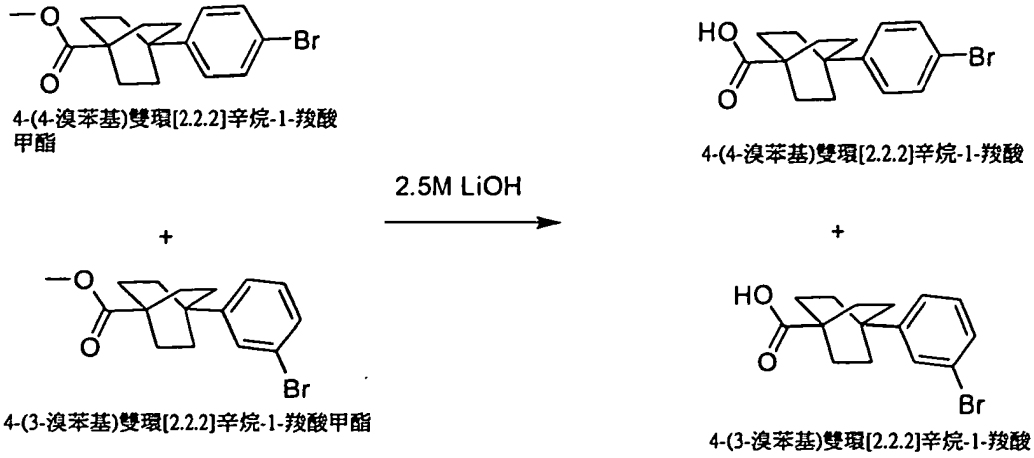


4-溴基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯

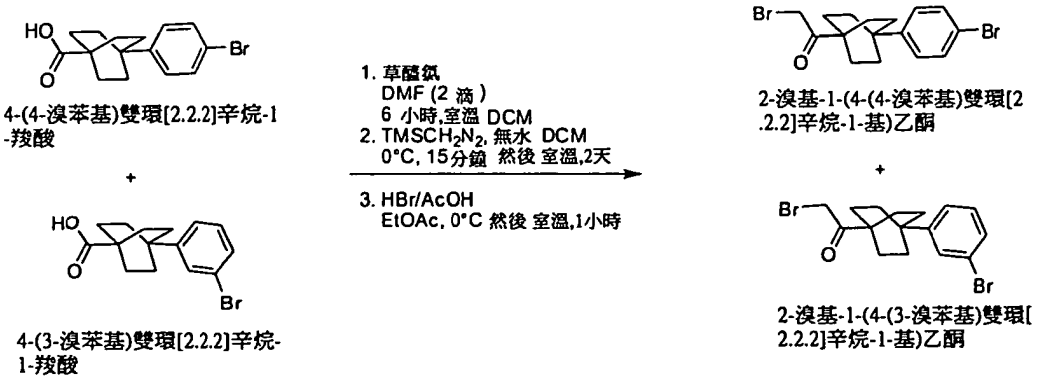
4-(4-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯

4-(3-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯

4-(4-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯與4-(3-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯的混合物：於氮氣氛下，將4-溴基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(1 g，4.05 mmol)於無水溴基苯(6.75 mL)所形成的溶液逐滴添加至氯化鋁(2.16 g，16.2 mmol)於溴基苯(3.25 mL)所形成之經冰水冷卻的懸浮液中。於冰浴中，將產生的反應混合物攪拌30分鐘，然後，於周溫下，予以攪拌一整夜。將該混合物小心地倒入冰(100 g)及濃HCl(3.3 mL)中，並且用乙醚(4 x 100 mL)萃取該混合物。將乙醚萃出物合併，用鹽水(100 mL)清洗，予以分離，並且令其經硫酸鎂乾燥，剩下一棕色固體。藉由氧化矽層析法(5%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到對-及間-經取代之衍生物的混合物(970 mg，74%)。(關於更詳細的程序，參見*J. Med. Chem.*, 2009, 52, 6, 1563)。



4-(4-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸與4-(3-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸的混合物：標題化合物之混合物係根據用於製備(1-{3-乙醯基-5-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-咪唑啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的方法，製備得的(638 mg，94%)，



2-溴基-1-(4-(4-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)乙酮與2-溴基-1-(4-(3-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)乙酮的混合物：標題化合物之混合物係根據用於製備2-溴基-1-{4-[3-(2-溴基-乙醯基)-苯氧基]-苯基}-乙酮的方法，而製備得的(290 mg, 43%)。

R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{15}獨立示芳基烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{16}獨立示環烷基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{17}獨立示環烷基烷基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{18}獨立示雜環基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{19}獨立示雜環烷基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

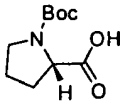
各V^{20}獨立示雜芳基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；

2-溴基-1-(4-(4-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)乙酮

+

2-溴基-1-(4-(3-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)乙酮

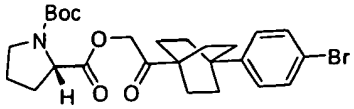
+



(S)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啶-2-羧酸

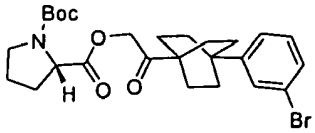
TEA, ACN

室溫,18小時



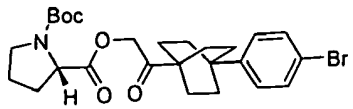
吡咯啶-1,2-二羧酸(S)-2-(2-(4-(4-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-酮基乙基)酯1-第三丁酯

+



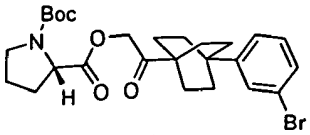
吡咯啶-1,2-二羧酸(S)-2-(2-(4-(3-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-酮基乙基)酯1-第三丁酯

吡咯啶-1,2-二羧酸(*S*)-2-(2-(4-(4-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-酮基乙基)酯1-第三丁酯與吡咯啶-1,2-二羧酸(*S*)-2-(2-(4-(3-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-酮基乙基)酯1-第三丁酯的混合物：標題化合物之混合物係根據用於製備2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{9-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基]-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚三烯-3-基}-2-酮基-乙基)酯2-第三丁酯的方法，製備得的(365 mg, 94%)。



吡咯啶-1,2-二羧酸(S)-2-(2-(4-(4-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-酮基乙基)酯1-第三丁酯

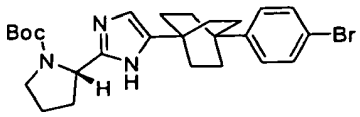
+



吡咯啶-1,2-二羧酸(S)-2-(2-(4-(3-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-酮基乙基)酯1-第三丁酯

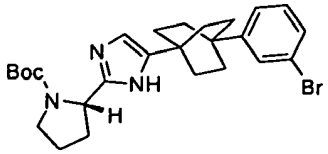
NH_4OAc

甲苯, 回流
18小時



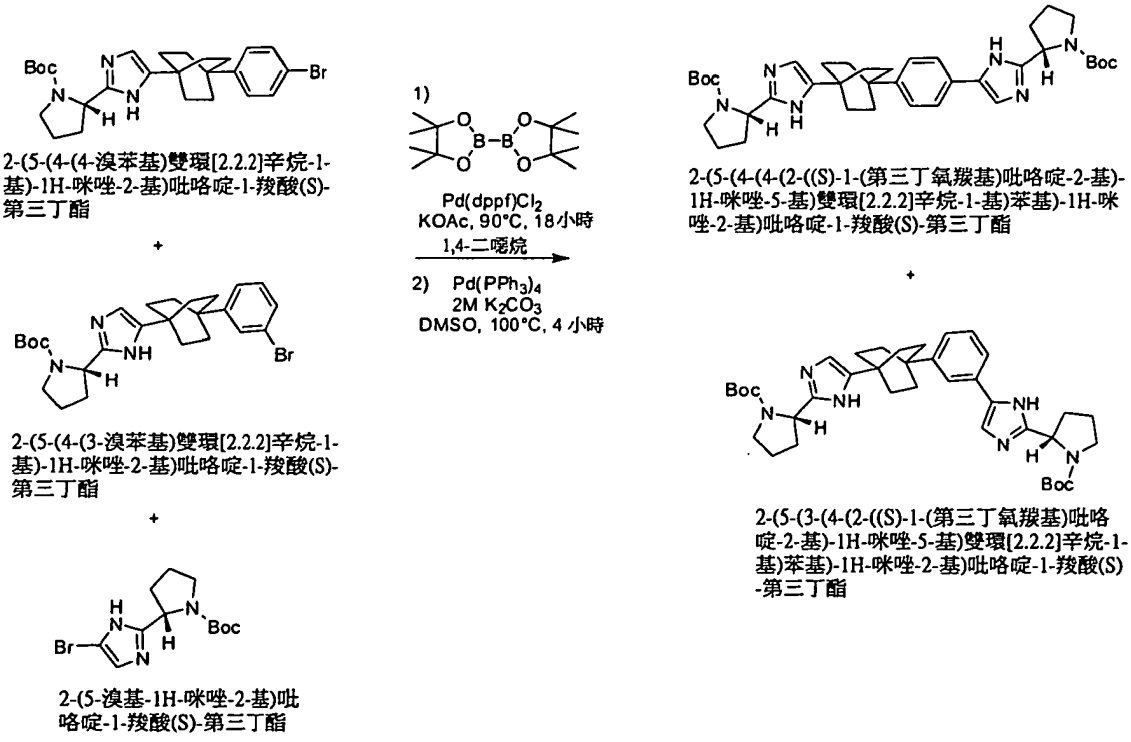
2-(5-(4-(4-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸(S)-第三丁酯

+



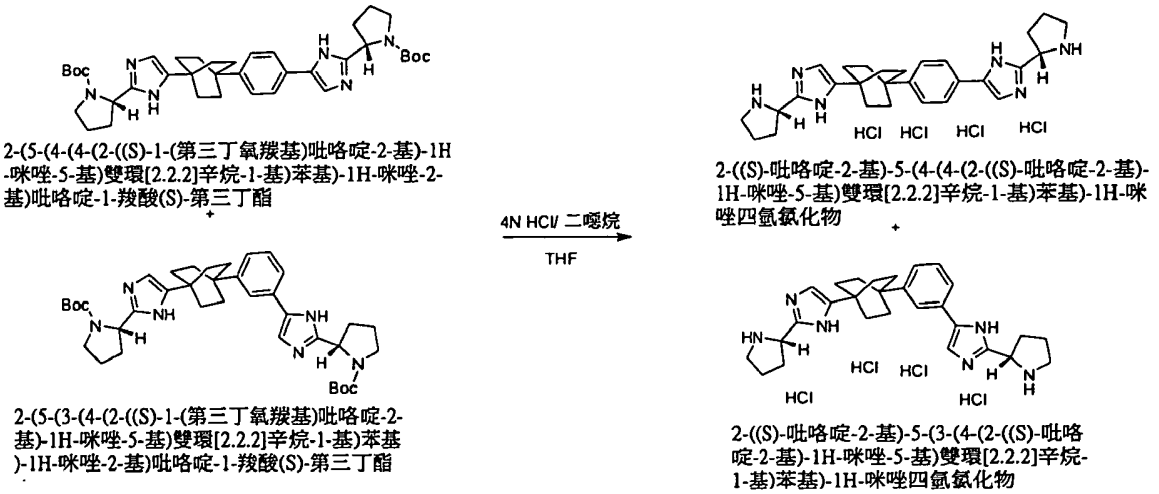
2-(5-(4-(3-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸(S)-第三丁酯

2-(5-(4-(4-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸(*S*)-第三丁酯與2-(5-(4-(3-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸(*S*)-第三丁酯的混合物：標題化合物之混合物係根據用於製備(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯的方法，製備得的(298 mg, 85%)。

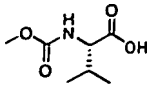


2-(5-(4-(4-(2-((*S*)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)苯基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸(*S*)-第三丁酯與2-(5-(3-(4-(2-((*S*)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)苯基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸(*S*)-第三丁酯的混合物：標題化合物之混合物係根據用於製備2-(5-(4'-(2-((*S*)-7-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺

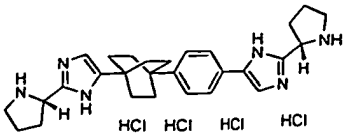
[4.4]壬烷-8-基)-1*H*-咪唑-5-基)聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸(*S*)-第三丁酯的方法，製備得的(287 mg, 73%)。



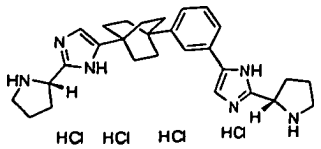
2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-5-(4-(4-(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)苯基)-1*H*-咪唑四氫氯化物與2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-5-(3-(4-(2-((*S*)-吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)苯基)-1*H*-咪唑四氫氯化物的混合物：標題化合物係根據用於製備4-酮基吡咯啶-2-羧酸(*S*)-苄酯氫氯化物的方法，製備得的。



(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸

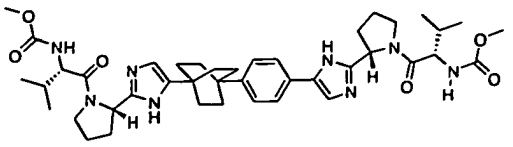


2-((S)-吡咯啶-2-基)-5-(4-(4-(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)苯基)-1H-咪唑四氫氯化物

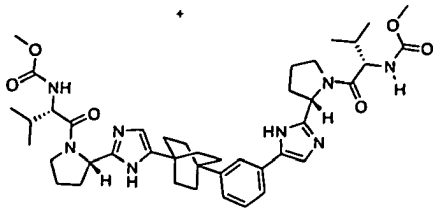


2-((S)-吡咯啶-2-基)-5-(3-(4-(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)苯基)-1H-咪唑四氫氯化物

EDC.HCl, HOBt
NMM, DMF
0°C 至室溫,4小時



(S)-1-((S)-2-(5-(4-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯



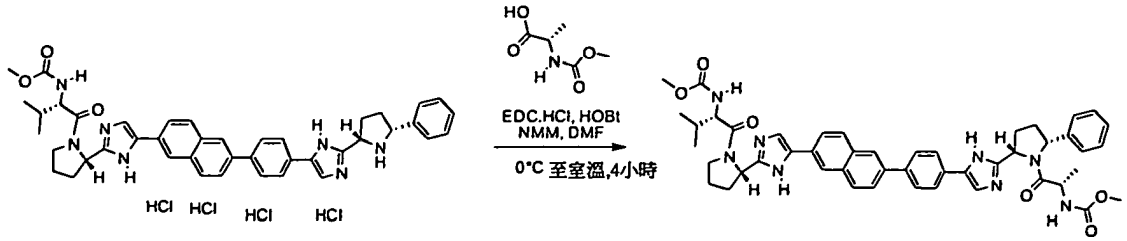
(S)-1-((S)-2-(5-(4-(3-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

(*S*)-1-((*S*)-2-(5-(4-(4-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺基)丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯的方法，製備得，並且藉由製備HPLC與(*S*)-1-((*S*)-2-(5-(4-(3-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯分離(41 mg，23%)。^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 7.63 (d, J=8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d,

J=8.4 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 5.17-5.11 (m, 2H), 4.24-4.19 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.64 (s, 5H), 3.54-3.48 (m, 1H), 2.34-1.96 (m, 10H), 1.91 (brs, 12H), 1.01-0.88 (m, 12H)。MS (ESI) *m/z* 772.56 $[M+H]^+$。

(*S*)-1-((*S*)-2-(5-(4-(3-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺基)丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯的方法，製備得的，並且藉由製備HPLC與(*S*)-1-((*S*)-2-(5-(4-(4-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯分離(54 mg, 30%)。^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 7.66 (s, 1H), 7.43 (d, J=8 Hz, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 1H), 5.17-5.11 (m, 2H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.64 (s, 5H), 3.57-3.45 (m, 1H), 2.34-1.88 (m, 22H), 1.02-0.89 (m, 12H)。MS (ESI) *m/z* 772.96 $[M+H]^+$。

實施例GR



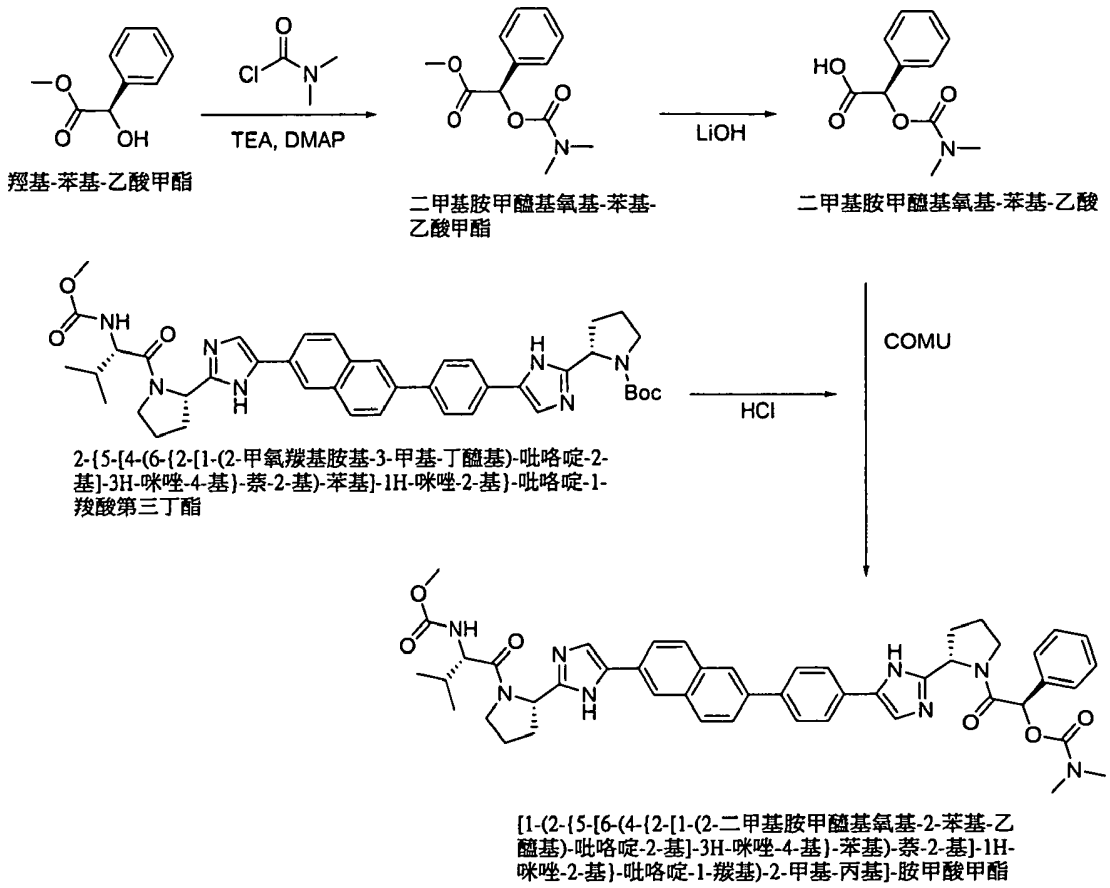
(S)-3-甲基-1-酮基-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S,5R)-5-苯基吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)丁烷-2-基胺甲酸甲酯氫氯化物

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S,5R)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)丙醯基)-5-苯基吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

(*S*)-1-((*S*)-2-(5-(6-(4-(2-((2*S*,5*R*)-1-((*S*)-2-(甲氧羰基胺基)丙醯基)-5-苯基吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備(*S*)-1-((*S*)-6-(5-(6-(4-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧羰基胺基)丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯的方法，製備得的。

^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94-7.77 (m, 8H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.17-6.99 (m, 2H), 5.49-5.36 (m, 2H), 5.23 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 4.27-4.21 (m, 2H), 4.04-3.99 (m, 1HN, 3.93-3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.66 (s, 4H), 2.68-2.48 (m, 2H), 2.39-2.20 (m, 4H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.39 (d, J=6.8 Hz, 1H), 1.04-0.96 (m, 4H), 0.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 0.70 (d, J=6.8 Hz, 2H)。MS (ESI) *m/z* 837.92 $[M+H]^+$。

實施例GS



羥基-苯基-乙酸甲酯

二甲基胺甲醯基氧基-苯基-乙酸甲酯

二甲基胺甲醯基氧基-苯基-乙酸

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

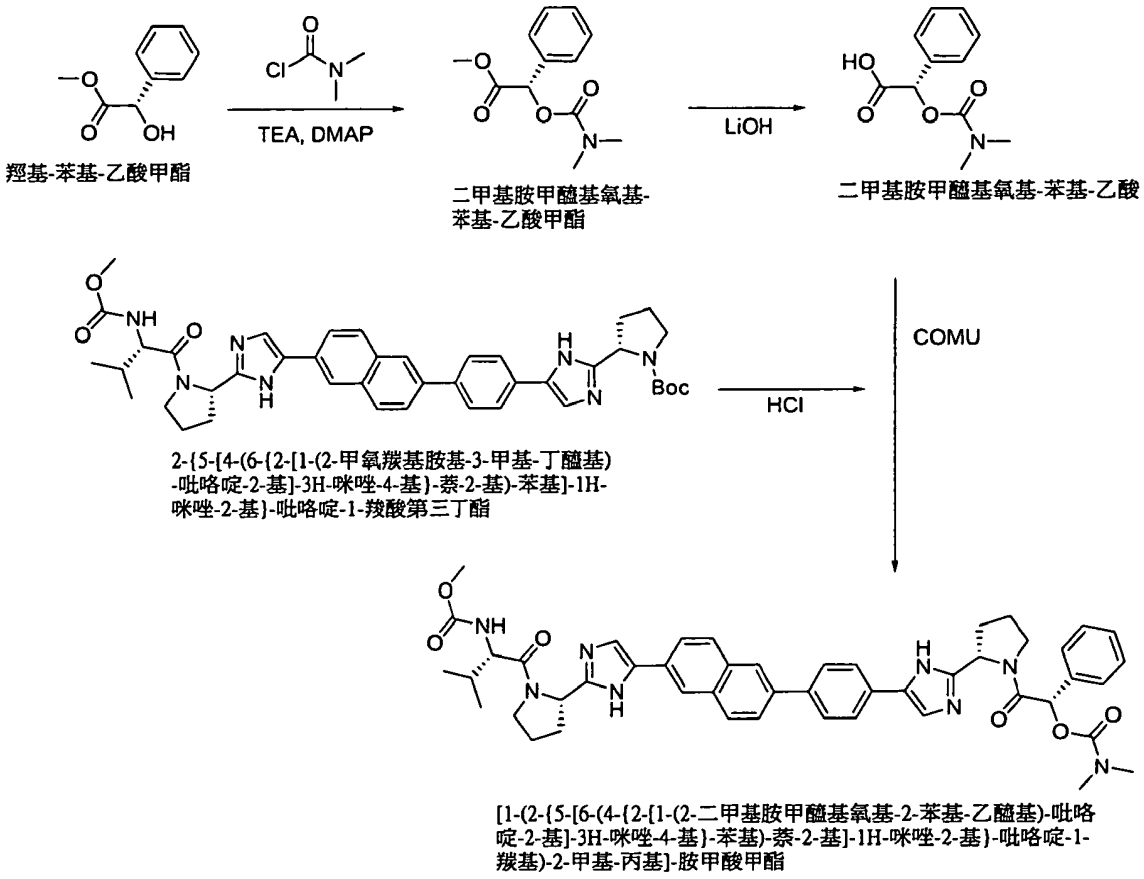
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-二甲基胺甲醯基氧基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

二甲基胺甲醯基氧基-苯基-乙酸：將二甲基胺甲醯氯(304 μl)、TEA (503 μl)、及DMAP (37 mg)添加至羥基-苯基-乙酸甲酯(500 mg)(於10 mL THF中)。於室溫中攪拌一整夜後，將該混合物納入乙酸乙酯(150 mL)。用1N HCl(1 x 100 mL)及飽和的碳酸氫鈉(1 x 100 mL)清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。在去除溶劑後，將產生的固體溶於THF(6 mL)。將2M氫氧化鋰(3 mL)添加至該溶液中。於室溫下攪拌90分鐘後，用2N HCl(3.2 mL)，將該反應混合物酸化。用乙酸乙酯(50 mL)萃取該混合物。令有機相經硫酸鈉乾燥。於減壓下，將溶劑去除，得到呈灰白色固體的二甲基胺甲醯基氧基-苯基-乙酸 (561 mg，83 %)。

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-二甲基胺甲醯基氧基-2-苯基-

乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，0.5 mL)添加至2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(40 mg)(於0.5 mL甲醇中)。將該混合物攪拌2小時，然後，予以濃縮，得到該粗製胺的HCl鹽。將DIEA(14 μl)添加至該粗製胺(於1 mL DMF中)。在所有物質溶解後，添加二甲基胺甲醯基氧基-苯基-乙酸(12 mg)以及六氟磷酸(1-氰基-2-乙氧基-2-酮基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-嗎福啉基-碳鎓(COMU，23 mg)。攪拌30分鐘後，藉由製備HPLC(10-60% 乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)，將反應液純化，得到標題化合物(22 mg，48%)。^{1}H NMR (甲醇-d4, 400 MHz) δ：8.22-8.05 (m, 2H), 7.92-7.69 (m, 9H), 7.56-7.44 (m, 6H), 6.08-5.92 (d, 1H), 5.27-5.20 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 6H), 2.47-1.96 (m, 10H), 1.05-0.91 (m, 6H)；MS (ESI) *m/z* 837.3 $[M+H]^+$。

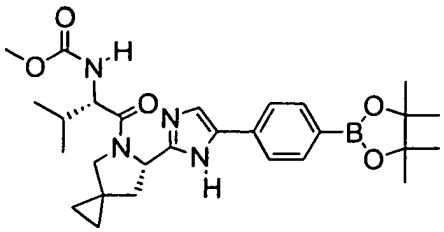
實施例GT



[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-二甲基胺甲醯基氧基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-二甲基胺甲醯基氧基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例GS)的方法，製備得的(20 mg, 43%)。^{1}H NMR (甲醇-d4, 400 MHz) δ：8.21-8.04 (m, 2H), 7.93-7.89 (m, 3H), 7.81-7.68 (m, 5H), 7.53-7.41 (m, 7H), 6.10-5.78 (d, 1H), 5.28-5.21 (m, 2H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.03-3.81 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.62-3.45 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 6H), 2.42-1.90 (m, 10H), 1.01-0.89 (m, 6H)；MS

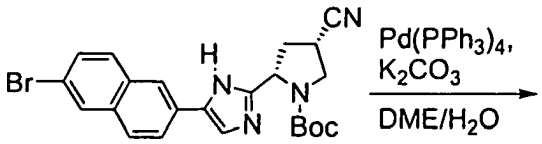
(ESI) *m/z* 837.5 $[M+H]^+$。

實施例GU

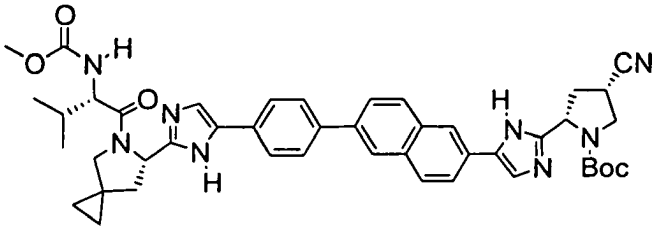


[2-甲基-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯

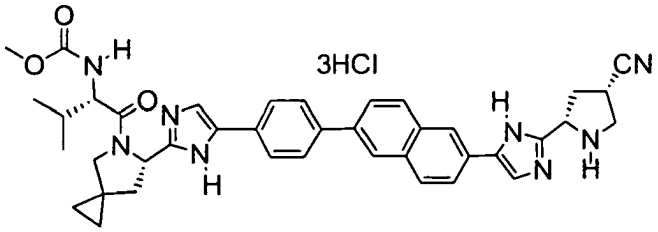
+



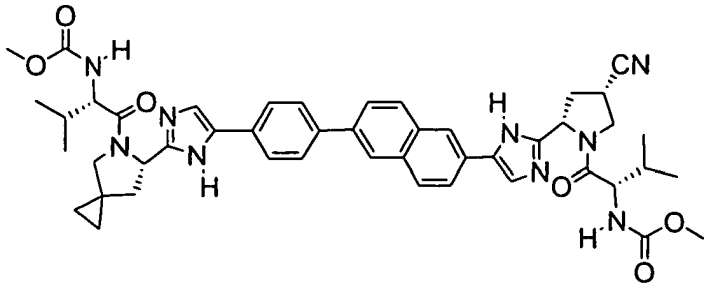
2-[5-(6-溴基萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



4-氰基-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-氰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯三氫氯化物



[1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-氰基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

4-氰基-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-

R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{21}獨立示雜芳基烷基烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{22}獨立示環烯基烷基；

各V^{23}獨立示芳烷基，其中該芳基經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烯基、環烷基烷基、氰烷基、環烷氧基、羥烷氧基、$-C(=O)NR^XR^Y$、$S(=O)_2NR^XR^Y$、烷基巰基、烷基磺醯基、鹵烷基巰基、鹵烷基磺醯基、烷基磺醯基烷基、烷基磺醯基烷基、芳基巰基、芳基磺醯基、烷氧基烷氧基、炔基、芳氧基、雜芳基氧基、烷基磺醯基胺基；

R^X及R^Y獨立選自：氫、烷氧羰基、烷基、烷羰基、未經取代的芳基、未經取代的芳基烷氧羰基、未經取代的芳烷基、未經取代的環烷基、未經取代的雜環基、以及$(NR^{X'}R^{Y'})$羰基，其中$R^{X'}$及$R^{Y'}$獨立選自氫及烷基；

各V^{24}獨立示雜環烷基，其中該雜環經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烯基、環烷基烷基、氰烷基、環烷氧基、羥烷氧基、$-C(=O)NR^XR^Y$、$S(=O)_2NR^XR^Y$、烷基巰基、烷基磺醯基、鹵烷基巰基、鹵烷基磺醯基、烷基磺醯基烷基、烷基磺醯基烷基、芳基巰基、芳基磺醯基、烷氧基烷基氧基、炔基、芳氧基、雜芳

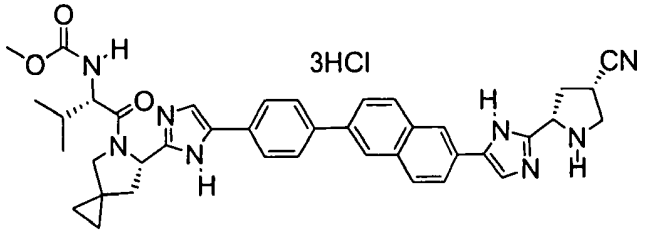
基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將[2-甲基-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(997 mg，1.91 mmol)、2-[5-(6-溴基萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯、$Pd(PPh_3)_4$(184 mg，0.159 mmol)及碳酸鉀(2 M，於水中，1.9 mL，3.8 mmol)併合於1,2-二甲氧基乙烷(16 mL)中。藉由通入氮氣，對該反應混合物進行脫氣10分鐘，然後，予以加熱回流3.5小時。加熱後，將該反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯予以稀釋並且用水及鹽水清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥，然後，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法[0%至100%(10%甲醇／二氯甲烷)／乙酸乙酯]，將產生的殘留物純化，得到標題化合物(641 mg，51%)。

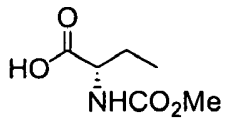
(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-氰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯三氫氯化物：將4-氰基-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(639 mg，0.816 mmol)溶於二氯甲烷(8 mL)並且添加4.0 M HCl(於二噁烷中，2 mL，8 mmol)。攪拌37分鐘後，過濾出固體並且用乙酸乙酯予以淋洗，得到標題化合物(597 mg，92%)。

[1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-氰基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-

1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(40 mg，0.227 mmol)、EDC-HCl (44 mg，0.227 mmol)及HOBt (32 mg，0.237 mmol)併合於DMF(2 mL)中，並且於室溫下，予以攪拌20分鐘。添加(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-氰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯三氫氯化物(150 mg，0.189 mmol)，將該反應混合物冷卻至0℃並且逐滴添加NMM(0.104 mL，0.947 mmol)。1.5小時後，將該反應混合物溫熱至室溫。在30分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該混合物，並且先用碳酸氫鈉清洗，然後用1：1鹽水／5M氫氧化鈉清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥，然後予以過濾及濃縮。藉由HPLC，將產生的殘留物純化，得到標題化合物(18 mg, 11%)。MS (ESI) *m/z* 840 $[M+H]^+$。

實施例GV

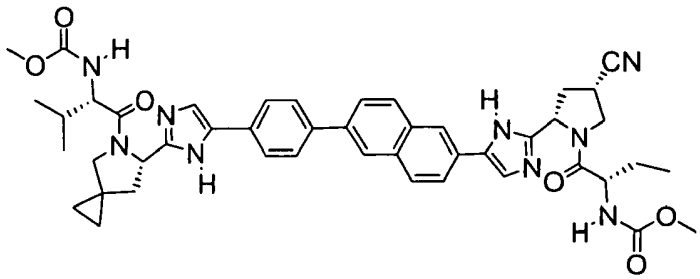




2-甲氧羰基胺基-丁酸

EDC-HCl, HOBt, NMM
DMF

(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-氰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯三氫氯化物

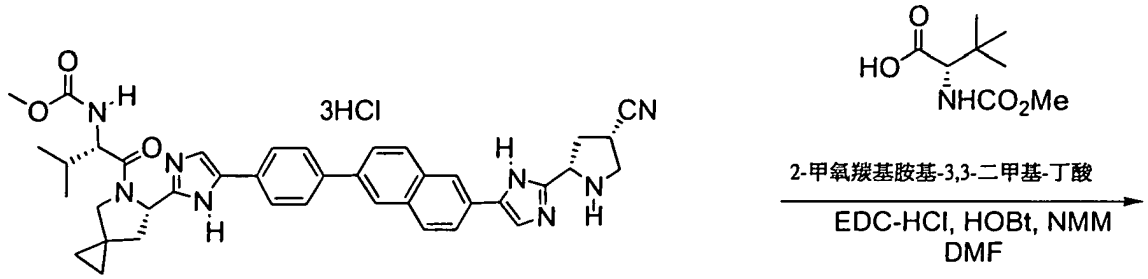


[1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-氰基-1-(2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

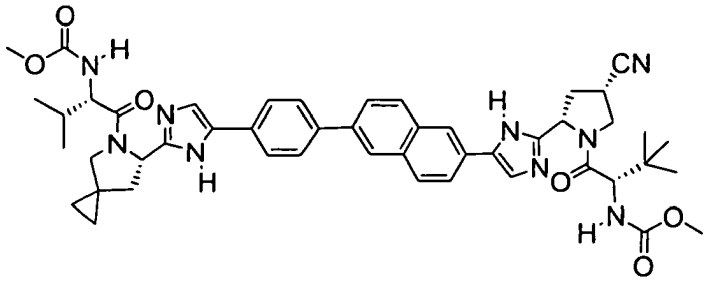
[1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-氰基-1-(2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將2-甲氧羰基胺基-丁酸(37 mg，0.227 mmol)、EDC-HCl (44 mg，0.227 mmol)及HOBt (32 mg，0.237 mmol)併合於DMF(2 mL)中，並且於室溫下，予以攪拌20分鐘。添加(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-氰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯三氫氯化物(150 mg，0.189 mmol)，將該反應混合物冷卻至0℃並且逐滴添加NMM(0.104 mL，0.947 mmol)。1.5小時後，將該反應混合物溫熱至室溫。在30分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該混合物，並且先用碳酸氫鈉清洗，然後用1：1鹽水／5M氫氧化鈉清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥，然後予以過濾及濃縮。藉由

HPLC，將產生的殘留物純化，得到標題化合物(85 mg，54%)。MS (ESI) *m/z* 826 $[M+H]^+$。

實施例GW



(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-氰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯三鹽氫化物

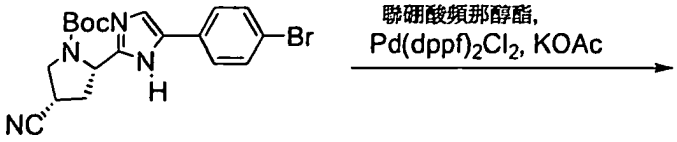


[1-(4-氰基-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2,2-二甲基-丙基]-胺酸甲酯

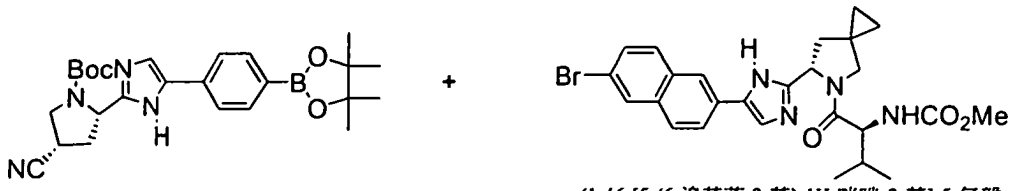
[1-(4-氰基-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2,2-二甲基-丙基]-胺酸甲酯：將2-甲氧羰基胺基-3,3-二甲基-丁酸(37 mg，0.227 mmol)、EDC-HCl (44 mg，0.227 mmol)及HOBt (32 mg，0.237 mmol)併合於DMF(2 mL)中，並且於室溫下，予以攪拌20分鐘。添加(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-氰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯三氫氯化

物(150 mg，0.189 mmol)，將該反應混合物冷卻至0℃並且逐滴添加NMM(0.104 mL，0.947 mmol)。1.5小時後，將該反應混合物溫熱至室溫。在30分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該混合物，並且先用碳酸氫鈉清洗，然後用1：1鹽水／5M氫氧化鈉清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥，然後予以過濾及濃縮。藉由HPLC，將產生的殘留物純化，得到標題化合物(77 mg，48%)。MS (ESI) *m/z* 855 $[M+H]^+$。

實施例GX

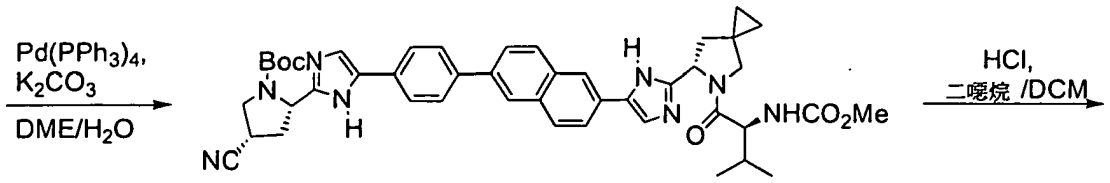


2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

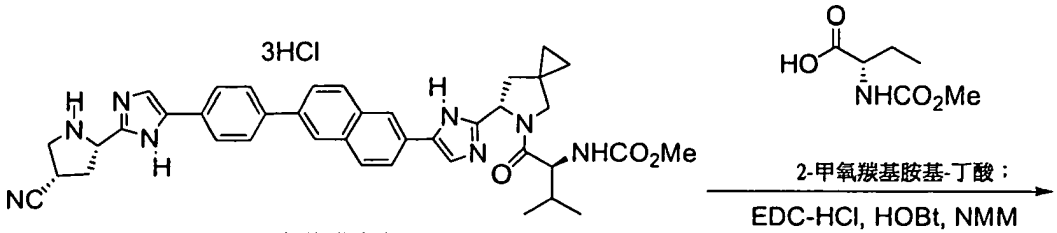


4-氰基-2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

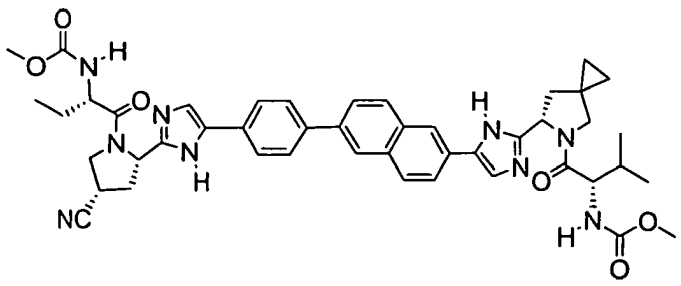
(1-{6-[5-(6-溴基萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



4-氰基-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



(1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-氰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯三氫氯化物



[1-(6-{5-[6-(4-{2-[4-氰基-1-(2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

4-氰基-2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(2.895 g，6.94 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(2.64

g，10.41 mmol)、$Pd(dppf)_2Cl_2$ (254 mg，0.347 mmol)以及乙酸鉀(2.04 g, 20.82 mmol)併合於二噁烷中，並且藉由通入氮氣，進行脫氣12分鐘。然後，於90℃下，將該反應混合物攪拌18小時，予以冷卻至室溫並且用乙酸乙酯稀釋。用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗有機混合物，然後，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(50%至100% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製殘留物純化，得到標題化合物(1.56 g，48%)。

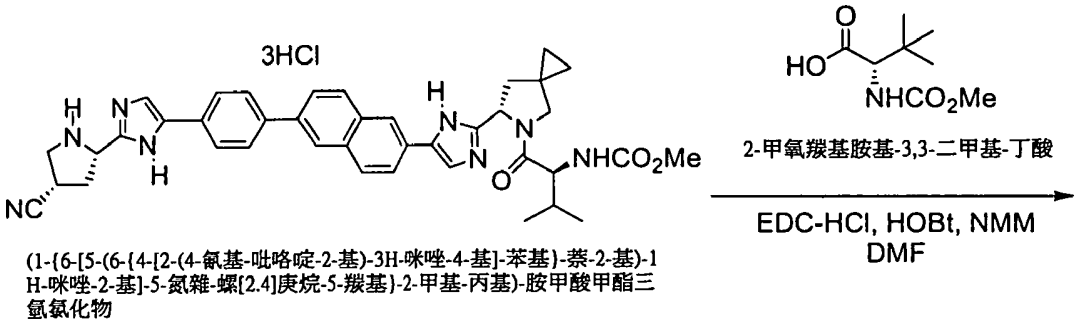
4-氰基-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將4-氰基-2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.990 g，2.13 mmol)、(1-{6-[5-(6-溴基萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(1.007 g，1.92 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (222 mg，0.192 mmol)及碳酸鉀(2.0 M，於水中，2.1 mL, 4.2 mmol)併合於1,2-二甲氧基甲烷中。藉由通入氮氣，將該混合物脫氣10分鐘，然後，予以加熱回流4小時，之後，予以冷卻。用乙酸乙酯稀釋該反應混合物，並且用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水予以清洗，之後，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(乙酸乙酯，然後用2% 甲醇／二氯甲烷，接著用4% 甲醇／二氯甲烷)，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(1.028 g，68%)。

(1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-氰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯三氫氯化物：用HCl(4.0 M，於二噁烷中，3.2 mL，12.8 mmol)處理4-氰基-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.000 g，1.28 mmol)於二氯甲烷(16 mL)所形成的溶液。2.5小時後，過濾出固體並且用乙酸乙酯予以淋洗，得到標題化合物(1.004 g，99%)。

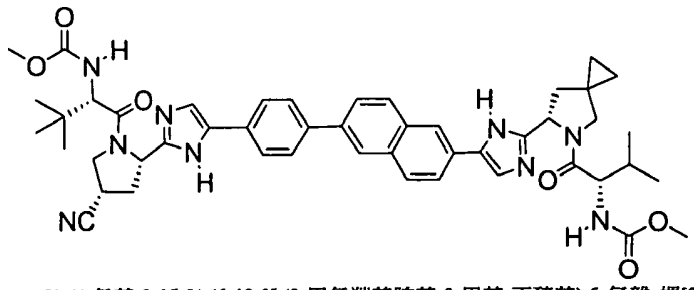
[1-(6-{5-[6-(4-{2-[4-氰基-1-(2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將2-甲氧羰基胺基-丁酸(37 mg，0.227 mmol)、EDC-HCl (44 mg，0.227 mmol)及HOBt (32 mg，0.237 mmol)併合於DMF(2 mL)中，並且於室溫下，予以攪拌20分鐘。添加(1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-氰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯三氫氯化物(150 mg，0.189 mmol)，將該反應混合物冷卻至0℃並且逐滴添加NMM (0.104 mL，0.947 mmol)。1.5小時後，將該反應混合物溫熱至室溫。在30分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該混合物，並且先用碳酸氫鈉清洗，然後用鹽水清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥，然後予以過濾及濃縮。藉由HPLC，將產生的殘留物純化，得到標題化合物(78 mg，49%)。MS (ESI) *m/z*

826 $[M+H]^+$。

實施例GY



(1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-氰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯三氫氯化物



[1-(4-氰基-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2,2-二甲基-丙基]-胺酸甲酯

[1-(4-氰基-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2,2-二甲基-丙基]-胺酸甲酯：將2-甲氧羰基胺基-3,3-二甲基-丁酸(43 mg，0.227 mmol)、EDC-HCl (44 mg，0.227 mmol)及HOBt (32 mg，0.237 mmol)併合於DMF(2 mL)中，並且於室溫下，予以攪拌20分鐘。添加(1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-氰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯三氫氯化物(150 mg，0.189 mmol)，將該反應混合物冷卻至0℃並且逐滴添加NMM(0.104 mL，0.947 mmol)。將該反應混

合物溫熱至室溫。在30分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該混合物，並且先用碳酸氫鈉清洗，然後用鹽水清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥，然後予以過濾及濃縮。藉由HPLC，將產生的殘留物純化，得到標題化合物(73 mg，45%)。MS (ESI) *m/z* 854 $[M+H]^+$。

實施例GZ

基氧基、烷基磺醯基胺基；

R^X及R^Y獨立選自：氫、烷氧羰基、烷基、烷羰基、未經取代的芳基、未經取代的芳基烷氧羰基、未經取代的芳烷基、未經取代的環烷基、未經取代的雜環基、以及$(NR^{X'}R^{Y'})$羰基，其中$R^{X'}$及$R^{Y'}$獨立選自氫及烷基；

各T^1獨立示螺、支鏈或稠合的雙環烷基；

各T^2獨立示芳基；

各T^3獨立示雜芳基；

各T^4獨立示芳烷基；

各T^5獨立示鹵烷基；

各T^6獨立示雜芳基烷基；

各T^7獨立示雜環；且

各T^8獨立示雜環烷基。

於另一特定體系中，本發明提供式(I)化合物：

$$J\text{-}Y\text{-}J \qquad (I)$$

其中：

Y示-L-L-、-M-W-M-或Y^y；

J示T-P-、-P-T或$-J^m$；

W示一鍵或$-W^r-$；

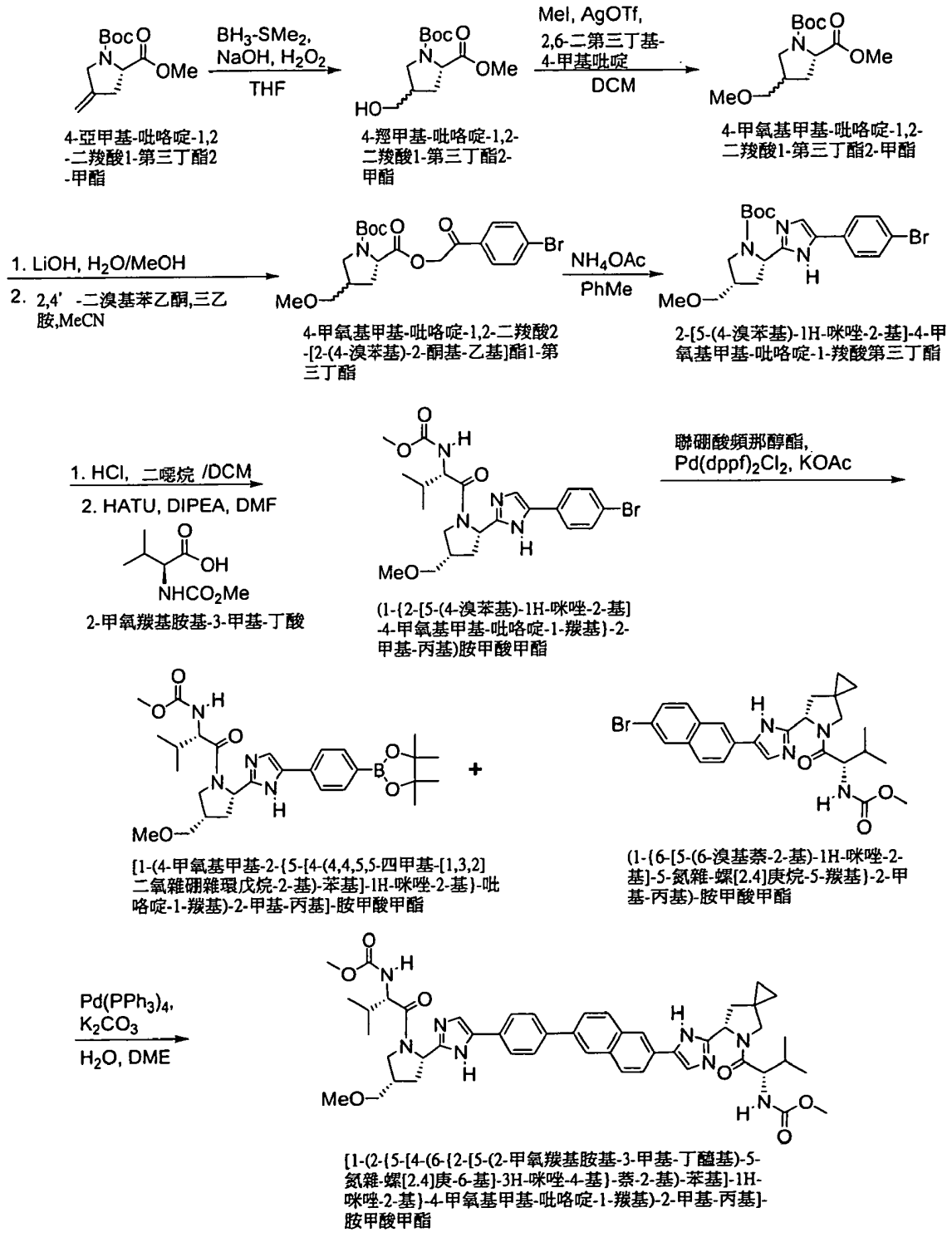
L示-M-A-、-A-M-、或$-L^n$；

T示R9-Z-、-Z-R9、或$-T^p$；

R9示E-V-、或-V-E、或$-R9^q$；

各A係選自$-A^s$；

各M係選自$-M^t$；



4-羥甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯：將4-亞甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(4.48 g，19.71 mmol)溶於THF(100 mL)並且將該攪拌過的溶液冷卻至0℃。添加硼烷-二甲基硫錯合物(1.9 mL，19.7 mmol)並

且令該反應混合物溫熱至室溫，歷時一整夜。16小時後，逐滴添加水，直到未觀察到冒泡爲止。然後，將該攪拌過的混合物冷卻至0℃。先後逐滴添加含水氫氧化鈉(5M，於水中，5.3 mL，26.6 mmol)以及過氧化氫(30重量%，於水中，6.0 mL，58.5 mmol)。然後，將該反應液溫熱至50℃。30分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該混合物，並且用水及鹽水清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(25%至75% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製殘留物純化，得到標題化合物(2.08 g，41%)。

4-甲氧基甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯：將4-羥甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(861 mg，3.32 mmol)溶於二氯甲烷(6.6 mL)，然後添加2,6-二第三丁基-4-甲基吡啶(1.023 g，4.98 mmol)以及AgOTf (938 mg，3.65 mmol)。將該反應混合物冷卻至0℃並且添加碘基甲烷(0.25 mL, 3.98 mmol)。4分鐘後，用二氯甲烷稀釋該反應混合物，並且令其過濾通過矽藻土。將濾液濃縮，得到一殘留物，將其溶於乙醚中。用10% HCl及鹽水清洗有機溶液，然後，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(20%至80% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製殘留物純化，得到標題化合物(479 mg，53%)。

4-甲氧基甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯：將4-甲氧基甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(461 mg，1.68 mmol)溶於甲醇(17 mL)並且添加氫氧化鋰(1 M，於水中，8.5 mL，8.5 mmol)

。於室溫下攪拌5小時後，於減壓下，將甲醇移除。將水溶液倒入分液漏斗，用1M HCl(9 mL，9 mmol)稀釋並且用二氯甲烷(3x)萃取。令合併的有機物經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。將殘留物溶於乙腈(17 mL)並且用2,4'-二溴基苯乙酮(514 mg，1.85 mmol)及三乙胺(0.258 mL，1.85 mmol)予以處理。攪拌2小時後，去除溶劑並且將固體懸浮於乙酸乙酯中。用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗有機層，然後，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(15%至35% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製殘留物純化，得到標題化合物(746 mg，97%)。

2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-甲氧基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將4-甲氧基甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(746 mg，1.63 mmol)溶於甲苯(16 mL)並且用乙酸銨(2.52 g，32.7 mmol)予以處理。將該經過攪拌的混合物回流19小時，然後予以冷卻至室溫並且用乙酸乙酯稀釋。用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗有機相，然後令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(35%至65% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(334 mg，47%)。

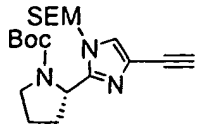
(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-甲氧基甲基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)胺甲酸甲酯：將2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-甲氧基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(334 mg，0.765 mmol)溶於二氯甲烷(4 mL)並且添加

HCl(4.0 M，於二噁烷中，0.960 mL，3.83 mmol)。2.5小時後，將該溶液濃縮，並且用2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(146 mg，0.832 mmol)及HATU (316 mg，0.832 mmol)處理殘留物。將固體懸浮於DMF(4 mL)並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，以逐滴的方式，添加三乙胺(0.67 mL，3.83 mmol)。30分鐘後，將該混合物溫熱至室溫。於另外1小時後，用乙酸乙酯稀釋該混合物，並且用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水予以清洗。然後，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(80%至100% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製殘留物純化，得到標題化合物(369 mg，98%)。

[1-(4-甲氧基甲基-2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-甲氧基甲基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)胺甲酸甲酯(348 mg，0.705 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(269 mg，1.06 mmol)、$Pd(dppf)_2Cl_2$ (52 mg，0.0705 mmol)及乙酸鉀(208 g, 2.12 mmol)併合於二噁烷中，並且藉由通入氮氣，進行脫氣12分鐘。然後，於90℃下，將該反應混合物攪拌18小時，予以冷卻至室溫並且用乙酸乙酯稀釋。用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗有機混合物，然後，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(80%至100% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(297 mg，78%)。

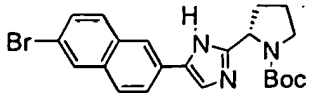
[1-(2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-4-甲氧基甲基-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將[1-(4-甲氧基甲基-2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(132 mg，0.244 mmol)、(1-{6-[5-(6-溴基萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(154 mg，0.293 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (28 mg，0.0244 mmol)以及碳酸鉀(2M，於水中，0.488 mL，0.976 mmol)併合於1,2-二甲氧基乙烷(5 mL)中。藉由通入氮氣，對該混合物進行脫氣12分鐘，然後，予以加熱至85℃，歷時4小時。冷卻至室溫後，用乙酸乙酯稀釋該反應混合物，然後，用水及鹽水清洗。令有機層經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由HPLC，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(118 mg，56%)。MS (ESI) *m/z* 859 $[M+H]^+$。

實施例HA

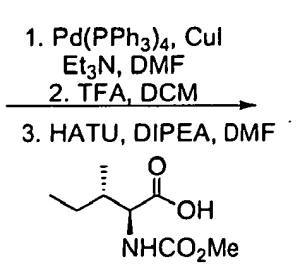


2-[4-乙炔基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

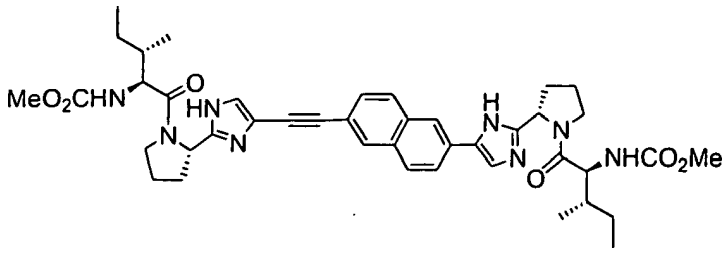
+



2-[5-(6-溴基萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-甲氧羰基胺基-3-甲基-戊酸

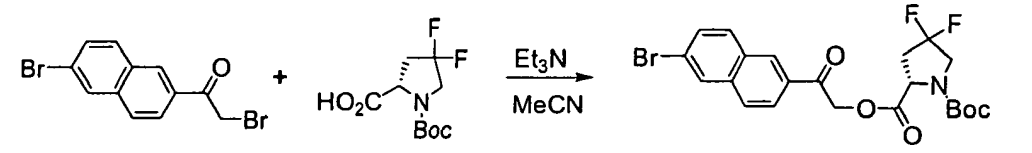


(1-{2-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-戊醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基乙炔基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丁基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-戊醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基乙炔基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丁基)-胺甲酸甲酯：將2-[4-乙炔基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(192 mg，0.490 mmol)、2-[5-(6-溴基萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(260 mg，0.588 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (57 mg，0.0490 mmol)、碘化銅(19 mg，0.0980 mmol)及三乙胺(0.683 mL，4.90 mmol)併合於DMF(5 mL)。對該經過攪拌的反應混合物進行脫氣10分鐘，然後，予以加熱至80℃，歷時3小時，之後，用乙酸乙酯予以稀釋，並且用水及鹽水清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(45%至75% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到萘基炔化合物(147 mg，40%)。將此產物溶於二氯甲烷(10 mL)並且用TFA(5 mL)予以處理。攪拌20小時後，將該混合

物濃縮。殘留物係自由鹼化的，然後，用2-甲氧羰基胺基-3-甲基-戊酸(52 mg，0.276 mmol)、HATU (84 mg，0.222 mmol)及DMF (2 mL)予以處理。將該攪拌過的混合物冷卻至0℃並且逐滴添加DIPEA (0.160 mL，0.923 mmol)。令該反應液緩慢地到達室溫，歷時一整夜。30小時後，添加6滴5M氫氧化鈉並且將該混合物攪拌20分鐘，然後，用乙酸乙酯予以稀釋並且用1M氫氧化鋰及鹽水清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由HPLC，將粗製的產物純化，得到標題化合物(33 mg，22%)。MS (ESI) *m/z* 765 $[M+H]^+$。

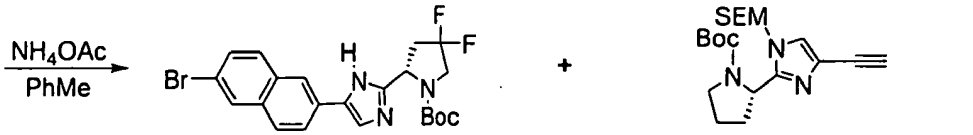
實施例HB



2-溴基-1-(6-溴基萘-2-基)-乙酮

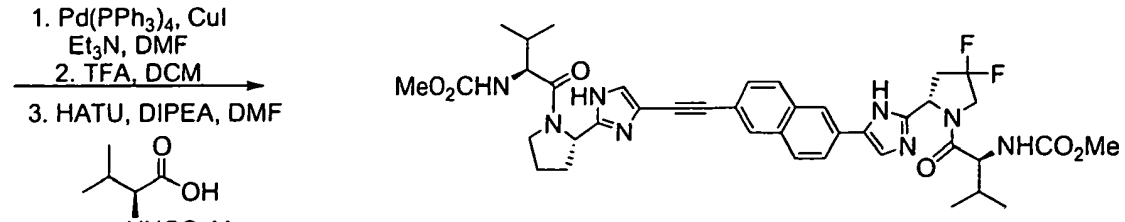
4,4-二氟基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯

4,4'-二氟基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(6-溴基萘-2-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯



2-[5-(6-溴基萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-4,4-二氟基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-[4-乙炔基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

(1-{2-[4-(6-{2-[4,4-二氟基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基乙炔基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

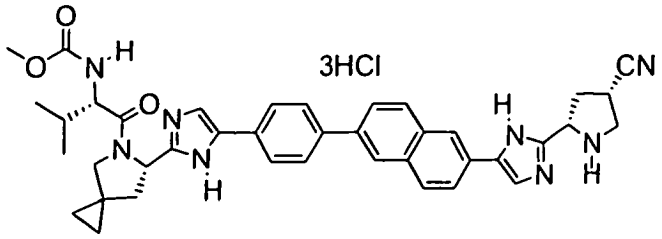
4,4'-二氟基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(6-溴基萘-2-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯：將2-溴基-1-(6-溴基萘-2-基)-乙酮(1 g，3.07 mmol)以及4,4-二氟基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(849 mg,3.38 mmol)懸浮於乙腈(15 mL)並且用三乙胺(0.45 mL, 3.22 mmol)予以處理。攪拌一整夜後，將該反應混合物濃縮。將產生的殘留物溶於乙酸乙酯並且用水、飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗。令有機層經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(0%至20% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製物純化，得到標題化合物(1.27 g，83%)。

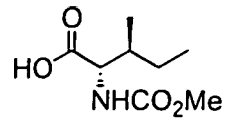
2-[5-(6-溴基萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-4,4-二氟基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：用乙酸銨(3.72 g，96.4 mmol)及甲苯(48 mL)處理4,4'-二氟基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(6-溴基萘-2-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(1.2 g，2.41 mmol)。在攪拌的同時，將該反應混合物回流18小時。在該期間之後，將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋並且用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水予以清洗。進行過濾及濃縮，得到粗製的殘留物，藉由氧化矽管柱層析法(20%至60% 乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到標題化合物(803 mg，70%)。

(1-{2-[4-(6-{2-[4,4-二氟基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基乙炔基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將2-[4-乙炔基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(199 mg，0.508 mmol)、

2-[5-(6-溴基萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-4,4-二氟基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(364 mg，0.762 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (118 mg，0.102 mmol)、碘化銅(19 mg，0.102 mmol)以及三乙胺(0.71 mL，5.08 mmol)懸浮於DMF (5 mL)。藉由通入氮氣，對該反應混合物進行脫氣，然後予以加熱至80℃，歷時4小時。在該期間之後，將該混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋並且用水、飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗。令有機層經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(50%至100% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製物純化，得到萘基炔產物(284 mg，71%)。將該物之一部分(123 mg，0.156 mmol)溶於乙醇(4 mL)並且用濃HCl予以處理。在回流的情況下，將該反應混合物攪拌18小時。然後，將該溶液濃縮。用2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(60 mg，0.343 mmol)以及HATU (130 mg，0.343 mmol)處理所產生的殘留物，將其懸浮於DMF(3 mL)並且冷卻至0℃。逐滴添加DIPEA (0.272 mL，1.56 mmol)。攪拌4小時後，添加氫氧化鈉(5M，於水中，0.300 mL，1.5 mmol)。將該混合物攪拌3小時，然後用乙酸乙酯稀釋並且先後用1M氫氧化鋰(2x)及鹽水清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。然後，藉由HPLC，將粗製殘留物純化，得到標題化合物(53 mg，44%)。MS (ESI) *m/z* 773 $[M+H]^+$。

實施例HC

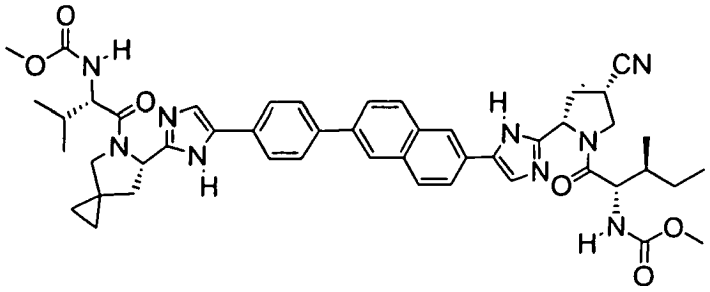




2-甲氧羰基胺基-3-甲基-戊酸

HATU, DIPEA
DMF

(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-氰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯三氫氯化物



[1-(4-氰基-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丁基]-胺甲酸甲酯

[1-(4-氰基-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丁基]-胺甲酸甲酯：將(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-氰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯三氫氯化物(148 mg，0.187 mmol)、2-甲氧羰基胺基-3-甲基-戊酸(42 mg，0.224 mmol)以及HATU(78 mg，0.206 mmol)併合於DMF(2 mL)並且予以冷卻至0℃。逐滴添加DIPEA(0.163 mL，0.935 mmol)。令該反應混合物緩慢地溫熱至室溫。12小時後，用乙酸乙酯稀釋該混合物並且先用飽和的含水碳酸氫鈉，然後用鹽水清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由HPLC，將粗製殘留物純化，得到標題化合

各P係選自-P^u；

各Z係選自-Z^v；

各V係選自-V^w；

各E係選自-E^x；

各m示1；

各n示0、1、2、3、4、5、6、7、9、或10；

各p示1、2、3、4、5、6、7、或8；

各q示0、1、2、或3；

各r示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20；

各s示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、或21；

各t示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或11；

各u示0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、或14；

各v示0、1、2、3、4、5、或6；

各w示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、或21；

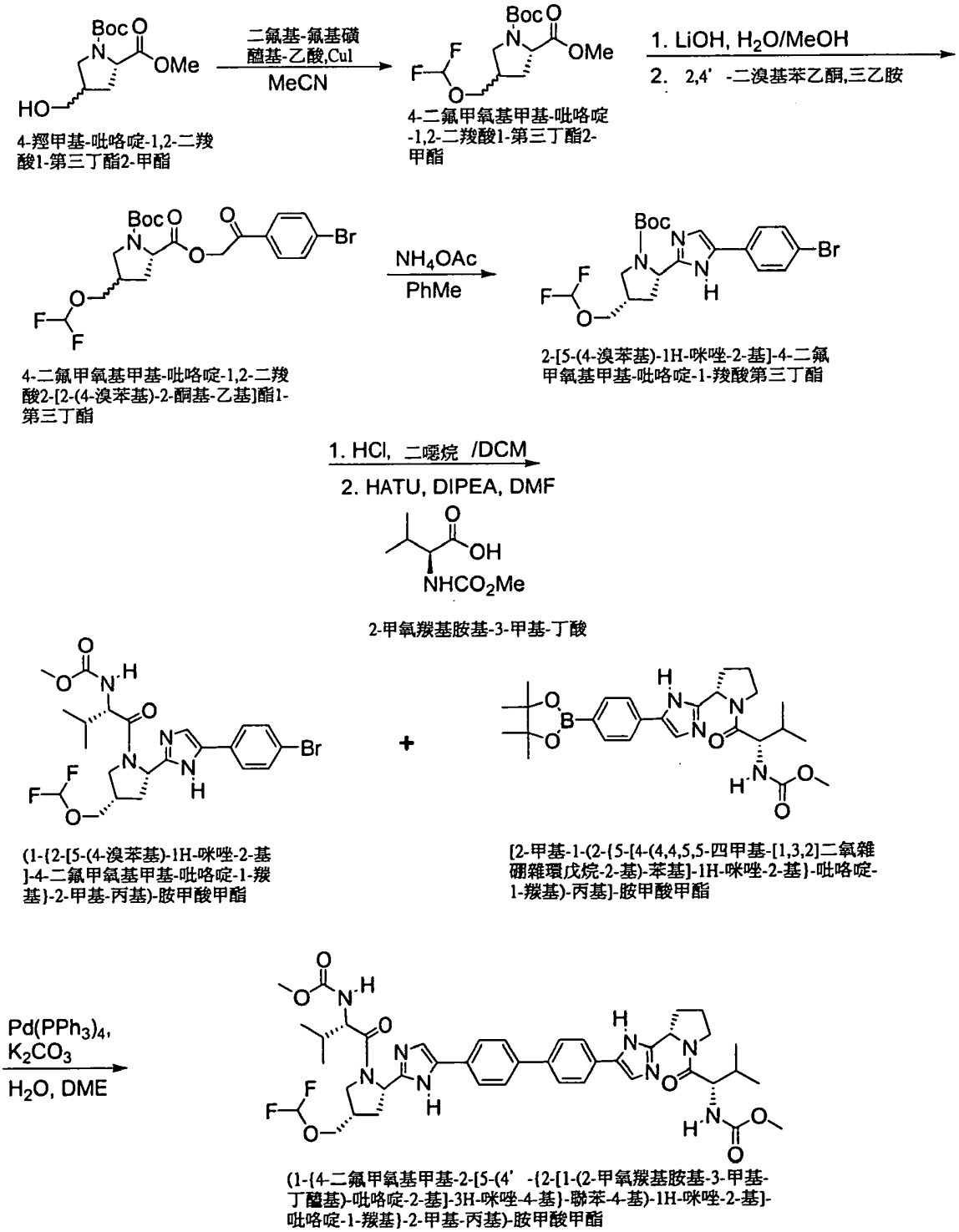
各x示0或1；

各y示0、1、或2；

其中m、n、p、q、r、s、t、u、v、w、x、及y的總和不爲0；P連接至M、L、或Y^y；A連接至A或L；M連接至P或J；Z連接至P；V連接至Z；且當W示一鍵時，M係連接至M；

物（80 mg，50%）。MS (ESI) *m/z* 854 $[M+H]^+$。

實施例HD



4-羥甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯

4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯

4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯

2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

+

[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯

(1-{4-二氟甲氧基甲基-2-[5-(4' -{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲

酯：將4-羥甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(584 mg，2.25 mmol)及CuI (86 mg，0.45 mmol)溶於乙腈(10 mL)。將該反應混合物加熱至45℃，並且於30分鐘期間，逐滴添加二氟基-氟基磺醯基-乙酸(0.465 mL，4.5 mmol)。持續攪拌另外3小時，之後，將該反應混合物冷卻至室溫並且予以濃縮。將殘留物納入乙酸乙酯並且用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗，並且令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(19%至40% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(394 mg，57%)。

4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯：將4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(398 mg，1.29 mmol)溶於甲醇(8 mL)並且添加LiOH (1M，於H_2O中，2mL，2 mmol)。於室溫下攪拌5小時後，於減壓下，將甲醇移除。將該水溶液倒入分液漏斗，用1M HCl(2 mL，2 mmol)予以稀釋並且用DCM(3x)萃取。令合併的有機物經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。將殘留物溶於乙腈(4 mL)並且用2,4'-二溴基苯乙酮(200 mg，0.719 mmol)、以及三乙胺(0.100 mL，0.719 mmo)予以處理。攪拌15小時後，將溶劑移除。藉由氧化矽管柱層析法(10%至35% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製殘留物純化，得到標題化合物(303 mg，94%)。

2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1,2-

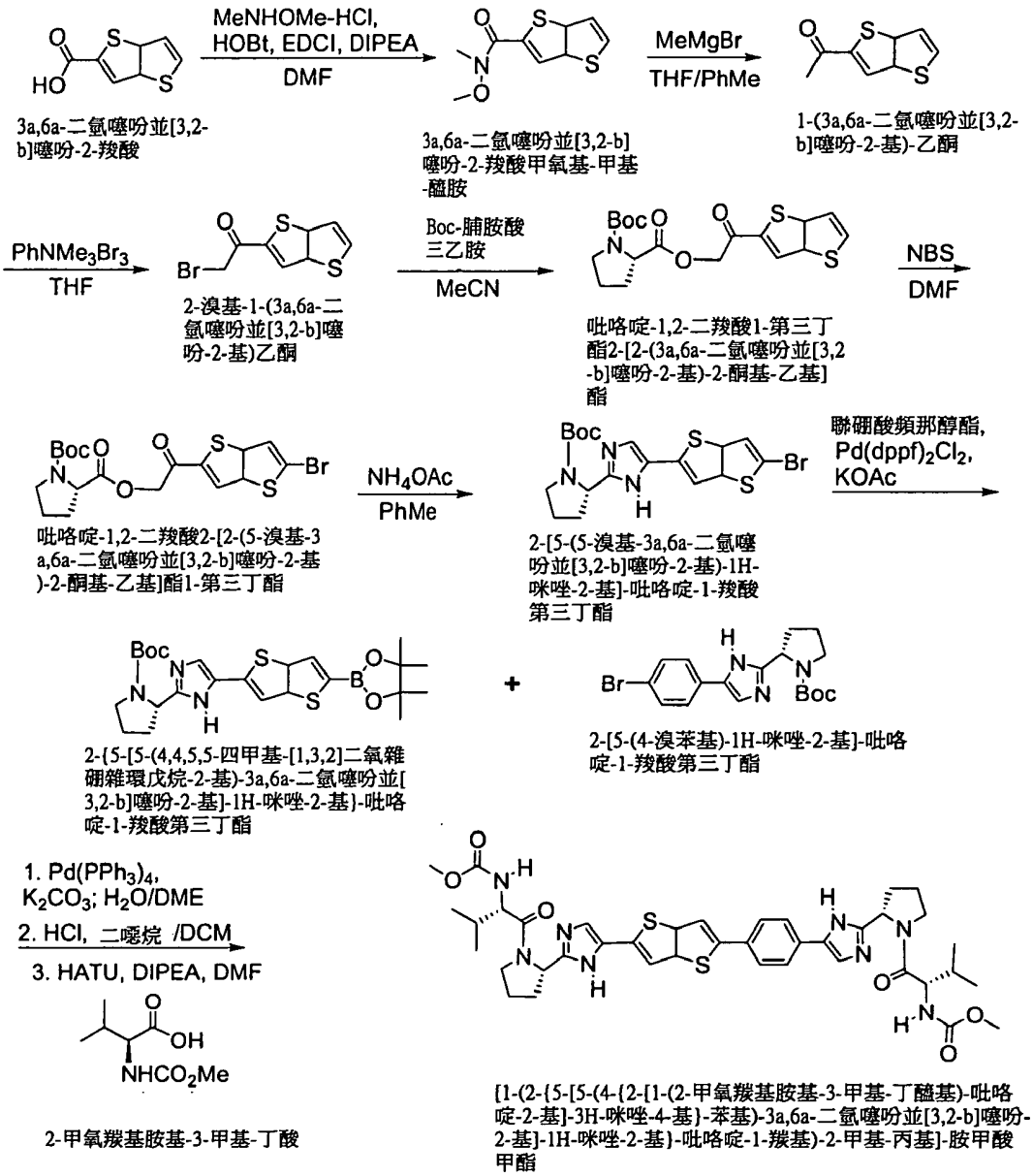
二羧酸2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(303 mg，0.615 mmol)溶於甲苯(12 mL)並且用NH_4OAc (948 mg，12.3 mmol)予以處理。將該經過攪拌的混合物回流23小時，然後，予以冷卻至室溫並且用乙酸乙酯稀釋。用飽和的含水碳酸氫鈉以及鹽水清洗有機相，然後，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(25%至50% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(130 mg，45%)。

(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯溶於DCM(4 mL)並且用HCl (4.0M，於二噁烷中，1 mL，4 mmol)予以處理。2.5小時後，將該溶液濃縮並且用2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(55 mg，0.315 mo)及HATU (120 mg，0.315 mmol)處理產生的殘留物。將固體懸浮於DMF(3 mL)並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，以逐滴的方式，添加三乙胺(0.25 mL，1.43 mmol)。30分鐘後，將該混合物溫熱至室溫。在另外1小時後，用乙酸乙酯稀釋該混合物並且用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水予以清洗。然後，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(60%至100% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(92 mg，61%)。

(1-{4-二氟甲氧基甲基-2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-

基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(42 mg，0.174 mmol)、[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(95 mg，0.191 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (20 mg，0.0174 mmol)以及K_2CO_3 (2M，於H_2O中，0.191 mL，0.383 mmol)併合於1,2-二甲氧基乙烷(2 mL)中。用發泡N_2，對該混合物進行脫氣12分鐘，然後，予以加熱至85℃，歷時4小時。在冷卻至室溫後，用乙酸乙酯稀釋該反應混合物，然後用水及鹽水予以清洗。令有機層經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由HPLC，將粗製殘留物純化，得到標題化合物(42 mg，30%)。MS (ESI) *m/z* 819 $[M+H]^+$。

實施例HE



3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-羧酸甲氧基-甲基-醯胺：將3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-羧酸(2 g，10.86 mmol)、MeNHOMe-HCl (1.06 g，10.86 mmol)，HOBt (1.47 g，10.86 mmol)及DIPEA (5.9 mL，33.67 mmol)併合於DMF(40 mL)中。將EDCI (2.72 g，14.12 mmol)添加至該已攪拌過的混合物中。5小時後，添加乙酸乙酯(100 mL)並且用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗有機物，然後令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法

(20%至45% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(1.98 g，80%)。

1-(3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)-乙酮：將3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-羧酸甲氧基-甲基-醯胺(1.955 g，8.60 mmol)溶於THF。將該攪拌過的溶液冷卻至0℃，然後，添加溴化甲基鎂(1.4M，於甲苯中，8.6 mL，12.04 mmol)。令該反應液逐漸溫熱至室溫，歷時一整夜，然後，藉由添加10% HCl，予以淬熄。用乙醚萃取水相。用鹽水清洗有機相，然後，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮，得到標題化合物(1.98 g，80%)。

2-溴基-1-(3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)乙酮：將1-(3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)-乙酮(453 mg，2.48 mmol)溶於THF(12 mL)並且添加三溴化苯基三甲基銨(453mg，2.48 mmol)。攪拌1小時後，令該懸浮液過濾通過矽藻土。用乙醚稀釋濾液，然後，用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水予以清洗，接著令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮，得到標題化合物，其在未純化的情況下，繼續下面的步驟。

吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-[2-(3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)-2-酮基-乙基]酯：用Boc-脯胺酸及乙腈(25 mL)，處理粗製的2-溴基-1-(3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)乙酮(2.48 mmol，假定由起始物完全轉化)。添加三乙胺並且於室溫下，將該溶液攪拌1小時，然後予以濃縮。藉由氧化矽層析法(14%至35% 乙酸乙酯／己烷)，

將粗製殘留物純化，得到標題化合物(595 mg，61%)。

吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(5-溴基-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯：將吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-[2-(3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)-2-酮基-乙基]酯(595 mg，1.5 mmol)溶於DMF(7.5 mL)並且用N-溴基琥珀醯亞胺(295 mg，1.65 mmol)予以處理。在室溫下，將該反應混合物攪拌4天，然後，用乙酸乙酯予以稀釋並且用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗。令有機層經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(20%至50% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(469 mg，66%)。

2-[5-(5-溴基-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：用甲苯(10 mL)及乙酸銨(1.56 g，20.24 mmol)處理吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(5-溴基-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(480 mg，1.01 mmol)。在攪拌的同時，將該反應混合物回流16小時，然後，予以冷卻至室溫。添加乙酸乙酯並且用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗有機相。令其經硫酸鎂乾燥，予以過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(25%至60% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(378 mg，82%)。

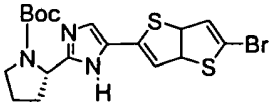
2-{5-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-[5-(5-溴基-3a,6a-二氫噻吩並

[3,2-*b*]噻吩-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(273 mg，0.598 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(0.228 mg，0.897 mmol)、$Pd(dppf)_2Cl_2$ (44 mg，0.0598 mmol)及KOAc (176 mg，1.79 mmol)併合於二噁烷中並且用發泡N_2進行脫氣12分鐘。然後，在85℃下，將該反應混合物攪拌2.5小時，予以冷卻至室溫並且用乙酸乙酯稀釋。用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗該有機混合物，然後，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。用氧化矽管柱層析法(25%至60% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(0.159 g，53%)。該產物受到等莫耳量之副產物污染，其被認爲是經保護的溴化起始物。

[1-(2-{5-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將2-{5-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(159 mg，0.317 mmol)、2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(124 mg，0.317 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (37 mg，0.0317 mmol)及K_2CO_3 (2M，於H_2O，0.32 mL，0.64 mmol)併合於1,2-二甲氧基乙烷(3 mL)並且用發泡N_2進行脫氣10分鐘。將該攪拌過的混合物溫熱至85℃，歷時3.5小時，然後予以冷卻至室溫並且用乙酸乙酯稀釋。用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗有機相，然後，令其經硫酸鎂乾燥，進行過

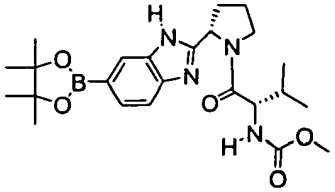
濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(先用EtOAc，後用5% MeOH／DCM)，將粗製的殘留物純化，得到鈴木偶合產物(89 mg，41%)。將該物溶於DCM(4 mL)並且用HCl(4M，於二噁烷中，1 mL，4 mmol)予以處理。攪拌73分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該反應混合物並且過濾出固體，用乙酸乙酯淋洗。將該固體乾燥，然後，令其與2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(37 mg，0.212 mmol)、HATU (81 mg，0.212 mmol)及DMF (2 mL)併合。將攪拌過的反應混合物冷卻至0℃，並且逐滴添加DIPEA (0.17 mL，0.96 mmol)。15分鐘後，將其溫熱至室溫。17小時後，用乙酸乙酯稀釋該反應混合物。用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗有機相，然後，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由HPLC，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(23 mg，22%)。MS (ESI) *m/z* 801 $[M+H]^+$。

實施例HF



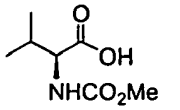
2-[5-(5-溴基-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

+

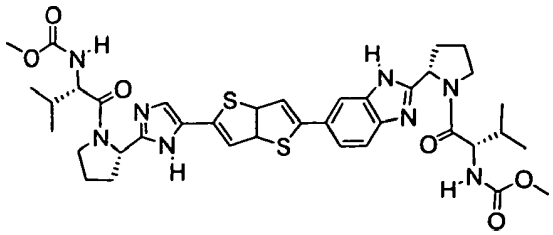


(2-甲基-1-{2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯

1. $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3; H_2O/DME
2. HCl, 二噁烷 /DCM
3. HATU, DIPEA, DMF



2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將2-[5-(5-溴基-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(100 mg，0.219 mmol)、(2-甲基-1-{2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯(117 mg，0.283 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (51 mg，0.0438 mmol)及K_2CO_3 (2M，於H_2O中，0.33 mL，0.66 mmol)併合於1,2-二甲氧基乙烷(4 mL)並且用發泡N_2進行脫氣10分鐘。將攪拌過的反應混合物溫熱至85℃，歷時3.5小時，然後，予以冷去至室溫並且用乙酸乙酯稀釋。用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗有機相，然後，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(乙酸乙酯)，將粗製的殘留物純化，得到鈴木偶合產物(71 mg，49%)。將該物溶於DCM(4 mL)並且用HCl(4M，於二噁烷中，1 mL，4 mmol)予以處理。攪拌97分鐘後，將該反應混合物濃縮。將固體乾燥，然後令其與2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(39 mg，0.225 mmol)、HATU (86 mg，0.225 mmol)及DMF (4 mL)併合。將該攪拌過的反應混合物冷卻至0℃並且逐滴添加DIPEA (0.18 mL，1.07 mmol)。30分鐘後，予以溫熱至室溫。12分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該反應混合物。用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗有機相，然後，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由

各Y^1獨立示：

含有有最多35個原子的稠合9環系統，其可爲完全芳族的或部分飽和的且含有選自C、N、O、及S的原子，且該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：H、酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各Y^2獨立示：

有最多32個原子的稠合5-8環系統，其可爲完全芳族的或部分飽和的且含有選自C、N、O、及S的原子，且該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：H、酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各J^1獨立示：稠合雙環的飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其經一或多個$-N(R^{L7})C(=O)OR^{L7}$所取代，且其任意經一或多個選自下列的基團所取代：酮基、鹵基、$-R^{L7}$、$-OR^{L7}$、$-SR^{L7}$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$、$-C(=O)R^{L7}$、$-OC(=O)R^{L7}$、$-C(O)OR^{L7}$、$-C(=O)NR^{L7}$、$-S(=O)R^{L7}$、$-S(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2R^{L7}$、$-OS(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2NR^{L7}$、烷氧基烷基、芳基烷氧羰基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基；

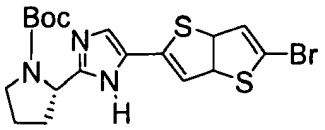
各R^{L7}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳基烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

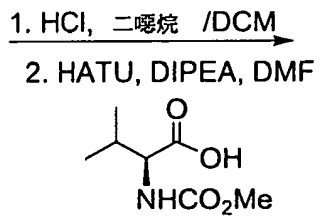
各L^0獨立示：

HPLC，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(32 mg，39%)。MS (ESI) *m/z* 775 $[M+H]^+$。

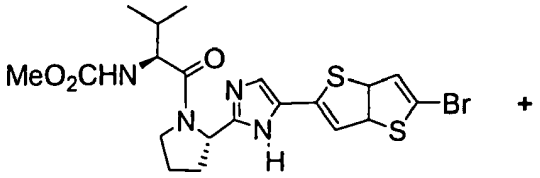
實施例HG



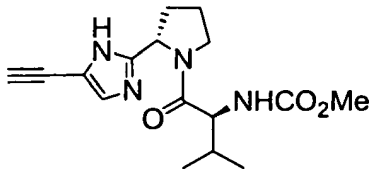
2-[5-(5-溴基-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



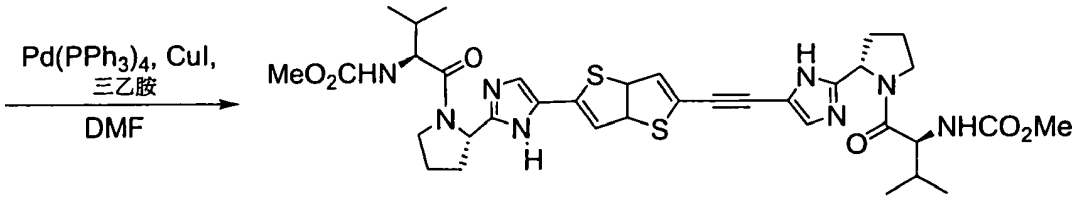
2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



(1-{2-[5-(5-溴基-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



{1-[2-(5-乙炔基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



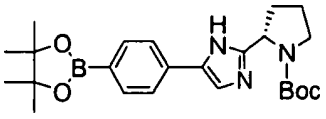
(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基乙炔基}-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(5-溴基-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將2-[5-(5-溴基-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(250 mg，0.548 mmol)溶於DCM(4 mL)並且用HCl (4M，於二噁烷中，1 mL，4 mmol)予以處理。攪拌1.5小時後，將該反應混合物濃縮。將該固體乾燥，然後令其與2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

(106 mg，0.603 mmol)、HATU (229 mg，0.603 mmol)及DMF (6 mL)併合。將該攪拌過的反應混合物冷卻至0℃並且逐滴添加DIPEA (0.48 mL，2.74 mmol)。50分鐘後，將其溫熱至室溫。12分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該反應混合物。用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗該有機相，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(252 mg，90%)。

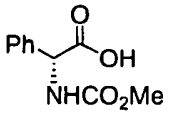
(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基乙炔基}-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將(1-{2-[5-(5-溴基-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(140 mg，0.440 mmol)、{1-[2-(5-乙炔基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(130 mg，0.254 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (29 mg，0.0254 mmol)、CuI (10 mg，0.0508 mmol)以及三乙胺(0.354 mmol，2.54 mmol)併合於DMF(2.5 mL)並且用N_2進行脫氣17分鐘。將該反應液加熱至85℃，歷時4小時，然後予以冷卻至室溫，用乙酸乙酯予以稀釋並且用飽和的含水碳酸氫鈉(2x)及鹽水清洗。令有機層經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由HPLC，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(34 mg，18%)。MS (ESI) *m/z* 749 $[M+H]^+$。

實施例HH

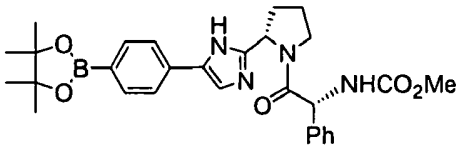


2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

1. HCl, 二噁烷 /DCM
2. HATU, K_3PO_4, DCM

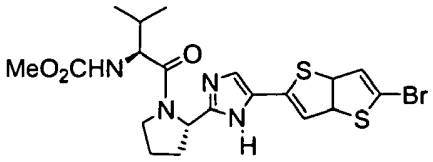


甲氧羰基胺基-苯基-乙酸



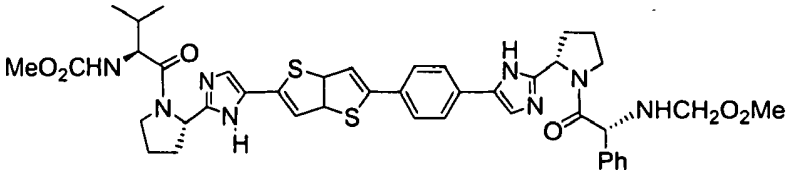
[2-酮基-1-苯基-2-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-基)-乙基]-胺甲酸甲酯

+



(1-{2-[5-(5-溴基-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

Pd(PPh$_3$)$_4$,
K_2CO_3; H_2O/DME



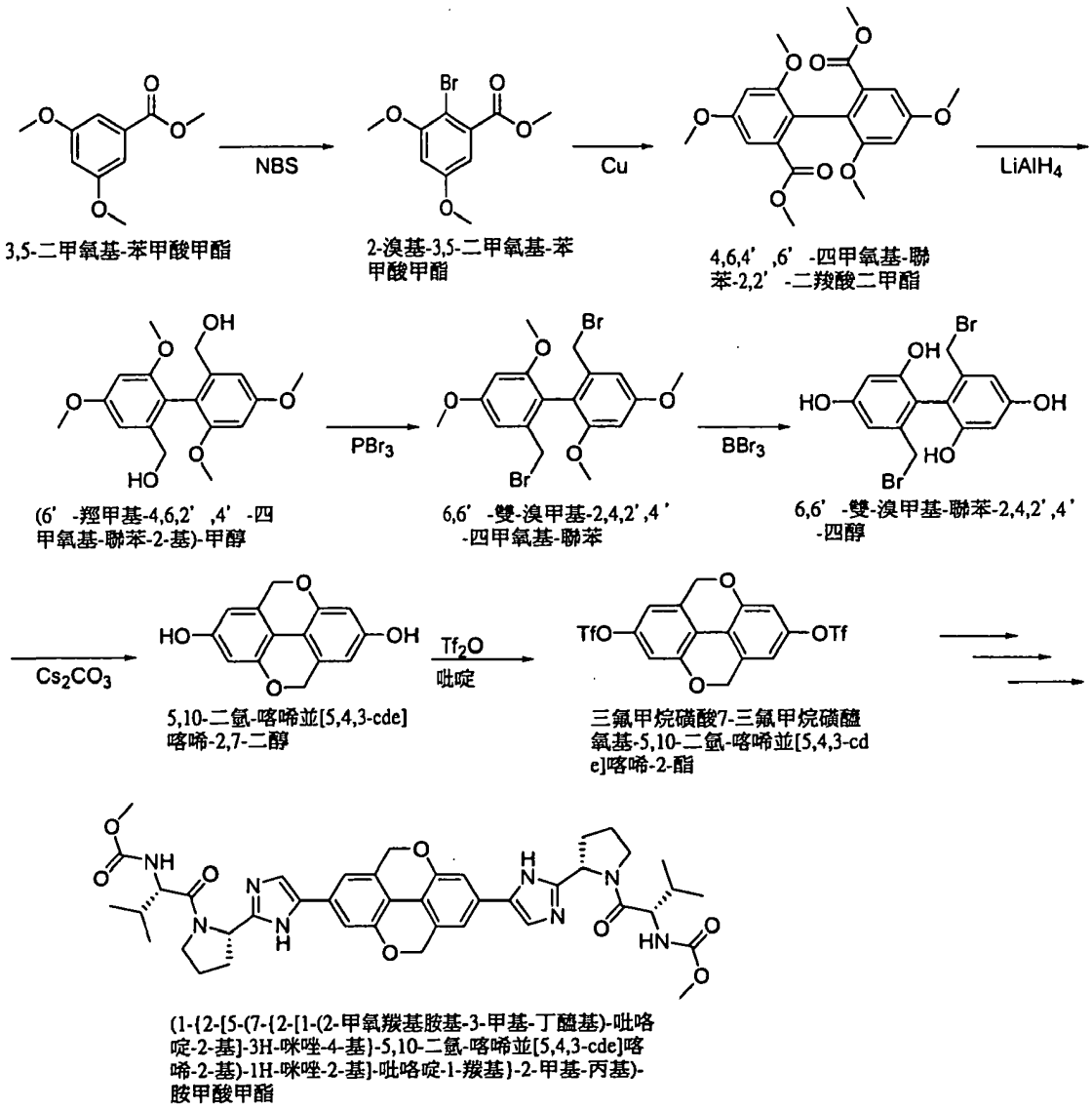
{2-甲基-1-[2-(5-{5-[4-(2-{1-[2-(甲基過氧基甲基-胺基)-2-苯基-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3H-咪唑-4-基)-苯基]-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

[2-酮基-1-苯基-2-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-基)-乙基]-胺甲酸甲酯：將2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(530 mg，1.21 mmol)溶於DCM(4 mL)並且用HCl(4M，於二噁烷中，1 mL，4 mmol)予以處理。於室溫下，將該反應混合物攪拌19小時，然後，過濾出固體並且用DCM予以淋洗。在徹底乾燥後(461 mg，92%)，將該固體的一部分(200 mg，0.485 mmol)與甲氧羰基胺基-苯基-乙酸(122 mg，0.582 mmol)及HATU (221 mg, 0.582 mmol)併合，懸浮於DCM(5 mL)中，並且添加K_3PO_4 (309 mg，1.455 mmol)。攪拌24小時後，用乙酸乙酯稀釋該反應混合

物並且用1M氫氧化鋰及鹽水予以清洗。令有機層經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(75%至100% 乙酸乙酯)，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(204 mg，79%)。

{2-甲基-1-[2-(5-{5-[4-(2-{1-[2-(甲基過氧基甲基-胺基)-2-苯基-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3*H*-咪唑-4-基)-苯基]-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將[2-酮基-1-苯基-2-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-基)-乙基]-胺甲酸甲酯(204 mg，0.385 mmol)、(1-{2-[5-(5-溴基-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-*b*]噻吩-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(137 mg，0.268 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (31 mg，0.0268 mmol)及K_2CO_3 (2M，於H_2O中，0.4 mL，0.8 mmol)併合於1,2-二甲氧基乙烷(2.7 mL)。通入N_2進行脫氣10分鐘後，將該反應混合物加熱至85℃，歷時19小時。在該期間之後，將其冷卻並且用甲醇稀釋。令該懸浮液過濾通過硫醇SPE過濾器，去除鈀，然後，進行濃縮。藉由HPLC，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物(103 mg，46%)。MS (ESI) *m/z* 835 $[M+H]^+$。

實施例HI



3,5-二甲氧基-苯甲酸甲酯

2-溴基-3,5-二甲氧基-苯甲酸甲酯

4,6,4',6'-四甲氧基-聯苯-2,2'-二羧酸二甲酯

(6'-羥甲基-4,6,2',4'-四甲氧基-聯苯-2-基)-甲醇

6,6'-雙-溴甲基-2,4,2',4'-四甲氧基-聯苯

6,6'-雙-溴甲基-聯苯-2,4,2',4'-四醇

5,10-二氫-喀唏並[5,4,3-cde]喀唏-2,7-二醇

三氟甲烷磺酸7-三氟甲烷磺醯氧基-5,10-二氫-喀唏並[5,4,3-cde]喀唏-2-酯

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-5,10-二氫-喀唏並[5,4,3-cde]喀唏-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-溴基-3,5-二甲氧基-苯甲酸甲酯：將3,5-二甲氧基-苯甲酸甲酯(4.0 g)溶於乙腈(28 mL)，並且於0℃下，添加NBS(4.4 g)。於室溫下攪拌3小時後，添加飽和的硫酸鈉(15 mL)。於真空中，將該混合物蒸發並且用乙醚(1x，500 mL)予以萃取。去除溶劑後，對該粗製物進行矽膠層析(使用10至40%乙酸乙酯及己烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑去除，得到呈澄清油狀物的2-溴基-3,5-二甲氧基-苯甲酸甲酯(5.2 g，93 %)。

4,6,4',6'-四甲氧基-聯苯-2,2'-二羧酸二甲酯：將2-溴

基-3,5-二甲氧基-苯甲酸甲酯(5.2 g)溶於DMF(16 mL)，並且添加銅粉(2.4 g)。於150℃下攪拌3天後，將該混合物過濾並且於真空中進行蒸發。對該粗製物進行矽膠層析(使用30至60%乙酸乙酯及己烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑去除，得到呈澄清油狀物的4,6,4',6'-四甲氧基-聯苯-2,2'-二羧酸二甲酯(2.5 g，68 %)。

(6'-羥甲基-4,6,2',4'-四甲氧基-聯苯-2-基)-甲醇：將4,6,4',6'-四甲氧基-聯苯-2,2'-二羧酸二甲酯(2.5 g)溶於THF(96 mL)，並且添加1M $LiAlH_4$(於 THF中，9.6 mL)。於室溫下攪拌一整夜後，用水淬熄該混合物並且添加2N HCl(24 mL)。於真空中，將該混合物蒸發並且令其分溶於DCM(300 mL)及水(200 mL)。令有機層經硫酸鈉乾燥，並且令其自DCM結晶析出，得到呈淡藍白色三斜晶系晶體的(6'-羥甲基-4,6,2',4'-四甲氧基-聯苯-2-基)-甲醇(1.7 g，77 %)。

6,6'-雙-溴甲基-2,4,2',4'-四甲氧基-聯苯：將(6'-羥甲基-4,6,2',4'-四甲氧基-聯苯-2-基)-甲醇(779 mg)溶於DCM(5.8 mL)並且於0℃下，緩慢添加PBr_3 (527 μl)。於0℃下攪拌30分鐘後，並且於室溫下攪拌1小時，添加水(40 mL)。用乙醚(1x，50 mL)萃取該混合物。在去除溶劑後，對該粗製物進行矽膠層析(使用10至40%乙酸乙酯及己烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併，並且於減壓下，將溶劑去除，得到呈濃稠油狀物的6,6'-雙-溴甲基-2,4,2',4'-四

甲氧基-聯苯(700 mg，65 %)。

6,6'-雙-溴甲基-聯苯-2,4,2',4'-四醇：將6,6'-雙-溴甲基-2,4,2',4'-四甲氧基-聯苯(685 mg)溶於DCM(3.0 mL)，並且緩慢添加1M BBr_3(於DCM中，16.4 mL)。攪拌2天後，將該混合物倒在冰上並且予以濃縮。該粗製物在未進一步純化的情況下，用於下一個步驟。

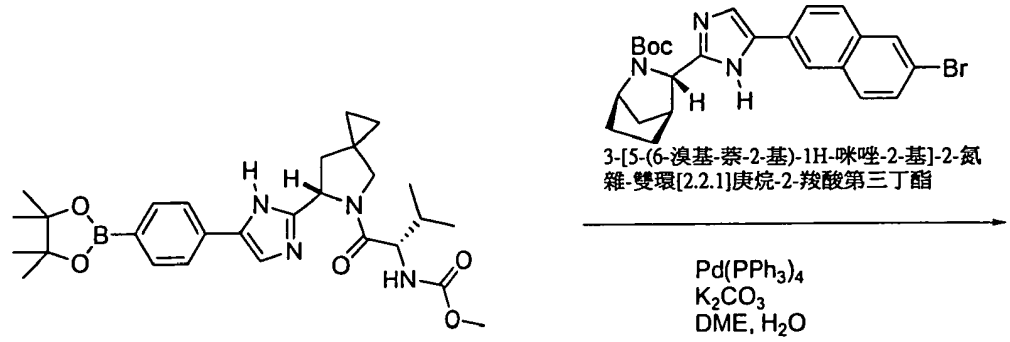
5,10-二氫-喀唏並[5,4,3-*cde*]喀唏-2,7-二醇：將6,6'-雙-溴甲基-聯苯-2,4,2',4'-四醇溶於DMF(30 mL)，並且添加Cs_2CO_3 (1.9 g)。於室溫下攪拌1小時後，令該混合物分溶於1N HCl(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)中，並且用乙酸乙酯(3X，100 mL)予以萃取。去除溶劑後，對該粗製物進行矽膠層析(使用10至15%甲醇及DCM之洗提劑)。將含有產物的級份合併，並且於減壓下，將溶劑去除，得到呈白色固體的5,10-二氫-喀唏並[5,4,3-*cde*]喀唏-2,7-二醇(301 mg，84 %)。

三氟甲烷磺酸7-三氟甲烷磺醯氧基-5,10-二氫-喀唏並[5,4,3-*cde*]喀唏-2-酯：將5,10-二氫-喀唏並[5,4,3-*cde*]喀唏-2,7-二醇(290 mg)溶於DCM(12 mL)，並且添加Tf_2O (1.2 mL)及吡啶(969 μl)。於室溫下攪拌一整夜後，令該混合物分溶於2 N HCl (50 mL)及DCM (50 mL)，並且用2N HCl(2 x 50 mL)及飽和的碳酸氫鈉(1 x 50 mL)清洗。將溶劑去除後，對產生的油狀物進行矽膠層析(使用0至30%乙酸乙酯及己烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併，並且於減壓下，將溶劑去除，得到呈灰白色固體的三氟甲烷磺

酸7-三氟甲烷磺醯氧基-5,10-二氫-喀唏並[5,4,3-*cde*]喀唏-2-酯(472 mg，78%)。

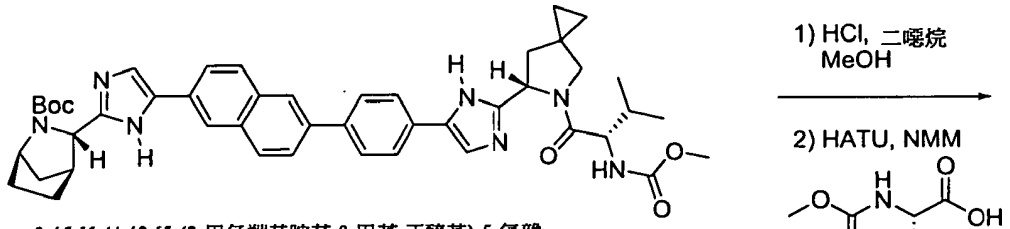
(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-5,10-二氫-喀唏並[5,4,3-*cde*]喀唏-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備(1-{2-[5-(2-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-6*H*-二苯並[c,h]喀唏-8-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的方法，用三氟甲烷磺酸7-三氟甲烷磺醯氧基-5,10-二氫-喀唏並[5,4,3-*cde*]喀唏-2-酯取代三氟甲烷磺酸2-三氟甲烷磺醯氧基-6*H*-二苯並[c,h]喀唏-8-酯，而製備得的。

實施例HJ

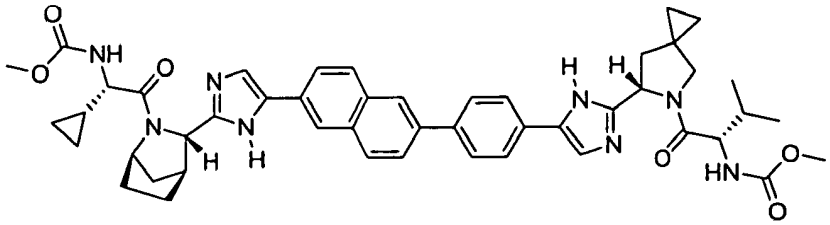


3-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

[2-甲基-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-基-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯



3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

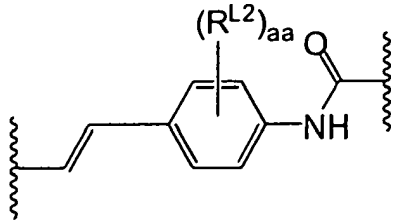


[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-環丙基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：將K_2CO_3（含水，2M，3.6 mL，7.2 mmol，4當量）及$Pd(PPh_3)_4$（0.11 g，0.09 mmol，0.05當量），添加至[2-甲基-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-基-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(0.95 g，1.82 mmol)及3-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第

三丁酯(0.96 g，1.82 mmol，1當量)於DME(20 mL)所形成的溶液中。用氬氣，對該漿狀物進行脫氣5分鐘，並且予以加熱至80℃，歷時12小時。用乙酸乙酯稀釋所產生的反應混合物並且用水予以清洗。用乙酸乙酯反萃取水層並且令合併的有將層經硫酸鎂乾燥，並且進行濃縮。藉由管柱層析法(氧化矽，50→100%乙酸乙酯(於己烷中))，將該粗製的油狀物純化，得到呈黃色粉末的3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(0.53 g，37%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{53}N_7O_5$，計算值：783.4 (M^+)；實測值：784.3 ($M+H^+$)。

[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-環丙基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將HCl(於二噁烷中，4M，0.6 mL)添加至3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(0.05 g，0.06 mmol)於甲醇(0.1 mL)所形成的漿狀物中。於室溫下，將產生的溶液攪拌1小時，並且予以濃縮至乾。然後添加環丙基-甲氧羰基胺基-乙酸(0.02 g，0.09 mmol，1.5當量)及二氯甲烷(0.6 mL)，接著添加HATU (0.03 g，0.08 mmol，1.25當量)及NMM (0.05 mL，0.45 mmol，5當量)。

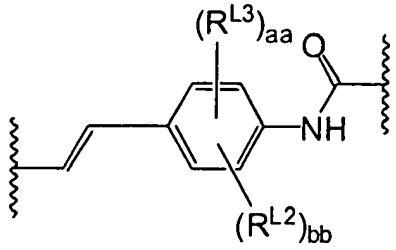


其中：

各R^{L2}獨立選自：氫、烯基、烷氧基、烷基、鹵基、及鹵烷基；且

各aa獨立示1、2、3、或4；

各L^1獨立示：



其中：

各R^{L2}獨立選自：氫、烯基、烷氧基、烷基、鹵基、及鹵烷基；

各R^{L3}獨立選自：氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

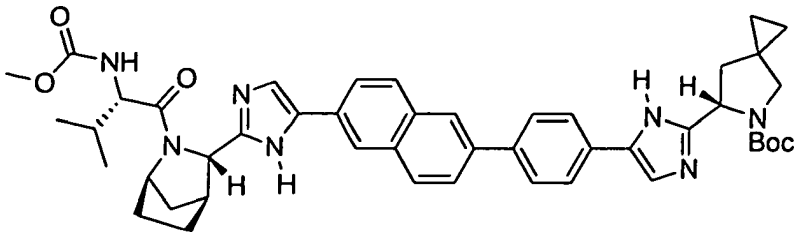
各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；

各bb示0、1、2、3、或4；各aa示1、2、3、或4；且bb及aa的總和爲1、2、3、或4；

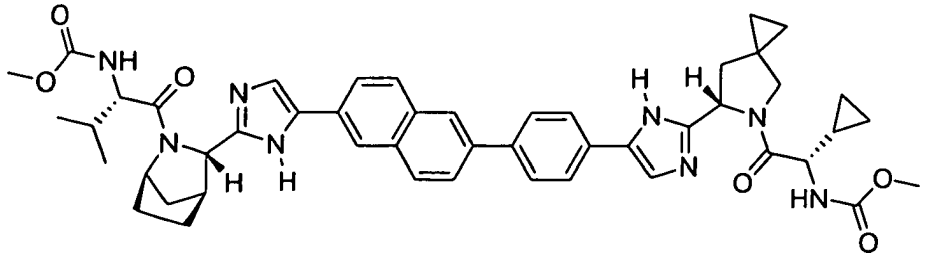
各L^2獨立示：

於室溫下，將產生的溶液攪拌18小時。HPLC 將反應混合物濃縮、藉由製備HPLC(Gemini，15→40% 乙腈／H_2O(0.1%甲酸))予以純化，並且進行冷凍乾燥，得到呈白色粉末的[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-環丙基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.03 g，49%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{48}H_{54}N_8O_6$，計算值：838.4 (M^+)；實測值：839.9 ($M+H^+$)。^{1}H-NMR：400 MHz, ($CDCl_3$) δ：(旋轉異構物的混合物) 8.22 (s, 2H), 7.81-7.96 (m, 10H), 7.63 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 5.18 (t, 1H), 4.56 (d, 1H), 3.96 (t, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.51 (s, 6H), 3.12 (t, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.93-2.29 (m, 6H), 1.58-1.77 (m, 5H), 0.85 (d, 3H), 0.80 (d, 3H), 0.58 (m, 4H), 0.34 (m, 1H), 0.26 (m, 1H), 0.03 (m, 1H), -0.12 (m, 1H)。

實施例HK



6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯

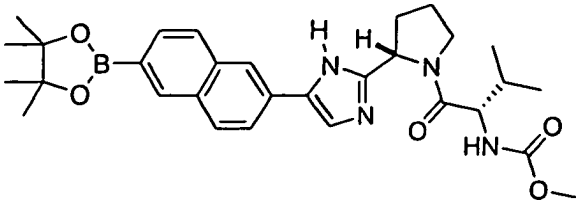


[1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-環丙基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

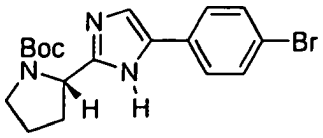
[1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-環丙基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：此化合物係根據用於[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-環丙基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯的程序，使用6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯(0.05 g，0.06 mmol)，進行製備，得到呈白色粉末的[1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-環丙基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-

丙基]-胺甲酸甲酯(0.02 g，46%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{48}H_{54}N_8O_6$，計算值：838.4 (M^+)；實測值：839.9 ($M+H^+$)。^{1}H-NMR：400 MHz, ($CDCl_3$) δ：(旋轉異構物的混合物) 8.18 (s, 2H), 7.80-7.91 (m, 10H), 7.58 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.51 (s, 6H), 3.28 (m, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.94-2.04 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 5H), 1.42-1.49 (m, 4H), 0.97 (d, 3H), 0.87 (d, 3H), 0.52-0.68 (m, 4H), 0.33 (m, 1H), 0.23 (m, 1H), 0.03 (m, 1H), -0.12 (m, 1H)。

實施例HL

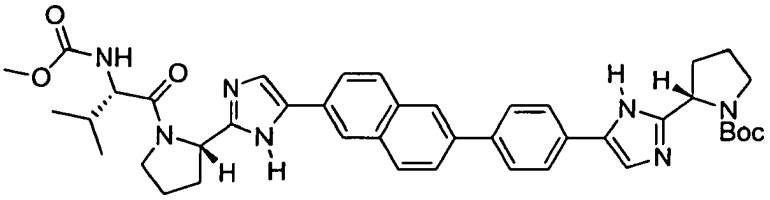


[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯



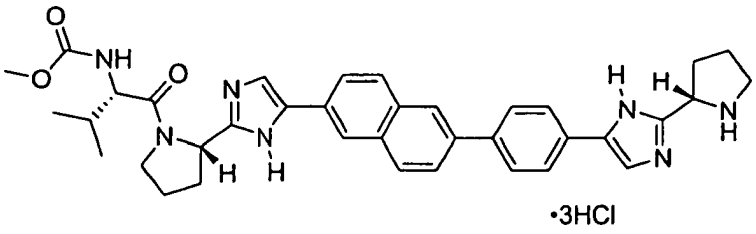
2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

Pd_2dba_3, Xantphos



2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

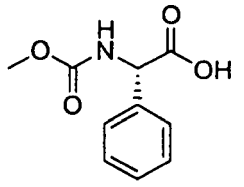
HCl, 二噁烷
MeOH



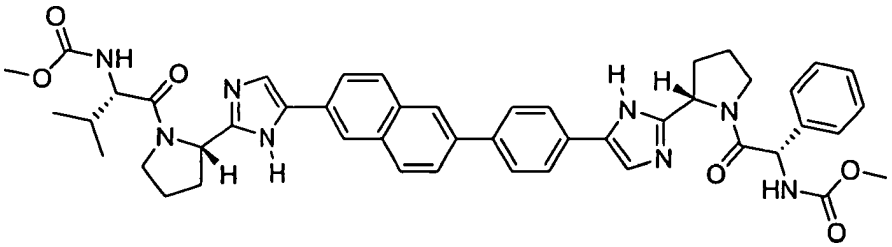
•3HCl

{2-甲基-1-[2-(5-{6-[4-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯

HATU, K_3PO_4



甲氧羰基胺基-苯基-乙酸



[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將K_3PO_4（含水，2M，3.9 mL，7.8 mmol，3當量）、Pd_2dba_3（0.12 g，0.13 mmol，0.05當

量）、以及4,5-雙（二苯基膦基）-9,9-二甲基二苯並哌喃（Xantphos，0.15 g，0.26 mmol，0.1當量），添加至2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.00 g，2.5 mmol)及[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(1.97 g，3.6 mmol，1.5當量)於DME(12.5 mL)所形成的溶液中。用氬氣，對該漿狀物進行脫氣5分鐘，並且予以加熱至80℃，歷時18小時。用乙酸乙酯／甲醇(10：1)稀釋產生的反應混合物並且令其過濾通過矽藻土。用水及鹽水清洗該溶液。用乙酸乙酯反萃取水層並且令合併的有機層經硫酸鎂乾燥並且進行濃縮。藉由管柱層析法(SiO_2，50→100% 乙酸乙酯(於己烷中))，將粗製的油狀物純化，得到呈黃色粉末的2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.93 g，49%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{42}H_{49}N_7O_5$，計算值：731.4 (M^+)；實測值：732.9 ($M+H^+$)。

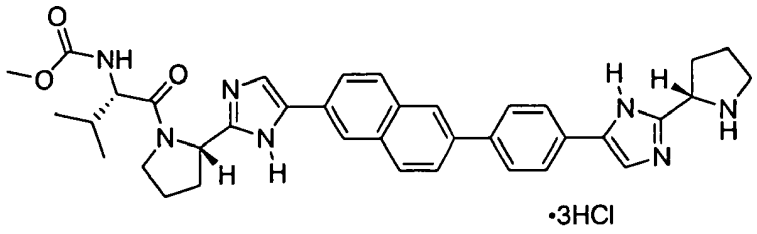
{2-甲基-1-[2-(5-{6-[4-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯：將HCl(於二噁烷中，4M，0.7 mL)添加至2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.1 g，0.14 mmol)於甲醇(0.15 mL)所形成的漿狀物中。於室溫下，將產生的溶液攪拌1小時並且用

乙醚予以稀釋。過濾出產生的沉澱物並且予以乾燥，得到呈白色粉末的{2-甲基-1-[2-(5-{6-[4-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯(0.09 g，87%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{37}H_{41}N_7O_3$，計算值：631.3 (M^+)；實測值：632.7 ($M+H^+$)。

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將HATU (0.03 g，0.08 mmol，1.25當量)及K_3PO_4 (0.05 g，0.22 mmol，3當量)添加至{2-甲基-1-[2-(5-{6-[4-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯(0.045 g，0.06 mmol)及(*S*)-甲氧羰基胺基-苯基-乙酸(0.02 g，0.09 mmol，1.5當量)於二氯甲烷(0.6 mL)所形成的漿狀物中。於室溫下，將該反應混合物攪拌18小時，並且用二氯甲烷予以稀釋。對該鹽類進行過濾並且將濾液濃縮。藉由製備HPLC(Gemini，15→40% 乙腈／H_2O (0.1%甲酸))，將粗製的油狀物純化，並且進行冷凍乾燥，得到呈白色粉末的[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.03 g，65%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{50}N_8O_6$，計算值：822.4 (M^+)；實測值：823.5 ($M+H^+$)。^{1}H-NMR：400 MHz, ($CDCl_3$) δ：(旋轉異構物的

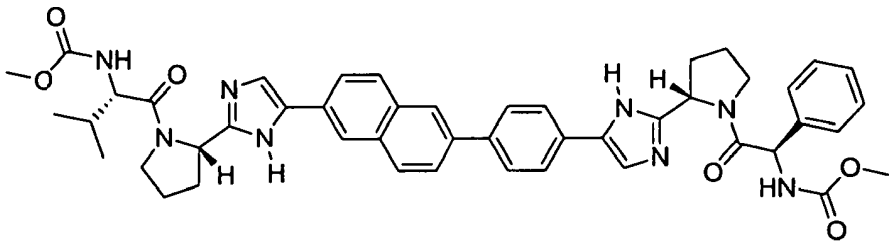
混合物）7.64-8.03 (m, 9H), 7.20-7.40 (m, 6H), 7.17 (s, 2H), 6.14 (m, 1H), 5.53 (dd, 2H), 5.25-5.33 (m, 2H), 4.33 (t, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.86-2.96 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.94-2.23 (m, 6H), 0.87-0.90 (m, 6H)。

實施例HM



{2-甲基-1-[2-(5-{6-[4-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯

甲氧羰基胺基-苯基-乙酸

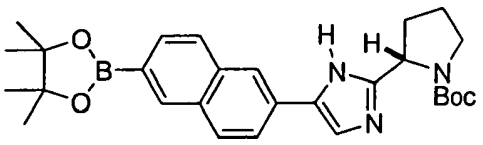


[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

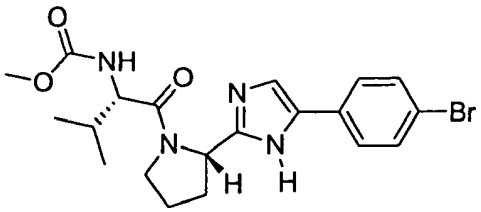
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2R)-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：此化合物係按照用於[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯的程序，使用(*R*)-甲氧羰基胺基-苯基-乙酸(0.02 g，0.09 mmol，1.5當量)進行製備，而得到呈白色粉末的

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2R)-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.03 g，65%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{50}N_8O_6$，計算值：822.4 (M^+)；實測值：823.8 ($M+H^+$)。^{1}H-NMR: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: (旋轉異構物的混合物) 7.62-8.02 (m, 9H), 7.36-7.43 (m, 6H), 7.22 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.29-5.53 (m, 4H), 4.35 (t, 1H), 3.73-3.87 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.22 (q, 2H), 2.82-2.96 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.90-2.11 (m, 4H), 0.87-0.93 (m, 6H)。

實施例HN

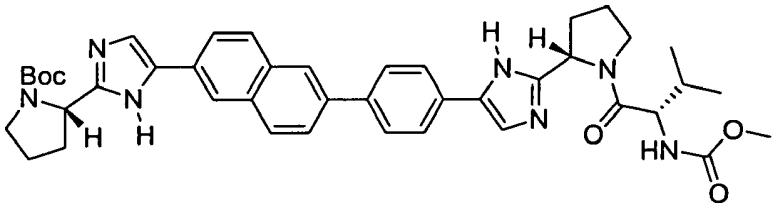


2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



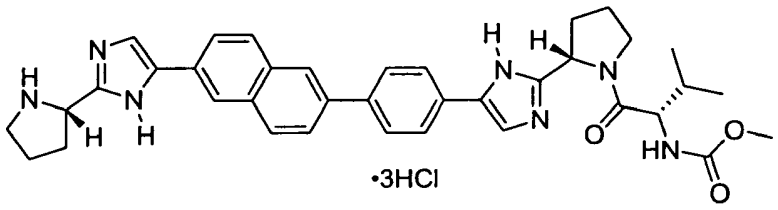
(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

Pd_2dba_3, Xantphos



2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

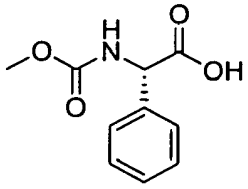
HCl, 二噁烷
MeOH

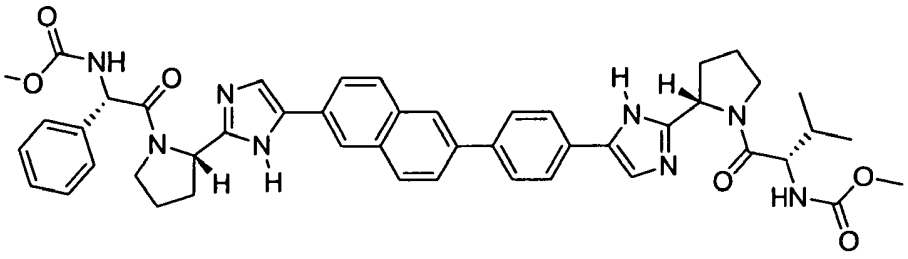


•3HCl

{2-甲基-1-[2-(5-{4-[6-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-萘-2-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯

HATU, K_3PO_4



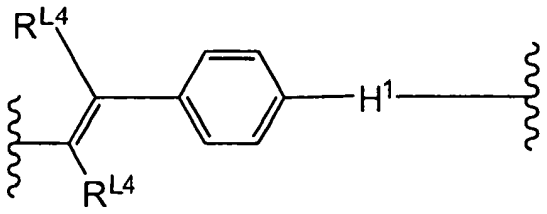


[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2S)-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：此化合物係按照用於[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-甲氧羰基胺

基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯的程序，使用(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(1.0 g，2.2 mmol)及2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.6 g，3.4 mmol，1.5當量)，進行製備，得到呈白粉末的[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2S)-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.03 g，54%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{50}N_8O_6$，計算值：822.4 (M^+)；實測值：823.9 ($M+H^+$)。^{1}H-NMR：400 MHz, ($CDCl_3$) δ：(旋轉異構物的混合物) 7.52-7.93 (m, 9H), 7.27-7.42 (m, 6H), 7.16 (s, 2H), 6.08 (m, 1H), 5.48-5.56 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.04-2.23 (m, 6H), 0.86-0.97 (m, 6H)。

實施例HO



其中：

L^2內所出現的苯基環任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

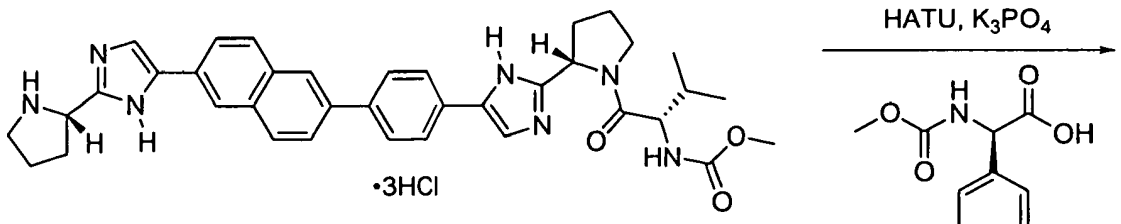
各R^{L4}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；

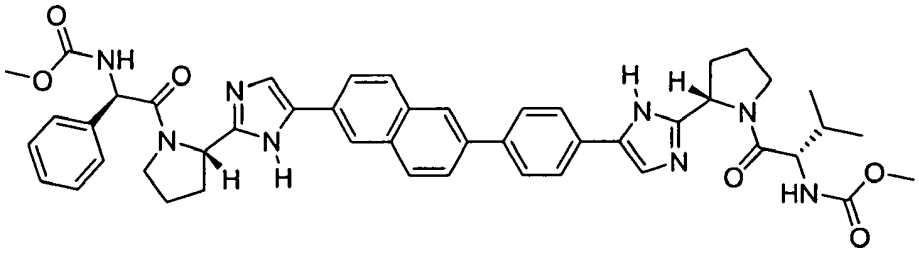
R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳基烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；且

各H^1示5員飽和、部分不飽和、或芳族的環，其包含一或多個雜原子；

各L^3獨立示稠合雙環之飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、



{2-甲基-1-[2-(5-{4-[6-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-萘-2-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯

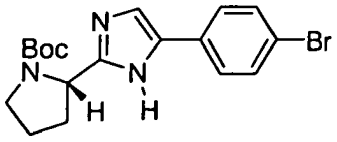


[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

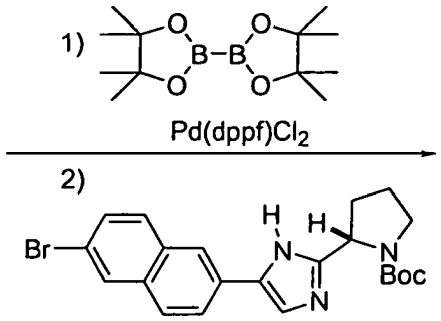
[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2R)-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：此化合物係按照用於[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯的程序，使用(*R*)-甲氧羰基胺基-苯基-乙酸(0.02 g，0.09 mmol，1.5當量)進行製備，得到呈白色粉末的[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.03 g，58%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{50}N_8O_6$，計算值：822.4 (M^+)；實測值：823.8 ($M+H^+$)。^{1}H-NMR：400 MHz, ($CDCl_3$) δ：(旋轉異構物的混合物) 7.62-7.87 (m, 9H), 7.29-7.43 (m, 6H), 7.18 (s, 2H), 6.09 (m, 1H), 5.46 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.27 (s,

1H), 4.33 (t, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.92-2.23 (m, 6H), 0.86-0.97 (m, 6H)。

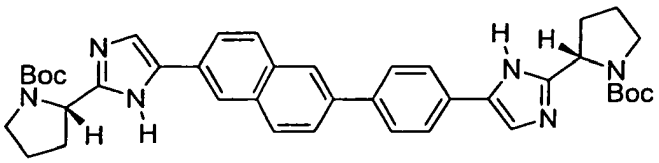
實施例HP



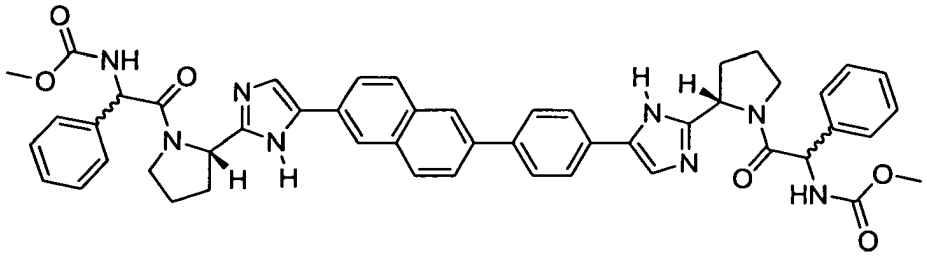
2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-[5-(6-{4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



[2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-苯基-乙基]-胺甲酸甲酯

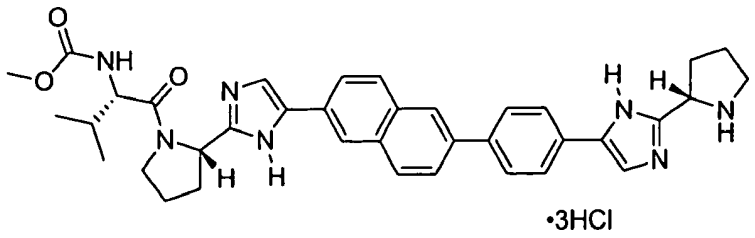
2-[5-(6-{4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將乙酸鉀(0.30 g，3.0 mmol，3當量)以及

$Pd(dppf)Cl_2$ (0.04 g，0.05 mmol，0.05當量)，添加至2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.39 g，1.0 mmol)及聯硼酸頻那醇酯(0.31 g，1.2 mmol，1.2當量)於二噁烷(5 mL)所形成的溶液中。用氬氣，對該漿狀物進行脫氣5分鐘，並且予以加熱至85℃，歷時2.5小時。將產生的溶液冷卻至室溫並且添加2-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.45 g，1.0 mmol，1當量)以及K_3PO_4 (含水，2M，1.75 mL，3.5 mmol，3.5當量)。將該反應混合物加熱至85℃，歷時6小時。令該漿狀物過濾通過矽藻土，並且予以濃縮。藉由管柱層析法(SiO_2，50→100%乙酸乙酯／己烷(2%甲醇))及製備HPLC (Gemini，15→40% 乙腈／H_2O (0.1% 甲酸))，將該粗製產物純化，得到呈白色粉末的2-[5-(6-{4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.07 g，10%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{40}H_{46}N_6O_4$，計算值：674.4 (M^+)；實測值：675.6 ($M+H^+$)。

[2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-苯基-乙基]-胺甲酸甲酯：將HCl(於二噁烷中，4M，1.5 mL)添加至2-[5-(6-{4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.07 g，0.09 mmol)於甲醇(0.1 mL)所形成的漿狀物中。於室溫下，將

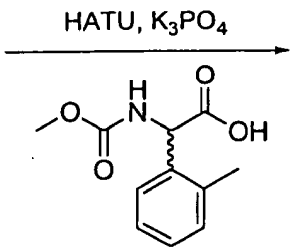
產生的溶液攪拌2小時，並且用氫氧化鈉(2N)予以鹼化。用二氯甲烷萃取粗製的產物。將有機萃出物合併，令其經硫酸鈉乾燥並且進行濃縮。然後，添加(*R*)-甲氧羰基胺基-苯基-乙酸(0.08 g，0.4 mmol，4.4當量)及DMF (1.0 mL)，接著添加DEPBT (0.12 g，0.4 mmol，4當量)及碳酸氫鈉(0.04 g，0.43 mmol，4當量)。於室溫下，將產生的漿狀物攪拌7天。藉由製備HPLC (Gemini，15→40% 乙腈／H_2O (0.1% 甲酸))，將反應混合物純化，並且進行冷凍乾燥，得到呈白色粉末的[2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-苯基-乙基]-胺甲酸甲酯(0.04 g，49%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{50}H_{48}N_8O_6$，計算值：856.4 (M^+)；實測值：858.1 ($M+H^+$)。^{1}H-NMR：400 MHz, ($CDCl_3$) δ：(旋轉異構物的混合物) 10.32-10.45 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72-7.98 (m, 8H), 7.19-7.50 (m, 12H), 6.07 (m, 2H), 5.28-5.55 (m, 4H), 3.73 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.92 (m, 2H)。

實施例HQ

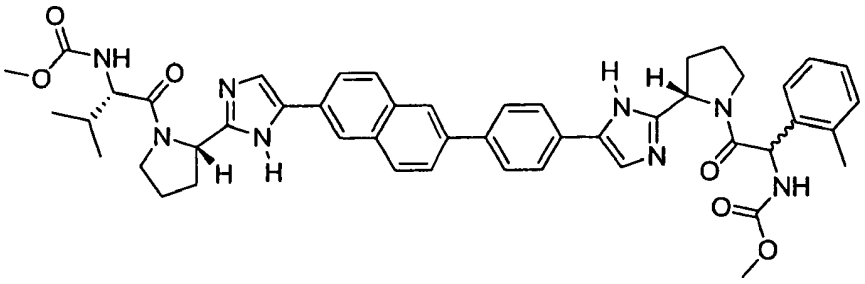


•3HCl

{2-甲基-1-[2-(5-{6-[4-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯



甲氧羰基胺基-鄰甲苯基-乙酸

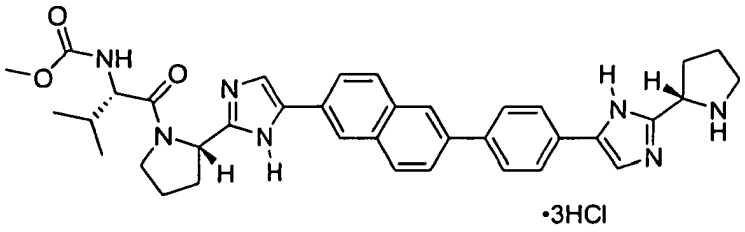


[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-鄰甲苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-鄰甲苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：此化合物係按照用於[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯的程序，使用甲氧羰基胺基-鄰甲苯基-乙酸(0.03 g，0.12 mmol，1.75當量)進行製備，而得到呈白色粉末的[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-鄰甲苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.03 g，50%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{48}H_{52}N_8O_6$，計算值：836.4 (M^+)；實測值：837.4 ($M+H^+$)。^{1}H-NMR：400 MHz, ($CDCl_3$) δ：(鏡像異構物的混合物) 7.61-8.00 (m, 16H), 7.18-7.41 (m,

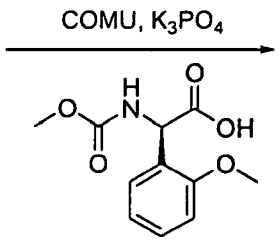
12H), 7.10 (s, 2H), 5.28-5.63 (m, 10H), 4.36 (t, 2H), 3.72-3.86 (m, 4H), 3.68 (s, 6H), 3.66 (s, 6H), 2.79-3.07 (m, 8H), 2.50 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 1.86-2.28 (m, 8H), 0.88-0.94 (m, 12H)。

實施例HR

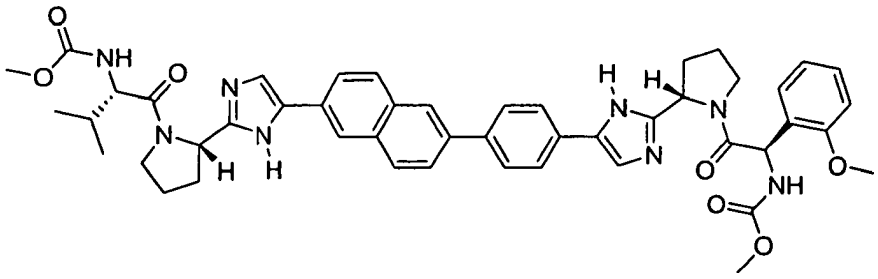


•3HCl

{2-甲基-1-[2-(5-{6-[4-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯



甲氧羰基胺基-(2-甲氧基-苯基)-乙酸



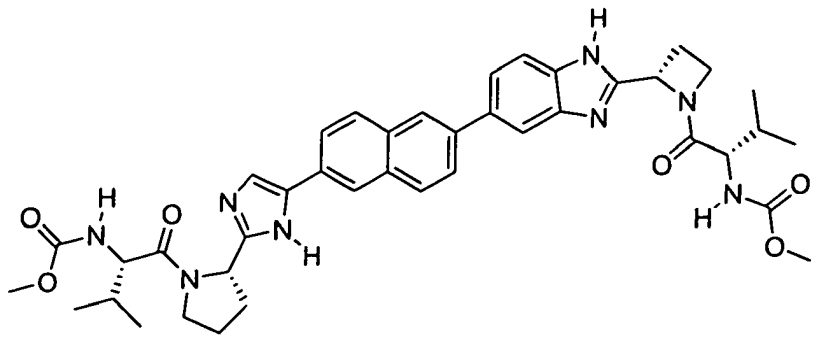
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-(2-甲氧基-苯基)-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-甲氧羰基胺基-2-(2-甲氧基-苯基)-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3*H*-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將K_3PO_4 (0.03 g，0.15 mmol，3當量)添加至{2-甲基-1-[2-(5-{6-[4-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯(0.04 g，0.05 mmol)及(*S*)-甲氧羰基胺基-(2-甲氧基-苯基)-乙酸(0.02 g，0.08 mmol，1.5當量)於二氯甲烷(0.5 mL)所形成的溶液中。將該漿狀物冷卻至0℃並且添加COMU

(0.03 g，0.06 mmol，1.25當量)，於0℃下，將該反應液攪拌1小時。用二氯甲烷稀釋該漿狀物並且進行過濾。將濾液濃縮，藉由製備HPLC (Gemini，15→40%乙腈／H_2O (0.1%甲酸))，將粗製的產物純化，並且進行冷凍乾燥，得到呈白色粉末的{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-甲氧羰基胺基-2-(2-甲氧基-苯基)-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3*H*-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(0.02 g，50%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{48}H_{52}N_8O_7$，計算值：852.4 (M^+)；實測值：853.6 ($M+H^+$)。^{1}H-NMR：400 MHz，(丙酮-d_6) δ：(旋轉異構物的混合物) 10.96-11.01 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73-7.89 (m, 7H), 7.35-7.48 (m, 4H), 7.33 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.91 (d, 1H), 5.21-5.26 (m, 3H), 4.29 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78-3.93 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.30 (q, 2H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 1.90-2.21 (m, 6H), 0.85-0.93 (m, 6H)。

實施例HS

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-氮雜環丁烷-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



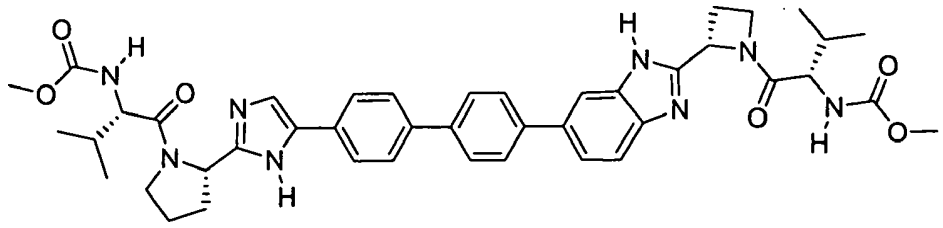
(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-氮雜環丁烷-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-氮雜環丁烷-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯係按照方法YYY，用氮雜環丁烷-1,2-二羧酸1-第三丁酯取代吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯，而製備得。$C_{41}H_{48}N_8O_6$，計算值：748.4；實測值：$[M+1]^+$ 749.4；滯留時間=1.59分鐘。^1H (DMSO-d6)：δ=8.31 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 8.16 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.42 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.49 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.15 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.12 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.78 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.41 (m,1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 0.83 (m, 6H)。

實施例HT

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-氮雜環丁烷-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-

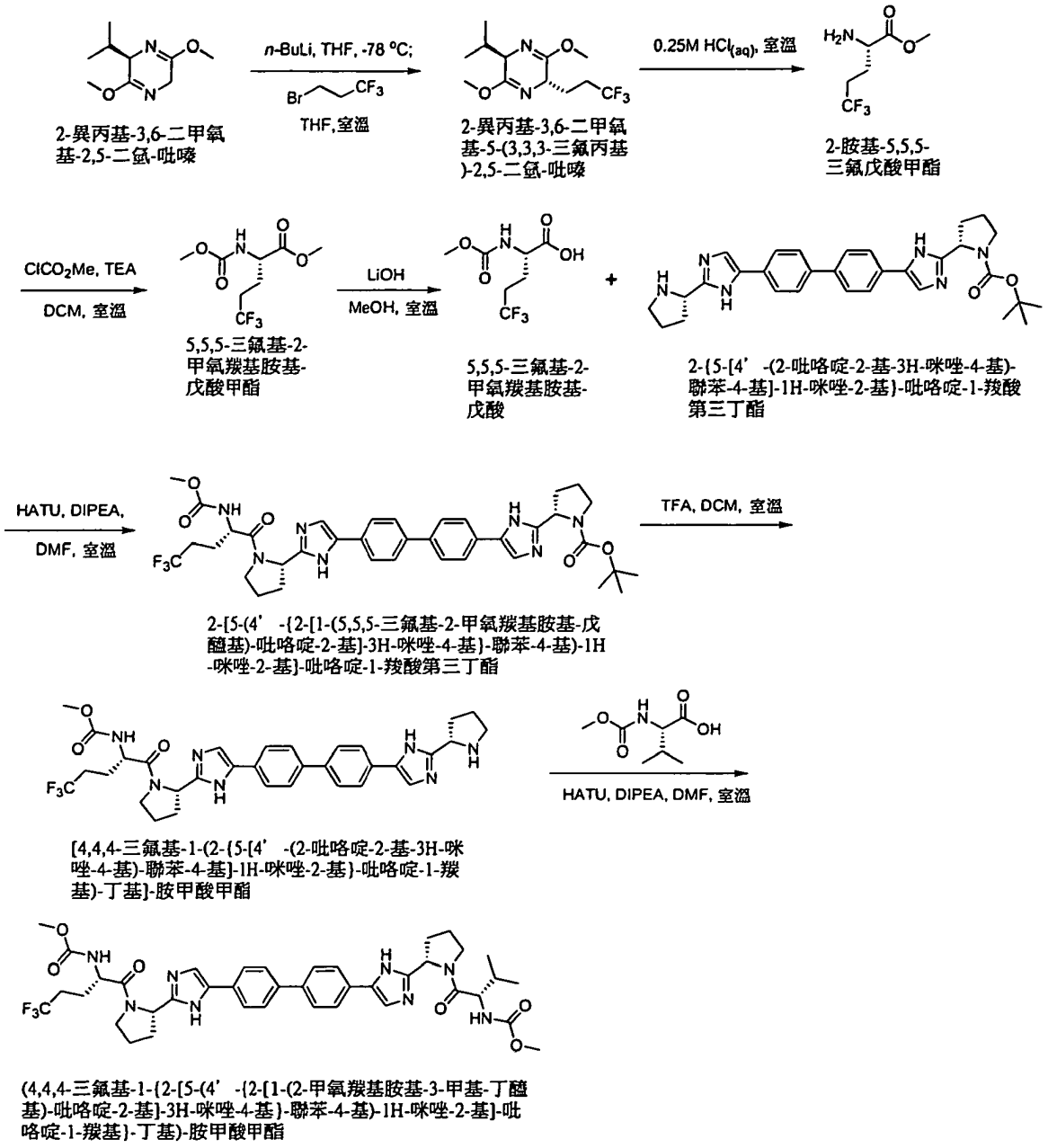
基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-氮雜環丁烷-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-氮雜環丁烷-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯係按照方法YYY，用氮雜環丁烷-1,2-二羧酸1-第三丁酯取代吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯，而製備得的。$C_{43}H_{50}N_8O_6$，計算值：774.4；實測值：$[M+1]^+$ 775.8；滯留時間=1.66分鐘。^1H (DMSO-d6)：δ=8.11 (s, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.86 (m, 5H), 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.47 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.12 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.11 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 0.83 (m, 6H)。

實施例HU



2-異丙基-3,6-二甲氧基-5-(3,3,3-三氟丙基)-2,5-二氫-吡嗪：將正丁基鋰的溶液(2.5M，2.3 mL，5.75 mmol)添加至2-異丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氫-吡嗪(1 mL，5.58 mmol)於THF(13.5 mL)所形成之在氬氣氛中、-78℃下的攪拌過溶液中。在-78℃下，將該溶液攪拌30分鐘。緩慢添加1-碘基-3,3,3-三氟丙烷(925μL，5.87 mmol)於THF(11.5 mL)所形成的溶液。在-78℃下，將所產生的溶液攪拌5小

(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；且

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳基烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^4獨立示稠合三環之飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、-NR^aR^b、(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；且

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳基烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^5獨立示-CR=CR-稠合雙環飽和、部分不飽和、或芳族

時，予以溫熱至室溫並且用乙酸乙酯稀釋。接連用飽和的含水氯化銨溶液、水以及鹽水清洗有機層。然後，將有機層乾燥(硫酸鎂)，濃縮並且藉由快速層析法予以純化，產生2-異丙基-3,6-二甲氧基-5-(3,3,3-三氟丙基)-2,5-二氫-吡嗪(915 mg，59%)。^{1}H-NMR: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: 4.04-3.99 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.71 (d, J=6.8 Hz, 3H) ppm。

5,5,5-三氟基-2-甲氧羰基胺基-戊酸甲酯：於室溫下，將2-異丙基-3,6-二甲氧基-5-(3,3,3-三氟丙基)-2,5-二氫-吡嗪(725 mg，2.59 mmol)於0.25N HCl所形成的溶液攪拌3小時。用乙酸乙酯，將該水溶液清洗一次。將乙酸乙酯清洗液丟棄並且用飽和的含水碳酸氫鈉，將水層鹼化至pH~10。用乙酸乙酯萃取水層二次。用鹽水清洗合併的有機物，予以乾燥(硫酸鎂)及濃縮，得到受到D-纈胺酸甲酯污染的粗製(2S)-胺基-5,5,5-三氟基-戊酸甲酯。將該粗製物溶於二氯甲烷(20 mL)並且予以冷卻至0℃。接連將三乙胺(1.75 mL，12.6 mmol)及氯甲酸甲酯(480μL，6.2 mmol)添加至該溶液。1小時後，將該反應液濃縮並且藉由快速層析法，予以純化，產生5,5,5-三氟基-2-甲氧羰基胺基-戊酸甲酯(465 mg，74%)。^{1}H-NMR：400 MHz, ($CDCl_3$) δ：5.27 (br, 1 H), 4.42 (br, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.29-2.09 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H) ppm。

2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-三氟基-2-甲氧羰基胺基-戊醯基

)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將氫氧化鋰水溶液(1M，2 mL，2 mmol)添加至5,5,5-三氟基-2-甲氧羰基胺基-戊酸甲酯(194 mg，0.80 mmol)於甲醇(3 mL)所形成的溶液中。於室溫下，將產生的溶液攪拌45分鐘，然後，用乙酸乙酯予以清洗。將乙酸乙酯洗液丟棄並且用濃HCl酸化水層。用乙酸乙酯萃取酸化的水層二次。用鹽水清洗合併的有機物，令其乾燥(硫酸鎂)並且予以濃縮，得到乾淨的5,5,5-三氟基-2-甲氧羰基胺基-戊酸。將HATU (300 mg，0.79 mmol)添加至該戊酸於二甲基甲醯胺(2 mL)所形成的溶液。攪拌5分鐘後，將2-{5-[4'-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(412 mg，0.79 mmol)於二甲基甲醯胺(1.9 mL)所形成的溶液添加至該反應液中，接著立即添加二異丙基乙基胺(275 μL，1.58 mmol)。於室溫下，將該反應液攪拌1小時，然後，用乙酸乙酯予以稀釋。用水及鹽水清洗有機層，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速層析法進行純化，得到2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-三氟基-2-甲氧羰基胺基-戊醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(340 mg，59%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{38}H_{44}F_3N_7O_5$，計算值：735.34；實測值$[M+1]^+$：736.05.

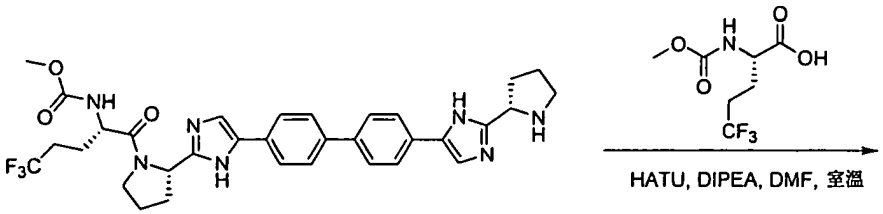
[4,4,4-三氟基-1-(2-{5-[4'-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丁基]-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(1 mL)添加至2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-

三氟基-2-甲氧羰基胺基-戊醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(340 mg，0.46 mmol)於二氯甲烷(5 mL)所形成的溶液中。於室溫下，將該反應液攪拌3小時，然後，予以徹底濃縮。將產生的殘留物溶於二氯甲烷並且用飽和的碳酸氫鈉水溶液予以清洗三次。將有機層乾燥(硫酸鎂)及濃縮，得到粗製的自由吡咯啶(270 mg，92%)，其足夠純淨，無需進一步純化即使用。LCMS-ESI$^+$：$C_{33}H_{36}F_3N_7O_3$，計算值：635.28；實測值$[M+1]^+$：636.17。

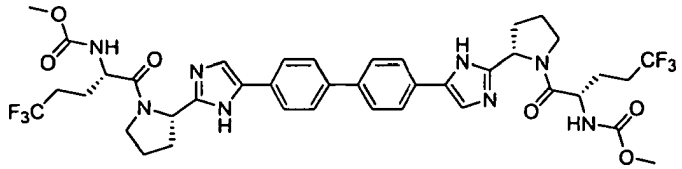
(4,4,4-三氟基-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丁基)-胺甲酸甲酯：將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(38 mg，0.22 mmol)及HATU(82 mg，0.22 mmol)於二甲基甲醯胺(0.6 mL)所形成的溶液，添加至粗製[4,4,4-三氟基-1-(2-{5-[4'-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丁基]-胺甲酸甲酯(125 mg，0.20 mmol)於二甲基甲醯胺(0.6 mL)所形成的溶液。然後，添加二異丙乙基胺(70 μL，0.40 mmol)，並且於室溫下，將該反應液攪拌16小時。將該溶液濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，15至50% 乙腈／水+0.1% 甲酸)予以純化，得到(4,4,4-三氟基-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丁基)-胺甲酸甲酯(73 mg，47%)。LCMS-

ESI$^+$：$C_{40}H_{47}F_3N_8O_6$，計算值：792.85；實測值$[M+1]^+$：794.33。^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ：7.82-7.70 (m, 4H), 7.68-7.63 (m, 4H), 7.32-7.31 (m, 2H), 5.20-5.16 (m, 2H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.38-1.96 (m, 12H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.01-0.89 (m, 6H) ppm。

實施例HV



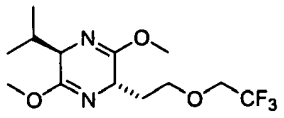
[4,4,4-三氟基-1-(2-{5-[4'-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丁基]-胺甲酸甲酯



(4,4,4-三氟基-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-三氟基-2-甲氧羰基胺基-戊醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丁基)-胺甲酸甲酯

(4,4,4-三氟基-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-三氟基-2-甲氧羰基胺基-戊醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丁基)-胺甲酸甲酯：將5,5,5-三氟基-2-甲氧羰基胺基-戊酸(44 mg，0.19 mmol)及HATU (72 mg，0.19 mmol)於二甲基甲醯胺(0.5 mL)所形成的溶液，添加至粗製[4,4,4-三氟基-1-(2-{5-[4'-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-

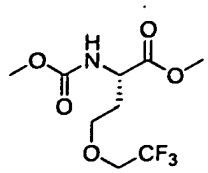
羰基)-丁基]-胺甲酸甲酯(115 mg，0.18 mmol)於二甲基甲醯胺(0.5 mL)所形成的溶液中。然後，添加二異丙基乙基胺(65 μL，0.37 mmol)，並且於室溫下，將該反應液攪拌16小時。將該溶液濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，15至50% 乙腈／水+0.1% 甲酸)予以純化，得到(4,4,4-三氟基-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-三氟基-2-甲氧羰基胺基-戊醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丁基)-胺甲酸甲酯(35 mg，23%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{40}H_{44}F_6N_8O_6$，計算值：846.82；實測值$[M+1]^+$：847.34。^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ：7.81-7.72 (m, 4H), 7.67-7.64 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 2H), 5.20-5.16 (m, 2H), 4.55-4.51 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 4H), 3.67 (s, 6H), 2.38-2.20 (m, 8H), 2.18-1.79 (m, 8H) ppm。



2-異丙基-3,6-二甲氧基-5-[2-(2,2,2-三氟基-乙氧基)-乙基]-2,5-二氫-吡嗪

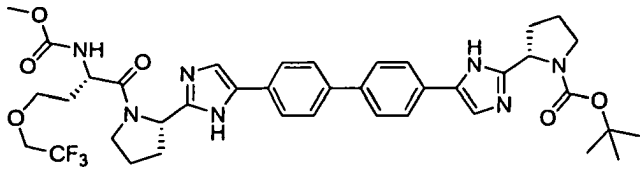
2-異丙基-3,6-二甲氧基-5-[2-(2,2,2-三氟基-乙氧基)-乙基]-2,5-二氫-吡嗪：此化合物矽藉由與2-異丙基-3,6-二甲氧基-5-(3,3,3-三氟丙基)-2,5-二氫-吡嗪相同的程序，用1-碘基-3,3,3-三氟丙烷取代2-(2-溴基甲氧基)-1,1,1-三氟乙烷，以65%的產率製備得的。^{1}H-NMR：400 MHz, ($CDCl_3$) δ：4.11-4.05 (m, 1H), 3.95 (t, J=3.5 Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 3H), 3.74-3.66 (m, 7H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.70 (d, J=6.8

Hz, 3H) ppm。



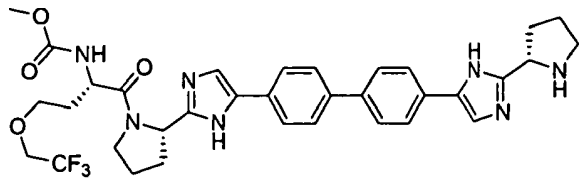
2-甲氧羰基胺基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-丁酸甲酯

2-甲氧羰基胺基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-丁酸甲酯：此化合物係藉由與5,5,5-三氟基-2-甲氧羰基胺基-戊酸甲酯相同的程序，用2-異丙基-3,6-二甲氧基-5-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)-乙基]-2,5-二氫-吡嗪作爲起始物，製備得的。^{1}H-NMR：400 MHz, ($CDCl_3$) δ：5.51-5.43 (br, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 3.83-3.63 (m, 10H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H) ppm。



2-{5-[4'-(2-{1-[2-甲氧羰基胺基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-丁醯基]-吡咯啶-2-基}-3H-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

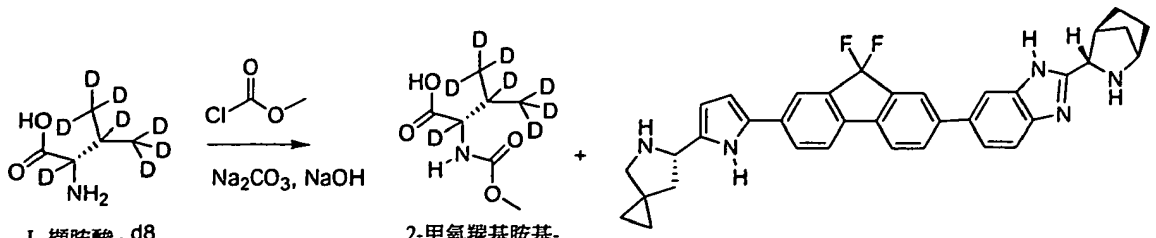
2-{5-[4'-(2-{1-[2-甲氧羰基胺基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-丁醯基]-吡咯啶-2-基}-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：此化合物係藉由與2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-三氟基-2-甲氧羰基胺基-戊醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯相同的程序，使用2-甲氧羰基胺基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-丁酸甲酯作爲起始物，以74%的產率製備得。LCMS-ESI$^+$：$C_{39}H_{46}F_3N_7O_6$，計算值：765.35；實測值$[M+1]^+$：766.12。



[1-(2-{5-[4' -(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[4'-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-丙基]-胺甲酸甲酯：此化合物係藉由與[4,4,4-三氟基-1-(2-{5-[4'-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丁基]-胺甲酸甲酯相同的程序，使用2-{5-[4'-(2-{1-[2-甲氧羰基胺基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-丁醯基]-吡咯啶-2-基}-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯作爲起始物，製備得的。LCMS-ESI$^+$：$C_{34}H_{38}F_3N_7O_4$，計算值：665.29；實測值$[M+1]^+$：666.20。

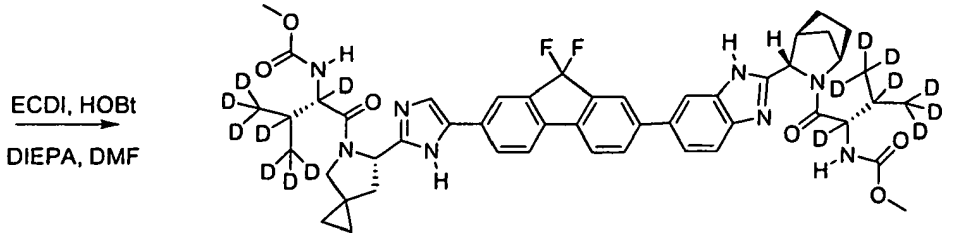
實施例HW



L-纈胺酸，d8

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸，d8

2-(2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基)-6-{7-[5-(5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基)-1H-吡唑-2-基]-9,9-二氟基-9H-芴-2-基}-1H-苯並咪唑



(1-{3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基，d8)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-9H-芴-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯，d8

將碳酸鈉(0.419 g)添加至L-纈胺酸，d8(Cambridge Isotope Laboratories，0.4949 g)於1N氫氧化鈉(3.95 mL)所形成的溶液中。將該溶液冷卻至0℃並且於30分鐘期間，逐滴添加氯甲酸甲酯(0.289 mL)並且於0℃下，將該反應混合物攪拌3小時。用乙醚(3 x 15 mL)清洗反應混合物並且用濃HCl，將水層酸化至pH=1。用二氯甲烷(3 x 15 mL)萃取水層並且將有機層乾燥(硫酸鎂)及濃縮，得到呈白色固體的2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸，d8 (0.5681 g)。

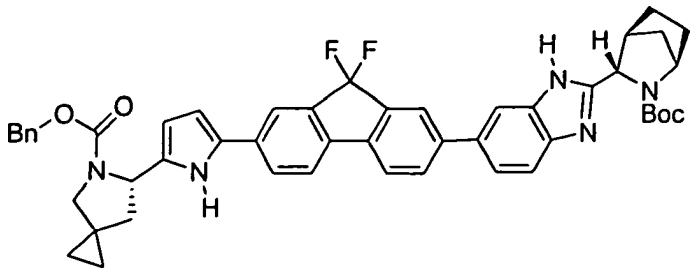
LCMS-ESI$^-$：$C_7H_5D_8NO_4$，計算值：184.2 ($M+H^+$)；實測值：184.0 ($M+H^+$)。於室溫下，將羥基苯並三唑(0.242 g)、1-(3-(二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺-HCl(0.328 g)及2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸，d8(0.315 g)於DMF(5.0 mL)所形成的溶液攪拌1小時。將該反應混合物冷卻至0℃，並且添加2-(2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基)-6-{7-[5-(5-氮

雜-螺[2.4]庚-6-基)-1*H*-吡唑-2-基]-9,9-二氟基-9*H*-茀-2-基}-1*H*-苯並咪唑於DMF(2.0 mL)所形成的溶液，接著於15分鐘期間，逐滴添加二異丙基乙基胺。將反應混合物溫熱至室溫一整夜，用乙酸乙酯稀釋，用鹽水、鹽水／飽和碳酸氫鈉溶液(1：1)清洗，並且用乙酸乙酯反萃取水層。將合併的有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且先後藉由快速管住層析法(矽膠，0至5% 甲醇／乙酸乙酯)以及製備逆相HPLC(Gemini，25至100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)予以純化。將含產物的級份匯集並且於0℃下，用飽和的碳酸氫鈉溶液處理1小時。用乙酸乙酯(2x)萃取產物，將合併的有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且令其自乙腈／水冷凍乾燥，得到呈白色粉末的(1-{3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基，d8)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9*H*-茀-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯，d8(0.3947 g)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：12.13 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.1-7.1 (m, 12H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.2-5.1 (m, 1 H), 4.60 (d, J=4.5 Hz, 1H, 4.48 (s, 1H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.48 (s, 6H), 2.60 (s, 1H), 2.40-2.01 (m, 10H), 0.64-0.52 (m, 4 H)。

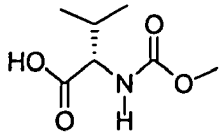
LCMS-ESI$^+$：$C_{49}H_{38}D_{16}F_2N_8O_6$，計算值：906.1 ($M+H^+$)；實測值：905.6 ($M+H^+$)。

實施例HX



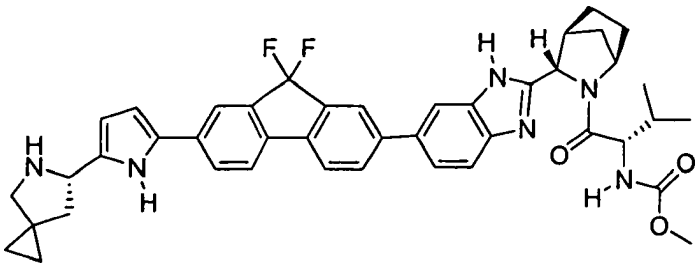
3-(6-{7-[5-(5-苄氧羰基-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基)-1H-吡咯-2-基]-9,9-二氟基-9H-芴-2-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

1. HCl, 二噁烷
2. ECDI, HOBt, DIEPA, DMF



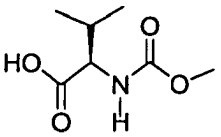
2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

3. Pd/C, H_2, 溫的 iPA



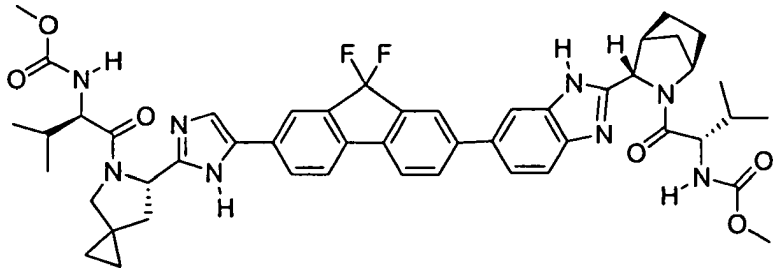
{1-[3-(6-{7-[5-(5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基)-1H-吡咯-2-基]-9,9-二氟基-9H-芴-2-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

1. Pd/C, H_2, 溫的 iPA
2. ECDI, HOBt, DIEPA, DMF

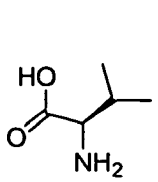


2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

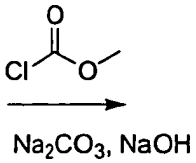
ECDI, HOBt
DIEPA, DMF

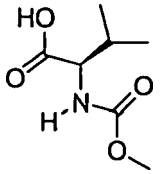


(1-{3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-9H-芴-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



D-纈胺酸





2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

將4N HCl(於二噁烷中，2.0 mL)添加至3-(6-{7-[5-(5-

雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R獨立選自H或烷基；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；且

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳基烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^6獨立示-CR=CR-稠合三環飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R獨立選自H或烷基；

苄氧羰基-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基)-1*H*-吡咯-2-基]-9,9-二氟基-9*H*-芴-2-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(1.0 g)於二氯甲烷(10 mL)所形成之在0℃下的溶液中。於0℃下，將該反應混合物攪拌5分鐘，然後，予以溫熱至室溫。攪拌1.5小時後，將該反應混合物濃縮並且於真空中予以乾燥一整夜，得到灰白色粉末(0.8826 g)。將該粉末懸浮於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉溶液中，並且予以攪拌1小時。用乙酸乙酯(2x)萃取水層，予以乾燥(硫酸鎂)及濃縮。將該殘留物的一部分用於下一個步驟。於0℃下，將羥基苯並三唑(40 mg)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺-HCl(57 mg)及2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(54 mg)於DMF(0.5 mL)及二氯甲烷(0.5 mL)所形成的溶液攪拌1小時。將此溶液添加至前述胺(150 mg)於DMF(0.5 mL)及二氯甲烷(0.5 mL)所形成之在-20℃下的溶液中。用乙酸乙酯稀釋該反應混合物，用鹽水、鹽水／飽和的碳酸氫鈉溶液(1：1)清洗，並且用乙酸乙酯反萃取水層。將合併的有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，0至5%甲醇／乙酸乙酯)進行純化，得到呈黃色泡沫狀物的6-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9*H*-芴-2-基)-1*H*-吡咯-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯(127 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{50}H_{49}F_2N_7O_5$，計算值：865.96 ($M+H^+$)；實測值：866.3 ($M+H^+$)。

於氫氣氛下，將6-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9*H*-芴-2-基)-1*H*-吡咯-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯(127 mg)及10%載於碳上的鈀(濕的，29 mg)於乙醇(4 mL)所形成的混合物攪拌18小時。添加更多的10%載於碳上的鈀(濕的，50mg)並且持續反應30小時。令反應混合物過濾通過矽藻土濾片，進行濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，5至20%甲醇／二氯甲烷)純化，得到呈淡黃色薄膜的{1-[3-(6-{7-[5-(5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基)-1*H*-吡咯-2-基]-9,9-二氟基-9*H*-芴-2-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(21 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{42}H_{43}F_2N_7O_3$，計算值：732.8 ($M+H^+$)；實測值：732.4 ($M+H^+$)。

於0℃下，將羥基苯並三唑(5.4 mg)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺-HCl(7.7 mg)及2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(7.0 mg)於DMF(2.0 mL)及二氯甲烷(0.2 mL)所形成的溶液攪拌1小時。將此溶液添加至{1-[3-(6-{7-[5-(5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基)-1*H*-吡咯-2-基]-9,9-二氟基-9*H*-芴-2-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(21 mg)於DMF (0.4 mL)及二氯甲烷(0.4 mL)所形成之在-25℃下的溶液中並且於該溫度下攪拌一整夜。用乙酸乙酯稀釋該反應混合物，用鹽水、鹽水／飽和的碳酸氫鈉溶液(1：1)清洗並且用乙酸乙酯反

萃取水層。將合併的有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，25至100% 乙腈／水+ 0.1% 三氟乙酸)純化。將含有產物的級份匯集，用乙酸乙酯稀釋並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以處理1小時。用乙酸乙酯(2x)萃取產物，將合併的有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且令其自乙腈／水冷凍乾燥，得到呈白色粉末的(1-{3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9*H*-芴-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(11.8 mg)。

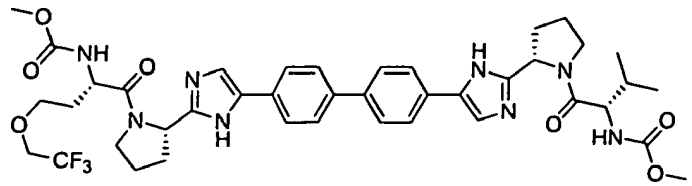
^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：12.18 (s, 1H), 12.05 (s 0.5H), 11.48 (s, 0.5H), 8.1-7.1 (m, 10H), 5.75 (d, J=4.5 Hz, 0.5H), 5.190 (d, J=4.5 Hz, 0.5H), 4.63 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.12-4.0 (m, 2H), 3.8-3.2 (m , 9H), 2.65 (s, 1H), 2.40-2.01 (m, 27H)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{49}H_{54}F_2N_8O_6$，計算值：890.0 ($M+H^+$)；實測值：889.4 ($M+H^+$)。

將碳酸鈉(4.53 g)添加至d-纈胺酸(5.0 g)於1N氫氧化鈉(42.7 mL)所形成的溶液中。將該溶液冷卻至0℃並且於2小時期間，逐滴添加氯甲酸甲酯(0.289 mL)並且於0℃，將該反應混合物攪拌2小時。用足夠的水，將該白色反應混合物稀釋，致形成無色溶液並且用乙醚(3 x 30 mL)予以清洗。用濃HCl，將水層酸化至pH=2，得到一白色沉澱物，藉由過濾法予以收集，用水清洗並且於高真空中進行乾燥

，得到呈晶狀白色固體的2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(4.668 g)。LCMS-ESI⁻：$C_7H_{13}NO_4$，計算值：176.2 ($M+H^+$)；實測值：175.9 ($M+H^+$)。

實施例HY

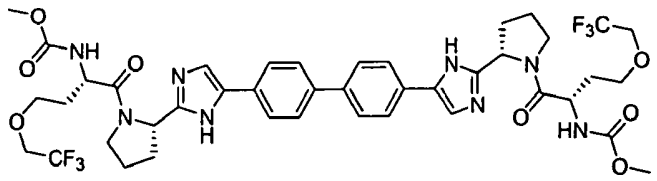


[1-(2-{5-[4'-(2-{1-[2-甲氧羰基胺基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-丁醯基]-吡咯啶-2-基}-3H-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[4'-(2-{1-[2-甲氧羰基胺基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-丁醯基]-吡咯啶-2-基}-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：此化合物係藉由與(4,4,4-三氟基-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丁基)-胺甲酸甲酯相同的程序，使用[1-(2-{5-[4'-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-丙基]-胺甲酸甲酯作爲起始物，以45%產率製備得的。LCMS-ESI⁺：$C_{41}H_{49}F_3N_8O_7$，計算值：822.87；實測值$[M+1]^+$：823.45。^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ：7.82-7.72 (m, 4H), 7.69-7.65 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 2H), 5.22-5.16 (m, 2H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 4.04-3.84 (m, 6H), 3.72-3.48 (m, 8H), 2.39-1.98 (m, 10H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.01-0.89 (m, 6H) ppm

。

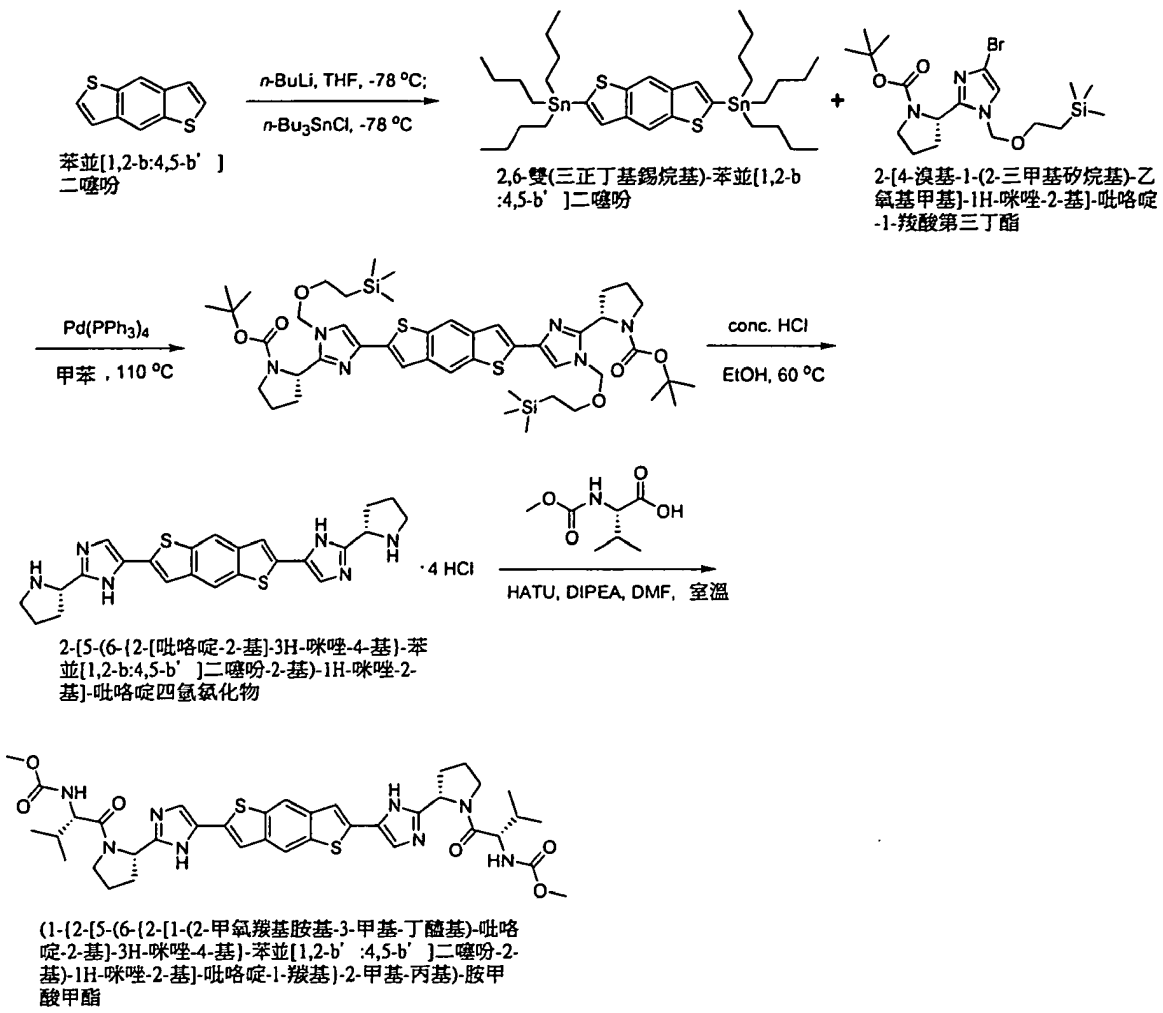
實施例HZ



[1-(2-{5-[4'-(2-{1-[2-甲氧羰基胺基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-丁醯基]-吡咯啶-2-基}-3H-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[4'-(2-{1-[2-甲氧羰基胺基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-丁醯基]-吡咯啶-2-基}-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-丙基]-胺甲酸甲酯：此化合物係藉由與(4,4,4-三氟基-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-三氟基-2-甲氧羰基胺基-戊醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丁基)-胺甲酸甲酯相同的程序，使用[1-(2-{5-[4'-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-丙基]-胺甲酸甲酯作爲起始物，以27%產率製備得的。LCMS-ESI$^+$：$C_{42}H_{48}F_6N_8O_8$，計算值：906.87；實測值$[M+1]^+$：907.45.。^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ：7.73-7.65 (m, 4H), 7.62-7.59 (m, 4H), 7.38-7.35 (m, 2H), 5.14-5.10 (m, 2H), 4.55-4.51 (m, 2H), 3.86-3.77 (m, 8H), 3.63-3.43 (m, 10H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.22-1.87 (m, 8H), 1.86-1.68 (m, 2H) ppm。

實施例IA



苯並[1,2-b:4,5-b']二噻吩

2,6-雙(三正丁基錫烷基)-苯並[1,2-b:4,5-b']二噻吩

2-[4-溴基-1-(2-三甲基矽烷基)-乙氧基甲基]-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-{5-(6-{2-[吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯並[1,2-b:4,5-b']二噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶四氫氯化物

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯並[1,2-b' :4,5-b']二噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2,6-雙(三正丁基錫烷基)-苯並[1,2-*b*:4,5-*b*']二噻吩：將正丁基鋰的溶液(2.5M，3.44 mL，8.6 mmol)添加至苯並[1,2-*b*:4,5-*b*']二噻吩(820 mg，4.3 mmol)於THF(100 mL)所形成之在氬氣氛、-78℃下的已攪拌溶液中。於-78℃下，將該溶液攪拌30分鐘，然後，予以溫熱至-20℃，歷時30分鐘。添加氯化三正丁基錫(2.34 mL，8.6 mmol)並且於-20℃下，將該反應混合物攪拌30分鐘，然後，令其溫熱至室溫。16小時後，添加己烷並且接連用水及鹽水清洗，進行乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速層析法(100%己烷)進行純化。單離出2,6-雙(三正丁基錫烷基)-苯並[1,2-*b*:4,5-

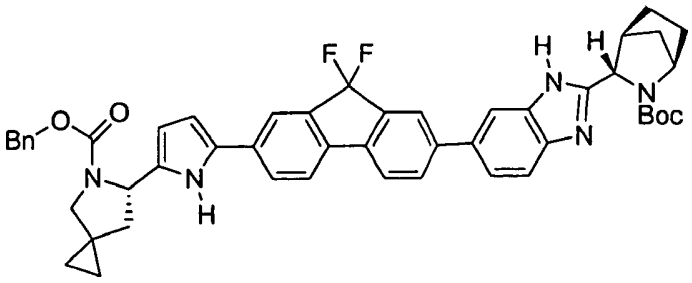
b']二噻吩(1.4 g，42%)連同受到單錫烷基化苯並噻吩污染的產物。^{1}H-NMR：400 MHz, ($CDCl_3$) δ：8.27 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 1.65-1.57 (m, 12H), 1.41-1.32 (m, 12H), 1.26-1.11 (m, 12H), 0.91 (t, J=7.3 Hz, 18H) ppm。

經完全保護的2-[5-(6-{2-[吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯並[1,2-*b*:4,5-*b'*]二噻吩-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶：將$Pd(PPh_3)_4$ (61 mg，0.053 mmol)添加至2,6-雙(三正丁基錫烷基)-苯並[1,2-*b*:4,5-*b'*]二噻吩(202 mg，0.26 mmol)及2-[4-溴基-1-(2-三甲基矽烷基)-乙氧基甲基]-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(260 mg，0.58 mmol)於甲苯(4 mL)所形成之已脫氣的溶液中。將該反應液回流24小時，然後，予以冷卻至室溫並且令其過濾通過矽藻土以及鈀清除管柱(STRATOSPHERES™ PL-Guanidine MP SPE+, Part #: PL3514-CM89)。用甲苯淋洗固體二次。將濾液濃縮並且藉由快速管柱層析法純化粗製的產物，得到所要之經完全保護的產物(100 mg，41%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{68}N_6O_6S_2Si_2$，計算值：920.42；實測值$[M+1]^+$：921.45。

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯並[1,2-*b'*:4,5-*b'*]二噻吩-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將經完全保護的2-[5-(6-{2-[吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯並[1,2-*b*:4,5-*b'*]二噻吩-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶(100 mg，0.11 mmol)、乙醇(4 mL)及濃HCl(1 mL)

的溶液加熱至60℃，歷時16小時。將該反應液濃縮並且將粗製物溶於DCM(10 mL)。將該溶液濃縮，而得到粗製的2-[5-(6-{2-[吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯並[1,2-*b*:4,5-*b*']二噻吩-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶四氫氯化物。將2-甲氧羰基胺基-3-甲基丁酸(38 mg，0.22 mmol)及HATU(83 mg，0.22 mmol)於DMF(1.5 mL)所形成的溶液添加至該物中。將二異丙基乙基胺(190 μL，1.1 mmol)添加至產生的溶液中。於室溫下攪拌2小時後，將該反應液濃縮並且藉由製備逆相HPLC(Gemini，10至45% 乙腈／水+0.1% 甲酸)予以純化二次。令產物級份通過游離鹽基化管柱(STRATOSPHERES™ PL-HCO_3MP SPE, Part #: PL3540-C603)並且予以冷凍乾燥，得到(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯並[1,2-*b*:4,5-*b*']二噻吩-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(29 mg，34%)。LCMS-ESI^+：$C_{38}H_{46}N_8O_6S_2$，計算值：774.95；實測值$[M+1]^+$：775.96。^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ：8.16-8.11 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 5.18-5.15 (m, 2H), 4.24 (d, J=7.4 Hz, 2H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.66 (br s, 6H), 2.38-2.17 (m, 6H), 2.11-1.98 (m, 4H), 1.00-0.89 (m, 12H) ppm。

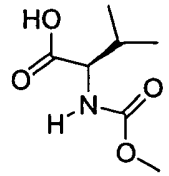
實施例IB



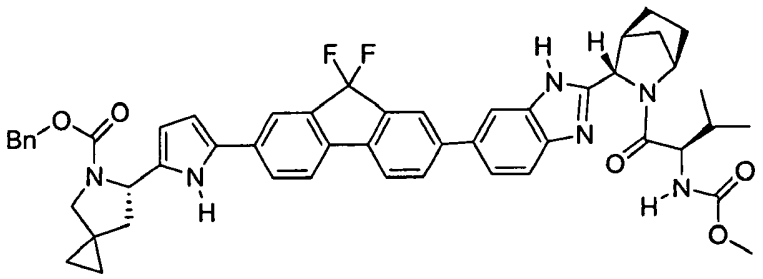
3-(6-{7-[5-(5-苄氧羰基-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基)-1H-吡咯-2-基]-9,9-二氟基-9H-茀-2-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

1. HCl, 二噁烷

2. ECDI, HOBt, DIEPA, DMF



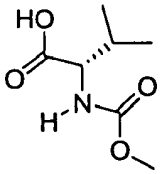
2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



6-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-9H-茀-2-基)-1H-吡咯-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯

1. Pd/C, H_2, 濕的 iPA

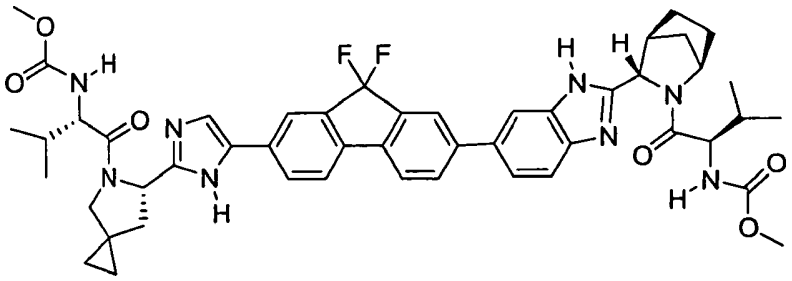
2. ECDI, HOBt, DIEPA, DMF



2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

ECDI, HOBt

DIEPA, DMF



(1-{3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-9H-茀-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

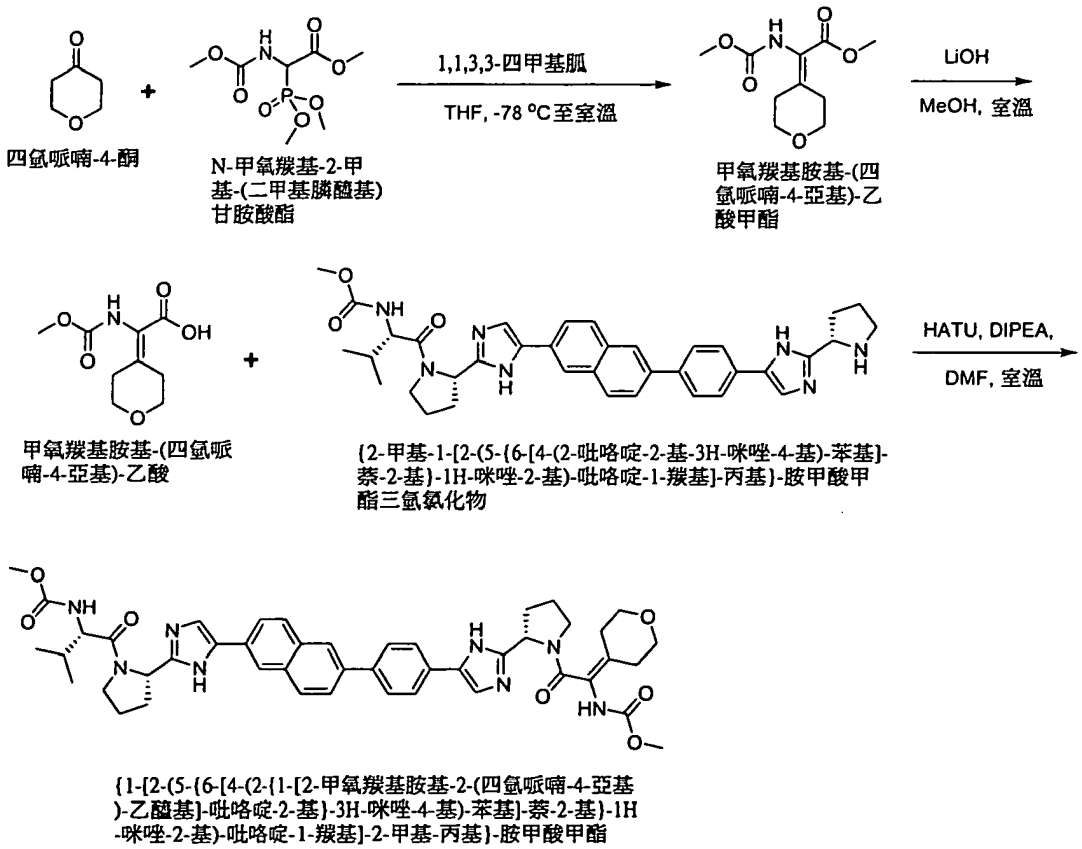
(1-{3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9*H*-茀-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯係依與實施例B類似的方式進行製備，而得到呈白色粉末的標題化合物(88.9 mg)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：12.56 (d,

J=13.5Hz, 0.5H), 12.04 (d, J=17.1Hz, 0.5H), 11.84 (s, 1H), 8.1-7.1 (m, 12H), 5.3-5.1 (m, 1H), 4.8-4.5 (m, 1H), 4.1-3.7 (m, 4H), 3.6-3.2 (m, 20H), 2.8-1.1 (m, 12H), 0.9-0.4 (m , 16H)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{49}H_{54}F_2N_8O_6$，計算值：890.0 ($M+H^+$)；實測值：889.4 ($M+H^+$)。

實施例IC



四氫哌喃-4-酮

N-甲氧羰基-2-甲基-(二甲基膦醯基)甘胺酸酯

甲氧羰基胺基-(四氫哌喃-4-亞基)-乙酸甲酯

甲氧羰基胺基-(四氫哌喃-4-亞基)-乙酸

{2-甲基-1-[2-(5-{6-[4-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯三氫氯化物

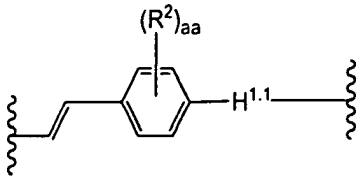
{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-甲氧羰基胺基-2-(四氫哌喃-4-亞基)-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3H-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

甲氧羰基胺基-(四氫哌喃-4-亞基)-乙酸甲酯：將N-甲氧羰基-2-甲基-(二甲基膦醯基)甘胺酸酯(1.45 g，5.68 mmol)於四氫呋喃(22 mL)所形成的溶液冷卻至-78℃。添加1,1,3,3-四甲基胍(0.680 mL，5.42 mmol)並且於-78℃下

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳基烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^7獨立示：



其中：

各$H^{1.1}$獨立示稠合雙環飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個R^2所取代；

各R^2獨立選自：鹵基、$-R^{L7}$、$-OR^{L7}$、$-SR^{L7}$、$-N(R^{L7})_2$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$、$-C(=O)R^{L7}$、$-OC(=O)R^{L7}$、$-C(O)OR^{L7}$、$-C(=O)NR^{L7}$、$-S(=O)R^{L7}$、$-S(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2R^{L7}$、$-OS(=O)_2OR^{L7}$、及$-S(=O)_2NR^{L7}$；

各R^{L7}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基或雜環；且

各aa獨立示1、2、3、或4；

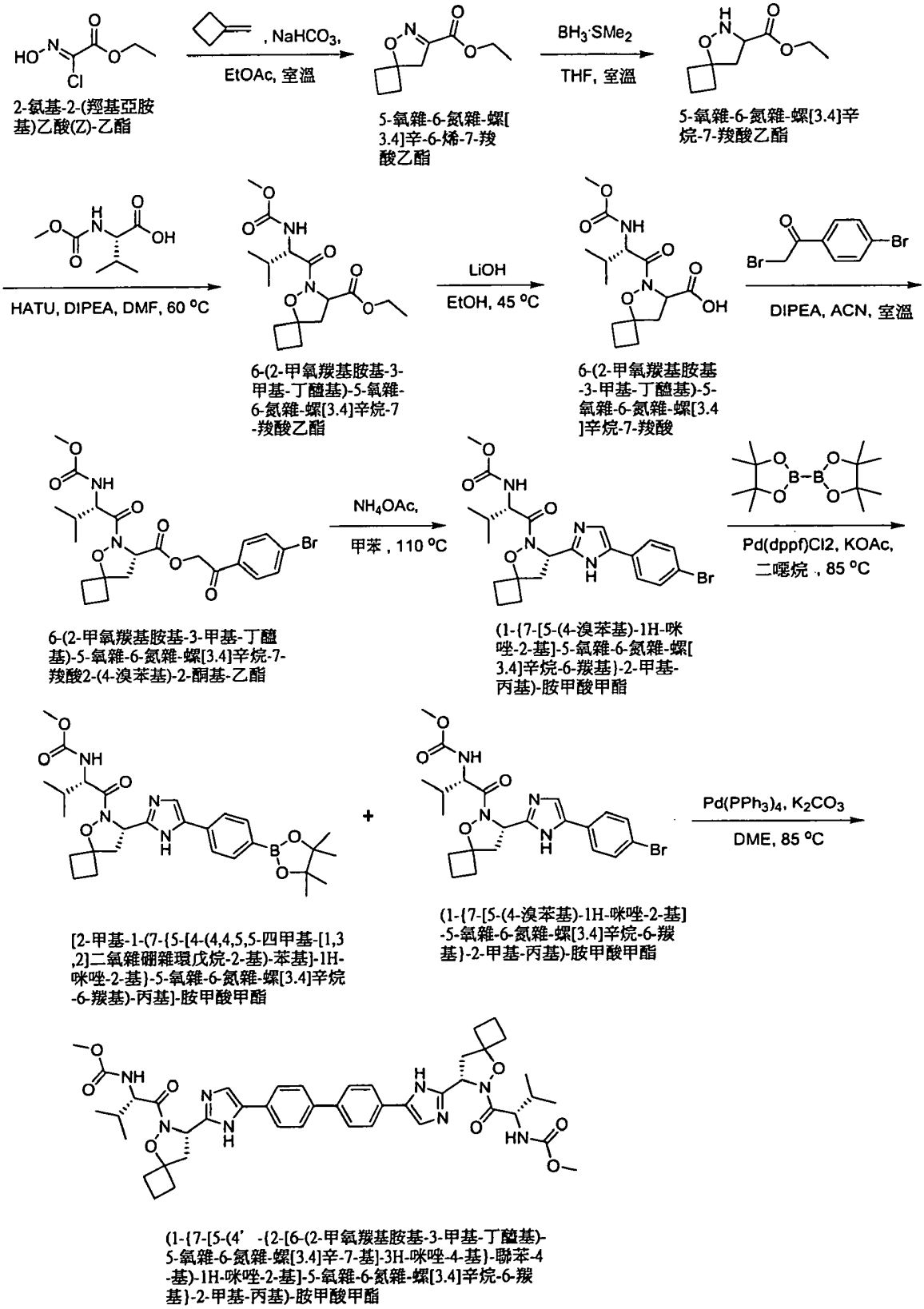
各L^9獨立示稠合四環之飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、鹵基、$-R^{L7}$、$-OR^{L7}$、$-SR^{L7}$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$、$-C(=O)R^{L7}$、$-OC(=O)R^{L7}$、$-C(O)OR^{L7}$、$-C(=O)NR^{L7}$、$-S(=O)R^{L7}$、$-S(=O)_2OR^{L7}$

，將產生的溶液攪拌30分鐘。添加四氫哌喃-4-酮(0.500 mL，5.42 mmol)並且於-78℃下，將該反應液攪拌1小時。移除冰浴，並且令該反應液溫熱至室溫一整夜。在早上，用乙酸乙酯稀釋該反應液。用1N含水HCl及鹽水清洗有機物，予以乾燥(硫酸鎂)及濃縮。藉由快速層析法，將粗製的殘留物純化，得到甲氧羰基胺基-(四氫哌喃-4-亞基)-乙酸甲酯。^{1}H-NMR：400 MHz, ($CDCl_3$) δ：5.94 (br s, 1H), 3.80-3.74 (m, 7H), 3.71 (s, 3H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.45-2.41 (m, 2H) ppm。

{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-甲氧羰基胺基-2-(四氫哌喃-4-亞基)-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3*H*-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將氫氧化鋰水溶液(1M，1.8 mL，1.8 mmol)添加至甲氧羰基胺基-(四氫哌喃-4-亞基)-乙酸甲酯(141 mg，0.62 mmol)於甲醇(1.8 mL)所形成的溶液中。於室溫下，將產生的溶液攪拌16小時，然後，用乙酸乙酯予以清洗。將乙酸乙酯洗液丟棄並且用濃HCl酸化水層。用乙酸乙酯萃取酸化的水層二次。用鹽水清洗合併的有機物，予以乾燥(硫酸鎂)及濃縮，得到甲氧羰基胺基-(四氫哌喃-4-亞基)-乙酸。將HATU (41 mg，0.11 mmol)添加至甲氧羰基胺基-(四氫哌喃-4-亞基)-乙酸(23 mg，0.11 mmol)於二甲基甲醯胺(0.6 mL)所形成的溶液中。攪拌5分鐘後，將{2-甲基-1-[2-(5-{6-[4-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯三氫

氯化物(50 mg，0.068 mmol)於二甲基甲醯胺(0.6 mL)所形成的溶液添加至該反應液，接著立即添加二異丙基乙基胺(85μL，0.49 mmol)。於室溫下，將該反應液攪拌1小時，然後，用乙酸乙酯予以稀釋。接連用飽和的碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水清洗有機層，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，15至50% 乙腈／水+0.1%甲酸)進行純化，得到{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-甲氧羰基胺基-2-(四氫哌喃-4-亞基)-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3*H*-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(28 mg，50%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{52}N_8O_7$，計算值：828.95；實測值$[M+1]^+$：830.32. ^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ：8.24-8.07 (m, 3H), 7.96-7.76 (m, 7H), 7.45-7.34 (m, 2H), 5.28-5.18 (m, 2H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.84-3.41 (m, 12H), 2.48-1.98 (m, 13H), 1.02-0.90 (m, 6H) ppm。

實施例ID



5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛-6-烯-7-羧酸乙酯：將2-氯基-2-(羥基亞胺基)乙酸(Z)-乙炔酯(6.55 g，43.2 mmol)及

固體碳酸氫鈉(16.3 g，194 mmol)添加至亞甲基環丁烷(2 mL，21.6 mmol)於乙酸乙酯(125 mL)所形成的溶液中。將該反應混合物密封並且於室溫下，予以攪拌6小時。添加更多的2-氯基-2-(羥基亞胺基)乙酸(Z)-乙炔酯(4 g，26.4 mmol)及碳酸氫鈉(8 g，95.2 mmol)並且於室溫下，將該反應液攪拌另外的12小時。用乙酸乙酯稀釋該反應液並且接連用水及鹽水予以清洗，進行乾燥(硫酸鎂)及濃縮，得到5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛-6-烯-7-羧酸乙酯，其受到2-氯基-2-(羥基亞胺基)乙酸(Z)-乙酯及相關化合物污染。

5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-7-羧酸乙酯：將硼烷-二甲基硫錯合物的溶液(10M，於THF中，16.4 mL，164 mmol)緩慢地添加至粗製5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛-6-烯-7-羧酸乙酯(7.5 g，<40.9 mmol)於四氫呋喃(270 mL)所形成之在0℃下的溶液中。令該反應液溫熱至室溫一整夜，然後，予以再冷卻至0℃，並且藉由小心地添加水，予以淬熄。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水清洗，予以乾燥(硫酸鎂)及濃縮，得到大量的白色固體。用二氯甲烷(150 mL)，將此等固體徹底研磨三次。將合併的二氯甲烷洗液濃縮並且藉由快速層析法，將產生的油狀物純化，得到5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-7-羧酸乙酯(1.08 g，29%(歷經二步驟))。^{1}H-NMR：400 MHz, ($CDCl_3$) δ：8.01-7.95 (br, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.68-1.56

(m, 1H), 1.34 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm。

6-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-7-羧酸乙酯：將5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-7-羧酸乙酯(980 mg，5.3 mmol)於二甲基甲醯胺(13 mL)所形成的溶液，添加至2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(1.11 g，6.33 mmol)及HATU (2.41 g，6.34 mmol)於二甲基甲醯胺(13 mL)所形成的溶液中。將二異丙基乙基胺(1.85 mL，10.6 mmol)添加至產生的反應混合物中，並且將該反應液加熱至60℃，歷時16小時。用乙酸乙酯稀釋該反應液，用水及鹽水清洗，予以乾燥(硫酸鎂)及濃縮。藉由快速層析法，將產生的殘留物純化，得到6-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-7-羧酸乙酯(1.31 g，72%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{16}H_{26}N_2O_6$，計算值：342.18；實測值$[M+1]^+$：342.90。

6-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-7-羧酸：將氫氧化鋰的溶液(1M，於水中，7.6 mL，7.6 mmol)添加至6-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-7-羧酸乙酯(1.31 g，3.83 mmol)於乙醇(10 mL)所形成的溶液中。於室溫下，將該反應液攪拌30分鐘。將反應液部分濃縮並且用乙酸乙酯清洗產生的水溶液。將乙酸乙酯層丟棄並且用濃HCl，將水層酸化。用乙酸乙酯萃取酸化的水層二次。用鹽水清洗合併的有機層，予以乾燥(硫酸鎂)及濃縮，得到粗製的6-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-

7-羧酸，其在未進一步純化的情況下使用。

6-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-7-羧酸2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙酯：將二異丙基乙基胺(1.32 mL，7.59 mmol)添加至6-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-7-羧酸(~3.83 mmol)以及2,4'-二溴基苯乙酮(1.1 g，3.96 mmol)於乙腈(19 mL)所形成的溶液中。於室溫下，將該反應液攪拌16小時，然後，用乙酸乙酯予以稀釋。用水及鹽水清洗有機物，予以乾燥(硫酸鎂)及濃縮。藉由快速層析法，將產生的粗製殘留物純化，純淨地分離出6-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-7-羧酸2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙酯之二個非鏡像異構物(330 mg的(R)非鏡像異構物，360 mg之(S)非鏡像異構物，歷經二步驟的總產率35%)。所要之(S)非鏡像異構物的^{1}H-NMR：400 MHz, ($CDCl_3$) δ：7.74-7.71 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 5.47 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 5.20 (d, J=16.4 Hz, 1H), 4.92 (dd, J^1=7.1 Hz, J^2=9.0 Hz, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (dd, J^1=9.0 Hz, J^2=12.6 Hz, 1H), 2.60 (dd, J^1=7.0 Hz, J^2=12.6 Hz, 1H), 2.52-2.12 (m, 5H), 2.07-1.86 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J=7.1 Hz, 3H) ppm。

(1-{7-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-6-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將乙酸銨(230 mg，3.0 mmol)添加至6-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁

醯基)-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-7-羧酸2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙酯(150 mg，0.29 mmol)於甲苯(3 mL)所形成之溶液中。將該反應混合物激烈回流3小時，予以冷卻至室溫並且用乙酸乙酯予以稀釋。用水及鹽水清洗有機物，予以乾燥(硫酸鎂)及濃縮。藉由快速層析法，將粗製的殘留物純化，得到(1-{7-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-6-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(95 mg，66%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{22}H_{27}BrN_4O_4$，計算值：490.12/492.12；實測值$[M+1]^+$：490.99/492.99。^{1}H-NMR：400 MHz, ($CDCl_3$) δ：7.60-7.55 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.38-5.29 (m ,2H), 4.76-4.70 (br, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.36-3.29 (m, 1H), 2.84 (dd, J^1=8.2 Hz, J^2=12.5 Hz, 1H), 2.51-2.32 (m, 3H), 2.13-2.03 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.8 Hz, 3H), ppm。

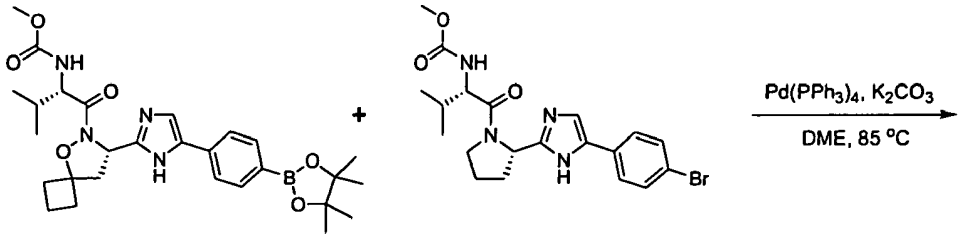
[2-甲基-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-6-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯：將(1-{7-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-6-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(85 mg，0.17 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(66 mg，0.26 mmol)、乙酸鉀((51 mg，0.52 mmol)以及二氯基[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵茂]鈀(II) (13 mg，0.018 mmol)於1,4-二噁烷(1.7 mL)所形成之已脫氣的混合物加熱至85℃，歷時75分鐘。冷卻至室溫後，令該反應液過濾通

過鈀清除管柱(STRATOSPHERES™ PL-Guanidine MP SPE+, Part #: PL3514-CM89)，並且用乙酸乙酯淋洗該固體。用水及鹽水清洗濾液，予以乾燥(硫酸鎂)及濃縮。藉由快速層析法，將粗製的殘留物純化，得到[2-甲基-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-6-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(81 mg，87%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{28}H_{39}BN_4O_6$，計算值：538.30；實測值$[M+1]^+$：539.12。

(1-{7-[5-(4'-{2-[6-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛-7-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-6-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將碳酸鉀的溶液(2M，於水中，0.250 mL，0.50 mmol)，添加至[2-甲基-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-6-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(81 mg，0.15 mmol)、(1-{7-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-6-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(60 mg，0.12 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(14 mg，0.012 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(2.0 mL)所形成的溶液中。用一股氬氣流，對產生的混合物進行脫氣15分鐘，然後，予以加熱至85℃，歷時3小時。冷卻至室溫後，令該反應液過濾通過鈀清除管柱(STRATOSPHERES™ PL-Guanidine MP SPE+, Part #: PL3514-CM89)，並且用甲醇淋洗該固體。將濾液濃縮並且藉由製備逆相HPLC

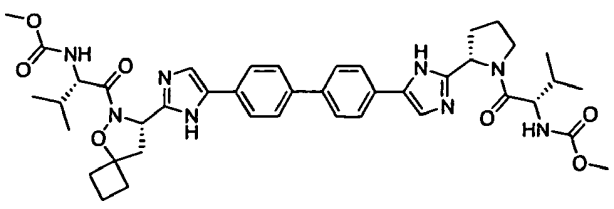
(Gemini，15至51% 乙腈／水+0.1%甲酸)予以純化，得到(1-{7-[5-(4'-{2-[6-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛-7-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-6-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(26 mg，26%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{54}N_8O_8$，計算值：822.41；實測值$[M+1]^+$：823.43。^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ：7.78-7.75 (m, 4H), 7.68-7.65 (m, 4H), 7.38 (s, 2H), 6.94-6.89 (br, 2H), 5.47-5.42 (m, 2H), 4.74-4.68 (br, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 0.98 (d, J=6.8 Hz, 6H), 0.88 (d, J=6.7 Hz, 6H) ppm。

實施例IE



[2-甲基-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-6-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



(1-{7-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-6-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{7-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-6-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將碳酸鉀的溶液(2M，於水中，0.300 mL，0.60 mmol)，添加至[2-甲基-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-6-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(81 mg，0.15 mmol)、(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(81 mg，0.18 mmol)以及肆(三苯基膦)鈀(0)(18 mg，0.015 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(3.0 mL)所形成的溶液中。使用一股氬氣流，對所產生的混合物進行脫氣15分鐘，然後，予以加熱至85℃，歷時3小時。冷卻至室溫後，令該反應液過濾通過鈀清除管柱(STRATOSPHERES™ PL-Guanidine MP SPE+, Part #: PL3514-CM89)，並且用甲醇淋洗該固體。將濾液濃縮並且藉由快速層析法(0%至5%甲醇／二氯甲烷)予以純化。藉由製備逆相HPLC (Gemini，15至50% 乙腈／水+0.1%甲酸)，將產生的殘留物再純化，得到(1-{7-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷-6-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(35 mg，30%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{42}H_{52}N_8O_7$，計算值：780.40；實測值$[M+1]^+$：781.29。^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ：7.82-7.72 (m, 4H), 7.69-7.65 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.99-

、$-S(=O)_2R^{L7}$、$-OS(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2NR^{L7}$、烷氧烷基、芳基烷氧羰基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基；

各R^{L7}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳基烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^{10}獨立示稠合五環之飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、鹵基、$-R^{L7}$、$-OR^{L7}$、$-SR^{L7}$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$、$-C(=O)R^{L7}$、$-OC(=O)R^{L7}$、$-C(O)OR^{L7}$、$-C(=O)NR^{L7}$、$-S(=O)R^{L7}$、$-S(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2R^{L7}$、$-OS(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2NR^{L7}$、烷氧烷基、芳基烷氧羰基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基；

各R^{L7}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

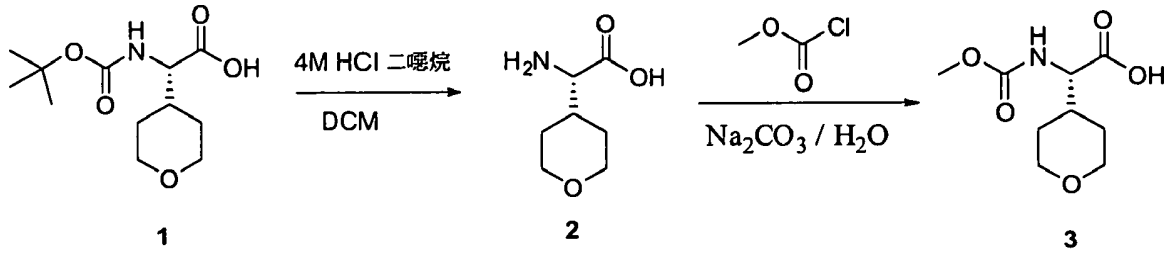
R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳基烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^{11}獨立示六環稠合之飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、鹵基、$-R^{L7}$、$-OR^{L7}$、$-SR^{L7}$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$、$-C(=O)R^{L7}$、$-OC(=O)R^{L7}$、$-C(O)OR^{L7}$、$-C(=O)NR^{L7}$、$-S(=O)R^{L7}$、$-S(=O)_2OR^{L7}$

6.90 (m, 2H), 5.47-5.42 (m, 1H), 5.20-5.16 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.226-4.21 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.71-3.48 (m, 7H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.61-1.90 (m, 10H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.00-0.86 (m, 12H) ppm。

實施例IF

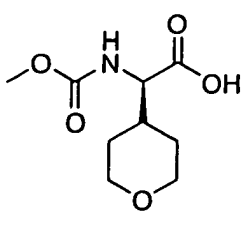
(S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙酸(3)



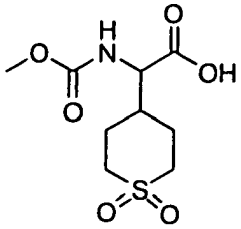
1 2 3

將4M HCl(於二噁烷中，5mL)添加至(S)-2-(第三丁氧羰基胺基)-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙酸1(1.5 g，5.8 mmol)(於5 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到2。將碳酸鈉(1.06 g，10 mmol)添加至(S)-2-胺基-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙酸2(780 mg，5 mmol)(於25 mL水中)，並且將產生的混合物冷卻至0℃，然後，於5分鐘期間，逐滴添加氯甲酸甲酯(0.53 mL，5.5 mmol)。將該反應液攪拌18小時，同時讓浴液解凍至室溫。然後，令該反應混合物分溶於1N HCl及乙酸乙酯中。移出有機層並且用另外二份乙酸乙酯進一步萃取水層。用鹽水清洗合併的有機層，令其經硫酸鎂乾燥，予以過濾並且於真空中濃縮，得到3，無色殘

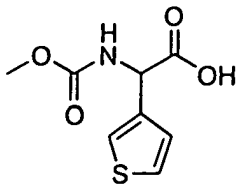
留物。MS (ESI) *m/z*：218 $[M+H]^+$。



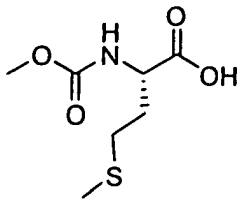
4



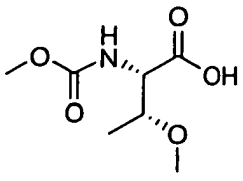
5



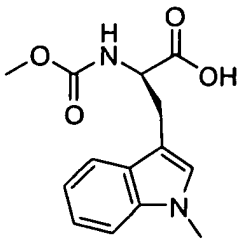
6



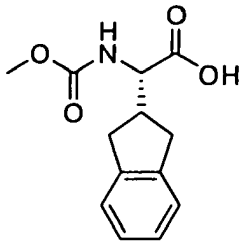
7



8



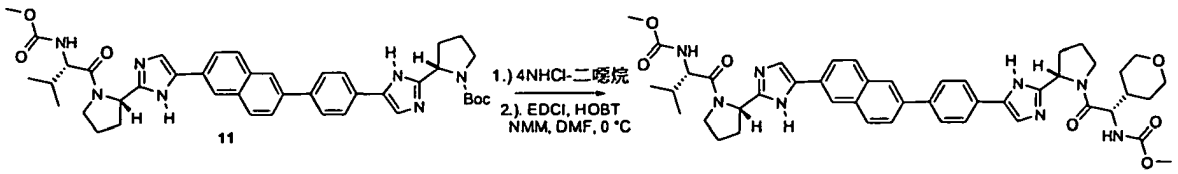
9



10

化合物4-10係根據用於製備(S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙酸(3)的方法製備得的。

(S)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)-萘-2-基)苯基)-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙基胺甲酸甲酯：



11

(S)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)-萘-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基胺甲酸甲酯

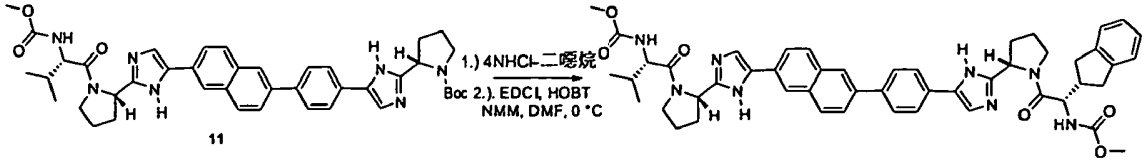
將4M HCl(於二噁烷中，0.8 mL)添加至化合物11(50 mg，0.068 mmol，於0.8 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到HCl鹽類。將化合物3(20 mg，0.09 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(18 mg，

0.09 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt)(13 mg，0.09 mmol)添加至該HCl鹽類(於0.8 mL DMF中)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(20 μL，0.18 mmol)添加至該混合物中。於室溫下，將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，直接將產生的混合物純化，得到呈白色固體的標題化合物(36 mg，65%)。

^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79-7.66 (m, 10H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05-6.91 (m, 1H), 5.22 -5.09(m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.98-3.78 (m, 4H), 3.57 (s, 6H), 3.38-3.31 (m, 8H), 2.65 (m, 1H), 2.30-2.09 (m, 5H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.56-1.29 (m, 5H), 0.92-0.82 (m, 6H)。MS (ESI) *m/z* 832 $[M+H]^+$。

實施例IG

(S)-1-(2,3-二氫-1*H*-茚-2-基)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)萘-2-基)苯基-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-2-酮基乙基胺甲酸甲酯：



(S)-1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)萘-2-基)苯基-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-2-酮基乙基胺甲酸甲酯

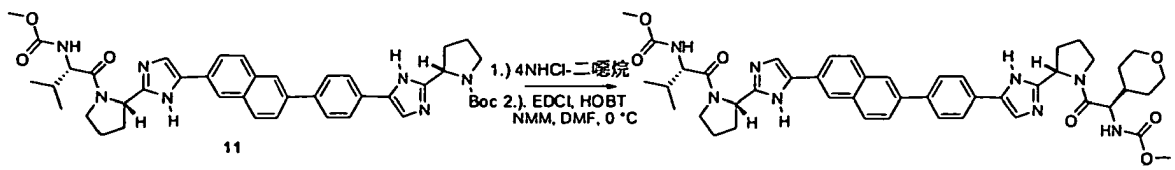
將4M HCl(於二噁烷中，0.8 mL)添加至化合物11 (50

mg，0.068mmol，於0.8 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到HCl鹽類。將化合物10 (16 mg，0.063 mmol), N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞醯胺氫氯化物(12 mg，0.063 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt) (9 mg，0.063 mmol)添加至該HCl鹽類(32 mg，於0.7 mL DMF中)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(20 μL，0.12 mmol)添加至該混合物中。於室溫下，將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，將產生的混合物直接純化，得到呈白色固體的標題化合物(23 mg，62 %)。

MS (ESI) *m/z* 864 $[M+H]^+$。

實施例IH

(*R*)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)萘-2-基)苯基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基胺甲酸甲酯：



11

(R)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)萘-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基胺甲酸甲酯

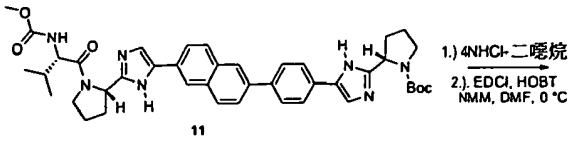
將4M HCl(於二噁烷中，0.8 mL)添加至化合物11 (50 mg，0.068mmol，於0.8 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混

合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到HCl鹽類。將化合物4 (15 mg，0.068 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(13 mg，0.068 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt) (11 mg，0.068 mmol)添加至該HCl鹽類(33 mg，於0.8 mL DMF中)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(14 μ L，0.13mmol)添加至該混合物中。於室溫下，將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，將產生的混合物直接純化，得到呈白色固體的標題化合物(25 mg，67%)。

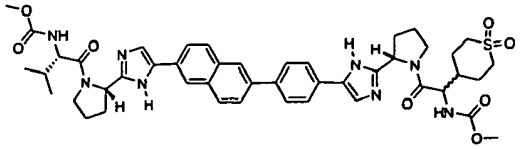
MS (ESI) *m/z* 832 $[M+H]^+$。

實施例II

(2S)-1-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-(2-(1,1-二酮基-六氫-噻喃-4-基)-2-(甲氧羰基胺基)乙醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：



11



(2S)-1-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-(2-(1,1-二酮基-六氫-噻喃-4-基)-2-(甲氧羰基胺基)乙醯基)吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

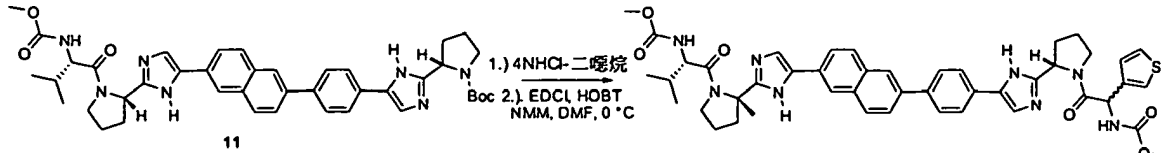
將4M HCl(於二噁烷中，0.8 mL)添加至化合物11 (50 mg，0.068mmol，於0.8 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後

，得到HCl鹽類。將化合物5 (18 mg，0.068 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(13 mg，0.068 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt) (11 mg，0.068 mmol)添加至該HCl鹽類(33 mg，於0.8 mL DMF中)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(14 μ L，0.13mmol)添加至該混合物中。於室溫下，將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，將產生的混合物直接純化，得到呈白色固體的標題化合物(16 mg，40%)。

MS (ESI) *m/z* 880 $[M+H]^+$。

實施例IJ

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-(2-(甲氧羰基胺基)-2-(噻吩-3-基)乙醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：



11

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-(2-(甲氧羰基胺基)-2-(噻吩-3-基)乙醯基)吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

將4M HCl(於二噁烷中，0.8 mL)添加至化合物11 (50 mg，0.068mmol，於0.8 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到HCl鹽類。

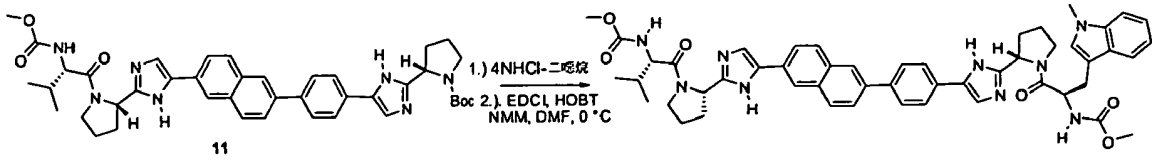
將化合物6 (15 mg，0.068 mmol)、N-(3-二甲基胺基

丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(13 mg，0.068 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt) (11 mg，0.068 mmol)添加至該HCl鹽類(33 mg，於0.8 mL DMF中)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(14 μL，0.13mmol)添加至該混合物中。於室溫下，將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，將產生的混合物直接純化，得到呈白色固體的標題化合物(22 mg，60%)。

MS (ESI) *m/z* 830 $[M+H]^+$。

實施例IK

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(甲氧羰基胺基)-3-(1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)丙醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：



11

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(甲氧羰基胺基)-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)丙醯基)吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

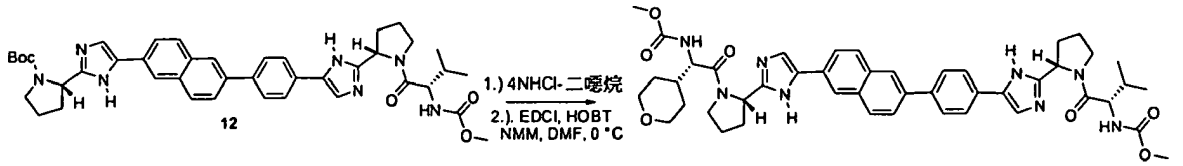
將4M HCl(於二噁烷中，0.8 mL)添加至化合物11 (50 mg，0.068mmol，於0.8 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到HCl鹽類。將化合物9 (11 mg，0.039 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(8 mg，

0.039 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt) (6 mg，0.039 mmol)添加至該HCl鹽類(20 mg，於0.5 mL DMF中)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(8.3 μL，0.075mmol)添加至該混合物中。於室溫下，將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，將產生的混合物直接純化，得到呈白色固體的標題化合物(10 mg, 42%)。

MS (ESI) *m/z* 891 $[M+H]^+$。

實施例IL

(S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基胺甲酸甲酯：



(S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基胺甲酸甲酯

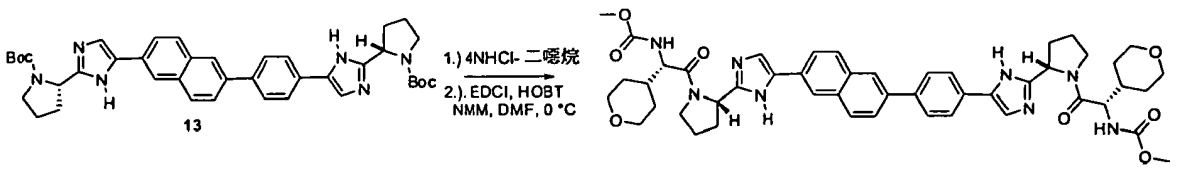
將4M HCl(於二噁烷中，0.8 mL)添加至化合物12 (50 mg，0.068mmol，於0.8 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到HCl鹽類。將化合物3 (20 mg，0.09 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(18 mg，0.09 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt) (13 mg，0.09

mmol)添加至該HCl鹽類(43 mg，於0.8 mL DMF中)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(20 μL，0.18mmol)添加至該混合物中。於室溫下，將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，將產生的混合物直接純化，得到呈白色固體的標題化合物(32 mg，465%)。

MS (ESI) *m/z* 832 $[M+H]^+$。

實施例IM

(S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基胺甲酸甲酯：



(S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基)吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基胺甲酸甲酯

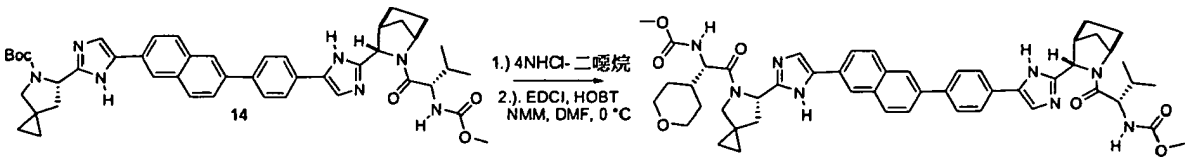
將4M HCl(於二噁烷中，0.9 mL)添加至化合物13 (50 mg，0.074mmol，於0.9 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到HCl鹽類。將化合物3 (41 mg，0.19 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(36 mg，0.19 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt) (26 mg，0.19 mmol)添加至該HCl鹽類(於0.8 mL DMF中)。於冰浴中，將

該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(25 μL，0.22mmol)添加至該混合物中。於室溫下，將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，將產生的混合物直接純化，得到呈白色固體的標題化合物(32 mg，50%)。

MS (ESI) *m/z* 874 $[M+H]^+$。

實施例IN

(S)-2-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-2-酮基-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙基胺甲酸甲酯：



(S)-2-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-2-酮基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基胺甲酸甲酯

將4M HCl(於二噁烷中，0.8 mL)添加至化合物14 (50 mg，0.064mmol，於0.8 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到HCl鹽類。將化合物3 (20 mg，0.09 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(18 mg，0.09 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt) (13 mg，0.09 mmol)添加至該HCl鹽類(於0.8 mL DMF中)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉

、-S(=O)$_2$R^{L7}、-OS(=O)$_2$OR^{L7}、-S(=O)$_2$NR^{L7}、烷氧烷基、芳基烷氧羰基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、-NR^{a}R^b、(NR^{a}R^b)烷基、及(NR^{a}R^b)羰基；

各R^{L7}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

R^{a}及R^{b}獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳基烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各R9^{0}獨立選自：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷氧羰基烷基、烷基、烷羰基烷基、芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳烷基、芳氧基烷基、環烷基、(環烷基)烯基、(環烷基)烷基、環烷基氧基烷基、鹵烷基、雜環基、雜環基烯基、雜環基烷氧基、雜環基烷基、雜環基氧基烷基、羥烷基、-NR^{c}R^d、(NR^{c}R^d)烯基、(NR^{c}R^d)烷基、及(NR^{c}R^d)羰基；

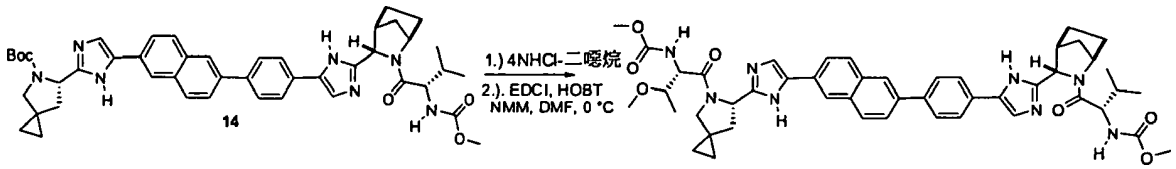
R^{c}及R^{d}獨立選自：氫、烯氧基羰基、烷氧基烷羰基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基、芳基烷羰基、芳羰基、芳基氧羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵基烷氧羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧基羰基、羥基烷羰基、(NR^{e}R^f)烷基、(NR^{e}R^f)烷羰基、(NR^{e}R^f)羰基、(NR^{e}R^f)磺醯基、-C(NCN)OR'、以及-C(NCN)NR^{X}R^Y，其中R'選自烷基及未經取代的苯基，且其中該芳烷基、芳基烷羰基、雜環基烷基、及雜環基烷羰基的烷基部分進一步任意經一個-NR^{e}R^f

(NMM)(18 μL，0.16mmol)添加至該混合物中。於室溫下，將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，將產生的混合物直接純化，得到呈白色固體的標題化合物(30 mg，54%)。

MS (ESI) *m/z* 884 $[M+H]^+$。

實施例IO

(2S,3R)-3-甲氧基-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(甲氧羰基胺基-3-甲基丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：



(2S,3R)-3-甲氧基-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(甲氧羰基胺基-3-甲基丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

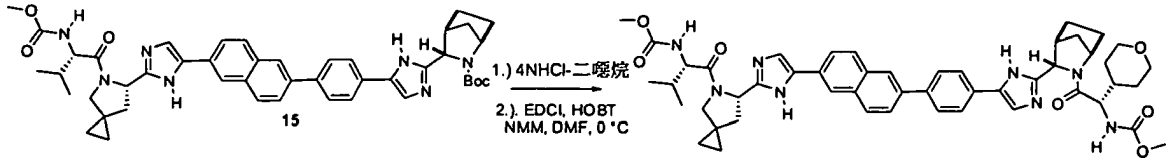
將4M HCl(於二噁烷中，0.8 mL)添加至化合物14 (50 mg，0.064mmol，於0.8 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到HCl鹽類。將化合物8 (17 mg，0.09 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(18 mg，0.09 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt) (13 mg，0.09 mmol)添加至該HCl鹽類(於0.8 mL DMF中)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(18 μL，0.16 mmol)添加至該混合物中。於室溫下

，將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，將產生的混合物直接純化，得到呈白色固體的標題化合物(30 mg, 54%)。

MS (ESI) *m/z* 858 $[M+H]^+$。

實施例IP

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：



(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

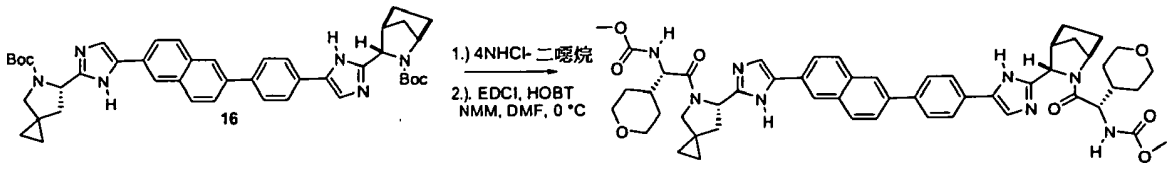
將4M HCl(於二噁烷中，0.8 mL)添加至化合物15 (50 mg，0.064mmol，於0.8 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到HCl鹽類。將化合物3 (20 mg，0.09 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(18 mg，0.09 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt) (13 mg，0.09 mmol)添加至該HCl鹽類(於0.8 mL DMF中)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(20 μL，0.16mmol)添加至該混合物中。於室溫下

，將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，將產生的混合物直接純化，得到呈白色固體的標題化合物(25 mg, 45%)。

MS (ESI) *m/z* 884 $[M+H]^+$。

實施例IQ

(S)-2-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-2-酮基-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙基胺甲酸甲酯：



(S)-2-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-2-酮基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基胺甲酸甲酯

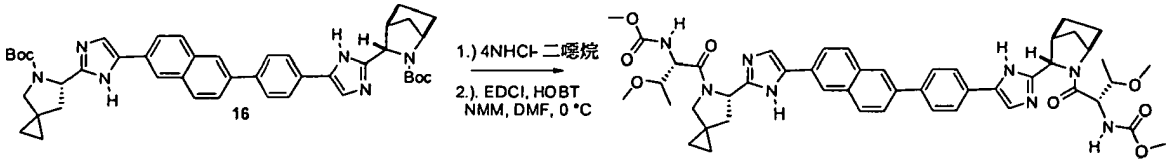
將4M HCl(於二噁烷中，0.8 mL)添加至化合物16 (50 mg，0.069 mmol，於0.8 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到HCl鹽類。將化合物3 (41 mg，0.19 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(36 mg，0.19 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt) (26 mg，0.19 mmol)添加至該HCl鹽類(於0.8 mL DMF中)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(25 μL，0.22mmol)添加至該混合物中。於室

溫下，將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，將產生的混合物直接純化，得到呈白色固體的標題化合物(28 mg，44%)。

MS (ESI) *m/z* 926 $[M+H]^+$。

實施例IR

(2S,3R)-3-甲氧基-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧羰基胺基)丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：



(2S,3R)-3-甲氧基-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧羰基胺基)丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)萘-2-基)-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

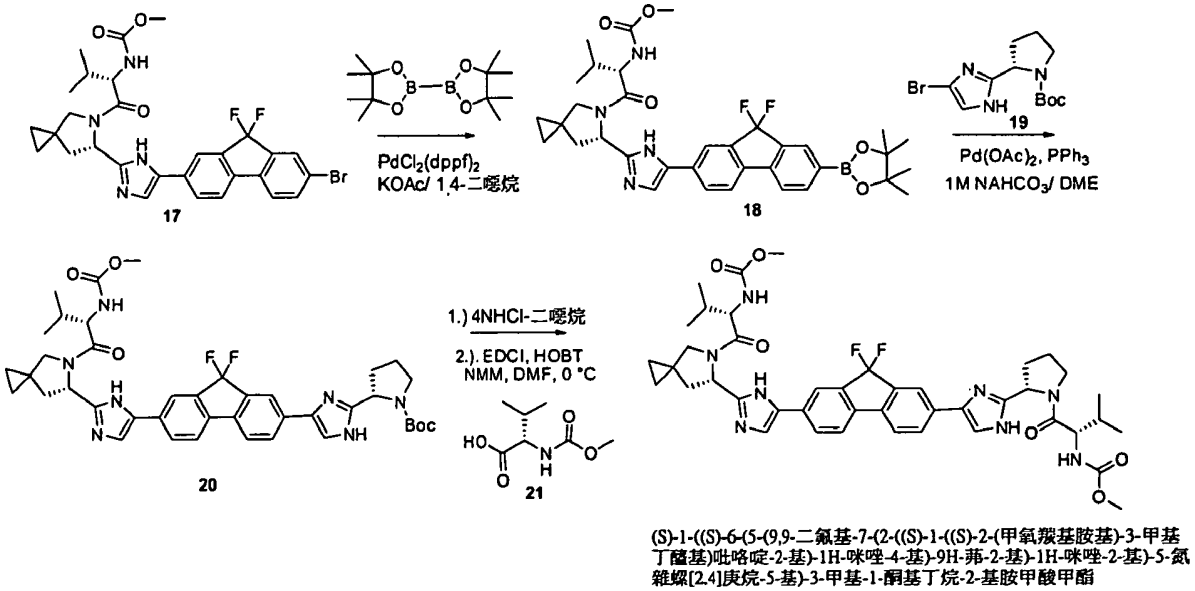
將4M HCl(於二噁烷中，0.8 mL)添加至化合物16 (50 mg，0.069mmol，於0.8 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到HCl鹽類。將化合物8 (38 mg，0.2 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(38 mg，0.2 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt) (27 mg，0.2 mmol)添加至該HCl鹽類(於0.8 mL DMF中)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(55 μL，0.5mmol)添加至該混合物中。於室溫下，

將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，將產生的混合物直接純化，得到呈白色固體的標題化合物(29 mg，40%)。

MS (ESI) *m/z* 874 $[M+H]^+$。

實施例IS

(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-二氟基-7-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-4-基)-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：



(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-二氟基-7-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)-9H-茀-2-基)-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

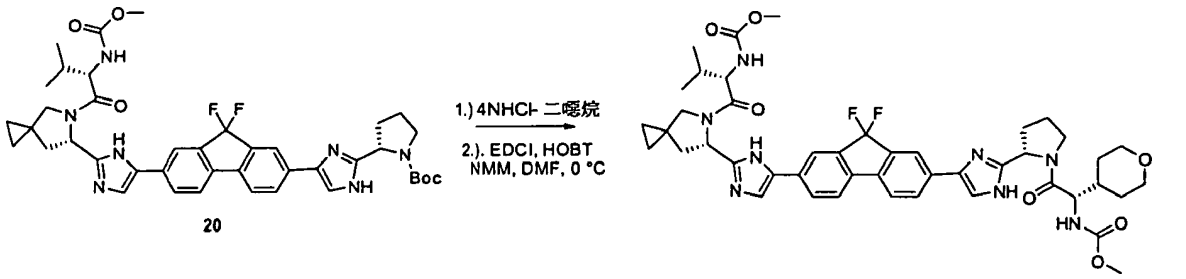
稱量化合物17 (1.2 g，2 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(1g，4 mmol)、乙酸鉀(510 mg、5.2 mmol)以及$Pd(dppf)Cl_2$(82 mg，0.1 mmol)，皆置於玻璃的壓力容器內，並且添加無水1,4-二噁烷(10 mL)。將氮氣冒泡通入該混合物約5分鐘。然後，將該容器加蓋且密封，在持續攪拌的同時，於90℃油浴中，予以加熱。將該反應容器冷卻室溫，並且於

減壓下，將所有揮發移除，且對產生的油狀進行矽膠層析(使用0至50%梯度的乙酸乙酯及己烷爲洗提劑，採用ISCO管柱(12 g矽膠))。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑去除，得到(18) (968 mg，75 %)。將化合物19 (488 mg，1.54 mmol)、Pd(OAc)2 (23mg，0.1 mmol)以及PPh3 (42mg，0.16 mmol)添加至化合物18 (950 mg，1.47 mmol)。添加DME(16 mL)並且接著添加6 mL 1M 碳酸氫鈉水溶液。用氬氣，沖洗該反應液並且於氬氣氛中，予以加熱至90℃，歷時3小時。將該反應液冷卻至室溫並且予以濃縮。添加乙酸乙酯並且用飽和的碳酸氫鈉水溶液(2X)及飽和的氯化鈉水溶液(1X)予以清洗。在有機層經硫酸鈉乾燥後，將其濃縮，並且對其進行矽膠層析(使用梯度40-100%的乙酸乙酯及己烷爲洗提劑，採用ISCO管柱(12 g矽膠))。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑去除，得到產物20 (1g，90 %)。MS (ESI) *m/z* 757 $[M+H]^+$。將4M HCl(於二噁烷中，0.8 mL)添加至化合物20 (50 mg，0.066mmol，於0.8 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到HCl鹽。將化合物21 (16 mg，0.09 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(18 mg，0.09 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt) (13 mg，0.09 mmol)添加至該HCl鹽類(於0.8 mL DMF中)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(20μL，0.18 mmol)添加至該混合物中。於室溫下，將反應內容物攪拌4

小時。然後，於逆相製備HPLC上，將產生的混合物直接純化，得到呈白色固體的標題化合物(33 mg，62 %)。MS (ESI) *m/z* 814 $[M+H]^+$。

實施例IT

(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-二氟基-7-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-4-基)-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：



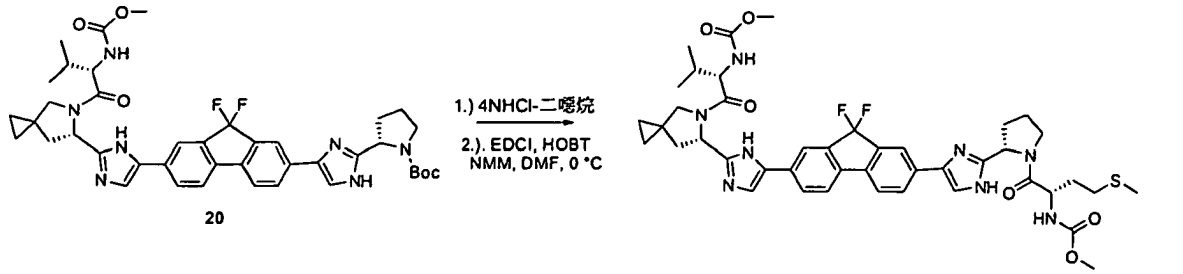
(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-二氟基-7-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基)吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)-9H-茀-2-基)-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯

將4M HCl(於二噁烷中，0.8 mL)添加至化合物20 (50 mg，0.066mmol，於0.8 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到HCl鹽。將化合物3 (20 mg，0.09 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(18 mg，0.09 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt) (13 mg，0.09 mmol)添加至該HCl鹽類(於0.8 mL DMF中)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(20 μL，0.18 mmol)添加至該混合物中。於室溫下，將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，

將產生的混合物直接純化，得到呈白色固體的標題化合物(30 mg，54 %)。MS (ESI) *m/z* 856 $[M+H]^+$。

實施例IU

(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-二氟基-7-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-4-(甲基硫基)丁醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-4-基)-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：

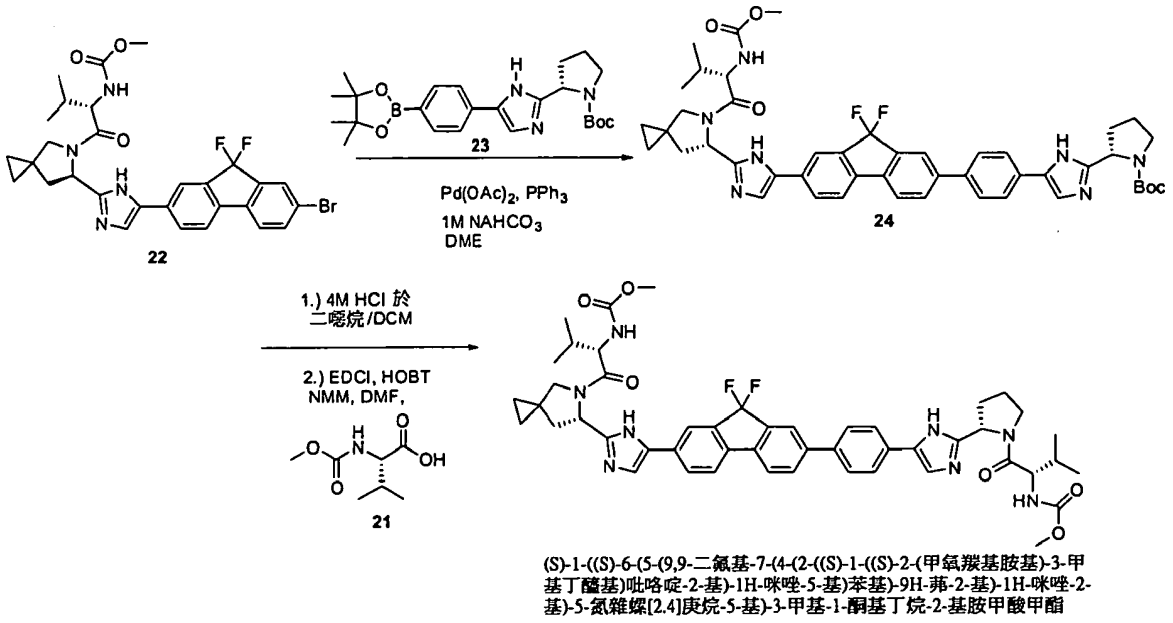


將4M HCl(於二噁烷中，0.8 mL)添加至化合物20 (50 mg，0.066mmol，於0.8 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到HCl鹽。將化合物7 (19 mg，0.09 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(18 mg，0.09 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt) (13 mg，0.09 mmol)添加至該HCl鹽類(於0.8 mL DMF中)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(20 μL，0.18 mmol)添加至該混合物中。於室溫下，將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，將產生的混合物直接純化，得到呈白色固體的標題化合物

(30 mg，55 %)。MS (ESI) *m/z* 846 $[M+H]^+$。

實施例IV

(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-二氟基-7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)-3-甲基-1-酮基丁烷-2-基胺甲酸甲酯：



將化合物23 (282mg，0.64 mmol)、Pd(OAc)2 (8.4mg，0.04 mmol)及PPh3 (16mg，0.06 mmol)添加至化合物22 (320 mg，0.53 mmol)中。添加DME(5.5 mL)並且接著添加2.2 mL 1M碳酸氫鈉水溶液。用氬氣沖洗該反應液並且於氬氣氛中，予以加熱至90℃，歷時3小時。將該反應液冷卻至室溫並且予以濃縮。添加乙酸乙酯並且用飽和碳酸氫鈉水溶液(2X)及飽和的氯化鈉水溶液(1X)清洗。令有機層經硫酸鎂乾燥，然後，予以濃縮並且對其進行矽膠層析(

使用40-100%梯度的乙酸乙酯及己烷爲洗提劑，採用ISCO管柱(12 g矽膠))。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑移除，得到產物24 (266 mg，60 %)。MS (ESI) *m/z* 833 $[M+H]^+$。將4M HCl(於二噁烷中，1.5 mL)添加至化合物24 (120 mg，0.15mmol，於1.5 mL二氯甲烷中)，並且將該反應混合物冷卻至0℃，然後，予以攪拌2小時。於真空中濃縮後，得到HCl鹽。將化合物21 (35 mg，0.2 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物(38 mg，0.2 mmol)以及羥基苯並三唑水合物(HOBt) (27 mg，0.2 mmol)添加至該HCl鹽類(於1.5 mL DMF中)。於冰浴中，將該混合物冷卻至0℃，並且由注射器，將N-甲基嗎福啉(NMM)(50 μL，0.45 mmol)添加至該混合物中。於室溫下，將反應內容物攪拌4小時。然後，於逆相製備HPLC上，將產生的混合物直接純化，得到呈白色固體的標題化合物 (65 mg，56 %)。MS (ESI) *m/z* 890 $[M+H]^+$。

實施例IW

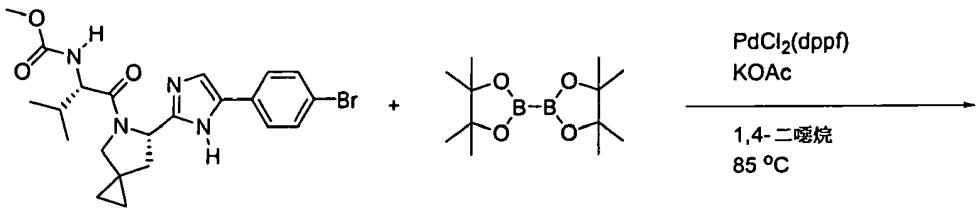
基團所取代；且其中該芳基，該芳基烷氧羰基、芳烷基、芳基烷羰基、芳羰基、芳基氧羰基、以及芳基磺醯基的芳基部分，該雜環基，以及該雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、以及雜環基氧羰基的雜環基部分進一步任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

R^X及R^Y獨立選自：氫、烷氧羰基、烷基、烷羰基、未經取代的芳基、未經取代的芳基烷氧羰基、未經取代的芳烷基、未經取代的環烷基、未經取代的雜環基、以及$(NR^{X'}R^{Y'})$羰基，其中$R^{X'}$及$R^{Y'}$獨立選自：氫及烷基；

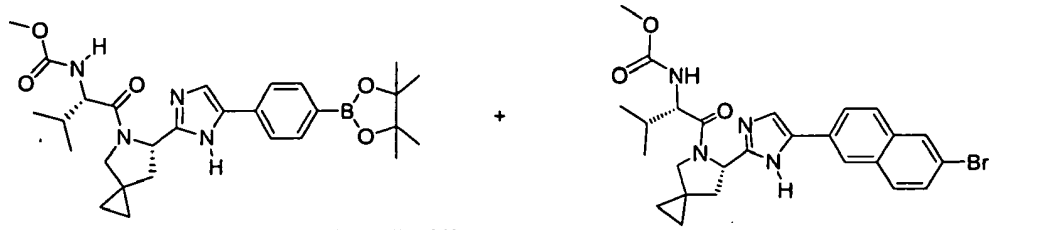
各$R9^1$獨立示$-N(R^{9a})-NHC(=O)O-R^{9b}$，其中各$R^{9a}$獨立示：芳烷基、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳基烷氧基、鹵環烷基、(環烷基)烯基、(環烷基)烷氧基、烷基SO_2烷基、環烷基烷基SO_2烷基、氰烷基、鹵烷基、環烷基烷基、環烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷羰基烷基、烷氧羰基烷基、烷基巯基烷基、芳基烷氧基烷羰基烷基、羧烷基、雜環基烷基、雜環基羰基烷基、羥烷基、NRRCO烷基，其中各R獨立選自氫及烷基；

且其中在芳烷基中，該烷基可經最多3個芳基基團所取代，且該芳烷基的烷基部分進一步任意經一或二個獨立選自下列的額外基團所取代：烷氧基、烷氧羰基氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基；

且該芳基部分可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列

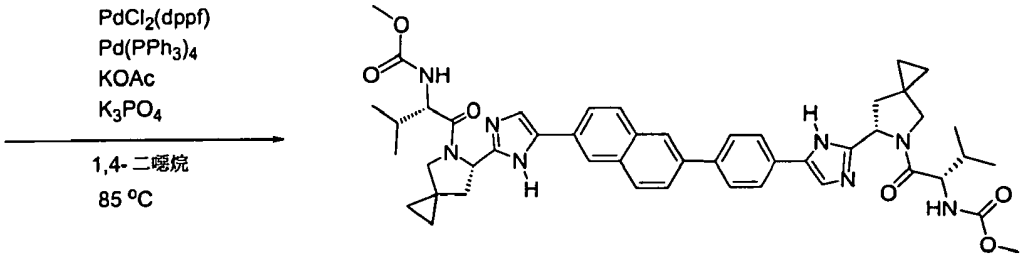


(1-{6-{5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺酸甲酯



[2-甲基-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯

(1-{6-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



[1-(6-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

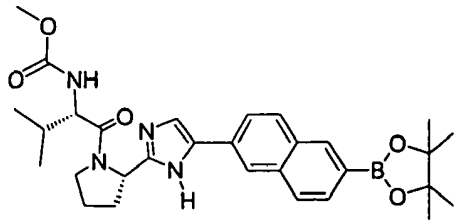
[1-(6-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將(1-{6-{5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺酸甲酯(0.10 g，0.24 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(0.073 g，0.29 mmol)、二氯化鈀(dppf)(0.018 g，0.024 mmol)、以及乙酸鉀(0.071 g，0.72 mmol)懸浮於1,4-二噁烷(1.2 mL)中，並且用氬氣進行脫氣30分鐘。於85℃下，將該懸浮液加熱2小時。將該混合物冷卻，添加(1-{6-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-

5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.182 g，0.346 mmol)以及含水的磷酸鉀(2M，0.84mL，0.84mmol)。再將該混合物加熱16小時，此時，添加肆(三苯基膦)鈀(0.014 g，0.012 mmol)。將該反應液攪拌另外的4小時。完成後，於真空中，將該粗製的反應混合物濃縮並且令其過濾通過鈀清除筒(Polymer Labs, PL-Guanidine MP SPE)。用DMF稀釋產生的漿狀物、藉由逆相HPLC (15-40% 乙腈：水；0.1% 甲酸調節劑)予以純化，並且進行冷凍乾燥，得到呈白色固體的[1-(6-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.048g，24%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33-7.34 (m, 12H), 5.65-5.20 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.03-3.87 (m, 1H), 3.74 (d, 9H), 3.53 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.34-1.88 (m, 5H), 1.26 (s, 1H), 1.10 (m, 3H), 0.91 (m, 12H), 0.71 (s, 6H)。

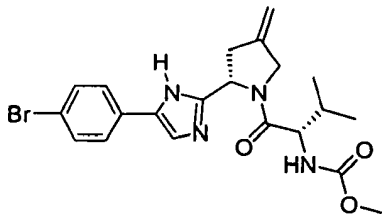
LCMS-ESI$^+$：$C_{48}H_{56}N_8O_6$，計算值：840.43 (M^+)；實測值：841.9 ($M+H^+$)。

實施例IX

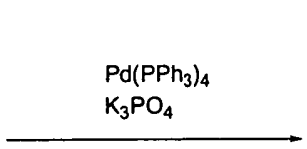


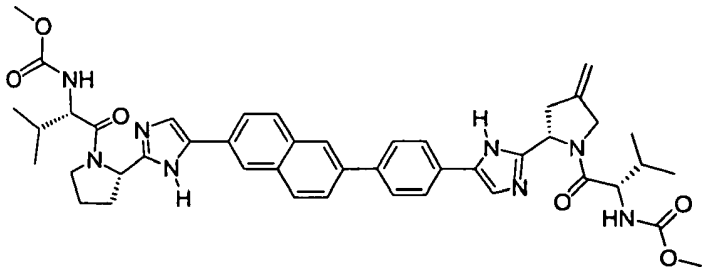
{2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯

+



(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-亞甲基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯





[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-亞甲基-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-亞甲基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：此化合物係藉由用於製備(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的程序，使用4-亞甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯，製備而得的。

LCMS-ESI$^+$：$C_{21}H_{25}BrN_4O_3$，計算值：460.11 (M^+)，實測值：463.61 ($M+H^+$)。

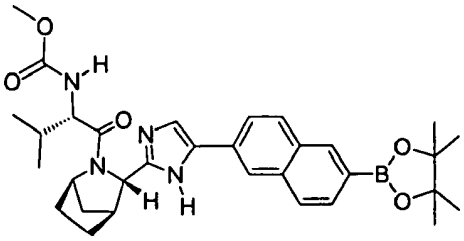
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-亞甲基-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：此化合物係藉由用於製備[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯的程序，使用[2-

甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(0.177 g，0.324 mmol)及(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-亞甲基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.100 g，0.216 mmol)，製備得的。用磷酸鉀(含水，0.32 mL，0.648 mmol)取代碳酸鉀並且於氬氣氛中進行反應。藉由逆相HPLC (10-45% 乙腈：水；0.1% 甲酸調節劑)，將粗製的反應液純化，並且進行冷凍乾燥，得到呈白色固體的[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-亞甲基-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.009g，5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12-7.96 (m, 1H), 7.93-7.79 (m, 5H), 7.77-7.67 (m, 5H), 6.32 (s, 1H), 5.73-5.54 (m, 1H), 5.50-5.22 (m, 6H), 4.49-4.28 (m, 3H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.72 (s, 9H), 3.06-2.86 (m, 2H), 2.50-2.34 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.90 (s, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.13-1.04 (m, 3H)。

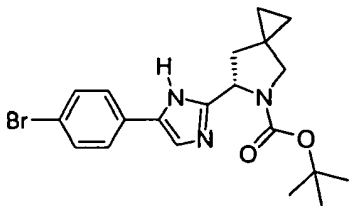
LCMS-ESI$^+$：$C_{45}H_{52}N_8O_6$，計算值：800.4 (M^+)；實測值：801.90 ($M+H^+$)。

實施例IY

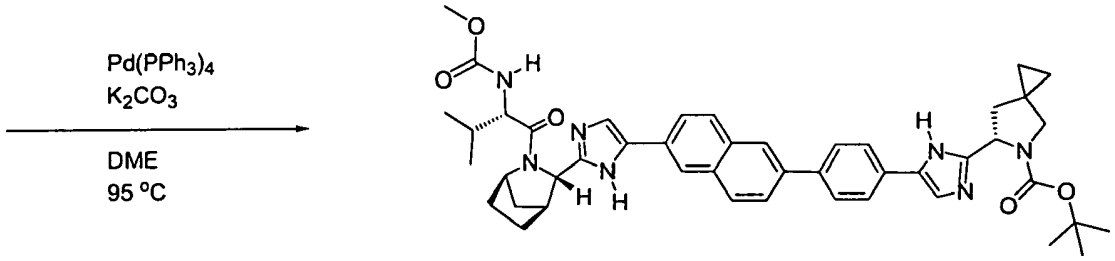


[2-甲基-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯

+



6-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯



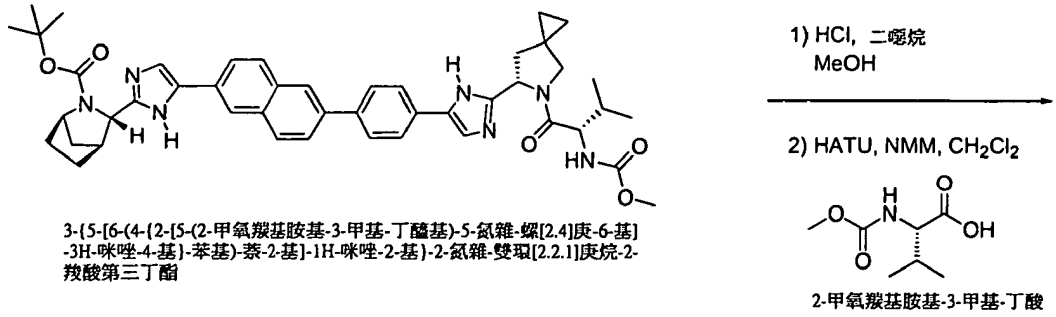
6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯

6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯：此化合物係藉由用於製備[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例EZ)的程序，使用[2-甲基-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(2.25 mmol)、6-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯(2.39 mmol)、以及碳酸鉀(2M，4.3mL，8.55mmol)，製備而得。此反應係於氬氣氛中進行的。用乙酸乙酯稀釋該粗製反應液，用水予以清洗並且藉由正相氧化矽層析法

(50-100% 己烷：乙酸乙酯+10%甲醇)，進行純化。得到呈淺棕色固體的6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯(1.05g，60%)。

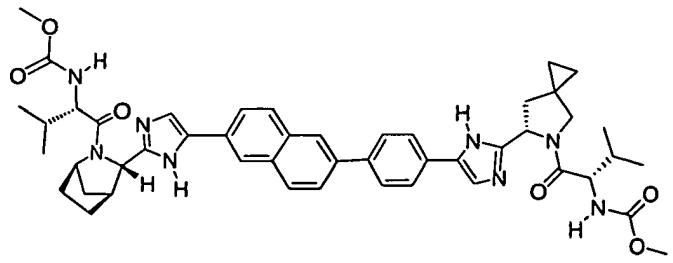
LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{53}N_7O_5$，計算值：783.41 (M^+)；實測值：784.35 ($M+H^+$)。

實施例IZ



3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



[1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

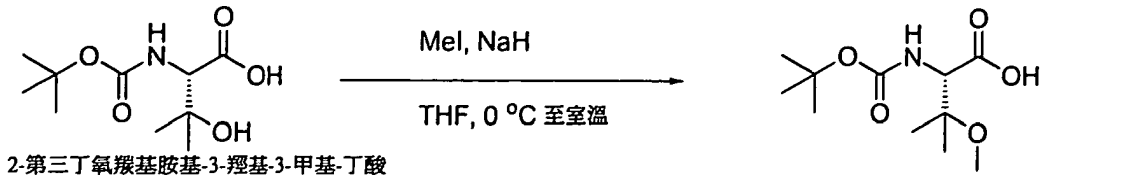
[1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：此化合物係藉由用於製備[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-環丙基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)苯基)]-1*H*-咪唑-2-

基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯的程序，使用2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸，進行製備的，得到呈白色粉末的[1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.070 g，65%)。

^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：11.75 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.93-7.74 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.52-4.50 (m, 2H), 4.16 (t, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.32-1.41 (m, 10H), 1.01-0.57 (m, 16H)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{48}H_{56}N_8O_6$，計算值：840.43 (M^+)；實測值：841.99 ($M+H^+$)。

實施例JA



2-第三丁氧羰基胺基-3-羥基-3-甲基-丁酸

2-第三丁氧羰基胺基-3-甲氧基-3-甲基丁酸

3-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

2-第三丁氧羰基胺基-3-甲氧基-3-甲基丁酸：將2-第三丁氧羰基胺基-3-羥基-3-甲基-丁酸(1.0 g，4.29 mmol)溶於THF(14 mL)，並且於外部冰／鹽水浴，將其冷卻至0℃。於0℃下，添加甲基碘(2.13 mL，34.3 mmol)。於0℃下，緩慢地添加固體氫化鈉(60%礦油中的分散液，0.514 g，12.87 mmol)。添加完成後，將該溶液移出冰浴並且令其溫熱至室溫，予以攪拌。18小時後，用乙酸乙酯稀釋該粗製的反應混合物並且在攪拌的同時，緩慢地添加水。於真空中，將該已淬熄的混合物濃縮並且令其分溶於乙醚及水中。用碳酸氫鈉萃取乙醚層二次。用含水檸檬酸，將合併的碳酸氫鹽層酸化至pH 3並且用乙酸乙酯萃取三次。用水、硫代硫酸鈉、水清洗合併的乙酸乙酯層，用硫酸鈉予以乾燥並且進行濃縮，得到呈油狀物的2-第三丁氧羰基胺基-3-甲氧基-3-甲基丁酸(0.99g，94%)。

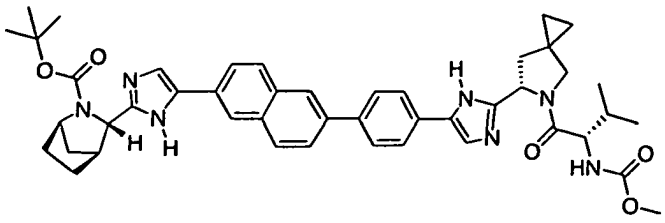
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.76-3.66 (m, 3H), 3.29

(s, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (s, 3H)。

3-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸：將2-第三丁氧羰基胺基-3-甲氧基-3-甲基丁酸溶於二噁烷(40 mL)並且於室溫下，添加HCl(4N，於二噁烷中，5.4 mL，21.6 mmol)。於室溫下，將產生的溶液攪拌18小時並且予以濃縮至乾。將該固體溶於THF(14 mL)並且於外部冰／鹽水浴中，予以冷卻至0℃。於0℃下，添加含水氫氧化鈉(6.25M，1.9mL，11.76 mmol)及氯甲酸甲酯(0.5 mL，5.88 mmol)。添加完成後，將該溶液移出冰浴並且令其溫熱至室溫，予以攪拌。18小時後，用1N HCl，將該粗製反應混合物調至pH 1，並且用乙醚予以萃取二次。用鹽水清洗合併的有機層，用硫酸鎂予以乾燥並且進行濃縮，得到呈灰白色固體的3-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.653g，65%)。

^{1}H NMR (400 MHz，丙酮) δ 3.76 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.37-1.31 (m, 1H)。

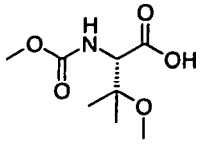
實施例JB



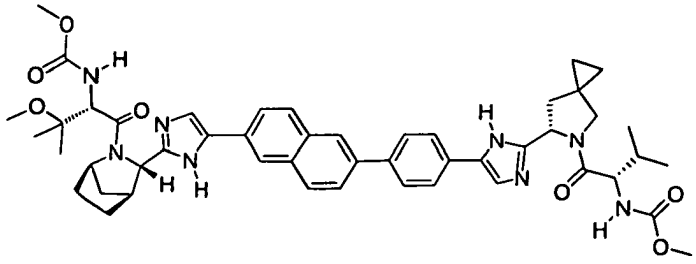
3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

1) HCl, 二噁烷
MeOH

2) HATU, NMM, CH_2Cl_2



3-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



[2-甲氧基-1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[2-甲氧基-1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：此化合物係藉由用於製備[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-環丙基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例JC)的程序，使用3-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.020 g，0.096 mmol)進行製備，而得到呈白色固體的[2-甲氧基-1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.019g，35%)。

^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.37-7.88 (m, 4H),

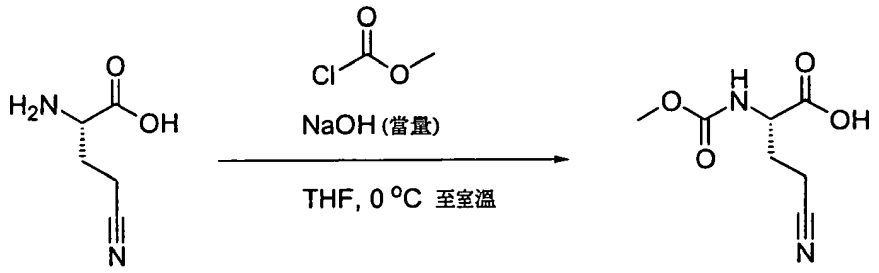
的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基基團、芳基烷氧基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、酮基、及$-P(O)OR_2$，其中各R獨立選自氫及烷基；且其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該第二個芳基基團、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該雜環基、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

且該雜環基可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二個雜環基基團、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、及酮基，其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該芳基、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該第二個雜環基基團、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；R^{9b}獨立示：H、烷基、芳基、鹵烷基、或芳烷基；

各$R9^2$獨立示$-N(R^{9a})-NHC(=O)NR^{9b}{}_2$；其中各$R^{9a}$獨立示：

7.84-7.35 (m, 8H), 5.81-5.33 (m, 2H), 4.88-4.57 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.91-3.54 (m, 9H), 3.46-3.16 (m, 4H), 3.09-2.82 (m, 1H), 2.24 (dd, 2H), 1.93 (m, 6H), 1.61 (s, 1H), 1.47-1.17 (m, 7H), 1.11 (d, 1H), 1.02-0.83 (m, 7H), 0.72 (s, 3H)。LCMS-ESI$^+$：$C_{49}H_{58}N_8O_7$，計算值：870.44 (M^+)；實測值：871.90 ($M+H^+$)。

實施例JC

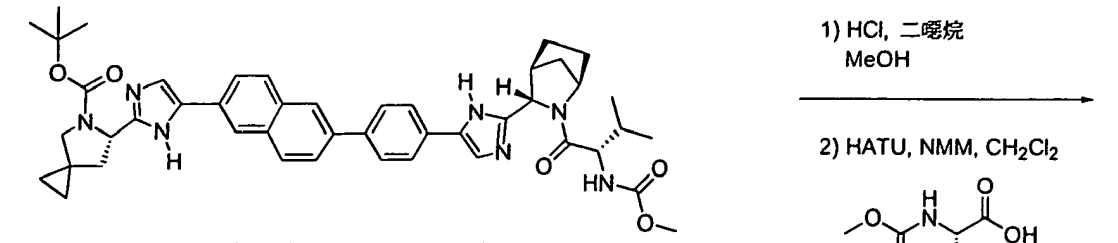


2-胺基-4-氰基-丁酸　　4-氰基-2-甲氧羰基胺基-丁酸

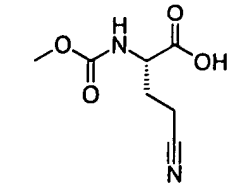
4-氰基-2-甲氧羰基胺基-丁酸：此化合物係藉由用於製備3-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸的程序，使用2-胺基-4-氰基-丁酸製備得的。

LCMS-ESI$^+$：$C_7H_{10}N_2O_4$，計算值：186.06 (M^+)；實測值：187.09 ($M+H^+$)。

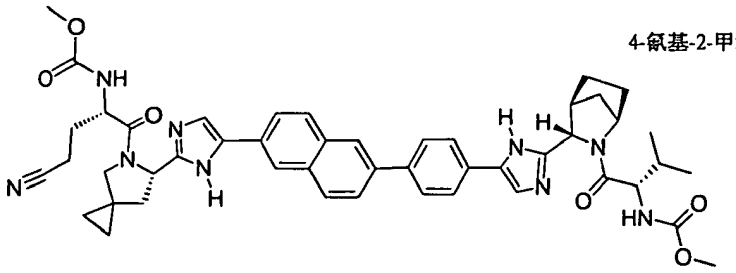
實施例JD



6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯



4-氰基-2-甲氧羰基胺基-丁酸



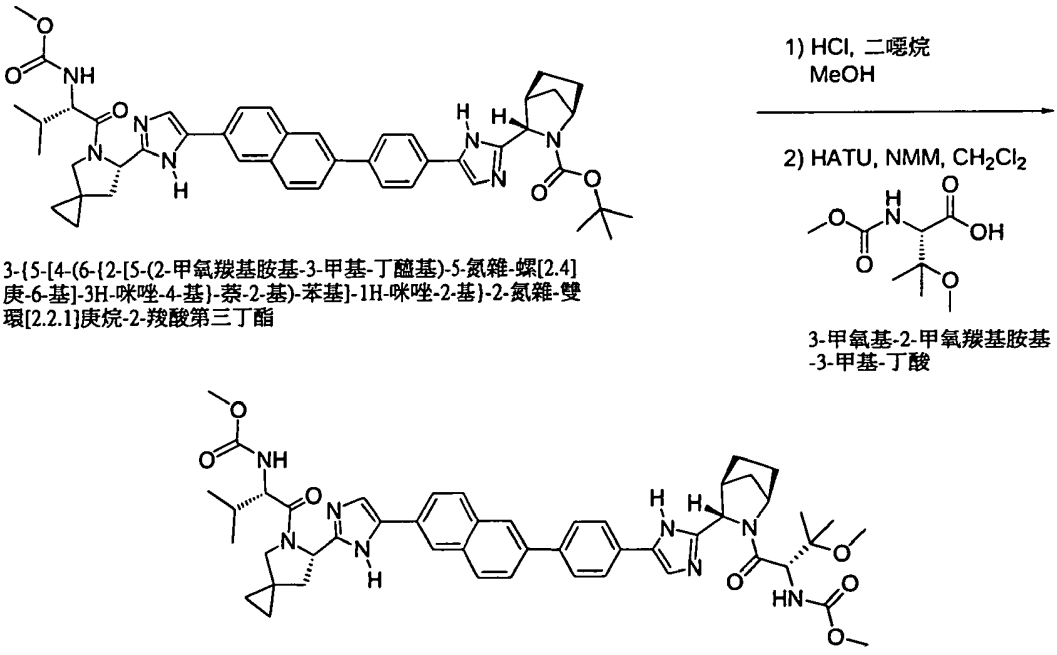
[3-氰基-1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯

[3-氰基-1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：此化合物係藉由用於製備[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-環丙基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例JC)的程序，使用4-氰基-2-甲氧羰基胺基-丁酸進行製備，而得到呈白色固體的[3-氰基-1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(0.015g，28%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34-8.10 (m, 1H), 8.05-

7.84 (m, 1H), 7.80-7.62 (m, 8H), 7.53 (d, 2H), 5.47-5.22 (m, 1H), 4.92-4.61 (m, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.10 (d, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.70-3.42 (m, 6H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.59-2.06 (m, 4H), 2.02-1.79 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.06-0.77 (m, 6H), 0.72-0.50 (m, 3H)。LCMS-ESI$^+$：$C_{48}H_{53}N_9O_6$，計算值：851.41 (M^+)；實測值：852.90 ($M+H^+$)。

實施例JE



3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

3-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

[2-甲氧基-1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

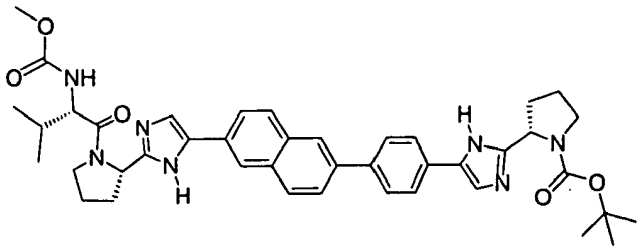
[2-甲氧基-1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：此化合物係藉由用於製備[1-

(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-環丙基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例JC)的程序，使用3-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.020 g，0.096 mmol)進行製備，而得到呈白色固體的[2-甲氧基-1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.016g，29%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37-7.88 (m, 4H), 7.84-7.35 (m, 8H), 5.81-5.33 (m, 2H), 4.88-4.57 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.91-3.54 (m, 9H), 3.46-3.16 (m, 4H), 3.09-2.82 (m, 1H), 2.24 (dd, 2H), 1.93 (m, 6H), 1.61 (s, 1H), 1.47-1.17 (m, 7H), 1.11 (d, 1H), 1.02-0.83 (m, 7H), 0.72 (s, 3H)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{49}H_{58}N_8O_7$，計算值：870.44 (M^+)；實測值：871.47 ($M+H^+$)。

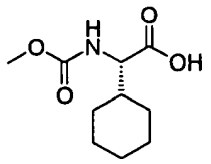
實施例JF



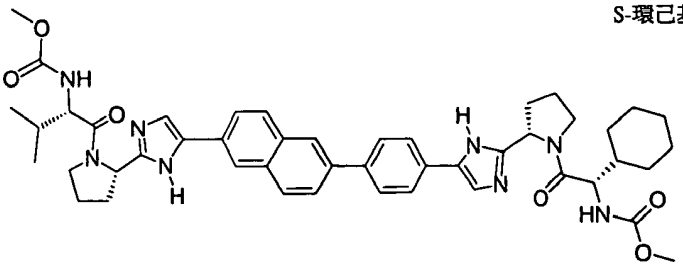
2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

1) HCl, 二噁烷
MeOH

2) HATU, NMM, CH_2Cl_2



S-環己基-甲氧羰基胺基-乙酸



[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-環己基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

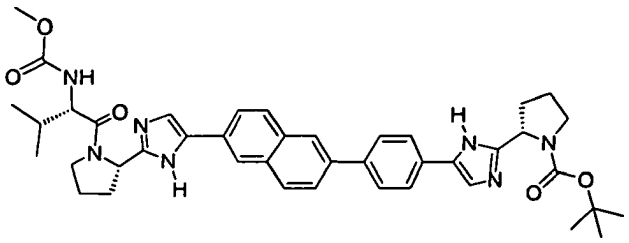
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-環己基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：此化合物係藉由用於製備[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-環丙基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例JC)的程序，使用S-環己基-甲氧羰基胺基-乙酸(0.022 g，0.102 mmol)進行製備，而得到呈白色固體的[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-環己基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.036g，28%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-7.62 (m, 10H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.53 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 5.31 (dd, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.03-3.74

(m, 5H), 3.72-3.65 (m, 6H), 2.97-2.65 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.13 (m, 6H), 1.96-1.63 (m, 6H), 1.36-0.99 (m, 6H), 0.93 (dd, 6H)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{56}N_8O_6$，計算值：828.43 (M^+)；實測值：829.70 ($M+H^+$)。

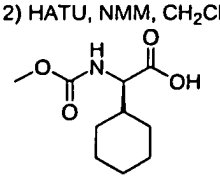
實施例JG



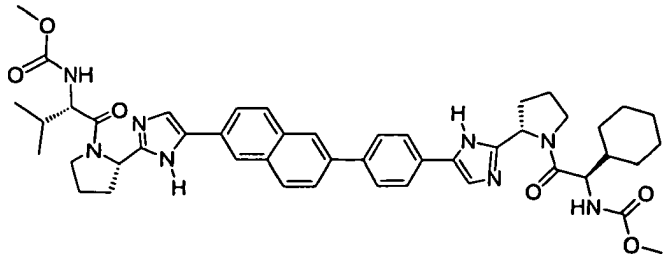
2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

1) HCl, 二噁烷
MeOH

2) HATU, NMM, CH_2Cl_2



R-環己基-甲氧羰基胺基-乙酸



[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-環己基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

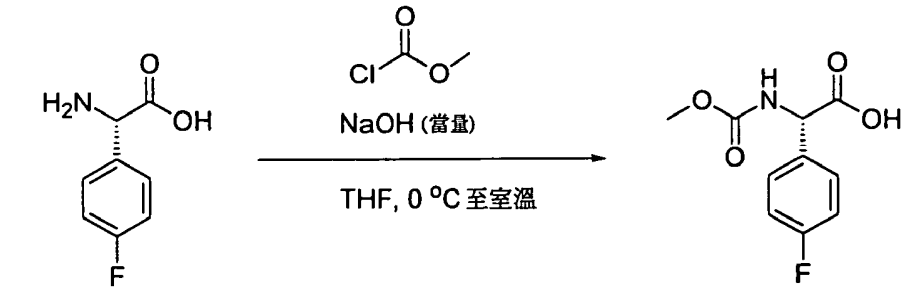
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-環己基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：此化合物係藉由用於製備[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-環丙基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例JC)的程序，使用

R-環己基-甲氧羰基胺基-乙酸(0.041 g，0.191 mmol)進行製備，而得到呈白色固體的[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-環己基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.047g，59%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-7.62 (m, 10H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.53 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 5.31 (dd, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.03-3.74 (m, 5H), 3.72-3.65 (m, 6H), 2.97-2.65 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.13 (m, 6H), 1.96-1.63 (m, 6H), 1.36-0.99 (m, 6H), 0.93 (dd, 6H)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{56}N_8O_6$，計算值：828.43 (M^+)；實測值：829.70 ($M+H^+$)。

實施例JH

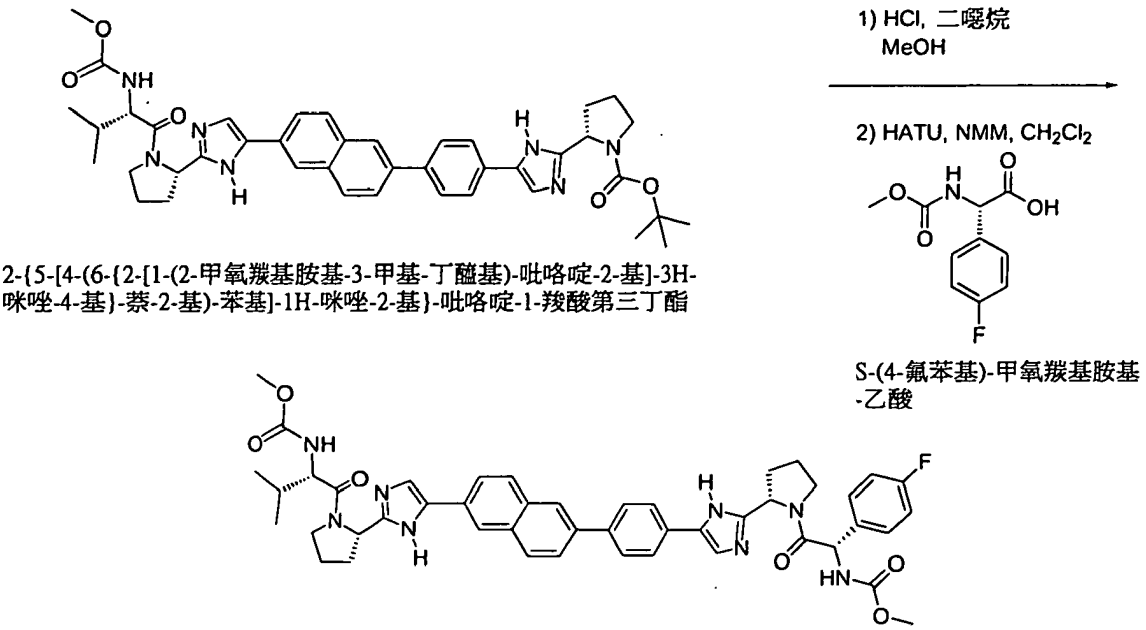


S-胺基-(4-氟苯基)-乙酸　　S-(4-氟苯基)-甲氧羰基胺基-乙酸

S-(4-氟苯基)-甲氧羰基胺基-乙酸：此化合物係藉由用於製備3-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸的程序，使用S-胺基-(4-氟苯基)-乙酸進行製備，而得到S-(4-氟苯基)-甲氧羰基胺基-乙酸(0.560g，82%)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{10}H_{10}FNO_4$，計算值：227.06 (M^+)；實測值：227.84 ($M+H^+$)。

實施例JI



2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

S-(4-氟苯基)-甲氧羰基胺基-乙酸

{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-氟苯基)-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

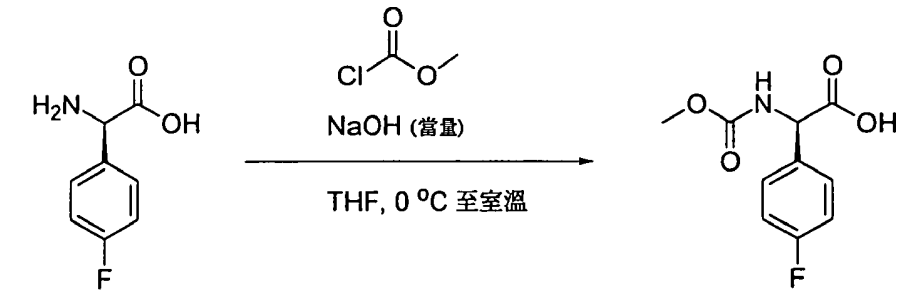
{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-氟苯基)-2-甲氧羰基胺基-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3*H*-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：此化合物係藉由用於製備[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-環丙基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例JC)的程序，使用S-(4-氟苯基)-甲氧羰基胺基-乙酸(0.023 g，0.100 mmol)進行製備，而得到呈白色固體的{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-氟苯基)-2-甲氧羰基胺基-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3*H*-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-

羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(0.015g，27%)。

^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 8.01-7.71 (m, 8H), 7.55-6.93 (m, 8H), 6.06 (d, 1H), 5.43 (dd, 1H), 5.30 (m, 3H), 4.34 (t, 1H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.74-3.47 (d, 6H), 3.25-2.92 (m, 4H), 2.36 (s, 1H), 2.23-1.98 (m, 7H), 1.05 (t, 1H), 0.88 (t, 6H)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{49}FN_8O_6$，計算值：840.38 (M^+)；實測值：841.42 ($M+H^+$)。

實施例JJ



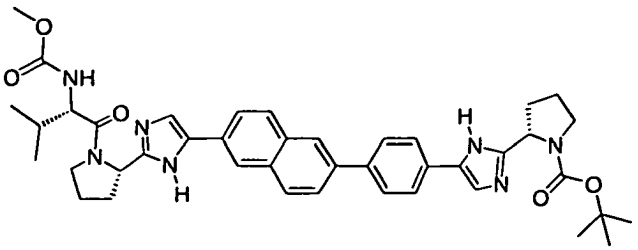
R-胺基-(4-氟苯基)-乙酸

R-(4-氟苯基)-甲氧羰基胺基-乙酸

R-(4-氟苯基)-甲氧羰基胺基-乙酸：此化合物係藉由用於製備3-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸的程序，使用R-胺基-(4-氟苯基)-乙酸進行製備，而得到R-(4-氟苯基)-甲氧羰基胺基-乙酸(0.575g, 84%)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{10}H_{10}FNO_4$，計算值：227.06 (M^+)；實測值：227.84 ($M+H^+$)。

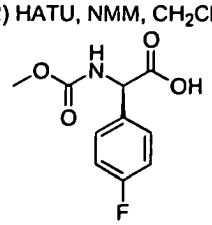
實施例JK



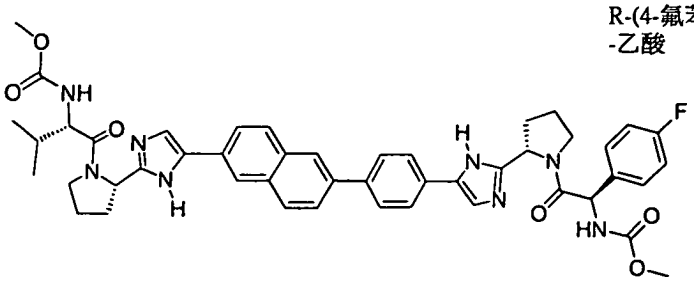
2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

1) HCl, 二噁烷
MeOH

2) HATU, NMM, CH_2Cl_2



R-(4-氟苯基)-甲氧羰基胺基-乙酸



{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-氟苯基)-2-甲氧羰基胺基-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3H-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-氟苯基)-2-甲氧羰基胺基-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3*H*-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：此化合物係藉由用於製備[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-環丙基-2-甲氧羰基胺基-乙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例JC)的程序，使用R-(4-氟苯基)-甲氧羰基胺基-乙酸(0.023 g，0.100 mmol)進行製備，而得到呈白色固體的{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-氟苯基)-2-甲氧羰基胺基-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3*H*-咪唑-4-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(0.008g，14%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-7.71 (m, 8H), 7.55-6.93 (m, 8H), 6.06 (d, 1H), 5.43 (dd, 1H), 5.30 (m, 3H),

芳烷基、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳基烷氧基、鹵環烷基、(環烷基)烯基、(環烷基)烷氧基、烷基SO_2烷基、環烷基烷基SO_2烷基、氰烷基、鹵烷基、環烷基烷基、環烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷羰基烷基、烷氧羰基烷基、烷基硫基烷基、芳基烷氧基烷羰基烷基、羧烷基、雜環基烷基、雜環基羰基烷基、羥烷基、NRRCO烷基，其中各R獨立選自氫及烷基；

且其中在芳烷基中，該烷基可經最多3個芳基基團所取代，且該芳烷基的烷基部分進一步任意經一或二個獨立選自下列的額外基團所取代：烷氧基、烷氧羰基氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基；

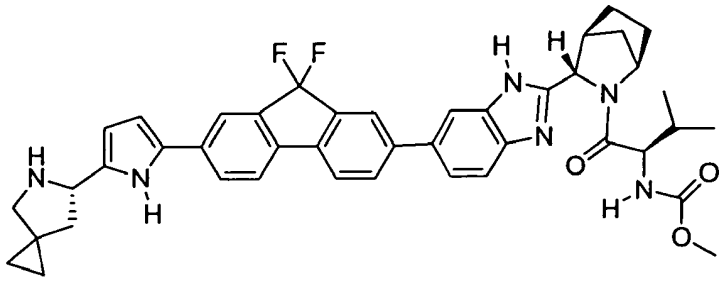
且該芳基部分可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基基團、芳基烷氧基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、酮基、及$-P(O)OR_2$，其中各R獨立選自氫及烷基；且其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該第二個芳基基團、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該雜環基、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

且該雜環基可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的

4.34 (t, 1H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.74-3.47 (d, 6H), 3.25-2.92 (m, 4H), 2.36 (s, 1H), 2.23-1.98 (m, 7H), 1.05 (t, 1H), 0.88 (t, 6H)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{49}FN_8O_6$，計算值：840.38 (M^+)；實測值：841.27 ($M+H^+$)。

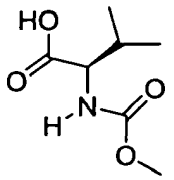
實施例JL



{1-[3-(6-{7-[5-(5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基)-1H-吡咯-2-基]-9,9-二氟基-9H-茀-2-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

1. Pd/C, H_2, 濕的iPA

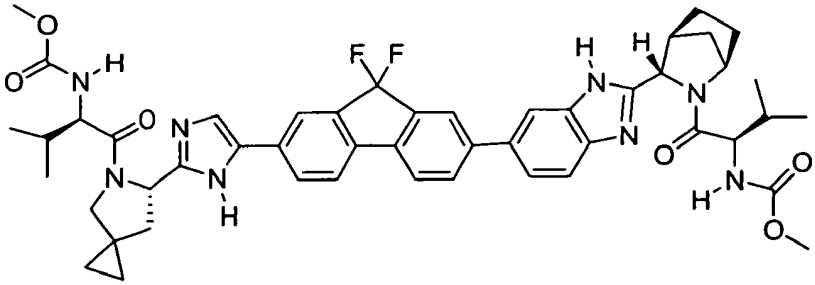
2. ECDI, HOBt, DIEPA, DMF



2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

ECDI, HOBt

DIEPA, DMF



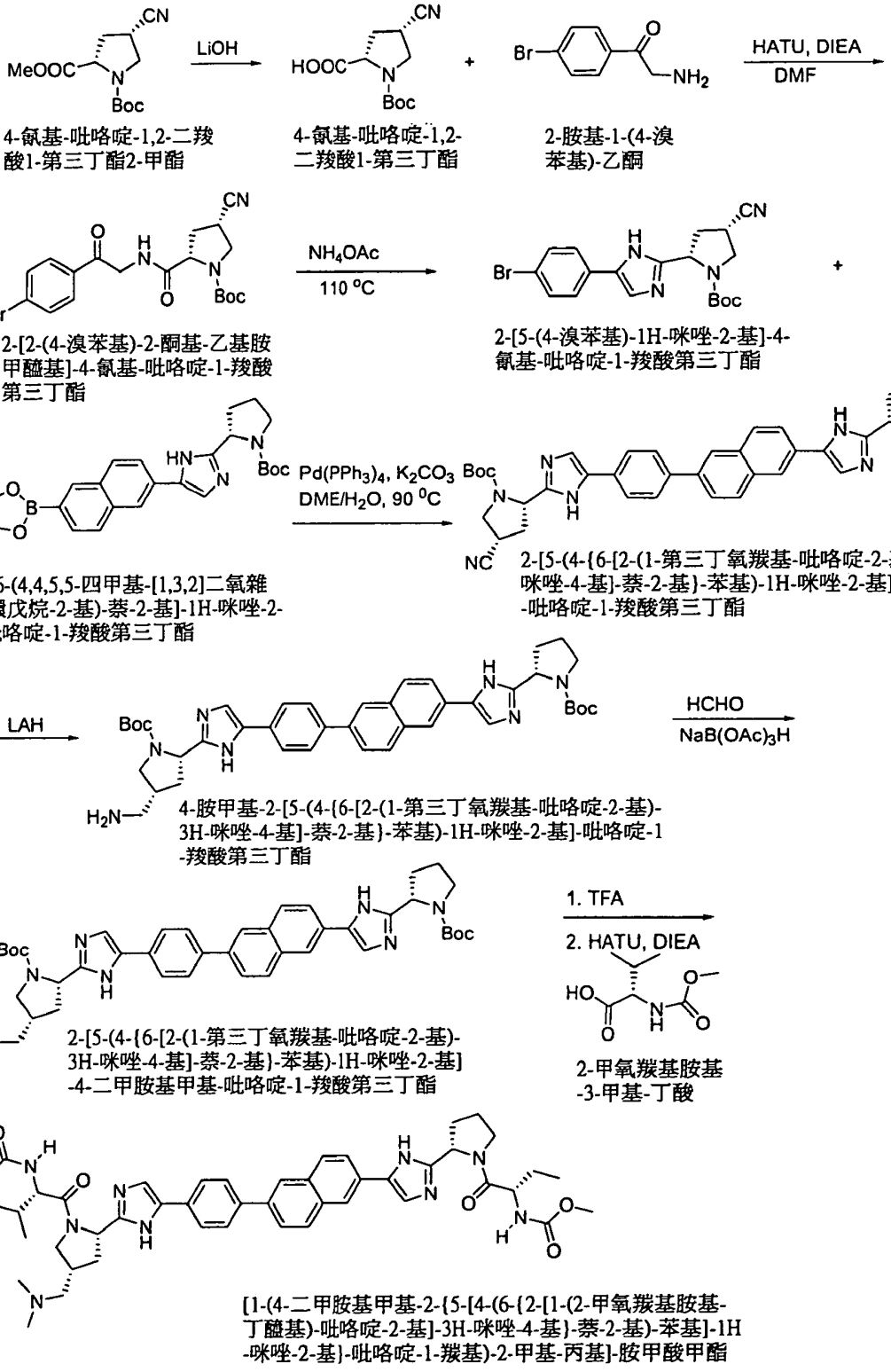
(1-{3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-9H-茀-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9*H*-茀-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯係依照與實施例C類似的方式進行製備，而得到呈白色粉末的標題化合物(68 mg)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：12.56 (d, J=13.5Hz, 0.5H), 12.05 (dd, 1H), 11.84 (s, 0.5H), 8.1-7.1 (m, 12H), 5.71 (d, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.19 (d, 0.5H), 4.70 (s, 0.5H), 4.64 (s, 0.5H), 4.49 (s, 0.5H), 4.2-3.9(m, 2H), 3.6-3.2 (m, 20H), 2.8-1.1 (m, 12H), 0.9-0.4 (m , 16H)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{49}H_{54}F_2N_8O_6$，計算值：890.0 ($M+H^+$)；實測值：889.4 ($M+H^+$)。

實施例JM



4-氰基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯

4-氰基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯

2-胺基-1-(4-溴苯基)-乙酮

2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

4-胺甲基-2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-二甲胺基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

[1-(4-二甲胺基甲基-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

將LiOH・H_2O(167 mg，3.98 mmol)添加至4-氰基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(674 mg，2.65 mmo)於甲醇(5 mL)所形成的溶液中。於室溫下，將該反應液攪拌一整夜。將該反應混合物濃縮。將該粗製物用於下一步驟

的反應。

將2-胺基-1-(4-溴苯基)-乙酮氫氯酸鹽(664 mg，2.65 mmol)溶於DMF(10 mL)並且將4-氰基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(前一步驟的粗製物)、二異丙基乙基胺(0.93 mL，5.3 mmol)添加至該溶液，接著添加HATU (1 g，2.65 mmol)。在0℃下，將該反混合物攪拌30分鐘。將該反應混合物溶於乙酸乙酯並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至80% 乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.05 g，產率91%)。LCMS-ESI⁻：$C_{19}H_{22}BrN_3O_4$，計算值：435.08；實測值：458.0 ($M+Na^+$)。

於微波、110℃下，將2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.05 g，2.4 mmol)與乙酸銨(3.7 g，20當量)於二甲苯(2 mL)所形成的混合物加熱2小時。將該混合物濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至80% 乙酸乙酯／己烷)，予以純化，得到2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(356 mg，含有15%起始物，產率35%)。LCMS-ESI⁻：$C_{19}H_{21}BrN_4O_2$，計算值：417.30；實測值：418.9 ($M+H^+$)。

將2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(356 mg，0.85 mmol)、2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-

基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(501 mg，1.02 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(99 mg，0.08 mmol)以及乙酸鉀(425 mg，3.07 mmol)於7 mL 1,2-二甲氧基乙烷及2 mL水所形成的混合物加熱至90℃，歷時2小時。將該反應混合物冷卻並且溶於乙酸乙酯中，用飽和碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱進行純化(矽膠，20至80% 乙酸乙酯／／己烷)，得到2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg，產率33%)以及醯胺產物。LCMS-ESI⁻：$C_{41}H_{45}N_7O_4$，計算值：699.84；實測值：700.2 ($M+H^+$)。

將LAH(45 mg，6當量)添加至2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(146 mg，0.066 mmol)於3 mL THF所形成之在0℃下的溶液中。30分鐘後，分三個步驟，用水、10%氫氧化鈉水溶液及水，將該反應液淬熄。將該反應混合物過濾。將濾液濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5至100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)予以純化。將產物冷凍乾燥，而得到4-胺甲基-2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯三氟乙酸鹽(150 mg，產率95%)。LCMS-ESI⁻：$C_{41}H_{49}N_7O_4$，計算值：703.87；實測值：704.2 ($M+H^+$)。

將三乙醯基硼氫化鈉(54 mg，3當量)添加至4-胺甲基-

2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(60 mg，0.085 mmol)及0.1 mL甲醛(37%，於水中)於3 ml THF所形成的混合物中，接著添加1滴乙酸。於室溫下，將該反應液攪拌30分鐘。使用LC-MS，偵測出反應已完成。將該反應混合物過濾。將濾液濃縮並且藉由製備逆相HPLC(Gemini，5至100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)予以純化。將產物冷凍乾燥，得到2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-二甲胺基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯三氟乙酸鹽(41.7 mg，產率67%)。LCMS-ESI$^-$：$C_{43}H_{53}N_7O_4$，計算值：731.93；實測值：732.3 ($M+H^+$)。

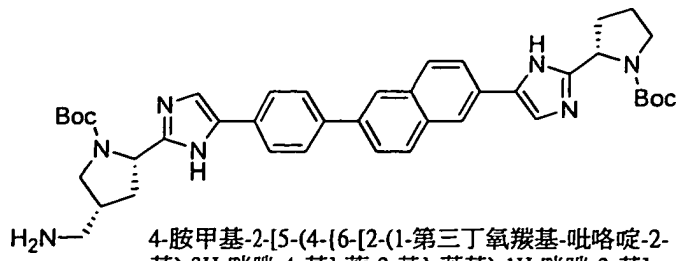
將三氟乙酸(0.5 mL)添加至2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-二甲胺基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(41.7 mg，0.057 mmol，於1 ml DCM中)，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌2小時。將該反應混合物濃縮並且於真空中，予以乾燥一整夜。將殘留物溶於DMF(1.5 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(20 mg，0.124 mmol)、二異丙基乙基胺(60 μl)添加至該溶液，接著添加HATU(43 mg)。在0℃下，將該反應混合物攪拌60分鐘。將該反應混合物溶於乙酸乙酯並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC(Gemini，5至100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)，予以純

化。將產物冷凍乾燥，得到[1-(4-二甲胺基甲基-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯雙-三氟乙酸鹽(實施例A) (13.1 mg)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ：8.28 (d, 2H), 8.02 (m, 2H), 7.83-7.92 (m, 8H), 5.38 (m, 2H), 4.58(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.18(m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.62 (s, 6H),3.42(m,2H), 3.02(s, 6H), 3.00(m,1H), 2.81(m,1H), 2.62 (m, 1H), 2.40-2.00 (m, 5H), 0.95-1.05 (m, 12 H)。

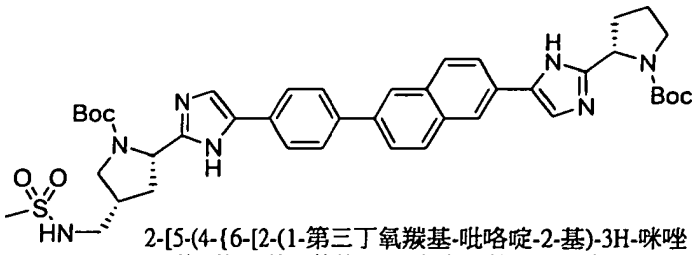
LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{59}N_9O_6$，計算值：846.03；實測值：848.4 ($M+H^+$)。

實施例JN



4-胺甲基-2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

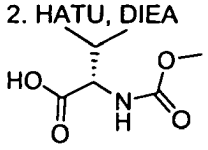
MsCl, DIEA



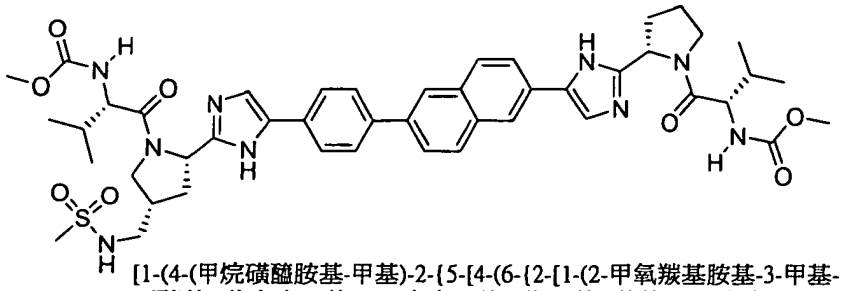
2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-(甲烷磺醯胺基-甲基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

1. TFA

2. HATU, DIEA



2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



[1-(4-(甲烷磺醯胺基-甲基)-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

將MsCl (7.6 mg，1 當量)添加至4-胺甲基-2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(69 mg，0.098 mmol)及DIEA(51 μl，3當量)於1 ml乙腈所形成的混合物中。於室溫下，將該反應液攪拌30分鐘。將該反應混合物濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5至100%乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)，予以純化。將產物冷凍乾燥，得到2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(甲烷磺醯胺基-甲基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯三氟乙酸鹽(29 mg，產

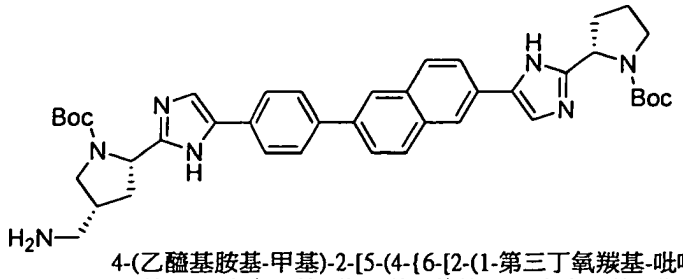
率38%)。LCMS-ESI⁻：$C_{42}H_{51}N_7O_6S$，計算值：781.96；實測值：782.2 ($M+H^+$)。

將三氟乙酸(0.5 mL)添加至2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(甲烷磺醯胺基-甲基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(29 mg，0.037 mmol，於1 ml DCM中)，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌2小時。將該反應混合物濃縮並且於真空中，予以乾燥一整夜。將殘留物溶於DMF(0.5 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(13 mg，2當量)、二異丙基乙基胺(39 μl，6當量)添加至該溶液，接著添加HATU(28 mg，2當量)。於0℃下，將該反應混合物攪拌60分鐘。將反應混合物溶於乙酸乙酯並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5至100%乙腈／水+0.1%三氟乙酸)予以純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的[1-(4-(甲烷磺醯胺基-甲基)-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例 B)(12.9 mg)。

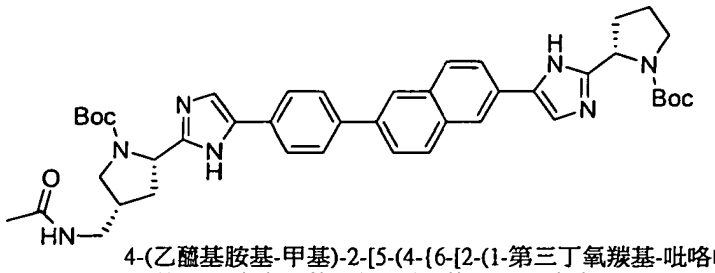
^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ：8.28 (d, 2H), 8.08 (m, 2H), 7.95 (m, 4H), 7.82(m, 4H), 5.28 (m, 2H), 4.38(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.12(m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.62 (s, 6H),3.61(m,2H), 3.02(s, 3H), 2.72(m,2H), 2.60 (m, 1H), 2.40-1.98 (m, 5H), 0.95-1.05 (m, 12 H)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{57}N_9O_8S$，計算值：896.07；實測值：896.3 ($M+H^+$)。

實施例JO

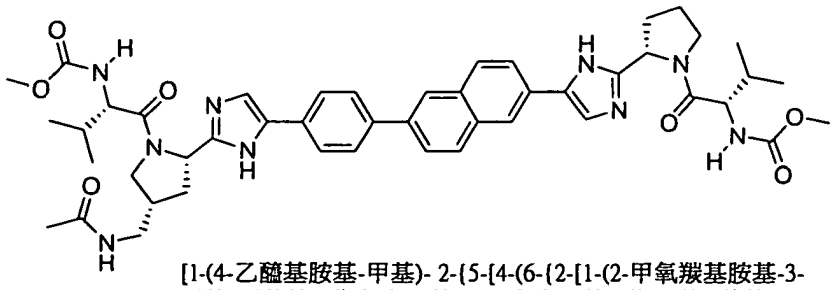


4-(乙醯基胺基-甲基)-2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



4-(乙醯基胺基-甲基)-2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



[1-(4-乙醯基胺基-甲基)-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

將乙醯氯(5 μl，1當量)添加至4-胺甲基-2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(50 mg，0.071 mmol)及DIEA(37 μl，3當量)於1 ml DCM與1 mL乙腈之混合物所形成的混合物中。於室溫下，將該反應液攪拌1小時。顯示出所要的且雙-乙醯基的產物。將該反應混

取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二個雜環基基團、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、及酮基，其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該芳基、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該第二個雜環基基團、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；R^{9b}獨立示：H、烷基、芳基、鹵烷基、或芳烷基；

各$R9^3$獨立示$-N(R^{9a})-NHC(=O)R^{9b}$，其中各R^{9a}獨立示：芳烷基、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳基烷氧基、鹵環烷基、(環烷基)烯基、(環烷基)烷氧基、烷基SO_2烷基、環烷基烷基SO_2烷基、氰烷基、鹵烷基、環烷基烷基、環烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷羰基烷基、烷氧羰基烷基、烷基甔基烷基、芳基烷氧基烷羰基烷基、羧烷基、雜環基烷基、雜環基羰基烷基、羥烷基、NRRCO烷基，其中各R獨立選自H或烷基；

且其中在芳烷基中，該烷基可經最多3個芳基基團所取代，且該芳烷基的烷基部分進一步任意經一或二個獨立選自下列的額外基團所取代：烷氧基、烷氧羰基氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基；

且該芳基部分可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列

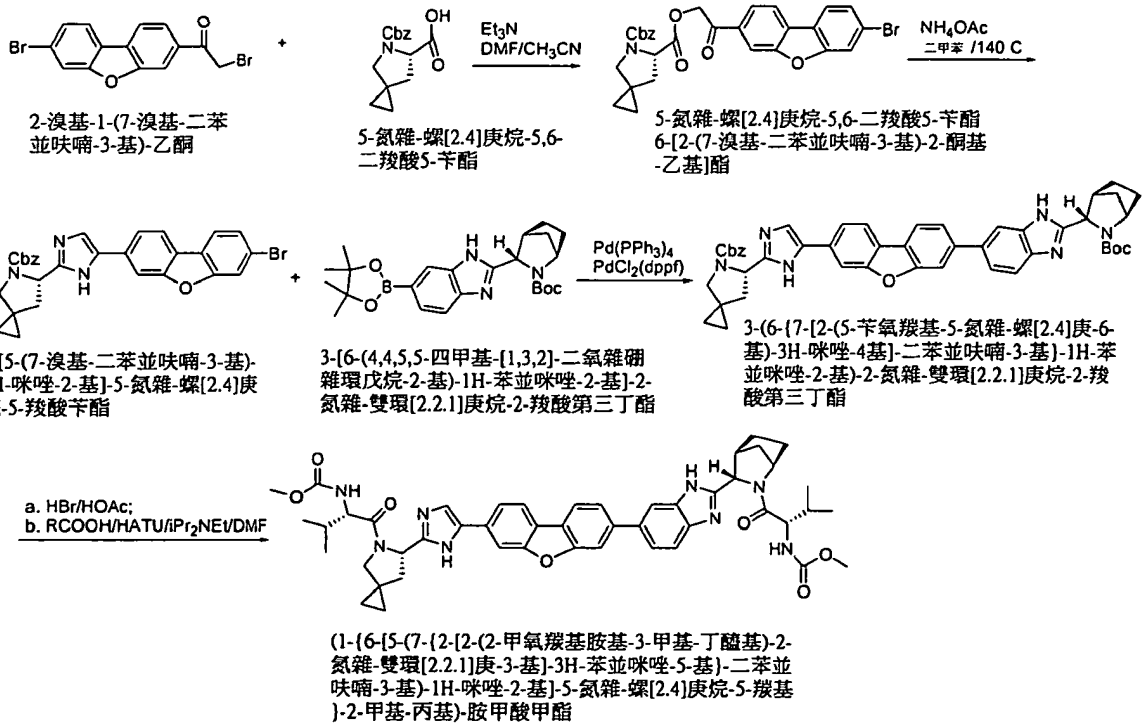
合物濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5至100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)，予以純化。將產物冷凍乾燥，得到4-(乙醯基胺基-甲基)-2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯三氟乙酸鹽(13 mg，產率25%)。LCMS-ESI$^-$：$C_{43}H_{51}N_7O_5$，計算值：745.91；實測值：746.2 ($M+H^+$)。

將三氟乙酸(0.5 mL)添加至4-(乙醯基胺基-甲基)-2-[5-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(13 mg，0.017 mmol，於1 ml DCM中)，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌2小時。將該反應混合物濃縮並且於真空中，予以乾燥一整夜。將殘留物溶於DMF(0.5 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(6 mg，2當量)、二異丙基乙基胺(18 μl，6當量)添加至該溶液，接著添加HATU(13 mg，2當量)。於0℃下，將該反應混合物攪拌60分鐘。將該反應混合物溶於乙酸乙酯並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5至100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)，予以純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的[1-(4-乙醯基胺基-甲基)- 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例C) (6.6 mg)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ：8.28 (d, 2H), 8.08 (m, 2H), 7.95 (m, 4H), 7.82(m, 4H), 5.28 (m, 2H), 4.38(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.17(m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.59(m,1H), 3.42(m, 2H), 2.64(m,2H), 2.24 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 0.95-1.05 (m, 12 H)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{57}N_9O_7$，計算值：859.44；實測值：860.4 ($M+H^+$)。

實施例JP



2-溴基-1-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-乙酮

5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯

5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯 6-[2-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-2-酮基-乙基]酯

6-[5-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯

3-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

3-(6-{7-[2-(5-苄氧羰基-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基)-3H-咪唑-4基]-二苯並呋喃-3-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

(1-{6-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-二苯並呋喃-3-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯 6-[2-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-2-酮基-乙基]酯：將2-溴基-1-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-乙酮(143 mg，0.39 mmol)於DMF(4 ml)所形成的溶液，緩慢地添加至5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯(138 mg，0.5 mmol)及三乙胺(65μl，0.47 mmol)

於乙腈(3 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌12小時，並且將溶劑蒸發。用乙酸乙酯稀釋該混合物，並且用1.0N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗，用硫酸鈉予以乾燥。濃縮得到5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯6-[2-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-2-酮基-乙基]酯(210 mg)。

6-[5-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯：於微波、140℃下，將5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯6-[2-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-2-酮基-乙基]酯(210 mg，0.39 mmol)以及乙酸銨(330 mg，4.3 mmol)於二甲苯(3 ml)所形成的混合物加熱80分鐘。用水淬熄該混合物，並且用乙酸乙酯予以萃取。用水及鹽水清洗有機相，並且用硫酸鈉予以乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(乙酸乙酯)純化，得到6-[5-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯(150 mg)。m/z：542.1 (M+1), 540.1 (M-1)。

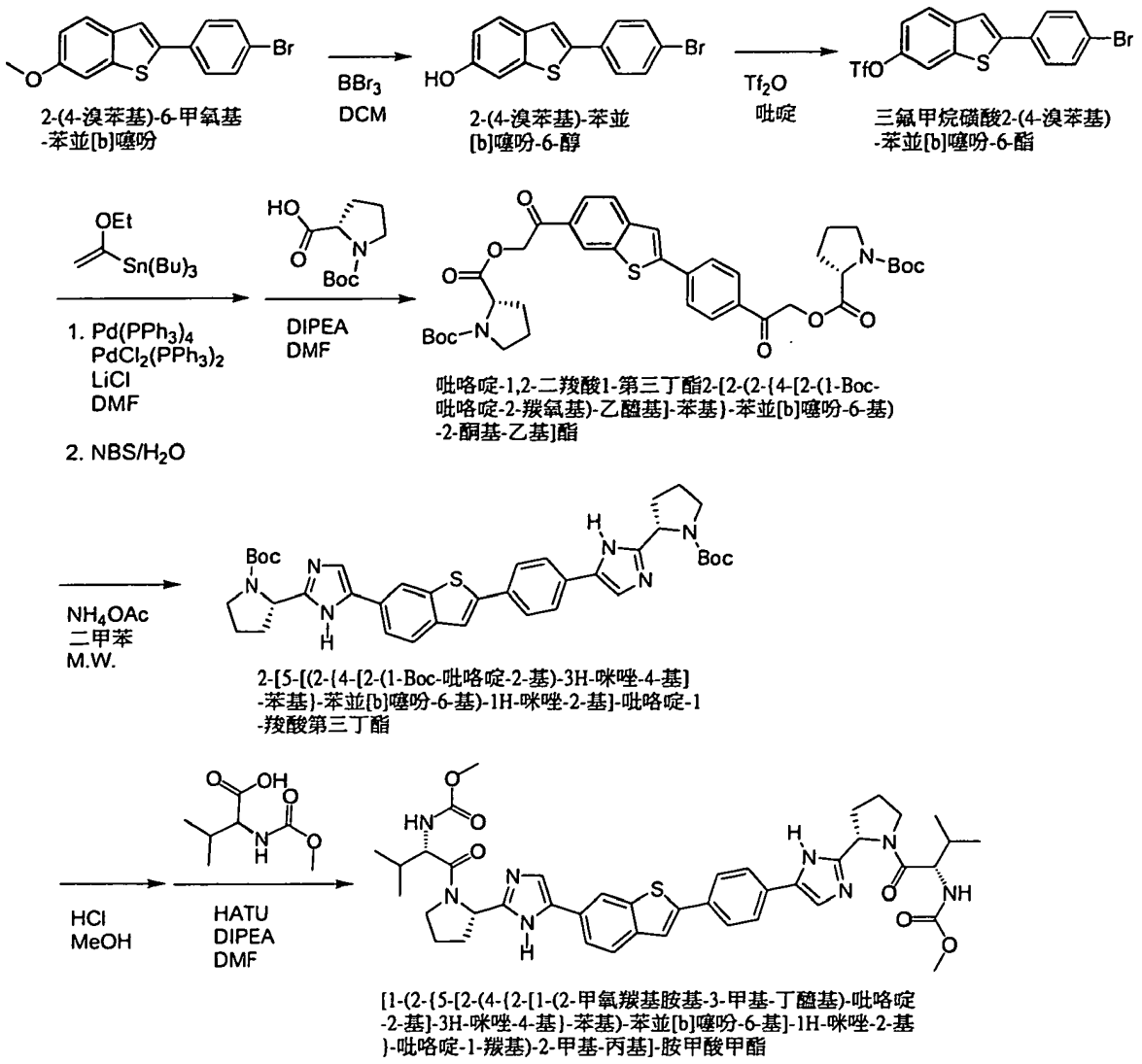
3-(6-{7-[2-(5-苄氧羰基-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基)-3*H*-咪唑-4基]-二苯並呋喃-3-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：依序將碳酸鉀(78 mg，0.56 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (15 mg)及$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (15 mg)，添加至6-[5-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯(150 mg，0.28 mmol)以及3-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(160 mg，0.36 mmol)於DME(2.25 ml)及水(0.75 ml)所形

成的溶液中。於90℃下，將該混合物加熱16小時。用乙酸乙酯稀釋該混合物，並且用水及鹽水清洗，用硫酸鈉予以乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(己烷／乙酸乙酯)進行純化，得到3-(6-{7-[2-(5-苄氧羰基-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並呋喃-3-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(190 mg)。m/z：775.2 (M+1), 773.3 (M-1), 338.2 (M+2)/2。

(1-{6-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-二苯並呋喃-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將33% HBr／乙酸(1 ml)緩慢地添加至3-(6-{7-[2-(5-苄氧羰基-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基)-3*H*-咪唑-4基]-二苯並呋喃-3-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(185 mg，0.24 mmol)於DCM(3.6 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌2小時，並且於減壓下，將溶劑及試劑移除，得到一棕色固體。將該固體懸浮於DCM／乙醚(2.5 ml／25 ml)並且予以攪拌。透過過濾法，收集固體。先後將HATU (192 mg，0.50 mmol),及二異丙基乙基胺(0.42 ml，2.4 mmol)添加至前述固體(0.24 mmol)與MeOCO-Val-OH (84 mg，0.48 mmol)於DMF (7.0 ml)所形成的溶液。將該混合物攪拌10小時並且予以蒸發，然後，用乙酸乙酯稀釋。用1N氫氧化鈉溶液、水、及鹽水清洗有機相，並且用硫酸鈉予以乾燥。濃縮且藉由HPLC (0.1%三氟乙酸／乙腈／0.1%三氟乙酸／水)進

行純化，得到(1-{6-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-二苯並呋喃-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(151 mg)。m/z：855.3 (M+1)，853.2 (M-1)，428.4 (M+2)/2。^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.25-7.70 (10 H, m), 5.4 (1 H, m), 4.95-4.7 (1 H, m), 4.38 (1 H, m), 4.16 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.83 (1 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.67 (3 H, s), 3.5-3.2 (1 H, m), 2.98 (1 H, m), 2.5 -1.7 (10 H, m), 1.2-0.8 (16 H, m)。

實施例JQ



2-(4-溴苯基)-6-甲氧基-苯並[*b*]噻吩已發表於文獻中(Journal of Medicinal Chemistry，2007, 50, 2682-2692)。

2-(4-溴苯基)-苯並[*b*]噻吩-6-醇：在0℃下，將BBr_3(0.5 mL，1M，於DCM中，0.5 mmol)添加至2-(4-溴苯基)-6-甲氧基-苯並[*b*]噻吩(80 mg，0.25 mmol)之已攪拌過的溶液中。在周溫下，將該混合物攪拌3小時。於真空中，將DCM移除，並且將殘留物溶於乙酸乙酯(30 mL)。用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水清洗有機層，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於真空中進行濃縮。用己烷處理所得到的殘留物，而得到產物(67 mg，88%)。m/z 303.0, 305.0 $(M-H)^-$

。

三氟甲烷磺酸2-(4-溴苯基)-苯並[*b*]噻吩-6-酯：於0℃下，在攪拌的同時，將Tf_2O添加至2-(4-溴苯基)-苯並[*b*]噻吩-6-醇(200 mg，0.66 mol)於吡啶(3 mL)所形成的混合物中。於周溫下，將該混合物攪拌16小時，然後，用碳酸氫鈉溶液予以淬熄。用乙酸乙酯(50 mL)萃取該混合物。用水及鹽水清洗有機層，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於真空中進行濃縮。得到的殘留物係於未進一步純化的情況下，用於下個步驟。

吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-[2-(2-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基]-苯基}-苯並[*b*]噻吩-6-基)-2-酮基-乙基]酯：將$Pd(Ph_3)_4$ (43 mg，0.037 mmol)、$PdCl_2(Ph_3)_2$ (26 mg，0.037 mmol)及LiCl (78 mg, 1.8 mmol)，添加至三氟甲烷磺酸2-(4-溴苯基)-苯並[*b*]噻吩-6-酯(200 mg，0.46 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(0.37 mL，1.1 mmol)於8 mL DMF所形成的混合物中。用氮沖洗該反應混合物，於80℃下，予以加熱16小時，然後，冷卻至周溫。添加水(3 mL)及NBS (180 mg，1.0 mmol)，並且於室溫下，將該混合物攪拌40分鐘，然後，用乙酸乙酯(300 mL)予以稀釋。用水及鹽水清洗乙酸乙酯層，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於真空中濃縮。將所得到的殘留物懸浮於乙腈(30 mL)。於其中，添加吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(792 mg，3.7 mmol)及DIPEA(0.56 mL，3.2 mmol)於5 mL乙腈所形成的溶液。於室溫下，將該混合物

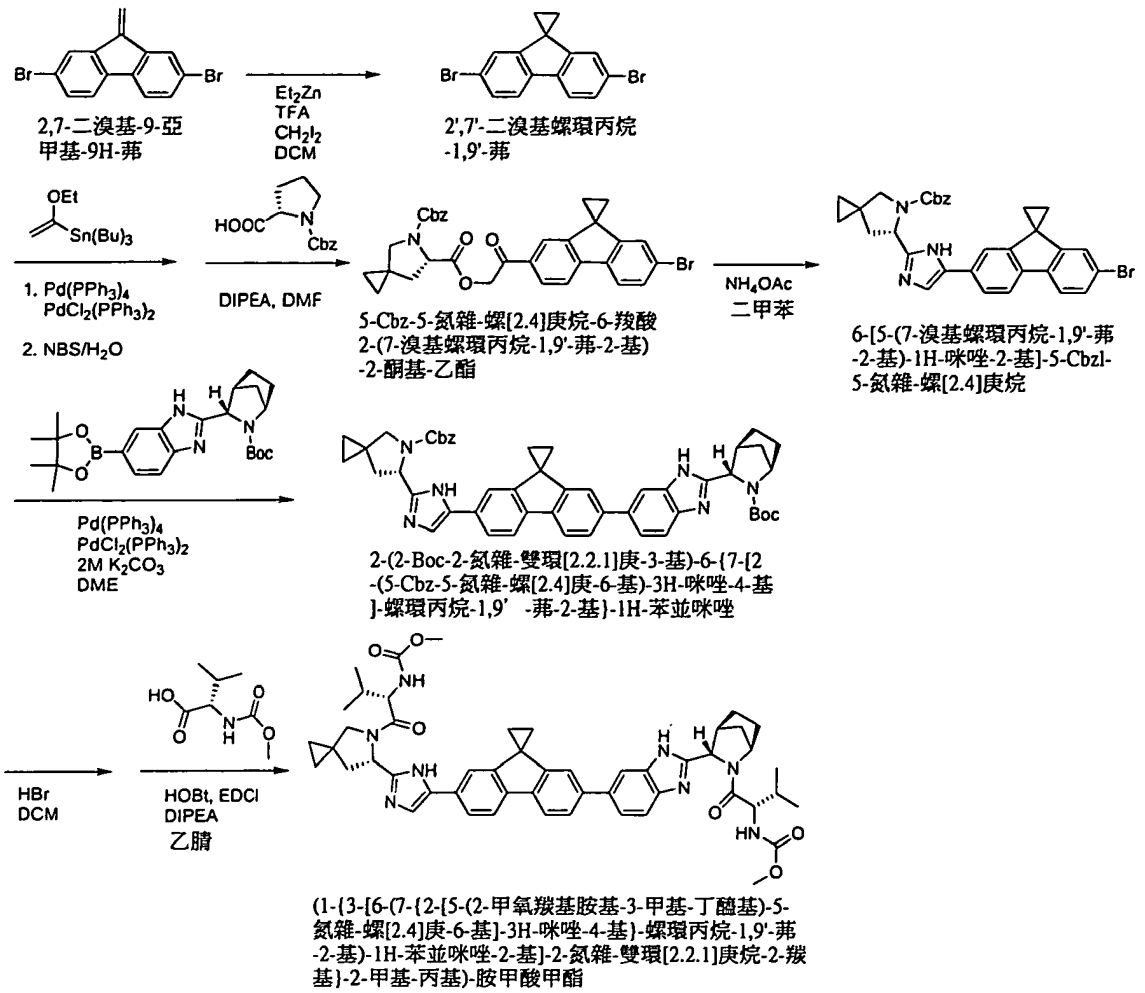
攪拌16小時，用乙酸乙酯(100 mL)予以稀釋。用碳酸氫鈉溶液及水清洗有機層，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於真空中進行濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物(90 mg，27%(歷經二步驟))。m/z 743.2 $(M+Na)^+$。

2-[5-[(2-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-苯並[*b*]噻吩-6-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於密封試管中，在140℃、微波的條件下，將吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-[2-(2-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基]-苯基}-苯並[*b*]噻吩-6-基)-2-酮基-乙基]酯(90 mg，0.12 mmol)及乙酸銨(192 mg，2.5 mmol)於二甲苯(10 mL)所形成的混合物加熱1.5小時。於真空中，將揮發成分去除，並且將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於真空中濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物(60 mg，70%)。m/z 681.2 $(M+H)^+$。

[1-(2-{5-[2-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-苯並[*b*]噻吩-6-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於1,4-二噁烷中，0.4 mL，過量)添加至2-[5-[(2-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-苯並[*b*]噻吩-6-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(60 mg，0.09 mmol)於甲醇(3 mL)所形成的溶液中。於50℃下

，將該混合物攪拌2小時，並且於減壓下濃縮。將殘留物溶於水並且予以冷凍乾燥一整夜。將所得到的白色固體溶於DMF(3 mL)，將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(34 mg，0.19 mmol)、HATU (84 mg，0.22 mmol)及*N,N*-二異丙乙基胺(0.12 mL，0.70 mmol)添加至該溶液。於周溫下，將該混合物攪拌2小時，然後於真空中，將揮發性成分移除。將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用1N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於真空中濃縮。藉由HPLC，將所得到的殘留物純化，而得到呈三氟乙酸鹽之所要的產物(45 mg，64%)。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.00-7.70 (m, 9H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.23 (d, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 6H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.35-2.00 (m, 8H), 1.00-0.80 (m, 12H); m/z 795.3 $(M+H)^+$。

實施例JR



2,7-二溴基-9-亞甲基-9*H*-芴已發表於文獻中(Tetrahedron，2006, 62, 3355-3361)。

2',7'-二溴基螺環丙烷-1,9'-芴：於0℃下，將三氟乙酸(0.69 mL，9.0 mmol，於10 mL DCM中)緩慢地添加至二乙基鋅(9.0 mL，1.0M，於己烷中，9.0 mmol)於DCM(10 mL)所形成之已攪拌過的溶液中。在0℃下，將該混合物攪拌20分鐘，然後，添加二碘基甲烷(0.72 mL，9.0 mmol)。於0℃下，將該混合物攪拌另外的20分鐘，然後添加2,7-二溴基-9-亞甲基-9*H*-芴(750 mg，2.2 mmol)於DCM(5 mL)所形成的溶液。於周溫下，將該混合物攪拌5天，然後，用氯化銨溶液緩慢地予以淬熄。用乙酸乙酯萃取該混合物，

的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基基團、芳基烷氧基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、酮基、及$-P(O)OR_2$，其中各R獨立選自氫及烷基；且其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該第二個芳基基團、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該雜環基、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

且該雜環基可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二個雜環基基團、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、及酮基，其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該芳基、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該第二個雜環基基團、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；R^{9b}獨立示：H、烷基、芳基、鹵烷基、或芳烷基；

各A^0獨立示：

用水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於真空中進行濃縮。將所得到的殘留物溶於THF／水／丙酮(18 mL，比例12／4／4)的混合溶劑，添加NMO (264 mg，2.2 mmol)及OsO_4。於周溫下，將該混合物攪拌16小時，用1M $Na_2S_2O_3$予以淬熄，然後用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水清洗有機層，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於真空中進行濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物(480 mg，61%)。

5-Cbz-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-6-羧酸2-(7-溴基螺環丙烷-1,9'-茚-2-基)-2-酮基-乙酯：將$Pd(Ph_3)_4$ (67 mg，0.058 mmol)及$PdCl_2(Ph_3)_2$ (41 mg，0.058 mmol)添加至2',7'-二溴基螺環丙烷-1,9'-茚(670 mg，1.93 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(0.66 mL，1.93 mmol)於20 mL二噁烷所形成的混合物中。用氮沖洗該反應混合物，在80℃下，予以加熱16小時，然後令其冷卻至周溫。添加水(7 mL)及NBS (344 mg，1.93 mmol)並且於室溫下，將該混合物攪拌40分鐘，然後用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。用水及鹽水清洗乙酸乙酯層，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於真空中進行濃縮。將得到的殘留物懸浮於乙腈(30 mL)。於其中，添加吡咯啶-1,2-二羧酸1-苄酯(780 mg，2.8 mmol)及DIPEA(0.44 mL，2.5 mmol)於5 mL乙腈所形成的溶液。在室溫下，將該混合物攪拌16小時，用乙酸乙酯(100 mL)予以稀釋。用碳酸氫鈉溶液及水清洗有機層，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於真空中進行濃縮。藉由快速層析法

，將得到的殘留物純化，而得到所要的產物(825 mg，73%(歷經二步驟))。m/z 585.9, 587.9 $(M+H)^+$。

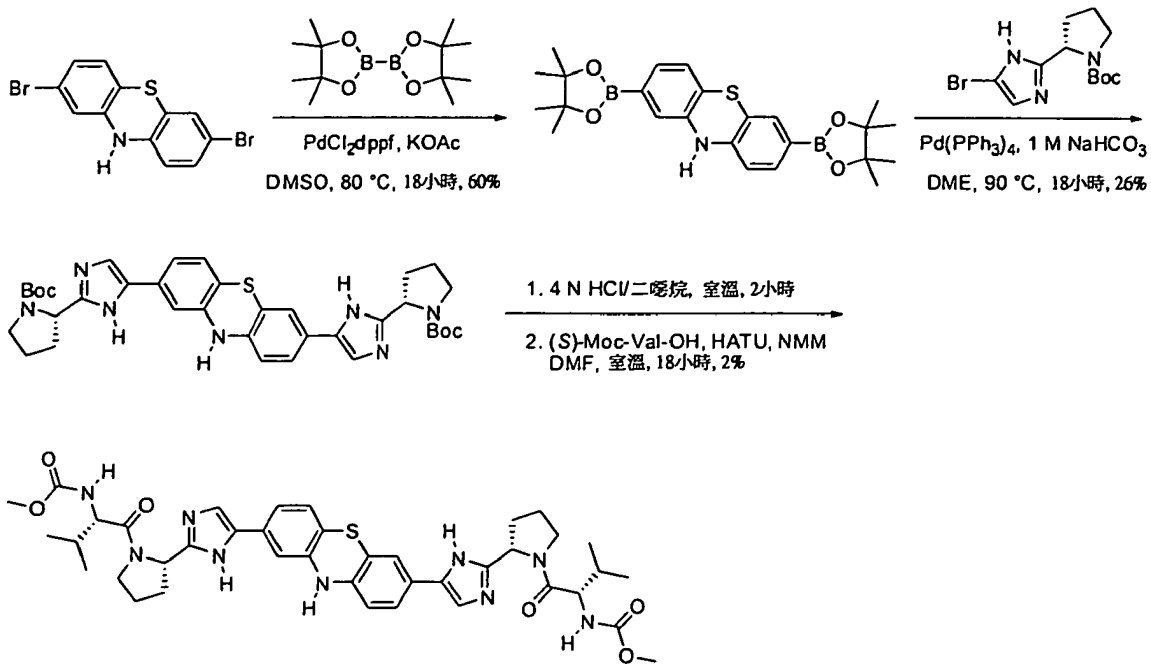
6-[5-(7-溴基螺環丙烷-1,9'-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-Cbzl-5-氮雜-螺[2.4]庚烷：於密封試管中，在140℃、微波條件下，將5-Cbz-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-6-羧酸2-(7-溴基螺環丙烷-1,9'-茀-2-基)-2-酮基-乙酯(825 mg，1.4 mmol)以及乙酸銨(1.5 g，19.5 mmol)於二甲苯(15 mL)所形成的混合物加熱1.5小時。於真空中，將揮發係成分移除，並且將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於真空中進行濃縮。藉由快速層析法，將得到的殘留物純化，而得到所要的產物(140 mg，18%)。m/z 566.1, 568.1 $(M+H)^+$。

2-(2-Boc-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基)-6-{7-[2-(5-Cbz-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基)-3*H*-咪唑-4-基]-螺環丙烷-1,9'-茀-2-基}-1*H*-苯並咪唑：將$Pd(Ph_3)_4$ (14 mg，0.012 mmol)及$PdCl_2(Ph_3)_2$ (9 mg，0.012 mmol)，添加至6-[5-(7-溴基螺環丙烷-1,9'-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-Cbzl-5-氮雜-螺[2.4]庚烷(140 mg，0.25 mmol)、3-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(120 mg，0.27 mmol)、2M K_2CO_3 (0.5 mL，1.0 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(5 mL)所形成的混合物中。用氮沖洗該反應混合物，於80℃下，予以加熱16小時，然後，於真空中，將揮發性成分去除。將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用碳酸氫鈉溶液、

水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於真空中進行濃縮。藉由快速層析法，將得到的殘留物純化，而得到所要的產物(80 mg，40%)。m/z 799.3 $(M+H)^+$。

(1-{3-[6-(7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-螺環丙烷-1,9'-茀-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將HBr (0.8 mL，5.7M，於乙酸中，過量)添加至2-(2-Boc-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基)-6-{7-[2-(5-Cbz-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基)-3*H*-咪唑-4-基]-螺環丙烷-1,9'-茀-2-基}-1*H*-苯並咪唑(80 mg，0.1 mmol)於DCM(3 mL)所形成的溶液中。於周溫下，將該混合物攪拌2小時並且於減壓下進行濃縮。用乙醚／二氯甲烷處理殘留物，得到一灰白色固體。將所得到的產物溶於DMF(3 mL)，將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(39 mg，0.22 mmol)、HATU (95 mg，0.25 mmol)及*N,N*-二異丙基乙基胺(0.14 mL，0.80 mmol)添加至該溶液。於周溫下，將該混合物攪拌2小時，然後，於真空中，將揮發性成分移除。將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用1N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於真空中進行濃縮。藉由HPLC，將得到的殘留物純化，而得到呈三氟乙酸鹽之所要的產物(55 mg，62%)。m/z 879.4 $(M+H)^+$。

實施例JS



2,7-雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-10H-酚噻嗪：用聯硼酸頻那醇酯(1.68 g，6.60 mmol)、乙酸鉀(1.30 g，13.2 mmol)以及$PdCl_2dppf$ (135 mg，0.165 mmol)處理2,7-二溴基-10H-酚噻嗪(590 mg，1.65 mmol，WuXi AppTec，於16 mL DMSO中)。於80℃下，將該反應混合物攪拌18小時，並且將該混合物冷卻，令其過濾通過矽藻土濾片。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋該混合物並且用水(2 x 50 mL)以及飽和的氯化鈉溶液(1 x 50 mL)清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥並且用80 g氧化矽COMBIFLASH管柱(0–25% 乙酸乙酯-己烷梯度)，對其進行處理，而得到2,7-雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-10H-酚噻嗪(450 mg，60%)：HPLC (RP：6–98% MeCN–H_2O梯度[非極性]，0.05% 三氟乙酸調節季) t_R=6.821分鐘(~80%純度，在254 nM下)。

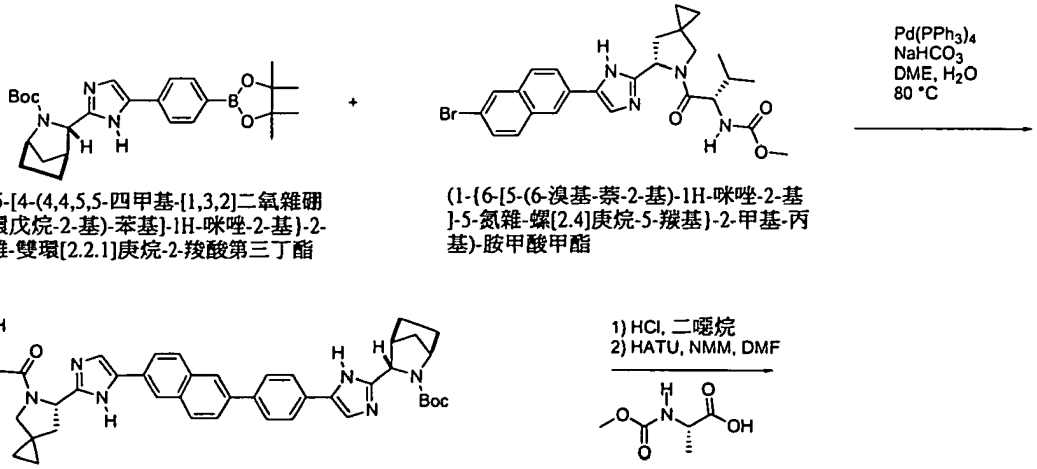
2,2'-(5,5'-(10*H*-酚噻嗪-2,7-二基)雙(1*H*-咪唑-5,2-二

基)二吡咯啶-1-羧酸(2*S*,2'*S*)-第三丁酯：用2-(5-溴基-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸(*S*)-第三丁酯(662 mg，2.09 mmol)、1M碳酸氫鈉(5 mL，5.00 mmol)、及$Pd(PPh_3)_4$ (69 mg，0.06 mmol)處理2,7-雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-10H-酚噻嗪(450 mg，1.00 mmol，於10 mL DME中)。於90℃下，將該反應混合物攪拌18小時，將該混合物冷卻，並且令其過濾通過矽藻土濾片。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋該混合物並且用水(2 x 50 mL)及飽和的氯化鈉溶液(1 x 50 mL)清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥並且用40 g氧化矽COMBIFLASH管柱(先用0–100% 乙酸乙酯–己烷梯度，後用0–100% 20%–甲醇／乙酸乙酯–己烷梯度)，對其進行處理，得到2,2'-(5,5'-(10*H*-酚噻嗪-2,7-二基)雙(1*H*-咪唑-5,2-二基)二吡咯啶-1-羧酸(2*S*,2'*S*)-第三丁酯(175 mg，26%)：MS (ESI) *m/z* 670 $[M+H]^+$。

(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(10*H*-酚噻嗪-2,7-二基)雙(1*H*-咪唑-5,2-二基))雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺甲酸二甲酯：用4N HCl(5 mL)處理2,2'-(5,5'-(10*H*-酚噻嗪-2,7-二基)雙(1*H*-咪唑-5,2-二基)二吡咯啶-1-羧酸(2*S*,2'*S*)-第三丁酯(175 mg，0.26 mmol)，並且予以攪拌2小時。將該反應混合物濃縮並且將該混合物懸浮於DMF(5.5 mL)，用(*S*)-Moc-Val-OH (96 mg，0.55 mmol)、HATU (219 mg，0.57 mmol)、以及4-甲基嗎福啉(143 μL，1.31 mmol；或直到呈鹼性爲止)予以處理。攪拌18小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋並且用飽和

的碳酸氫鈉溶液(2 x 50 mL)、水(2 x 50 mL)、及飽和的氯化鈉溶液(1 x 50 mL)予以清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥並且用40 g氧化矽COMBIFLASH 管柱(先後用0–100% 乙酸乙酯–己烷梯度以及0–100% 20%–甲醇／乙酸乙酯–己烷梯度)，以及RP HPLC(6–98% 乙腈–水梯度，0.1% 三氟乙酸調節劑)，對其進行處理。最後，對該物質進行20 x 20製備TLC(10%甲醇-乙酸乙酯)，得到(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(10*H*-酚噻嗪-2,7-二基)雙(1*H*-咪唑-5,2-二基))雙(吡咯啶-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺甲酸二甲酯(3.6 mg，2%)：MS (ESI) *m/z* 784 $[M+H]^+$。

實施例JT



3-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

(1-{6-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-丙酸

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

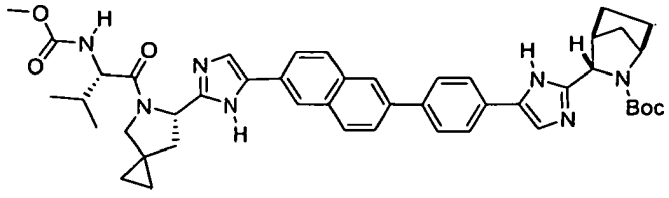
[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮

雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：用N_2，對(1-{6-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(1.00 g，1.9 mmol)、3-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(1.31 g，2.8 mmol)以及含水碳酸氫鈉(7.6 mL之1M溶液，7.6 mmol)於DME(20 mL)所形成的溶液進行脫氣20分鐘。將$Pd(PPh_3)_4$ (110 mg，0.095 mmol)添加至該經過脫氣的溶液中，然後，將該反應液加熱至80℃一整夜。冷卻至室溫後，於減壓下，將溶劑去除並且將得到的殘留物溶於乙酸乙酯。先後用水及鹽水清洗有機相，然後令其經硫酸鈉乾燥。過濾後，於減壓下，自濾液將溶劑移除。藉由矽膠層析法(70-100% 乙酸乙酯／己烷)，將該粗製物純化，得到3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(835 mg，1.07 mmol，56%產率)。LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{54}N_7O_5$，計算值：784.4 ($M+H^+$)；實測值：784.8 ($M+H^+$)。

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，160 μL)添加至3-{5-

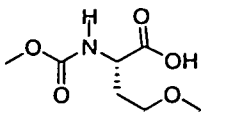
[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(46 mg，0.059 mmol，於2 mL二噁烷及0.5 mL甲醇中)。將該懸浮液攪拌2小時，然後予以濃縮，得到粗製胺的HCl鹽。將*N*-甲基嗎福啉(19.5 μL，0.18 mmol)、2-甲氧羰基胺基-丙酸(13 mg，0.089 mmol)及HATU (25 mg, 0.065 mmol)添加至該粗製胺(於1 mL DMF中)。將該反應液攪拌一整夜後，用甲酸予以淬熄，然後藉由逆相製備HPLC (5-45%乙腈-H_2O；0.1% 甲酸調節劑)進行純化，得到標題化合物(26 mg，0.032 mmol，54%產率)。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{53}N_8O_6$，計算值：813.4 ($M+H^+$)；實測值：813.4 ($M+H^+$)。

實施例JU

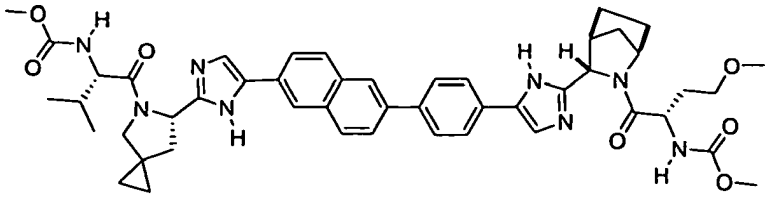


3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

1) HCl, 二噁烷
2) HATU, NMM, DMF



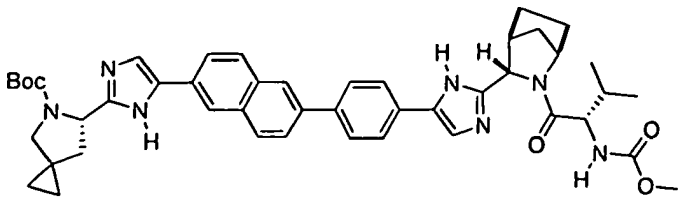
4-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-丁酸



[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(4-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

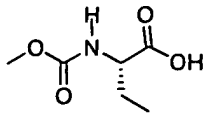
[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(4-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，160 μL)添加至3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(46 mg，0.059 mmol)(於2 mL二噁烷及0.5 mL甲醇中)。將該懸浮液攪拌2小時，然後予以濃縮，得到該粗製胺的HCl鹽。將*N*-甲基嗎福啉(19.5 μL，0.18 mmol)、4-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-丁酸(17mg，0.089 mmol)及HATU (25 mg, 0.065 mmol)添加至該粗製胺(於1 mL DMF中)。將該反應液攪拌一整夜後，用甲酸予以淬熄，然後藉由逆相製備HPLC (5-45% 乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)進行純化，得到標題化合物(40 mg，0.047 mmol，79% 產率)。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：LCMS-ESI$^+$：$C_{48}H_{57}N_8O_7$，計算值：857.4 ($M+H^+$)；實測值：857.4 ($M+H^+$)。

實施例JV

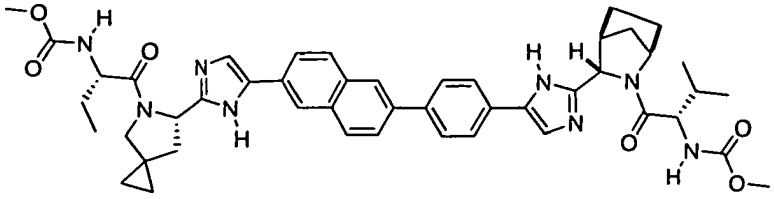


6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-萘基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯

1) HCl, 二噁烷
2) HATU, NMM, DMF

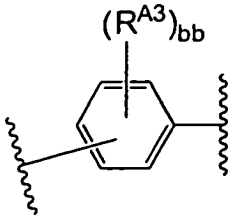


2-甲氧羰基胺基-丁酸



[1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，160 μL)添加至6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯(50 mg，0.064 mmol，於2 mL二噁烷及0.5 mL甲醇中)。將該懸浮液攪拌2小時，然後予以濃縮，得到該粗製胺的HCl鹽。將*N*-甲基嗎福啉(21 μL，0.19 mmol)、2-甲氧羰基胺基-丁酸(16mg，0.096 mmol)及HATU (27 mg, 0.070 mmol)添加至該粗製胺(於1 mL DMF中)。將該反應液攪拌一整夜後，用甲酸予以淬熄，然後藉由逆相製備HPLC (5-45% 乙腈-水；0.1%甲酸調節劑)進行純化，得到標題化合物 (30 mg，0.036 mmol，57%產率)。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：



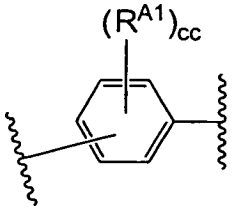
其中：

各R^{A3}獨立選自：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基；R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳基烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；且

各bb獨立示0、1、2、3、或4；或是

各A^0獨立示含有1、2、或3個氮原子的6員雜芳族環，該環任意經1、2、3、或4個R^{A3}基團所取代；

各A^1獨立示：



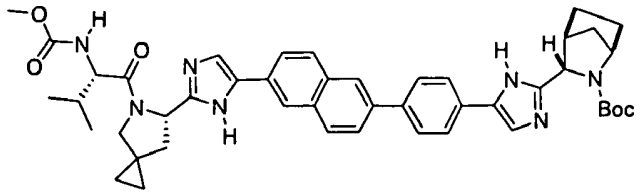
其中：

各R^{A1}獨立選自：氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

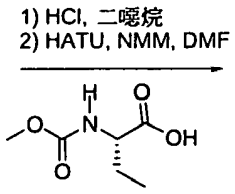
各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；

LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{55}N_8O_6$，計算值：827.4 ($M+H^+$)；實測值：827.4 ($M+H^+$)。

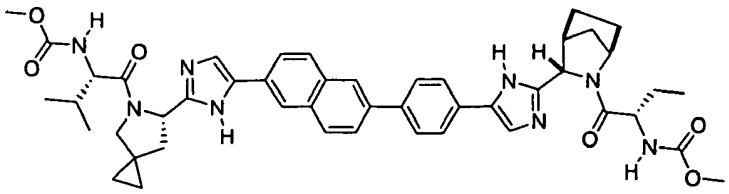
實施例JW



3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯



2-甲氧羰基胺基-丁酸

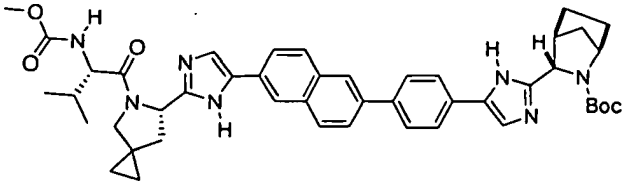


[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

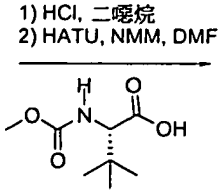
[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，160 μL)添加至3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(60 mg，0.077 mmol，於2 mL二噁烷及0.5 mL甲醇中)。將該懸浮液攪拌2小時，然後予以濃縮，得到該粗製胺的HCl鹽。將*N*-甲基嗎福啉(34 μL，0.31 mmol)、2-甲氧羰基胺基-丁酸(19 mg，0.11 mmol)及HATU (35 mg, 0.09 mmol)添加至該

粗製胺(於1 mL DMF中)。將該反應液攪拌一整夜後，用甲酸予以淬熄，然後藉由逆相製備HPLC (5-45% 乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)進行純化，得到標題化合物 (51 mg，0.062 mmol，80%產率)。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{55}N_8O_6$，計算值：827.4 (M+H$^+$)；實測值：827.4 (M+H$^+$)。

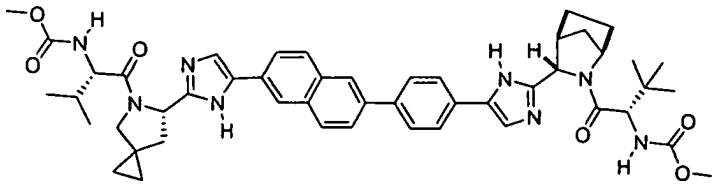
實施例JX



3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯



2-甲氧羰基胺基-3,3-二甲基-丁酸

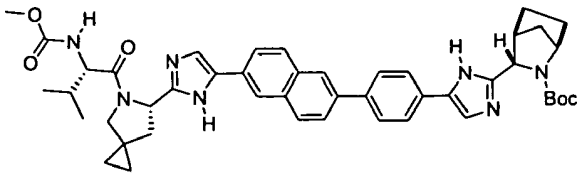


[1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2,2-二甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

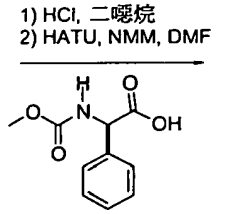
[1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2,2-二甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，160 μL)添加至3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(60

mg，0.077 mmol，於2 mL二噁烷及0.5 mL甲醇中)。將該懸浮液攪拌一整夜後，然後予以濃縮，得到該粗製胺的HCl鹽。將*N*-甲基嗎福啉(25 μL，0.23 mmol)、2-甲氧羰基胺基-3,3-二甲基-丁酸(22 mg，0.12 mmol)及HATU (35 mg, 0.092 mmol)添加至該粗製胺(於1 mL DMF中)。將該反應液攪拌一整夜後，用甲酸予以淬熄，然後藉由逆相製備HPLC (5-45%乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)進行純化，得到標題化合物 (42 mg，0.049 mmol，57% 產率)。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：LCMS-ESI$^+$：$C_{49}H_{59}N_8O_6$，計算值：855.5 ($M+H^+$)；實測值：855.5 ($M+H^+$)。

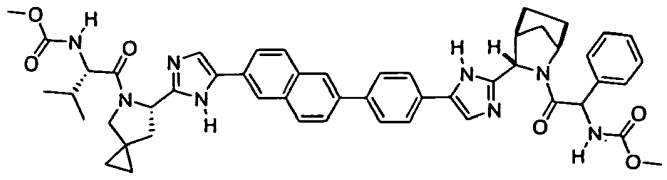
實施例JY



3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯



甲氧羰基胺基-苯基-乙酸

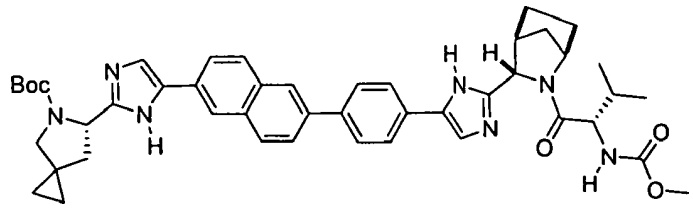


[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，160 μL)添加至

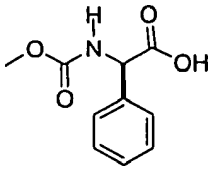
3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(60 mg，0.077 mmol，於2 mL二噁烷及0.5 mL甲醇中)。將該懸浮液攪拌6小時，然後予以濃縮，得到該粗製胺的HCl鹽。將*N*-甲基嗎福啉(25 μL，0.23 mmol)、甲氧羰基胺基-苯基-乙酸(22mg，0.12 mmol)及HATU (35 mg, 0.092 mmol)添加至該粗製胺(於1 mL DMF中)。將該反應液攪拌一整夜後，用甲酸予以淬熄，然後藉由逆相製備HPLC (5-45%乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)進行純化，得到標題化合物的不同非鏡像異構(非鏡像異構物1：24 mg，0.027 mmol，36%產率；非鏡像異構物2：17 mg，0.019 mmol，22% 產率)。LCMS-ESI$^+$：$C_{51}H_{55}N_8O_6$，計算值：875.4 ($M+H^+$)；實測值：875.5 ($M+H^+$)。

實施例JZ

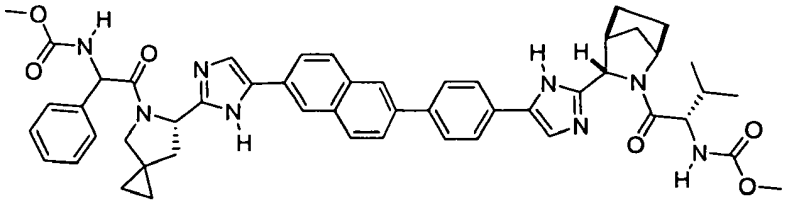


6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯

1) HCl, 二噁烷
2) HATU, NMM, DMF



甲氧羰基胺基-苯基-乙酸

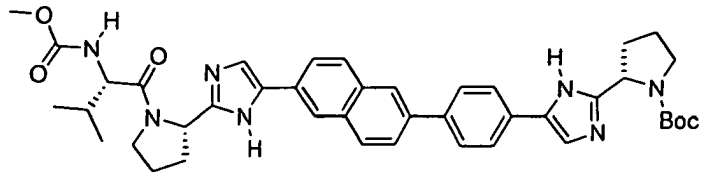


[1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，160 μL)添加至6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯(60 mg，0.077 mmol，於2 mL二噁烷及0.5 mL甲醇中)。將該懸浮液攪拌6小時，然後予以濃縮，得到該粗製胺的HCl鹽。將*N*-甲基嗎福啉(25 μL，0.23 mmol)、甲氧羰基胺基-苯基-乙酸(22mg，0.12 mmol)及HATU (35 mg, 0.092 mmol)添加至該粗製胺(於1 mL DMF中)。將該反應液攪拌一整夜後，用甲酸予以淬熄，然後藉由逆相製備HPLC (5-45%乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)進行純化，得到呈非鏡像異構混合物的標題化合物(30 mg，0.035 mmol，39%產率)。

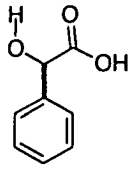
LCMS-ESI$^+$：$C_{51}H_{55}N_8O_6$，計算值：875.4 ($M+H^+$)；實測值：875.6 ($M+H^+$)。

實施例KA

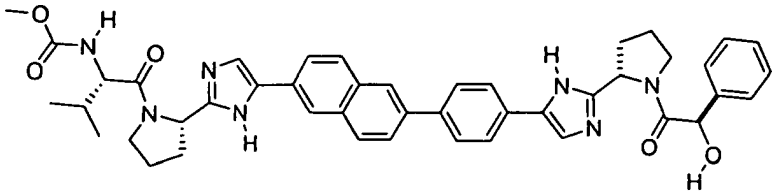


2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

1) HCl, 二噁烷
2) HATU, NMM, DMF



羥基-苯基-乙酸

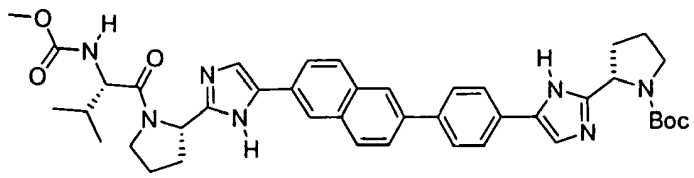


[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-羥基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

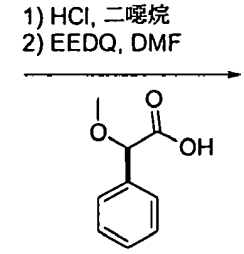
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-羥基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，160 μL)添加至2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(40 mg，0.055 mmol，於1 mL甲醇中)。將該反應液攪拌一整夜，然後予以濃縮，得到該粗製胺的HCl鹽。將*N*-甲基嗎福啉(100 μL)、羥基-苯基-乙酸(21mg，0.083 mmol)及HATU (35 mg, 0.092 mmol)添加至該粗製胺(於1 mL DMF中)。將該反應液攪拌一整夜後，用甲酸予以淬熄，然後藉由逆相製備

HPLC (10-40%乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)進行純化，得到標題化合物(32 mg，0.042 mmol，76%產率)。LCMS-ESI$^+$：$C_{45}H_{48}N_7O_5$，計算值：766.4 ($M+H^+$)；實測值：766.4 ($M+H^+$)。

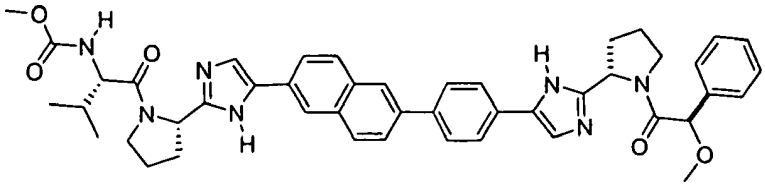
實施例KB



2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



甲氧基-苯基-乙酸

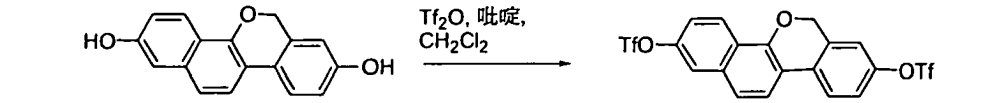


[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，160 μ L)添加至2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(40 mg，0.055 mmol，於1 mL甲醇中)。將該反應液攪拌一整夜，然後，予以濃縮，得到該粗製胺的HCl鹽。將(R)-甲氧基-苯基-乙酸(13.7 mg，0.083 mmol)及2-乙氧基-1-乙氧基羰

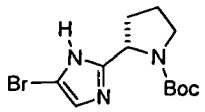
基-1,2-二氫喹啉(17 mg，0.069 mmol)添加至該粗製胺(於1 mL之二氯甲烷與DMF的 4：1溶液中)。將該反應液攪拌一整夜後，予以濃縮，然後藉由逆相製備HPLC (10-40%乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)予以純化，得到標題化合物(13.1 mg，0.017 mmol，31%產率)。LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{50}N_7O_5$，計算值：780.4 (M+H$^+$)；實測值：780.4 (M+H$^+$)。

實施例KC



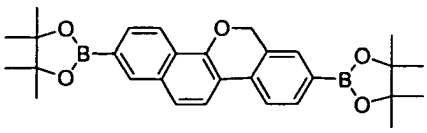
6H-二苯並[c,h]喹啉-2,8-二醇

三氟甲烷磺酸8-三氟甲烷磺醯氧基-6H-二苯並[c,h]喹啉-2-酯



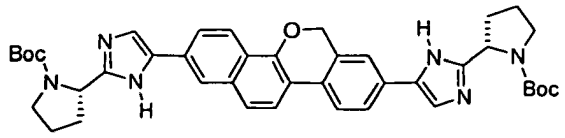
2-(5-溴基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

聯硼酸頻那醇酯
$PdCl_2dppf$, Et_3N,
1,4-二噁烷



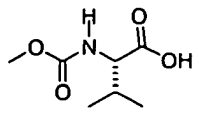
2,8-雙-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-6H-二苯並[c,h]喹啉

$Pd(OAc)_2$,
PPh_3,
$NaHCO_3$,
DME, H_2O
80 °C

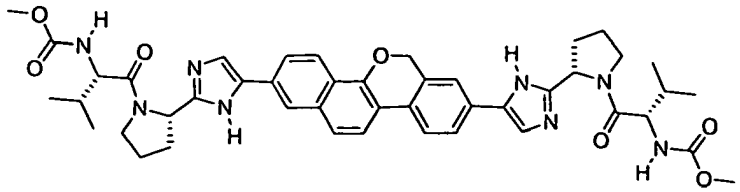


(1-{2-[5-(2-{2-[1-(羧酸第三丁酯)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-6H-二苯並[c,h]喹啉-8-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

1) HCl, 二噁烷
2) HATU, NMM, DMF



2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



(1-{2-[5-(2-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-6H-二苯並[c,h]喹啉-8-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

三氟甲烷磺酸8-三氟甲烷磺醯氧基-6*H*-二苯並[*c*,*h*]喹啉-2-酯：先後將吡啶(2.65 mL，32.8 mmol)及三氟甲烷磺酸酐(4.85 mL，28.8 mmol)添加至6*H*-二苯並[*c*,*h*]喹啉-2,8-二醇(3.46 g，13.1 mmol)於二氯甲烷所形成之在0℃下的懸浮液中。令該反應液溫熱至室溫，然後將其倒入水中。收集有機相，然後用1N HCl及鹽水予以清洗。濃縮後，令粗製物自二氯甲烷／己烷再結晶析出，得到標題化合物(4.07 g，7.70 mmol，59%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：8.35 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.34 (s, 2H)。

2,8-雙-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-6*H*-二苯並[*c*,*h*]喹啉：用氬氣，對三氟甲烷磺酸8-三氟甲烷磺醯氧基-6*H*-二苯並[*c*,*h*]喹啉-2-酯(1.00 g，1.9 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(1.44 g，5.7 mmol)及三乙胺(1.32 mL，9.5 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)所形成的溶液進行脫氣20分鐘。將$PdCl_2$dppf (139 mg，0.19 mmol)添加至該經過脫氣的溶液中，並且將該反應液加熱至90℃一整夜。反應在大約60%轉換率時停止，因此添加另外的$PdCl_2$dppf (139 mg，0.19 mmol)以及聯硼酸頻那醇酯(0.500 g，1.97 mmol)，並且將該反應液攪拌3小時。冷卻至室溫後，令該粗製物預吸附於氧化矽上，然後藉由矽膠層析法(25-50% CH_2Cl_2／己烷)進行純化，得到標題化合物[1.106 g，>100%產率，因有某些聯硼酸頻那醇酯雜質]。LCMS-ESI$^+$：

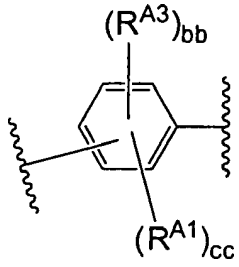
$C_{29}H_{35}B_2O_5$，計算值：485.3 ($M+H^+$)；實測值：485.3 ($M+H^+$)。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：8.28 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.84-7.81 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.35 (s, 12H)。

(1-{2-[5-(2-{2-[1-(羧酸第三丁酯)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-6*H*-二苯並[*c*,*h*]喀唏-8-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：用氬氣，對2,8-雙-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-6*H*-二苯並[*c*,*h*]喀唏(500 mg，1.03 mmol)、2-(5-溴基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(979 mg，3.09 mmol)以及碳酸氫鈉(3.8 ml之1N溶液，3.8 mmol)於DME (10 mL)及DMF (3 mL)所形成的溶液進行脫氣20分鐘。將$Pd(OAc)_2$ (22 mg，0.098 mmol)及PPh_3 (52 mg，0.19 mmol)添加至該經過脫氣的溶液中，然後，將該反應液加熱至90℃一整夜。冷卻至室溫後，將該反應液倒入水中，然後，用乙酸乙酯予以萃取。然後，用鹽水清洗有機相。藉由矽膠層析法(50-100% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製物純化，得到標題化合物(250 mg，0.35 mmol，35%產率)。LCMS-ESI^+：$C_{41}H_{47}N_6O_5$，計算值：703.4 ($M+H^+$)；實測值：703.2 ($M+H^+$)。

(1-{2-[5-(2-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-6*H*-二苯並[*c*,*h*]喀唏-8-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，1 mL)添加至(1-{2-[5-(2-{2-[1-(羧酸第三丁酯)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-6*H*-二苯並

各cc獨立示1、2、3、或4；

各A^2獨立示：



其中：

各R^{A1}獨立選自：氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R^{A3}獨立選自：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基；R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳基烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

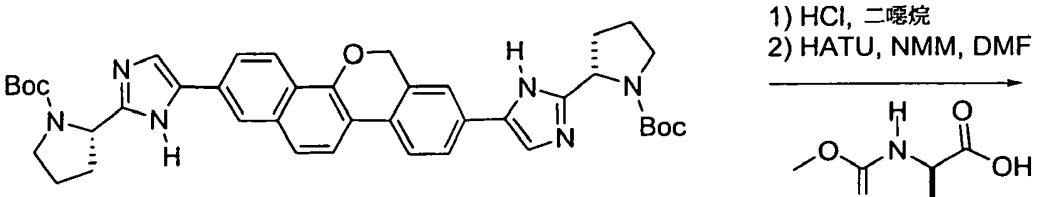
各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳基烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各bb示0、1、2、3、或4；各cc示1、2、3、或4；且bb及cc的總和爲1、2、3、或4；

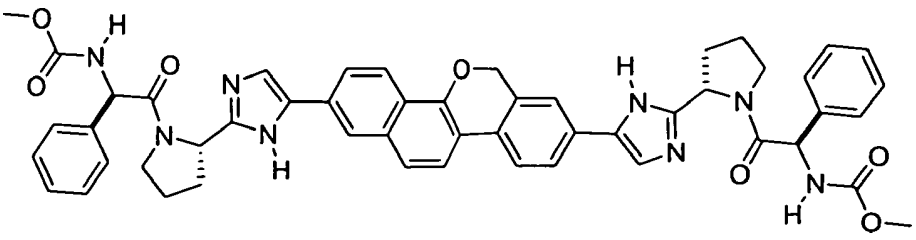
[*c*,*h*]喹啉-8-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(70 mg，0.10 mmol，於0.5 mL甲醇中)。將該反應液攪拌一整夜，然後予以濃縮，得到該粗製胺的HCl鹽。將*N*-甲基嗎福啉(44 μL，0.40 mmol)、HATU (46 mg, 0.12 mmol)以及2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(26 mg，0.15 mmol)添加至該粗製胺(於1 mL DMF中)。將該反應液攪拌3小時後，用甲酸予以淬熄，然後藉由逆相製備HPLC (10-40%乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)進行純化，得到標題化合物(27 mg，0.033 mmol，產率33%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{45}H_{53}N_8O_7$，計算值：817.4 ($M+H^+$)；實測值：817.4 ($M+H^+$)。

實施例KD



(1-{2-[5-(2-{2-[1-(羧酸第三丁酯)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-6H-二苯並[c,h]喹啉-8-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

甲氧羰基胺基-苯基-乙酸

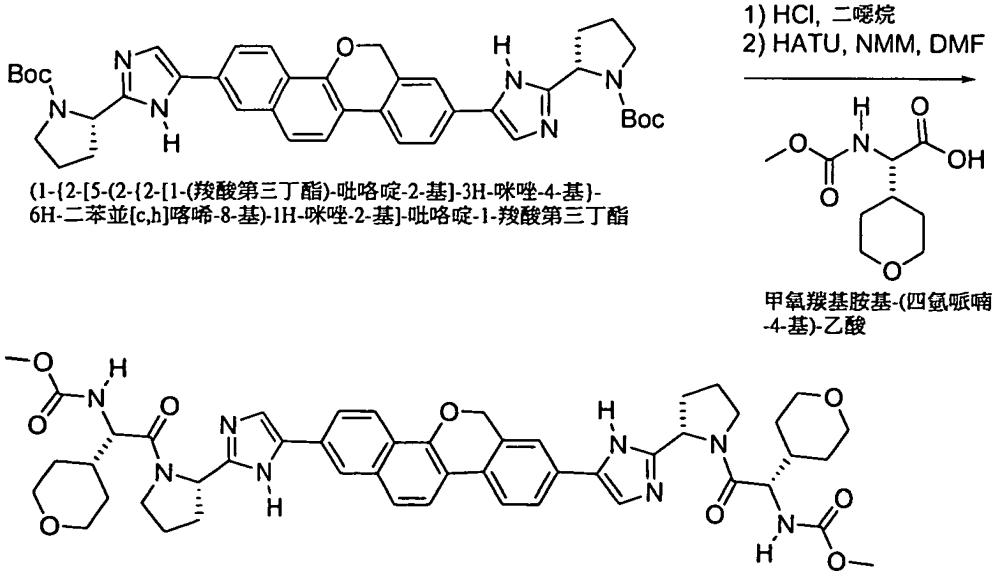


(2-{2-[5-(2-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-6H-二苯並[c,h]喹啉-8-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(2-{2-[5-(2-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-6*H*-二苯並[*c*,*h*]喹啉-8-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

：將4N HCl(於二噁烷中，0.5 mL)添加至(1-{2-[5-(2-{2-[1-(羧酸第三丁酯)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-6*H*-二苯並[*c*,*h*]喹啉-8-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(60 mg，0.85 mmol，於0.5 mL甲醇中)。將該反應液攪拌4小時，然後予以濃縮，得到該粗製胺的HCl鹽。將K_3PO_4(90 mg，0.42 mmol)、HATU (80 mg，0.21 mmol)以及甲氧羰基胺基-苯基-乙酸(45mg，0.21 mmol)添加至該粗製胺(於1 mL 二氯甲烷中)。將該反應液攪拌3小時後，予以過濾，然後進行濃縮。藉由逆相製備HPLC (10-40%乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)進行純化，得到標題化合物(34 mg，0.038 mmol，45%產率)。LCMS-ESI$^+$：$C_{51}H_{49}N_8O_7$，計算值：885.4 ($M+H^+$)；實測值：885.9 ($M+H^+$)。

實施例KE



(1-{2-[5-(2-{2-[1-(羧酸第三丁酯)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-6H-二苯並[c,h]喹啉-8-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

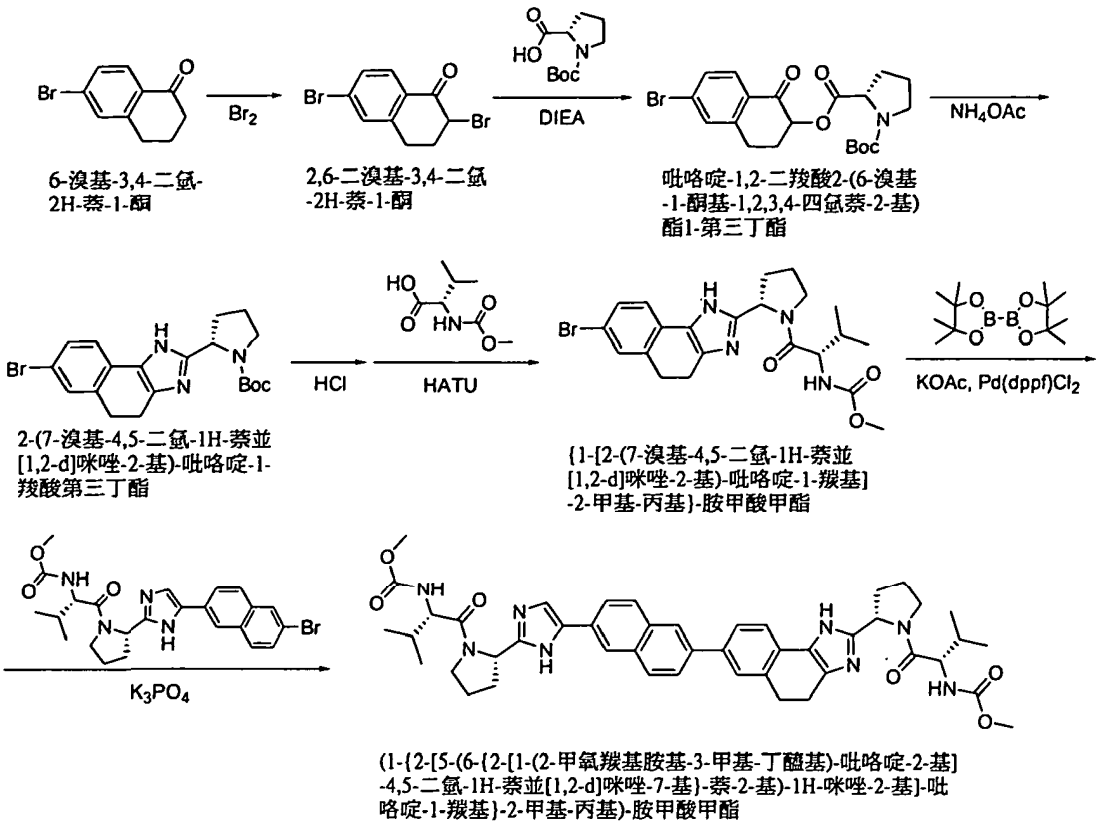
甲氧羰基胺基-(四氫哌喃-4-基)-乙酸

[2-(2-{5-[2-(2-{1-[2-甲氧羰基胺基-2-(四氫哌喃-4-基)-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3H-咪唑-4-基)-6H-二苯並[c,h]喹啉-8-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-(四氫哌喃-4-基)-乙基]-胺甲酸甲酯

[2-(2-{5-[2-(2-{1-[2-甲氧羰基胺基-2-(四氫哌喃-4-基

)-乙醯基]-吡咯啶-2-基}-3*H*-咪唑-4-基)-6*H*-二苯並[*c*,*h*]喹啉-8-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-基)-2-酮基-1-(四氫哌嗪-4-基)-乙基]-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，0.5 mL)添加至(1-{2-[5-(2-{2-[1-(羧酸第三丁酯)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-6*H*-二苯並[*c*,*h*]喹啉-8-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(20 mg，0.028 mmol，於0.5 mL甲醇中)。將該反應液攪拌4小時，然後予以濃縮，得到該粗製胺的HCl鹽。將*N*-甲基嗎福啉(15 μL，0.14 mmol)、HATU (33 mg，0.085 mmol)及甲氧羰基胺基-(四氫哌嗪-4-基)-乙酸(19 mg，0.085 mmol)添加至該粗製胺(於1 mL DMF中)。將該反應液攪拌一整夜後，用甲酸予以淬熄，然後藉由逆相製備HPLC (10-40%乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)進行純化，得到標題化合物(15 mg，0.017 mmol，產率59%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{49}H_{57}N_8O_9$，計算值：901.4 ($M+H^+$)；實測值：901.4 ($M+H^+$)。

實施例KF



2,6-二溴基-3,4-二氫-2*H*-萘-1-酮：將6-溴基-3,4-二氫-2*H*-萘-1-酮(2.0 g)溶於乙醚(80 mL)，並且在0℃下，於30分鐘期間，添加Br_2 (455 μ l)。以乙醚(80 mL)稀釋該反應混合物後，用10% Na_2SO_3，飽和的碳酸氫鈉及鹽水予以清洗。去除溶劑後，在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。

吡咯啶-1,2-二羧酸2-(6-溴基-1-酮基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)酯1-第三丁酯：將該粗製的2,6-二溴基-3,4-二氫-2*H*-萘-1-酮以及吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(3.15 g)溶於乙腈(80 mL)，並且添加DIEA(2.55 mL)。於65℃下，將該混合物攪拌一整夜並且用乙酸乙酯予以稀釋。用1N HCl、碳酸氫鈉及鹽水清洗該混合物。去除溶劑後，對產生的物質進行矽膠層析(使用10-40%乙酸乙酯及己烷之洗提劑)。將

含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑去除，得到吡咯啶-1,2-二羧酸2-(6-溴基-1-酮基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)酯1-第三丁酯(1.54 g，40 %(歷經二步驟))。

2-(7-溴基-4,5-二氫-1*H*-萘並[1,2-*d*]咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將吡咯啶-1,2-二羧酸2-(6-溴基-1-酮基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)酯1-第三丁酯(1.54 g)以及乙酸銨(2.71 g)懸浮於甲苯(35 mL)。於110℃下，將該反應混合物攪拌一整夜，並且於減壓下蒸發，將產生的殘留物納入乙酸乙酯(100 mL)。用飽和的碳酸氫鈉(1 x 150 mL)清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。去除溶劑後，對產生的油狀物進行矽膠層析(使用60-90%乙酸乙酯及己烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併，並且於減壓下，將溶劑去除，得到呈淺棕色固體的2-(7-溴基-4,5-二氫-1*H*-萘並[1,2-*d*]咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.05 g，71 %)。MS (ESI) *m/z* 418.1 $[M+H]^+$。

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-4,5-二氫-1*H*-萘並[1,2-*d*]咪唑-7-基}-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於[1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯的方法製備得的：MS (ESI) *m/z* 815.5 $[M+H]^+$。

生物分析

血清蛋白質對於複製體效力的作用

複製體分析係於正常細胞培養基(DMEM+10%FBS)內進行，該培養基補充有生理濃度的人類血清白蛋白(40 mg／mL)或α-酸醣蛋白(1 mg／mL)。將有人類血清蛋白存在下的EC_{50}與正常培養基內的EC_{50}作比較，測定出效力的倍數變動。

酵素選擇性：哺乳動物蛋白酶(包括：豬胰臟彈性蛋白酶、人類白血球彈性蛋白酶、蛋白酶3、以及細胞自溶酶D)的抑制作用係就每一酵素，針對於代表性受質，以K_m測量得。將各酵素之IC_{50}與以NS3 1b蛋白酶得到的IC_{50}進行比較，計算出選擇性。本發明之代表性化合物已顯示出活性。

MT-4細胞的細胞毒性：在5天期間，用化合物之連續稀釋液處理MT4細胞。在處理期間結束時，使用Promega CellTiter-Glo分析法，測量細胞存活率，並且進行非線性迴歸，計算出CC_{50}。

在EC_{50}下與細胞有關的化合物濃度：用同等於EC_{50}之濃度的化合物，培養Hun-luc培養物。在多個時間點(0-72小時)，用冷培養基清洗細胞二次並且用85%乙腈予以萃取；亦對於各個時間點的培養基試樣進行萃取。藉由LC／MS／MS，對於細胞及培養基萃出物進行分析，測定出各個級份內化合物的莫耳濃度。本發明之代表化合物已顯示出活性。

溶解度及安定性：藉由取出一等分試樣的10 mM DMSO儲備液並且製備在試驗培養基溶液(PBS，pH 7.4以及0.1 N HCl，pH 1.5)內之最終濃度爲100μM的化合物(總DMSO濃度爲1%)，測定出溶解度。於室溫下，在搖動的同時，將試驗培養基溶液培養1小時。然後，將該溶液離心並且在HPLC／UV上，對回收得的上清液進行分析。就所定義之試驗溶液內偵測得的化合物量與在相同濃度下之DMSO內所測得之量進行比較，計算出溶解度。還測定了用PBS在37℃下培養1小時後的化合物溶解度。

極冷保藏之人類、狗、及大鼠肝細胞內的安定性：在肝細胞懸浮液(100μl，80,000個細胞／孔)內，於37℃下，將各個化合物培養1小時以內。於不含血清的培養基內，將極冷保藏的肝細胞還原。將該懸浮液轉移至96孔的培養平盤(50μL／孔)。於培養基質內，將化合物稀釋至2μM，然後，將其添加至肝細胞懸浮液中，開始培養。在培養開始後0、10、30、及60分鐘，取出試樣，並且用0.3%甲酸(於90%乙腈／10%水中)所組成的混合物，淬熄反應液。使用LC／MS／MS，分析各試樣中的化合物濃度。藉由將濃度-時間數據適配於單相指數方程式，測定出肝細胞懸浮液內的化合物消失半衰期。該數據亦可按比例增加，而表示固有肝清除率及／或總肝清除率。

在來自人類、狗、及大鼠之肝臟S9組分內的安定性：各化合物係在37℃下，於S9懸浮液(500μl，3 mg(蛋白質)／mL)中培養1小時以內(n=3)。將化合物添加至該S9懸浮

液，開始培養。在培養開始後的0、10、30、及60分鐘取樣。使用LC／MS／MS，分析各試樣中的化合物濃度。藉由將濃度-時間數據適配於單相指數方程式，測定出S9懸浮液內的化合物消失半衰期。

Caco-2滲透率：經由約定勞務(Absorption System, Exton，PA)，對化合物進行分析。化合物係以未告知化合物內容的方式，提供給承包者。前進(A-至-B)以及反向(B-至-A)滲透率皆測量。Caco-2單層係生長至匯流於12孔Costar TRANSWELL®培養平盤內經膠原蛋白塗覆、微孔性的聚碳酸酯膜上。就前進滲透率(A-至-B)而言，化合物係投藥於頂端邊，而就逆向滲透率(B-至-A)而言，則係投藥於基底外側邊。於加濕培養器內，在37℃下，用5% CO_2培養細胞。在培養的起點以及培養後1小時以及2小時，自接收室取出200-μL等分試樣，並且用新鮮的分析緩衝液予以取代。用LC／MS／MS測定各試樣中的化合物濃度。計算出表觀滲透率(apparent permeability)，Papp。

血漿蛋白結合：藉由平衡滲析，測量血漿蛋白結合。以2μM之最終濃度，將各化合物釘入空白血漿中。將該釘入化合物的血漿以及磷酸鹽緩衝液置於組合滲析細胞的對邊，然後，於37℃水浴中，予以緩慢地旋轉。在培養的終點，測定血漿及磷酸鹽緩衝液內的化合物濃度。使用下列方程式計算出未結合率：

$$\text{未結合率}(\%) = 100 \bullet \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

其中C_f及C_b分別爲自由及結合濃度，以滲析後緩衝液及血漿濃度測定得。

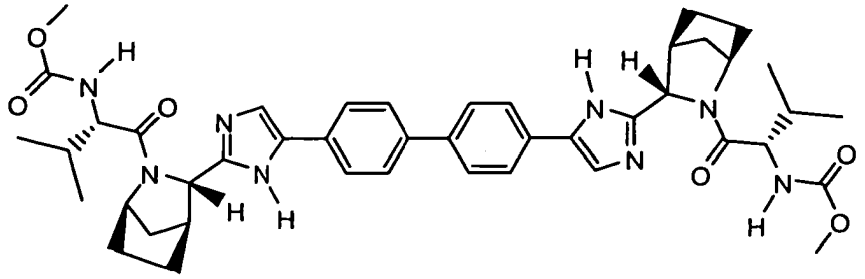
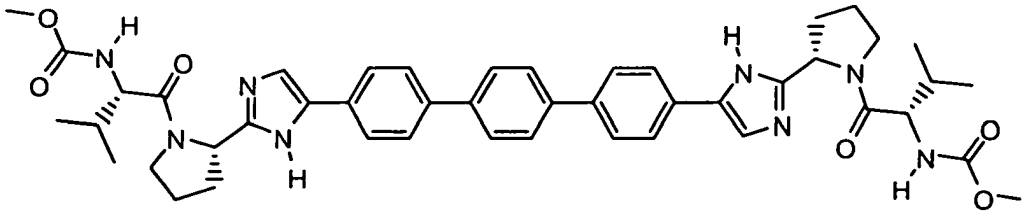
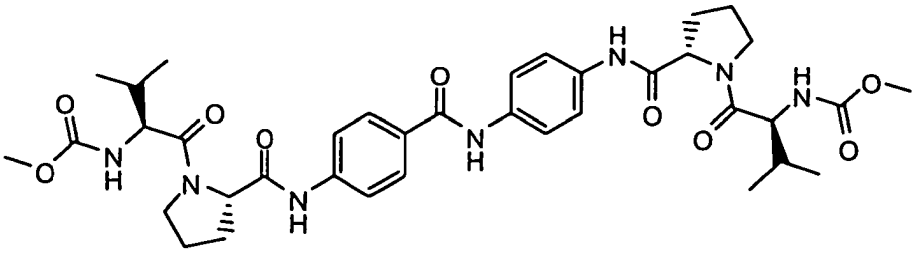
CYP450概況分析：用5個重組人類CYP450酵素(包括：CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4、CYP2D6以及CYP2C19)中的每一者，在有及無NADPH存在下，培養各個化合物。在培養起點以及培養後5、15、30、45及60分鐘後，自培養混合物取出連續試樣。藉由LC／MS／MS，測定培養混合物中的化合物濃度。藉由與培養起點的試樣進行比較，計算出各時間點之培養後剩餘的化合物百分比。

於大鼠、狗、猴、及人類血漿內的安定性：化合物係於血漿(大鼠、狗、猴、或人類)中，在37℃下培養2小時以內。以1及10μg／mL的最終濃度，將化合物添加至血漿中。在化合物添加後0、5、15、30、60、及120分鐘，取出等分試樣。藉由LC／MS／MS，測量各時間點之化合物以及主要代謝物的濃度。

細胞基礎抗HCV活性的評估：採用水母冷光酶(RLuc)基礎HCV複製體報導子分析，測定抗病毒效力(EC_{50})。爲了進行該分析，茲將HCV 1b RLuc細胞(隱藏有編碼RLuc報導子的雙順反子(dicistronic)基因型1a Con1複製體)，或是HCV 1a RLuc細胞(隱藏有編碼RLuc報導子的雙順反子基因型1a H77複製體)，分配於384孔的培養平盤。以10 mM的濃度，將化合物再懸浮於DMSO中並且用自動吸量儀器，予以連續稀釋於DMSO中。將連續稀釋的化合物與細胞培養基混合並且將其添加至種子細胞。使用DMSO作爲負(溶

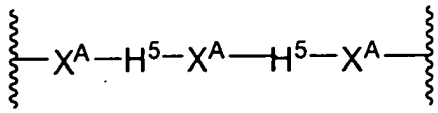
劑)對照物，並且於>100 x EC_{50}的濃度下，培養蛋白酶抑制劑ITMN-191，作爲正對照物。72小時後，將細胞溶解並且依製造商(Promega-Madison，WI)所推薦地，對水母冷光酶活性進行定量。進行非線性迴歸，計算出EC_{50}值。

本發明之代表性化合物的生物數據(使用水母冷光酶(RLuc)基礎HCV複製體報導子分析-HCV 1b RLuc，所測定得的抗病毒效力[EC_{50}])提供於下文的表中。此等化合物係使用與前文所述者類似的程序製備得的。

本發明之代表性化合物	活性 (nM)
	0.0100
	0.0240
	37.7670

各A^3獨立示含有1、2、或3個氮原子的6員雜芳族環，該環經一或多個R^{A1}基團所取代，且該環任意經一或多個R^{A3}基團所取代；

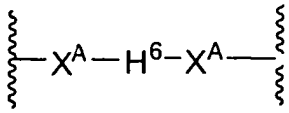
各A^4獨立示：



其中：

各H^5獨立示苯基環或6員雜芳族環，其中H^5任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在，且各R獨立選自H或烷基；

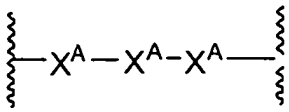
各A^5獨立示：

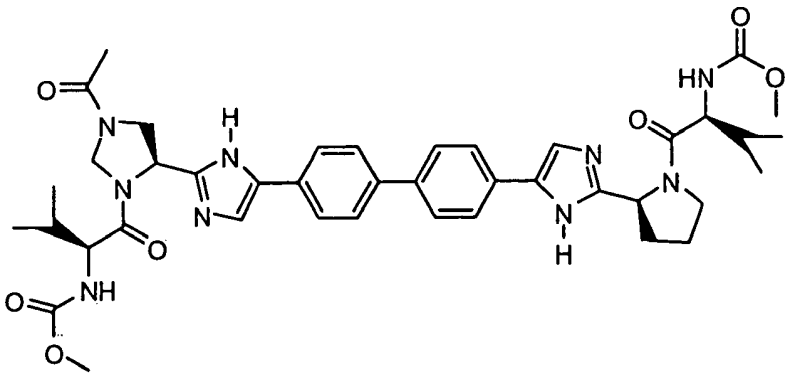


其中：

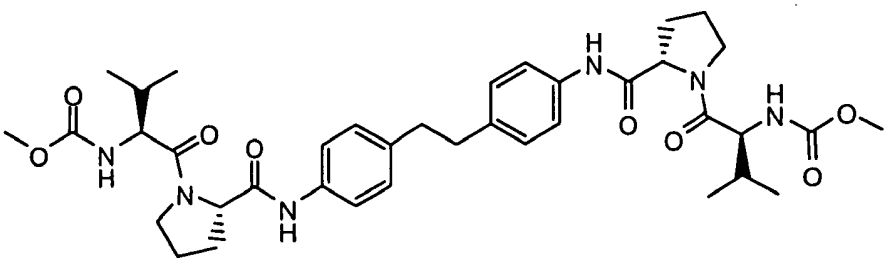
各H^6獨立示苯基環或6員雜芳族環，其中H^6任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；先決條件爲：至少有一個X^A存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^6獨立示：

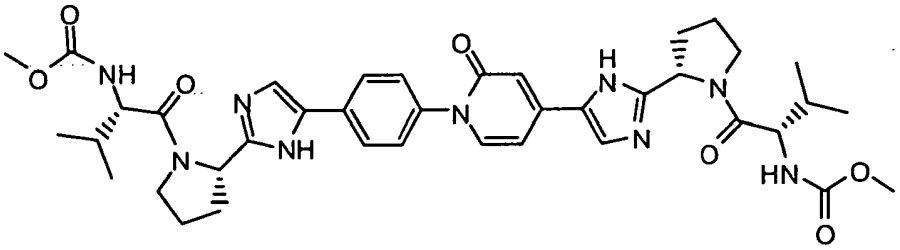




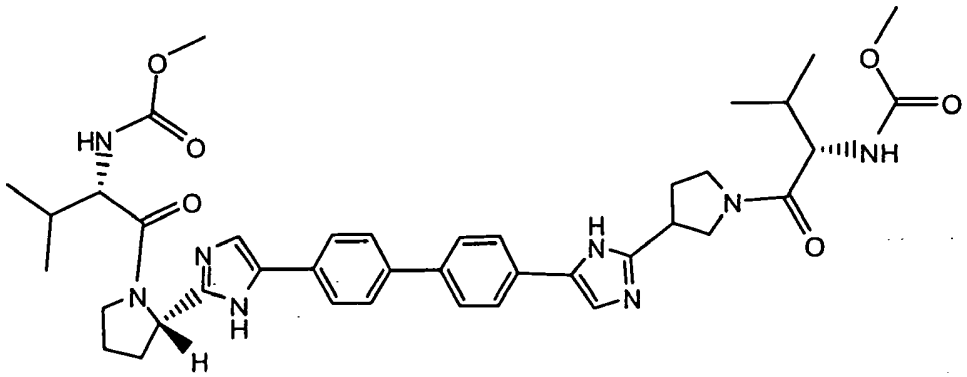
0.0852



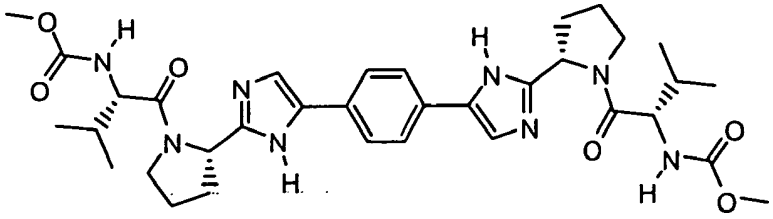
10.2639



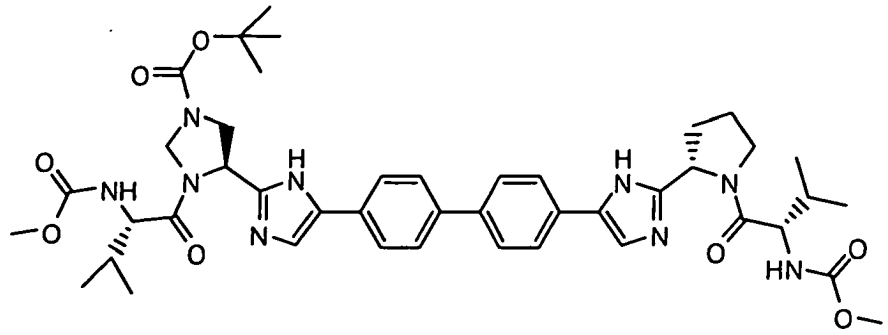
38.1323



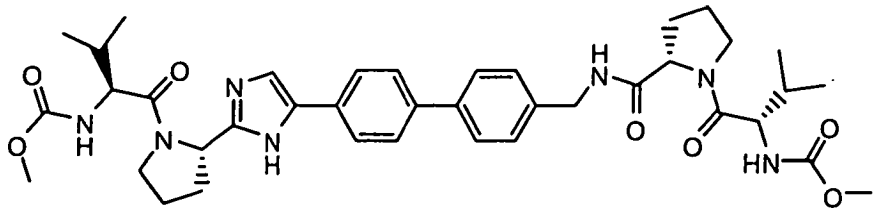
0.7747



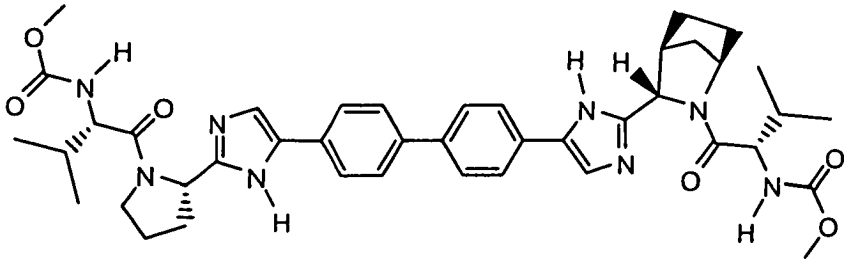
1.2200



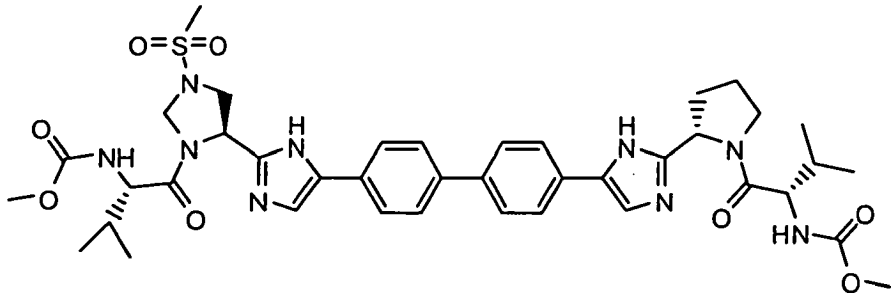
0.0050



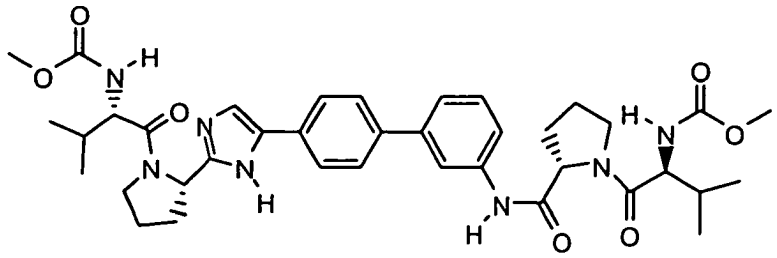
1.4010



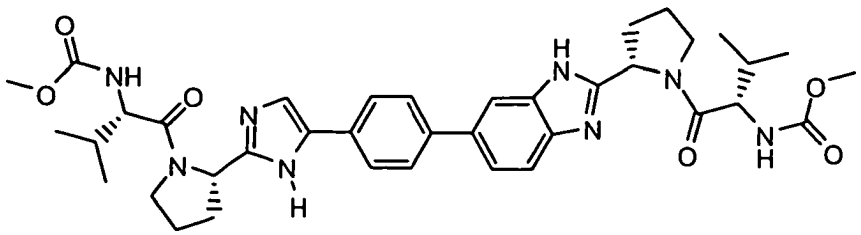
0.0073



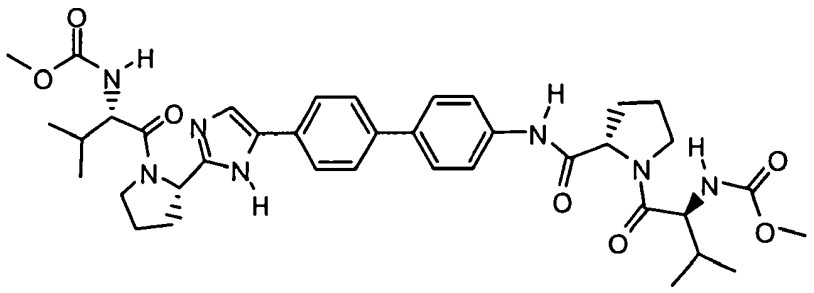
0.0383



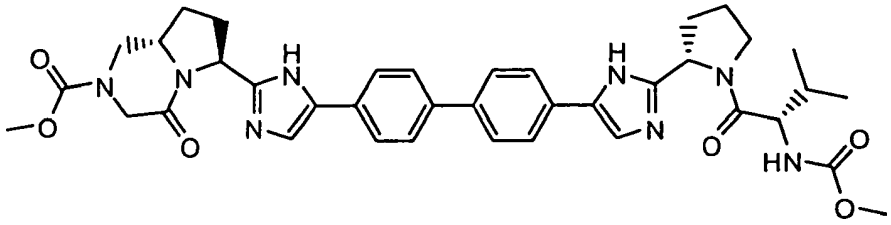
0.1181



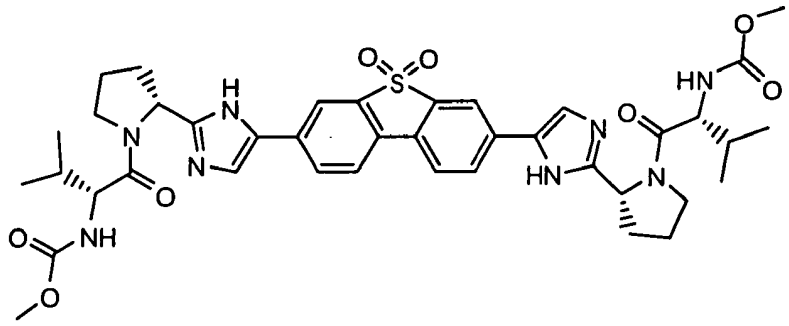
0.0372



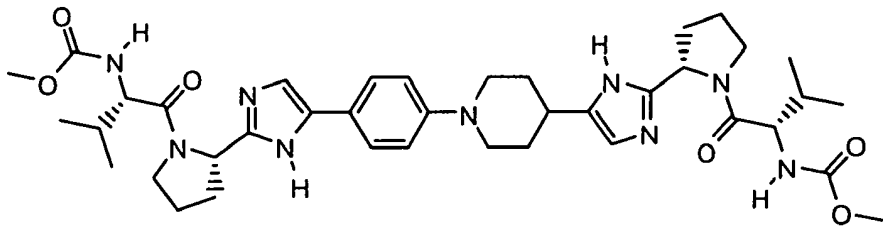
0.1238



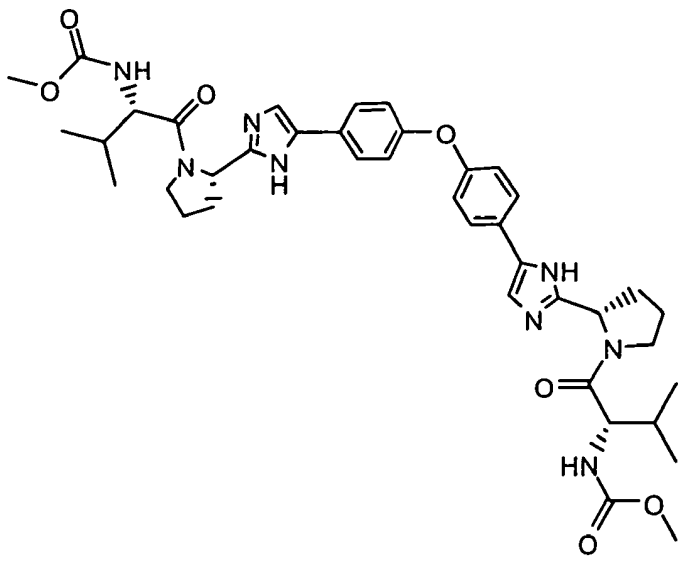
0.0664



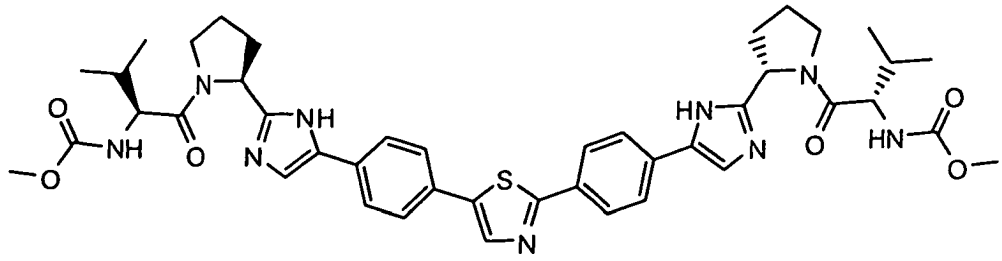
0.0535



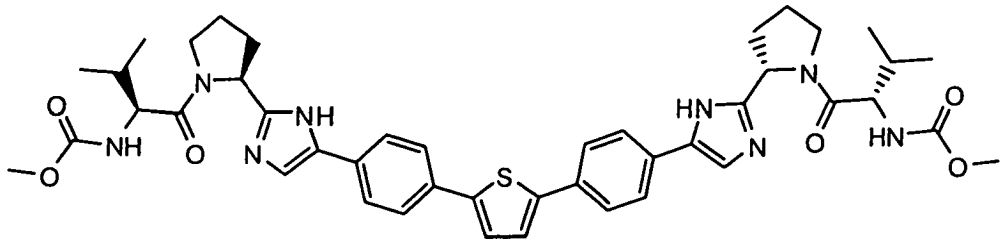
0.4556



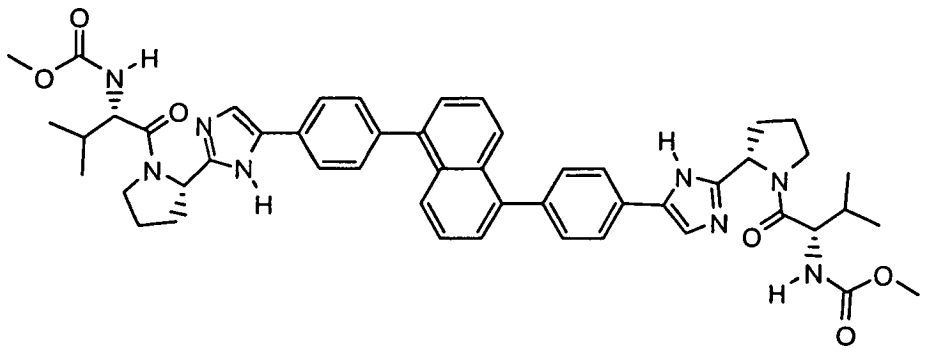
>21.2592



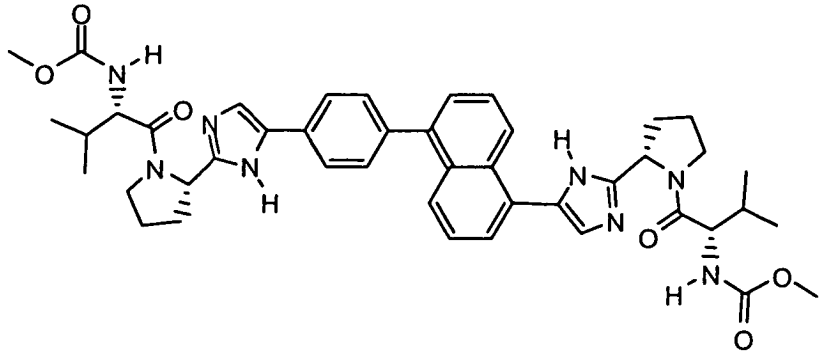
0.0385



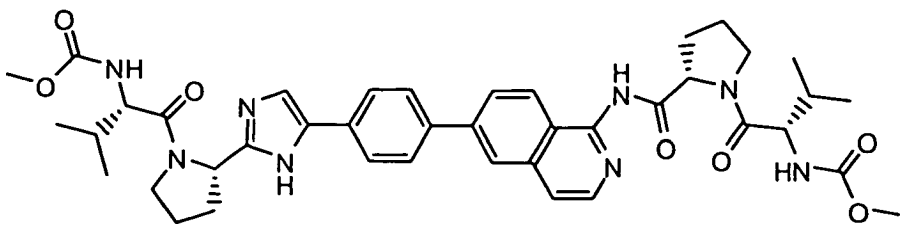
0.0989



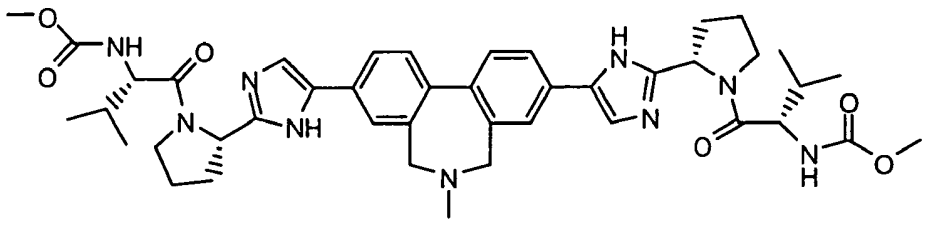
26.7302



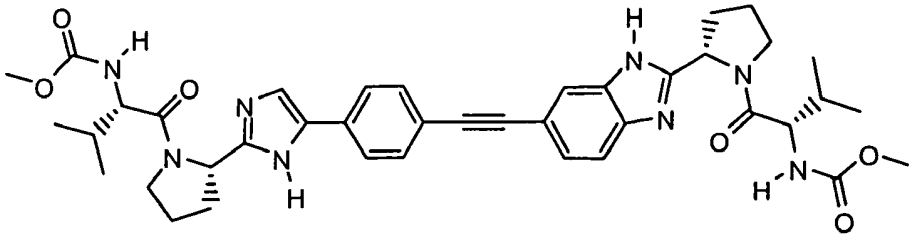
0.0032



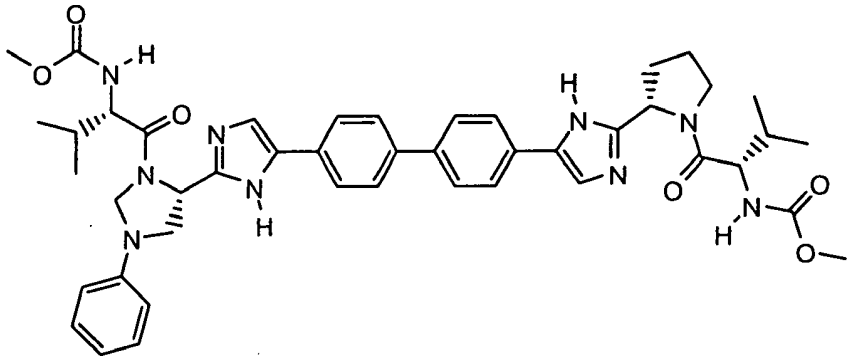
0.7293



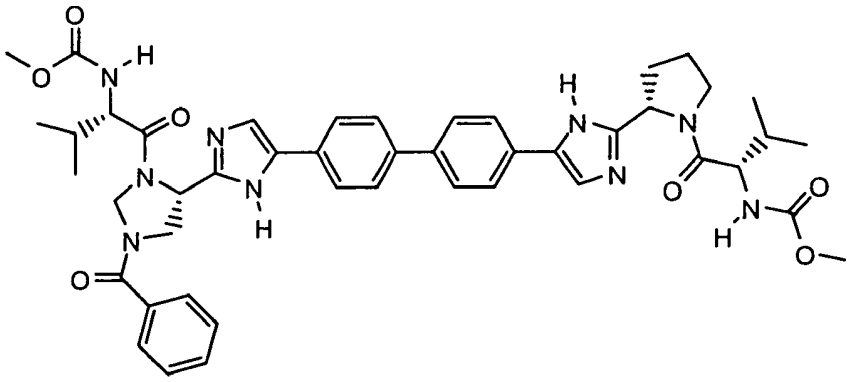
11.1196



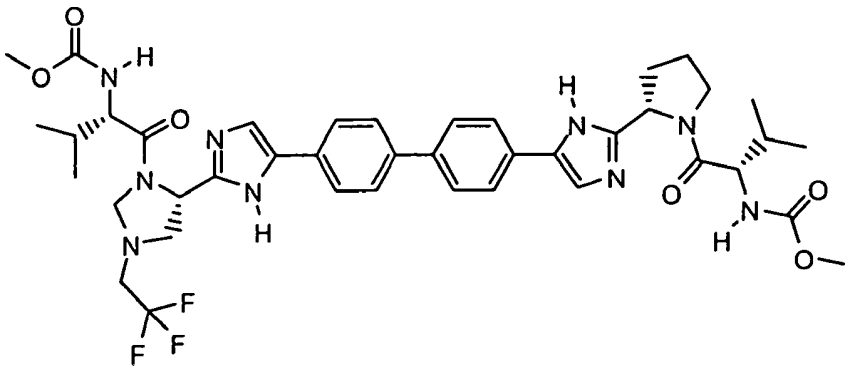
0.0111



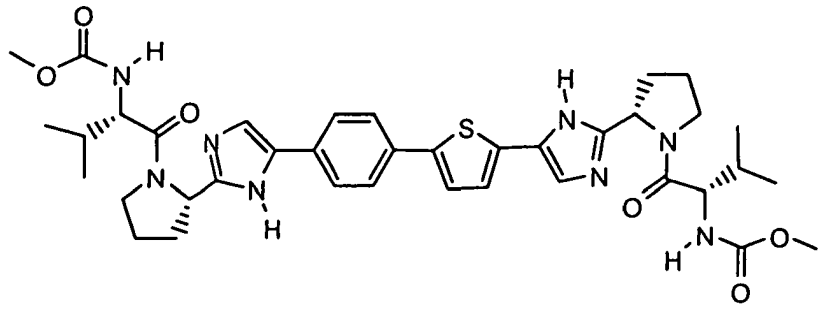
0.0074



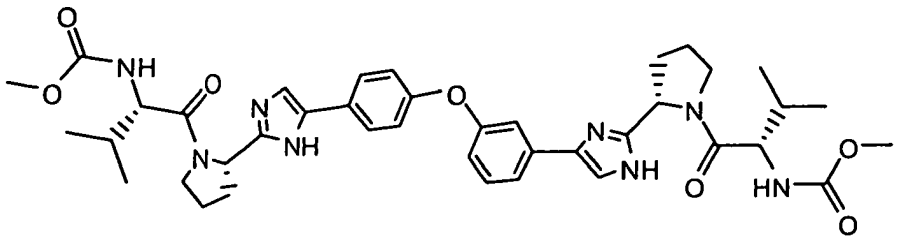
0.0136



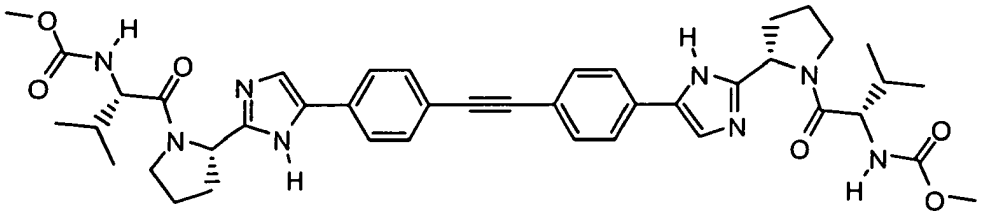
0.0074



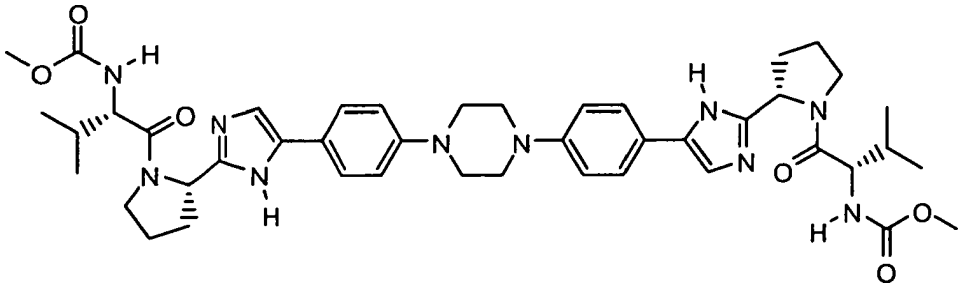
0.0081



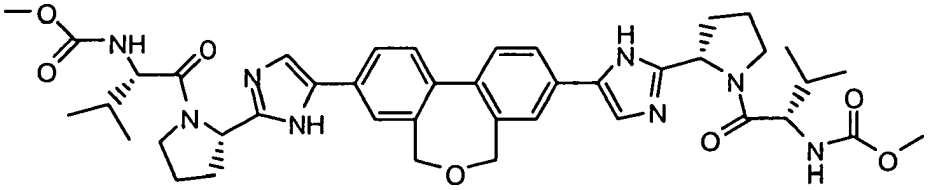
0.0539



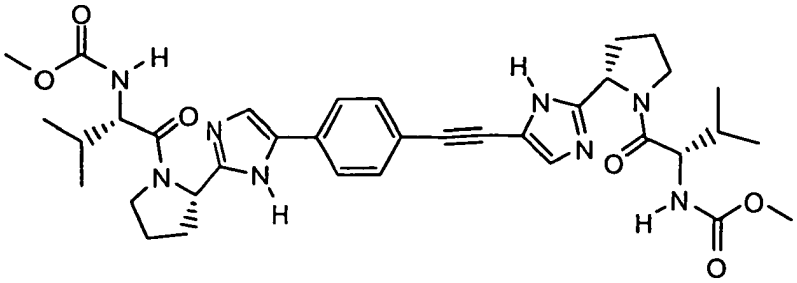
0.0126



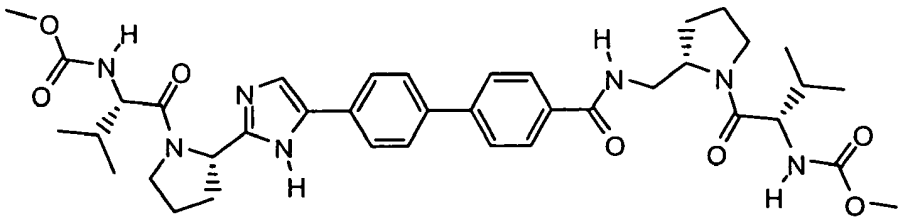
0.1985



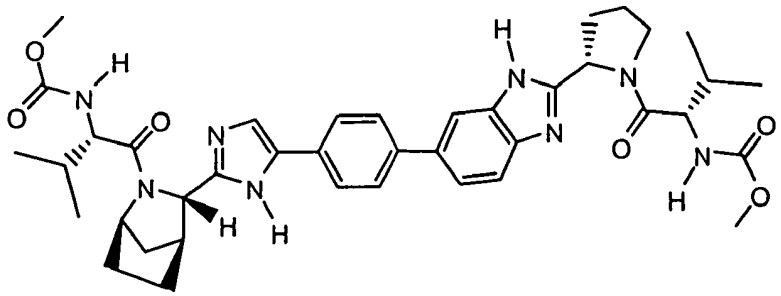
0.0327



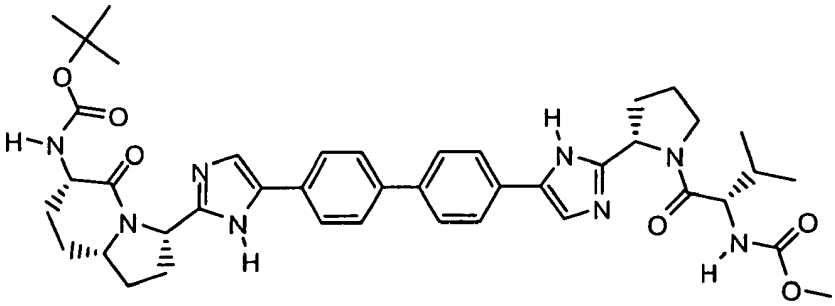
0.1389



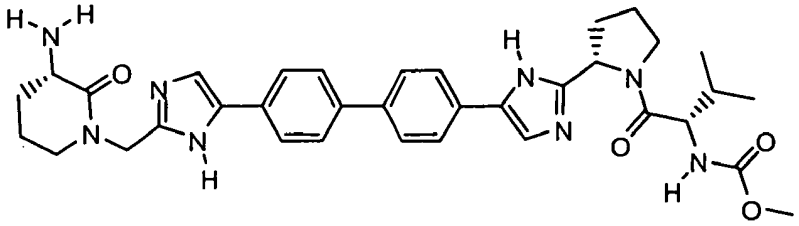
0.0915



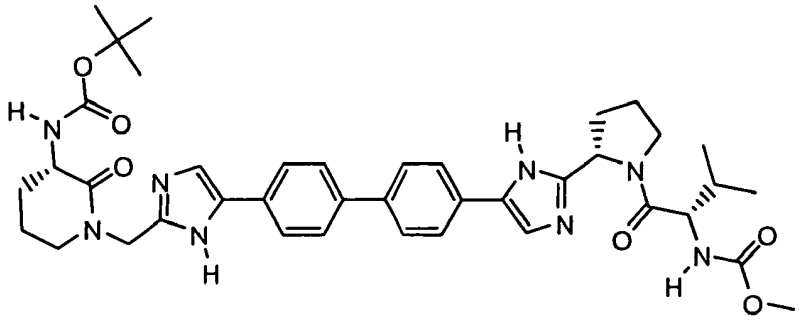
0.0553



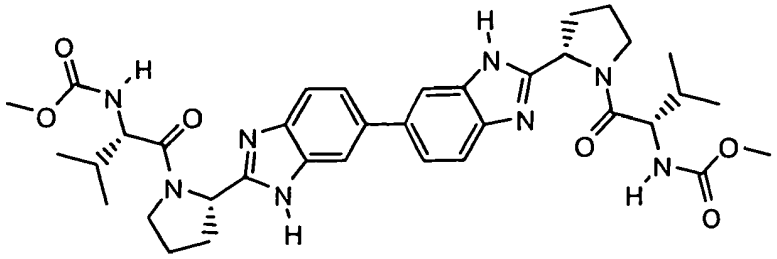
0.3249



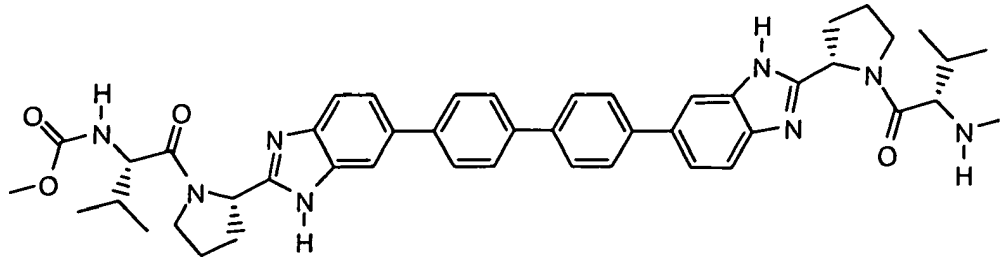
4.8013



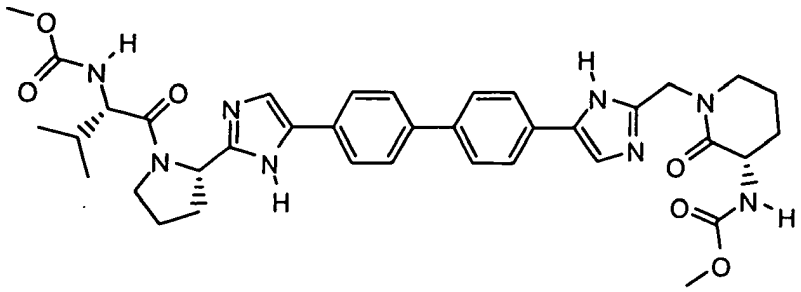
0.0580



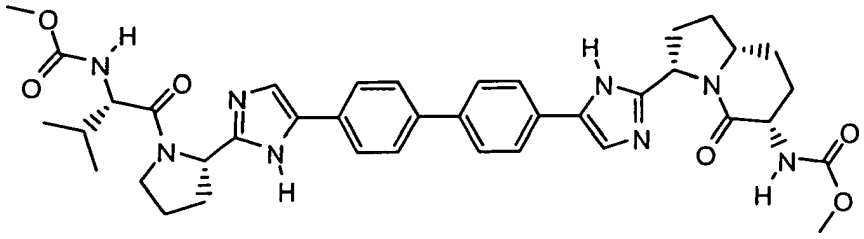
35.4673



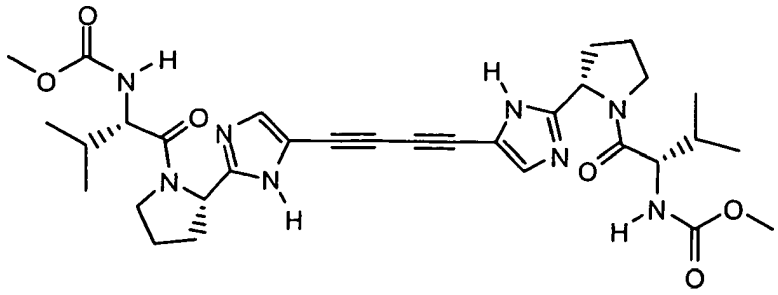
0.0441



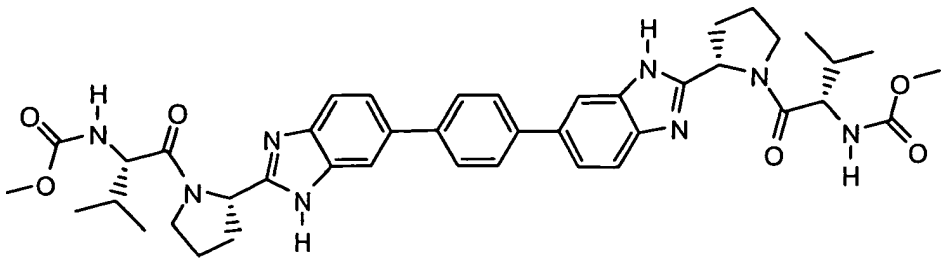
0.1468



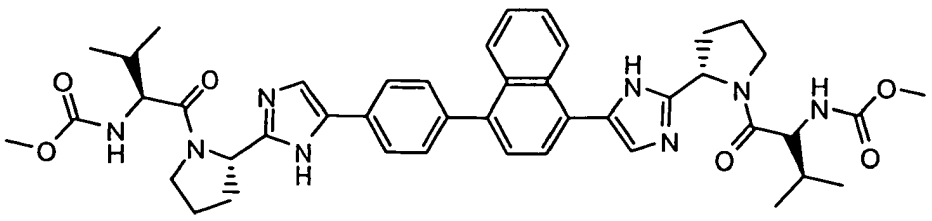
0.1559



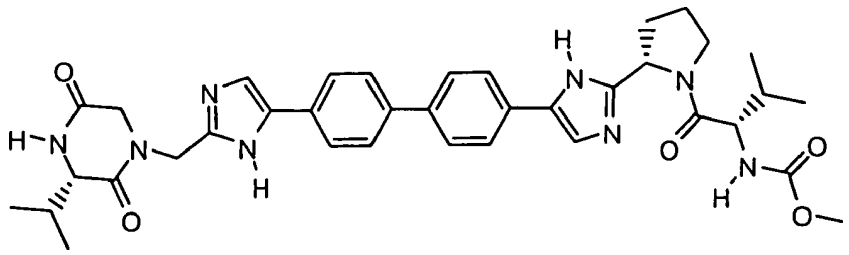
1.3319



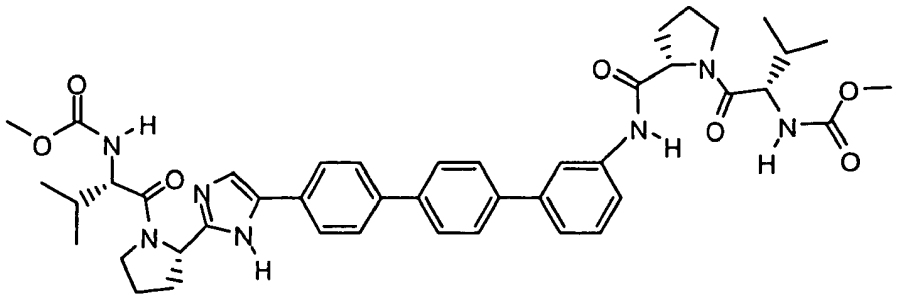
0.0099



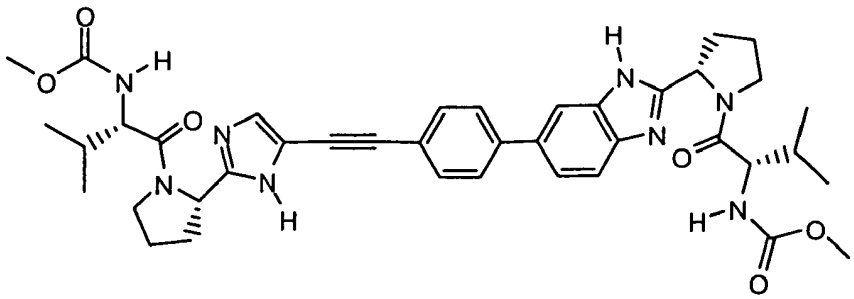
0.0067



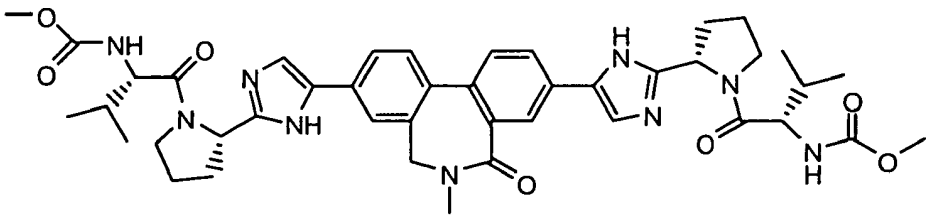
0.5135



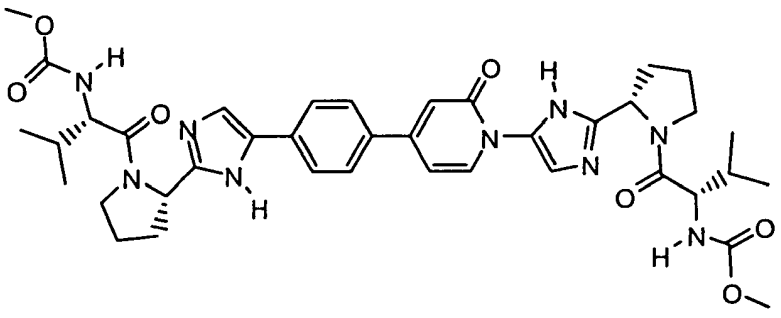
0.0111



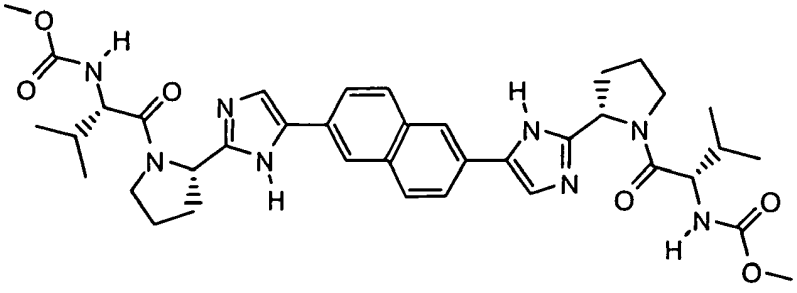
0.0168



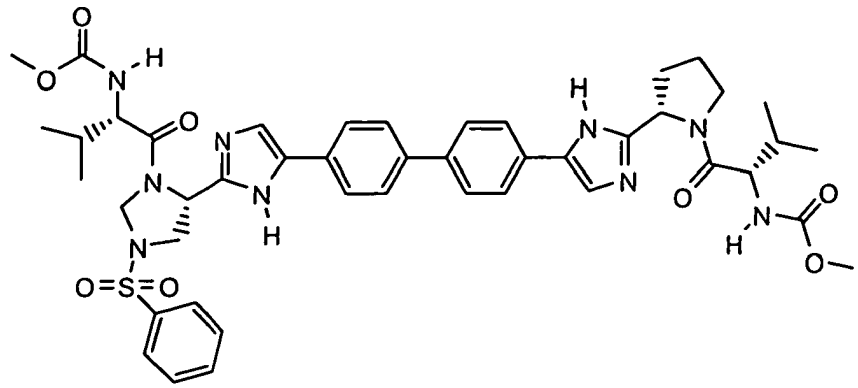
2.1380



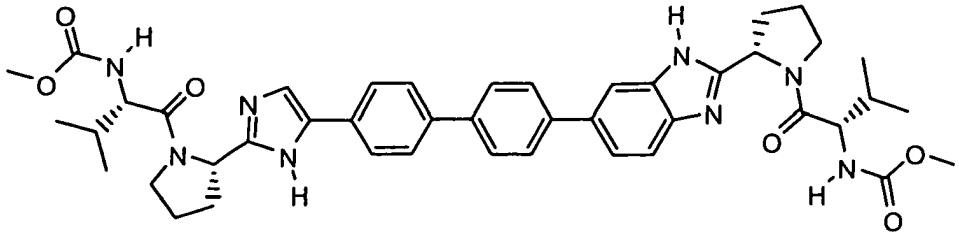
15.8915



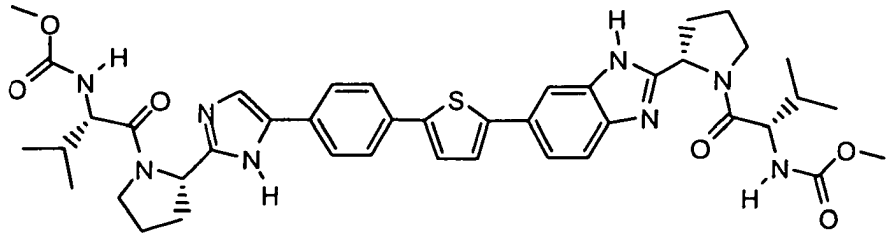
0.0511



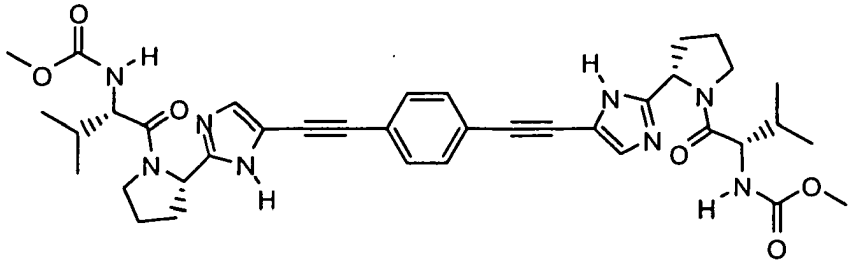
0.0788



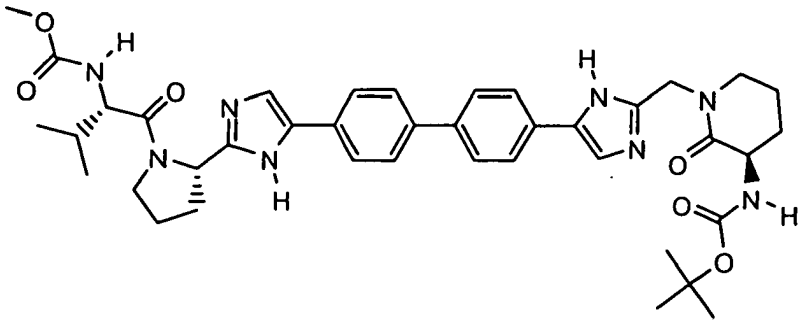
0.0054



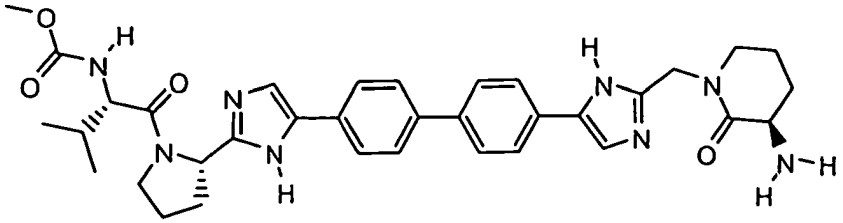
0.0030



0.0474



0.0345

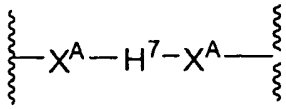


7.5453

其中：

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、丙二烯基、炔基、或不存在；先決條件爲：至少有一個X^A存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^7獨立示：

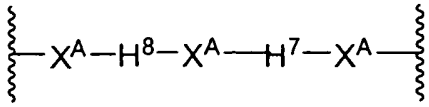


其中：

各H^7獨立示5員雜芳族環，其中H^7任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；且各R獨立選自H或烷基；

各A^8獨立示：

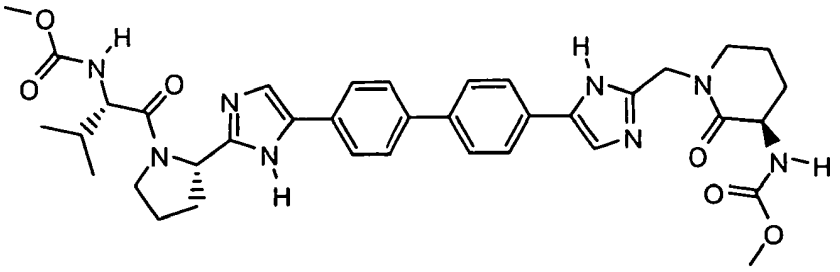


其中：

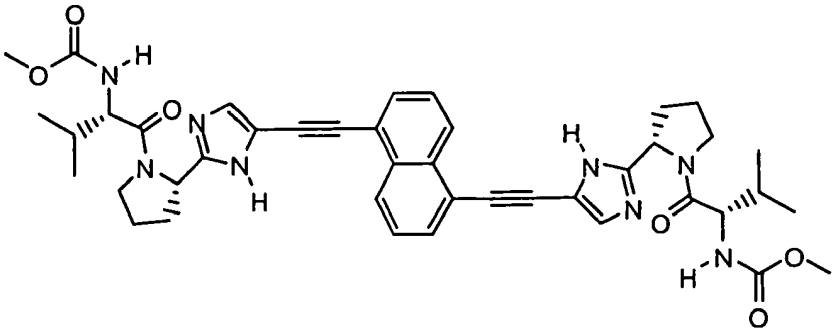
各H^7獨立示5員雜芳族環，其中H^7任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各H^8獨立示苯基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

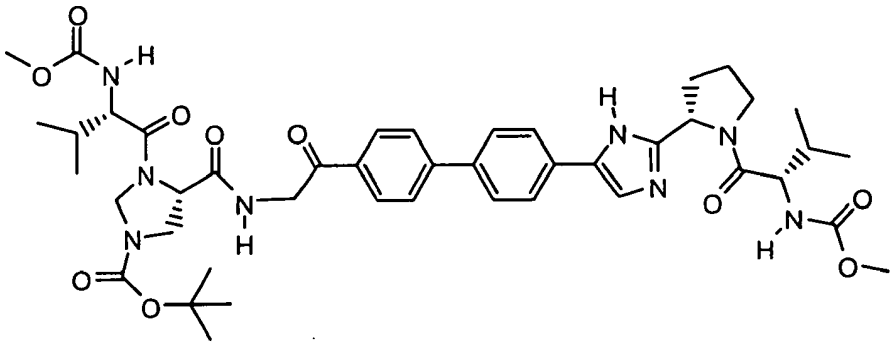
各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；



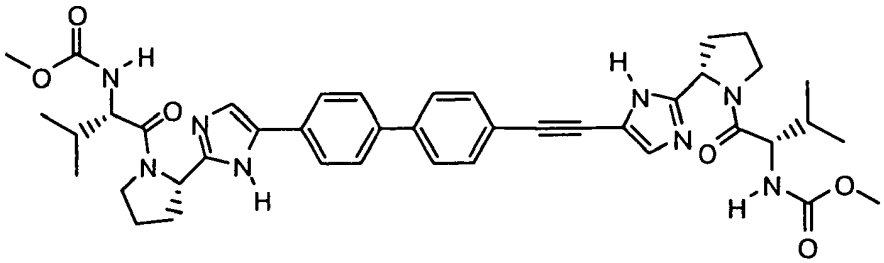
0.2395



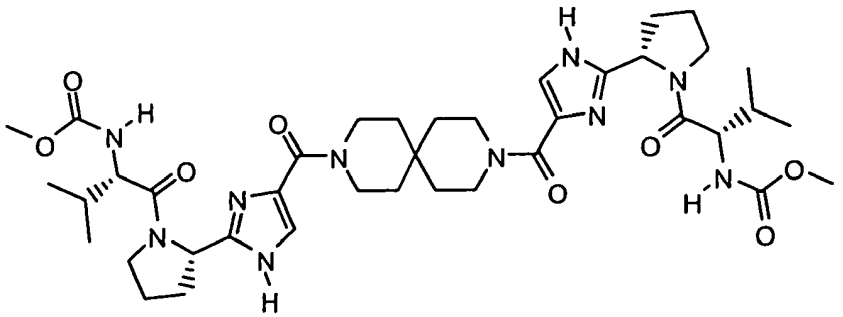
0.0142



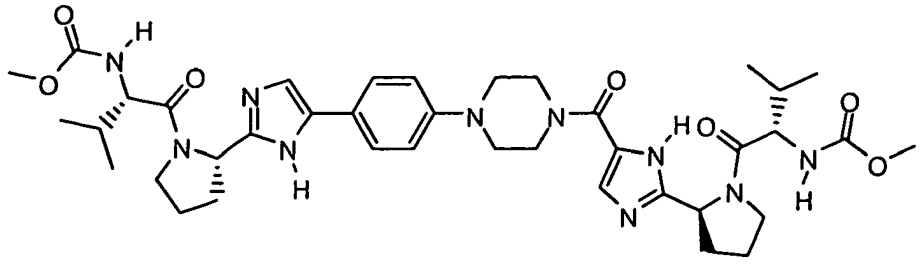
3.4144



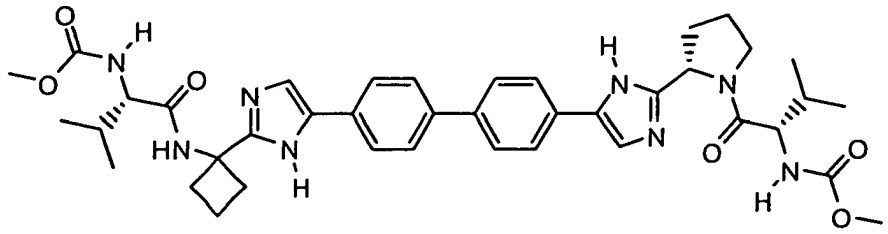
0.0115



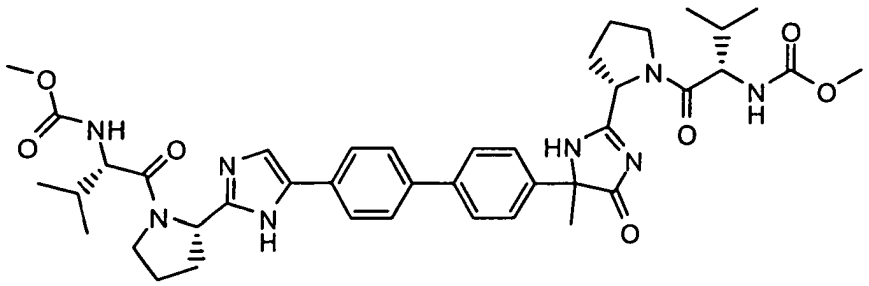
>44.4000



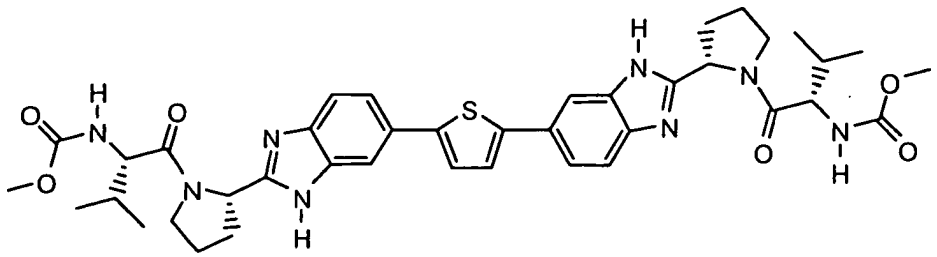
>44.4000



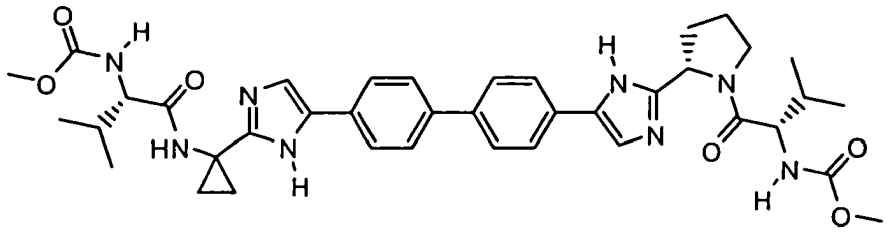
0.0184



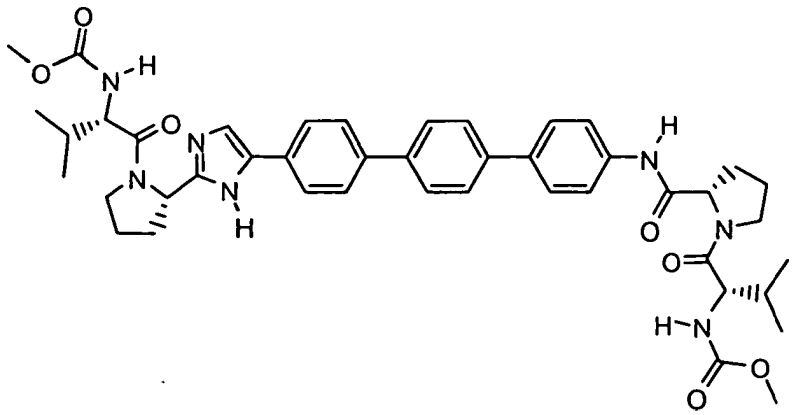
>44.4000



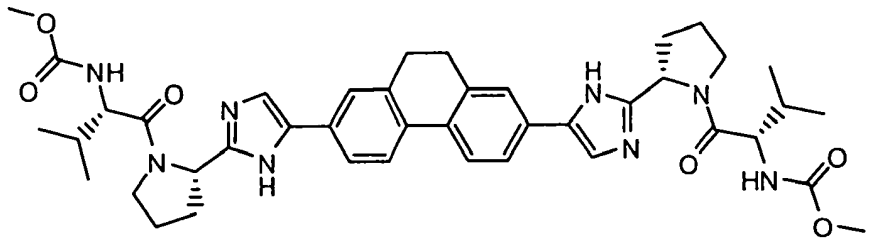
0.0103



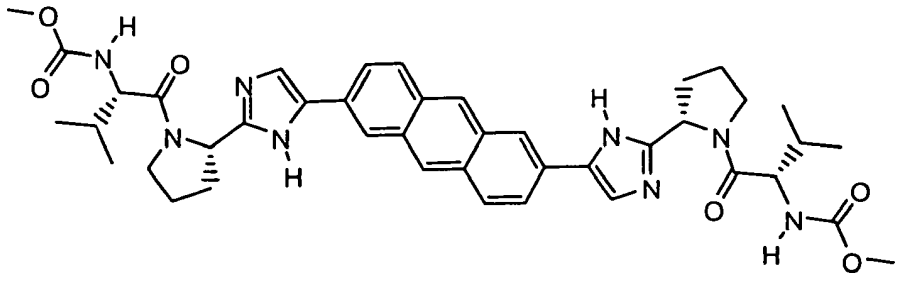
0.0865



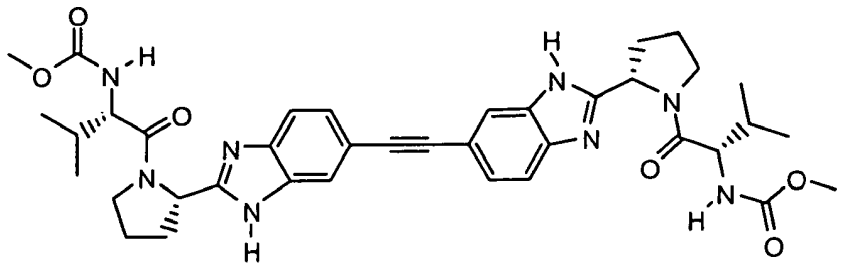
0.0875



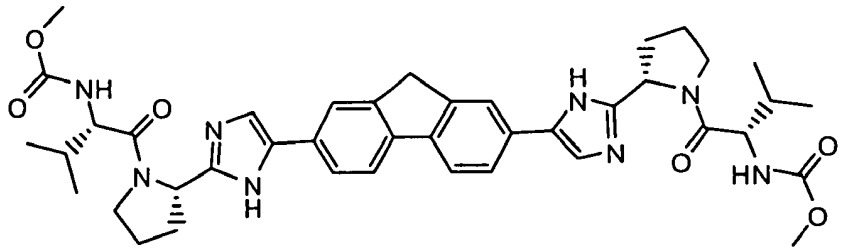
0.0099



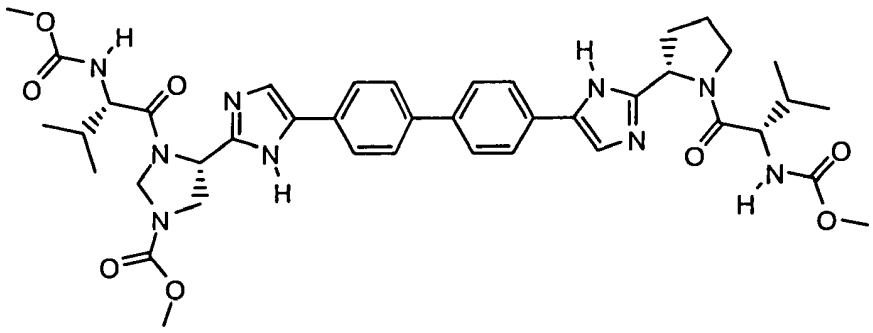
0.0070



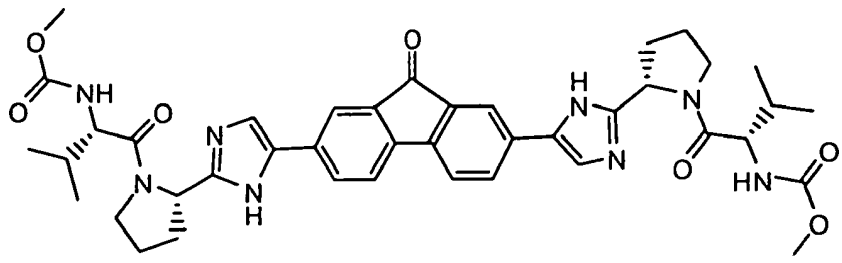
0.1386



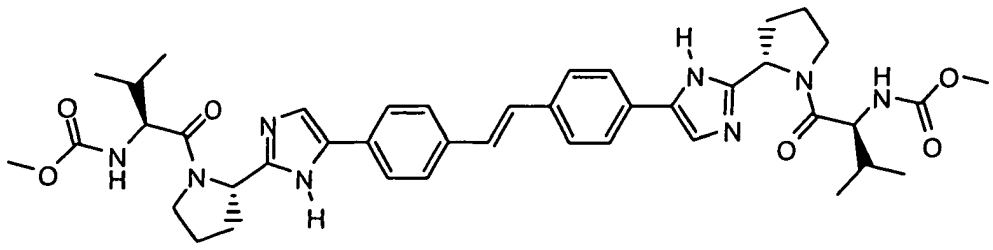
0.0137



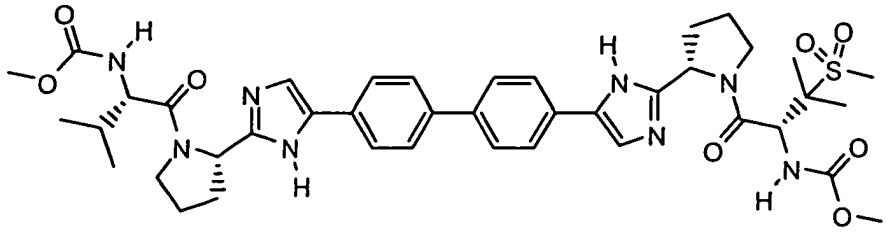
0.0300



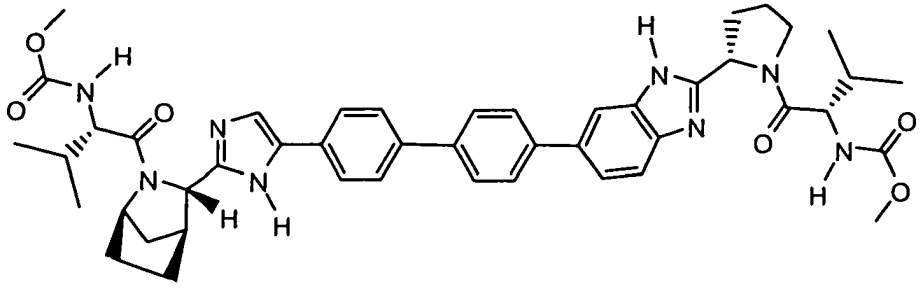
0.0184



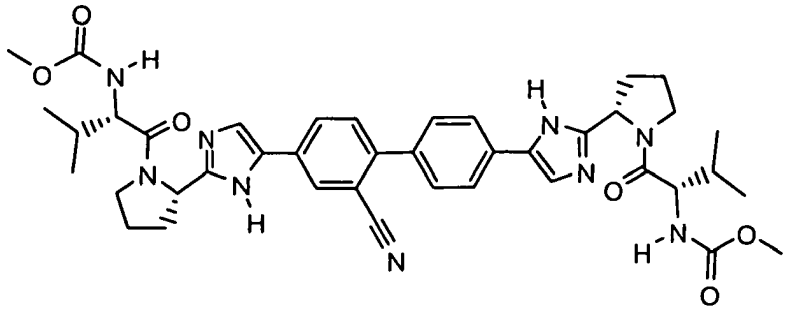
0.0264



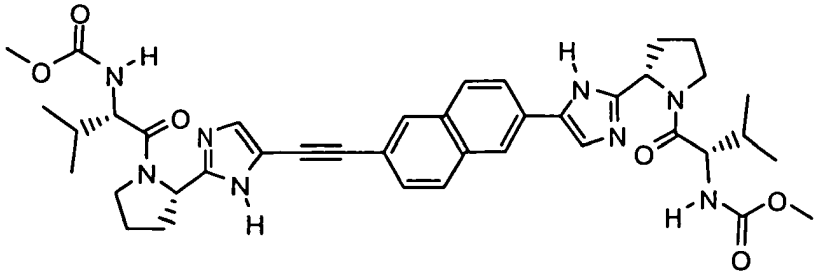
0.1613



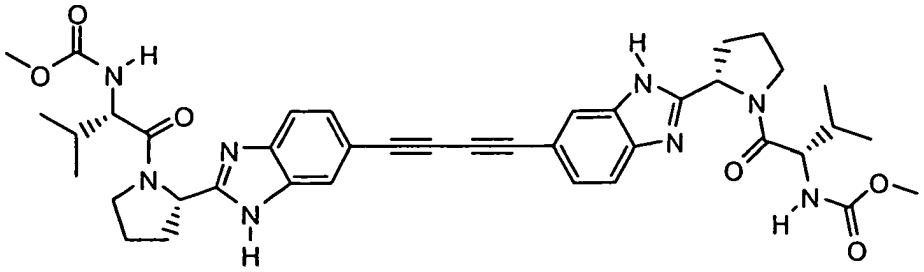
0.0213



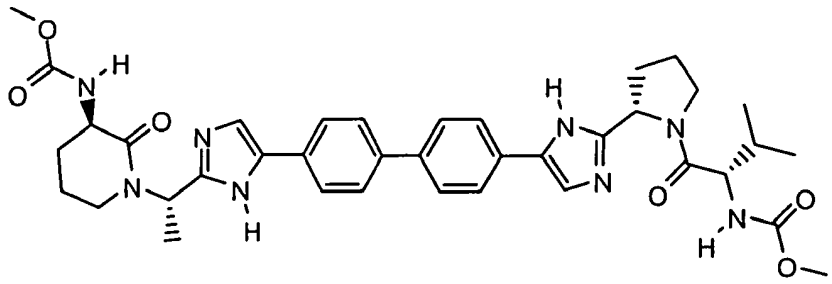
0.0158



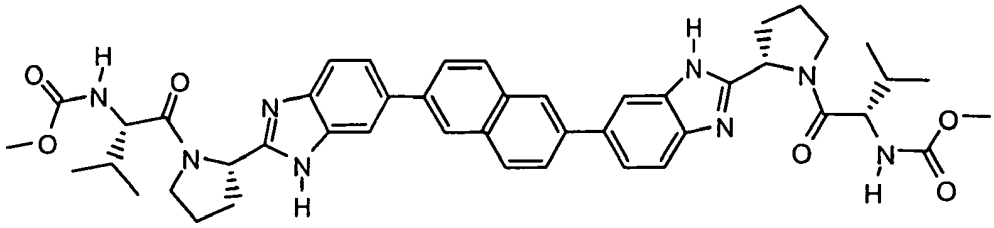
0.0106



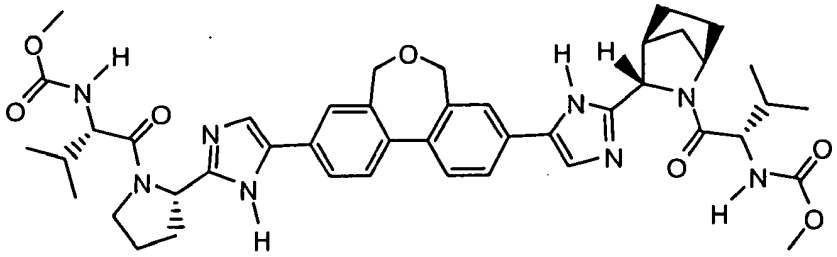
0.0261



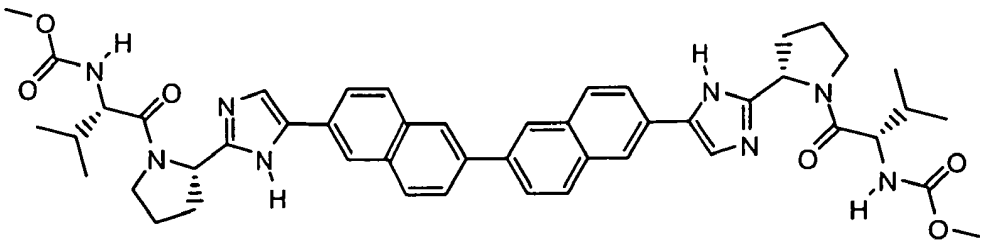
0.6607



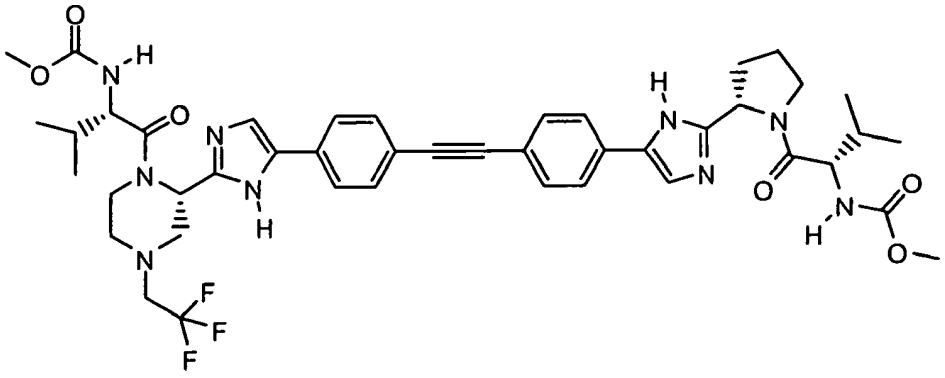
<0.0041



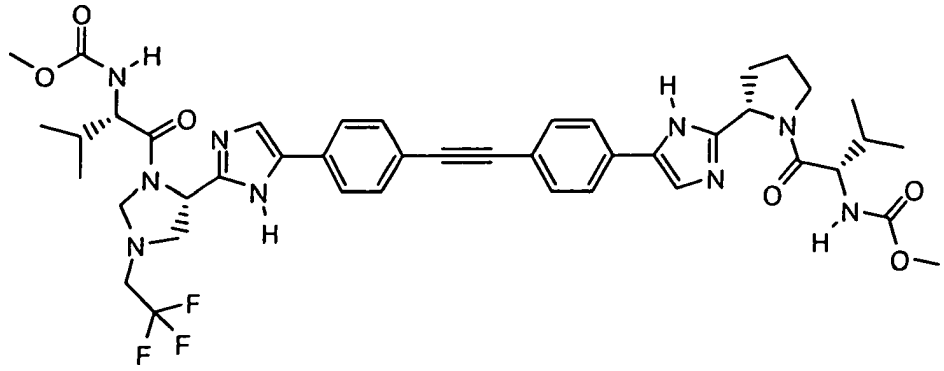
0.0221



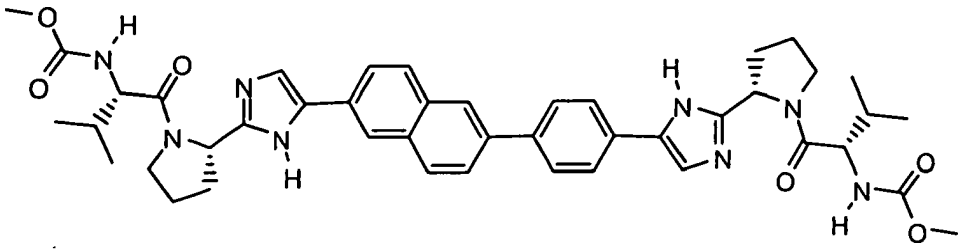
0.0239



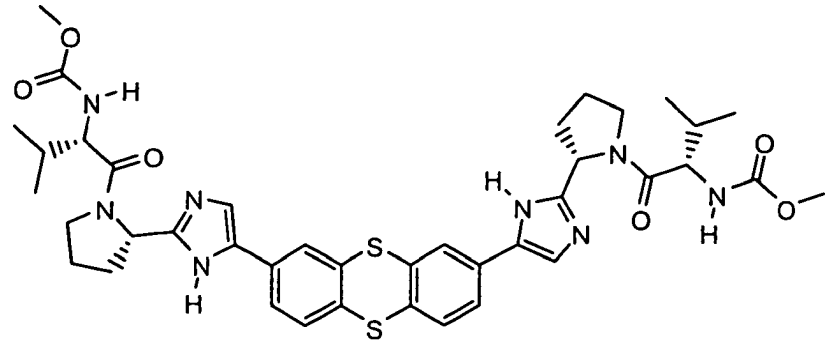
1.5060



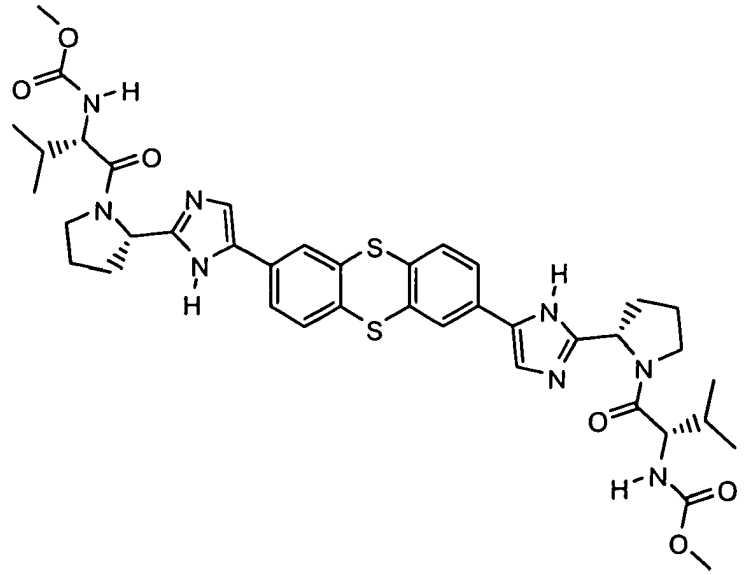
0.0304



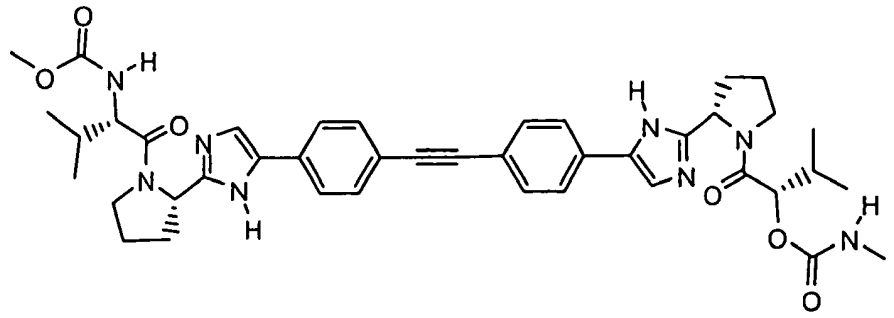
0.0047



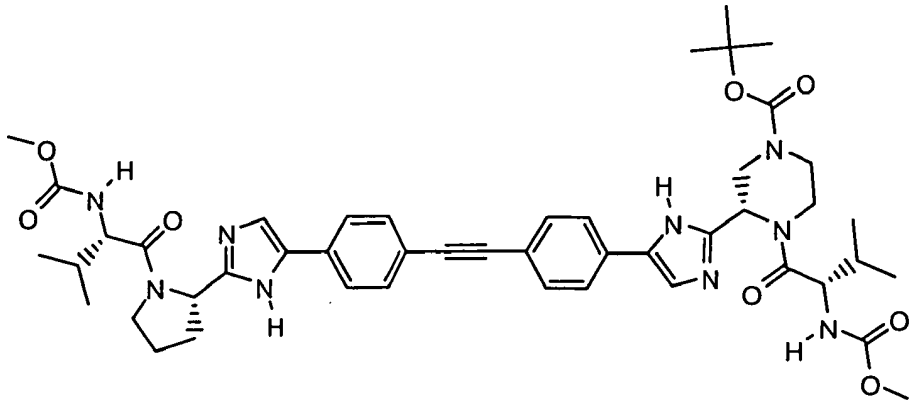
0.3490



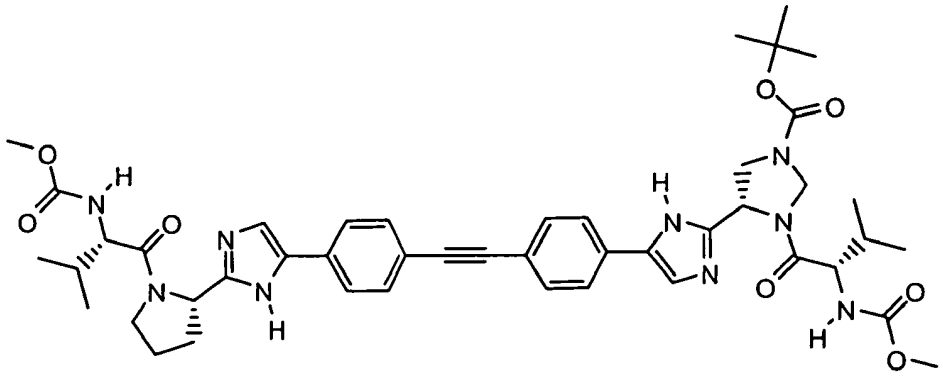
0.0058



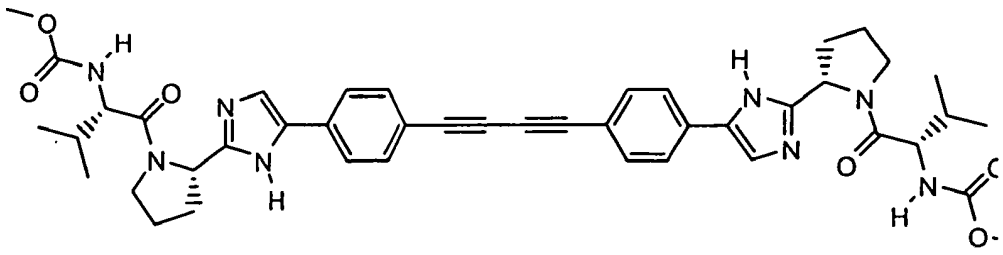
0.1270



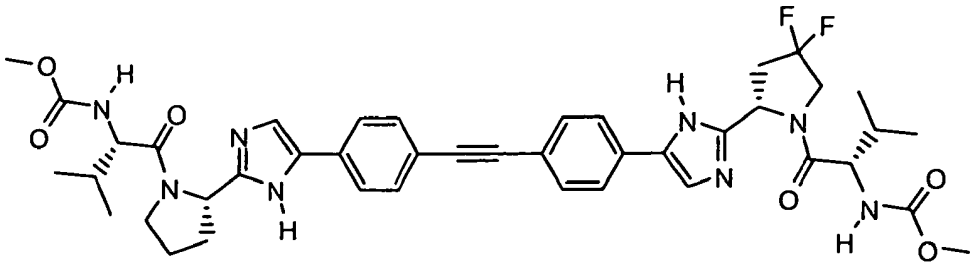
4.7270



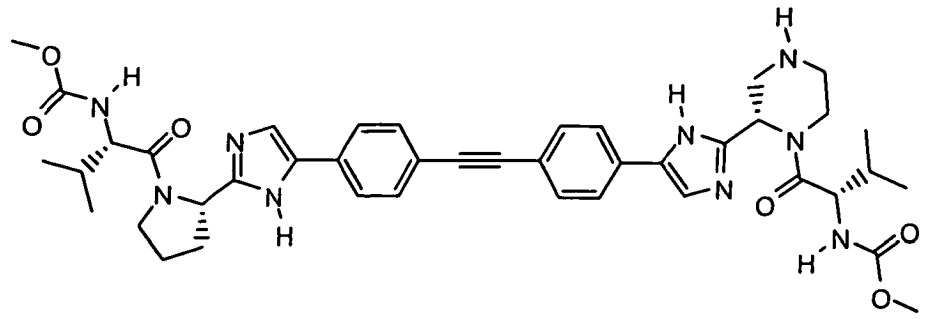
0.3180



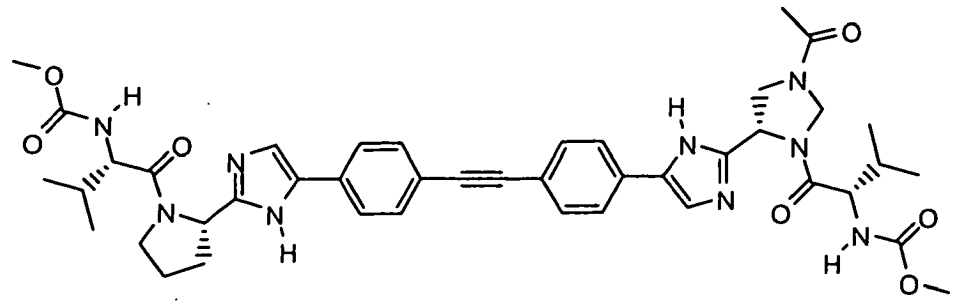
0.3841



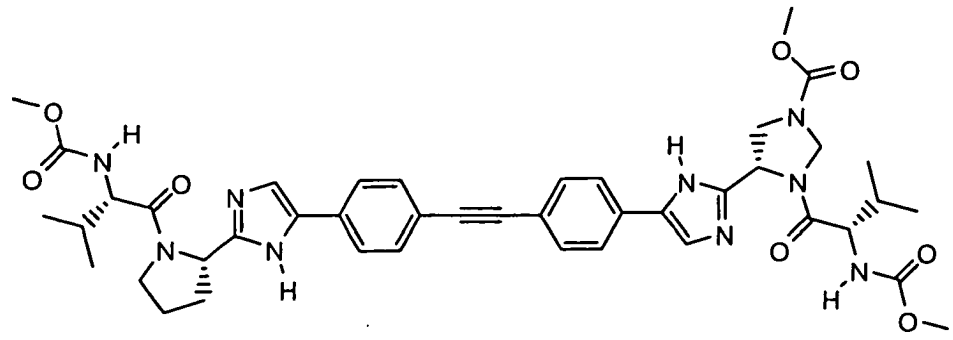
0.0091



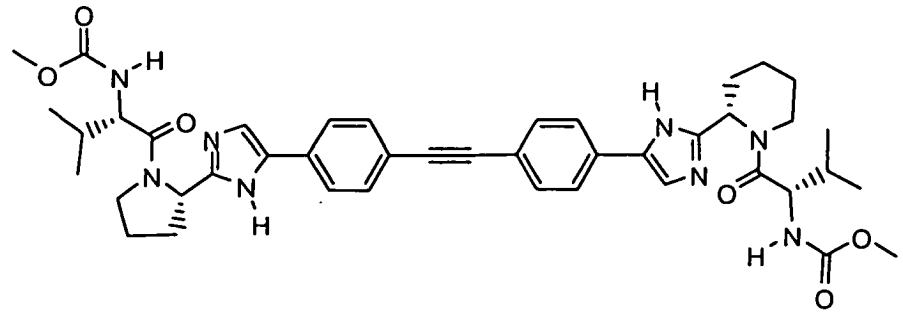
0.2012



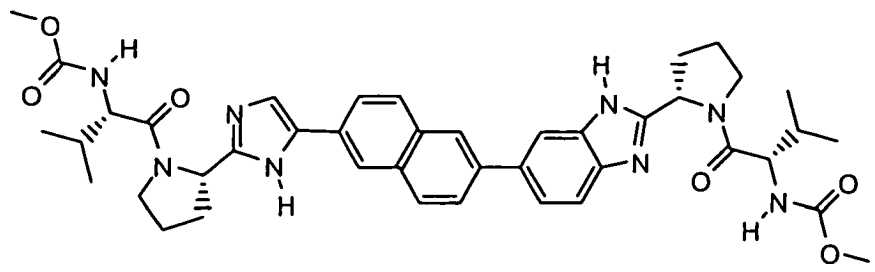
0.0403



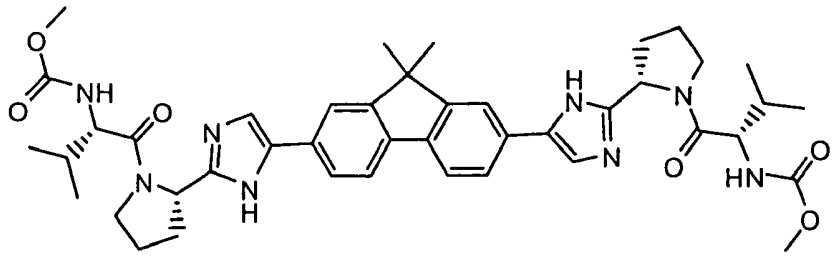
0.0187



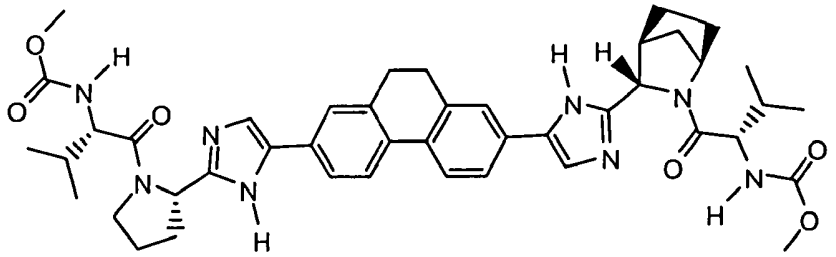
0.0224



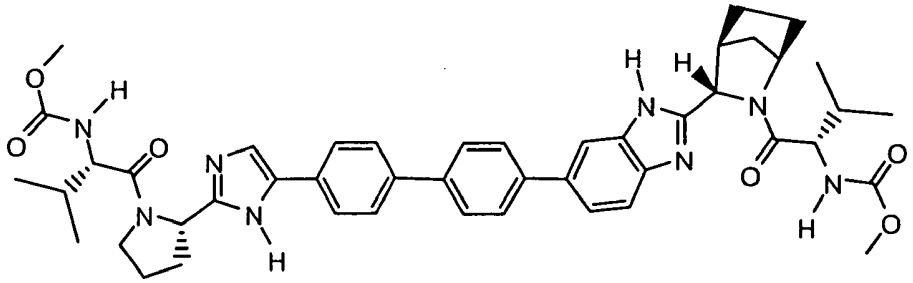
0.0067



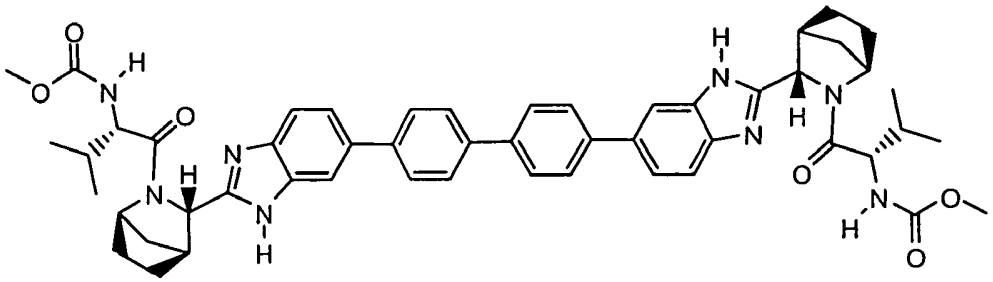
0.0102



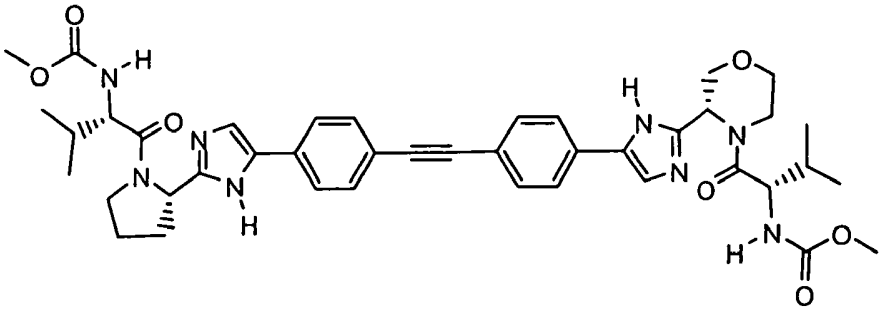
0.0088



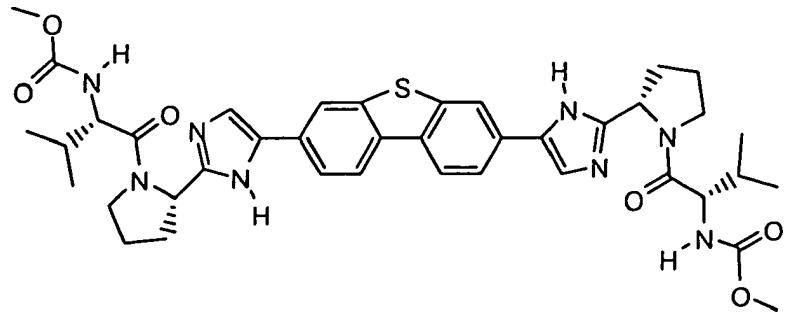
0.0060



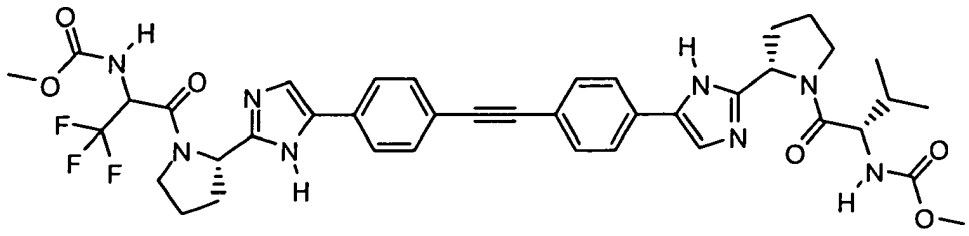
0.2835



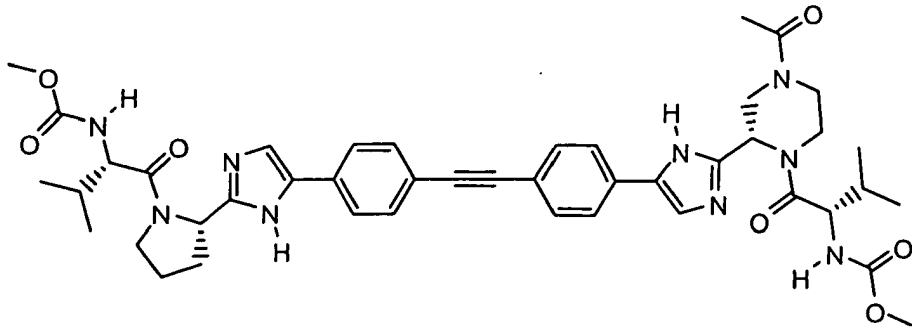
0.0198



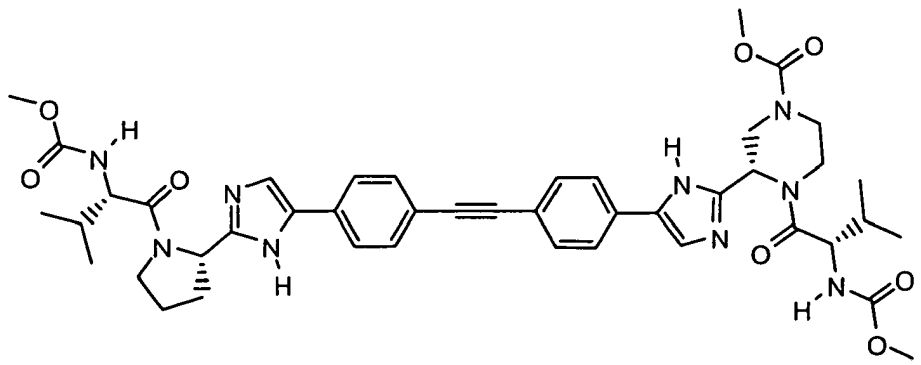
0.0074



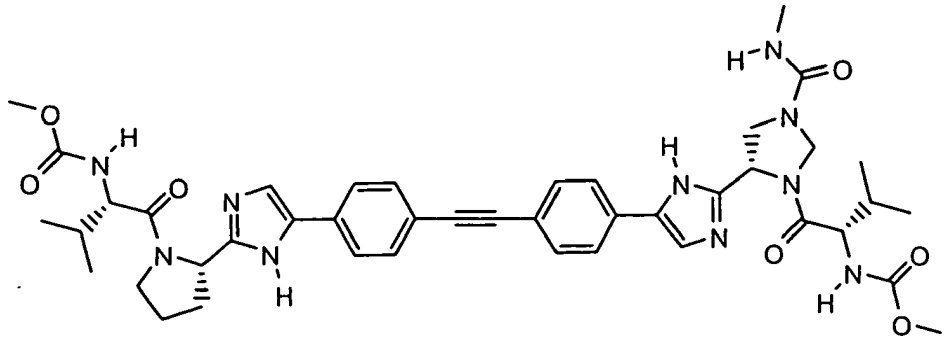
>44.4000



0.2042

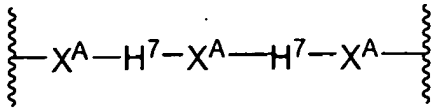


0.2564



0.2448

各A^9獨立示：

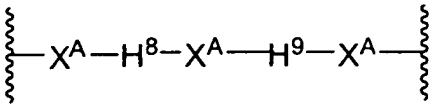


其中：

各H^7獨立示5員雜芳族環，其中H^7任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{10}獨立示：



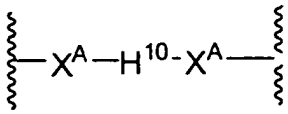
其中：

各H^8獨立示苯基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

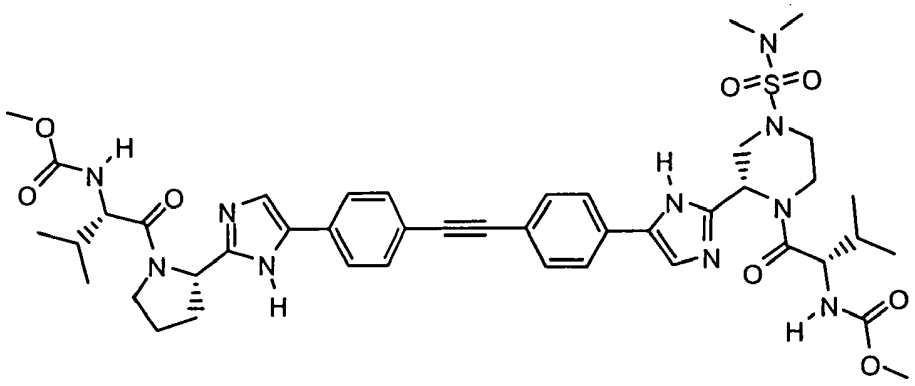
各H^9獨立示6員雜芳族環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

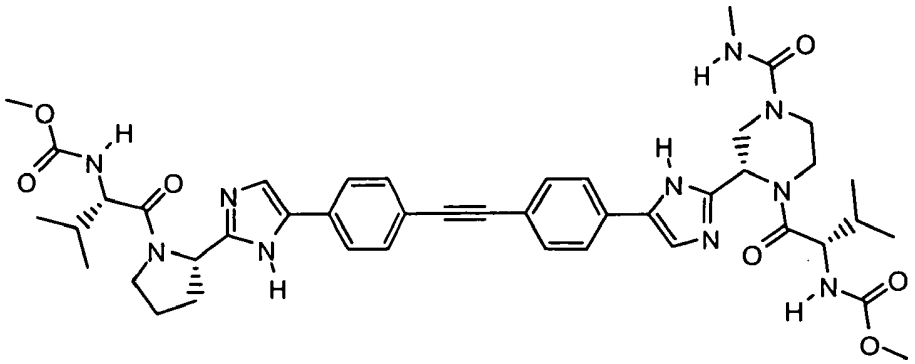
各A^{11}獨立示：



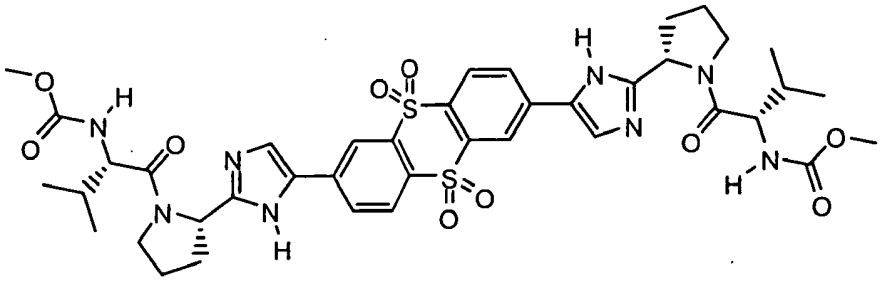
其中：



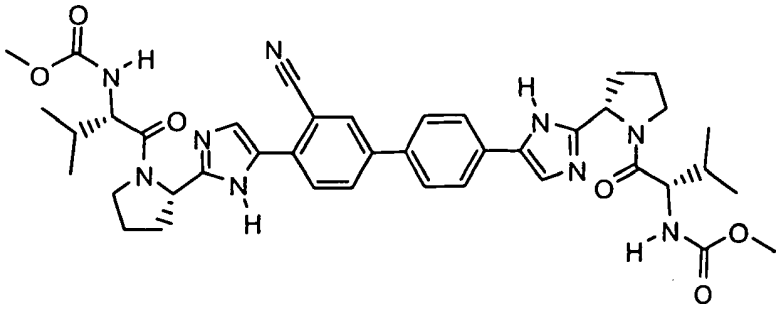
0.0530



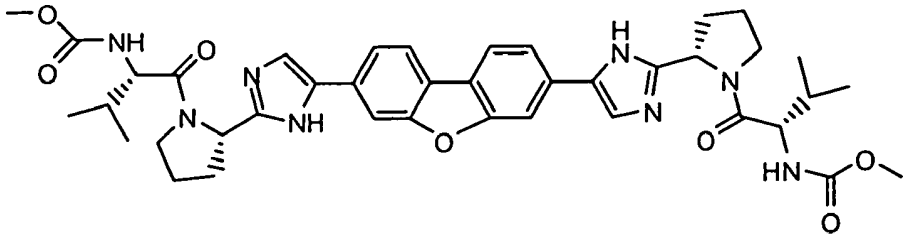
1.0487



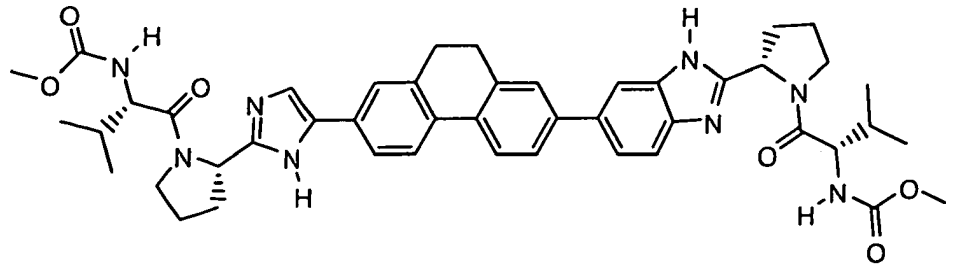
10.2665



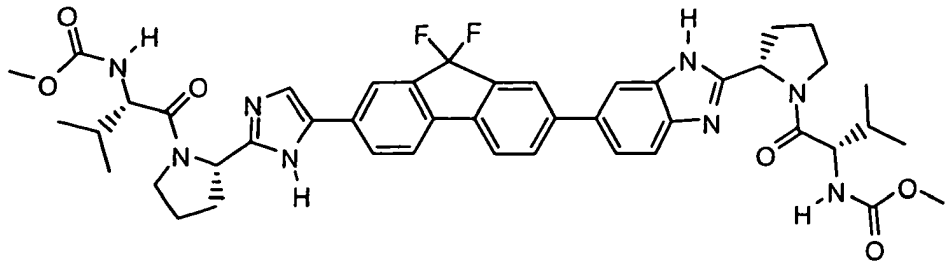
0.0192



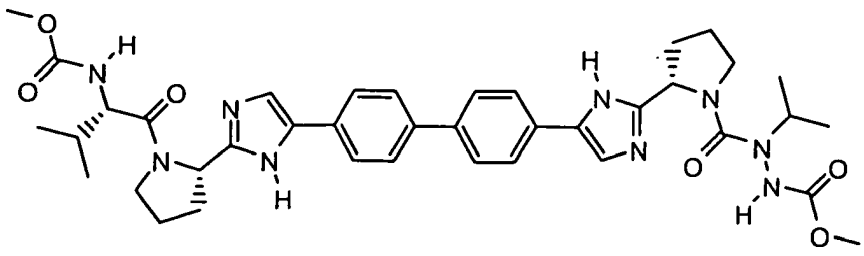
0.0052



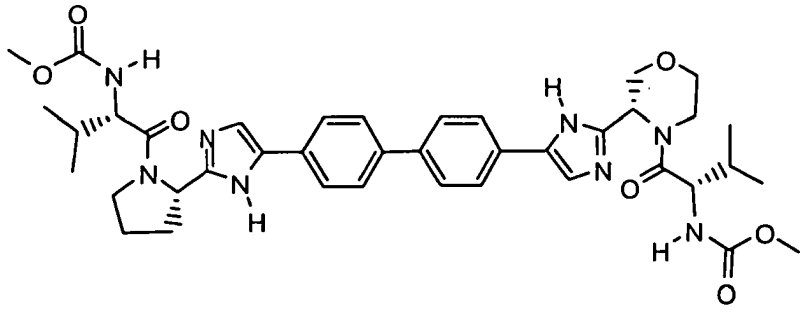
0.0037



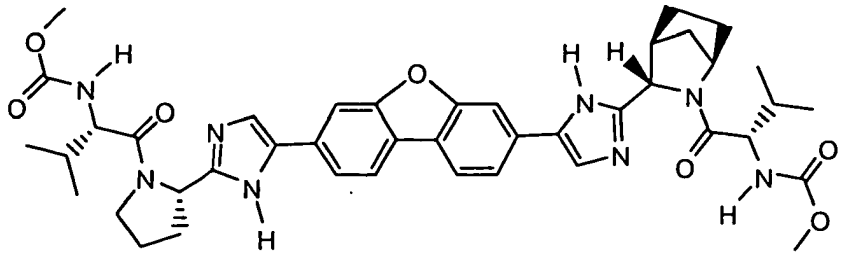
<0.0023



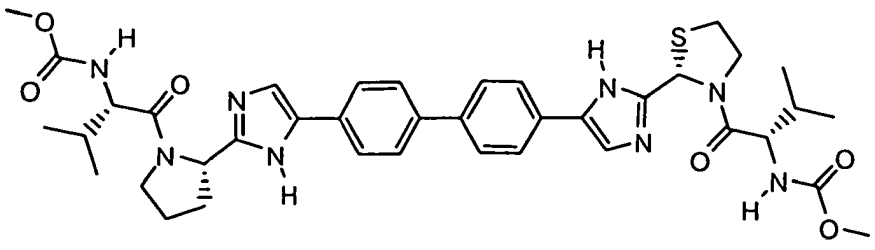
0.0719



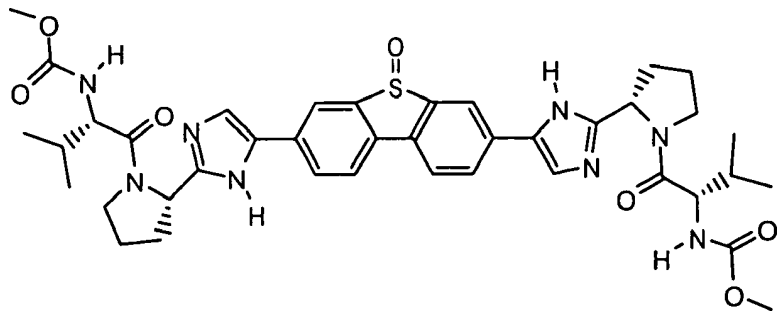
0.0214



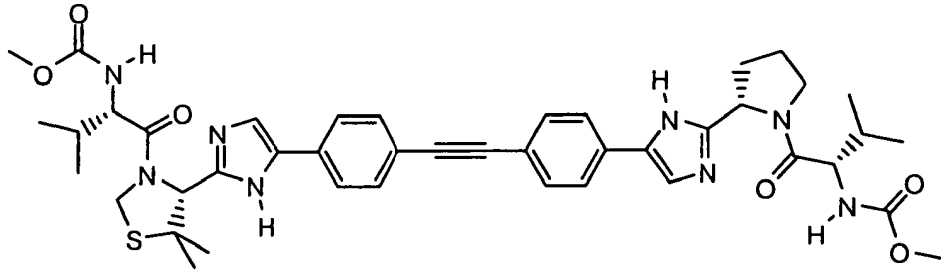
0.0082



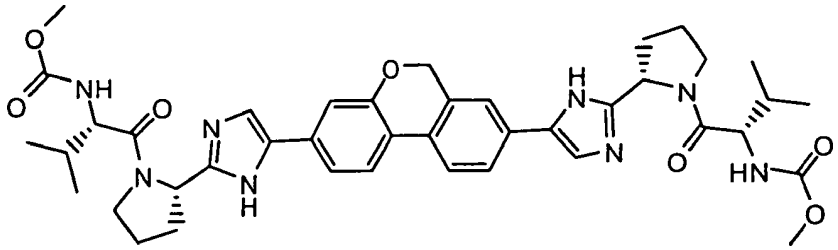
0.0171



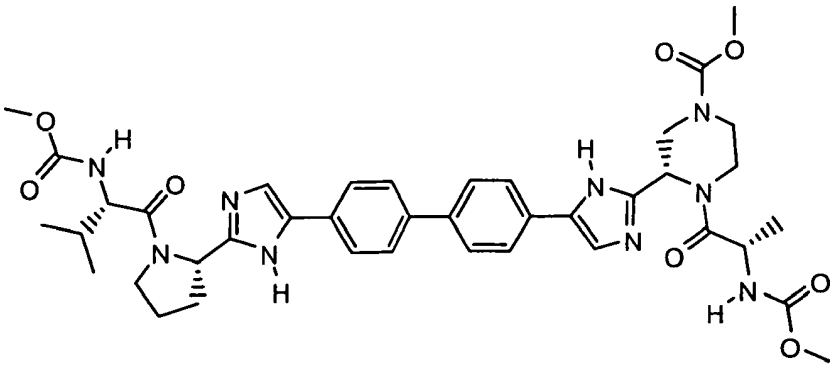
0.0322



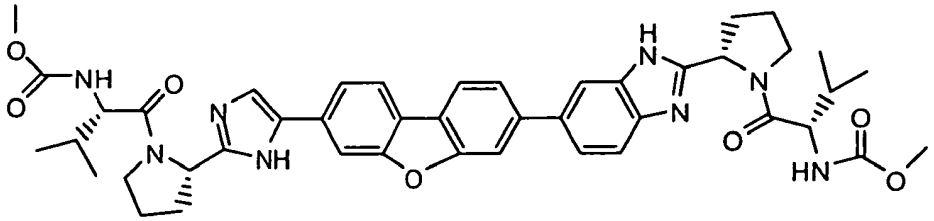
0.0424



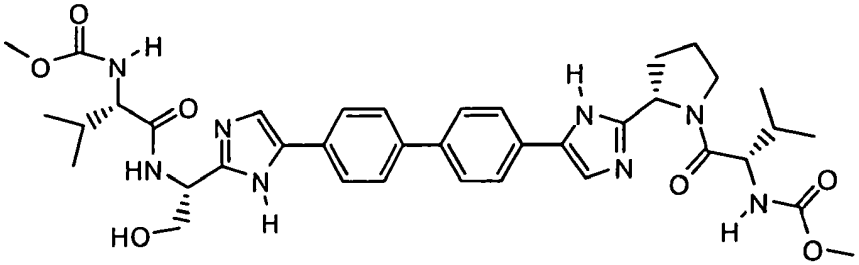
0.0131



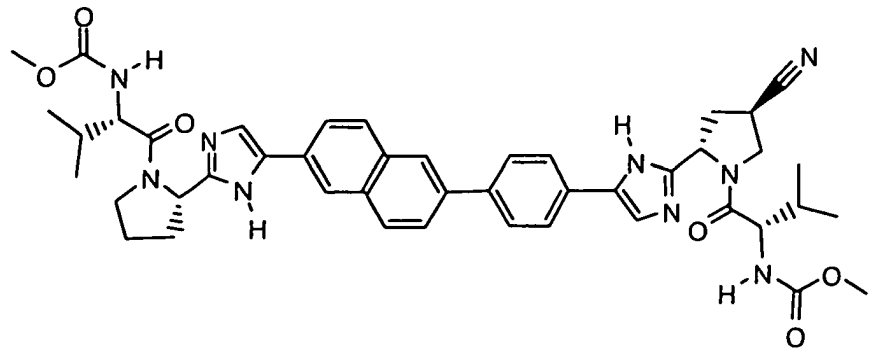
0.2239



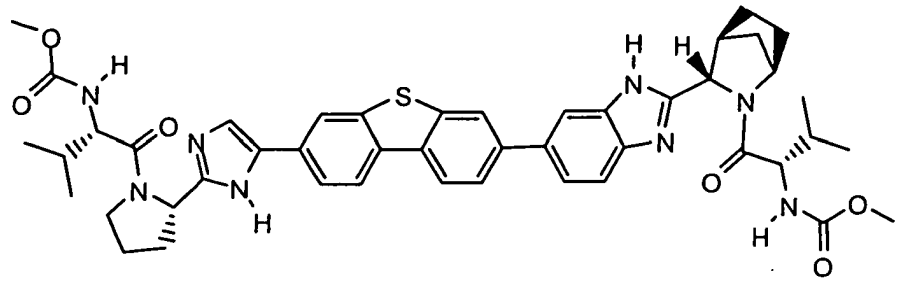
0.0075



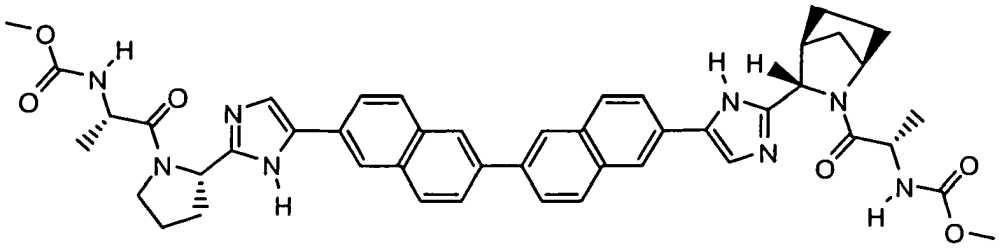
0.0775



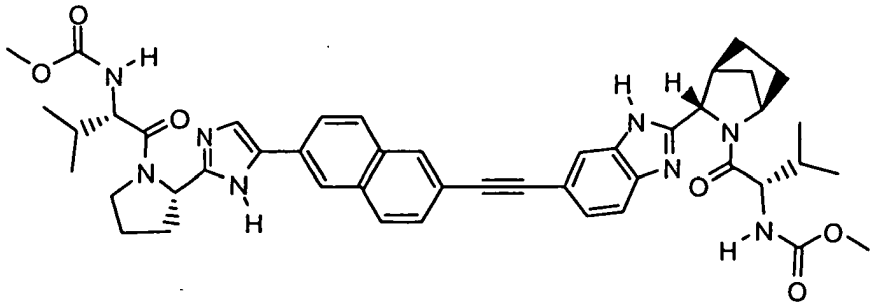
0.0048



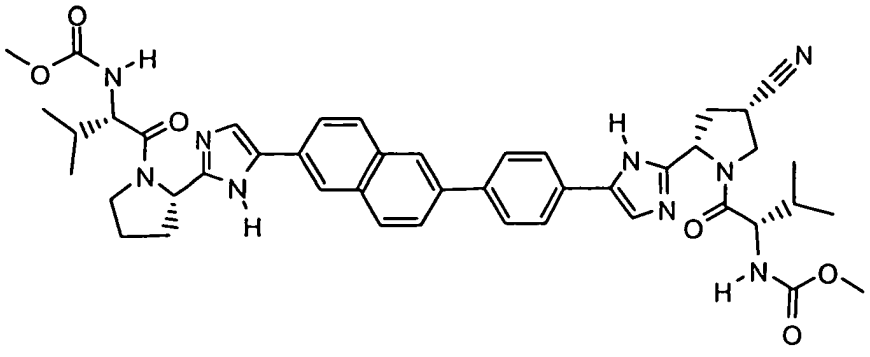
0.0037



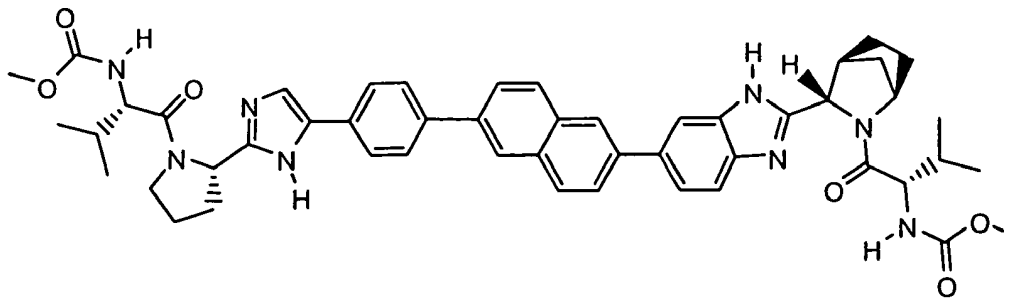
2.6102



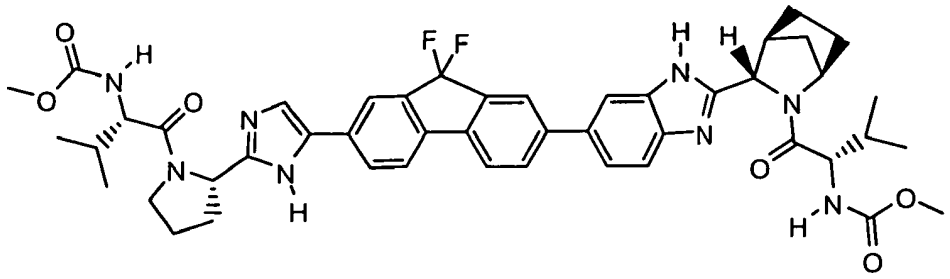
0.0195



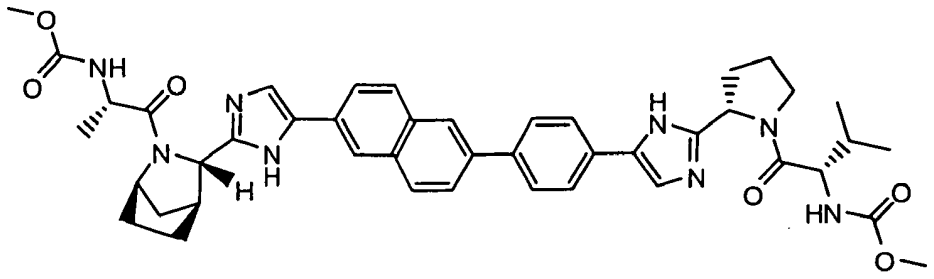
0.0067



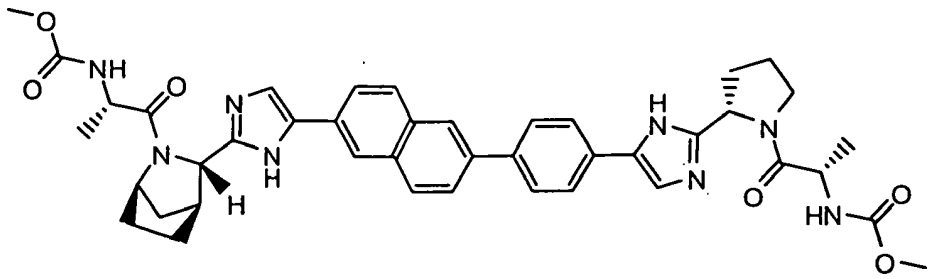
0.0898

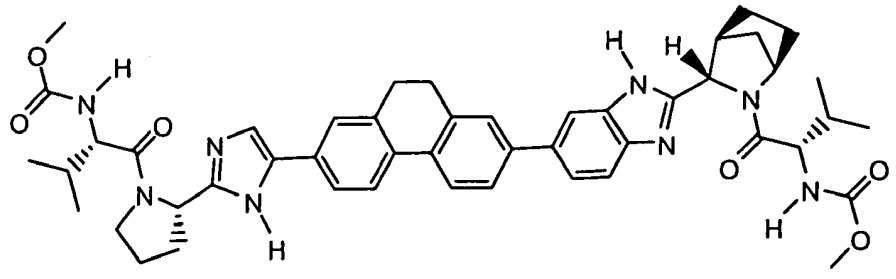


0.0029

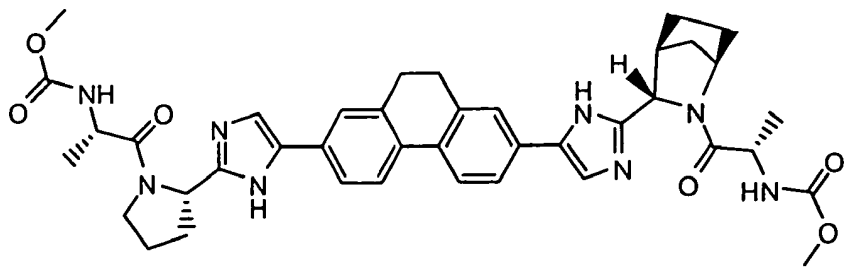


0.016

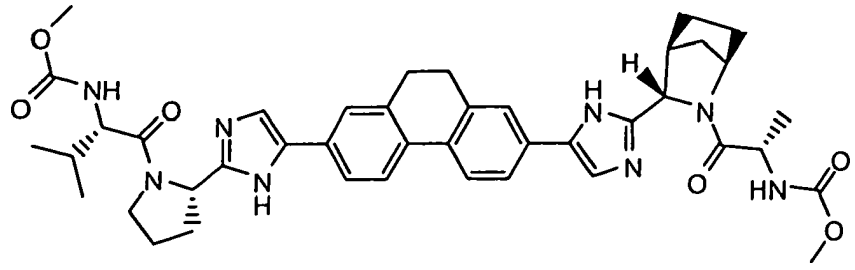




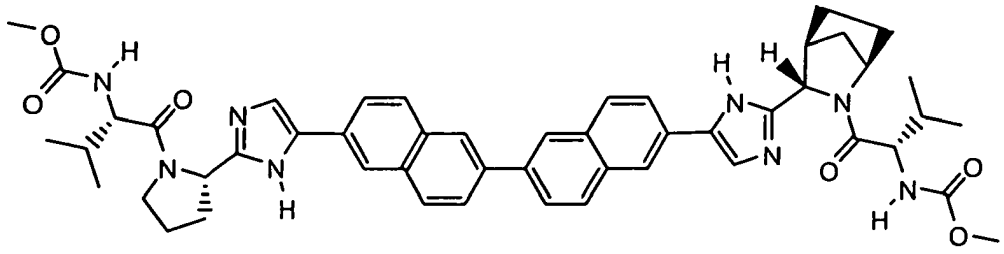
0.0054



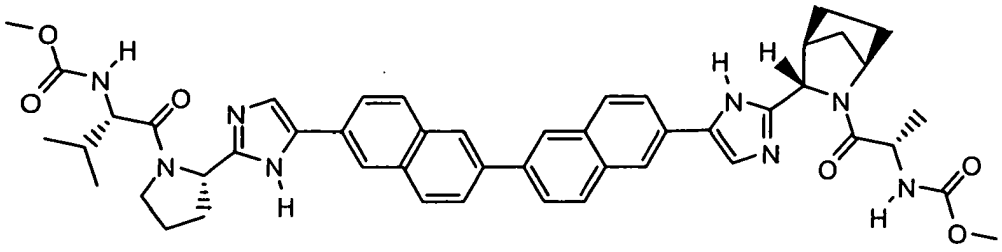
0.0368



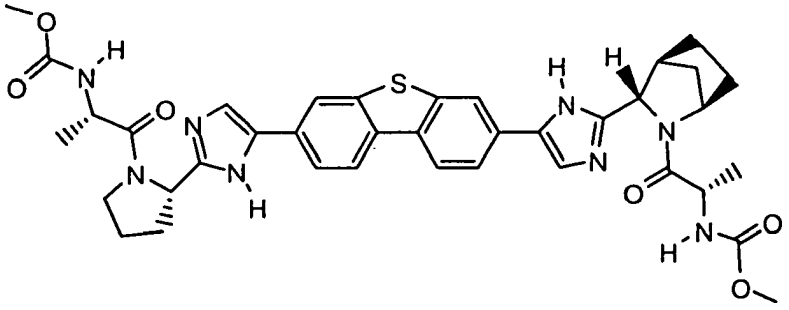
0.0126



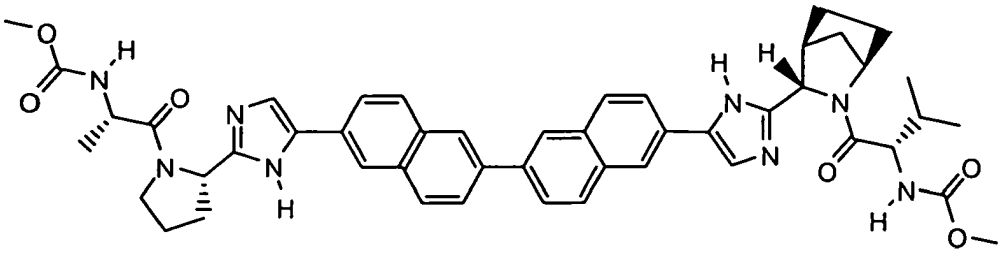
0.28



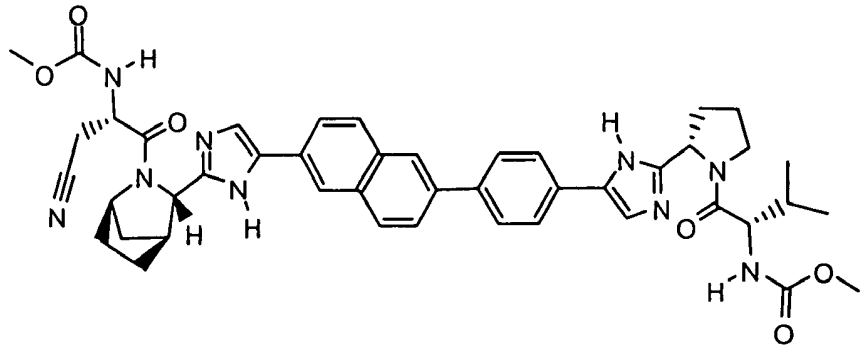
1.17



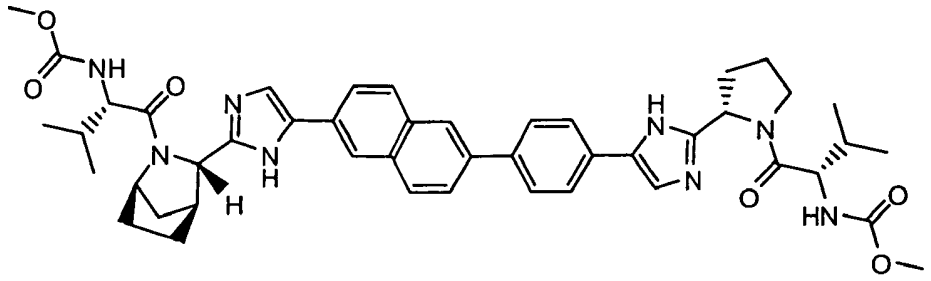
0.0185



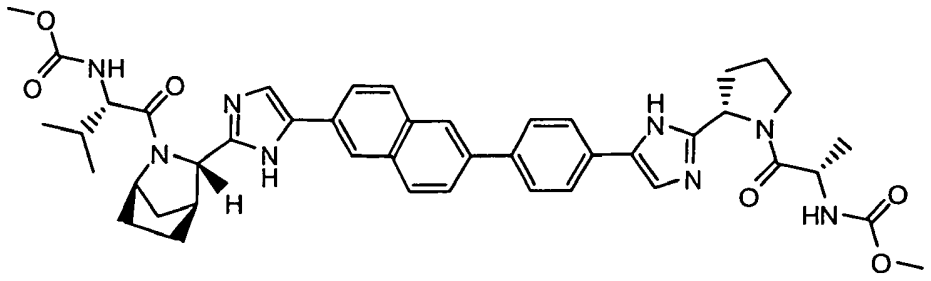
1.15



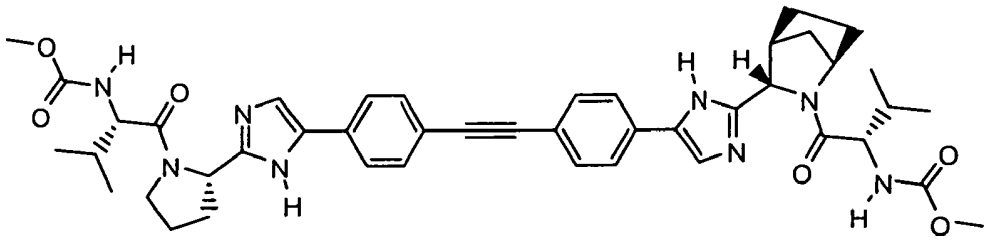
0.013



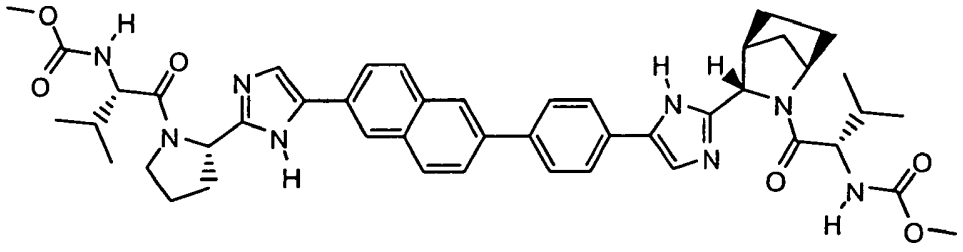
0.011



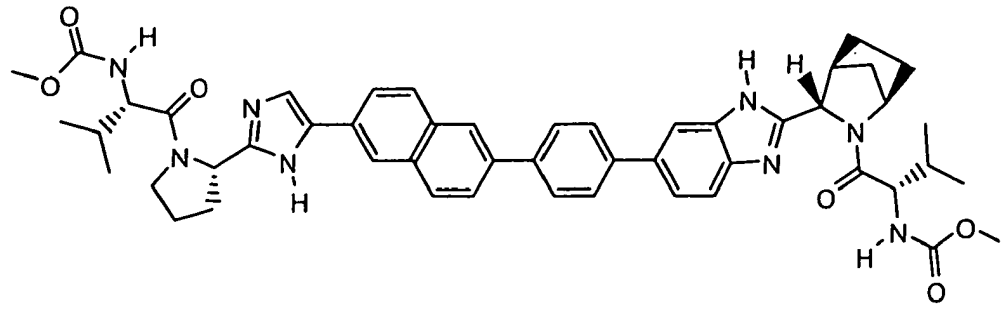
0.034



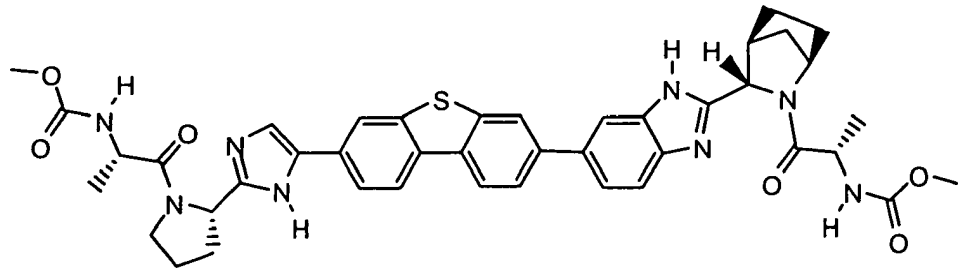
0.073



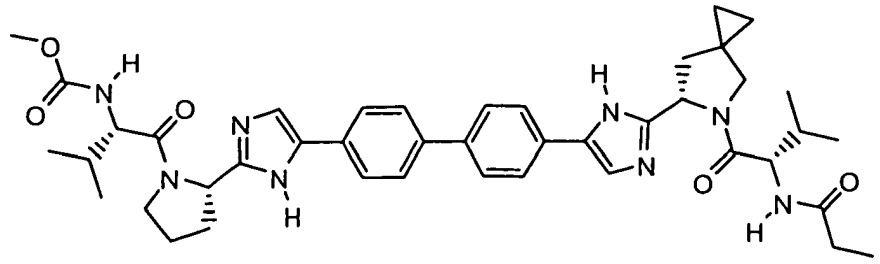
0.006



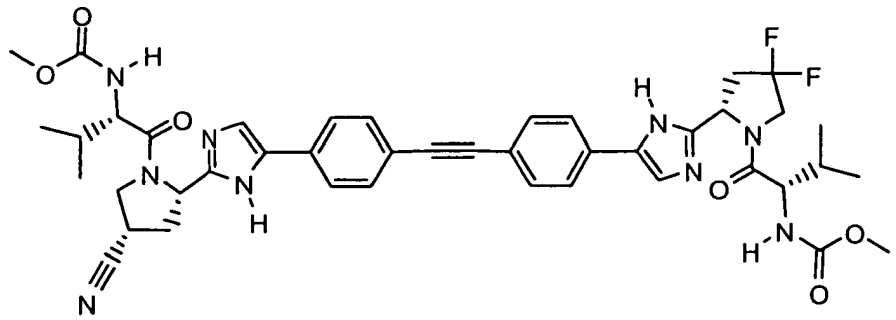
0.077



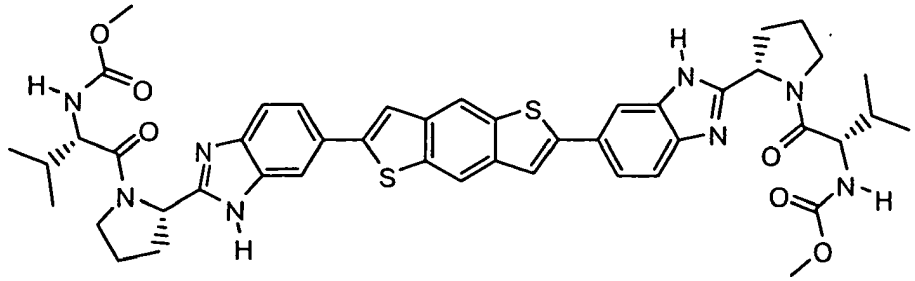
0.075



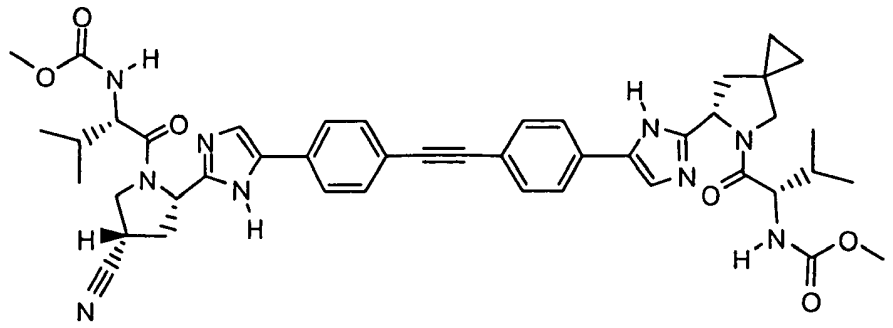
0.013



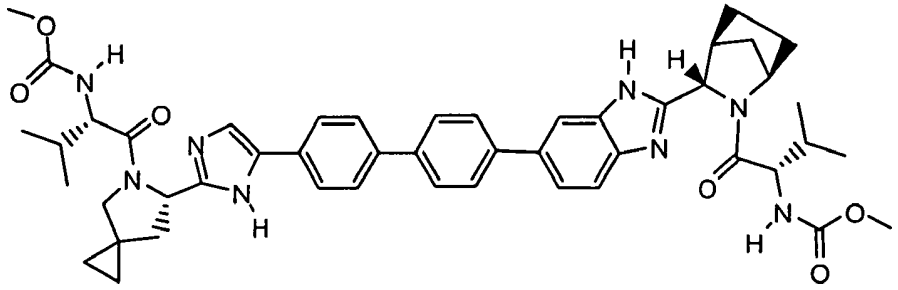
0.018



0.014

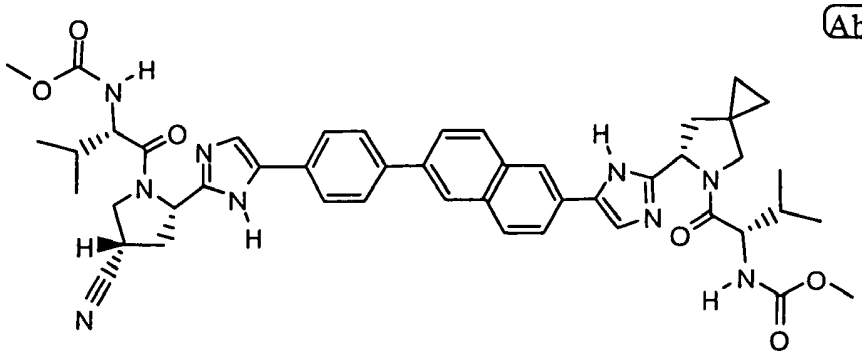


0.0149

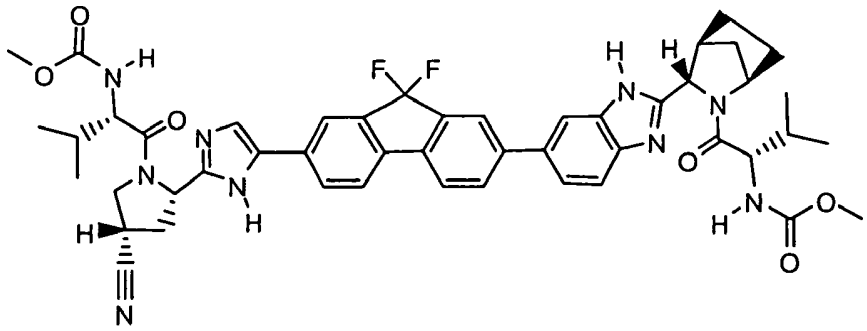


0.0058

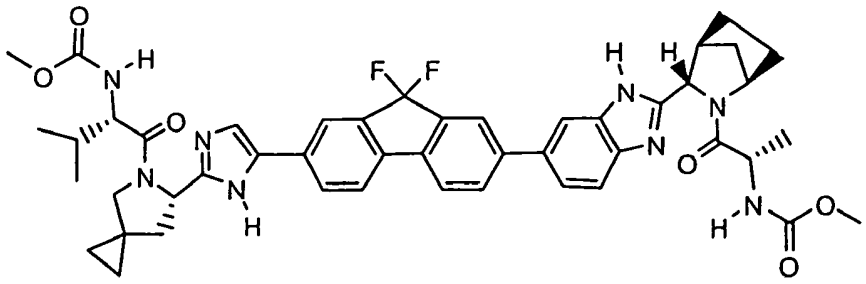
Abs



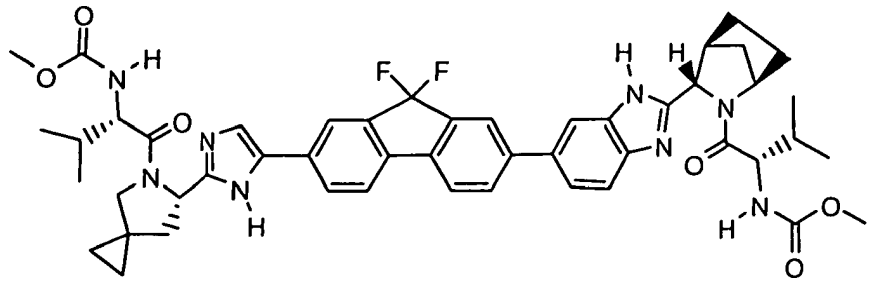
0.0069



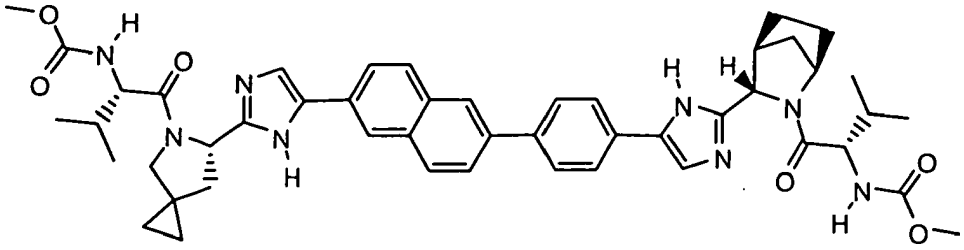
0.0059



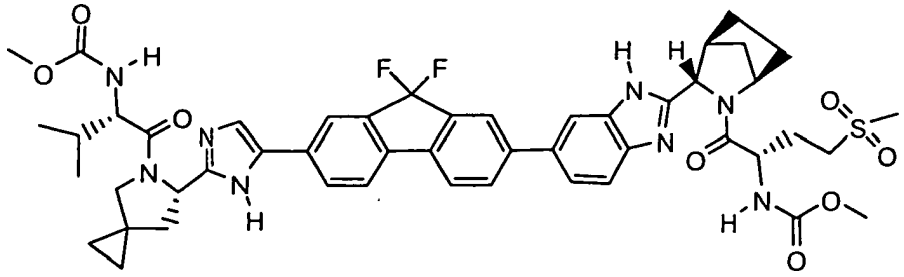
0.0036



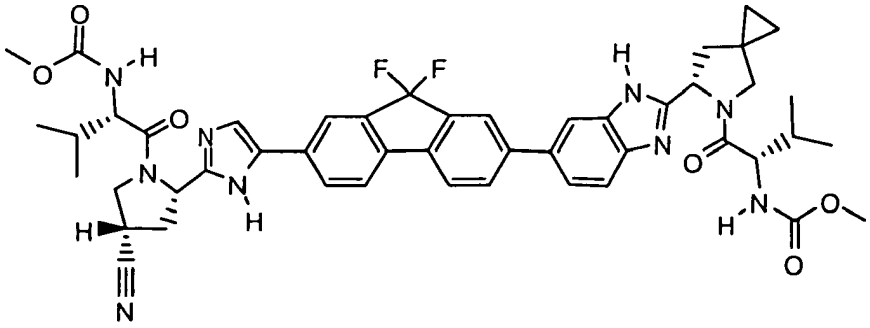
0.0045



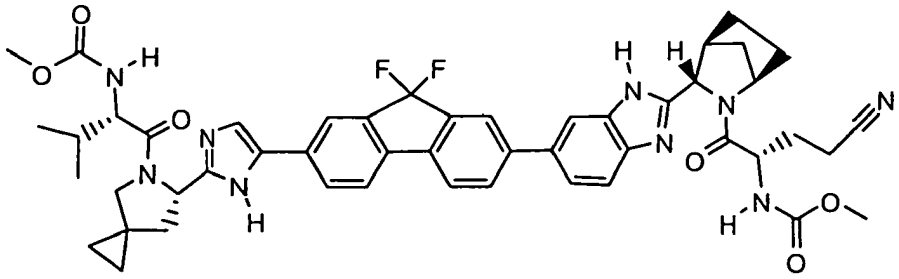
0.0067



0.0218



0.0064



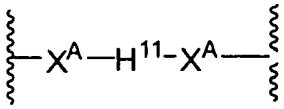
0.006

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各H^{10}獨立示5-15個碳之不飽和、部分不飽和或飽和的雙環系統，其任意稠合至芳基，該H^{10}任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、以及(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；

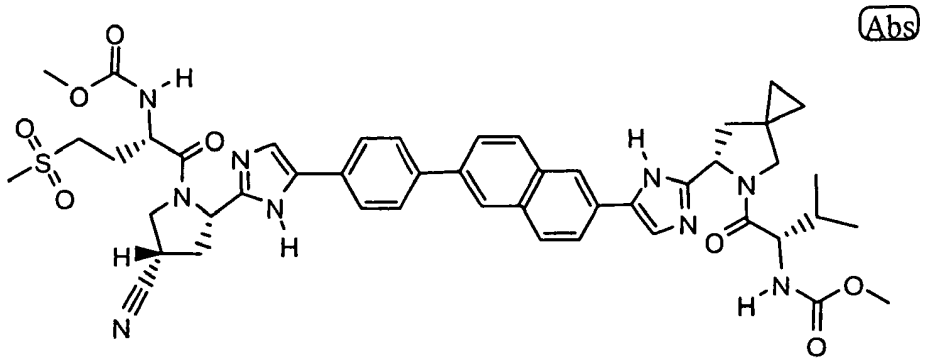
各A^{12}獨立示：



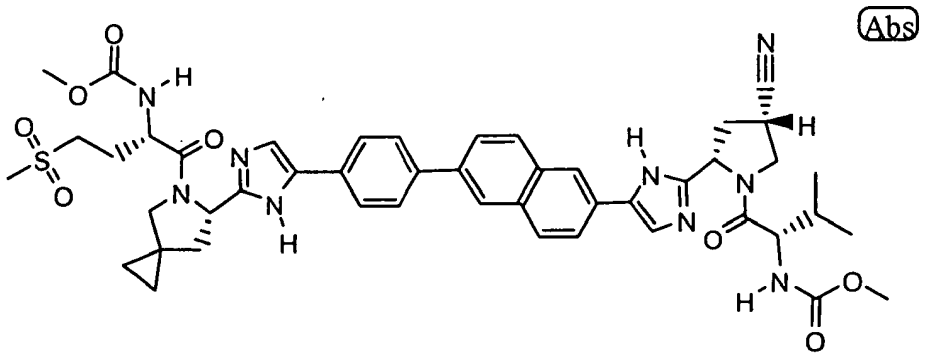
其中：

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

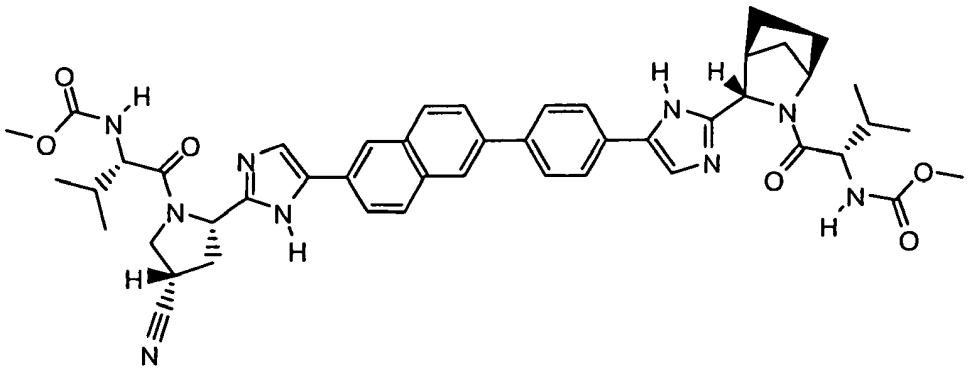
各H^{11}獨立示5-15個碳之不飽和、部分不飽和或飽和之含有1或多個雜原子的雙環系統，其任意稠合至芳基，該H^{11}任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：



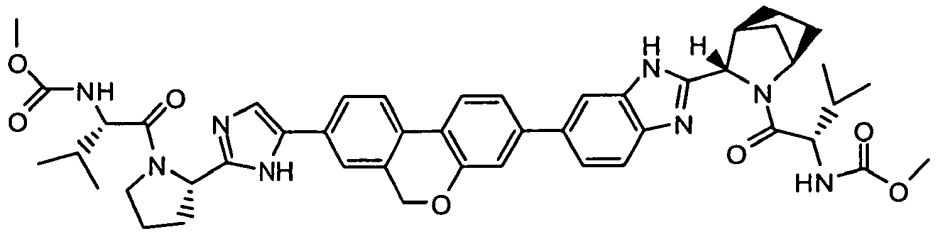
0.2561



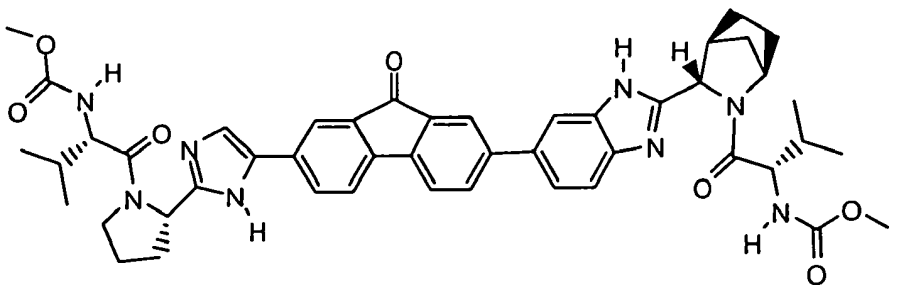
0.0405



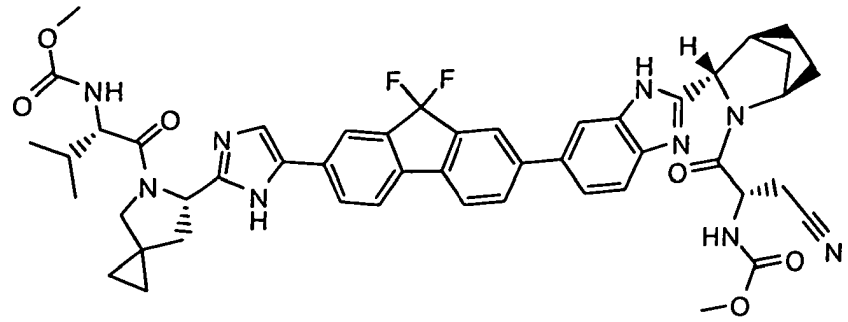
0.0097



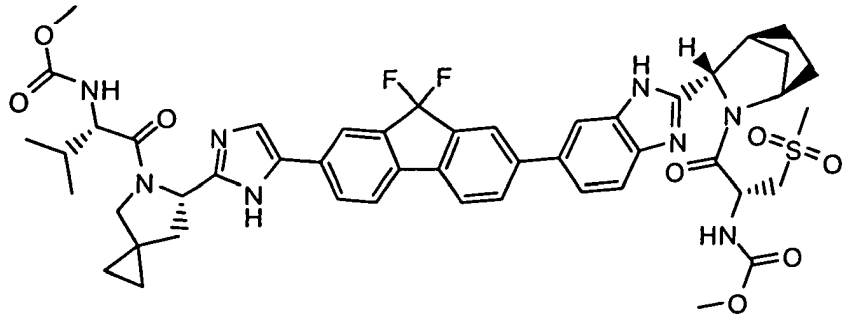
0.007



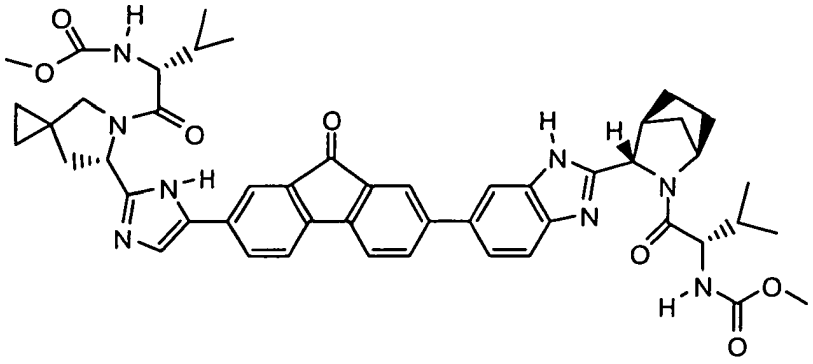
0.006



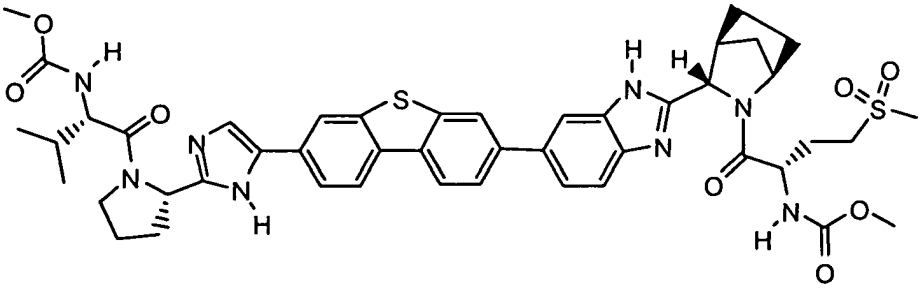
0.004

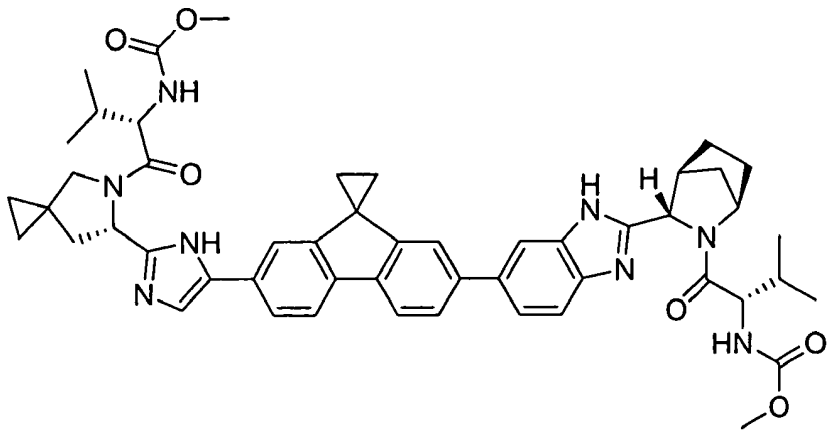
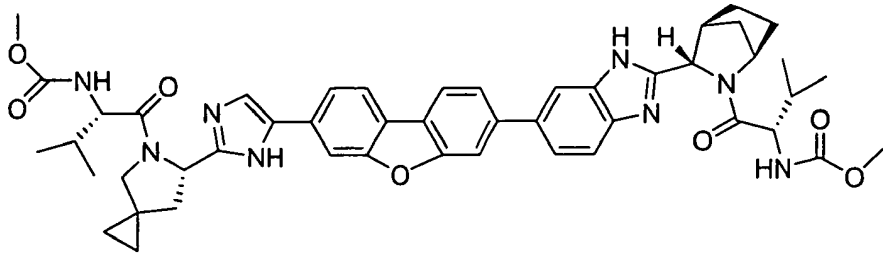
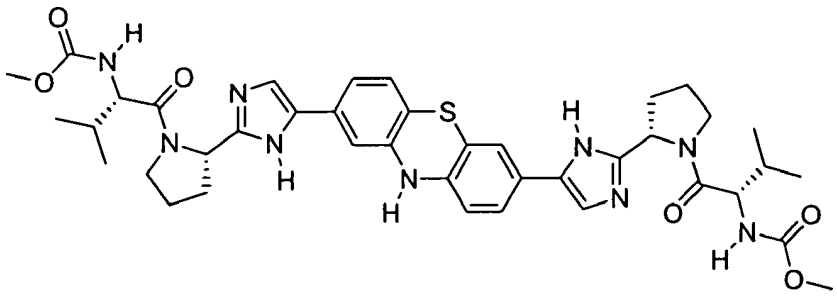
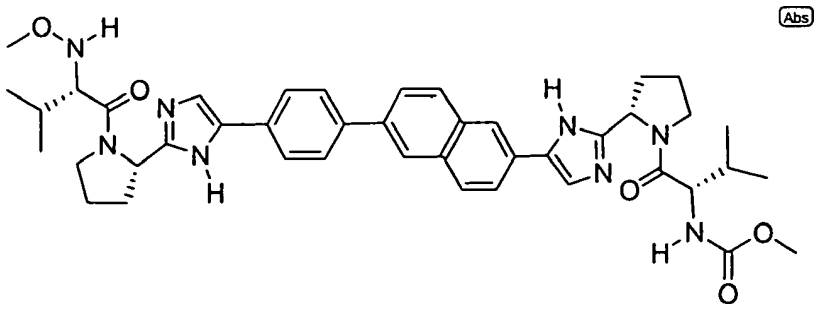


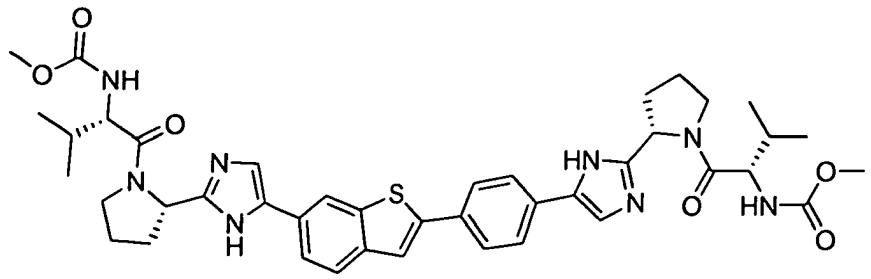
0.005



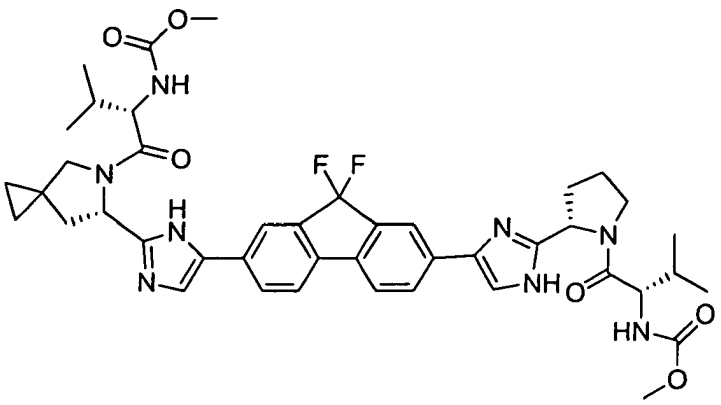
0.005



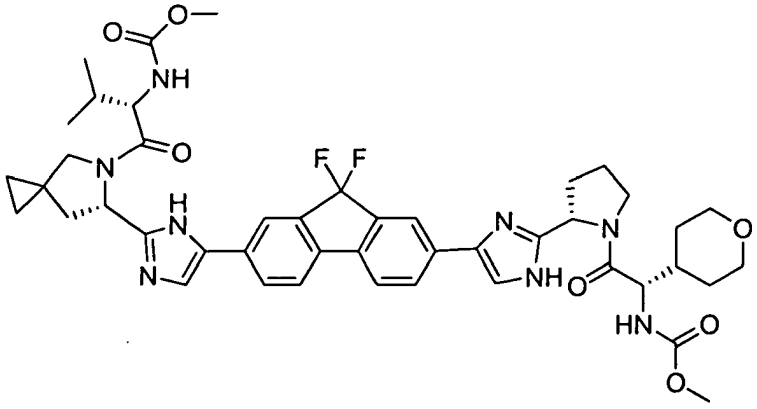
其他的本發明代表化合物	活性 (nM)
	0.0073
	0.0041
	1.7224
	0.525



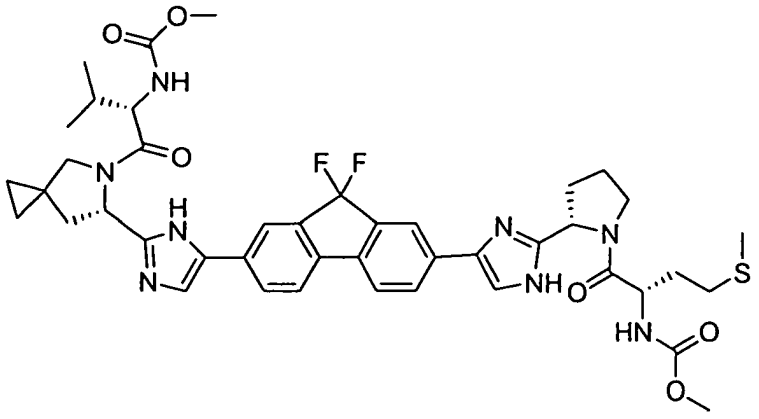
0.0093



0.0125

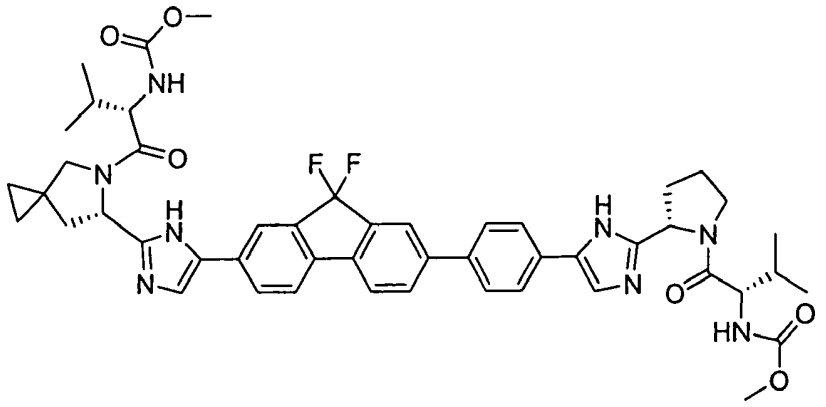


0.0614

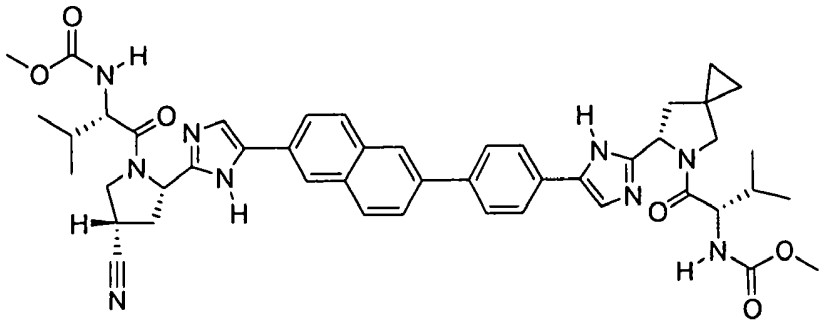


0.0204

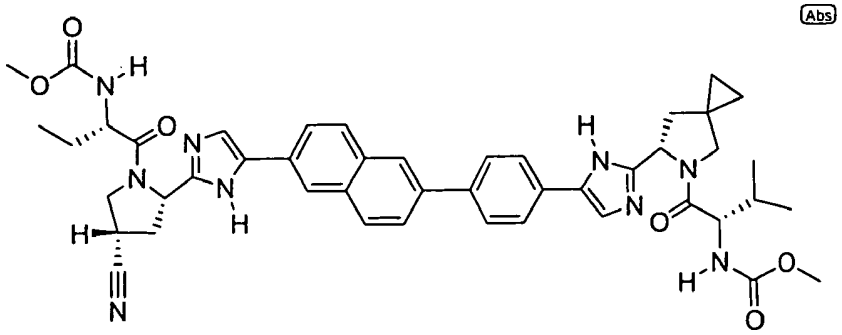
0.0208



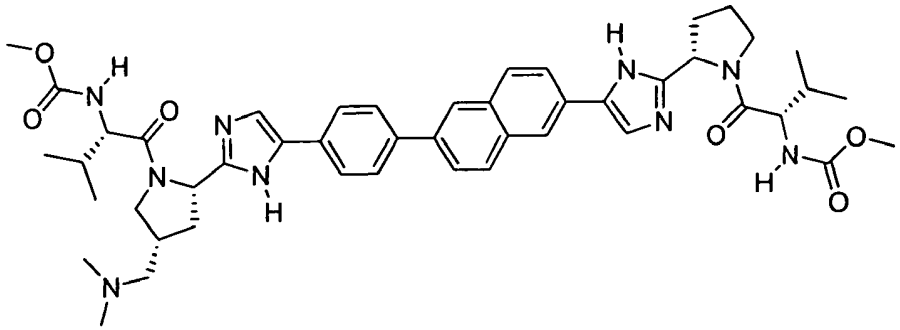
0.0169

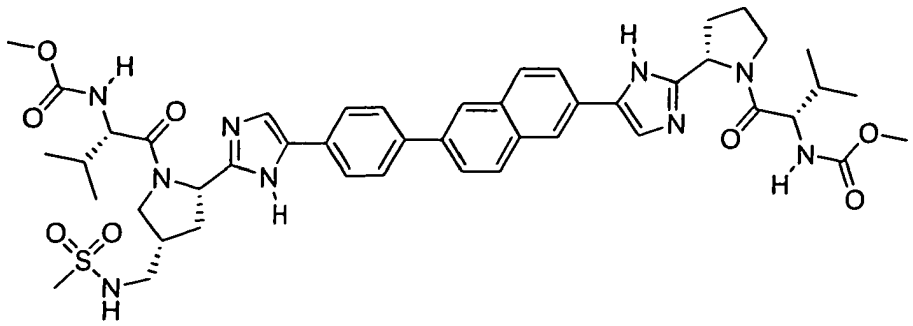


0.0155

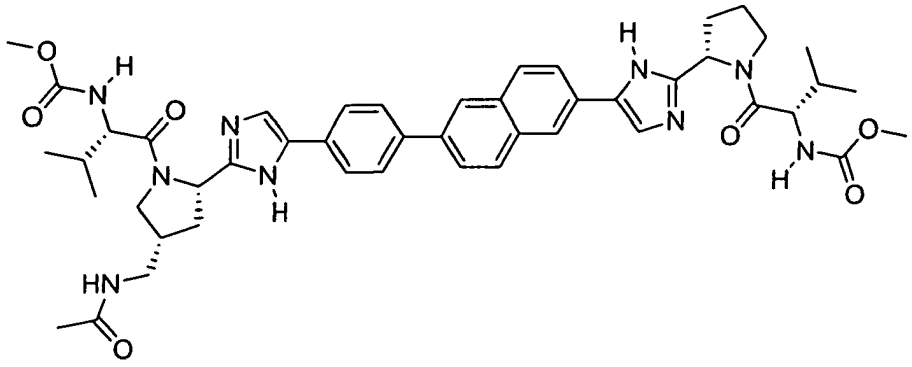


0.1249

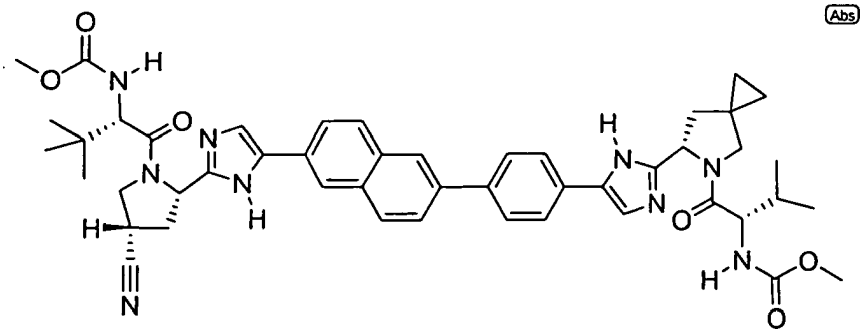




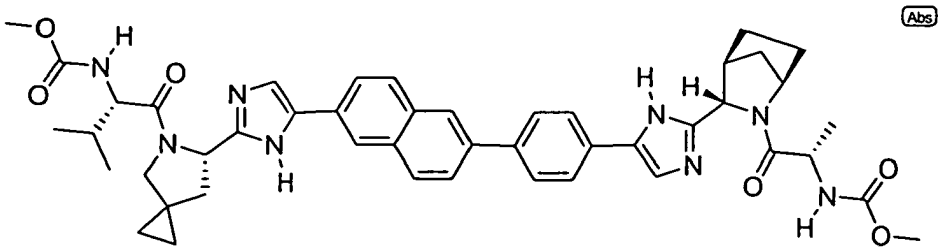
0.1196



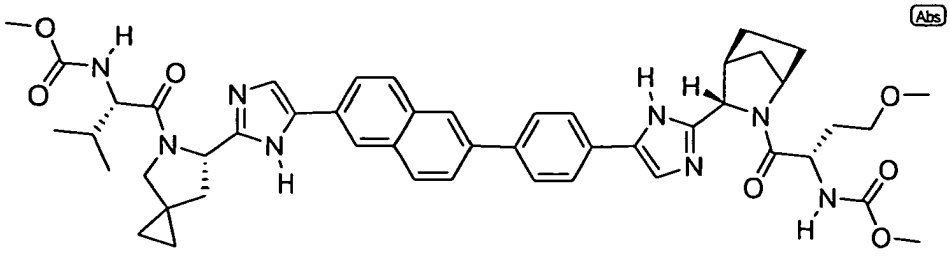
0.1383



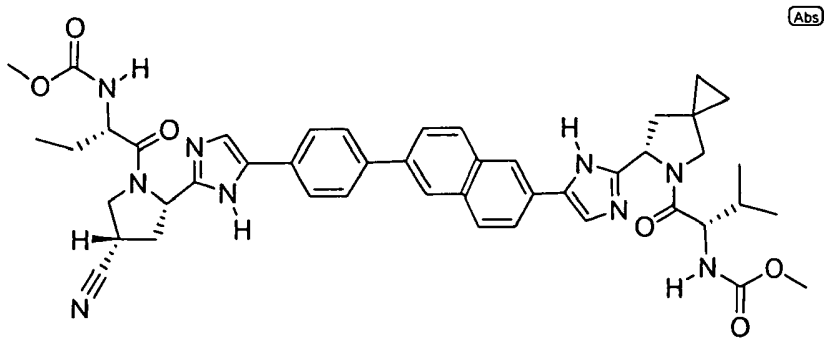
0.0165



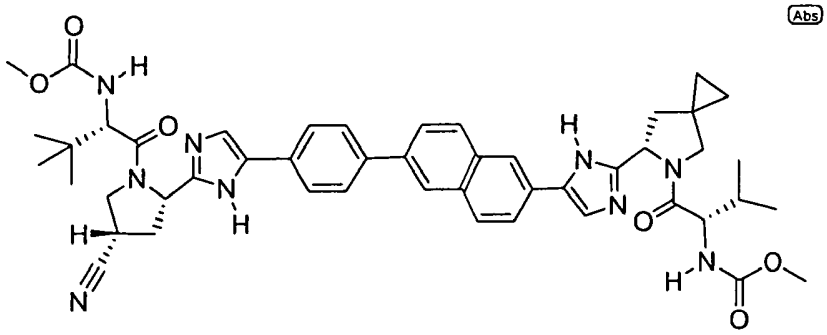
0.0156



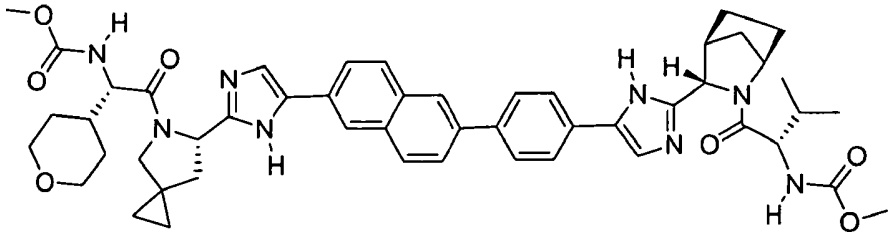
0.0119



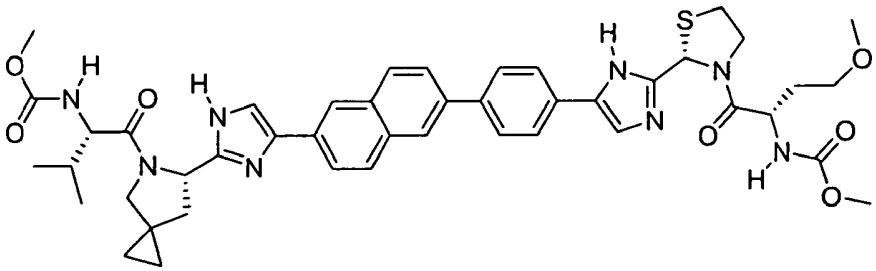
0.0176



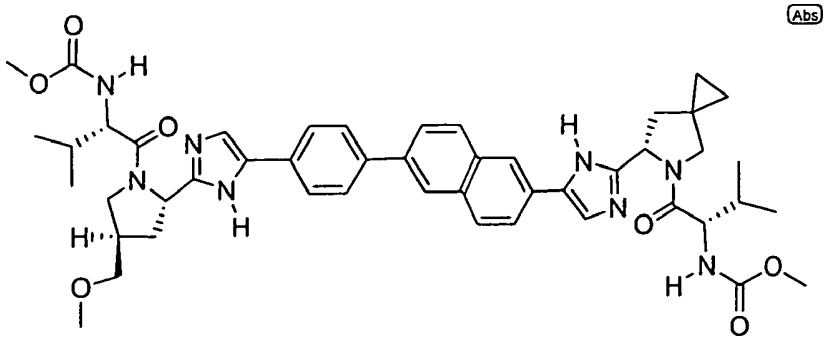
0.0127



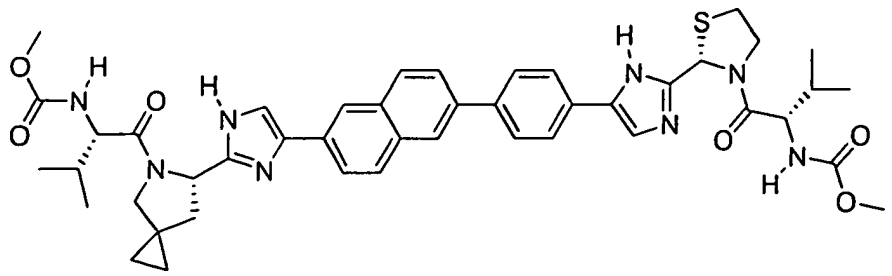
0.0136



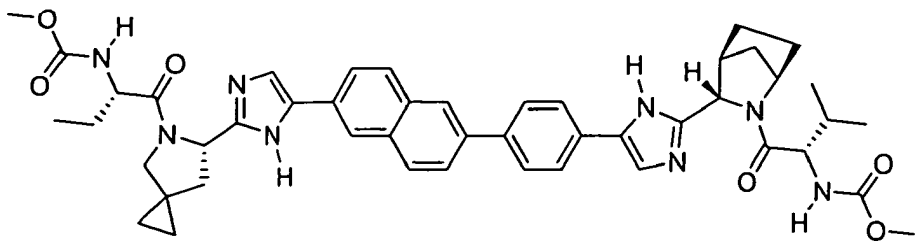
0.0402



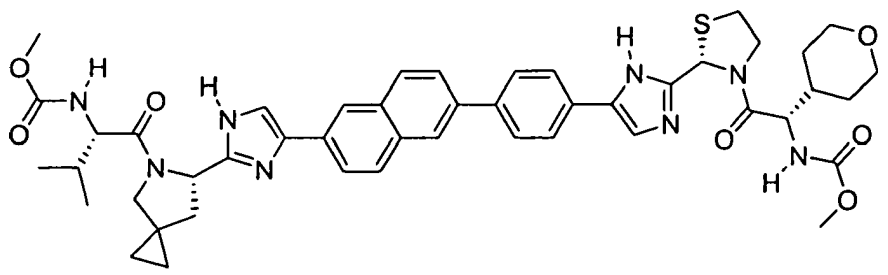
0.0092



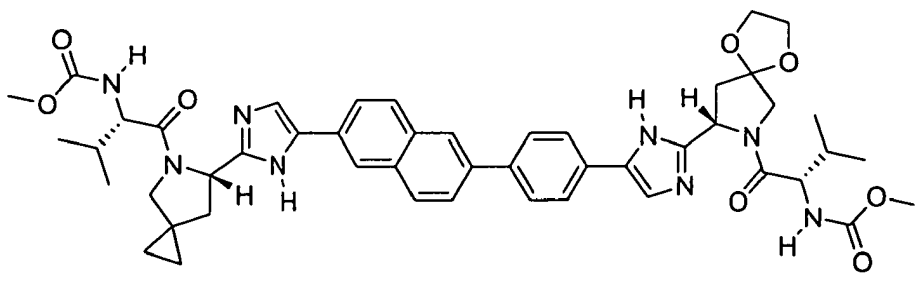
0.0192



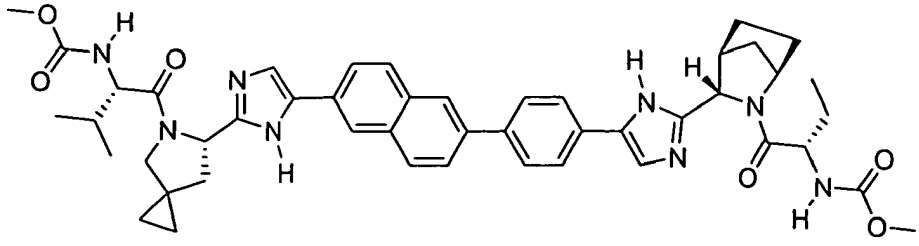
0.0181



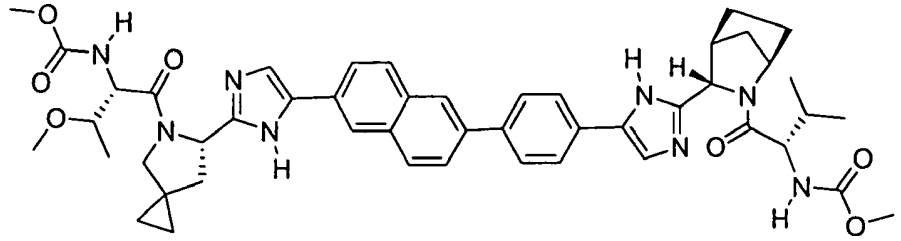
0.1324



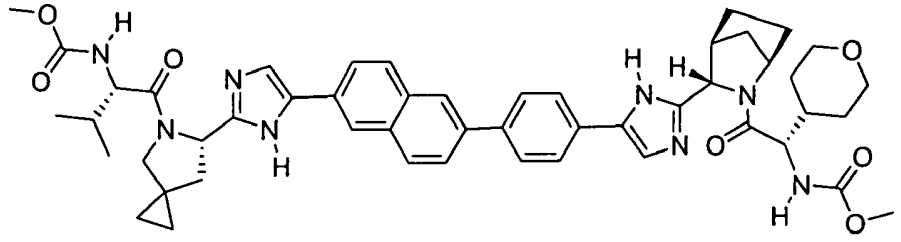
0.0063



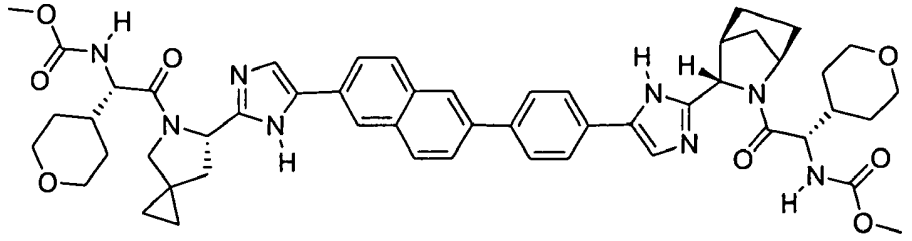
0.0086



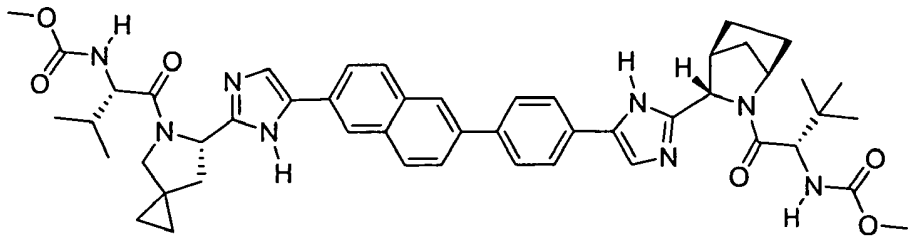
0.0077



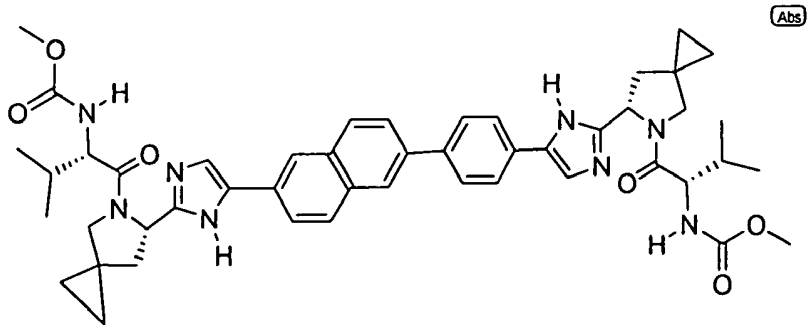
0.0115



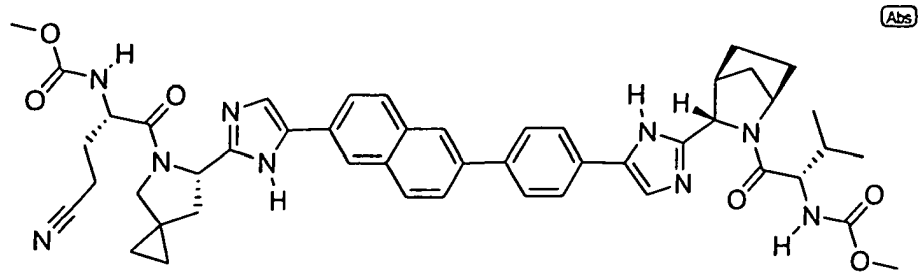
0.0255



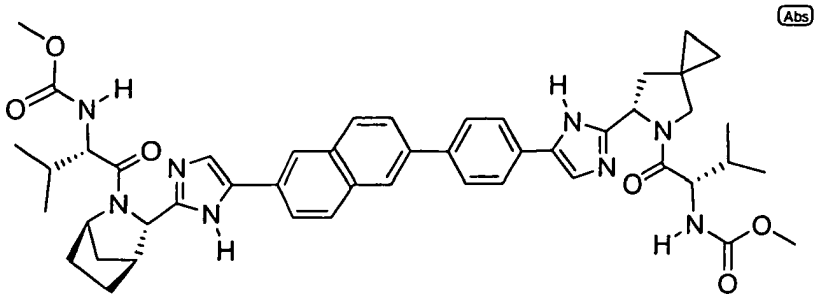
0.009



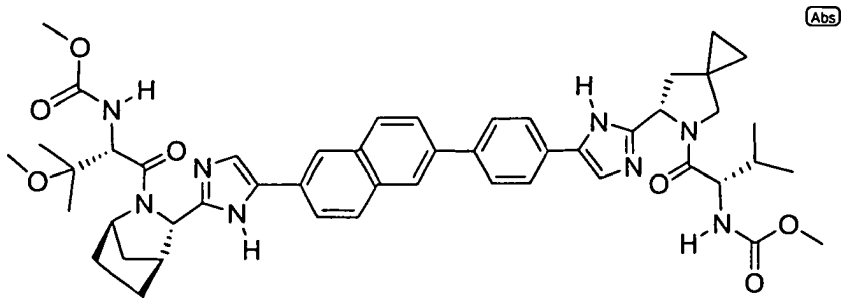
0.0048



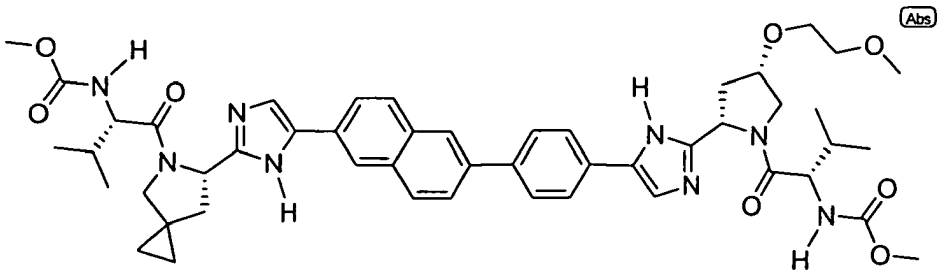
0.0159



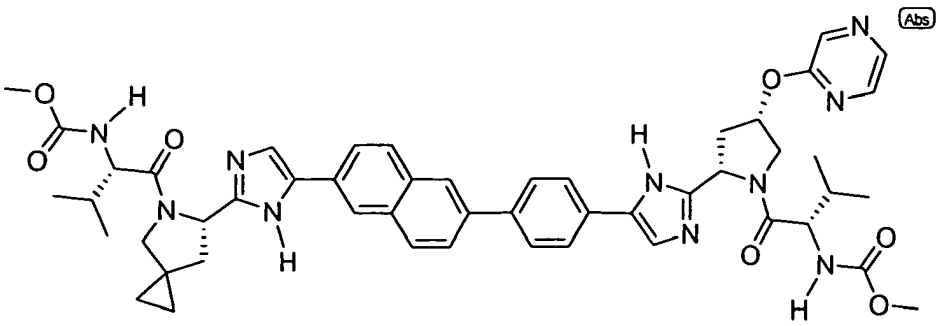
0.0076



0.0155



0.0146

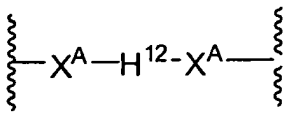


0.014

酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、-NR^aR^b、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、以及(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；且

各A^{13}獨立示：

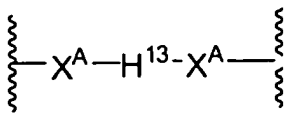


其中：

各H^{12}獨立示稠合的芳族雙環碳環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

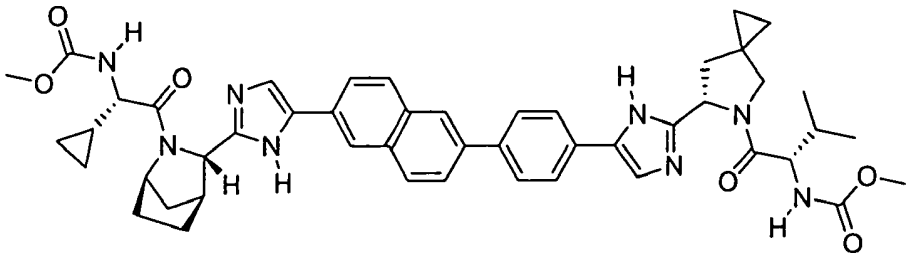
各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{14}獨立示：

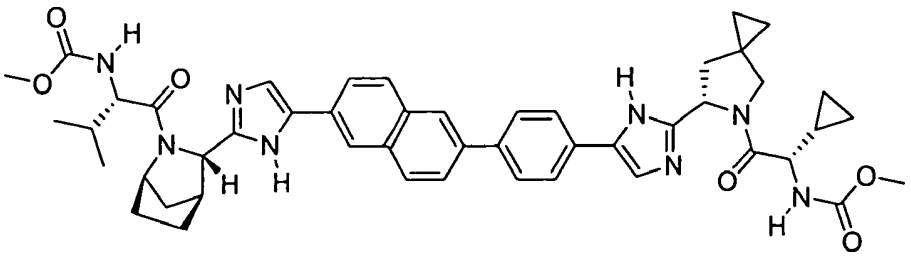


其中：

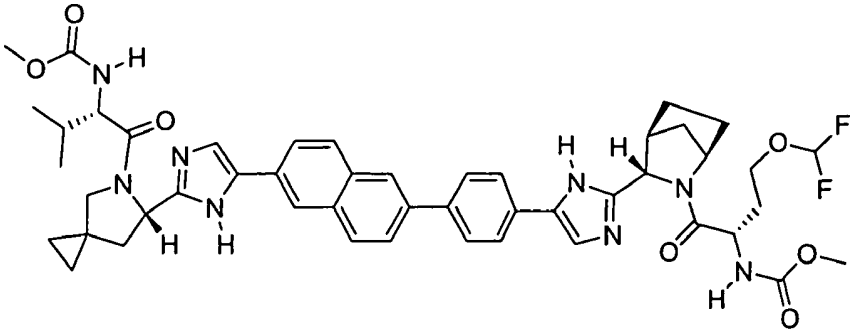
各H^{13}獨立示稠合芳族雙環之雜環，其在環系統中包含至少一個雜原子，該環系統任意經一或多個獨立選



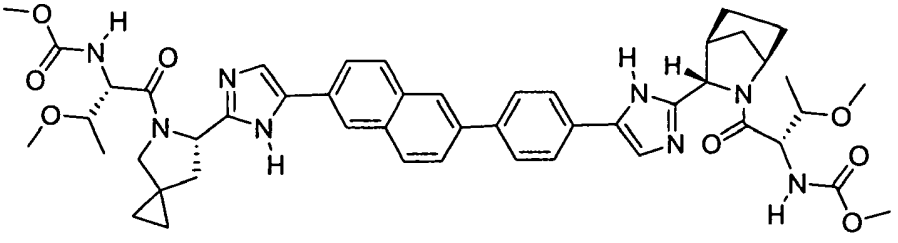
0.0534



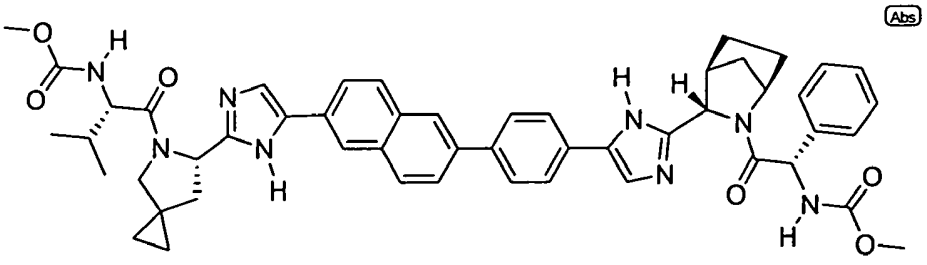
0.2865



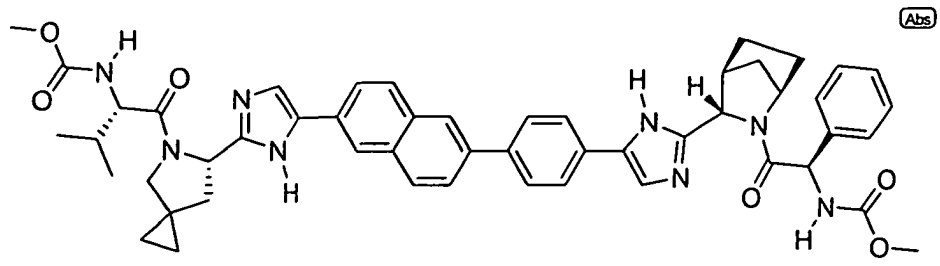
0.008



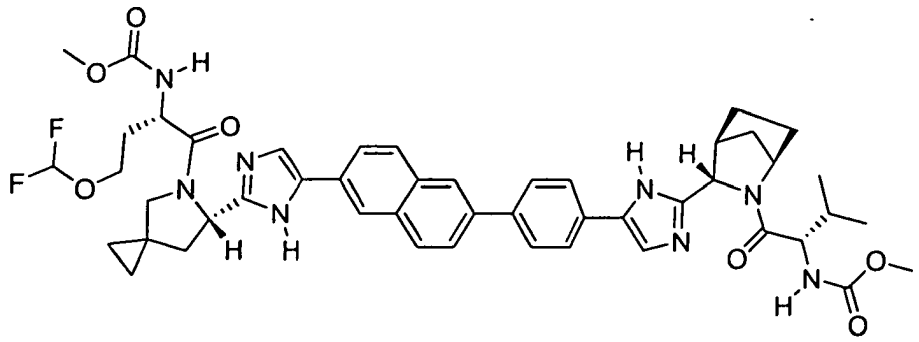
0.0201



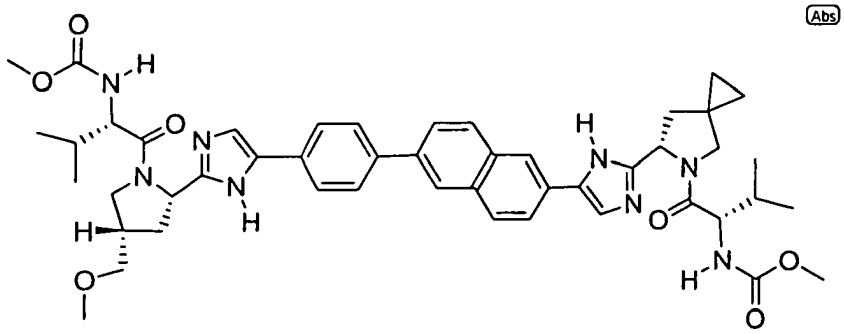
0.0071



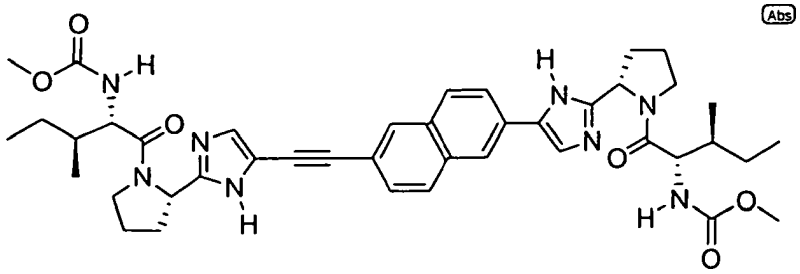
0.0261



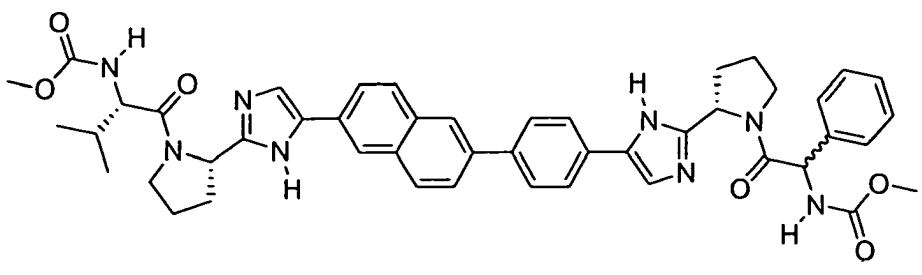
0.0114



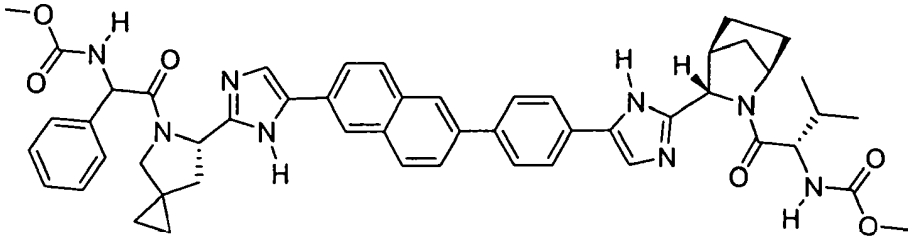
0.0073



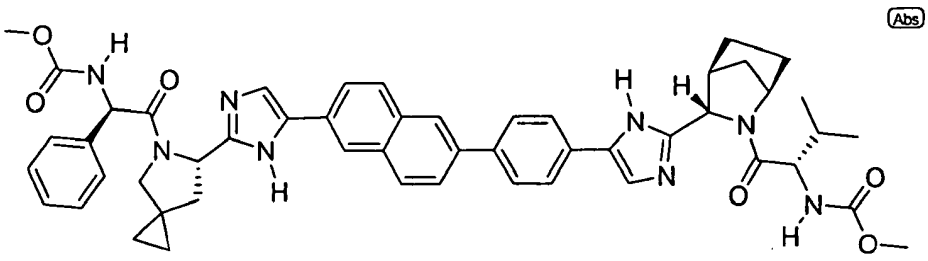
0.0147



0.0097

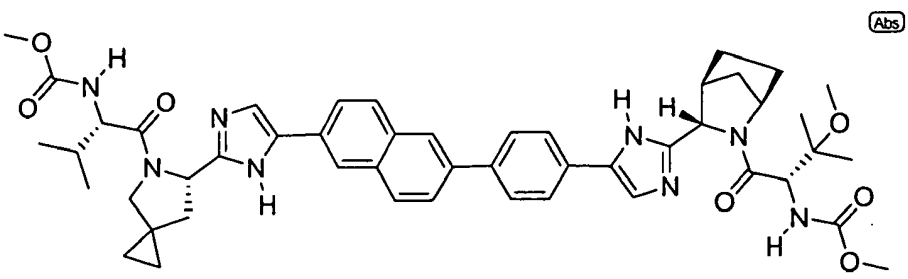


0.0145



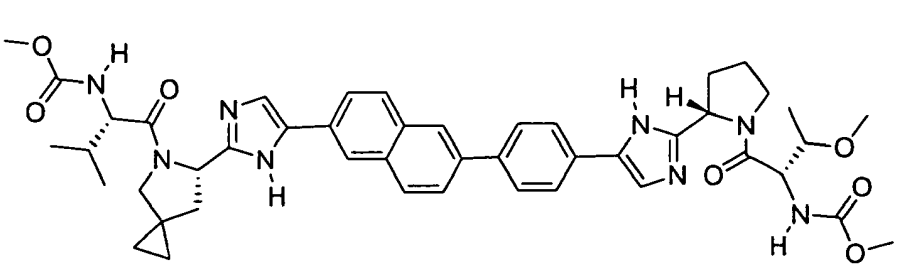
Abs

0.0394

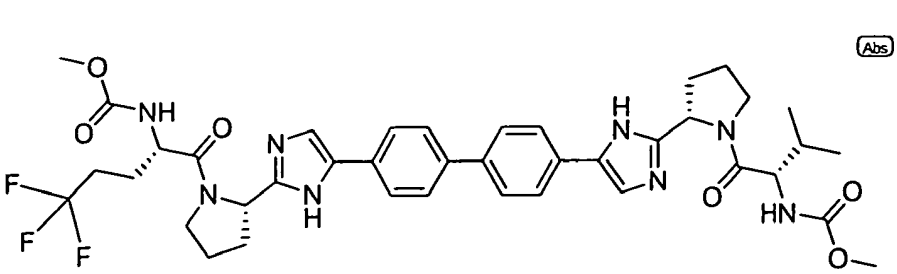


Abs

0.0145

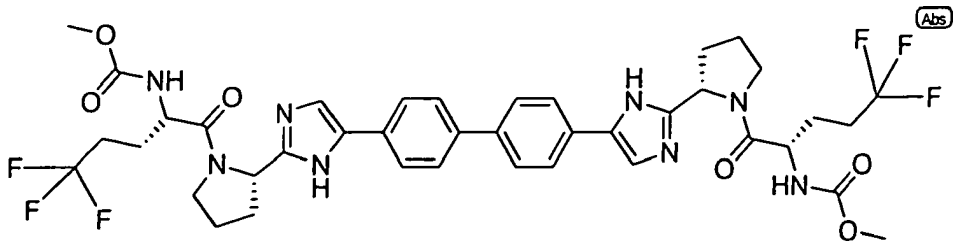


0.0074

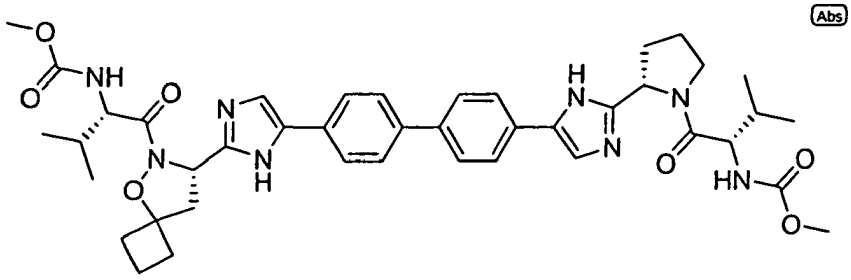


Abs

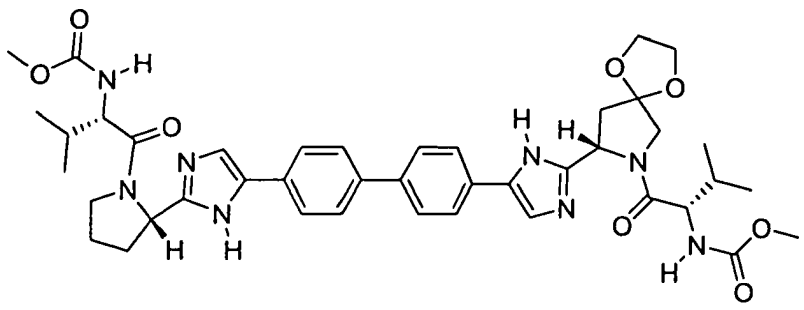
0.04



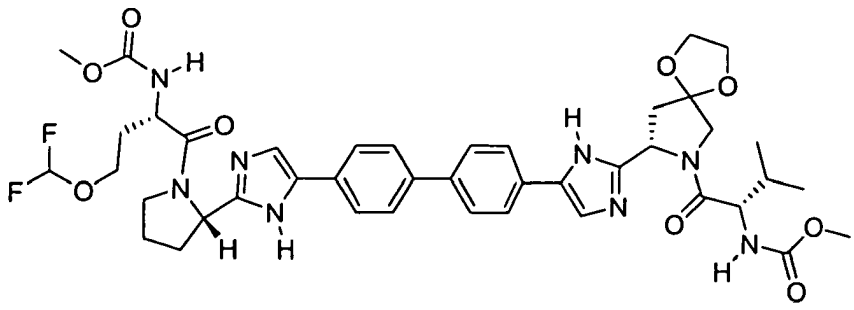
0.0635



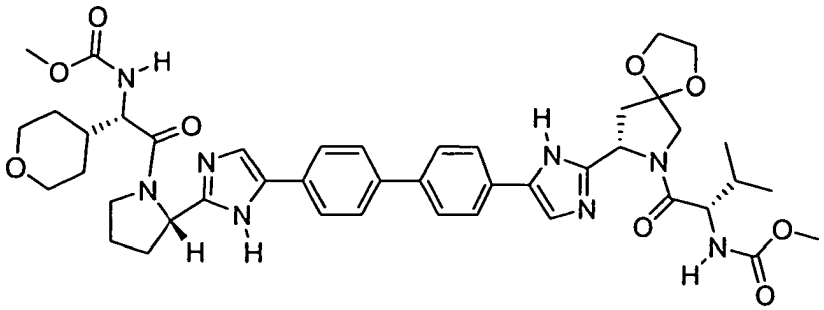
0.0083



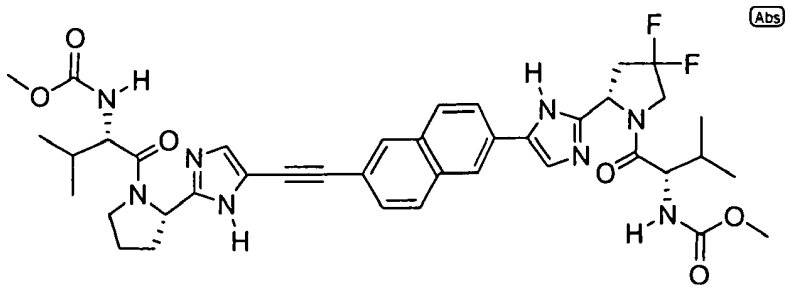
0.0555



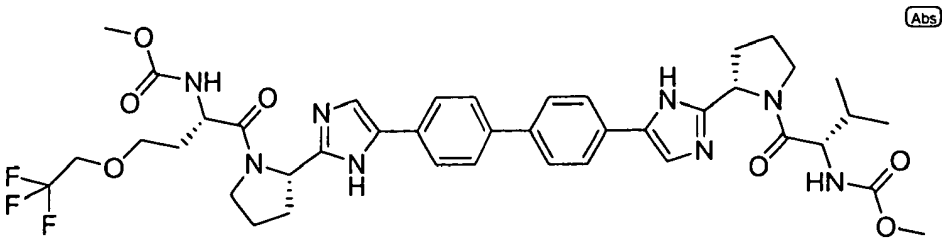
0.1282



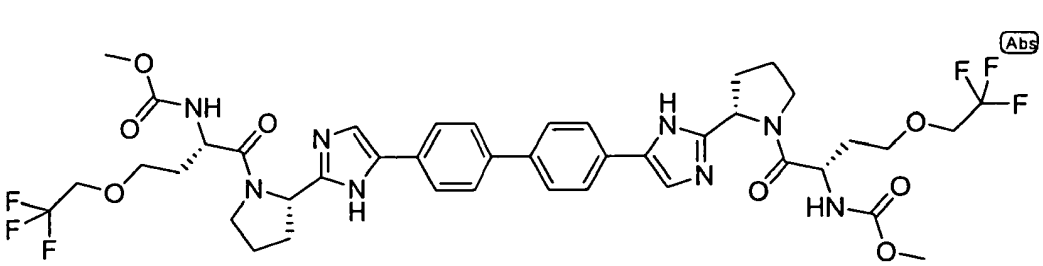
0.5458



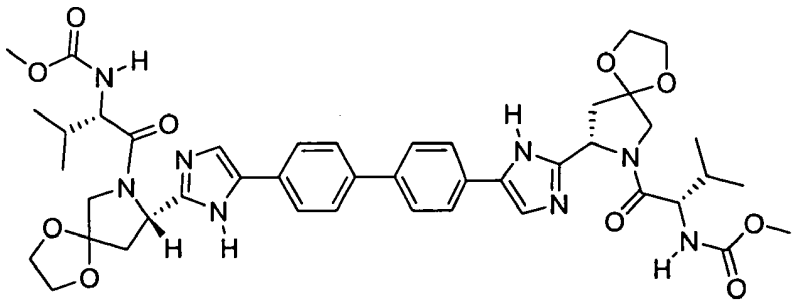
0.0147



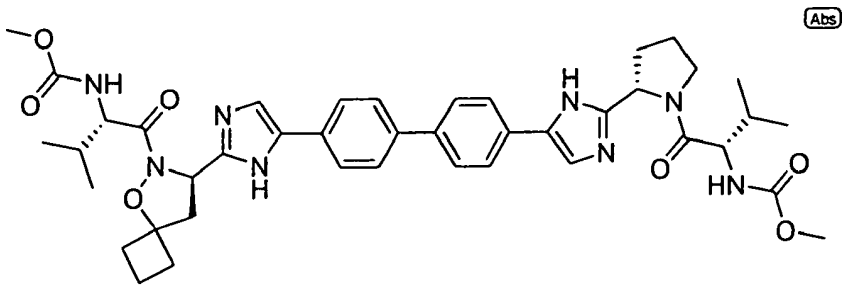
0.0273



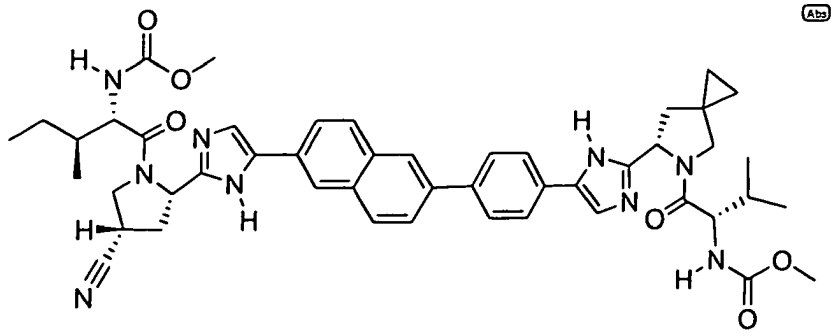
0.0244



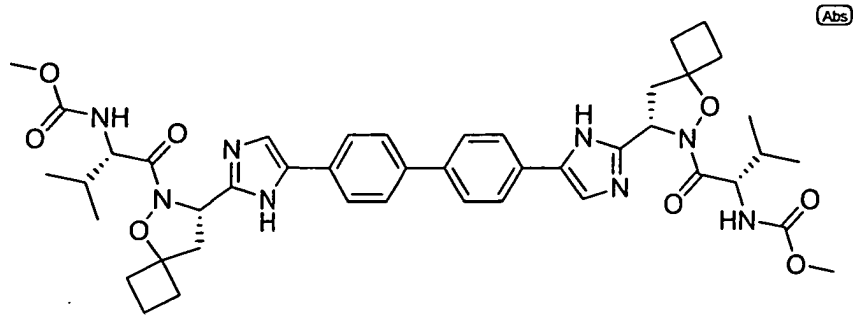
0.1049



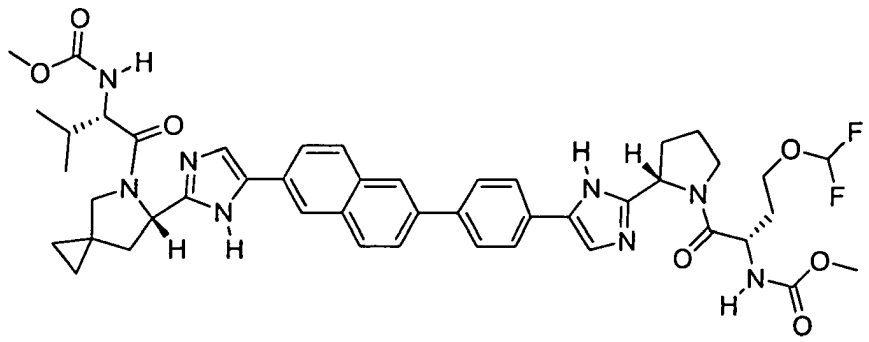
0.1103



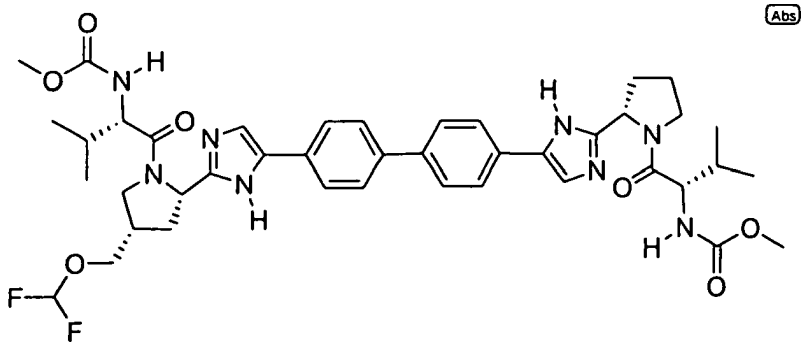
0.01



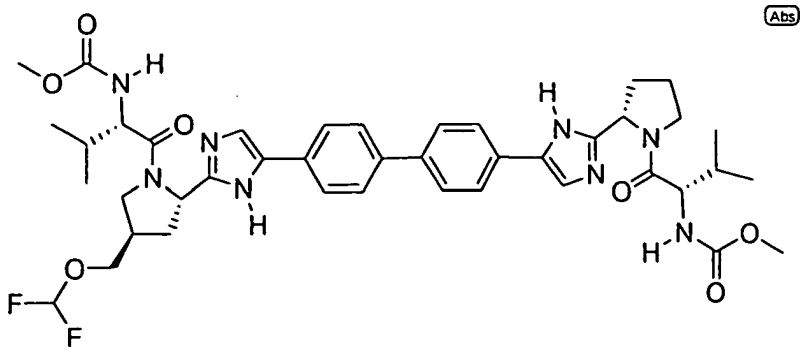
0.0054



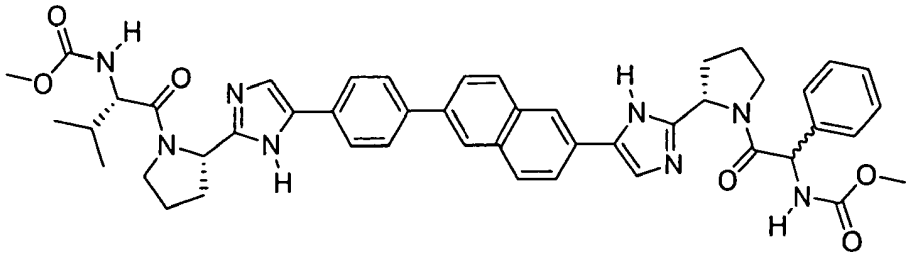
0.0052



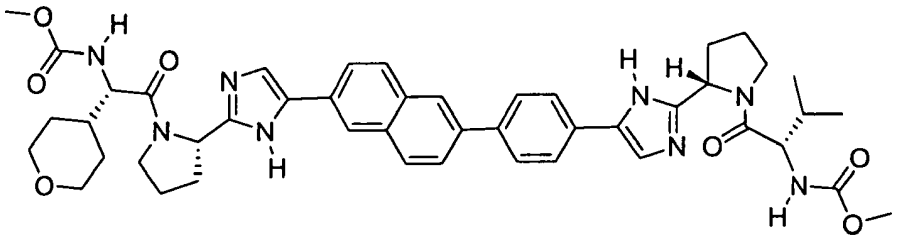
0.015



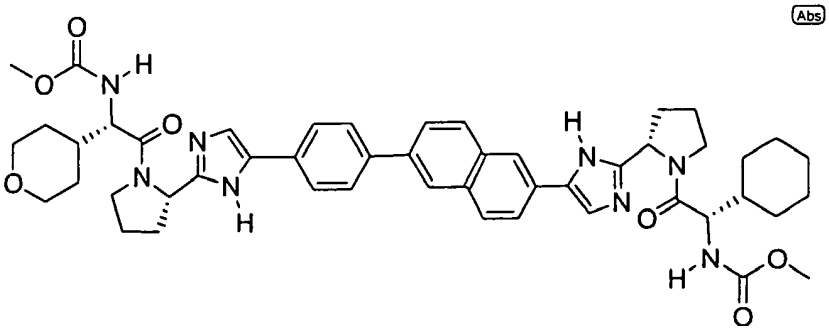
0.0129



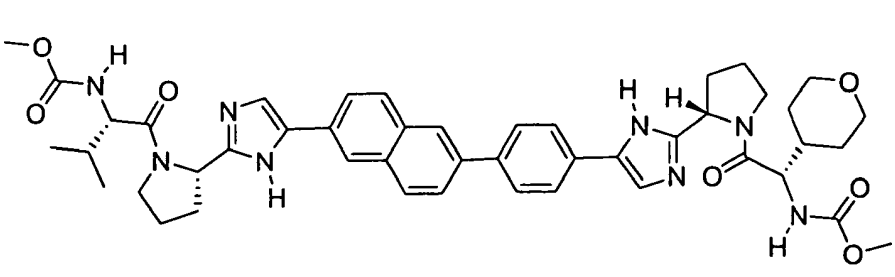
0.0092



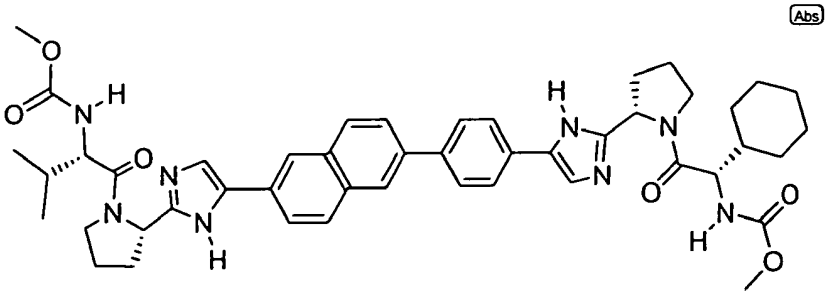
0.0193



0.0116

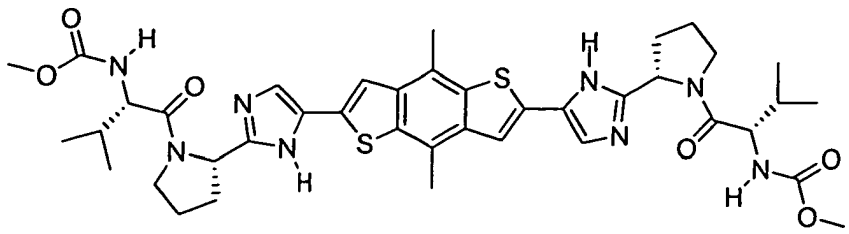


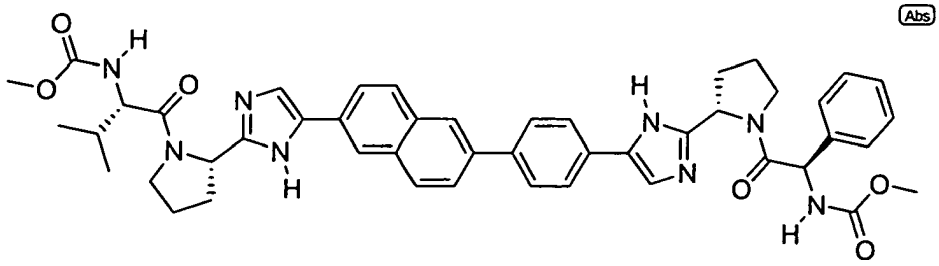
0.0131



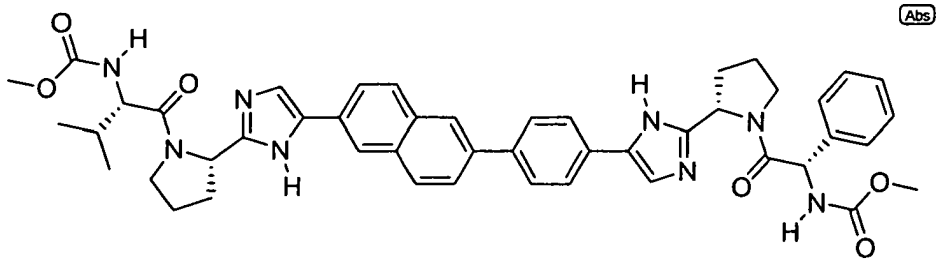
0.0092

0.0166

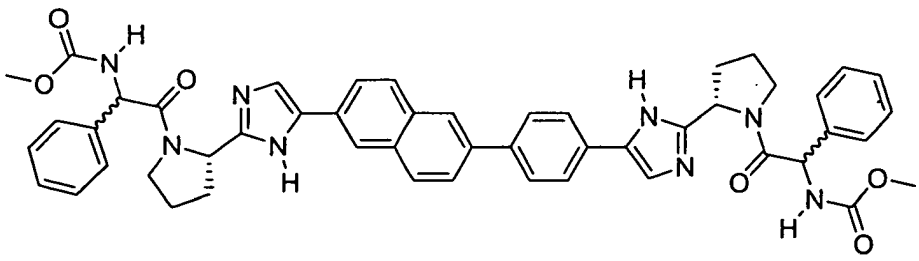




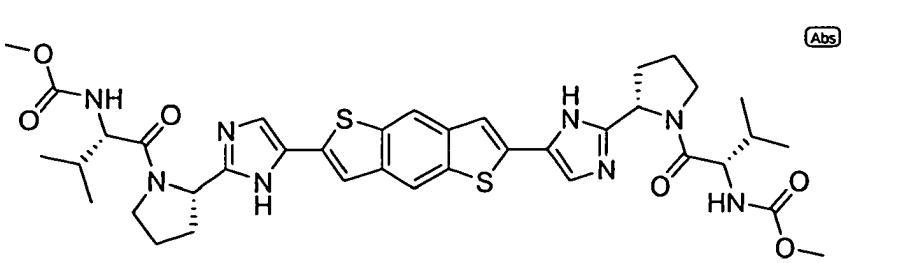
0.0081



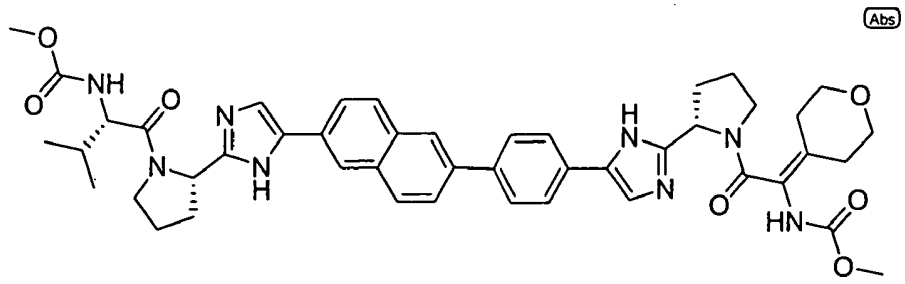
0.0272



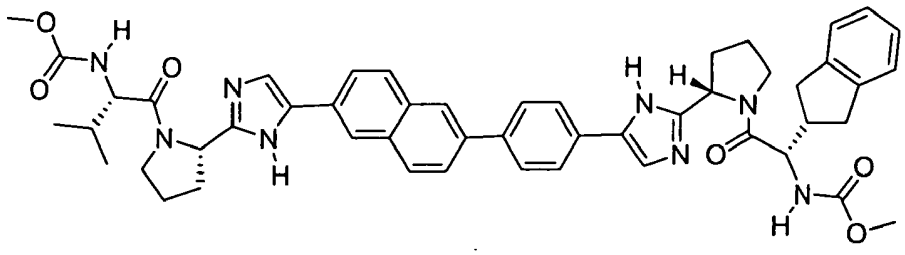
0.0228



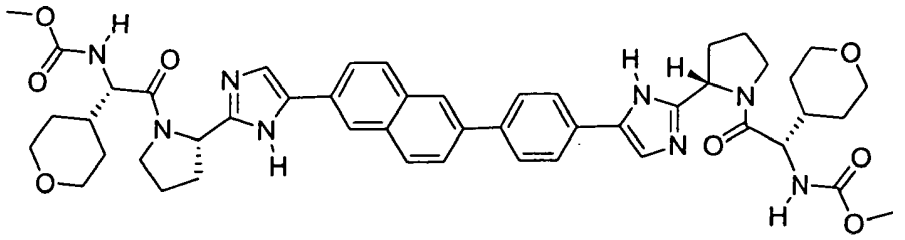
0.0077



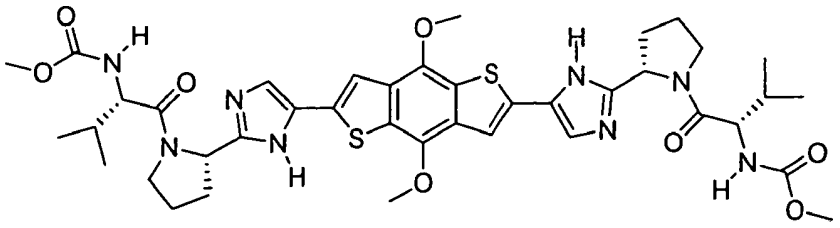
0.0483



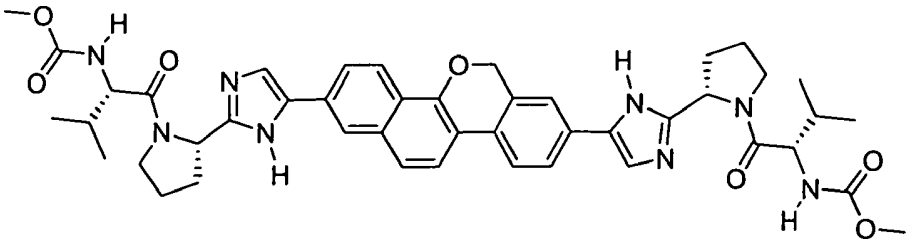
0.0104



0.0686

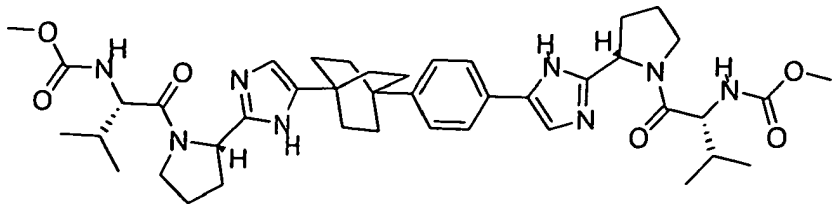


0.0161

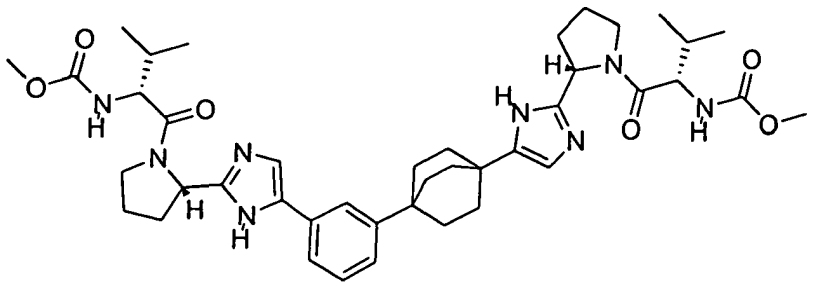


0.0044

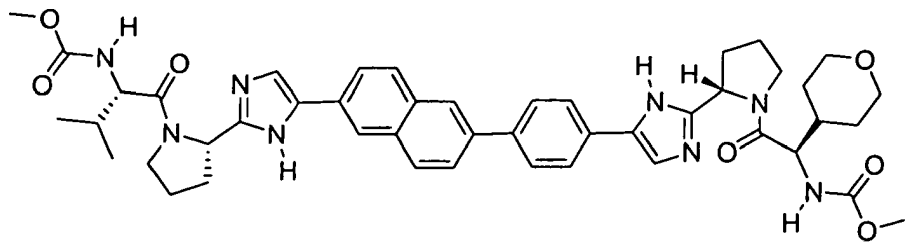
39.7293



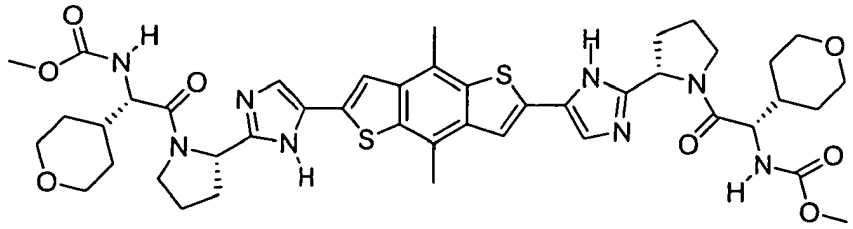
44.4



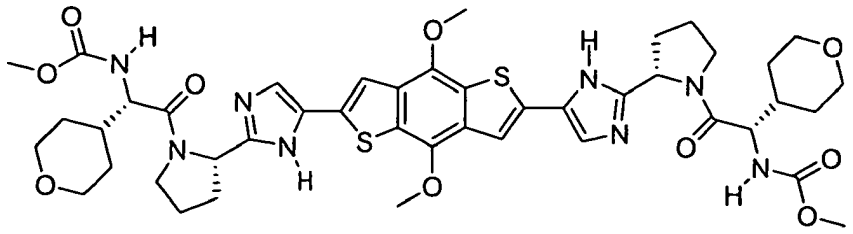
0.1709



0.1062



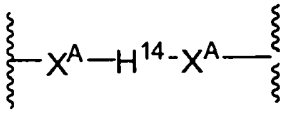
0.419



自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{15}獨立示：

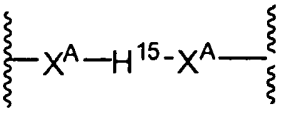


其中：

各H^{14}獨立示稠合的不飽和、部分不飽和或飽和之三環的碳環，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{16}獨立示：

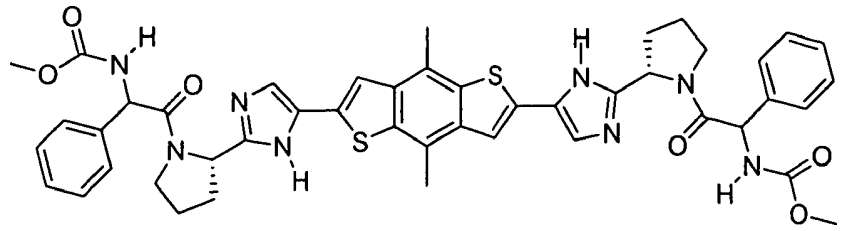


其中：

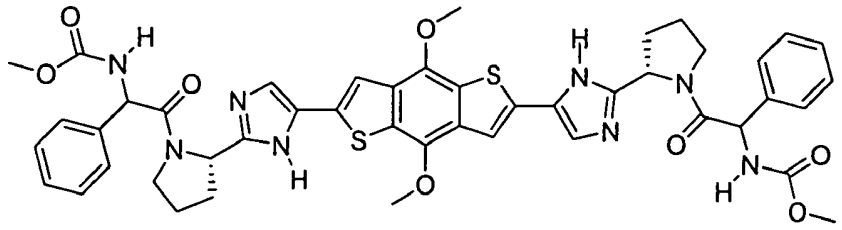
各H^{15}獨立示稠合不飽和、部分不飽和或飽和之在環系統內包含至少一個雜原子的三環雜環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

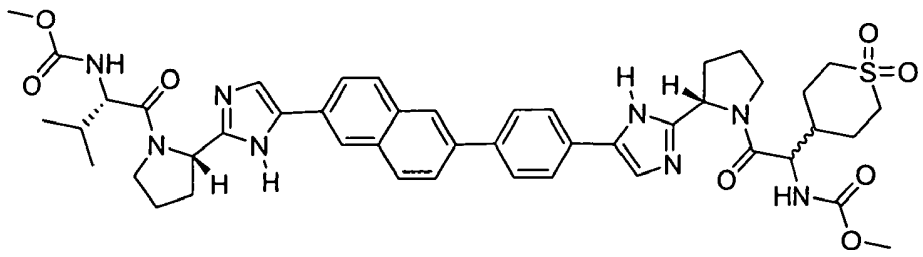
0.0214



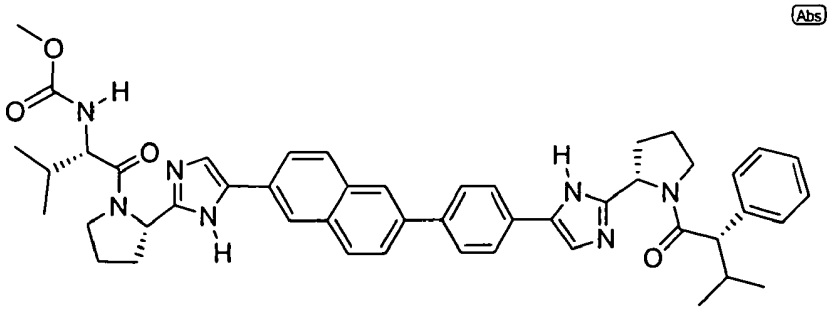
0.0262



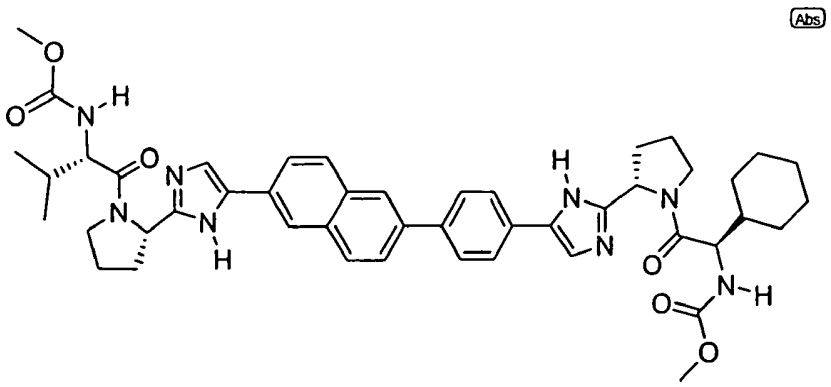
0.1354

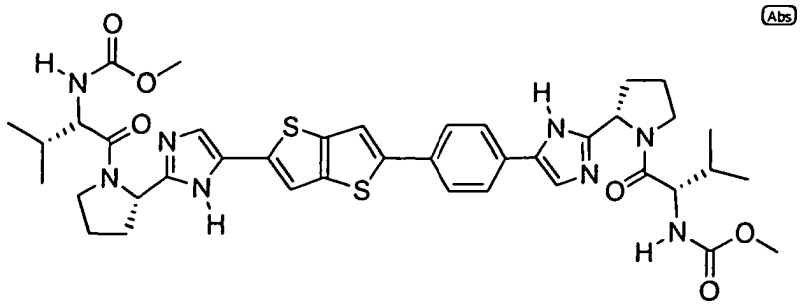


0.0112

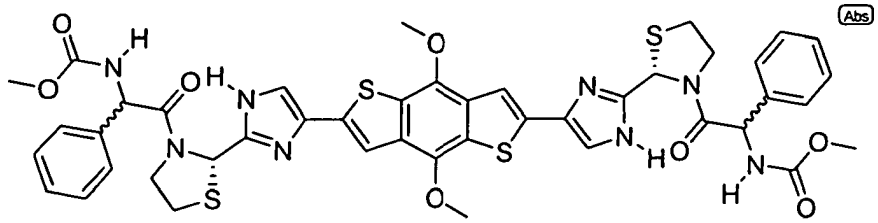


0.0972

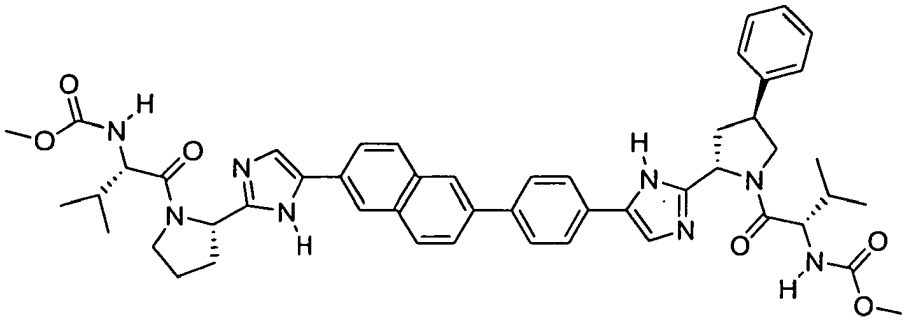




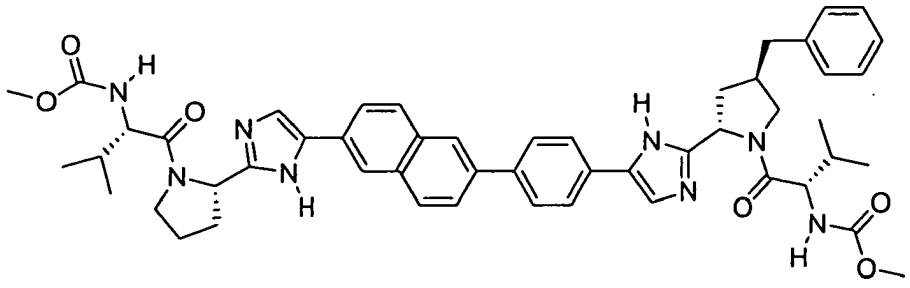
0.0129



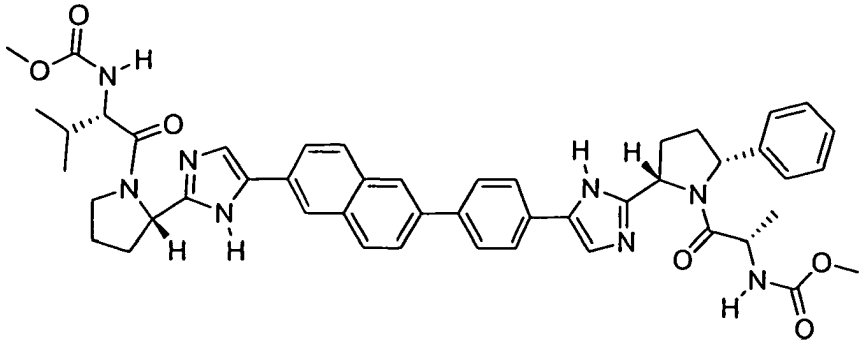
4.3733



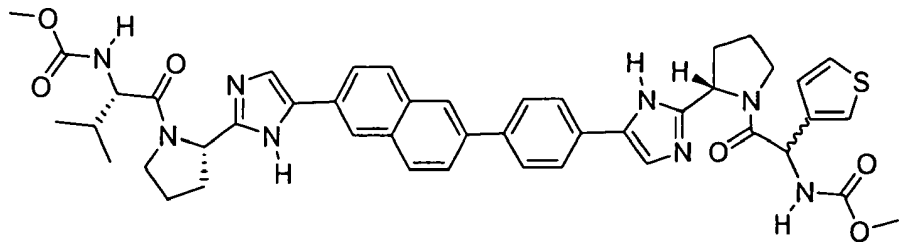
0.0724



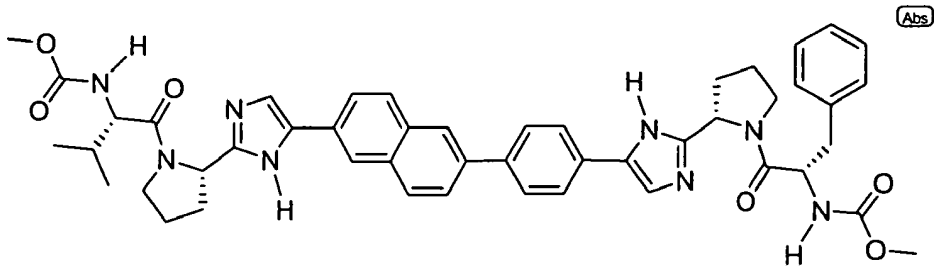
0.014



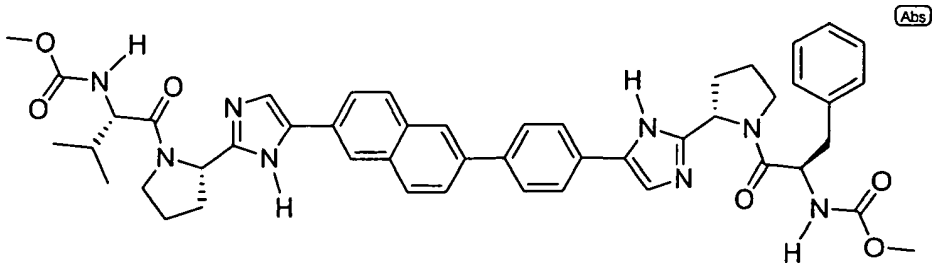
0.7879



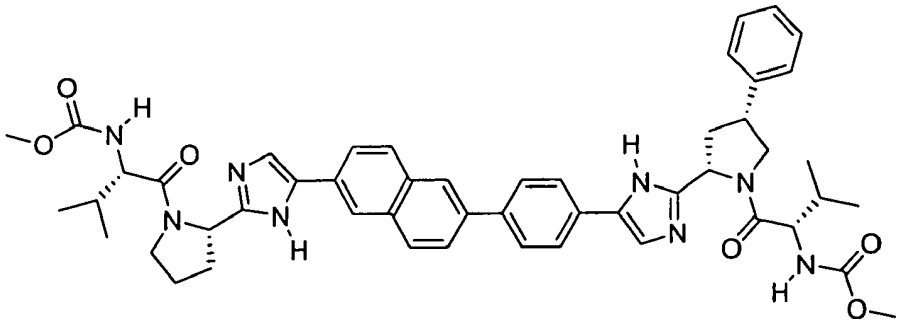
0.0197



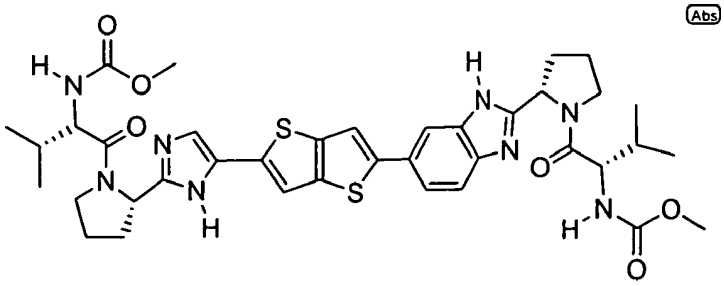
0.0181



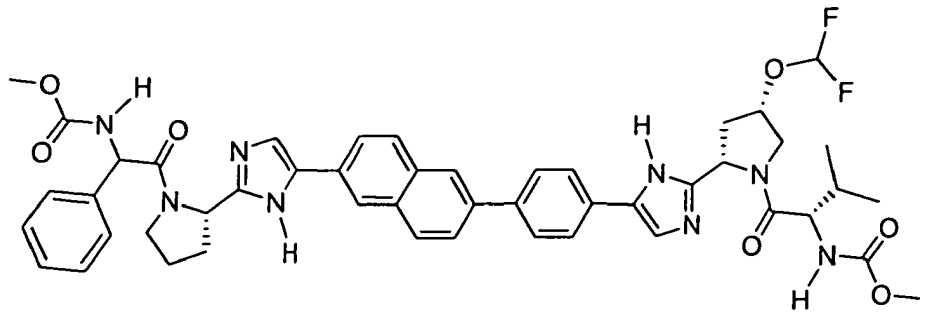
0.858



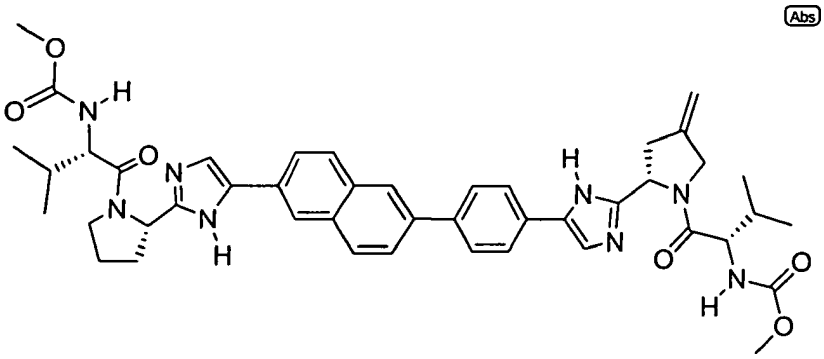
0.0189



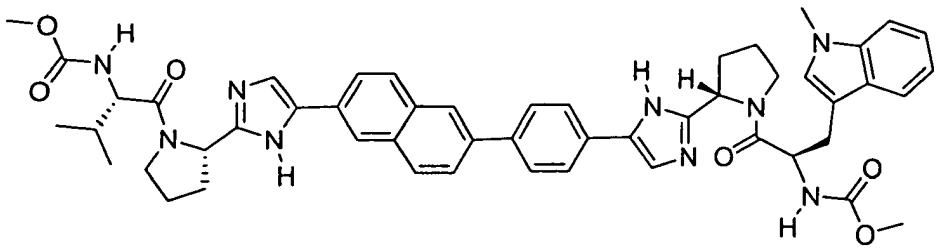
0.0229



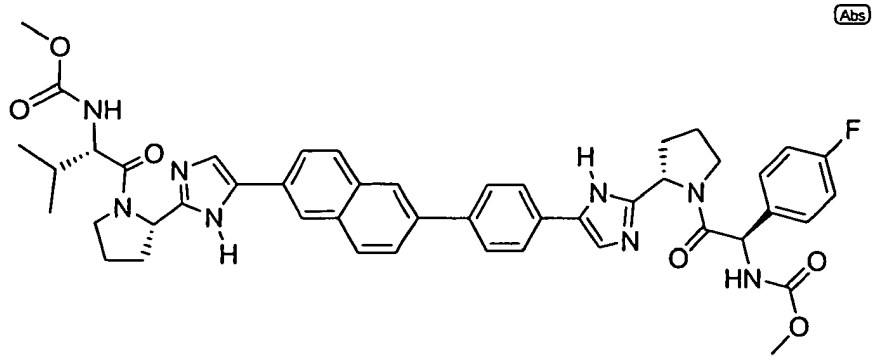
0.0171



0.0113

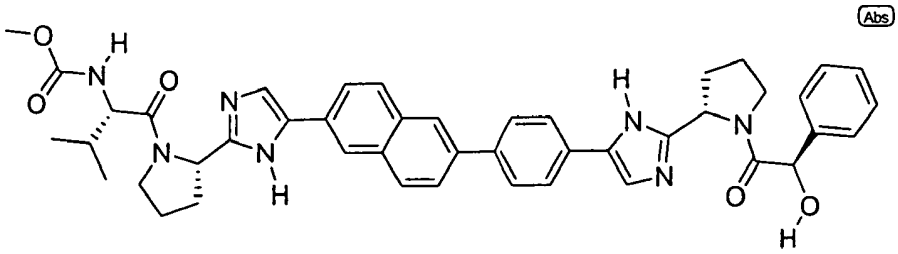


6.1793

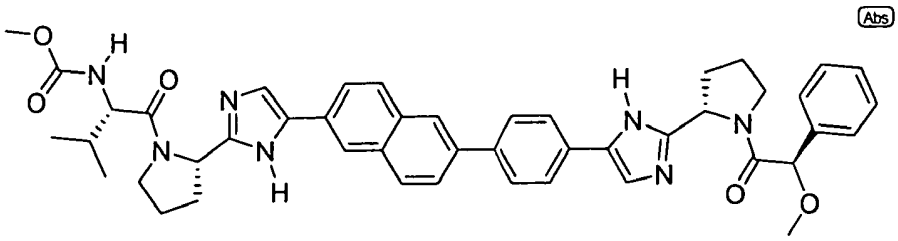


0.0142

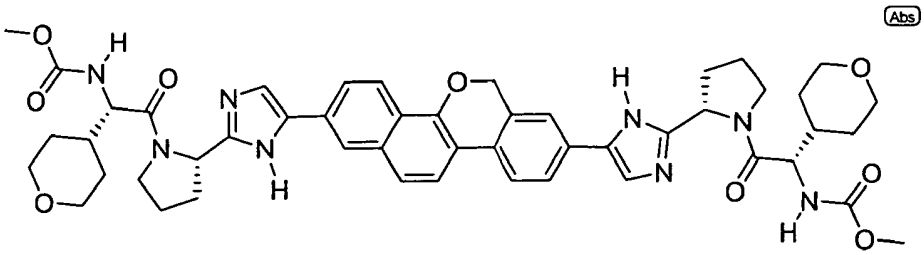
0.0097



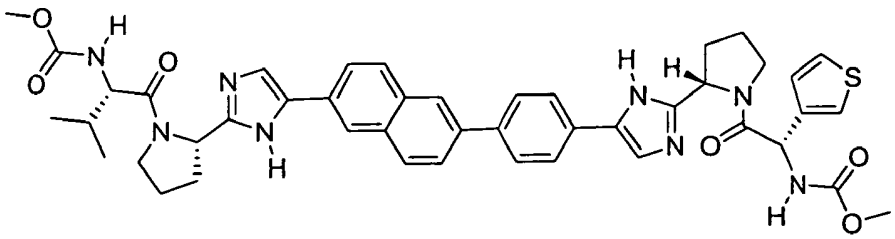
0.0163



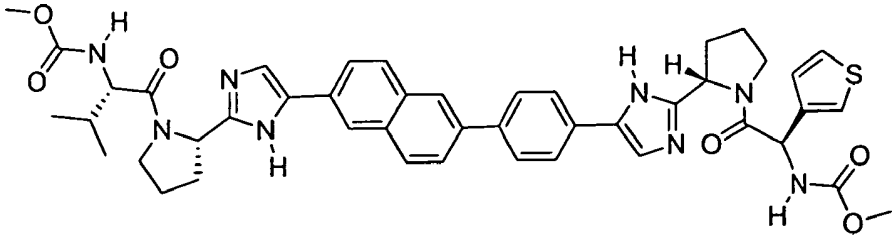
0.0417

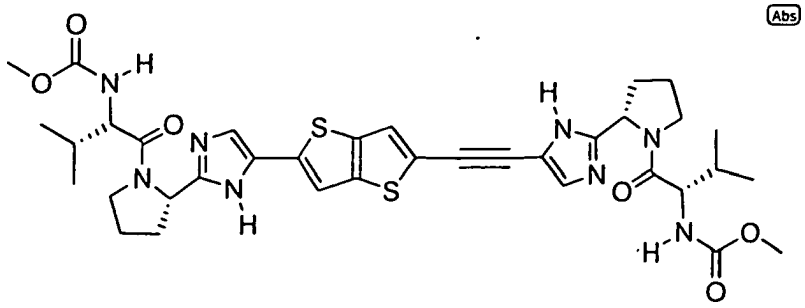


0.0906

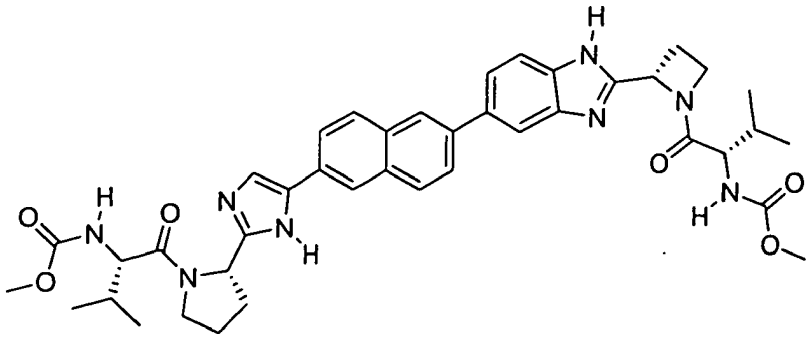


0.0157

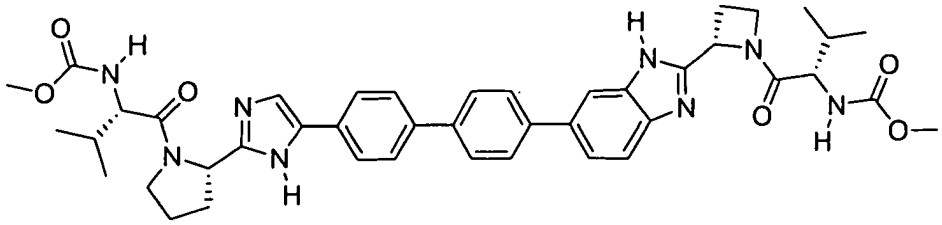




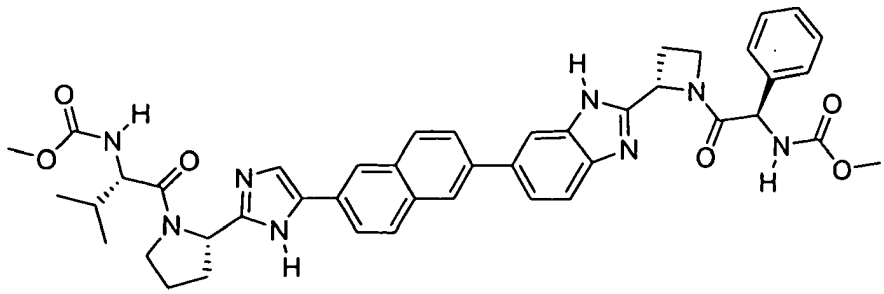
0.0503



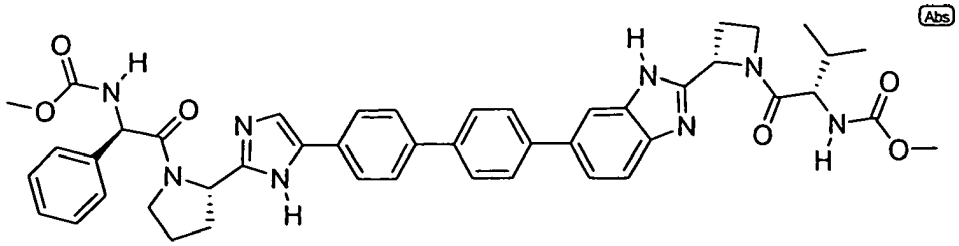
0.026



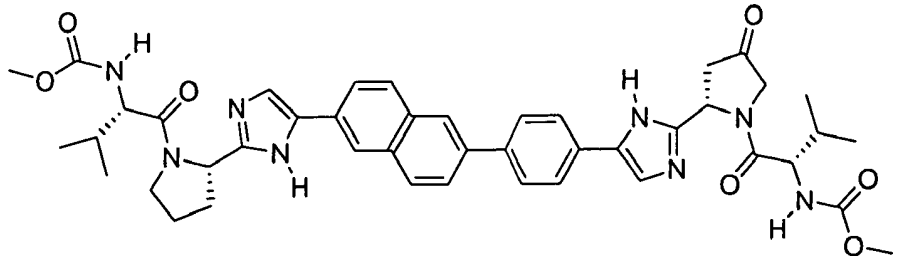
0.0282



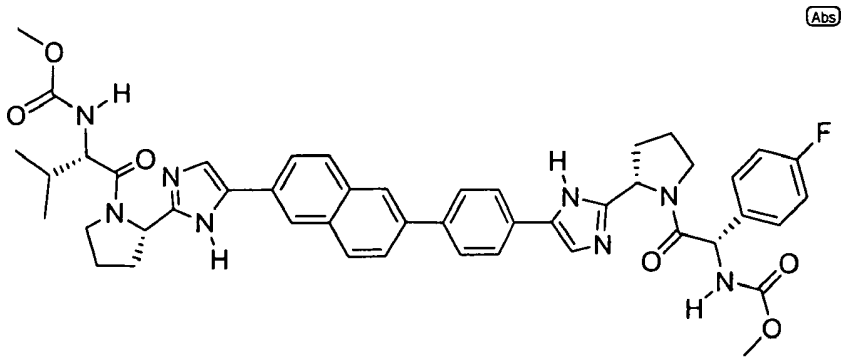
0.07



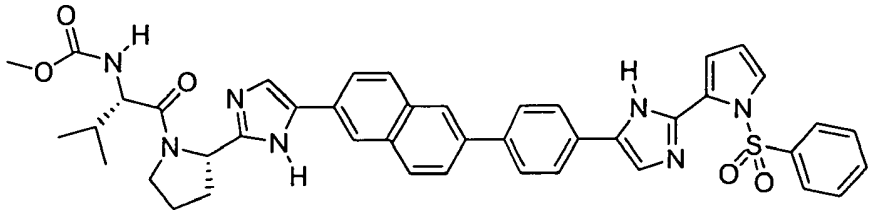
0.0195



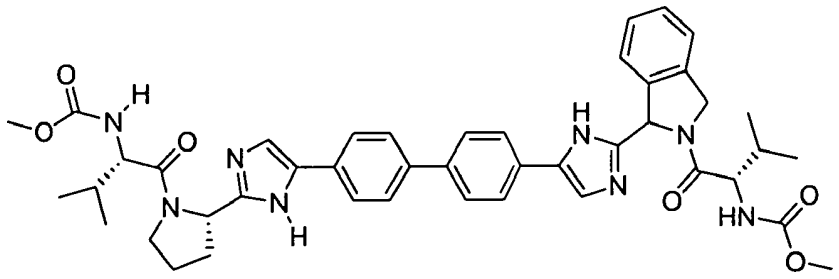
0.0103



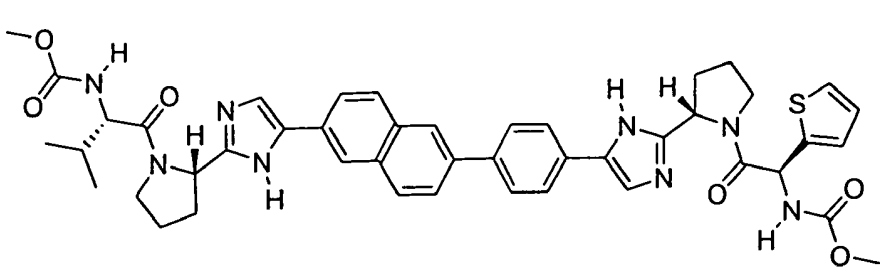
0.043



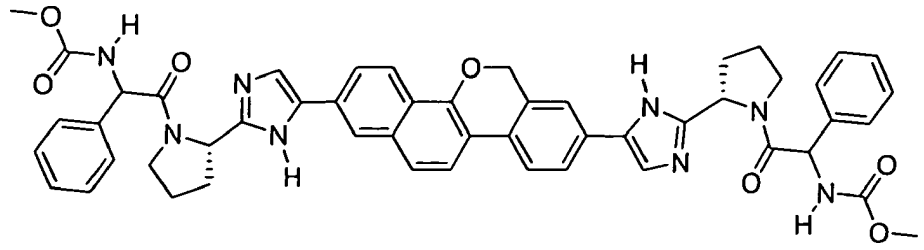
24.0657



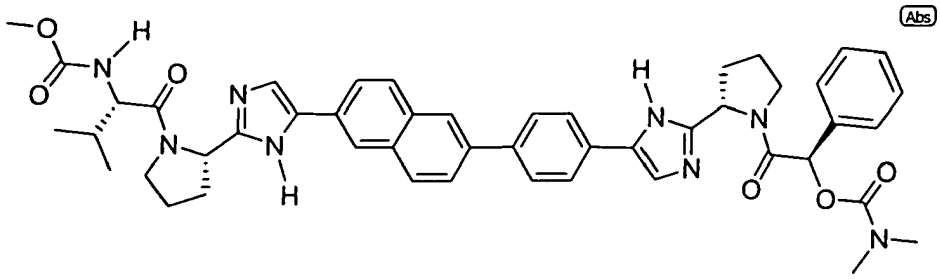
0.0414



0.0262

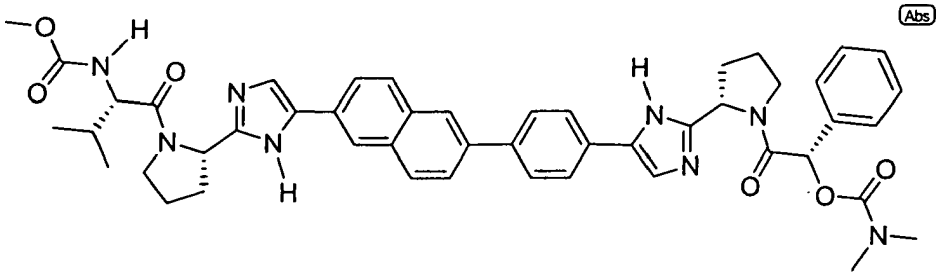


0.0275



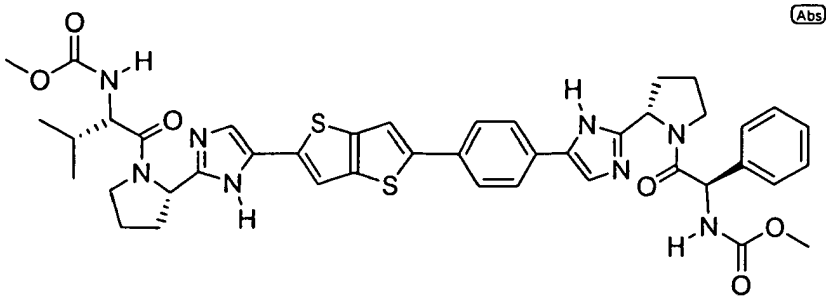
Abs

0.0083



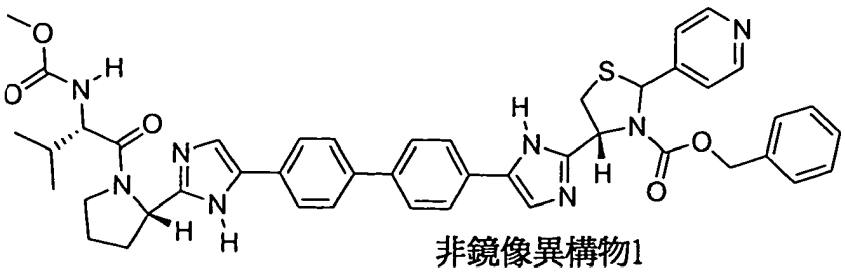
Abs

0.0794



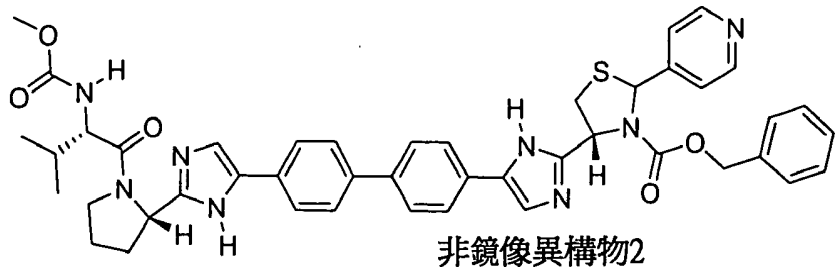
Abs

0.0059



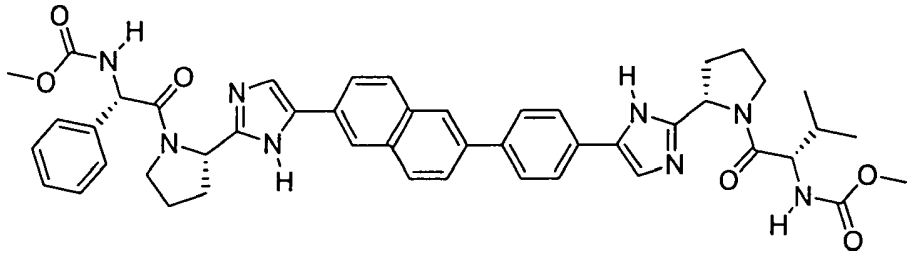
0.0765

非鏡像異構物1

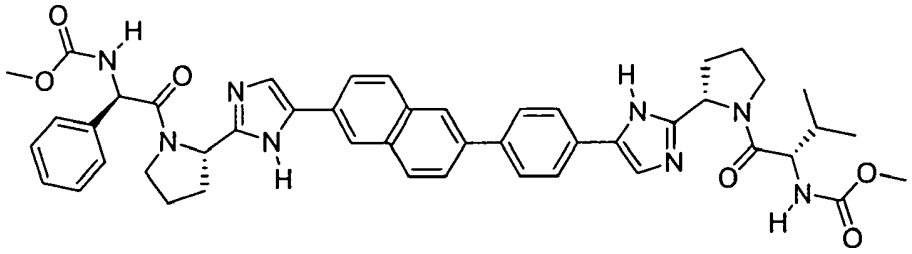


非鏡像異構物2

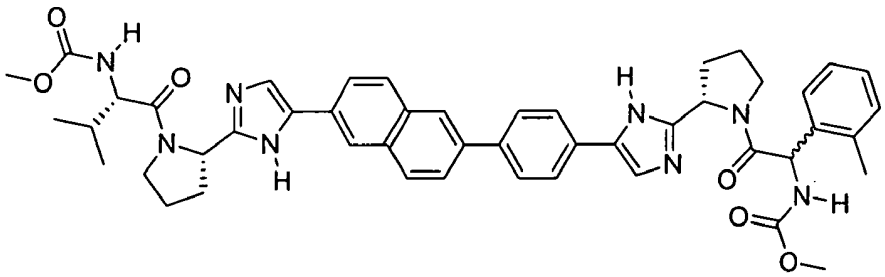
0.0209



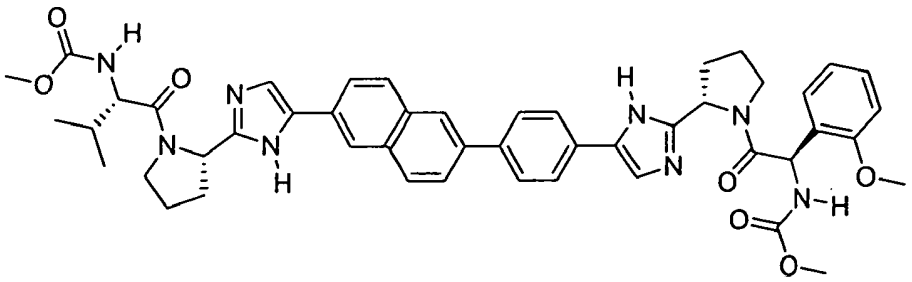
0.0305



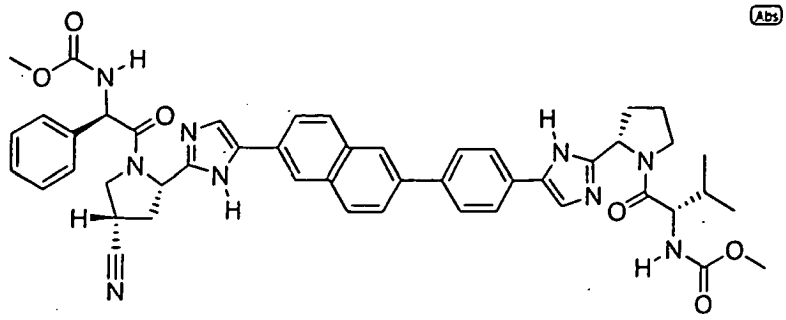
0.0083



0.0117



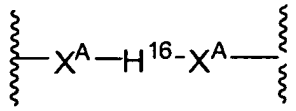
0.0073



0.0097

所有的發表物、專利以及專利資料併入本文作爲參考，正如彼等各別併入作爲參考的情形一樣。在本文中，以參考各種特定及較佳體系及技術，對本發明加以敘述。然而，應可瞭解到，於保持在本發明之精神及範圍內的同時，可作許多變動及改造。

各A^{17}獨立示：

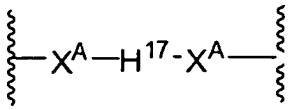


其中：

各H^{16}獨立示稠合雙環之碳環系統，其中有一環係芳族的，而另一環係部分或完全飽和的，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{18}獨立示：

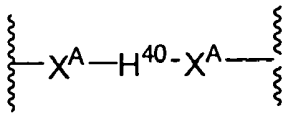


其中：

各H^{17}獨立示包含至少一個雜原子的稠合雙環系統，其中一環係芳族的，而另一環則係部分或完全飽和的，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{21}獨立示：



其中：

各H^{40}獨立示反芳族單環或稠合碳環系統，該碳環系統任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

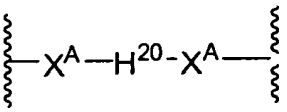
各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^1獨立示$-X^A-$：

其中：

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^2獨立示：

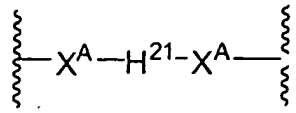


其中：

各H^{20}獨立示稠合芳族雙環之碳環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^3獨立示：

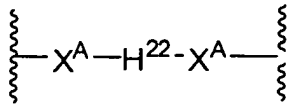


其中：

各H^{21}獨立示稠合的雙環碳環系統，其中一環係芳族的，而另一環則係部分或完全飽和的，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^4獨立示：

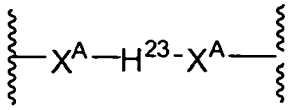


其中：

各H^{22}獨立示環系統中包含至少一個雜原子的稠合芳族雙環雜環，該環系統任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^5獨立示：

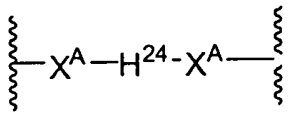


其中：

各H^{23}獨立示包含至少一個雜原子的稠合雙環系統，其中一環係芳族的，而另一環則係部分或完全飽和的，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^6獨立示：

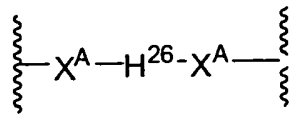


其中：

各H^{24}獨立示稠合的不飽和、部分不飽和或飽和的三環碳環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^7獨立示：

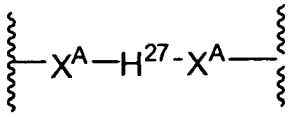


其中：

各H^{26}獨立示5-15個碳之不飽和、部分不飽和或飽和的雙環系統，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^8獨立示：

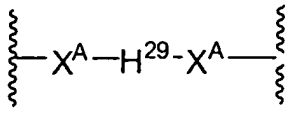


其中：

各H^{27}獨立示環系統中包含至少一個雜原子的稠合不飽和、部分不飽和或飽和之三環雜環，該環系統任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^9獨立示：



其中：

各H^{29}獨立示5-15個碳的飽和、部分不飽和或飽和的雙環系統，其含有一或多個雜原子；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^{10}獨立示-H^{30}=C=H^{31}-，

其中-H^{30}及H^{31}各自獨立示包含一或多個雜原子之飽和的6員雜環，該環任意經酮基所取代；

各W^{11}獨立示- H^{32}=C=H^{33}-，

其中-H^{32}及H^{33}各自獨立示包含一或多個雜原子之飽和的5員雜環，該環任意經酮基所取代；

各W^{12}獨立示反芳族之單環或稠合的碳環系統，該碳環系統任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各W^{13}獨立示苯基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各W^{14}獨立示5或6員雜芳基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各W^{15}獨立示稠合之不飽和、部分不飽和或飽和的四環碳環，該碳環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各W^{16}獨立示環系統中包含至少一個雜原子之稠合不飽和、部分不飽和或飽和的四環雜環，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各W^{17}獨立示稠合不飽和、部分不飽和或飽和的五環碳環系統，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各W^{18}獨立示環系統中包含至少一個雜原子之稠合不飽和、部分不飽和或飽和的五環雜環，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各W^{19}獨立示稠合不飽和、部分不飽和或飽和的六環碳環

系統，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

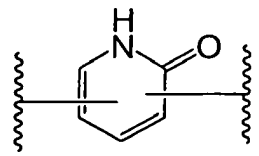
各W^{20}獨立示環系統中包含至少一個雜原子之稠合不飽和、部分不飽和或飽和的六環雜環，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各M^0獨立示5員雜芳基基團，其任意經下列一或多者所取代：烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、鹵烷基、(NR^aR^b)羰基及三烷基矽烷基烷氧基烷基；

各M^1獨立選自：-C(=O)NH-、-C(=O)NH-$C(R^M)_2$-、-NHC(=O)-、-$C(R^M)_2$NHC(=O)-、-NHC(=O)NR^M-、-NHC(=O)O-；其中各R^M獨立選自H及烷基；

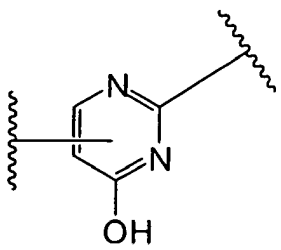
各M^2獨立示6員雜芳族環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各M^3獨立示：



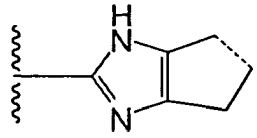
；

各M^4獨立示



；

各M^5獨立示：



其中，以---標示的鍵係稠合至P所定義的環；

各M^6獨立示包含5-15個原子的雙環橋聯環系統，其中至少有一個原子爲雜原子；

各M^7獨立示吡啶-二基；

各M^8獨立示部分飽和或飽和的5員環，其包含一或多個雜原子且任意經一或二個酮基所取代；

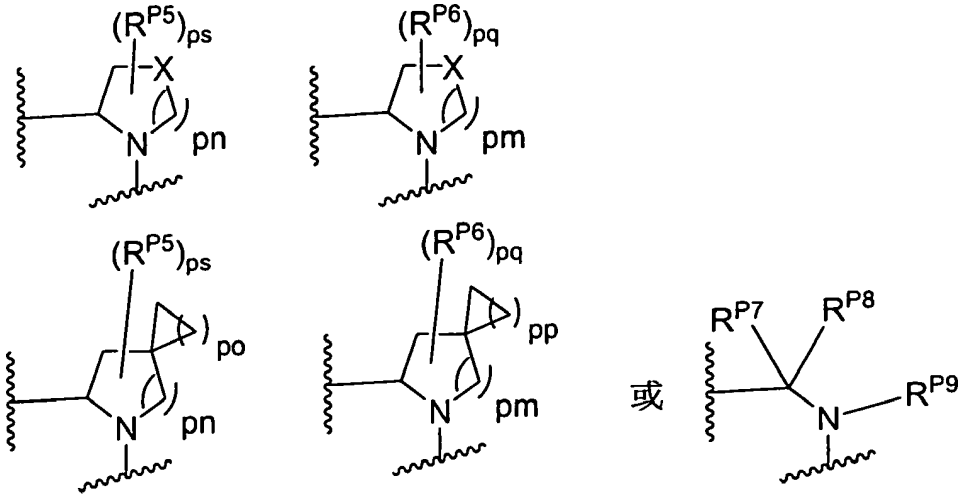
各M^9獨立示稠合雙環的飽和、部分不飽和或芳族雜環系統，其任意經一或多個R^{P11}所取代；

各M^{10}獨立示5員雜芳基基團；

各M^{11}獨立示稠合三環的飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其任意經一或多個下列基團所取代：酮基、鹵基、$-R^{M7}$、$-OR^{M7}$、$-SR^{M7}$、$-N(R^{M7})_2$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$、$-C(=O)R^{M7}$、$-OC(=O)R^{M7}$、$-C(O)OR^{M7}$、$-C(=O)NR^{M7}$、$-S(=O)R^{M7}$、$-S(=O)_2OR^{M7}$、$-S(=O)_2R^{M7}$、$-OS(=O)_2OR^{M7}$、或$-S(=O)_2NR^{M7}$；

各R^{M7}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

各P^0獨立示：



其中：

X選自：O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立示：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；R^{Pa}及R^{Pb}各自獨立示：H、烷基、芳基、或芳烷基；或是R^{Pa}及R^{Pb}連同彼等所連接的原子一起形成雜環；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

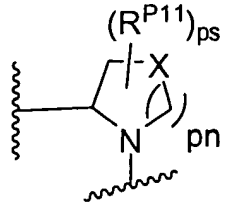
pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

R^{P7}及R^{P8}獨立選自：氫、烯基、烷氧基烷基、烷基、鹵烷基、以及$(NR^{Pa}R^{Pb})$烷基；或是R^{P7}及R^{P8}連同彼等所連接的碳原子一起形成5或6員飽和環，其任意含有一或二個選自NR^{Pz}、O、及S的雜原子；其中R^{Pz}選自氫及烷基；

R^{P9}選自氫及烷基；

各P^1獨立示：



其中：

X選自O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn示0時，X係選自CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

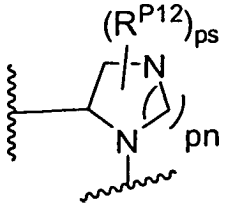
至少有一R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、$-NR^{hh}R^h$、$(NR^{hh}R^h)$烷基、$(NR^{hh}R^h)$羰基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷

基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、(NR^hR^h)磺醯基、雜芳基磺醯基、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；且剩餘的R^{P11}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

ps示1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^2獨立示：



其中：

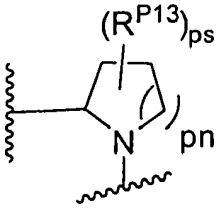
各R^{12}獨立選自：R^{P5}、R^{P11}、$-C(=O)OR^h$、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧

基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

ps示1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^3獨立示下式所示之環：



其中：

該環經一或多個酮基基團所取代；

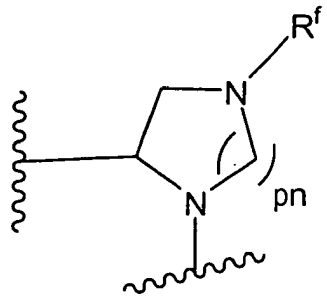
各R^{P13}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜

環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氟烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

ps示0、1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^4獨立示下式所示之環：



其中：

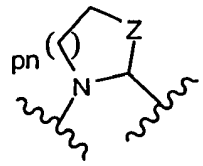
該環任意經一或多個獨立選自下列的R^{P14}所取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；且其中，當連接至相同碳之二個R^{P14}基團與彼等所連接的碳合在一起時，可形成3-6員碳環或雜環；

pn示0、1、或2；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氟烷基、鹵基烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、-$S(=O)_2NR^hR^h$、-$S(=O)_2R^h$、$C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、-$C(=O)NR^hR^h$；各R^h

獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氟烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；或是當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^5獨立示下式所示之環：



其中：

該環任意經一或多個獨立選自下列的R^{P15}基團所取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；且其中，當連接至相同碳之二個R^{P15}基團與彼等所連接的碳合在一起時，可形成3-6員碳環或雜環；

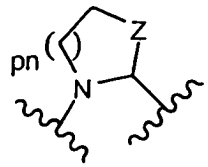
pn示0、1、或2；

Z示O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、或NR^f；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氟烷基、鹵基烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基

、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；或是當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^6獨立示下式所示之環：



其中：

該環任意經一或多個酮基所取代且任意經一或多個獨立選自下列的R^{P16}基團所取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

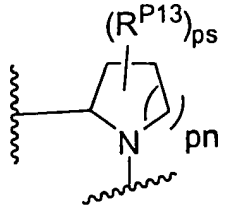
Z示O、S、$S(=O)$、$S(=O)_2$、或NR^f；

pn示0、1、或2；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵基烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；或是當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^7示橋聯的5-15員雙環雜環，其透過一個N-鍵結及透過一個C-鍵結，連接至式I化合物的其餘部份；其中該環任意經一或多個獨立選自R^{P6}及R^{P11}的基團所取代；

各P^8獨立示下式所示之環：



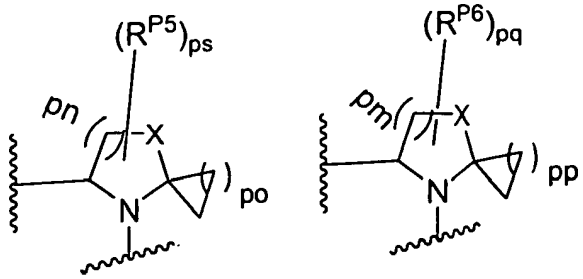
其中：

ps示2、3、4、5、或6；

pn示0、1、或2；

各R^{P13}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；且其中在至少一個情況下，連接至相同碳之二個R^{P13}基團與彼等所連接的碳合在一起且形成4-6員雜環；

各P^{10}獨立示：



其中：

X選自O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自CH_2、

CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

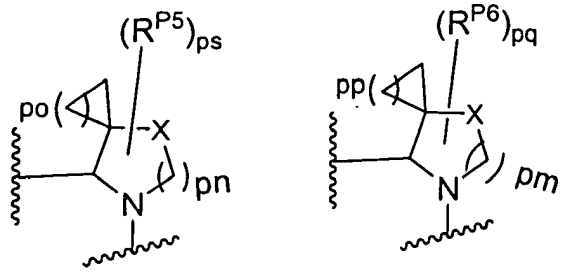
各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

各P^{11}獨立示：



其中：

X選自O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意

經一或二個烷基基團所取代；

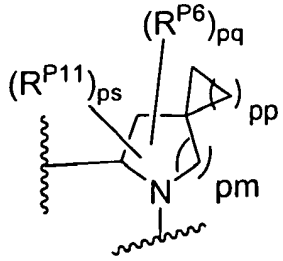
各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

各P^{12}獨立示：



其中：

各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq獨立示0、1、2、3、或4；

pm獨立示0、1、或2；

pp獨立示1、2、或3；

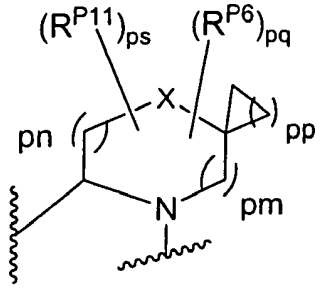
ps示1、2、3、或4；

R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧

基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、$-NR^{hh}R^h$、$(NR^{hh}R^h)$烷基、$(NR^{hh}R^h)$羰基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、(NR^hR^h)磺醯基、雜芳基磺醯基、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；且剩餘的R^{P11}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷氧基、氰烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子

一起形成4-15員雜環；

各P^{13}獨立示：



其中：

X選自O、S、S(O)、SO_2、或NR^h；

各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2，但是pn及pm的總和大於0；

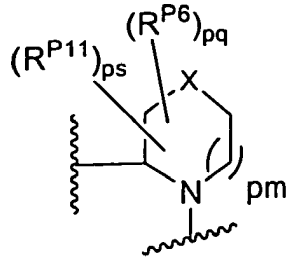
pp獨立示1、2、或3；

ps示1、2、3、或4；

各R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、$-NR^{hh}R^h$、$(NR^{hh}R^h)$烷基、$(NR^{hh}R^h)$羰基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧

基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氟烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氟烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、(NR^hR^h)磺醯基、雜芳基磺醯基、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$-C(=O)NR^hR^h$、R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷氧基、芳氧基烷氧基、雜芳氧基烷氧基、雜環基氧基烷氧基、(NR^hR^h)烷氧基、氰烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氟烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^{14}獨立示：



其中：

該環經一或多個酮基基團所取代；

X示NR^f；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵基烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；或是當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq獨立示0、1、2、3、或4；

pm獨立示0、1、或2；

ps示1、2、3、或4；

R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環

烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、或磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

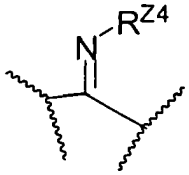
各-Z^0-示-C(=O)-或-C(=S)-；

各-Z^1-獨立示一鍵、或-$C(R^{Z1})_2$-；其中各R^{Z1}獨立示H、烷基、鹵烷基、或鹵基；

各-Z^2-獨立示飽和或部分不飽和的(C_3-C_8)環烷基，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

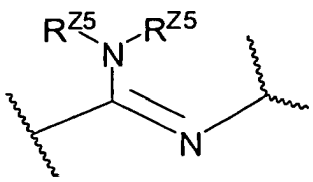
各-Z^3-獨立示飽和、部分不飽和、或芳族的4-8員雜環或雜芳基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各-Z^4-獨立示：



其中各R^{Z4}獨立示H、烷基、氰基、芳基、或雜芳基；

各-Z^5-獨立示：



其中各R^{Z5}獨立示H、烷基、氰基、芳基、或雜芳基；或是二個R^{Z5}連同彼等所連接的氮一起形成4-8員雜環，其任意

經一或多個酮基以及一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各-Z^6-獨立示-C(R^{Z1})-且以雙鍵鍵結至碳環P；其中R^{Z1}獨立示H、烷基、鹵烷基、或鹵基；

各E^0獨立示-$NR^{Ec}R^{Ed}$，其中

R^{Ec}及R^{Ed}各自獨立選自：氫、烯氧羰基、烷氧基烷羰基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧羰基、羥基烷羰基、(NR^eR^f)烷基、(NR^eR^f)烷羰基、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基、-C(NCN)OR'、以及-C(NCN)NR^XR^Y，其中R'係選自烷基及未經取代的苯基，且其中該芳烷基、芳烷羰基、雜環基烷基、以及雜環基烷羰基的烷基部分進一步任意經一個-NR^eR^f基團所取代；且其中該芳基，該芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、以及芳基磺醯基的芳基部分，該雜環基，以及該雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、以及雜環基氧羰基的雜環基部分進一步任意經一、二、或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

各E^1獨立示-OC(=O)$NR^{Ee}R^{Ef}$，其中各R^{Ee}及R^{Ef}各自獨立選自：氫、烯氧羰基、烷氧基烷羰基、烷氧羰基、烷基

、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧羰基、羥基烷羰基、(NR^eR^f)烷基、(NR^eR^f)烷羰基、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基、-C(NCN)OR'、以及-C(NCN)NR^XR^Y，其中R'係選自烷基及未經取代的苯基，且其中該芳烷基、芳烷羰基、雜環基烷基、以及雜環基烷羰基的烷基部分進一步任意經一個-NR^eR^f基團所取代；且其中該芳基，該芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、以及芳基磺醯基的芳基部分，該雜環基，以及該雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、以及雜環基氧羰基的雜環基部分進一步任意經一、二、或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；或是其中R^{Ee}及R^{Ef}連同彼等所連接的氮原子一起形成雜環；

各V^0獨立示：H、烷基、芳烷基、烯基、CO、環烷基烷基、環烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷羰基烷基、烷氧羰基烷基、烷基巯基烷基、芳基烷氧基烷羰基烷基、羧烷基、雜環基烷基、雜環基羰基烷基、羥烷基、NRRCO烷基，其中各R獨立選自氫及烷基；

且其中在芳烷基中，該烷基可經最多三個芳基基團所取代，且該芳烷基的烷基部分進一步任意經一或二個選自下列的額外基團所取代：烷氧基、烷羰基氧基、鹵基、鹵

烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基；

且該芳基部分可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基基團、芳基烷氧基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、酮基、以及$-P(O)OR_2$，其中各R係獨立選自氫及烷基；且其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該第二個芳基基團、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該雜環基、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部份進一步任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

且該雜環基可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二個雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、(NR^XR^Y)烷基、及酮基，其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該芳基、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該第二個雜環基基團、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

各V^1獨立示氟烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^2獨立示鹵烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^3獨立示烷基，其經一或多個酮基所取代，且其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、鹵基、芳基、烯基、及氰基；

各V^4獨立示鹵烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；其中R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^5獨立示烷基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^6獨立示芳基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^7獨立示雜環基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨

立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{8}獨立示螺環烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{9}獨立示螺環烷基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{10}獨立示稠合雙環的環烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{11}獨立示稠合雙環的環烷基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{12}獨立示橋聯雙環的環烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{13}獨立示橋聯雙環的環烷基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{14}獨立示芳氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{15}獨立示芳基烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{16}獨立示環烷基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{17}獨立示環烷基烷基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{18}獨立示雜環基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；

R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{19}獨立示雜環烷基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{20}獨立示雜芳基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{21}獨立示雜芳基烷基烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各T^1獨立示螺、支鏈或稠合的雙環烷基；

各T^2獨立示芳基；

各T^3獨立示雜芳基；

各T^4獨立示芳烷基；

各T^5獨立示鹵烷基；

各T^6獨立示雜芳基烷基；

各T^7獨立示雜環；且

各T^8獨立示雜環烷基。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含M^0-W-M^0、M^0-W-M^9、M^9-W-M^0、或M^9-W-M^9、

M^{10}-W-M^0、M^0-W-M^{10}、M^{10}-W-M^9、M^9-W-M^{10}、或M^{10}-W-M^{10}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示W^2。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示W^8。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示W^{15}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示W^{16}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示W^{18}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含M^0-A-A-M^0、M^0-A-A-M^9、M^9-A-A-M^0、或M^9-A-A-M^9、M^{10}-A-A-M^0、M^0-A-A-M^{10}、M^{10}-A-A-M^9、M^9-A-A-M^{10}、或M^{10}-A-A-M^{10}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中-A-A-示-A^0-A^0-。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中-A-A-示-A^0-A^5-。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中-A-A-示-A^0-A^{13}-。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中-A-A-示-A^{13}-A^{13}-。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中-A-A-示-A^0-A^{11}-。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中-A-A-示-A^{13}-A^6-。

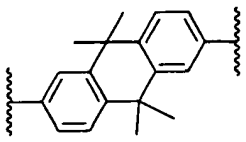
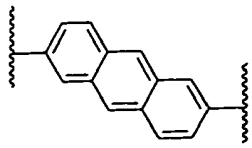
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示W^6。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中各X^A在可允許不存在的情況下，係不存在的的。

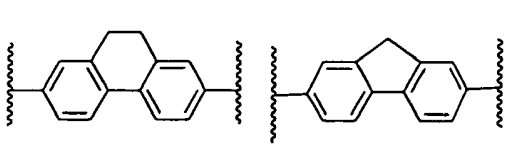
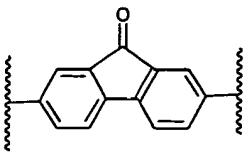
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中有一或二個X^A存在且X^A示炔基。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中有一或二個X^A存在且X^A示烯基。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W^6係選自：


及

。

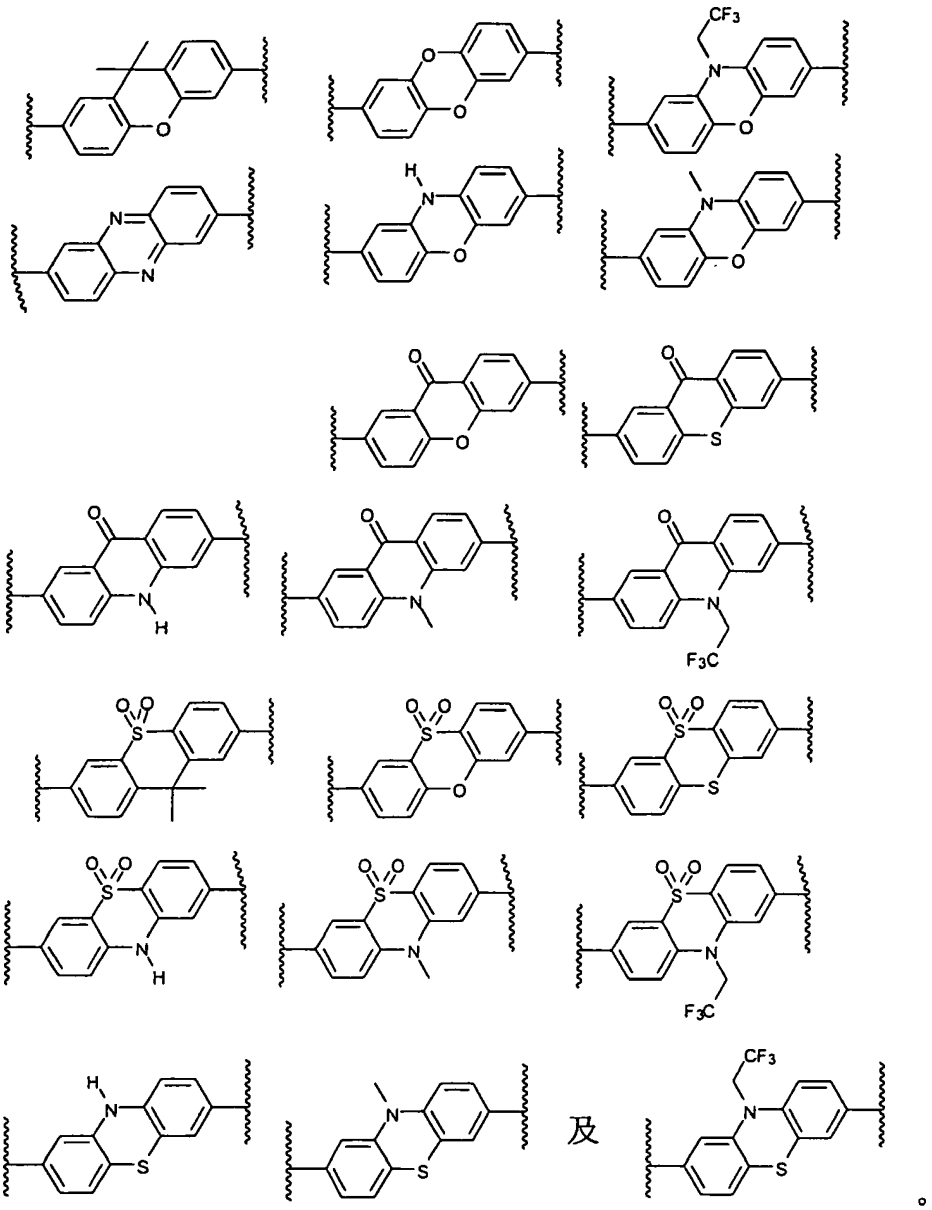
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W^6係選自：


及

。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示W^8。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其

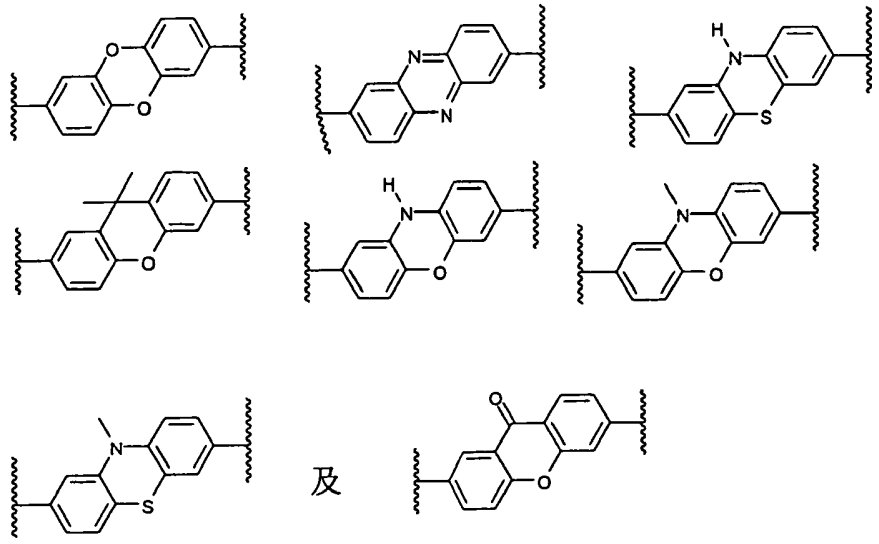
中 W^8 係 選 自 ：



及

。

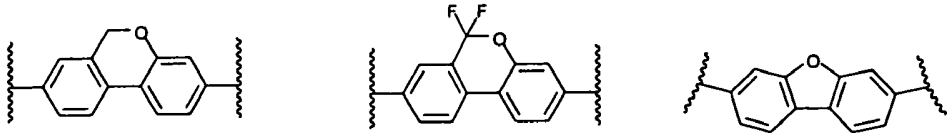
於 另 一 特 定 體 系 中 ， 本 發 明 提 供 一 種 式 (I) 化 合 物 ， 其 中 W^8 係 選 自 ：



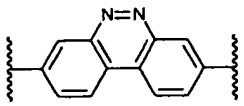
及

。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W^8係選自：

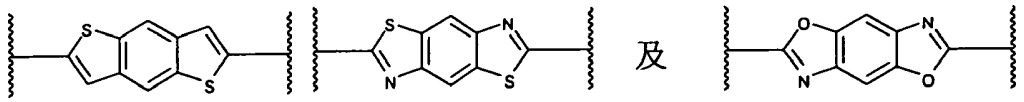


及



。

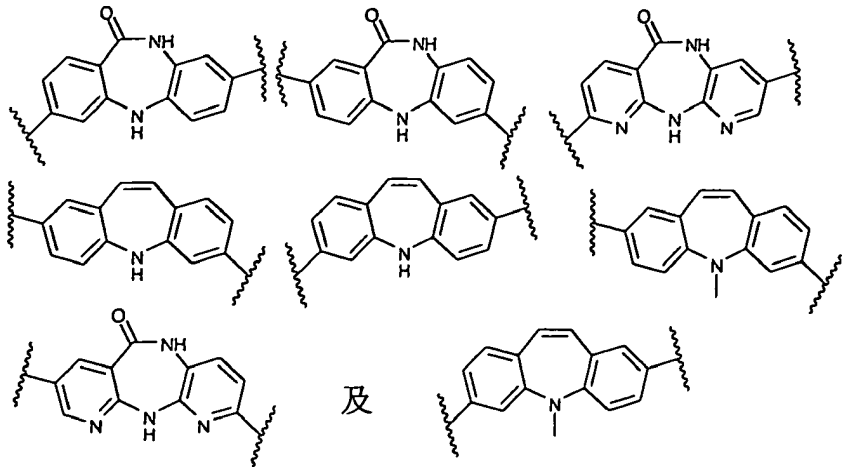
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W^8係選自：



及

。

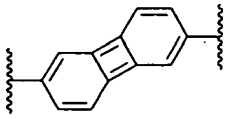
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W^8係選自：



。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示W^8，其係未經取代的。

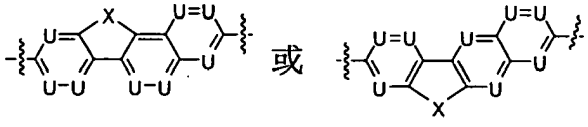
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W^{12}示：



。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示W^{15}或W^{16}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示下式所示的環系統：



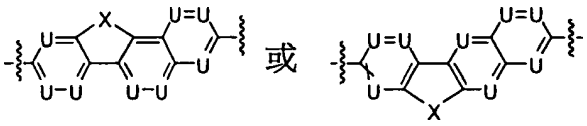
其中：

U示CH或N；且

X示$-CH_2-$、$-C(=O)-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、或$-CH=CH-$；

其中該環系統任意經一或多個R^{A1}或R^{A3}所取代。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示下式所示之環系統：



其中：

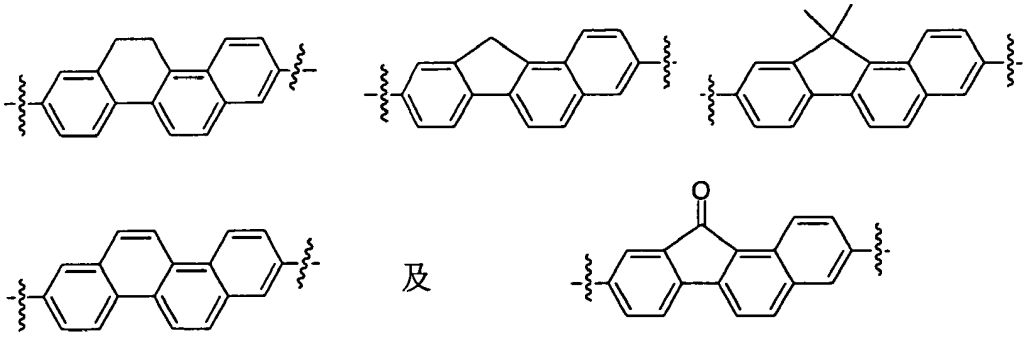
U示CH或N；且

X示$-OCH_2-$、$-CH_2O-$、$-CH_2OCH_2-$、或CF_2；

其中該環系統任意經一或多個R^{A1}或R^{A3}所取代。

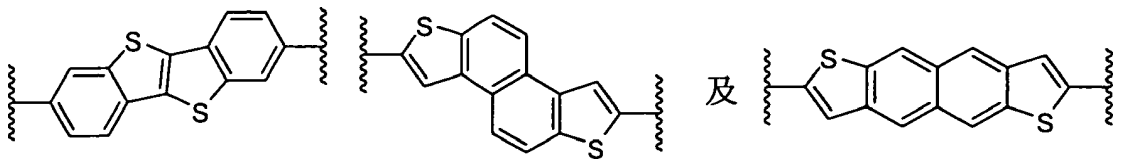
於另一特定系統中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示W^{15}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W係選自：



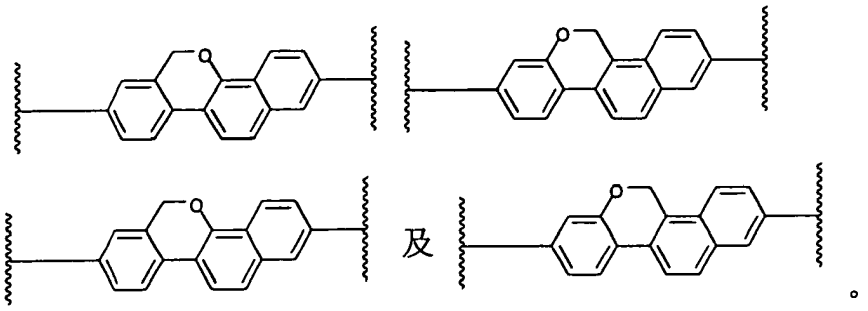
。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W係選自：



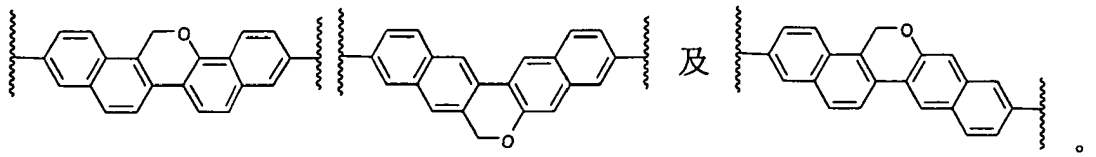
。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W係選自：

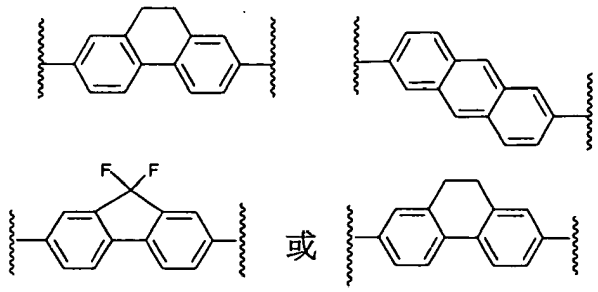


於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示W^{18}。

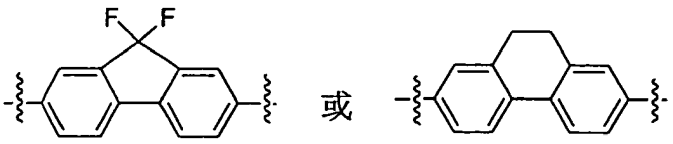
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W係選自：



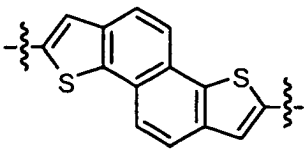
於本發明之另一特定體系中，W示



於本發明之另一特定體系中，W示



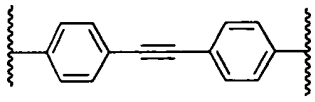
於本發明之另一特定體系中，W示



於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其

中一個A示A^0且一個A示A^5，其中A^5中的一個X^A係不存在的，而A^5中的其他X^A示炔基。

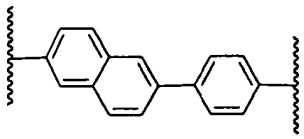
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中-A^0-A^5-具有下列結構：



。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中一個A示A^0且一個A示A^{13}，其中A^{13}中的兩個X^A皆不存在。

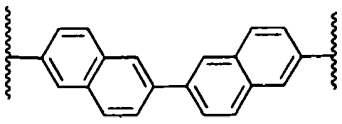
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中-A^0-A^{13}-具有下列結構：



。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含A^{13}-A^{13}，其中兩個A^{13}中的所有X^A皆不存在。

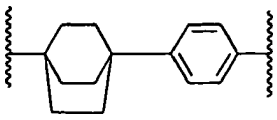
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中-A^{13}-A^{13}-具有下列結構：



。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含A^0-A^{11}，其中A^0及A^{11}二者中的所有X^A皆不存在或示炔基。

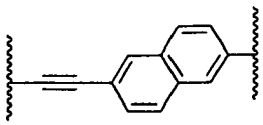
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中-A^0-A^{11}-具有下列結構：



。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含一個A^{13}以及一個A^6，其中A^{13}中的所有X^A皆爲鍵結。

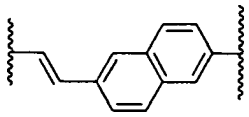
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中$-A^{13}-A^6$具有下列結構：



。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示W^2且在W^2中，有一個X^A係不存在的而有一個X^A示RC=CR，且各R獨立選自H或烷基。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W^2具有下列結構：

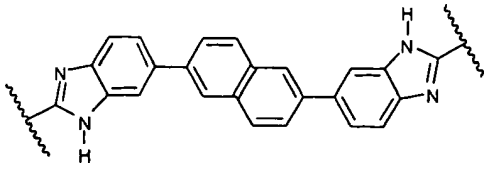


。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示W^2且在W^2中，有一個X^A不存在而有一個X^A係選自：不存在、炔基、或RC=CR，且各R獨立選自H或烷基；而M選自M^0或M^9。

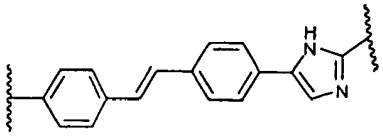
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中M^0示咪唑基且M^9示苯並咪唑基。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含$M^9-W^2-M^9$基團。於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中該$M^9-W^2-M^9$基團具有下列結構：



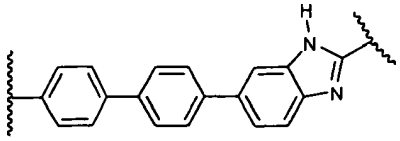
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中A示A^0且L示L^2。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中A^0-L^2具有下列結構：

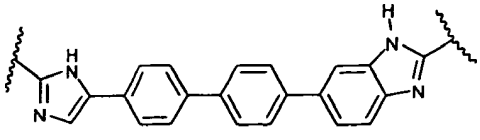


於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含二個A^0且有一個M示M^9。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含二個A^0且有一個M示M^0而另一個M示M^9。於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中A^0-A^0-M^9具有下列結構：

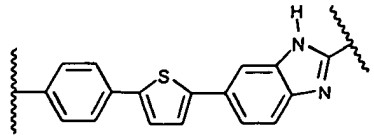


於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含M^0-A^0-A^0-M^9。於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中M^0-A^0-A^0-M^9具有下列結構：



於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含A^0-A^7-M^9。於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)

化合物，其中A^0-A^7-M^9具有下列結構：



。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含一或二個M且各M示M^0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含一或二個M且各M示咪唑基。

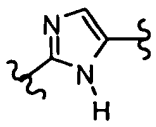
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含一或二個M且各M示M^9。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含一或二個M且各M示苯並咪唑基。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含二個M，其中一個M示M^0，而一個M示M^9。

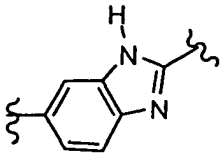
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含二個M，其中一個M示咪唑基，而一個M示苯並咪唑基。

於本發明之另一特定體系中，M^0示：



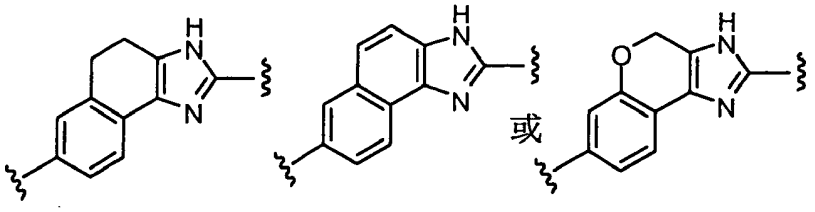
。

於本發明之另一特定體系中，M^9示：



。

於本發明之另一特定體系中，M示M^{11}且爲：

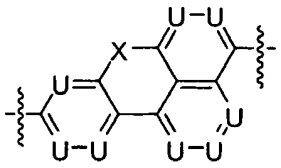


。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含一或二個L，其中各L示L^3。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其包含一或二個L，其中各L示苯並咪唑基。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示下式所示的環系統：



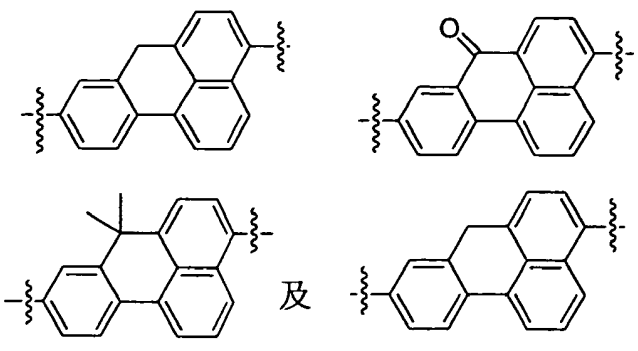
其中：

U示CH或N；且

X示$-CH_2-$、$-C(=O)-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、或$-CH=CH-$；

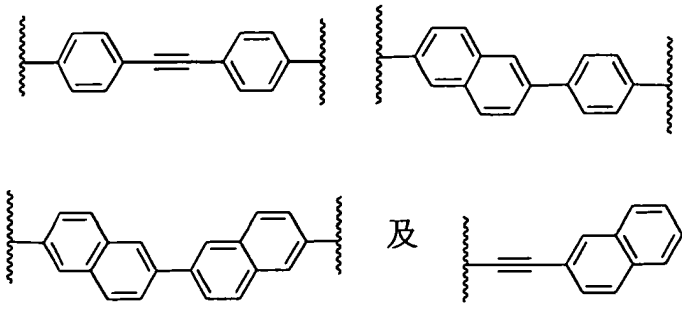
其中該環系統任意經一或多個R^{A1}或R^{A3}所取代。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W係選自：



。

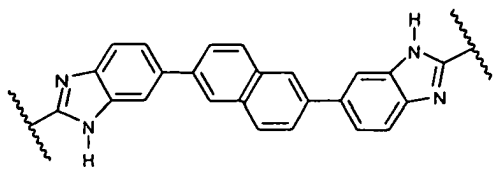
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中A-A係選自：



及

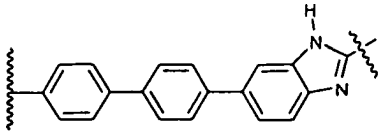
。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中M-W-M示：

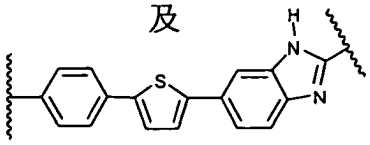


。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中-A-L-係選自：



及

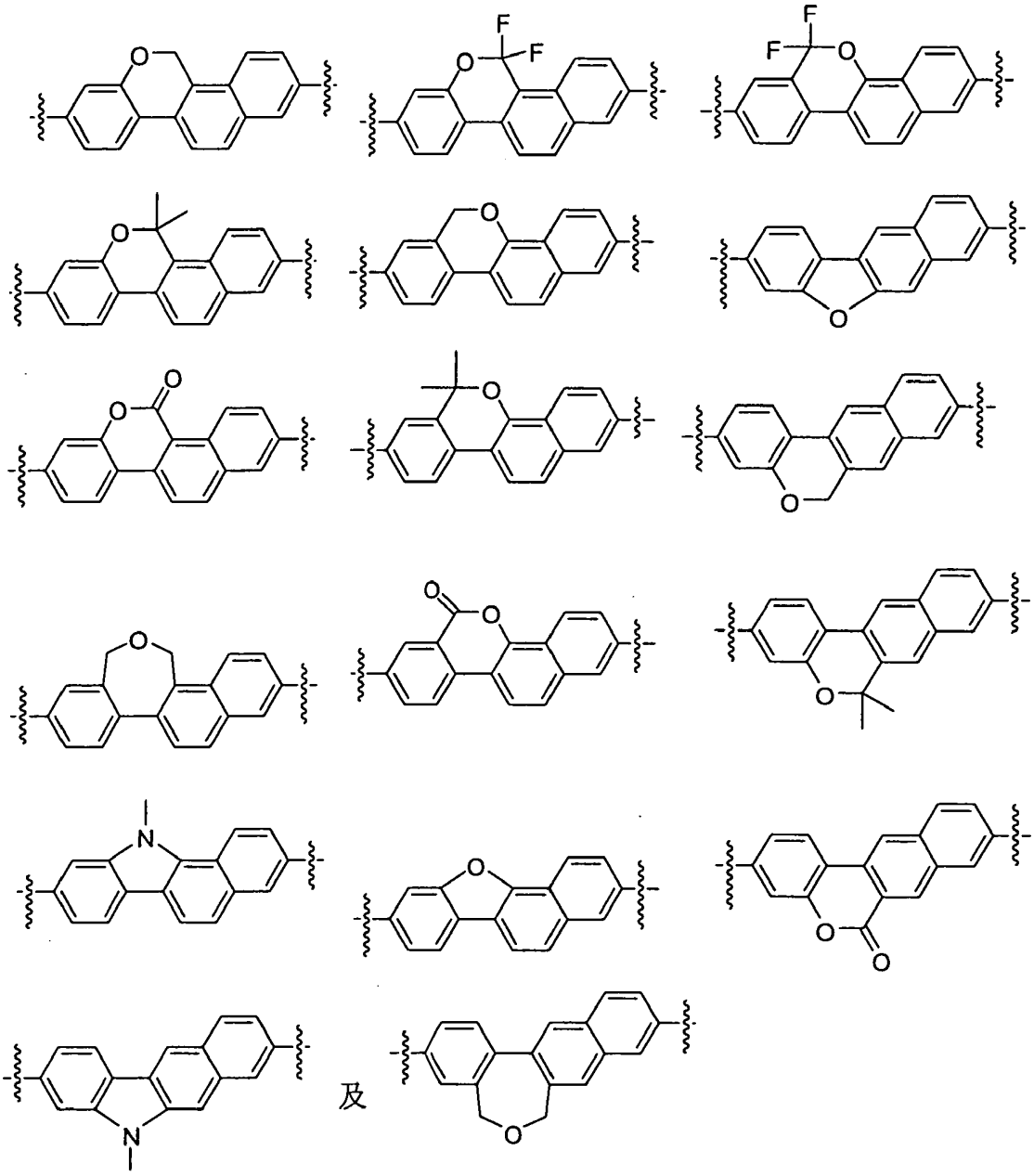


。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其具有通式E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其具有通式E-V-Z-P-M-A-L^n-P-Z-V-E。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W係選自：

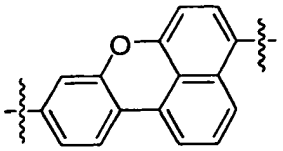
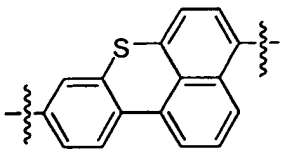
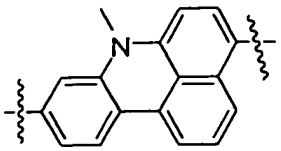
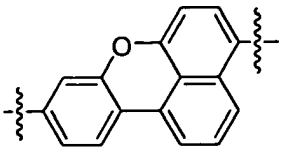


及

。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W示W^{17}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W係選自：




及

。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其具有通式J-M-W-M-J。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其具有通式E-V-Z-P-M-W-M- P-Z-V-E。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其具有通式E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其具有通式E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其具有通式E-V-Z-P-M-A-L^n-P-Z-V-E。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中 -M-W-M-係選自 M^0-W-M^0、M^0-W-M^9、M^9-W-M^0、及 M^9-W-M^9。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中 -M-W-M-係選自 M^{10}-W-M^0、M^0-W-M^{10}、M^{10}-W-M^9、M^9-W-M^{10}、及 M^{10}-W-M^{10}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中 -M-A-A-M-係選自 M^0-A-A-M^0、M^0-A-A-M^9、M^9-A-A-M^0、及 M^9-A-A-M^9。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中 -M-A-A-M- 係選自 M^{10}-A-A-M^{0}、M^{0}-A-A-M^{10}、M^{10}-A-A-M^{9}、M^{9}-A-A-M^{10}、及 M^{10}-A-A-M^{10}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中各E示 E^{0}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中各E示 -NHC(=O)O烷基。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中各E示甲氧羰基胺基。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中各V示 V^{0}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中各V示烷基。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中各V示異丙基。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中各V示 V^{2}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中各V示鹵烷基。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中各Z示 Z^{0}。

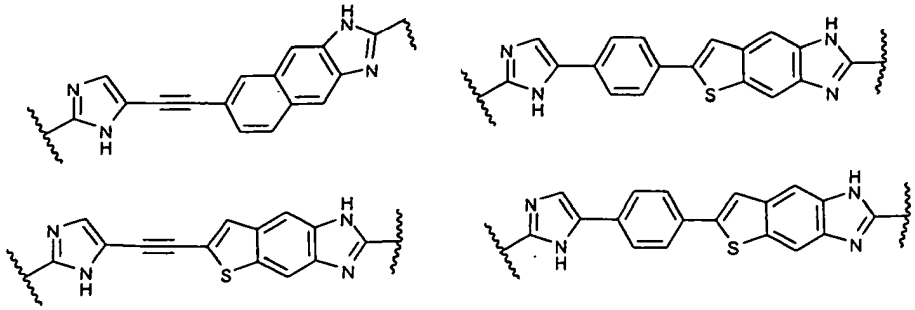
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中各Z示 -C(=O)-。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其

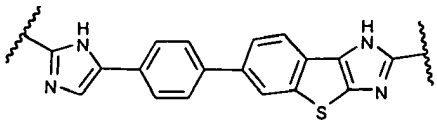
中各M獨立示5-員雜芳基環。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中各M示2,4-咪唑二基。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中-M-A-L-係選自：



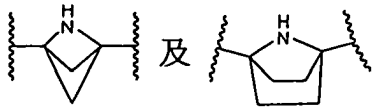
及



。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中M示M^6。

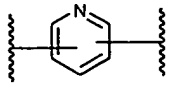
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中M係選自：



。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中M示M^7。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中M示：

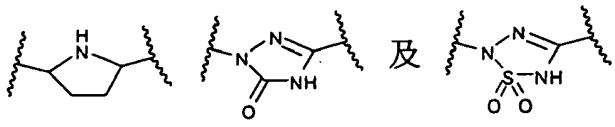


。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其

中M示M^8。

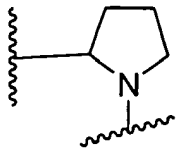
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中M示：



。

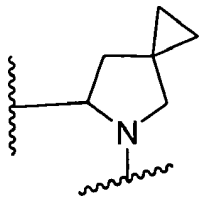
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示：



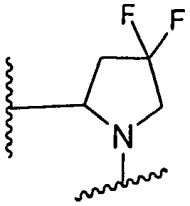
。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示：



。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示：



。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^1。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^2。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^2；且pn示1。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^2；pn示1；且R^{P12}獨立選自：烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜環基環醯基、雜芳基磺醯基、$-C(=O)R^h$、$-C(=O)NR^hR^h$、$-C(=O)OR^h$、及鹵烷基。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^3；pn示1且ps示0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^5。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^5；pn示1；且Z示O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、或NR^f。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^5；pn示1；且Z示O、或S。

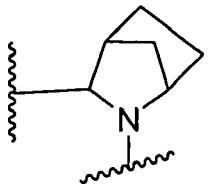
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^6。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^6；pn示1；且Z示O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、或NR^f。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^7，其中P^7示[2.2.1]或[2.2.2]環系統。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^7，其中P^7示[2.2.1]環系統。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示：

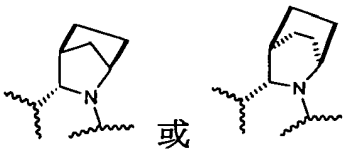


，任意經一或多個獨立選自R^{P6}及R^{P11}的基團所取代。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示：

，任意經一或多個獨立選自R^{P6}及R^{P11}的基團所取代。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示：



或

，任意經一或多個獨立選自R^{P6}及R^{P11}的基團所取代。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^{8}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^{8}；且pn示1。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^{8}；pn示1；且ps示2。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^{10}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^{10}；pn示1；且X示O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、CHR^{P10}、或$CH(R^{P10})_2$。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^{10}；pn示1；po示1；且X示O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、CHR^{P10}、或$CH(R^{P10})_2$。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^{10}；pn示1；po示1；ps示0；且X示O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、CHR^{P10}、或$CH(R^{P10})_2$。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^{11}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^{11}；pn示1；po示1；ps示0；且X示O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、CHR^{P10}、或$CH(R^{P10})_2$。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^{12}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^{12}；pm示1；且pp示1。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^{13}。

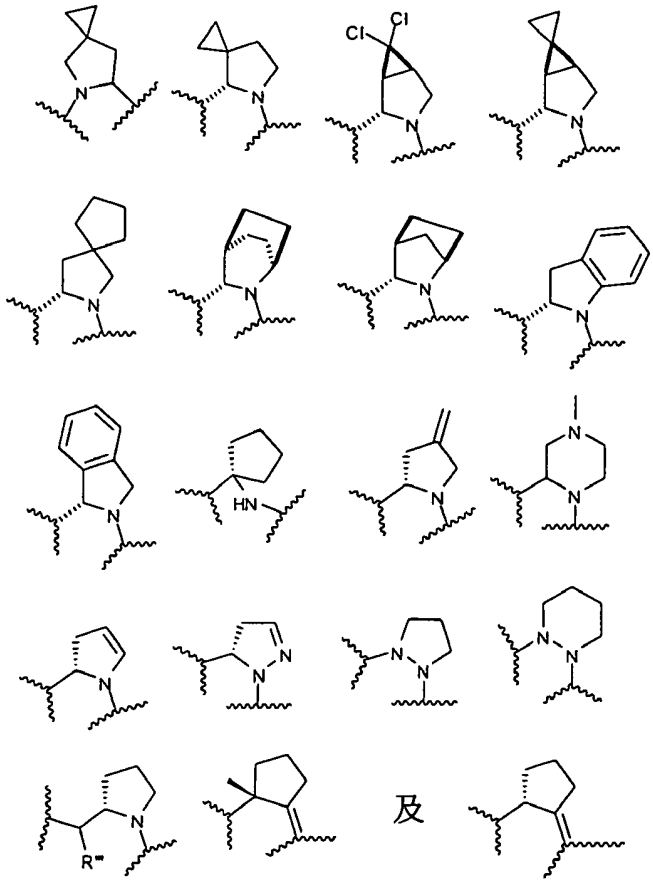
於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^{13}；pm示1；pn示0；ps示0；pp示1；pq示0；且X示O、S、或$S(=O)_2$。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其

中P示P^{14}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P示P^{14}；pm示0；且pq示0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中P係選自：



。

於另一特定體系中，本發明提供一種具有下列通式的式(I)化合物：

T-P-Y-P-T；T-P-Y-J；J-Y-J；T-P-Y- P-Z- R9；R9-Z-P-Y-P-Z- R9；J-Y- P-Z- R9；T-P-Y-P-Z-V-E；E-V-Z-P-Y-P-Z-V-E；J-Y-P-Z-V-E；T-P-L-L-P-T；T-P-L-L-J；J-L-L-J；T-P-L-L- P-Z- R9；R9-Z-P-L-L- P-Z- R9；J-L-L- P-Z- R9；T-P-L-L-P-Z-V-E；E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E；J-L-L-P-Z-V-

E ; T-P-M-A-L-P-T ; T-P-M-A -L-J ; J-M-A -L-J ; T-P-M-A-L- P-Z- R9 ; R9-Z-P-M-A-L- P-Z- R9 ; J-M-A-L-P-Z-R9 ; L-P-M-A-L-P-Z-V-E ; E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E ; J-M-A-L-P-Z-V-E ; T-B-A-L-P-T ; T-B-A-L-J ; T-B-A-L-P-Z- R9 ; R9-Z-B-A-L- P-Z- R9 ; T-B-A-L-P-Z-V-E ; E-V-Z-B-A-L-P-Z-V-E ; T-P-M-A-A-M-P-T ; T-P-M-A-A-M-J ; J-M-A-A-M –J ; T-P-M-A-A-M -P-Z- R9 ; R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-R9 ; J-M-A-A-M -P-Z-R9 ; T-P-M-A-A-M-P-Z-V-E ; E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E ; J-M-A-A-M-P-Z-V-E ; T-B-A-A-M-P-T ; T-B-A-A-M-J ; T-B-A-A-M-P-Z- R9 ; R9-Z-B-A-A-M-P-Z- R9 ; T-B-A-A-M-P-Z-V-E ; E-V-Z-B-A-A-M-P-Z-V-E ; T-P-M-A-A-B-T ; T-P-M-A-A-B-Z- R9 ; R9-Z-P-M-A- A-B-Z-R9 ; J-M-A- A-B-Z-R9 ; T-P-M-A-A-B-Z-V-E ; E-V-Z-P-M-A- A-B-Z-V-E ; J-M-A-A-B-Z-V-E ; T-B-A-A-B-T ; T-B-A-A-B-Z-R9 ; R9-Z-B-A-A-B-Z- R9 ; T-B-A-A-B-Z-V-E ; E-V-Z-B-A-A-B-Z-V-E ; T-P-M-W-M-P-T ; T-P-M-W-M –J ; J-M-W-M-J ; T-P-M-W-M -P-Z- R9 ; R9-Z-P-M-W-M-P-Z-R9 ; J-M-W-M -P-Z-R9 ; T-P-M-W-M-P-Z-V-E ; E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E ; J-M-W-M-P-Z-V-E ; T-B-W-M-P-T ; T-B-W-M –J ; T-B-W-M-P-Z- R9 ; R9-Z-B-W-M-P-Z- R9 ; T-B-W-M-P-Z-V-E ; E-V-Z-B-W-M-P-Z-V-E ; T-P-M-W-B-T ; T-P-M-W-B-Z- R9 ; R9-Z-P-M-W-B-Z-R9 ; J-M-W-B-Z-R9 ; T-P-M-W-B-Z-V-E ; E-V-Z-P-M-W-B-Z-V-E J-M-W-B-Z-V-E ; T-B-W-B-T ; T-B-W-B-Z-R9 ; R9-Z-B-

W-B-Z-R9；T-B-W-B-Z-V-E；E-V-Z-B-W-B-Z-V-E；T-P-M-M-P-T；T-P-M-M -J；J-M-M-J；T-P-M-M -P-Z- R9；R9-Z-P-M-M-P-Z-R9；J-M-M -P-Z-R9；T-P-M-M-P-Z-V-E；E-V-Z-P-M-M-P-Z-V-E；J-M-M-P-Z-V-E；T-B-M-P-T；T-B-M -J；T-B-M-P-Z- R9；R9-Z-B-M-P-Z- R9；T-B-M-P-Z-V-E；E-V-Z-B-M-P-Z-V-E；T-P-M-B-T；T-P-M-B-Z-R9；R9-Z-P-M-B-Z-R9；J-M-B-Z-R9；T-P-M-B-Z-V-E；E-V-Z-P-M-B-Z-V-E；J-M-B-Z-V-E；T-B-B-T；T-B-B-Z-R9；R9-Z-B-B-Z-R9；以及T-B-B-Z-V-E; E-V-Z-B-B-Z-V-E；或其藥學上可接受的鹽類。

於另一特定體系中，本發明提供一種具有下列通式的式(I)化合物：

T-P-Y-P-T；T-P-Y-J；J-Y-J；T-P-Y-P-Z-R9；R9-Z-P-Y-P-Z-R9；J-Y-P-Z-R9；T-P-Y-P-Z-V-E；E-V-Z-P-Y-P-Z-V-E；J-Y-P-Z-V-E；T-P-L-L-P-T；T-P-L-L-J；J-L-L-J；T-P-L-L- P-Z-R9；R9-Z-P-L-L-P-Z-R9；J-L-L-P-Z-R9；T-P-L-L-P-Z-V-E；E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E；J-L-L-P-Z-V-E；T-P-M-A-L-P-T；T-P-M-A-L-J；J-M-A-L-J；T-P-M-A-L-P-Z-R9；R9-Z-P-M-A-L-P-Z- R9；J-M-A-L-P-Z-R9；T-P-M-A-L-P-Z-V-E；E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E；J-M-A-L-P-Z-V-E；T-P-M-A-A-M-P-T；T-P-M-A-A-M-J；J-M-A-A-M-J；T-P-M-A-A-M-P-Z-R9；R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-R9；J-M-A-A-M-P-Z-R9；T-P-M-A-A-M-P-Z-V-E；E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E；J-M-A-A-M-P-Z-V-E；T-P-M-W-M-P-T；T-P-M-

W-M-J ; J-M-W-M-J ; T-P-M-W-M-P-Z-R9 ; R9-Z-P-M-W-M-P-Z-R9 ; J-M-W-M-P-Z-R9 ; T-P-M-W-M-P-Z-V-E ; E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E ; J-M-W-M-P-Z-V-E ; T-P-M-M-P-T ; T-P-M-M-J ; J-M-M-J ; T-P-M-M-P-Z-R9 ; R9-Z-P-M-M-P-Z-R9 ; J-M-M-P-Z-R9 ; T-P-M-M-P-Z-V-E ; E-V-Z-P-M-M-P-Z-V-E ; J-M-M-P-Z-V-E ;

或其藥學上可接受的鹽類。

於另一特定體系中，本發明提供一種具有選自下列之通式的式(I)化合物：

T^p-P^u-Y^y-P^u-T^p ; T^p-P^u-Y^y-J^m; J^m-Y^y-J^m ; T^p-P^u-Y^y-P^u-Z^v-$R9^q$; $R9^q$-Z^v-P^u-Y^y-P^u-Z^v-$R9^q$; J^m-Y^y-P^u-Z^v-$R9^q$; T^p-P^u-Y^y-P^u-Z^v-V^w-E^x ; E^x-V^w-Z^v-P^u-Y^y-P^u-Z^v-V^w-E^x ; J^m-Y^y-P^u-Z^v-V^w-E^x ; T^p-P^u-L^n-L^n-P^u-T^p ; T^p-P^u-L^n-L^n-J^m ; J^m-L^n-L^n-J^m ; T^p-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-$R9^q$; $R9^q$-Z^v-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-$R9^q$; J^m-L^n-L^n-P^u-Z^v-$R9^q$; T^p-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x ; E^x-V^w-Z^v-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x ; J^m-L^n-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x ; T^p-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-T^p ; T^p-P^u-M^t-A^s-L^n-J^m ; J^m-M^t-A^s-L^n-J^m ; T^p-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-$R9^q$; $R9^q$-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-$R9^q$; J^m-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-$R9^q$; T^p-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x ; E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x ; J^m-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x ; T^p-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-T^p ; T^p-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-J^m ; J^m-M^t-A^s-A^s-M^t-J^m ; T-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$; $R9^q$-Z^v-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$; J^m-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$; T^p-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x ; E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-

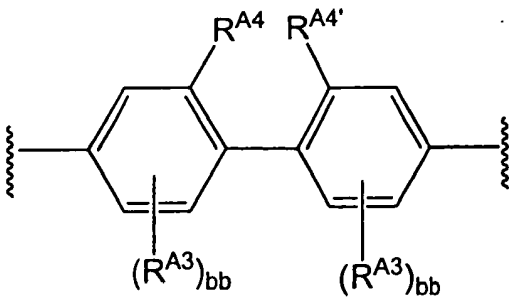
Z^v-V^w-E^x；J^m-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x；T^p-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-T^p；T^p-P^u-M^t-W^r-M^t-J^m；J^m-M^t-W^r-M^t-J^m；T^p-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$；$R9^q$-Z^v-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$；J^m-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$；T^p-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x；E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x；J^m-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x；T^p-P^u-M^t-M^t-P^u-T^p；T^p-P^u-M^t-M^t-J^m；J^m-M^t-M^t-J^m；T^p-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$；$R9^q$-Z^v-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$；J^m-M^t-M^t-P^u-Z^v-$R9^q$；T^p-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x；E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x；J^m-M^t-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x；或其藥學上可接受的鹽類。

於另一特定體系中，s示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、13、14、15、16、17、18、19、20、或21。

於另一特定體系中，r示1、2、3、4、5、6、8、13、14、15、16、17、18、19、或20。

於另一特定體系中，本發明提供一種化合物，其乃式(I)化合物之前藥或藥學上可接受的鹽類。

於一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中W不爲下式所示的基團：



其中：

各R^{A3}獨立選自：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、

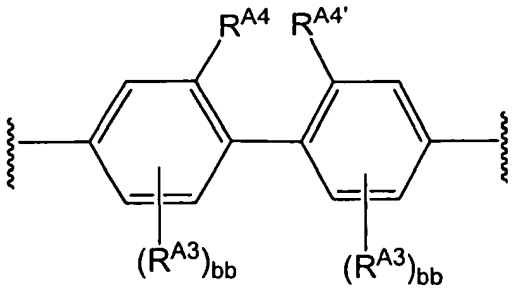
烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、-NR^aR^b、(NR^aR^b)烷基、以及(NR^aR^b)羰基；

R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各bb獨立示0、1、2、或3；且

R^{A4}及$R^{A4'}$連同彼等所連接的原子一起形成5-8員不飽和環，其任意含有一或二個獨立選自氮、氧、及硫的雜原子；其中該5-8員不飽和環係任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：R^{A3}、酮基及螺環。

於本發明之一特定體系中，當W示下式所示之基團時，m、n、p、q、s、t、u、v、w、x、及y的總和不爲0：



其中：

各R^{A3}獨立選自：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、-NR^aR^b、(NR^aR^b)烷基、以及(NR^aR^b)羰基；

R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各bb獨立示0、1、2、或3；且

R^{A4}及$R^{A4'}$連同彼等所連接的原子一起形成5-8員不飽和環，其任意含有一或二個獨立選自氮、氧、及硫的雜原子；其中該5-8員不飽和環係任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：R^{A3}、酮基及螺環。

於一體系中，當M包含咪唑環時，其係透過2-位置連接至P。

於一體系中，當M或L包含苯並咪唑時，其係透過2-位置連接至P。

式(Ia)化合物

於本發明之一體系中，式(I)化合物乃式(Ia)所示之化合物：

E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E (Ia)

其中：

W示一鍵結或$-W^{r}-$；

各M係選自$-M^{t}$；

各P係選自$-P^{u}$；

各Z係選自$-Z^{v}$；

各V係選自$-V^{w}$；

各E係選自$-E^{x}$；

各r示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20；

各t示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或11；

各u示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12

、13、或14；

各v示0、1、2、3、4、5、或6；

各w示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、或21；

各x示0或1；

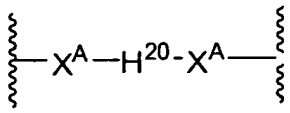
其中r、t、u、v、w、及x的總和不爲0；

各W^1獨立示-X^A-：

其中：

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^2獨立示：

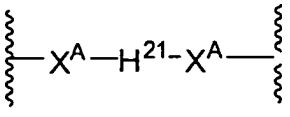


其中：

各H^{20}獨立示稠合芳族雙環之碳環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^3獨立示：



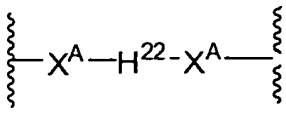
其中：

各H^{21}獨立示稠合雙環的碳環系統，其中一環係

芳族的，而另一環係部分或完全飽和的，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^4獨立示：

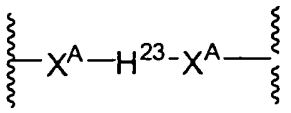


其中：

各H^{22}獨立示稠合芳族雙環的雜環，其在環系統中包含至少一個雜原子，該環系統任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^5獨立示：



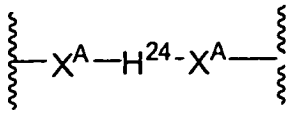
其中：

各H^{23}獨立示包含至少一個雜原子的稠合雙環系統，其中一環係芳族的，而另一環係部分或完全飽和的，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)

、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^6獨立示：

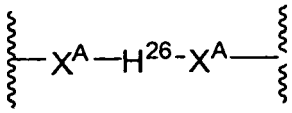


其中：

各H^{24}獨立示稠合不飽和、部分不飽和或飽和的三環碳環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^7獨立示：

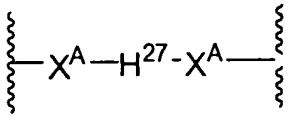


其中：

各H^{26}獨立示5-15個碳之不飽和、部分不飽和或飽和的雙環系統，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^8獨立示：

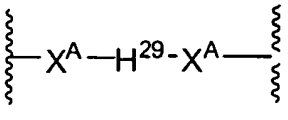


其中：

各H^{27}獨立示稠合不飽和、部分不飽和或飽和的三環雜環，其在環系統中包含至少一個雜原子，該環系統任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^9獨立示：



其中：

各H^{29}獨立示5-15個碳之不飽和、部分不飽和或飽和的雙環系統，其含有一或多個雜原子；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各W^{10}示$-H^{30}=C=H^{31}-$

其中$-H^{30}$及H^{31}各獨立示包含一或多個雜原子的飽和6-員雜環，該環任意經酮基所取代；

各W^{11}獨立示$-H^{32}=C=H^{33}-$

其中$-H^{32}$及H^{33}各自獨立示包含一或多個雜原子的飽和5-員雜環，該環任意經酮基所取代；

各W^{12}獨立示反芳族單環的或稠合的碳環系統，該碳環系統任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各W^{13}獨立示苯基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各W^{14}獨立示5或6員雜芳基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各W^{15}獨立示稠合的不飽和、部分不飽和或飽和的四環碳環，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各W^{16}獨立示稠合之不飽和、部分不飽和或飽和的四環碳環，其在環系統中包含至少一個雜原子，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各W^{17}獨立示稠合不飽和、部分不飽和或飽和的五環碳環系統，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各W^{18}獨立示稠合不飽和、部分不飽和或飽和的五環雜環，其在環系統中包含至少一個雜原子，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各W^{19}獨立示稠合不飽和、部分不飽和或飽和的六環碳環系統，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

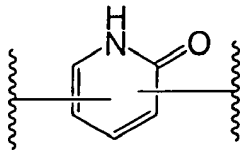
各W^{20}獨立示稠合不飽和、部分不飽和或飽和的六環雜環，其在環系統中包含至少一個雜原子，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各M^0獨立示5員雜芳基基團，其任意經下列一或多者所取代：烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、鹵烷基、(NR^aR^b)羰基以及三烷基矽烷基烷氧基烷基；

各M^1獨立選自：$-C(=O)NH-$、$-C(=O)NH-C(R^M)_2-$、$-NHC(=O)-$、$-C(R^M)_2NHC(=O)-$、$-NHC(=O)NR^M-$、$-NHC(=O)O-$；其中各R^M獨立選自H及烷基；

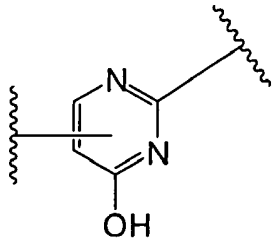
各M^2獨立示6員雜芳族環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各M^3獨立示：



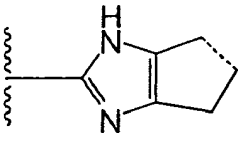
；

各M^4獨立示：



；

各M^5獨立示：



其中以---標示的鍵係稠合至P所定義的環；

各M^6獨立示包含5-15個原子的雙環橋聯環系統，其中至少一個原子係雜原子；

各M^7獨立示吡啶-二基；

各M^8獨立示部分飽和或飽和的5員環，其包含一或多個雜

原子且任意經一或二個酮基所取代；

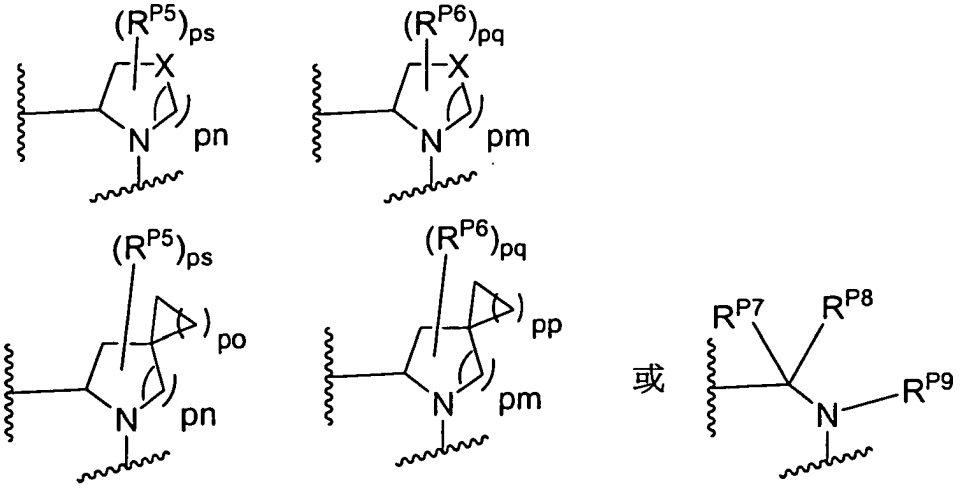
各M^9獨立示稠合雙環飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個R^{P11}所取代；

各M^{10}獨立示5員雜芳基基團；

各M^{11}獨立示稠合三環飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經下列一或多者所取代：酮基、鹵基、$-R^{M7}$、$-OR^{M7}$、$-SR^{M7}$、$-N(R^{M7})_2$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$、$-C(=O)R^{M7}$、$-OC(=O)R^{M7}$、$-C(O)OR^{M7}$、$-C(=O)NR^{M7}$、$-S(=O)R^{M7}$、$-S(=O)_2OR^{M7}$、$-S(=O)_2R^{M7}$、$-OS(=O)_2OR^{M7}$、或$-S(=O)_2NR^{M7}$；

各R^{M7}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

各P^0獨立示：



其中：

X係選自：O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自：CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、

鹵烷基、羥基、及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；R^{Pa}及R^{Pb}各自獨立示H、烷基、芳基、或芳烷基；或R^{Pa}及R^{Pb}連同彼等所連接的原子一起形成雜環；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

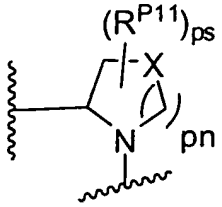
pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

R^{P7}及R^{P8}各自獨立選自：氫、烯基、烷氧基烷基、烷基、鹵烷基、以及($NR^{Pa}R^{Pb}$)烷基；或是R^{P7}及R^{P8}連同彼等所連接的碳原子一起形成5或6員飽和環，其任意含有一或二個選自NR^{Pz}、O、及S的雜原子；其中R^{Pz}選自：氫及烷基；

R^{P9}選自氫及烷基；

各P^1獨立示：



其中：

X係選自：O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、及

$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn示0時，X係選自：CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

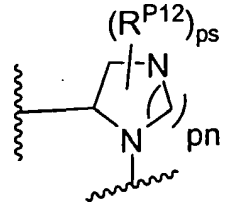
至少有一R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基環醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、$-NR^{hh}R^h$、$(NR^{hh}R^h)$烷基、$(NR^{hh}R^h)$羰基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當二個R^h基團出現時，彼等可與彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、(NR^hR^h)磺醯基、雜芳基磺醯基、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；且剩餘的R^{P11}係獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、

鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當二個R^h基團出現時，彼等可與彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

ps示1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^2獨立示：



其中：

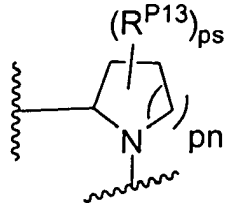
各R^{P12}獨立選自：R^{P5}、R^{P11}、-C(=O)OR^h、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷

氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當二個R^h基團出現時，彼等可與彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

ps示1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^3獨立示下式所示之環：



其中：

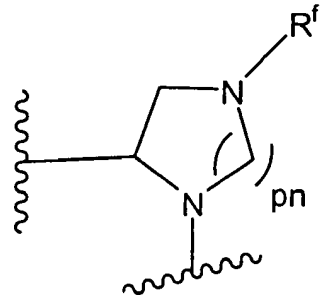
該環經一或多個酮基基團所取代；

各R^{P13}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當二個R^h基團出現時，彼等可與彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

ps示0、1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^4獨立示下式所示之環：



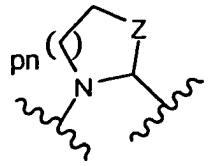
其中：

該環任意經一或多個獨立選自下列的R^{P14}基團所取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；且當連接至相同碳上的二個R^{P14}基團與彼等所連接的碳合在一起時，可形成3-6員碳環或雜環；

pn示0、1、或2；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氟烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氟烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；或當二個R^h基團出現時，彼等可與彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^5獨立示下式所示之環：



其中：

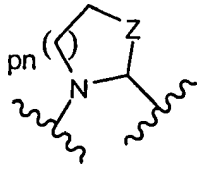
該環任意經一或多個獨立選自下列的R^{P15}基團所取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；且當連接至相同碳上的二個R^{P15}基團與彼等所連接的碳合在一起時，可形成3-6員碳環或雜環；

pn示0、1、或2；

Z示O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、或NR^f；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；或當二個R^h基團出現時，彼等可與彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^6獨立示下式所示之環：



其中：

該環經一或多個酮基所取代且任意經一或多個獨立選自下列的R^{P16}基團所取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

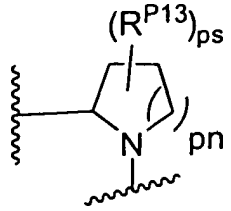
Z示O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、或NR^f；

pn示0、1、或2；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；或當二個R^h基團出現時，彼等可與彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^7示橋聯的5-15員雙環的雜環，其透過一個N-鍵結以及透過一個C-鍵結連接至式I化合物之其餘部份；其中該環任意經一或多個獨立選自R^{P6}及R^{P11}的基團所取代；

各P^8獨立示下式所示之環：

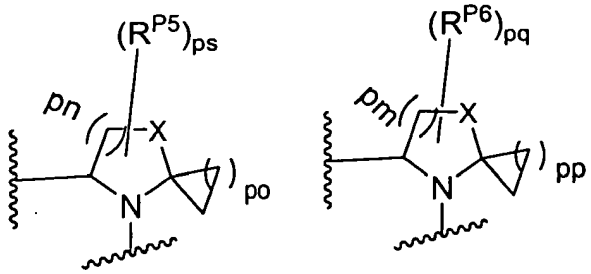


其中：

ps示2、3、4、5、或6；

各R^{P13}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；其中在至少一個情況下，連接至相同碳之二個R^{P13}基團與彼等所連接的碳合在一起且形成4-6員雜環；

各P^{10}獨立示：



其中：

X選自O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

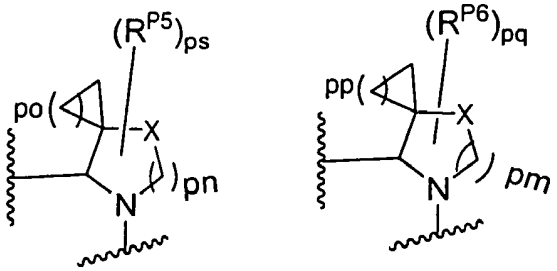
各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

各P^{11}獨立示：



其中：

X選自O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

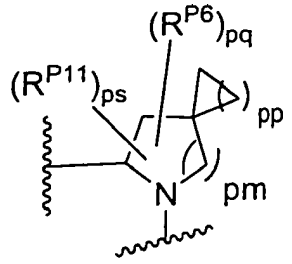
各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

各P^{12}獨立示：



其中：

各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq獨立示0、1、2、3、或4；

pm獨立示0、1、或2；

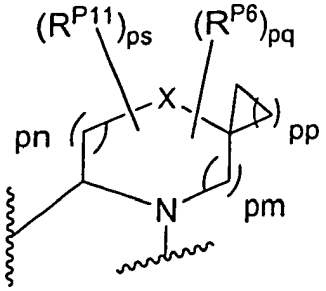
pp獨立示1、2、或3；

ps獨立示1、2、3、或4；

R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、$-NR^{hh}R^h$、$(NR^{hh}R^h)$烷基、$(NR^{hh}R^h)$羰基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧

基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、(NR^hR^h)磺醯基、雜芳基磺醯基、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；且剩餘的R^{P11}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷氧基、氰烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^{13}獨立示：



其中：

X係選自O、S、S(O)、SO_2、或NR^h；

各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2，但是pn及pm的總和大於0；

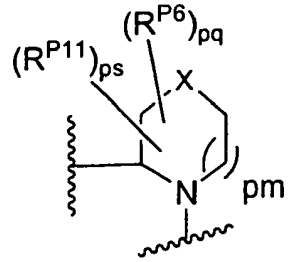
pp獨立示1、2、或3；

ps示1、2、3、或4；

各R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、$-NR^{hh}R^h$、$(NR^{hh}R^h)$烷基、$(NR^{hh}R^h)$羰基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基

、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、(NR^hR^h)磺醯基、雜芳基磺醯基、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$-C(=O)NR^hR^h$、R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷氧基、芳氧基烷氧基、雜芳氧基烷氧基、雜環基氧基烷氧基、(NR^hR^h)烷氧基、氰烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^{14}獨立示：



其中：

該環經一或多個酮基基團所取代；

X示NR^f；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氟烷基、鹵基烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氟烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；或是當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq獨立示0、1、2、3、或4；

pm獨立示0、1、或2；

ps示1、2、3、或4；

各R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立

示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、或磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

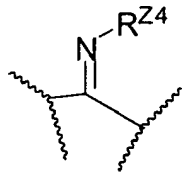
各-Z^0-示-C(=O)-或-C(=S)-；

各-Z^1-獨立示一鍵、或-$C(R^{Z1})_2$-；其中各R^{Z1}獨立示H、烷基、鹵烷基、或鹵基；

各-Z^2-獨立示飽和或部分不飽和的(C_3-C_8)環烷基，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

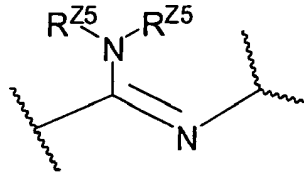
各-Z^3-獨立示飽和、部分不飽和、或芳族的4-8員雜環或雜芳基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的團所取代；

各-Z^4-獨立示：



其中各R^{Z4}獨立示H、烷基、氰基、芳基、或雜芳基；

各-Z^5-獨立示：



其中各R^{Z5}獨立示H、烷基、氰基、芳基、或雜芳基；或是二個R^{Z5}連同彼等所連接的氮一起形成4-8員雜環，其任意經一或多個酮基所取代且經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的

基團所取代；

各 -Z^6- 獨立示 -C(R^{Z1})- 且以雙鍵鍵結至 P；其中 R^{Z1} 獨立示 H、烷基、鹵烷基、或鹵基；

各 E^0 獨立示 -$NR^{Ec}R^{Ed}$，其中

R^{Ec} 及 R^{Ed} 各自獨立選自：氫、烯氧羰基、烷氧基烷羰基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧羰基、羥基烷羰基、(NR^eR^f)烷基、(NR^eR^f)烷羰基、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基、-C(NCN)OR'、以及 -C(NCN)NR^XR^Y，其中 R' 係選自烷基及未經取代的苯基，且其中該芳烷基、芳烷羰基、雜環基烷基、以及雜環基烷羰基的烷基部分進一步任意經一個 -NR^eR^f 基團所取代；且其中該芳基，該芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、以及芳基磺醯基的芳基部分，該雜環基，以及該雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、以及雜環基氧羰基的雜環基部分進一步任意經一、二、或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

各 E^1 獨立示 -OC(=O)$NR^{Ee}R^{Ef}$，其中各 R^{Ee} 及 R^{Ef} 各自獨立選自：氫、烯氧羰基、烷氧基烷羰基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基

、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧羰基、羥基烷羰基、(NR^eR^f)烷基、(NR^eR^f)烷羰基、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基、-C(NCN)OR'、以及-C(NCN)NR^XR^Y，其中R'係選自烷基及未經取代的苯基，且其中該芳烷基、芳烷羰基、雜環基烷基、以及雜環基烷羰基的烷基部分進一步任意經一個-NR^eR^f 基團所取代；且其中該芳基，該芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、以及芳基磺醯基的芳基部分，該雜環基，以及該雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、以及雜環基氧羰基的雜環基部分進一步任意經一、二、或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；或是其中R^{Ee}及R^{Ef}連同彼等所連接的氮原子一起形成雜環；

各V^0獨立示：H、烷基、芳烷基、烯基、CO、環烷基烷基、環烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷羰基烷基、烷氧羰基烷基、烷基甾基烷基、芳基烷氧基烷羰基烷基、羧烷基、雜環基烷基、雜環基羰基烷基、羥烷基、NRRCO烷基；

且其中在芳烷基中，該烷基可經最多三個芳基基團所取代，且該芳烷基的烷基部分進一步任意經一或二個選自下列的額外基團所取代：烷氧基、烷羰基氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基；且該芳基部分可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、

烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基基團、芳基烷氧基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、酮基、以及$-P(O)OR_2$，其中各R係獨立選自氫及烷基；且其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該第二個芳基基團、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該雜環基、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

且該雜環基可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二個雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、(NR^XR^Y)烷基、及酮基，其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該芳基、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該第二個雜環基基團、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

各V^1獨立示氰烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜

環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^2獨立示鹵烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^3獨立示烷基，其經一或多個酮基所取代，且其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、鹵基、芳基、烯基、及氰基；

各V^4獨立示鹵烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；其中R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^5獨立示烷基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^6獨立示芳基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^7獨立示雜環基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；

R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^8獨立示螺環烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^9獨立示螺環烷基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{10}獨立示稠合雙環的環烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{11}獨立示稠合雙環的環烷基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{12}獨立示橋聯雙環的環烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{13}獨立示橋聯雙環的環烷基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷

氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{14}獨立示芳氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{15}獨立示芳基烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{16}獨立示環烷基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{17}獨立示環烷基烷基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{18}獨立示雜環基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{19}獨立示雜環烷基氧基烷基，其任意經一或多個

獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{20}獨立示雜芳基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；且

各V^{21}獨立示雜芳基烷基烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

或其藥學上可接受的鹽類、或前藥。

於本發明之另一特定體系中，r示1、2、3、4、5、6、8、13、14、15、16、17、18、19、或20。

於本發明之另一特定體系中，W示W^2。

於本發明之另一特定體系中，W示W^4。

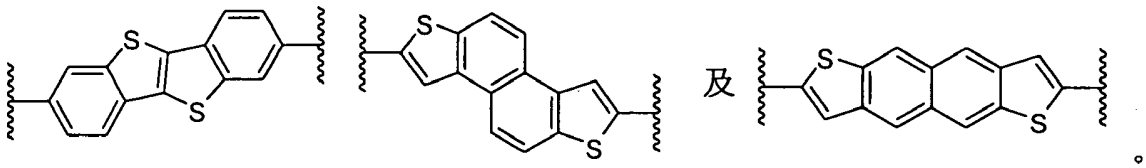
於本發明之另一特定體系中，W示W^8。

於本發明之另一特定體系中，W示W^6。

於本發明之另一特定體系中，W示W^{15}。

於本發明之另一特定體系中，W示W^{16}。

於本發明之另一特定體系中，W^{16}係選自：

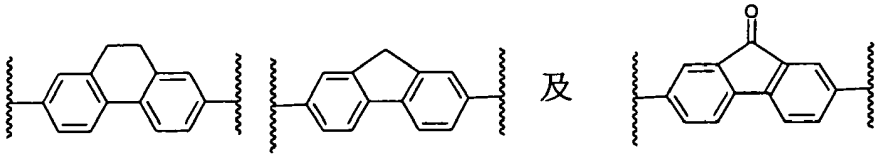


於本發明之另一特定體系中，W示W^{17}。

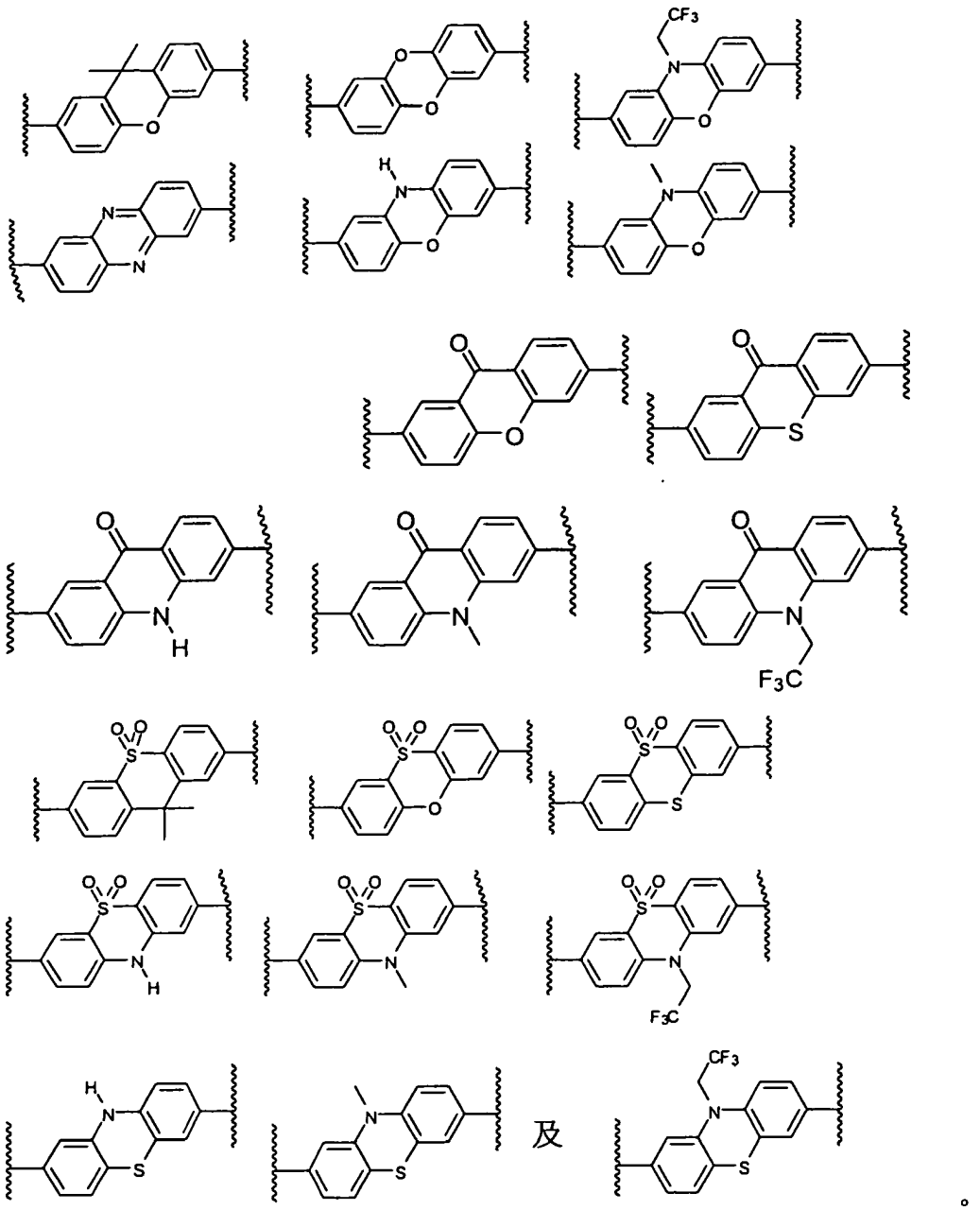
於本發明之另一特定體系中，W示W^{18}。

於本發明之另一特定體系中，W^6係選自：

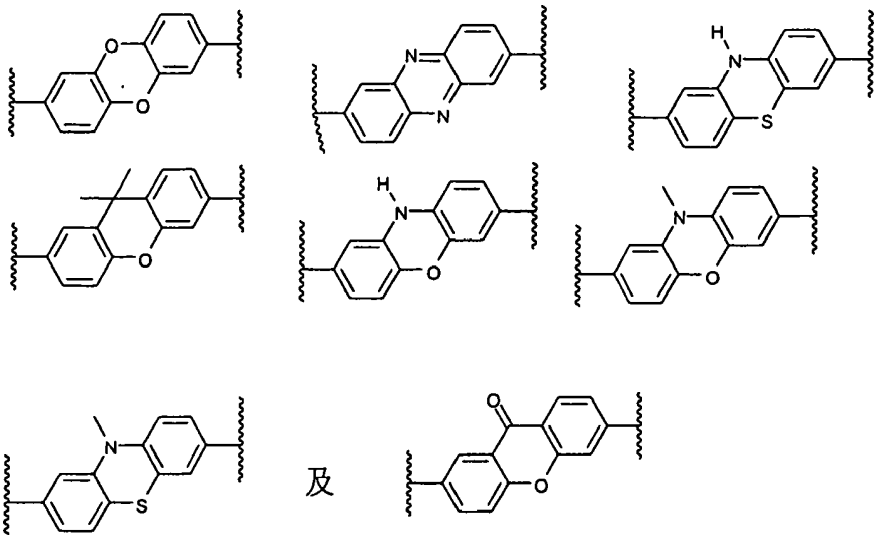
於本發明之另一特定體系中，W^6係選自：



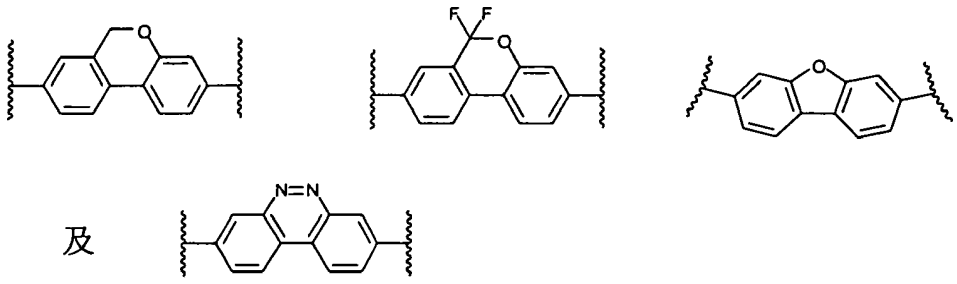
於本發明之另一特定體系中，W^8係選自：



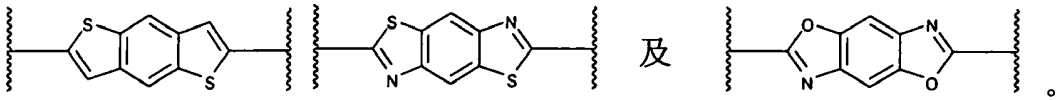
於本發明之另一特定體系中，W^8係選自：



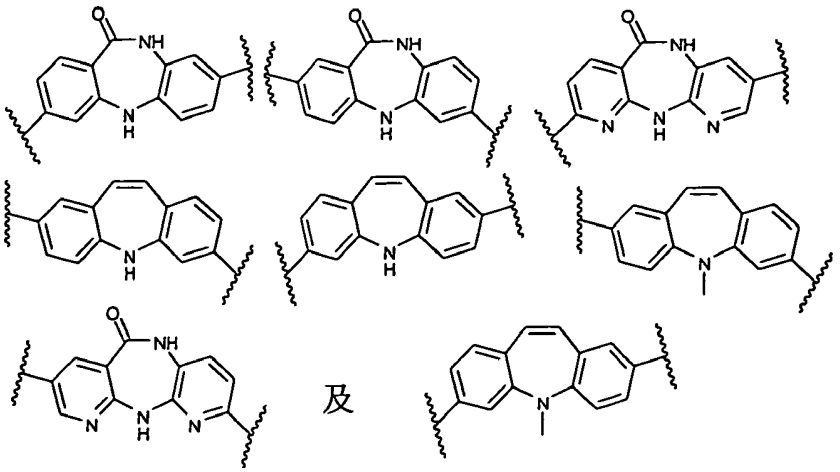
於本發明之另一特定體系中，W^8係選自：



於本發明之另一特定體系中，W^8係選自：



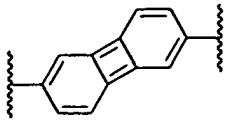
於本發明之另一特定體系中，W^8係選自：



於本發明之另一特定體系中，W示W^8，其係未經取代

的。

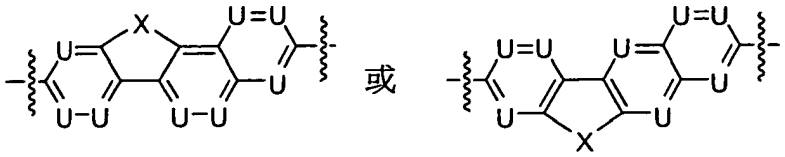
於本發明之另一特定體系中，W^{12}係：



。

於本發明之另一特定體系中，W示W^{15}或W^{16}。

於本發明之另一特定體系中，W示下式所示的環系統：



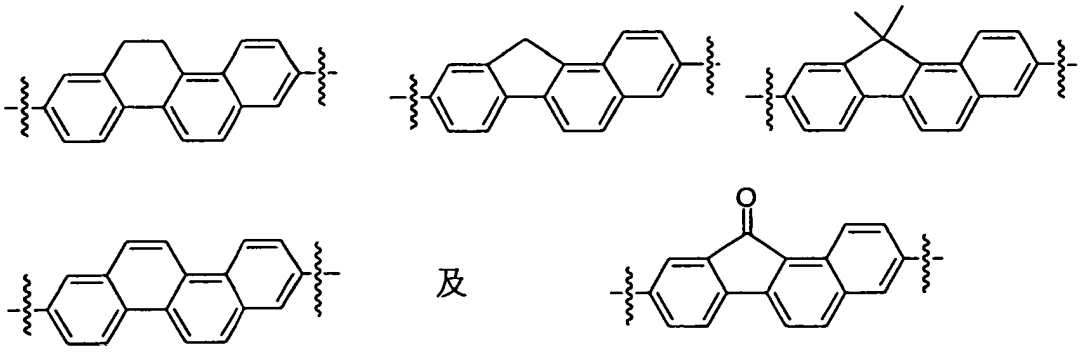
其中：

U示CH或N；且

X示$-CH_2-$、$-C(=O)-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、或$-CH=CH-$；

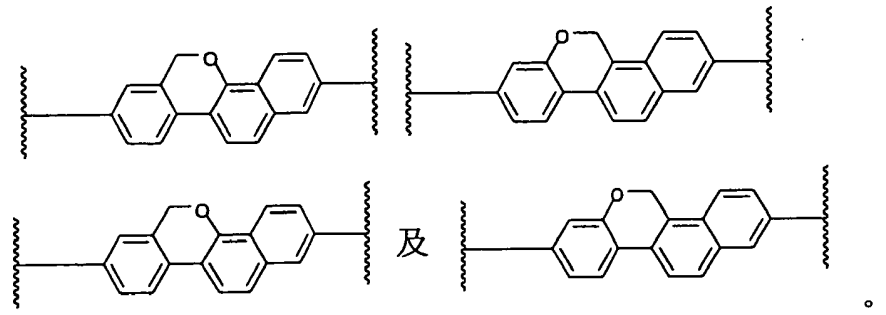
其中該環系統任意經一或多個R^{A1}或R^{A3}所取代。

於本發明之另一特定體系中，W係選自：

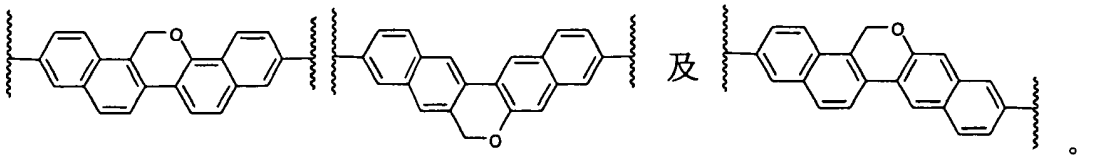


。

於本發明之另一特定體系中，W係選自：

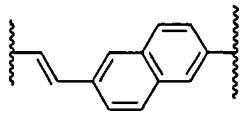


於本發明之另一特定體系中，W係選自：



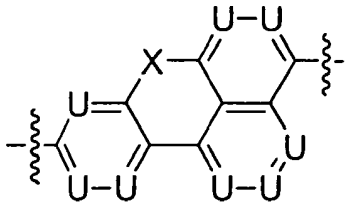
於本發明之另一特定體系中，W示W^2且在W^2中，有一X^A不存在且有一X^A示RC=CR，且各R獨立選自H或烷基。

於本發明之另一特定體系中，W^2具有下列結構：



於本發明之另一特定體系中，W示W^2且在W^2中，有一X^A不存在且有一X^A係選自：不存在、炔基、或RC=CR，且各R獨立選自H或烷基；且M係選自M^0或M^9。

於本發明之另一特定體系中，W示下式所示的環系統：



其中：

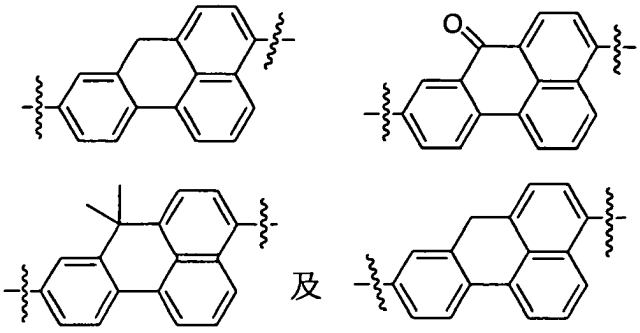
U示CH或N；且

X示$-CH_2-$、$-C(=O)-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、或-

CH=CH-；

其中該環系統任意經一或多個R^{A1}或R^{A3}所取代。

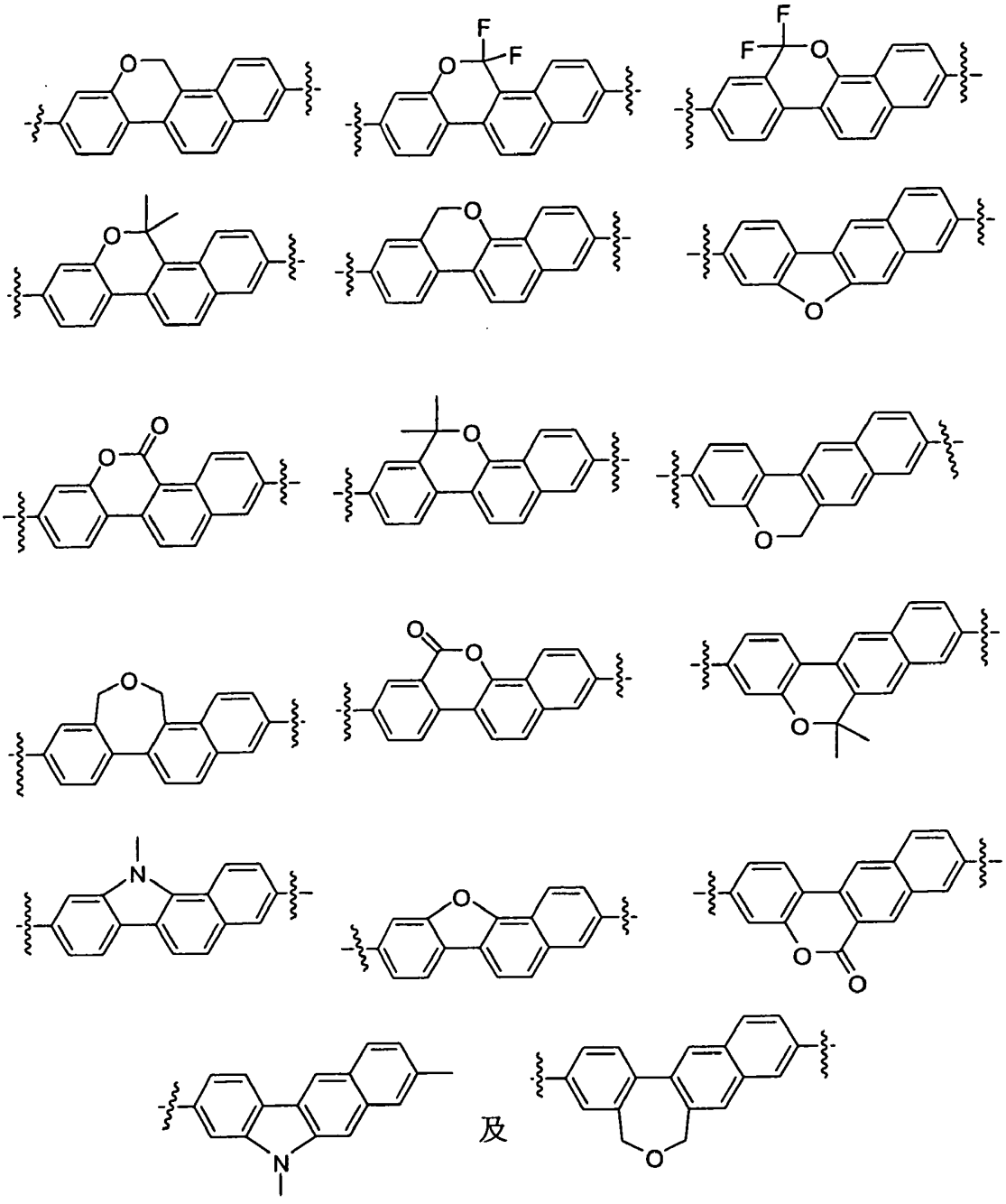
於本發明之另一特定體系中，W係選自：



及

。

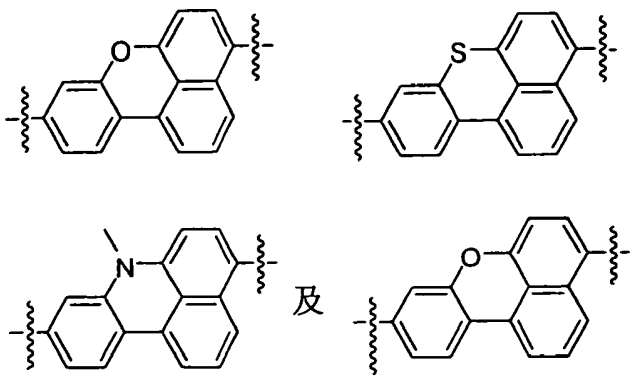
於本發明之另一特定體系中，W係選自：



及

。

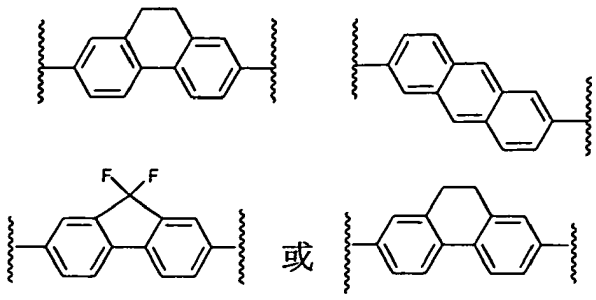
於本發明之另一特定體系中，W係選自：



及

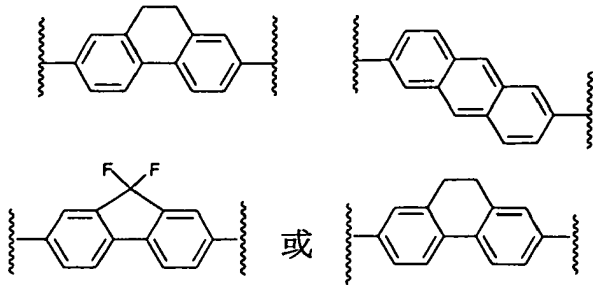
。

於本發明之另一特定體系中，W係



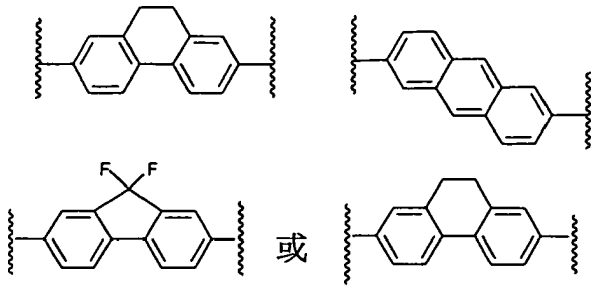
。

於本發明之另一特定體系中，W係



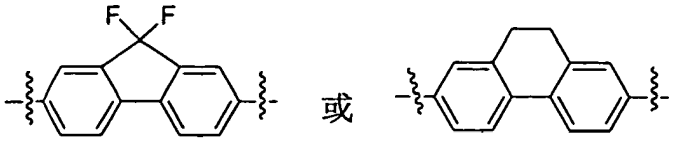
。

於本發明之另一特定體系中，W係



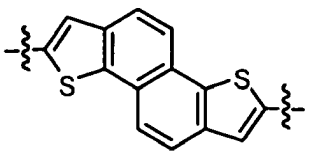
。

於本發明之另一特定體系中，W係



。

於本發明之另一特定體系中，W係



。

於本發明之另一特定體系中，W內的各 X^A 係不存在的

。

於本發明之另一特定體系中，t示0、9、10、或11。

於本發明之另一特定體系中，M^0示咪唑基且M^9示苯並咪唑基。

於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物包含M^9-W^2-M^9基團。

於本發明之另一特定體系中，M示M^0。

於本發明之另一特定體系中，M示咪唑基。

於本發明之另一特定體系中，M示M^9。

於本發明之另一特定體系中，各M示苯並咪唑基。

於本發明之另一特定體系中，有一M示M^0且有一M示M^9。

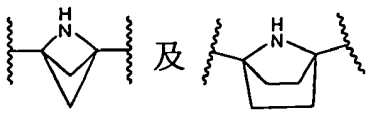
於本發明之另一特定體系中，有一M示咪唑基且有一M示苯並咪唑基。

於本發明之另一特定體系中，各M獨立示5員雜芳基環。

於本發明之另一特定體系中，各M示2,4-咪唑二基。

於本發明之另一特定體系中，M示M^6。

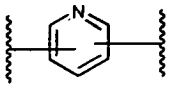
於本發明之另一特定體系中，M係選自：



。

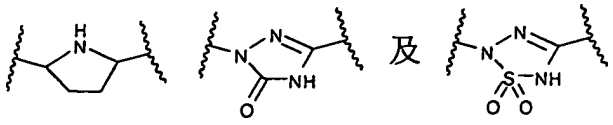
於本發明之另一特定體系中，M示M^7。

於本發明之另一特定體系中，M示：

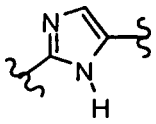
 。

於本發明之另一特定體系中，M示M^8。

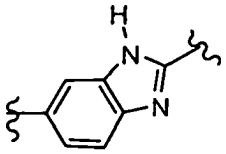
於本發明之另一特定體系中，M示：

 。

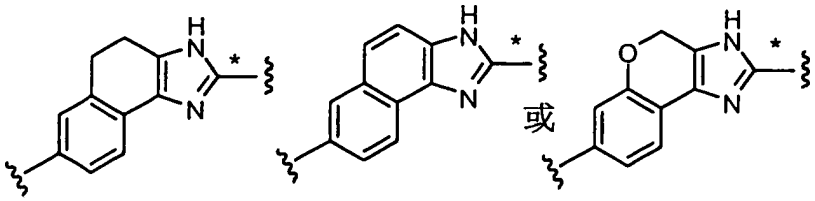
於本發明之另一特定體系中，M^0示：

 。

於本發明之另一特定體系中，M^9示：

 。

於本發明之另一特定體系中，M示M^{11}且爲：



其中*標出連接至P的位置。

於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia1)所示之化合物：E-V-Z-P-M^0-W^6-M^9-P-Z-V-E (Ia1)。

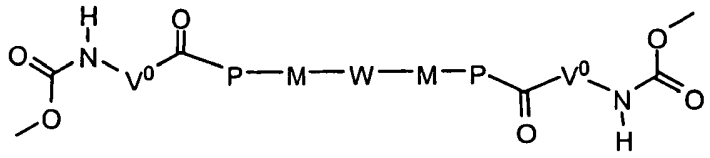
於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia2)所示之化合物：E^0-V^0-Z^0-P-M^0-W^6-M^9-P-Z^0-V^0-E^0 (Ia2)。

於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia3)所示之化合物：E-V-Z-P^0-M^0-W^6-M^9-P^7-Z-V-E (Ia3)。

於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia4)

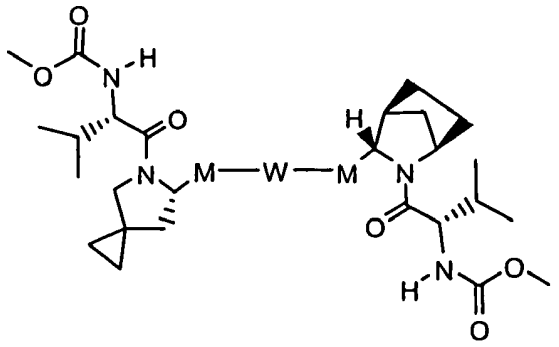
所示之化合物：E^0-V^0-Z^0-P^0-M^0-W^6-M^9-P^7-Z^0-V^0-E^0 (Ia4)。

於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia5)所示之化合物：



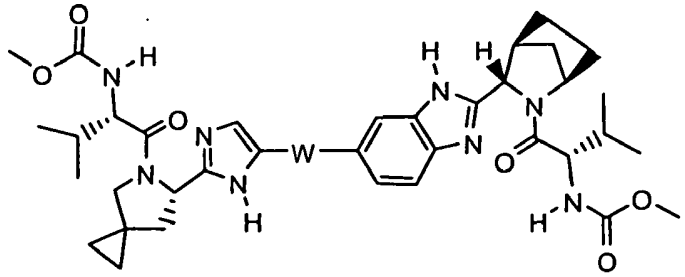
(Ia5)。

於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia6)所示之化合物：



(Ia6)。

於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia7)所示之化合物：



(Ia7)。

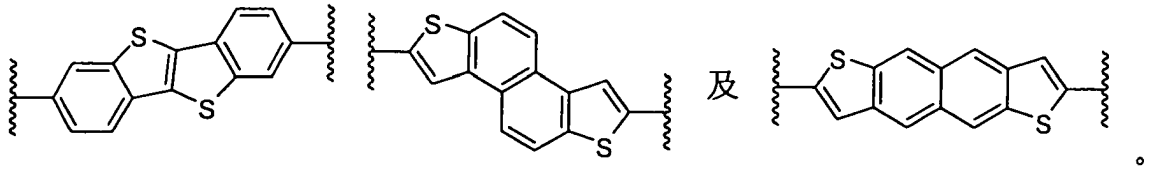
於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia5)、(Ia6)或(Ia7)所示化合物，其中W示W^2。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia5)、(Ia6)或(Ia7)所示化合物，其中W示W^6。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia5)、(Ia6)或(Ia7)所示化合物，其中W示W^8。

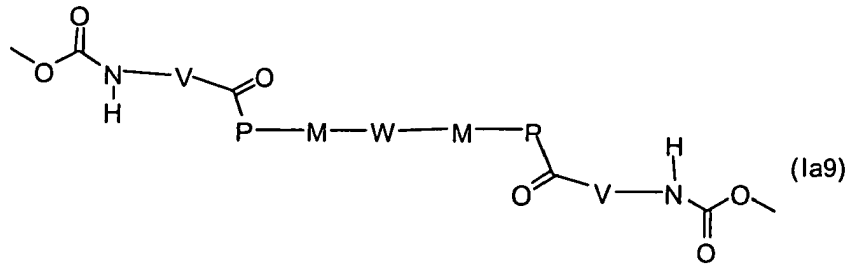
於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia5)、(Ia6)或(Ia7)所示化合物，其中W示W^{16}。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia5)、(Ia6)或(Ia7)所示化合物，其中W^{16}係選自：



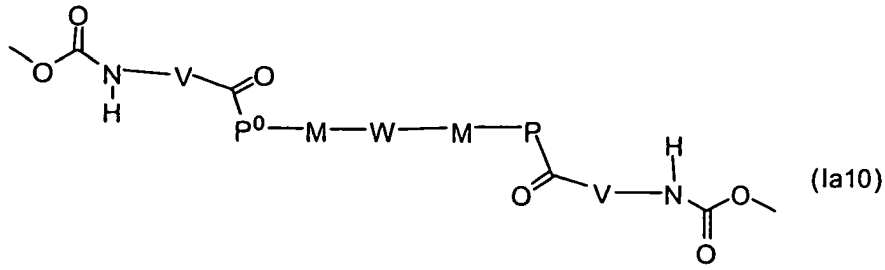
。

於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia9)所示化合物：



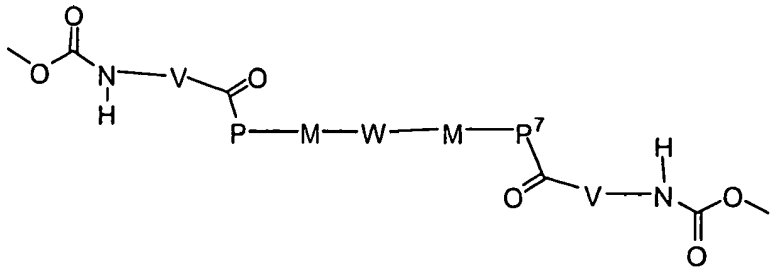
。

於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia10)所示化合物：



。

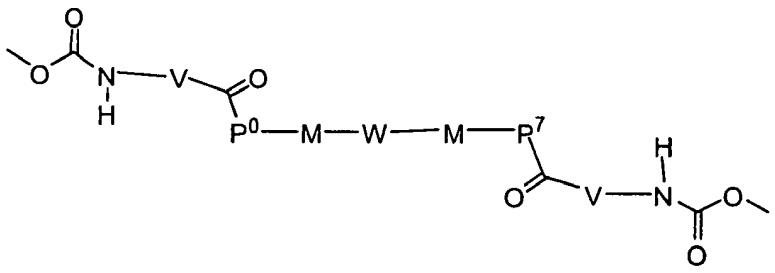
於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia11)所示化合物：



(Ia11)

。

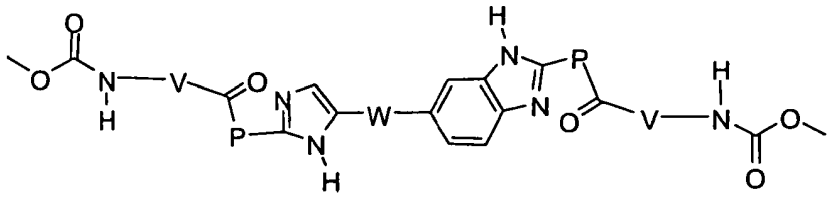
於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia12)所示化合物：



(Ia12)

。

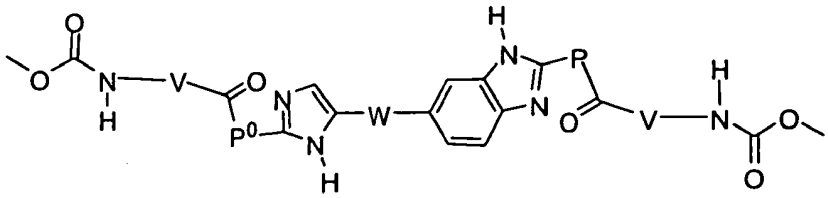
於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia13)所示化合物：



(Ia13)

。

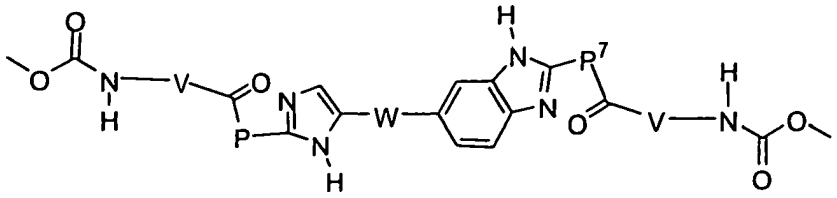
於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia14)所示化合物：



(Ia14)

。

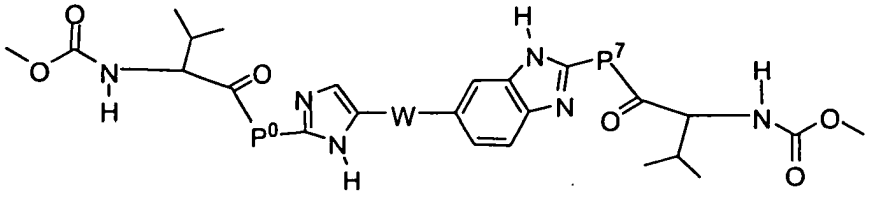
於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia15)所示化合物：



(Ia15)

。

於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia16)所示化合物：



(Ia16)

。

於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物：

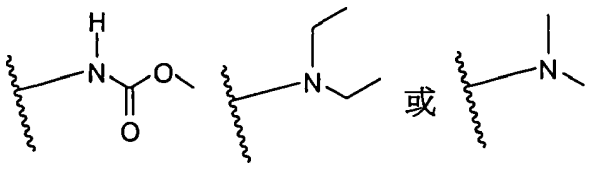
$$E^{x}\text{-}V^{w}\text{-}Z^{v}\text{-}P^{u}\text{-}M^{t}\text{-}W^{r}\text{-}M^{t1}\text{-}P^{u1}\text{-}Z^{v1}\text{-}V^{w1}\text{-}E^{x1} \qquad (Ia8)$$

其中：

r示2、4、6、8、或16；t示0或10；u示0、1、3、5、7、8、10、或11；v示0；w示0、1、2、3、4、或5；x示0；t1示9；u1示0、1、3、5、7、8、10、或11；v1示0；w1示0、1、2、3、4、或5；且x1示0。

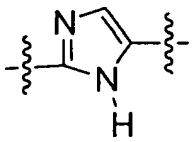
於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中：r示6；t示0或10；u示0、1、3、5、7、8、10、或11；v示0；w示0、1、2、3、4、或5；x示0；t1示9；u1示0、1、3、5、7、8、10、或11；v1示0；w1示0、1、2、3、4、或5；且x1示0。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中E^{0}示：



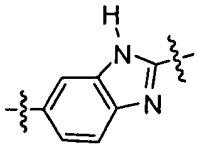
。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中M^0示：



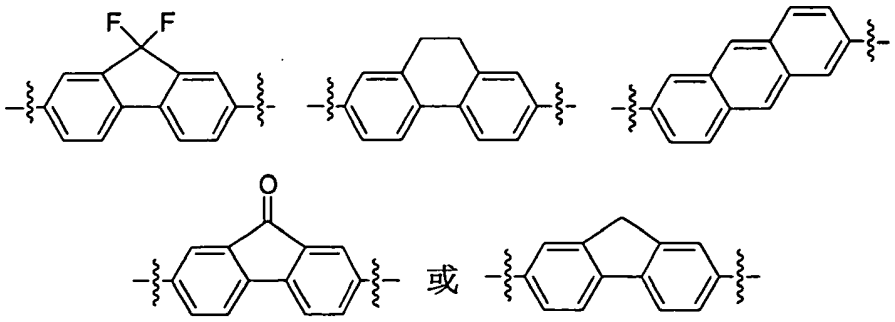
。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中M^9示：



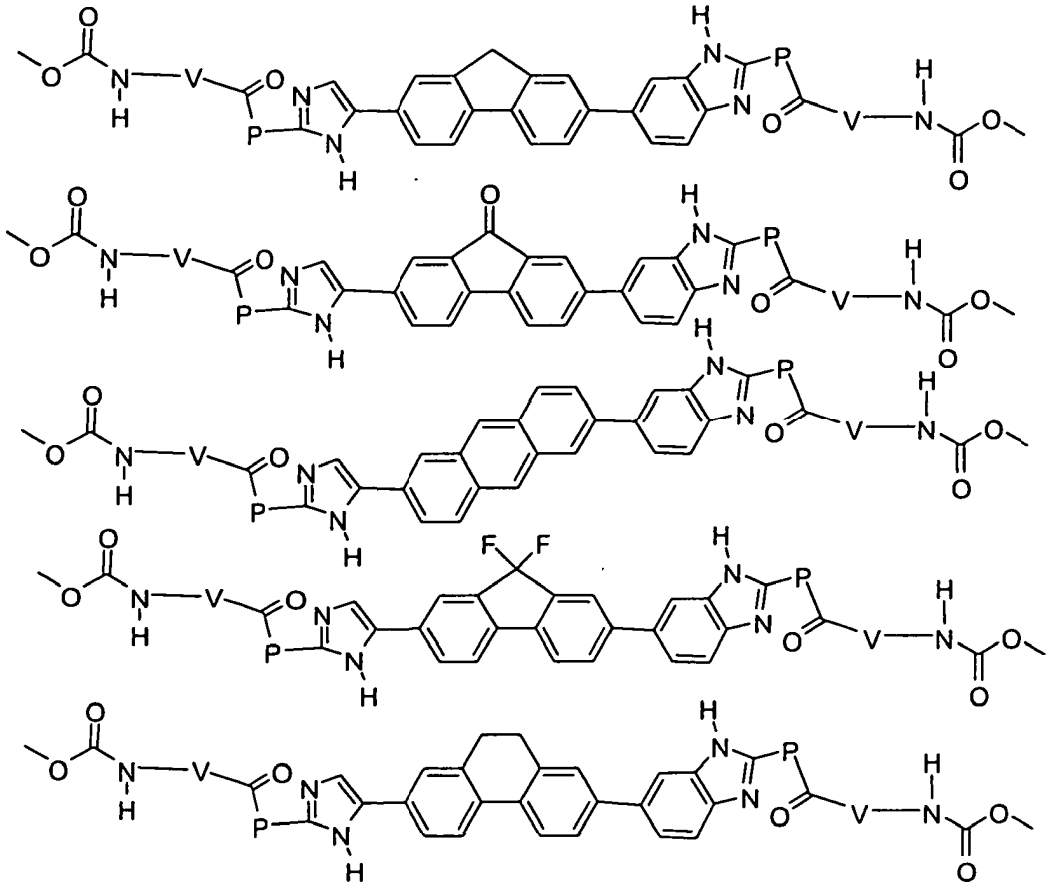
。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中r示6且W^6示：



。

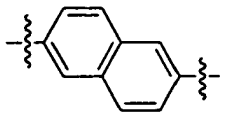
於本發明之一體系中，式(Ia)化合物係選自：



及

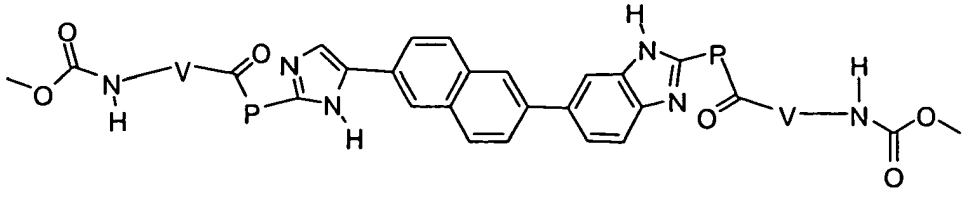
。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中r示2且W^2示：



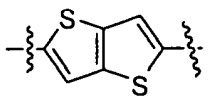
。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其爲：



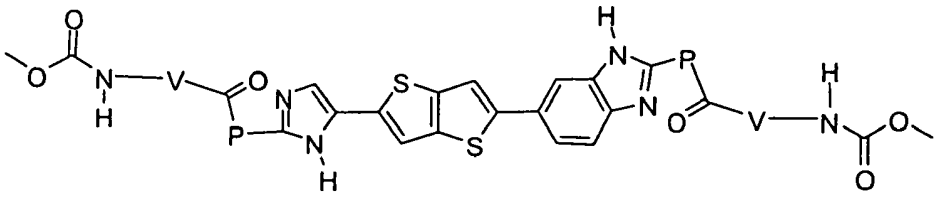
。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中r示4且W^4示：



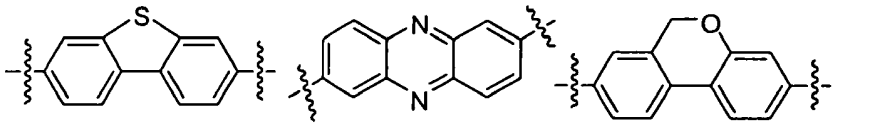
。

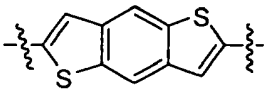
於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其爲：



。

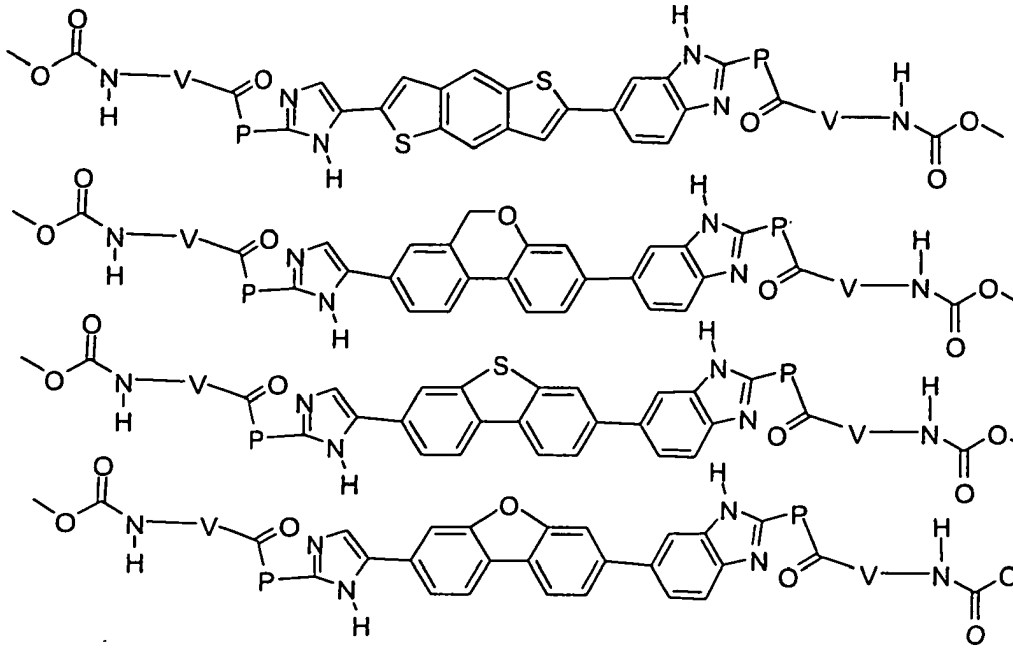
於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中r示8且 W^8 示：



或 

。

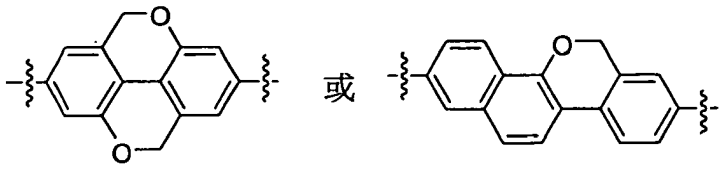
於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其係選自：



及

。

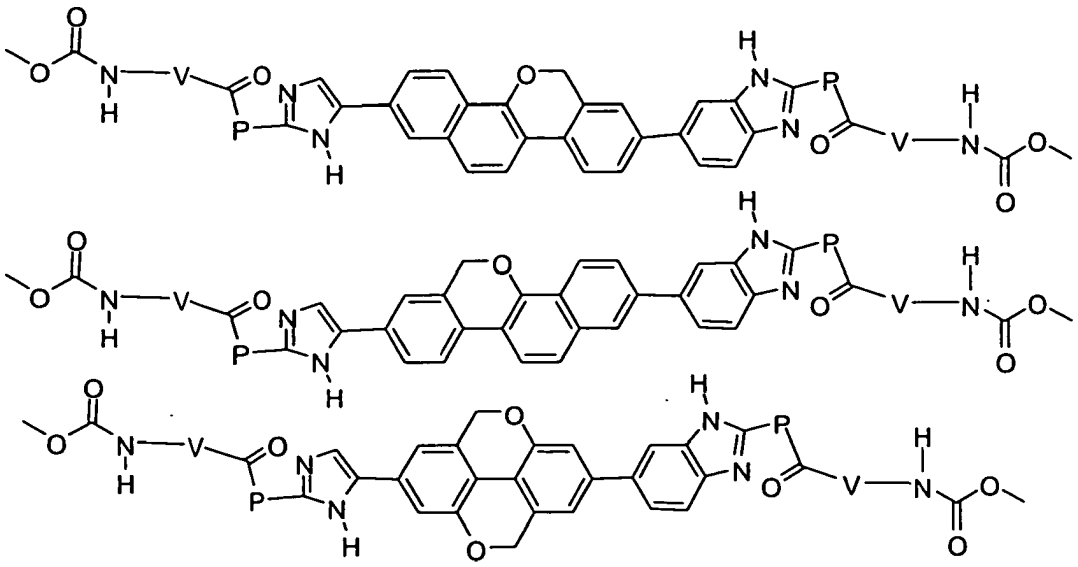
於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中r示16且W^{16}示：



或

。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其係選自：



及

。

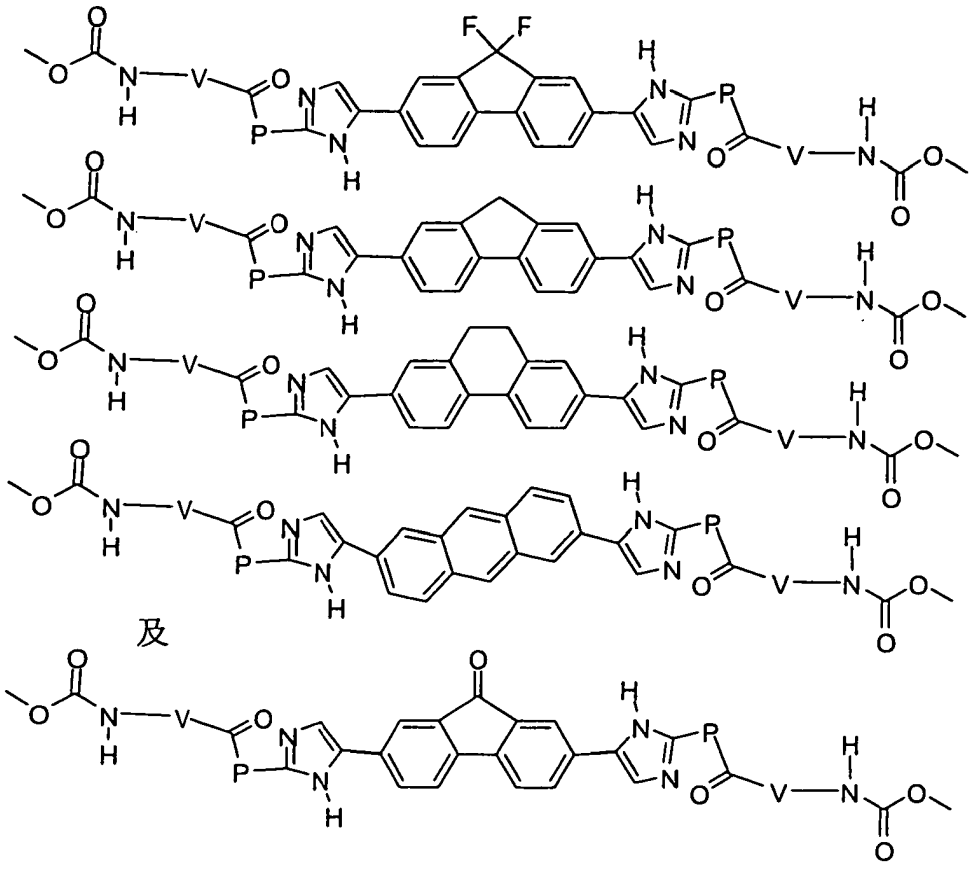
於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中：r示6、或8；t示0或10；u示0、1、3、5、7、8、10、或11；v示0；w示0、1、2、3、4、或5；x示0；t1示9；u1示0、1、3、5、7、8、10、或11；v1示0；w1示0、1、2、3、4、或5；且x1示0。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中：r示6、或8；t示0或10；u示0、1、3、5、7、8、10、或11；v示0；w示1、2、3、4、或5；x示0；t1示9；u1示0、1、3、5、7、8、10、或11；v1示0；w1示0、1、2、3、4、或5；且x1示0。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中：r示6、或8；t示0或10；u示0、1、3、5、7、8、10、或11；v示0；w示0、1、2、3、4、或5；x示0；t1示9；u1示1、3、5、7、8、10、或11；v1示0；w1示0、1、2、3、4、或5；且x1示0。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中：r示6、或8；t示0或10；u示0、1、3、5、7、8、10、或11；v示0；w示1、2、3、4、或5；x示0；t1示9；u1示1、3、5、7、8、10、或11；v1示0；w1示0、1、2、3、4、或5；且x1示0。

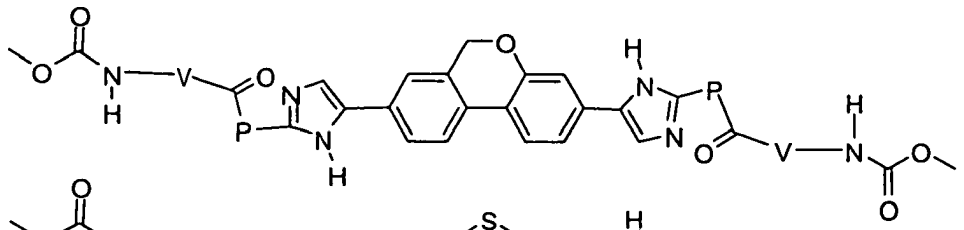
於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其係選自：

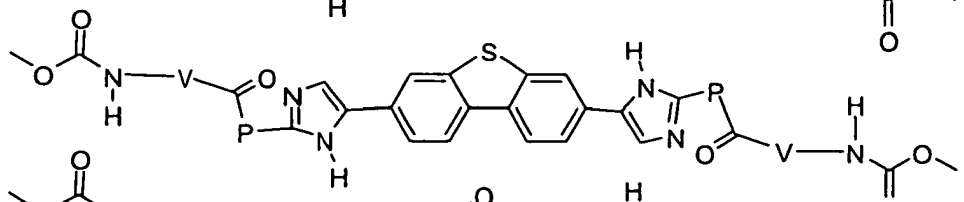


及

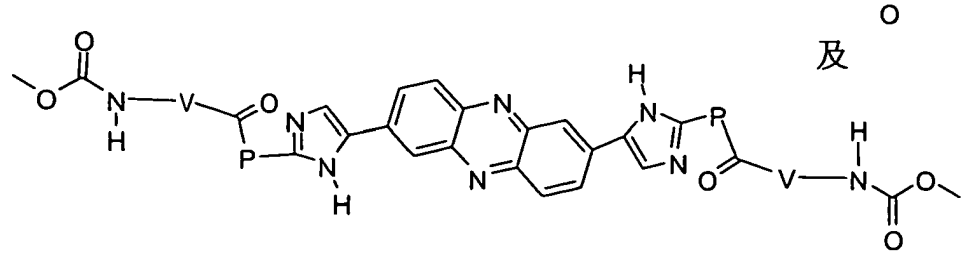
。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其係選自：





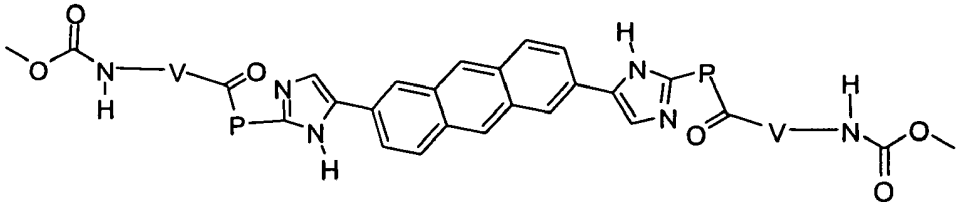
及



。

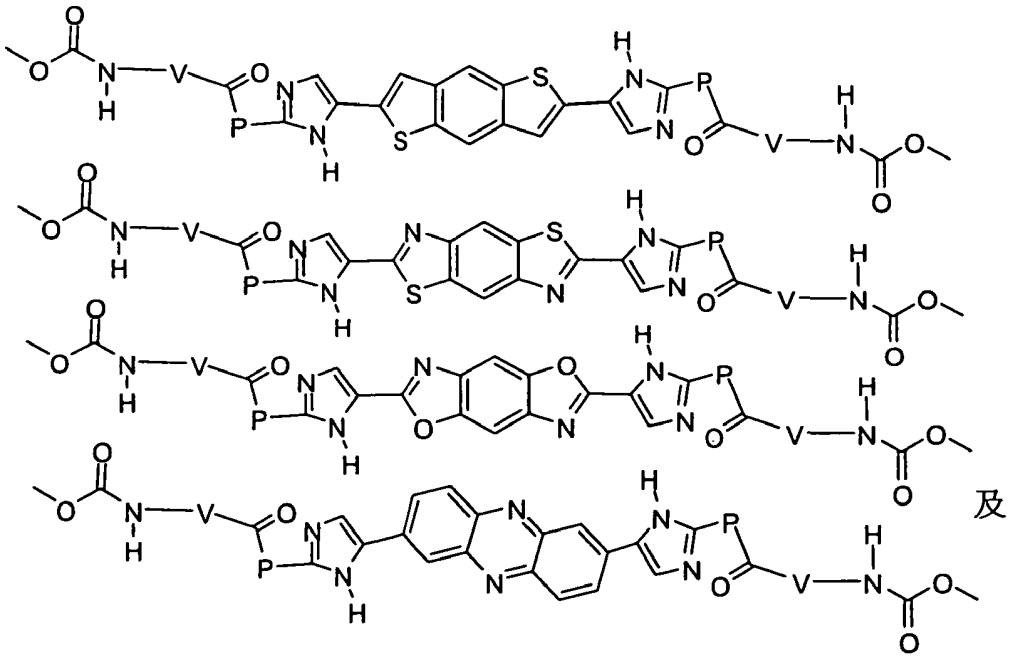
於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中：r示6、或8；t示0或10；u示0、1、3、5、7、8、10、或11；v示0；w示0、1、2、3、4、或5；x示0；t1示0或10；u1示1、3、5、7、8、10、或11；v1示0；w1示0、1、2、3、4、或5；且x1示0。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其具有下列通式：



。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其係選自：



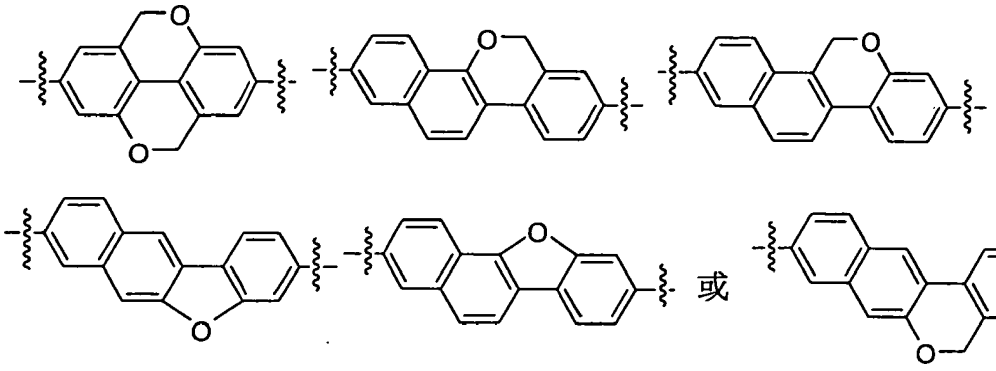
及

。

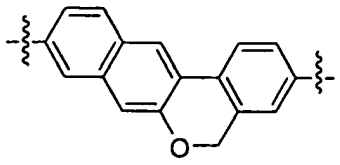
於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中：r示16或18；t示0或10；u示0、1、3、5、7、8、10、或11；v示0；w示0、1、2、3、4、或5；x示0；t1

示0或10；u1示0、1、3、5、7、8、10、或11；v1示0；w1示0、1、2、3、4、或5；且x1示0。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中r示16且W^{16}示：

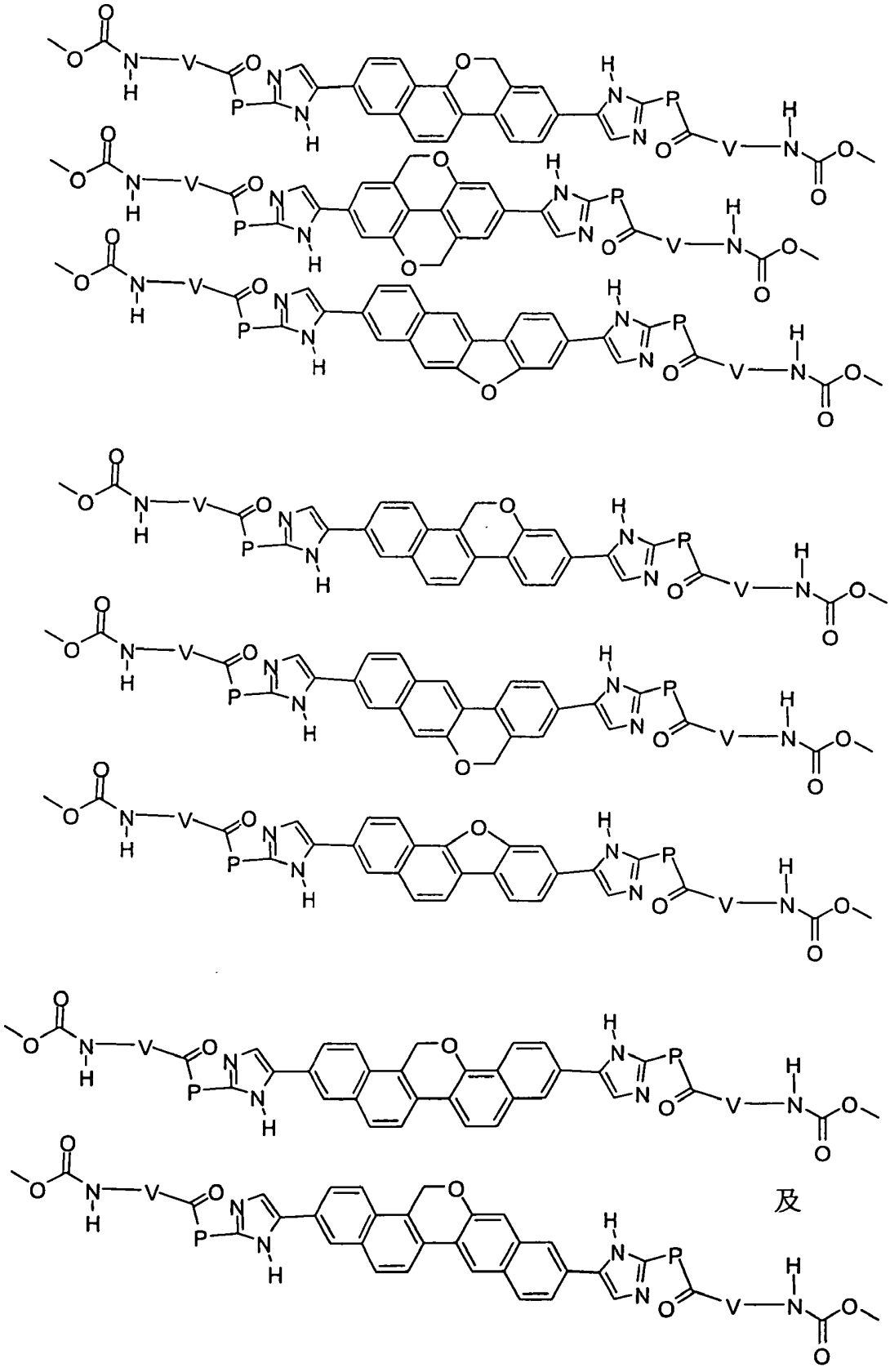


或



。

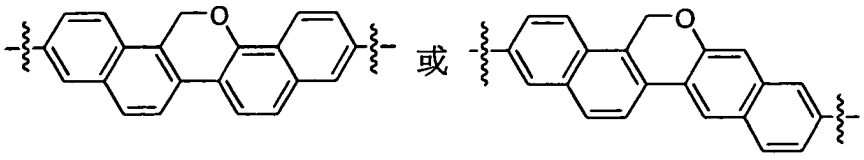
於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其係選自：



及

。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia8)所示化合物，其中r示18且W^{18}示：



於本發明之一體系中，式(Ia)化合物乃式(Ia17)所示化合物：

$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}M^t\text{-}W^1\text{-}M^{12}\text{-}P^u\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \qquad (Ia17)$$

其中：

各u獨立示0、1、3、5、7、8、10、或11；

各w獨立示0、1、2、3、4、或5；

t示0、9、10、或11；

W^1示一鍵；

M^{12}示稠合不飽和、部分不飽和或飽和的六環雜環，其在環系統中包含至少一個雜原子，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}、及R^{A3}；

各R^{A1}獨立選自：氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

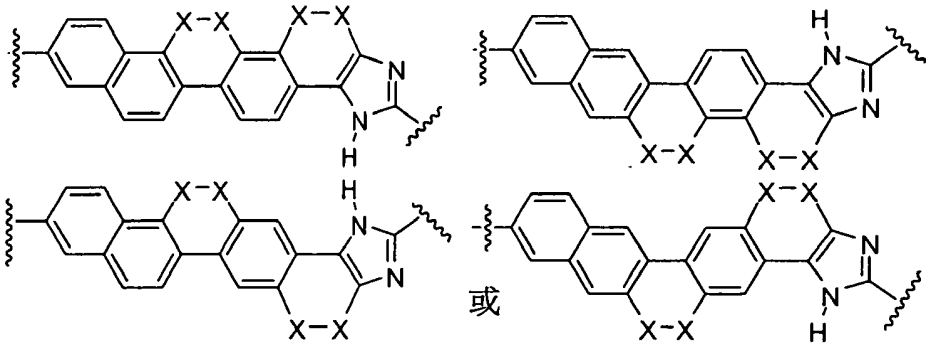
各R^{A3}獨立選自：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基；R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷

基；且

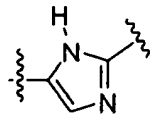
R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基。

於一體系中，本發明提供了一種式(Ia17)化合物，其中M^{12}示：



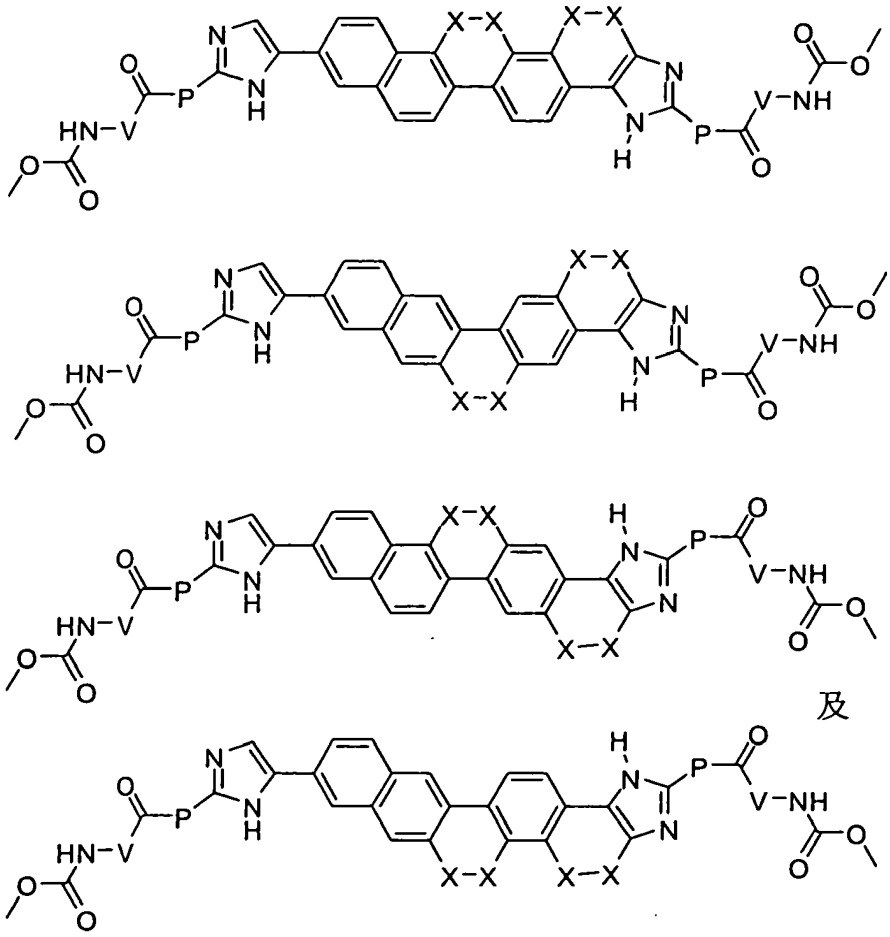
其中X-X係選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2。

於一體系中，本發明提供了一種式(Ia17)化合物，其中M^0示：



。

於一體系中，本發明提供了一種式(Ia17)化合物，其係選自：

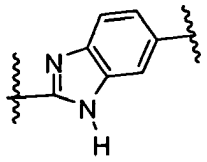


及

其中X-X係選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2；

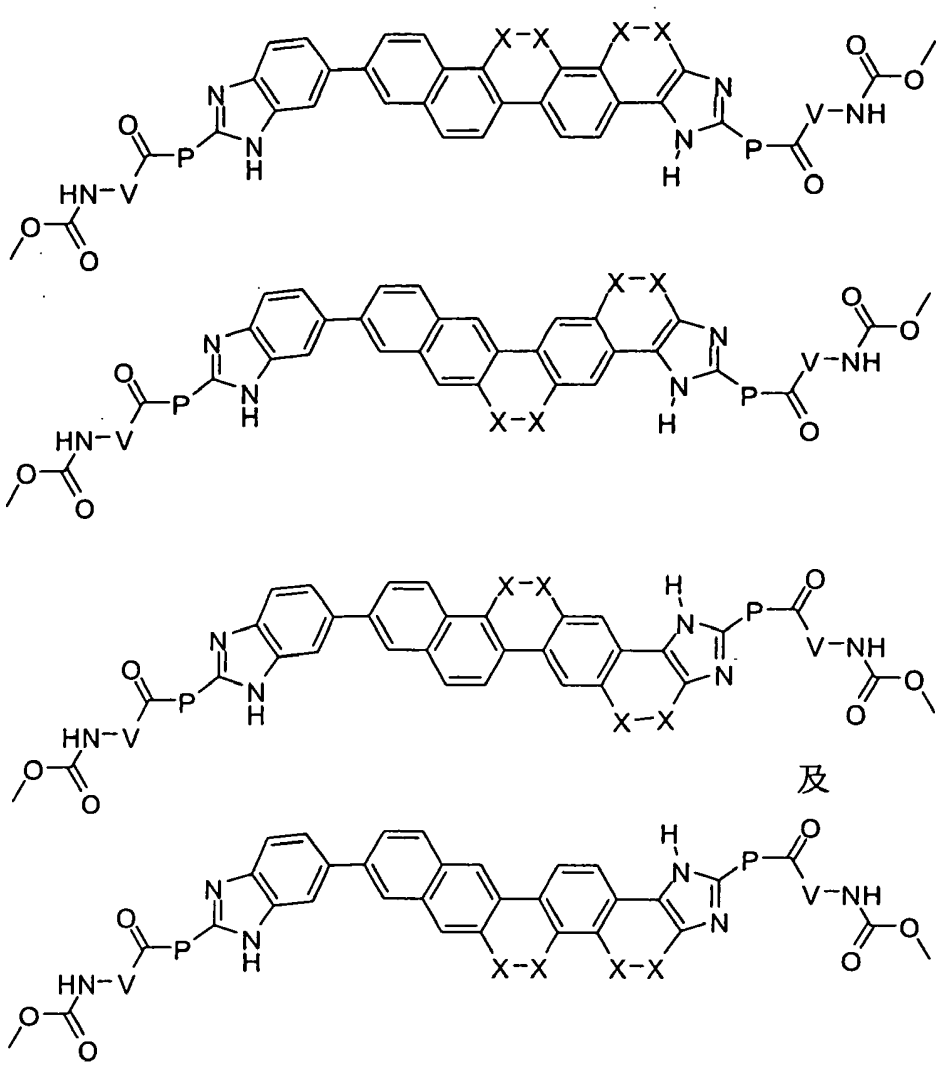
或彼等之藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供了一種式(Ia17)化合物，其中M^9示：



。

於一體系中，本發明提供了一種式(Ia17)化合物，其係選自：

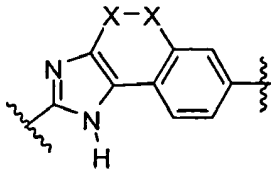


及

其中X-X係選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2；

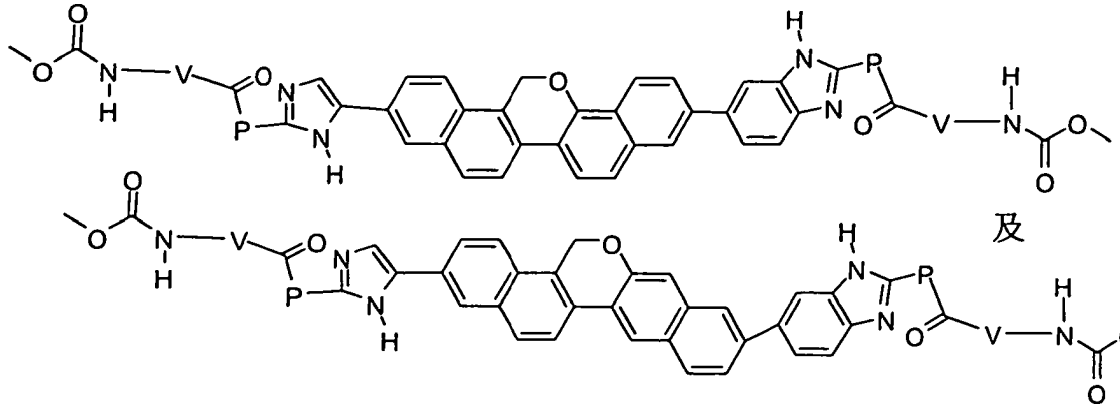
或彼等之藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供了一種式(Ia17)化合物，其中M^{11}示：



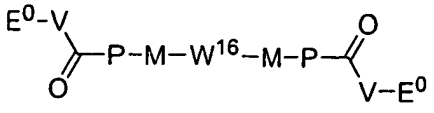
其中X-X係選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2。

於本發明之一體系中，式(Ia)化合物係選自：



及

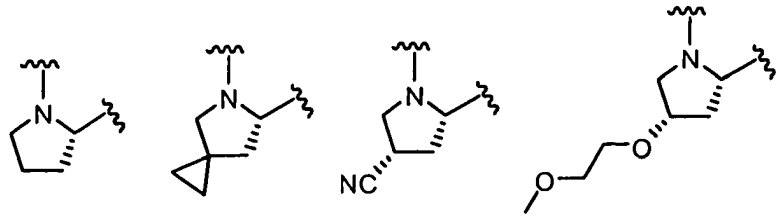
於一體系中，本發明提供了一種式(Ia18)化合物：



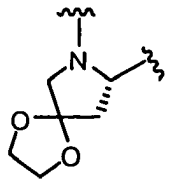
(Ia18)

其中：

各P獨立選自：



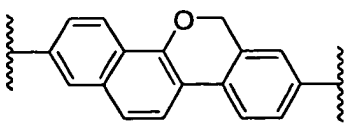
及



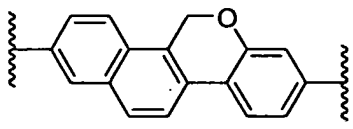
；

各M獨立示M^0、M^9、或M^{10}；且

W^{16}選自：



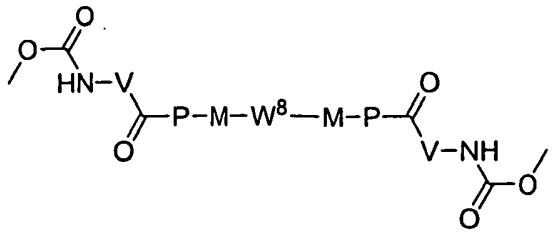
及



；

或其藥學上可接受之鹽類或前藥。

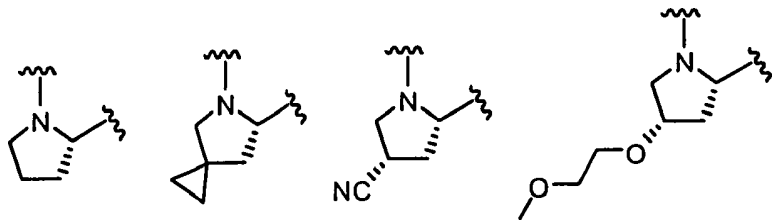
於一體系中，本發明提供了一種式(Ia19)化合物：



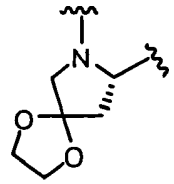
(Ia19)

其中：

各P係獨立選自：



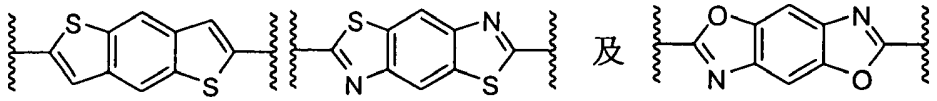
及



；

各M獨立示M^0、M^9、或M^{10}；且

W^8選自：

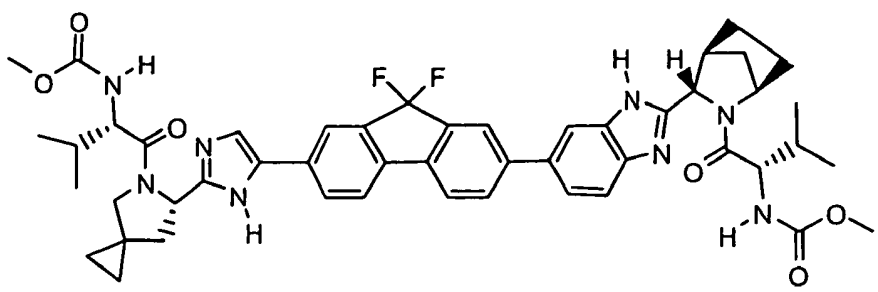


；

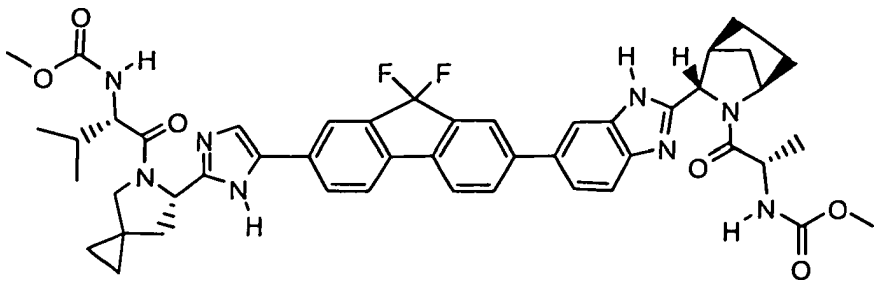
或其藥學上可接受之鹽類或前藥。

於一體系中，本發明提供了一種式(Ia18)或(Ia19)化合物，其中各M^0示甲氧羰基胺基。

於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物係：



或



或彼等之藥學上可接受之鹽類或前藥。

於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃通式：R9-Z-P-M-W-M-P-Z-R9所示化合物。

於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃通式：R9-Z-P-M^0-W^6-M^9-P-Z-R9所示化合物。

於本發明之另一特定體系中，式(Ia)化合物乃通式：R9-Z-P^0-M^0-W^6-M^9-P^7-Z-R9所示化合物。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中t、u、v、w、及x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、v、w、及x中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、v、w、及x中至少有三者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、v、w、及x中至少有四者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、v、w、及x中至少有五者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、v、w、及x中至少有二者不爲0且至少有一

個t係選自：0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、及11。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、v、w、及x中至少有二者不爲0且在非0組中至少有二者不爲相同的字母(例如，一個w及二個u可爲非0的，但是只有二個u係非0的而剩餘的r、t、v、w、及x的值皆爲0係不可接受的)。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、v、w、或x中至少有三者不爲0且在非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、v、w、或x中至少有三者不爲0且在非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、v、w、或x中至少有四者不爲0且在非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、v、w、或x中至少有四者不爲0且在非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、v、w、或x中至少有四者不爲0且在非0組中至少有四者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中t、u、v、w、或x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，

其中r、u、v、w、或x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r示2、3、4、5、6、7、8、9、10、11，且至少有一個t不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中至少有一個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、及至少一個t以及至少一個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中u、w及t中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、u、及w中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、u、及w中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中至少一個r、及二個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中u、v、w、及x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中至少一個u，或w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中至少二個u，或w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中至少有一個u不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中至少有二個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中至少有二個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中二個u皆不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中二個t皆爲9且r示2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、15、16、17、18、19、或20。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r示1、13、或14；一個t示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或11；且另一個t示0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、或11。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中一個t示0；另一個t示11；且r示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、15、16、17、18、19、或20。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r示13；一個t示0；且另一個t示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，

其中r示13；一個t示11；且另一個t示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或11。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中二個t皆示11；且W不爲一鍵結，或是r示2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中當W示一鍵結或W^1不存在時，一個t示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或11且另一個t示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中當W示W^r且r示6或8時，至少有一個t不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中當二個t皆爲0時，r示1、2、3、4、5、7、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中t、u、v、w或x中至少有一者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中u、v、w或x中至少有一者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、w或x中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、v、w或x中至少有三者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，

其中r、t、u、v、w或x中至少有四者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、w或x中至少有二者不爲0且至少有一個t選自：0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、11。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、t、u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中t、u、v、w或x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、u、v、w或x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r示2、3、4、5、6、7、8、9、10、11且至少有一個t不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，

其中至少有一個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、及至少一個t、以及至少一個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中u、w及t中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、u及w中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中r、u及w中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中至少一個r及二個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中u、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中u、v、w及x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中至少一個u，或w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中至少二個u，或w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中至少一個u不爲0，且至少一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，

其中二個u皆不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中至少一個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中二個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中至少一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中二個w皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供下列式(Ia35)所示化合物：E^x-V^w-Z^v-P^u- M^9-W^r-M^9-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ia35)，其中r示1、13、或14。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ia)化合物，其中就式(Ia35)化合物而言，u、w或x中至少有一者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia35)化合物而言，u、v、w或x中至少有二者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia35)化合物而言，u、v、w或x中至少有三者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia35)化合物而言，u、v、w或x中至少有四者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia35)化合物而言，u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia35)化合物而言，u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia35)化合物而言，u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia35)化合物而言，u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia35)化合物而言，u、v、w及x的總和不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia35)化合物而言，至少一個u、或w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia35)化合物而言，至少二個u、或w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia35)化合物而言，至少有一個u不爲0，且至少有一個w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia35)化合物而言，二個u皆不爲0，且至少有一個w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia35)化合物而言，至少有一個u不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia35)化合物而言，二個u皆不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia35)化合物而言

，至少有一個w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia35)化合物而言，二個w皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種下列通式(Ia36)所示的化合物：E^x-V^w-Z^v-P^u-M^0-W^{13}-M^{11}-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ia36)。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言，u、w或x中至少有一者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言，u、v、w或x中至少有二者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言，u、v、w或x中至少有三者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言，u、v、w或x中至少有四者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言，u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言，u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言，u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言

，u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言，u、v、w及x的總和不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言，至少一個u、或w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言，至少二個u、或w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言，至少有一個u不爲0，且至少有一個w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言，二個u皆不爲0，且至少有一個w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言，至少有一個u不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言，二個u皆不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言，至少有一個w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia36)化合物而言，二個w皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種下列通式(Ia37)所示的化合物：E^{x}-V^{w}-Z^{v}-P^{u}-M^{II}-M^{II}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x} (Ia37)。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言

，u、w或x中至少有一者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言，u、v、w或x中至少有二者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言，u、v、w或x中至少有三者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言，u、v、w或x中至少有四者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言，u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言，u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言，u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言，u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言，u、v、w及x的總和不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言，至少一個u、或w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言

，至少二個u、或w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言，至少有一個u不爲0，且至少有一個w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言，二個u皆不爲0，且至少有一個w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言，至少有一個u不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言，二個u皆不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言，至少有一個w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia37)化合物而言，二個w皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種下列通式(Ia38)所示的化合物：E^x-V^w-Z^v-P^u-M^0-W^r-M^0-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ia38)，其中r示6或8。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，u、w或x中至少有一者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，u、v、w或x中至少有二者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，u、v、w或x中至少有三者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，u、v、w或x中至少有四者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，u、v、w及x的總和不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，至少一個u、或w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，至少二個u、或w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，至少有一個u不爲0，且至少有一個w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，二個u皆不爲0，且至少有一個w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，至少有一個u不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，二個u皆不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，至少有一個w不爲0。

於本發明之另一特定體系中，就式(Ia38)化合物而言，二個w皆不爲0。

式(Ib)化合物

於本發明之一體系中，式(I)化合物係式(Ib)所示之化合物：

E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E (Ib)

其中：

L示 $-L^n$；

各A係選自 $-A^s$；

各M係選自 $-M^t$；

各P係選自 $-P^u$；

各Z係選自 $-Z^v$；

各V係選自 $-V^w$；

各E係選自 $-E^x$；

各n示0、1、2、3、4、5、6、7、9、或10；

各s示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或21；

各t示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或11；

各u示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12

、13、或14；

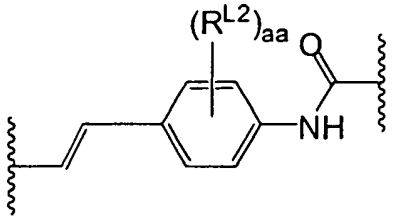
各v示0、1、2、3、4、5、或6；

各w示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21；

各x示0或1；

其中n、s、t、u、v、w、及x的總和不爲0；

各L^0獨立示：

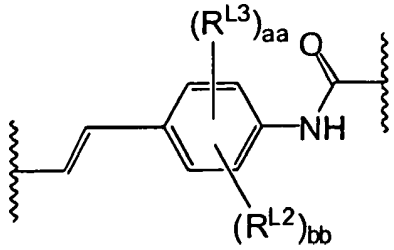


其中：

各R^{L2}獨立選自：氫、烯基、烷氧基、烷基、鹵基、以及鹵烷基；且

各aa獨立示1、2、3、或4；

各L^1獨立示：



其中：

各R^{L2}獨立選自：氫、烯基、烷氧基、烷基、鹵基、以及鹵烷基；

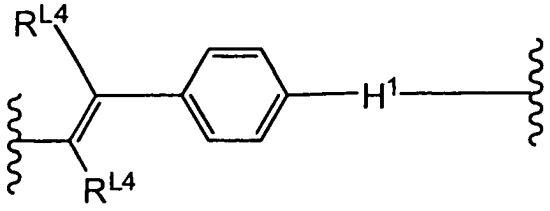
各R^{L3}獨立選自：氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵

基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；

各bb示0、1、2、3、或4；各aa示1、2、3、或4；且bb及aa的總和爲1、2、3、或4；

各L^2獨立示：



其中：

L^2內所出現的苯基環任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R^{L4}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及

雜環基烷基；且

各H^1示5員飽和、部分不飽和、或芳族的環，其包含一或多個雜原子，

各L^3獨立示稠合雙環飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；且

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^4獨立示稠合三環之飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取

代；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；且

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^5獨立示-CR=CR-稠合雙環的飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；且

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

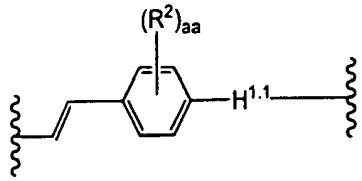
各L^6獨立示-CR=CR-稠合三環的飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基

、-NR^aR^b、(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；且

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^7獨立示：



其中：

各$H^{1.1}$獨立示稠合雙環的飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其任意經一或多個R^2所取代；

各R^2獨立選自：鹵基、$-R^{L7}$、$-OR^{L7}$、$-SR^{L7}$、$-N(R^{L7})_2$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$、$-C(=O)R^{L7}$、$-OC(=O)R^{L7}$、$-C(O)OR^{L7}$、$-C(=O)NR^{L7}$、$-S(=O)R^{L7}$、$-S(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2R^{L7}$、$-OS(=O)_2OR^{L7}$、及$-S(=O)_2NR^{L7}$；

各R^{L7}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；且

各aa獨立示1、2、3、或4；

各L^9獨立示稠合四環的飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、鹵基、$-R^{L7}$、$-OR^{L7}$、$-SR^{L7}$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$、$-C(=O)R^{L7}$、$-OC(=O)R^{L7}$、$-C(O)OR^{L7}$、$-C(=O)NR^{L7}$、$-S(=O)R^{L7}$、$-S(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2R^{L7}$、$-OS(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2NR^{L7}$、烷氧基烷基、芳基烷氧羰基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基；

各R^{L7}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^{10}獨立示稠合五環的飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、鹵基、$-R^{L7}$、$-OR^{L7}$、$-SR^{L7}$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$、$-C(=O)R^{L7}$、$-OC(=O)R^{L7}$、$-C(O)OR^{L7}$、$-C(=O)NR^{L7}$、$-S(=O)R^{L7}$、$-S(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2R^{L7}$、$-OS(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2NR^{L7}$、烷氧基烷基、芳基烷氧羰基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基；

各R^{L7}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

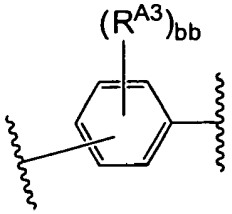
R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^{11}獨立示六環稠合的飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、鹵基、$-R^{L7}$、$-OR^{L7}$、$-SR^{L7}$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$、$-C(=O)R^{L7}$、$-OC(=O)R^{L7}$、$-C(O)OR^{L7}$、$-C(=O)NR^{L7}$、$-S(=O)R^{L7}$、$-S(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2R^{L7}$、$-OS(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2NR^{L7}$、烷氧基烷基、芳基烷氧羰基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基；

各R^{L7}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各A^0獨立示：



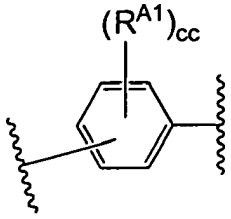
其中：

各R^{A3}獨立選自：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、以及(NR^aR^b)羰基；R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；且

各bb獨立示0、1、2、3、或4；或是

各A^0獨立示含有1、2、或3個氮原子的六員雜芳環，該環任意經1、2、3、或4個R^{A3}所取代；

各A^1獨立示：



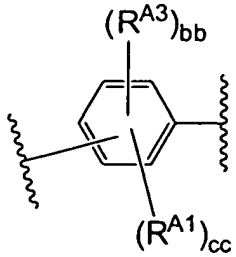
其中：

各R^{A1}獨立選自：氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；

各cc獨立示1、2、3、或4；

各A^2獨立示：



其中：

各R^{A1}獨立選自：氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

各R^{A3}獨立選自：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、以及(NR^aR^b)羰基；R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

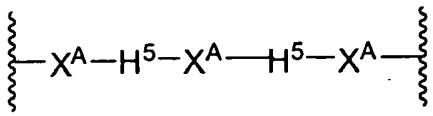
各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各bb示0、1、2、3、或4；各cc示1、2、3、或4；且bb及cc的總和爲1、2、3、或4；

各A^3獨立示含有1、2、或3個氮原子的六員雜芳族環，該環經一或多個R^{A1}基團所取代，且該環任意經一或多個R^{A3}基團所取代；

各A^4獨立示：

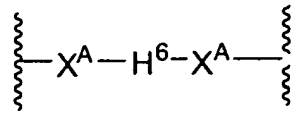


其中：

各H^5獨立示苯基環或六員雜芳族環，該H^5任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代：且各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R

獨立選自H或烷基；

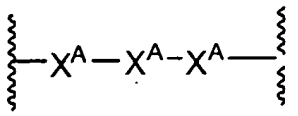
各A^5獨立示：



其中：

各H^6獨立示苯基環或六員雜芳族環，該H^6任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；先決條件爲：至少有一個X^A存在且各R獨立選自H或烷基；

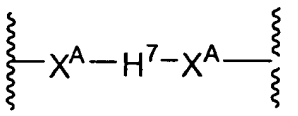
各A^6獨立示：



其中：

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、丙二烯基、炔基、或不存在；先決條件爲：至少有一個X^A存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^7獨立示：



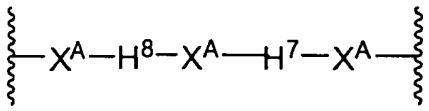
其中：

各H^7獨立示五員雜芳族環，該H^7任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、

NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^8獨立示：



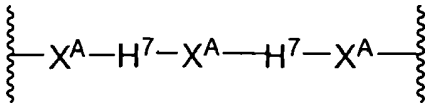
其中：

各H^7獨立示五員雜芳族環，該H^7任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各H^8獨立示苯基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^9獨立示：

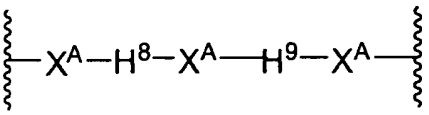


其中：

各H^7獨立示五員雜芳族環，該H^7任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{10}獨立示：



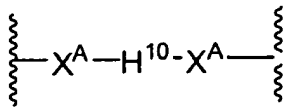
其中：

各H^8獨立示苯基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各H^9獨立示六員雜芳族環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{11}獨立示：



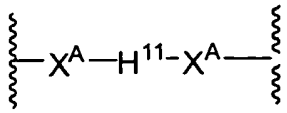
其中：

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各H^{10}獨立示5-15個碳之不飽和、部分不飽和或飽和的雙環系統，其任意稠合至芳基，該H^{10}任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、以及(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；

各A^{12}獨立示：



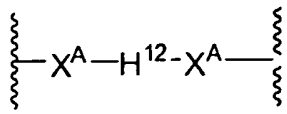
其中：

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各H^{11}獨立示含有一或多個雜原子之5-15個碳的不飽和、部分不飽和或飽和雙環系統，其任意稠合至芳基，該H^{11}任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、-NR^aR^b、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、以及(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；且

各A^{13}獨立示：

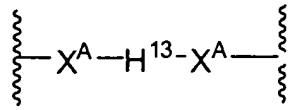


其中：

各H^{12}獨立示稠合芳族雙環的碳環，其任意經一或多個獨立選自R^1及R^3的基團所取代；且

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{14}獨立示：

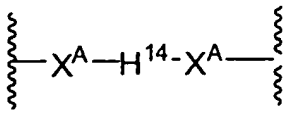


其中：

各H^{13}獨立示環系統內包含至少一個雜原子之稠合芳族雙環的雜環，該環系統任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{15}獨立示：



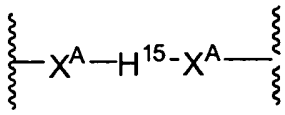
其中：

各H^{14}獨立示稠合不飽和、部分不飽和或飽和三環的碳環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、

炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{16}獨立示：

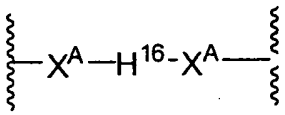


其中：

各H^{15}獨立示環系統內包含至少一個雜原子的稠合不飽和、部分不飽和或飽和三環的碳環，該環系統任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{17}獨立示：

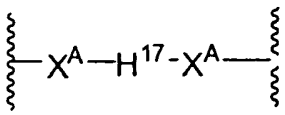


其中：

各H^{16}獨立示稠合雙環的碳環系統，其中一環係芳族的且另一環係部分或完全飽和的，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；且

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{18}獨立示：

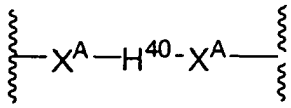


其中：

各H^{17}獨立示包含至少一個雜原子之稠合雙環的碳環系統，其中一環係芳族的且另一環係部分或完全飽和的，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1}及R^{A3}；且

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各A^{21}獨立示：



其中：

各H^{40}獨立示反芳族的單環或稠合碳環系統，該碳環系統任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

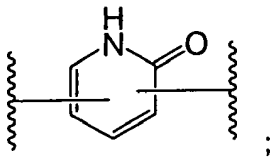
各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

各M^0獨立示五員雜芳基基團，其任意經下列之一或多者所取代：烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、鹵烷基、(NR^aR^b)羰基及三烷基矽烷基烷氧基烷基；

各M^1獨立選自-C(=O)NH-、$-C(=O)NH-C(R^M)_2-$、-NHC(=O)-、$-C(R^M)_2NHC(=O)-$、$-NHC(=O)NR^M-$, -NHC(=O)O-；其中各R^M獨立選自H及烷基；

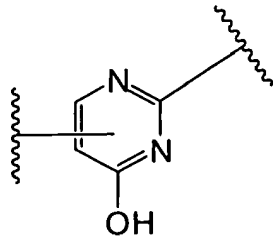
各M^2獨立示六員雜芳族環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各M^3獨立示：



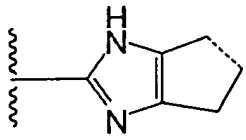
；

各M^4獨立示：



；

各M^5獨立示：



其中以---標示的鍵係稠合至P所定義的環；

各M^6獨立示雙環的橋聯環系統，其包含5-15個原子，其中至少有一個原子係雜原子；

各M^7獨立示吡啶-二基；

各M^8獨立示部分飽和或飽和的五員環，其包含一或多個雜原子且任意經一或二個酮基所取代；

各M^9獨立示稠合雙環的飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其任意經一或多個R^{P11}所取代；

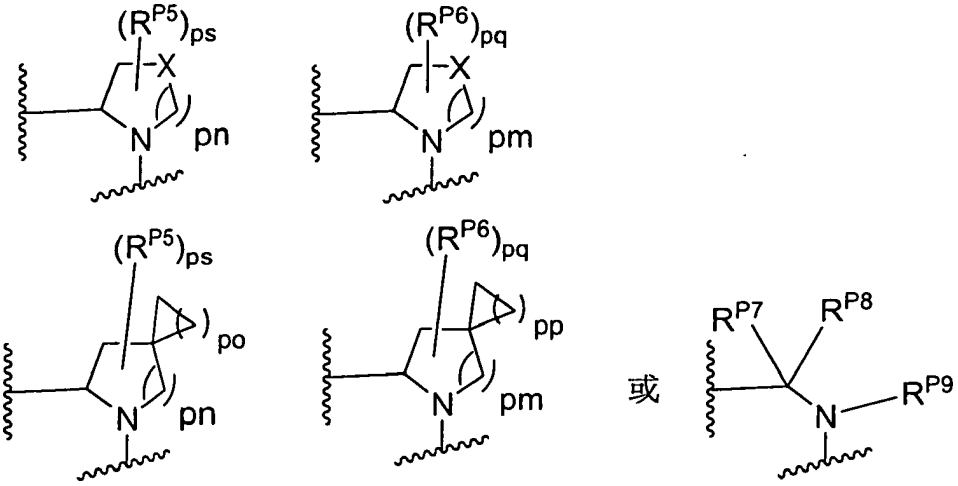
各M^{10}獨立示五員雜芳基基團；

各M^{11}獨立示稠合三環的飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其任意經一或多個下列基團所取代：酮基、鹵基

、-R^{M7}、-OR^{M7}、-SR^{M7}、-$N(R^{M7})_2$、-CF_3、-CCl_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$、-$C(=O)R^{M7}$、-$OC(=O)R^{M7}$、-$C(O)OR^{M7}$、-$C(=O)NR^{M7}$、-$S(=O)R^{M7}$、-$S(=O)_2OR^{M7}$、-$S(=O)_2R^{M7}$、-$OS(=O)_2OR^{M7}$、或-$S(=O)_2NR^{M7}$；

各R^{M7}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

各P^0獨立示：



其中：

X係選自：O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自：CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任

意經一或二個烷基基團所取代；R^{Pa}及R^{Pb}各自獨立示H、烷基、芳基、或芳烷基；或是R^{Pa}及R^{Pb}連同彼等所連接的原子一起形成雜環；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

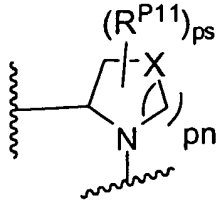
pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

R^{P7}及R^{P8}各自獨立選自：氫、烯基、烷氧基烷基、烷基、鹵烷基、以及($NR^{Pa}R^{Pb}$)烷基；或是R^{P7}及R^{P8}連同彼等所連接的碳原子一起形成5或6員飽和環，其任意含有一或二個選自NR^{Pz}、O、及S的雜原子；其中R^{Pz}係選自氫及烷基；

R^{P9}係選自氫及烷基；

各P^1獨立示：



其中：

X係選自：O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn示0時，X係選自：CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

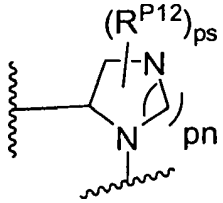
至少有一個R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰基烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、$-NR^{hh}R^h$、$(NR^{hh}R^h)$烷基、$(NR^{hh}R^h)$羰基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基、(NR^hR^h)磺醯基、雜芳基磺醯基、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；且剩餘的R^{P11}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰基烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基

、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；

ps示1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^2獨立示：



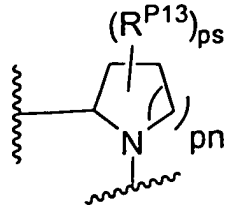
其中：

各R^{P12}獨立選自：R^{P5}、R^{P11}、-C(=O)OR^h、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰基烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；

ps示1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^3獨立示下式所示之環：



其中：

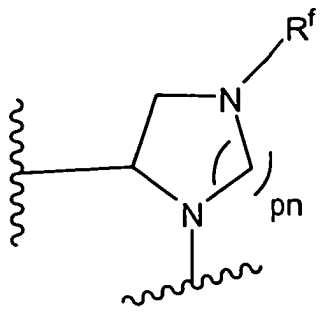
該環經一或多個酮基基團所取代；

各R^{P13}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰基烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；

ps示0、1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^4獨立示下式所示之環：



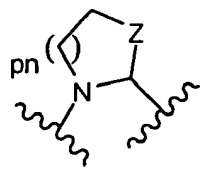
其中：

該環任意經一或多個獨立選自下列的R^{P14}基團所取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；且其中當連接至相同碳上之二個R^{P14}基團與彼等所連接之碳合在一起時，可形成3-6員碳環或雜環；

pn示0、1、或2；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；或當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；

各P^5獨立示下式所示之環：



其中：

該環任意經一或多個獨立選自下列的R^{P15}基團所取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以

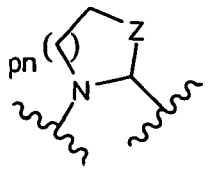
及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；且其中當連接至相同碳上之二個R^{P15}基團與彼等所連接之碳合在一起時，可形成3-6員碳環或雜環；

pn示0、1、或2；

Z示O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、或NR^f；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；或當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；

各P^6獨立示下式所示之環：



其中：

該環經一或多個酮基所取代且任意經一或多個獨立選自下列的R^{P16}基團所取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任

意經一或二個烷基基團所取代；

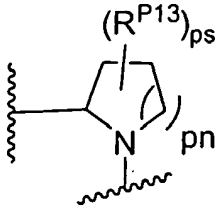
Z示O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、或NR^f；

pn示0、1、或2；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；或當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；

各P^7示橋聯5-15員雙環的雜環，其透過一個N-鏈結以及透過一個C-鏈結連接至式I化合物之其餘部份；其中該環任意經一或多個獨立選自R^{P6}及R^{P11}的基團所取代；

各P^8獨立示下式所示之環：



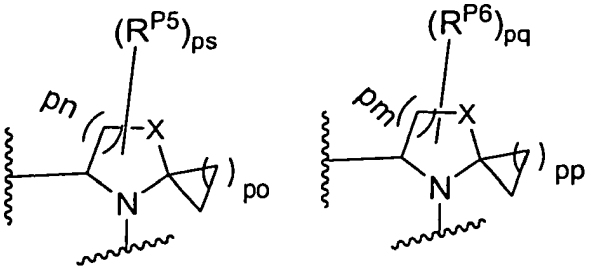
其中：

ps示2、3、4、5、或6：

各R^{P13}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰

的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；其中在至少一個情況下，連接至相同碳之二個R^{P13}基團與彼等所連接的碳合在一起且形成4-6員雜環；

各P^{10}獨立示：



其中：

X選自O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

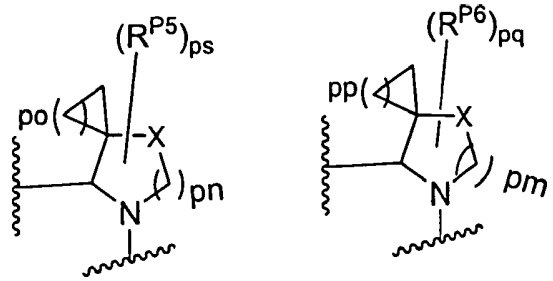
各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

各P^{11}獨立示：



其中：

X選自O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

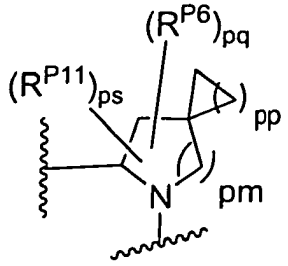
各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

各P^{12}獨立示：



其中：

各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq獨立示0、1、2、3、或4；

pm獨立示0、1、或2；

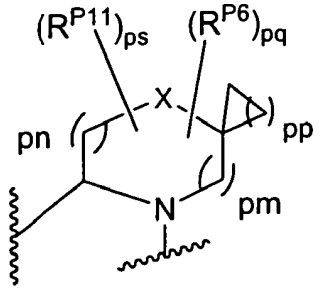
pp獨立示1、2、或3；

ps示1、2、3、或4；

R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、$-NR^{hh}R^h$、$(NR^{hh}R^h)$烷基、$(NR^{hh}R^h)$羰基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子

一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、(NR^hR^h)磺醯基、雜芳基磺醯基、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；且剩餘的R^{P11}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷氧基、氰烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^{13}獨立示：



其中：

X係選自O、S、S(O)、SO_2、或NR^h；

各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、

鹵烷基、羥基、及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2，但是pn及pm的總和大於0；

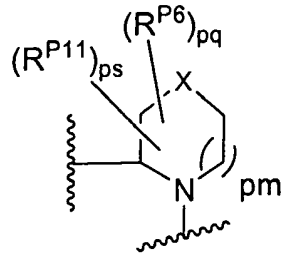
pp獨立示1、2、或3；

ps示1、2、3、或4；

各R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、-$NR^{hh}R^h$、($NR^{hh}R^h$)烷基、($NR^{hh}R^h$)羰基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、(NR^hR^h)磺醯基、雜芳基磺醯基、-$S(=O)_2R^h$、-$C(=O)R^h$、-$C(=O)NR^hR^h$、R^{P5}、氰基、烷基

磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷氧基、芳氧基烷氧基、雜芳氧基烷氧基、雜環基氧基烷氧基、(NR^hR^h)烷氧基、氰烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^{14}獨立示：



其中：

該環經一或多個酮基基團所取代；

X示NR^f；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵基烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、

雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；或是當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq獨立示0、1、2、3、或4；

pm獨立示0、1、或2；

ps示1、2、3、或4；

R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、或磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各$-Z^0-$示$-C(=O)-$或$-C(=S)-$；

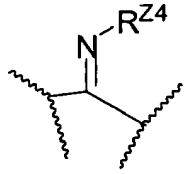
各$-Z^1-$獨立示一鍵、或$-C(R^{Z1})_2-$；其中各R^{Z1}獨立示H、烷

基、鹵烷基、或鹵基；

各-Z^2-獨立示飽和或部分不飽和的(C_3-C_8)環烷基，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

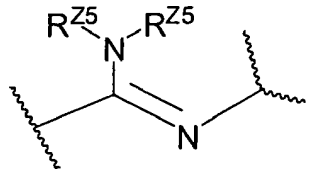
各-Z^3-獨立示飽和、部分不飽和、或芳族的4-8員雜環或雜芳基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各-Z^4-獨立示：



其中各R^{Z4}獨立示H、烷基、氰基、芳基、或雜芳基；

各-Z^5-獨立示：



其中各R^{Z5}獨立示H、烷基、氰基、芳基、或雜芳基；或是二個R^{Z5}連同彼等所連接的氮一起形成4-8員雜環，其任意經一或多個酮基以及一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各-Z^6-獨立示-C(R^{Z1})-且以雙鍵鍵結至P；其中R^{Z1}獨立示H、烷基、鹵烷基、或鹵基；

各E^0獨立示-$NR^{Ec}R^{Ed}$，其中

R^{Ec}及R^{Ed}各自獨立選自：氫、烯氧羰基、烷氧基烷羰基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、芳基

磺醯基、環烷基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧羰基、羥基烷羰基、(NR^eR^f)烷基、(NR^eR^f)烷羰基、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基、-C(NCN)OR'、以及$-C(NCN)NR^XR^Y$，其中R'係選自烷基及未經取代的苯基，且其中該芳烷基、芳烷羰基、雜環基烷基、以及雜環基烷羰基的烷基部分進一步任意經一個$-NR^eR^f$基團所取代；且其中該芳基，該芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、以及芳基磺醯基的芳基部分，該雜環基，以及該雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、以及雜環基氧羰基的雜環基部分進一步任意經一、二、或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

各E^1獨立示$-OC(=O)NR^{Ee}R^{Ef}$，其中各R^{Ee}及R^{Ef}各自獨立選自：氫、烯氧羰基、烷氧基烷羰基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧羰基、羥基烷羰基、(NR^eR^f)烷基、(NR^eR^f)烷羰基、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基、-C(NCN)OR'、以及$-C(NCN)NR^XR^Y$，其中R'係選自烷基及未經取代的苯基，且其中該芳烷基、芳烷羰基、雜環基烷基、以及雜環基烷羰

基的烷基部分進一步任意經一個-NR^eR^f 基團所取代；且其中該芳基，該芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、以及芳基磺醯基的芳基部分，該雜環基，以及該雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、以及雜環基氧羰基的雜環基部分進一步任意經一、二、或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；或是其中R^{Ee}及R^{Ef}連同彼等所連接的氮原子一起形成雜環；

各V^0獨立示：H、烷基、芳烷基、烯基、CO、環烷基烷基、環烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷羰基烷基、烷氧羰基烷基、烷基甾基烷基、芳基烷氧基烷羰基烷基、羧烷基、雜環基烷基、雜環基羰基烷基、羥烷基、NRRCO烷基；

且其中在芳烷基中，該烷基可經最多三個芳基基團所取代，且該芳烷基的烷基部分進一步任意經一或二個選自下列的額外基團所取代：烷氧基、烷羰基氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基；

且該芳基部分可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基基團、芳基烷氧基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、-NR^XR^Y、-(NR^XR^Y)烷基、酮基、以及-$P(O)OR_2$，其中各R係獨立選自氫及烷基；且其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該第二個芳基基團、該芳烷基的芳基部分

、該芳羰基的芳基部分、該雜環基、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部份進一步任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

且該雜環基可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二個雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、(NR^XR^Y)烷基、及酮基，其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該芳基、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該第二個雜環基基團、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

各V^1獨立示氘烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^2獨立示鹵烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^3獨立示烷基，其經一或多個酮基所取代，且其任

意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、鹵基、芳基、烯基、及氰基；

各V^4獨立示鹵烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；其中R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^5獨立示烷基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^6獨立示芳基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^7獨立示雜環基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^8獨立示螺環烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^9獨立示螺環烷基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯

基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{10}獨立示稠合雙環的環烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{11}獨立示稠合雙環的環烷基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{12}獨立示橋聯雙環的環烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{13}獨立示橋聯雙環的環烷基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{14}獨立示芳氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{15}獨立示芳基烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{16}獨立示環烷基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{17}獨立示環烷基烷基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{18}獨立示雜環基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{19}獨立示雜環烷基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{20}獨立示雜芳基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；且

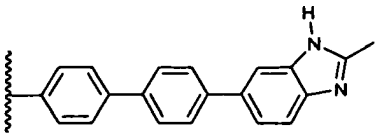
各V^{21}獨立示雜芳基烷基烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

或其藥學上可接受的鹽類、或前藥。

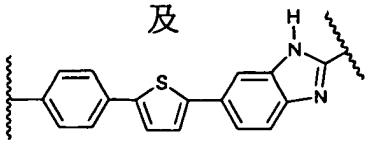
於本發明之另一特定體系中，L示L^3。

於本發明之另一特定體系中，L示苯並咪唑基。

於本發明之另一特定體系中，-A-L-係選自：

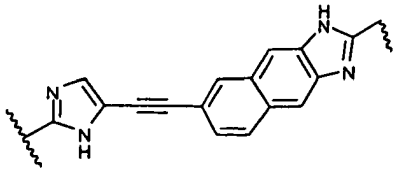


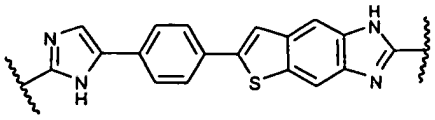
及

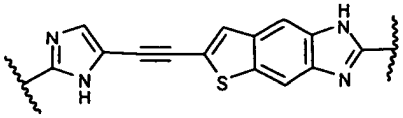


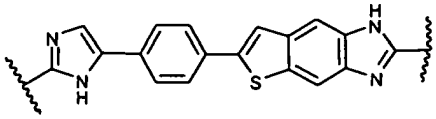
。

於本發明之另一特定體系中，-M-A-L-係選自：

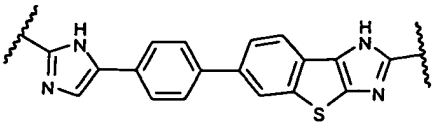








及



，

彼等任意經一或多個獨立選自R^{P6}及R^{P11}的基團所取代。

於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib1)所示之化合物：E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{15}-L-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib1)。

於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib2)所示之化合物：E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{15}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib2)。

本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib3)所示之化合物：E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{15}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib3)。

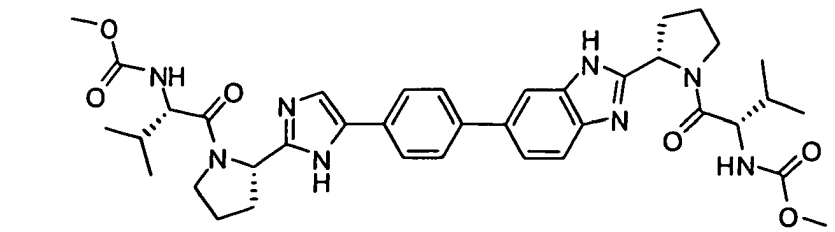
於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib4)所示之化合物：E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{16}-L-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib4)。

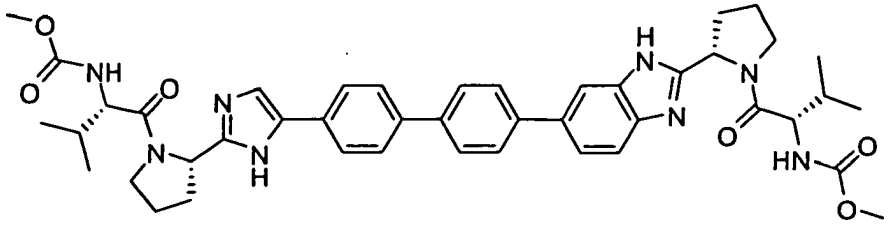
於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib5)所示之化合物：E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{16}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib5)。

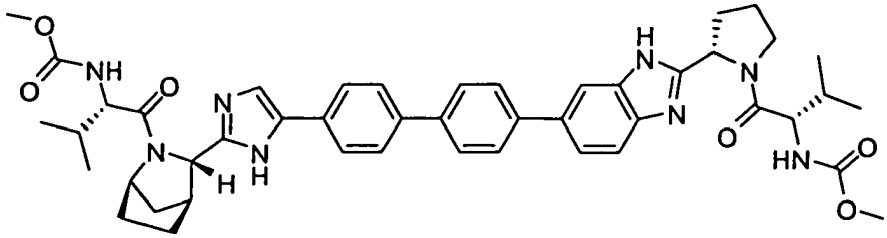
於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib6)所示之化合物：E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{16}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib6)。

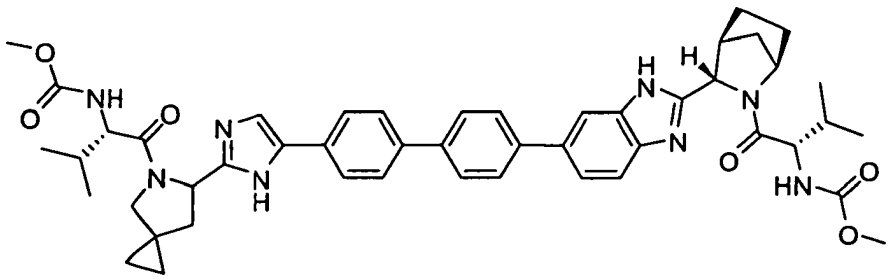
於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib7)所示之化合物：E^0-V^0-Z^0-P-M^9-A^{16}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib7)。

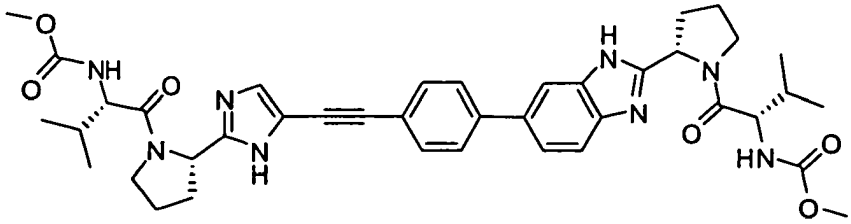
於本發明之另一特定體系中，該式(Ib)化合物係：

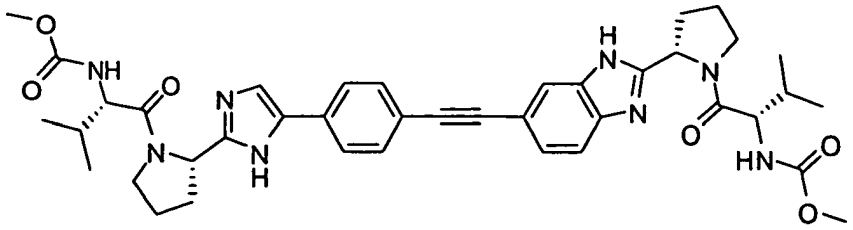


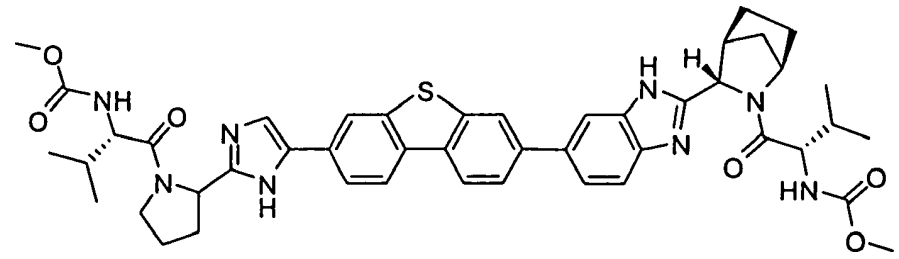


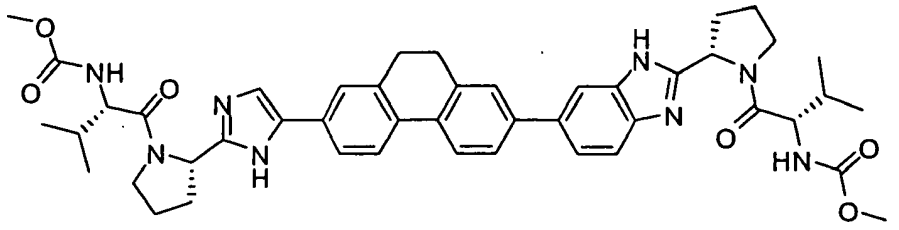


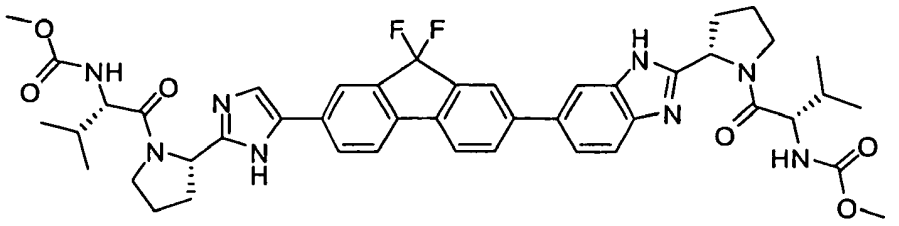


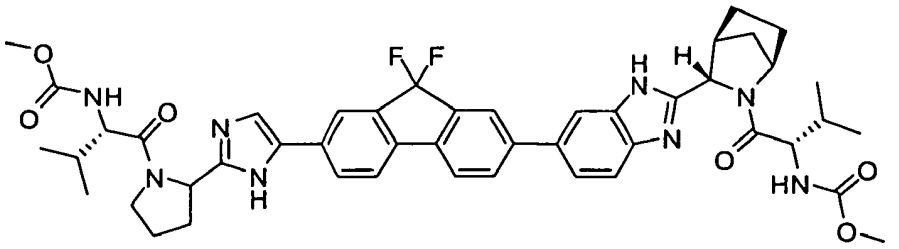


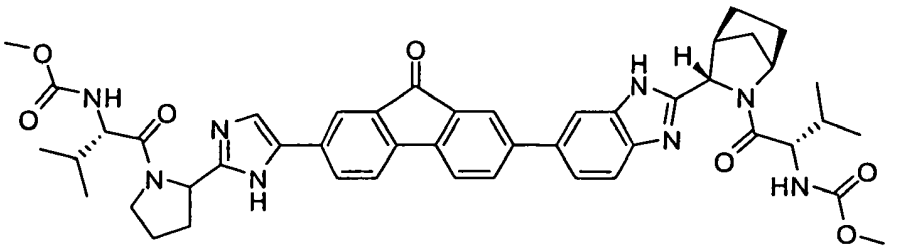


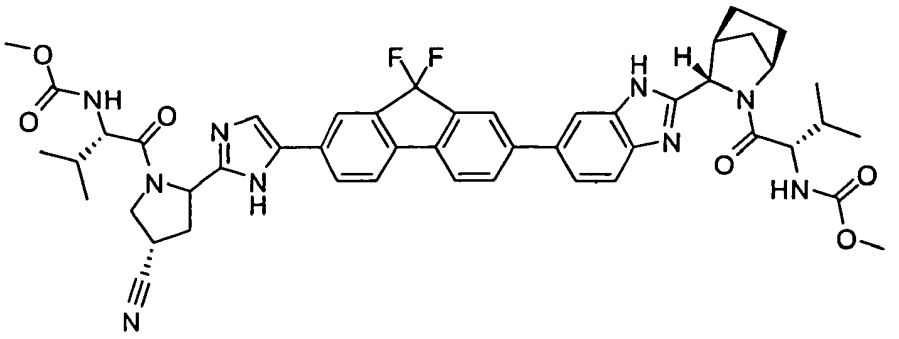


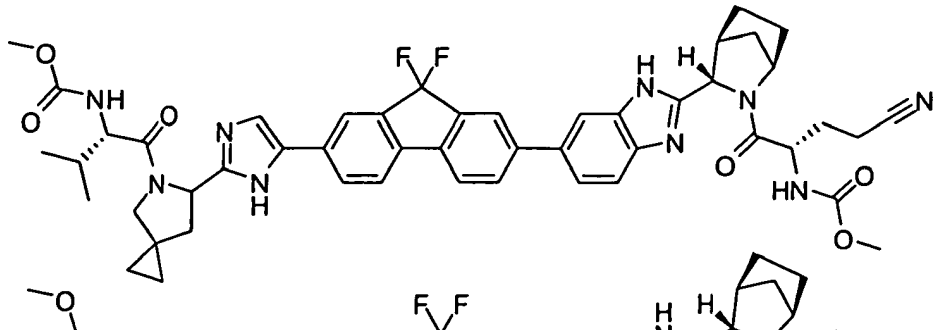


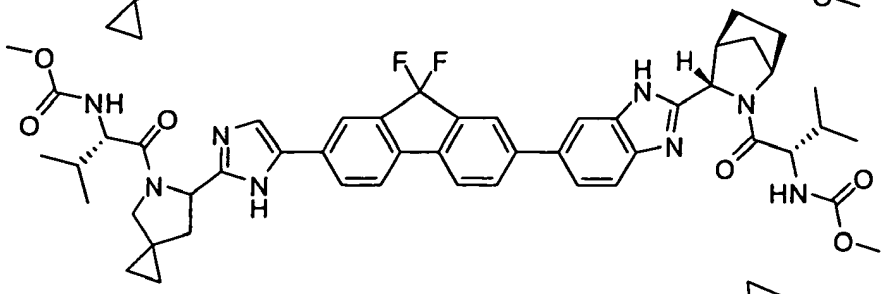


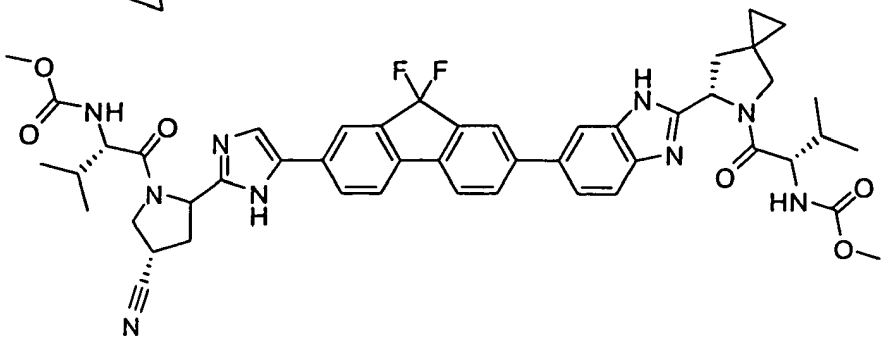


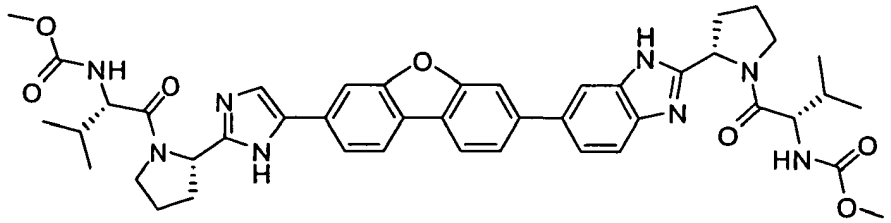


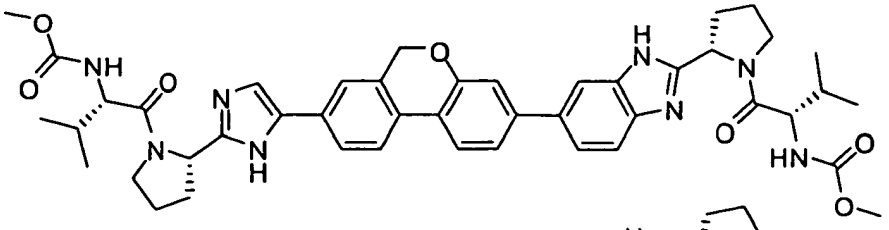


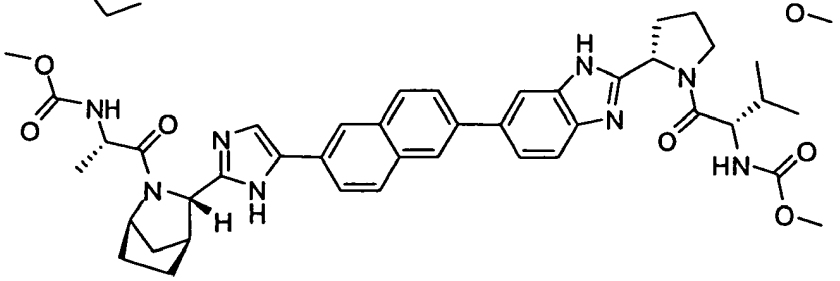


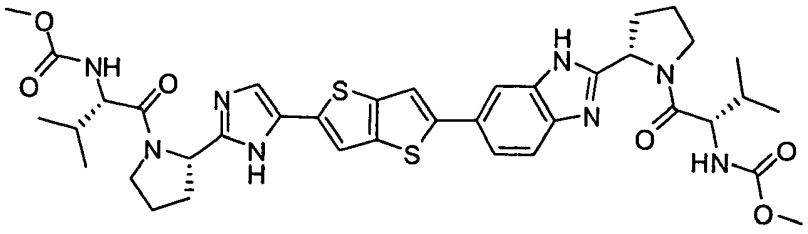


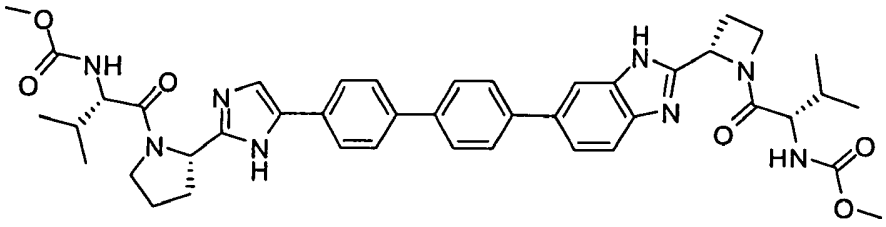


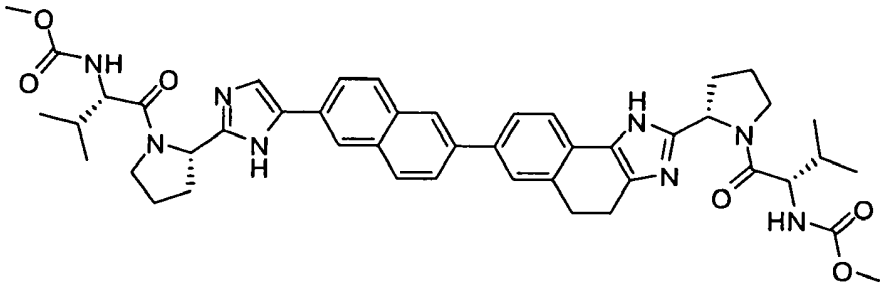




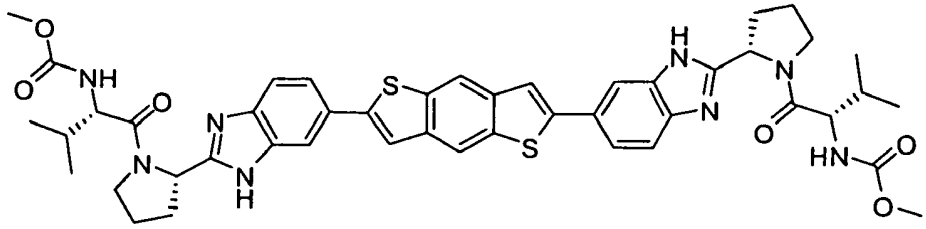








或

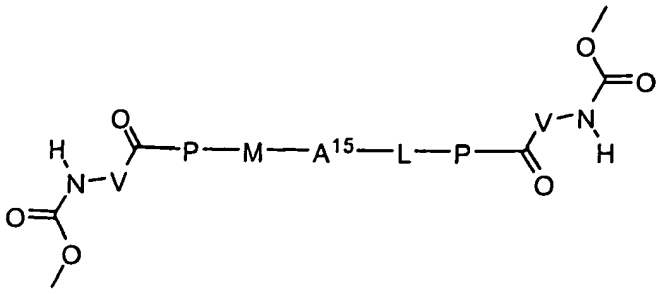


或彼等之藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib60)所示之化合物：E^0-V-Z^0-P-M-A^{15}-L-P-Z^0-V-E^0 (Ib60)。

於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib61)所示之化合物：E^0-V-Z^0-P-M-A^{16}-L-P-Z^0-V-E^0 (Ib61)。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib35)所示之化合物：



(Ib35)

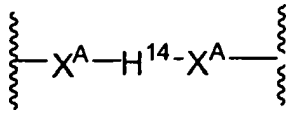
其中：

V示烷基；

L示苯並咪唑基；

M示5員雜芳基環；

A^{15}示：



各H^{14}獨立示稠合不飽和、部分不飽和或飽和的三環碳環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

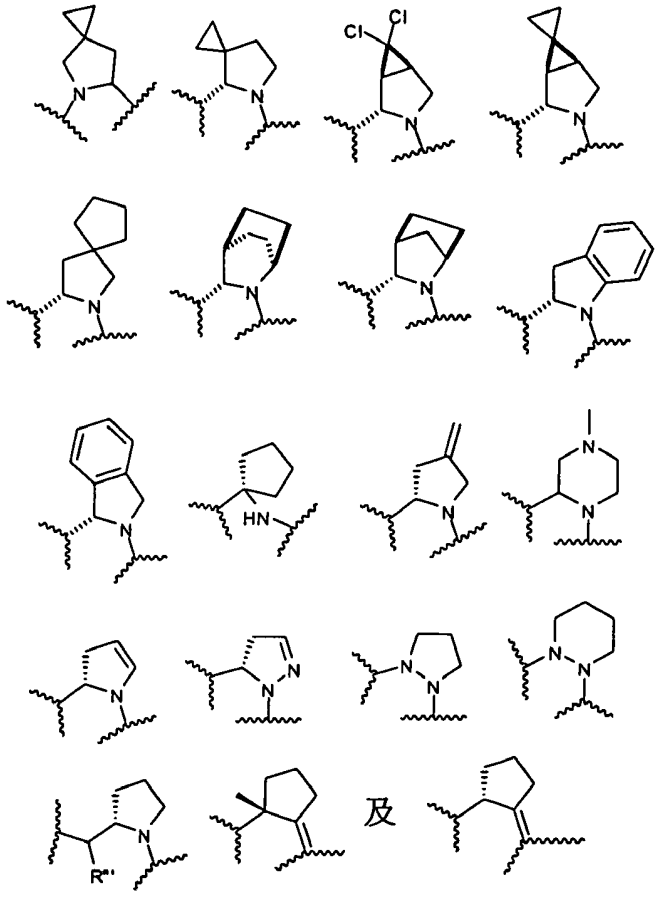
各R^{A1}獨立選自：氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R^{A3}獨立選自：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、以及(NR^aR^b)羰基；

R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳基烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

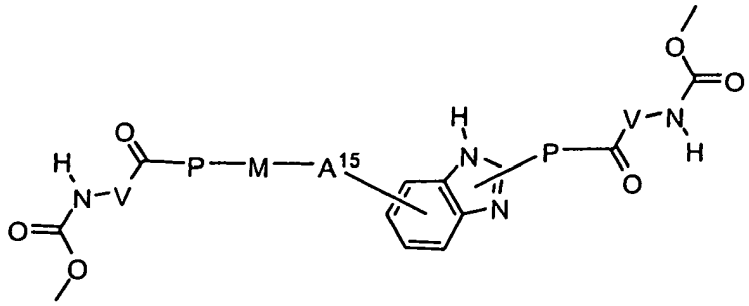
各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；且

P係選自：



或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

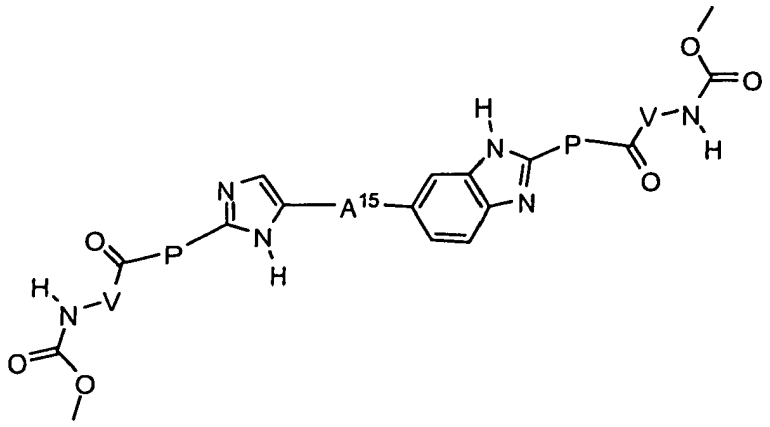
於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib36)所示化合物：



(Ib36)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

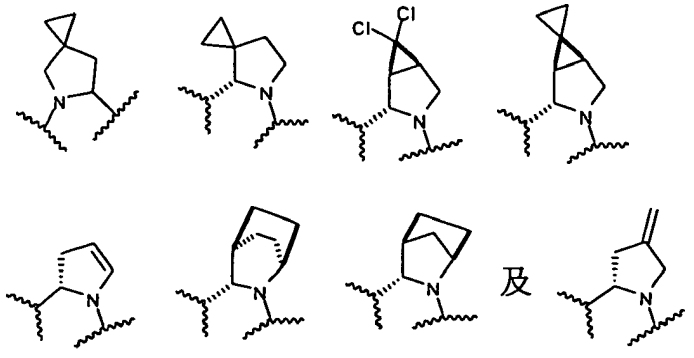
於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib37)所示化合物：



(Ib37)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

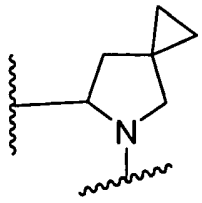
於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib35)、(Ib36)或(Ib37)所示之化合物，其中P係選自：



及

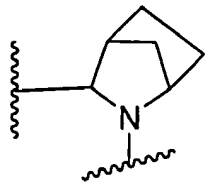
。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib35)、(Ib36)或(Ib37)所示之化合物，其中P係選自：



。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib35)、(Ib36)或(Ib37)所示之化合物，其中P係選自：



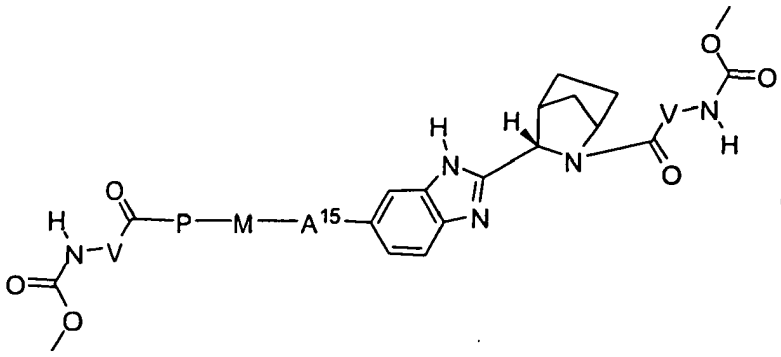
其任意經一或多個獨立選自R^{P6}及R^{P11}的基團所取代；

各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；R^{Pa}及R^{Pb}各自獨立示H、烷基、芳基、或芳烷基；或是R^{Pa}及R^{Pb}連同彼等所連接的原子一起形成雜環；

各R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰基烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、$-NR^{hh}R^h$、$(NR^{hh}R^h)$烷基、$(NR^{hh}R^h)$羰基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷

氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、(NR^hR^h)磺醯基、雜芳基磺醯基、以及$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$-C(=O)NR^hR^h$。

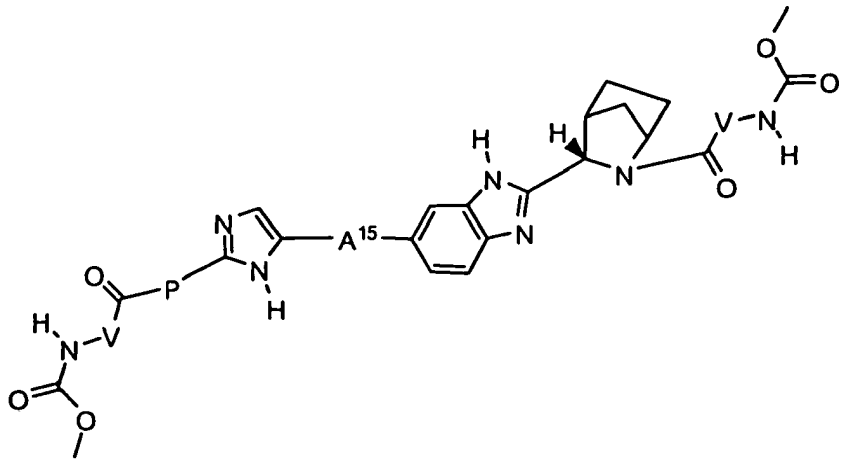
於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib38)化合物：



(Ib38)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

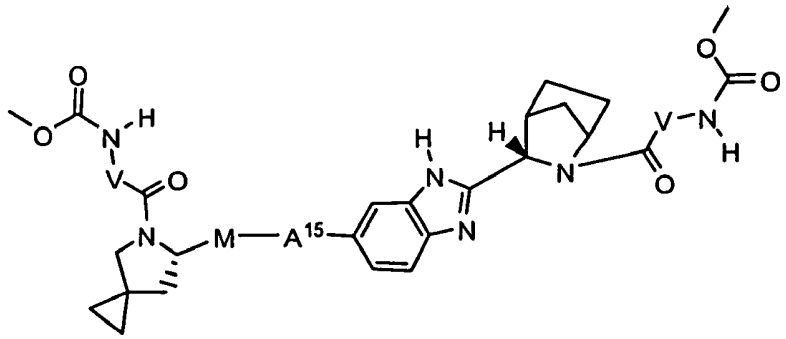
於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib39)化合物：



(Ib39)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

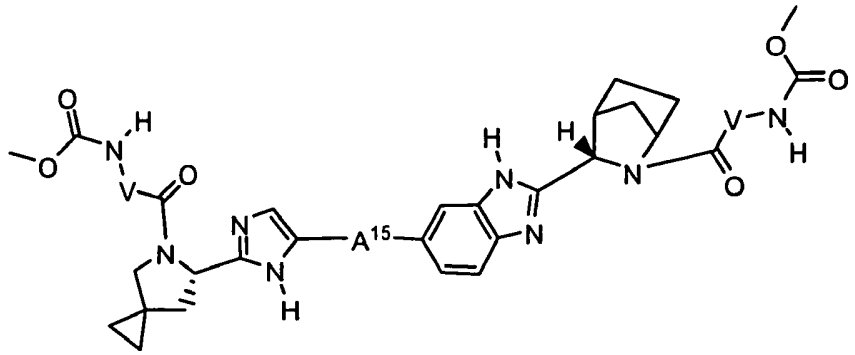
於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib40)化合物：



(Ib40)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

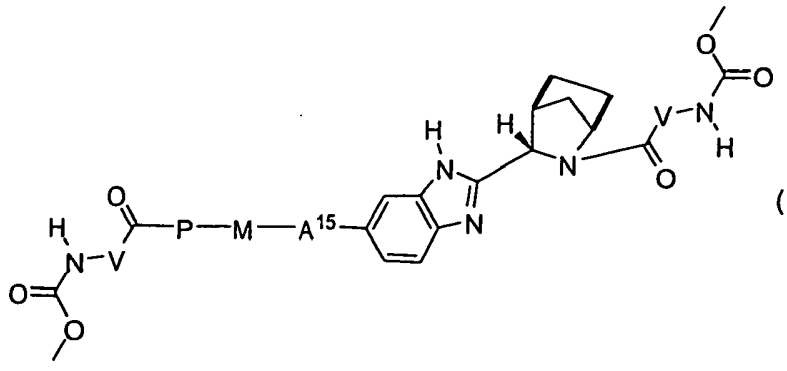
於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib41)化合物：



(Ib41)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

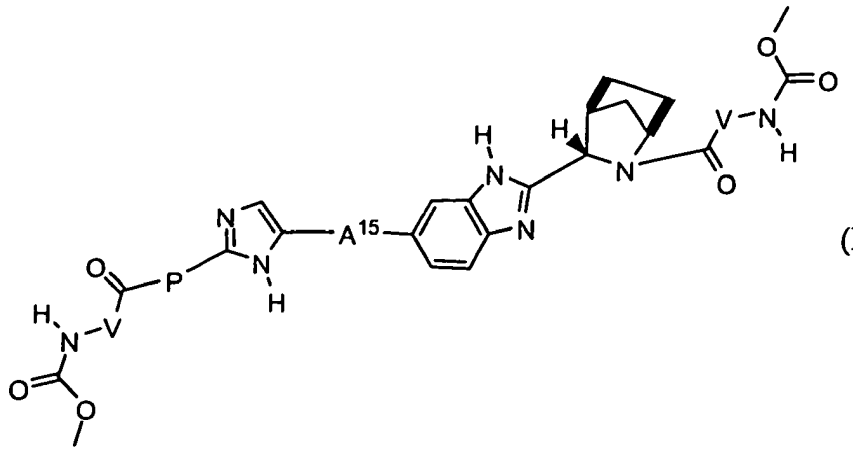
於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib42)化合物：



(Ib42)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

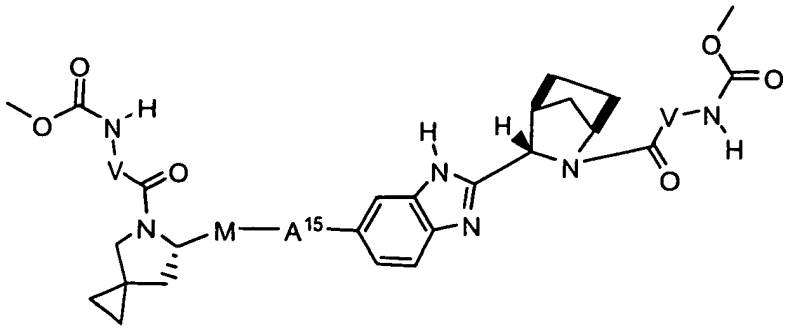
於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib43)化合物：



(Ib43)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

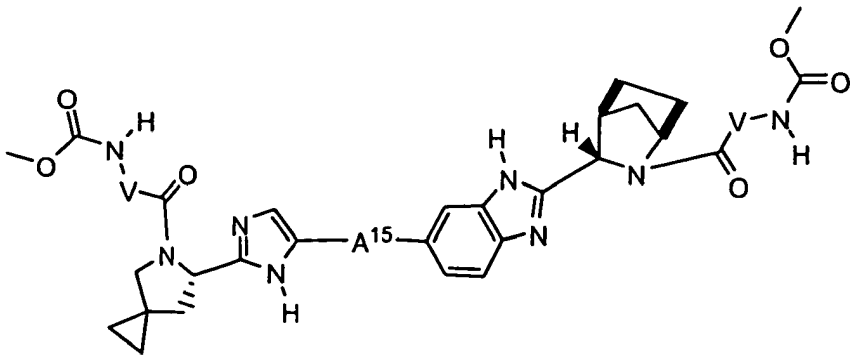
於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib44)化合物：



(Ib44)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib45)化合物：

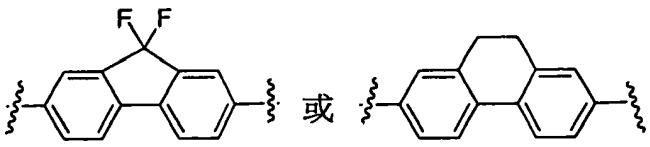


(Ib45)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib35)、(Ib36)、(Ib37)、(Ib38)、(Ib39)、(Ib40)、(Ib41)、(Ib42)、(Ib43)、(Ib44)、或(Ib45)之化合物，其中容許不存在的各X^A係不存在的。

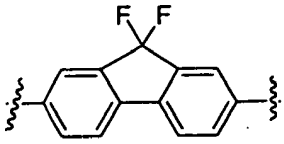
於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib35)、(Ib36)、(Ib37)、(Ib38)、(Ib39)、(Ib40)、(Ib41)、(Ib42)、(Ib43)、(Ib44)、或(Ib45)之化合物，其中A^{15}係選自：



或

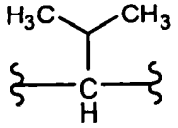
。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib35)、(Ib36)、(Ib37)、(Ib38)、(Ib39)、(Ib40)、(Ib41)、(Ib42)、(Ib43)、(Ib44)、或(Ib45)之化合物，其中A^{15}係選自：



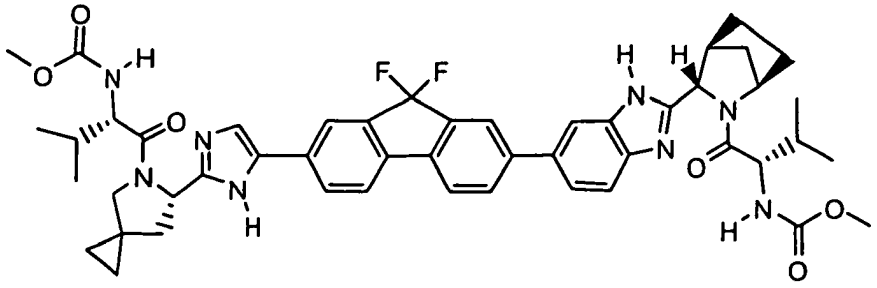
。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib35)、(Ib36)、(Ib37)、(Ib38)、(Ib39)、(Ib40)、(Ib41)、(Ib42)、(Ib43)、(Ib44)、或(Ib45)之化合物，其中各V示：

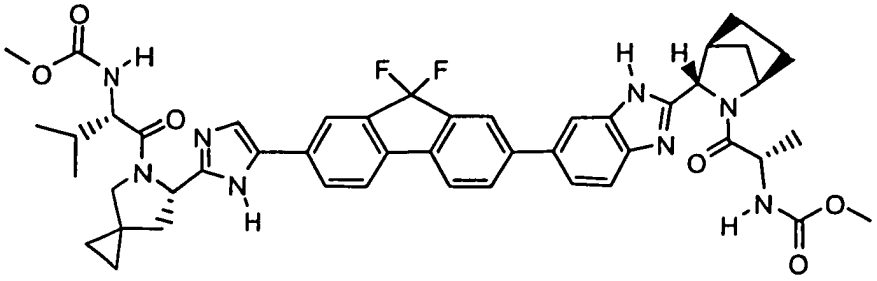


。

於另一特定體系中，本發明提供一種化合物，其係：

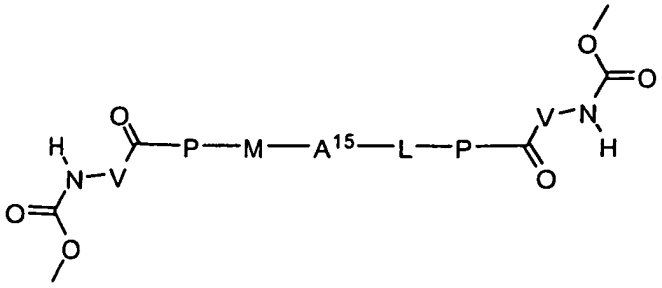


或



或彼等之藥學上可接受的鹽類、或前藥。

於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib8)所示之化合物



(Ib8)

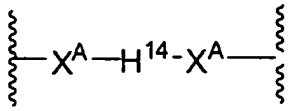
其中：

V示烷基；

L示苯並咪唑基；

M示5-員雜芳基環；

A^{15}示：



各H^{14}獨立示稠合的不飽和、部分不飽和或飽和的三

環碳環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在且各R獨立選自H或烷基；

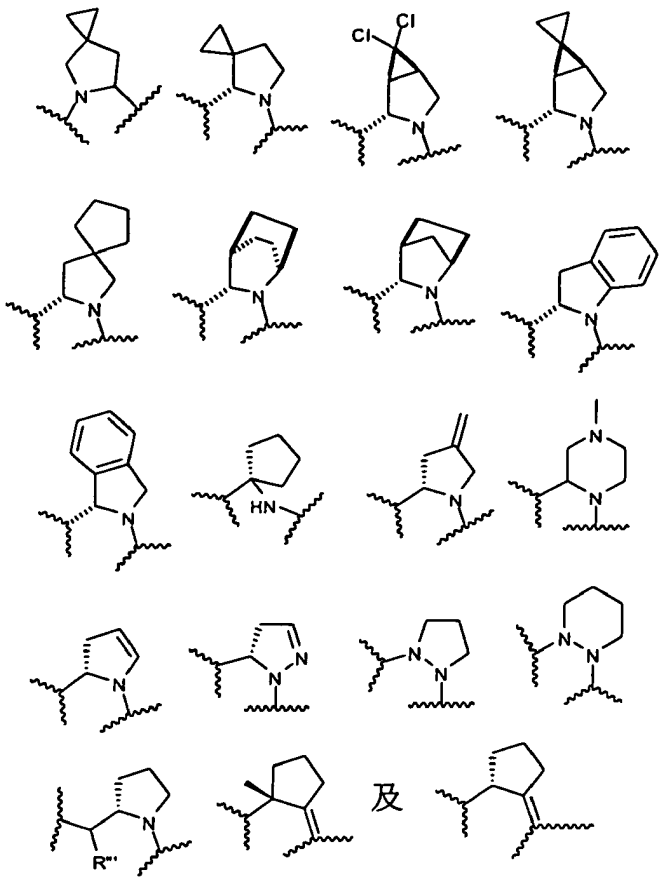
各R^{A1}獨立選自：氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R^{A3}獨立選自：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、以及(NR^aR^b)羰基；

R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

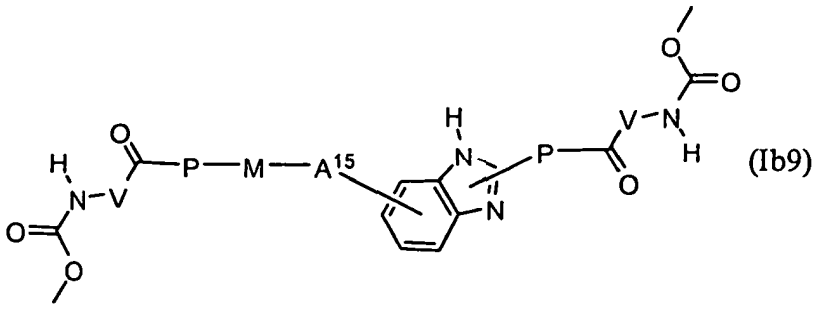
各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；且

P係選自：



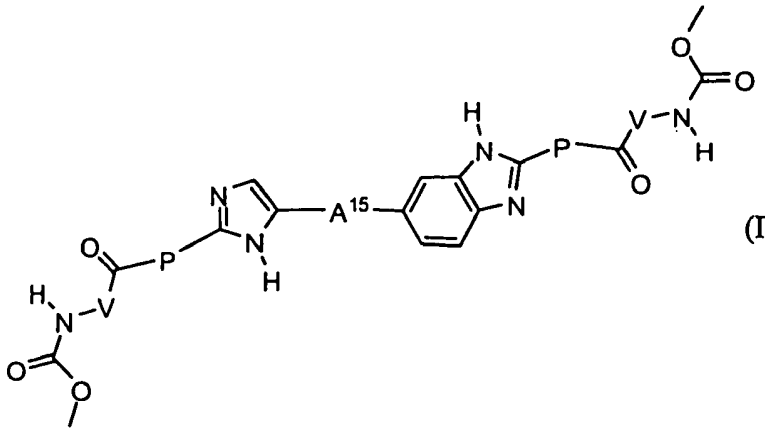
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib9)所示化合物：



或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

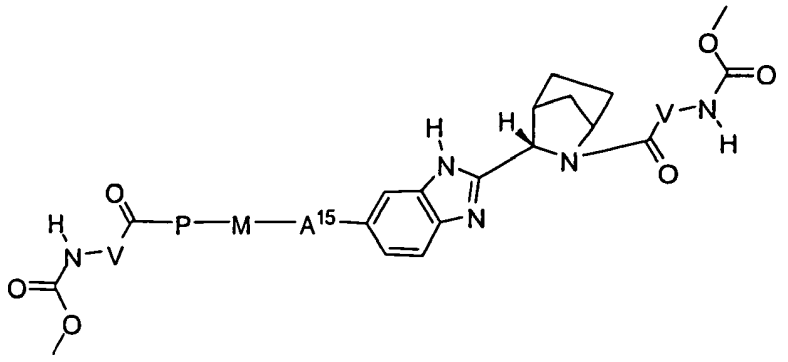
於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib10)所示化合物：



(Ib10)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

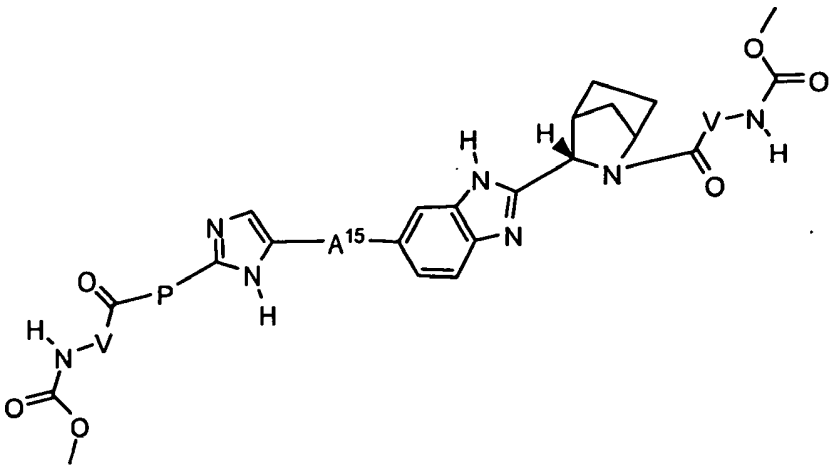
於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib11)所示化合物：



(Ib11)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

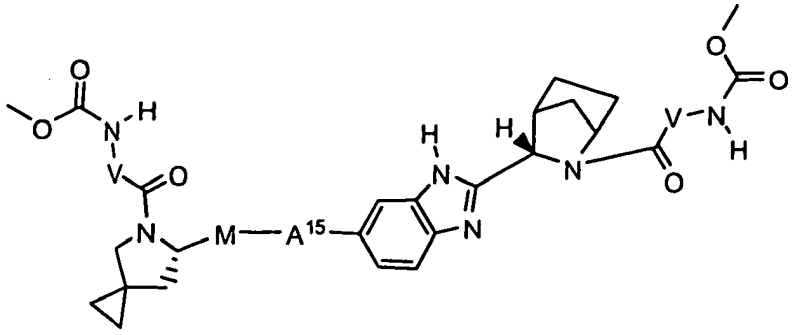
於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib12)所示化合物：



(Ib12)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

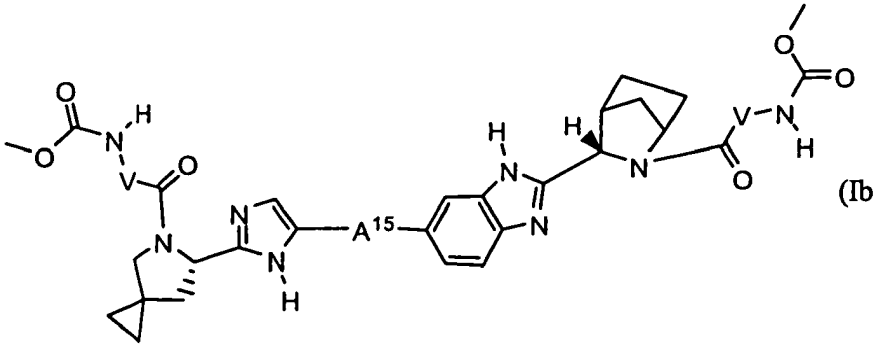
於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib13)所示化合物：



(Ib13)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

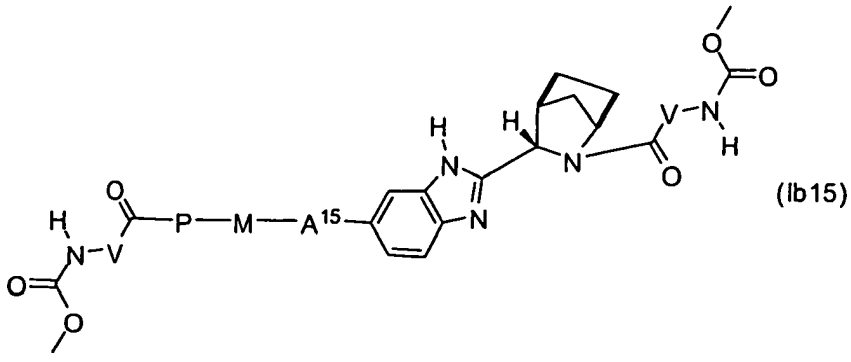
於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib14)所示化合物：



(Ib14)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

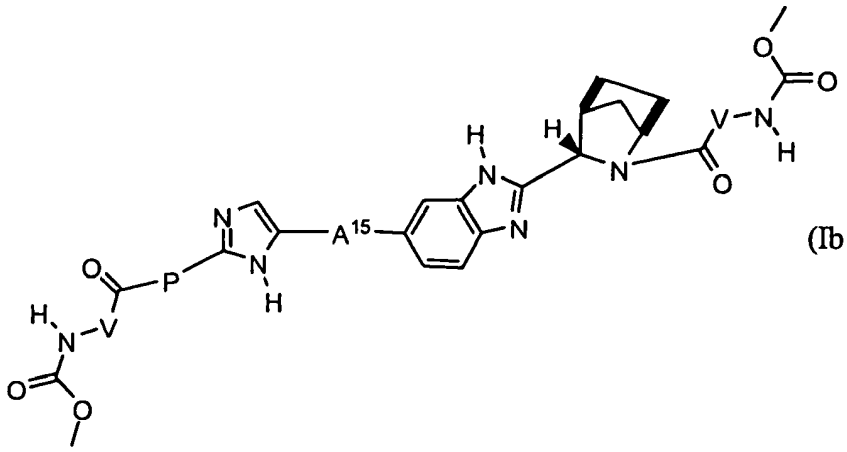
於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib15)所示化合物：



(Ib15)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

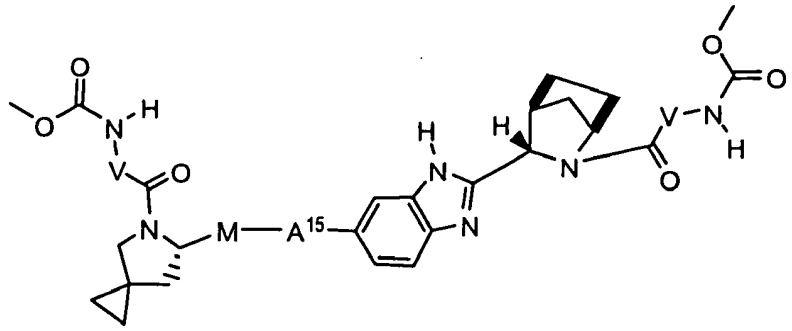
於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib16)所示化合物：



(Ib16)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

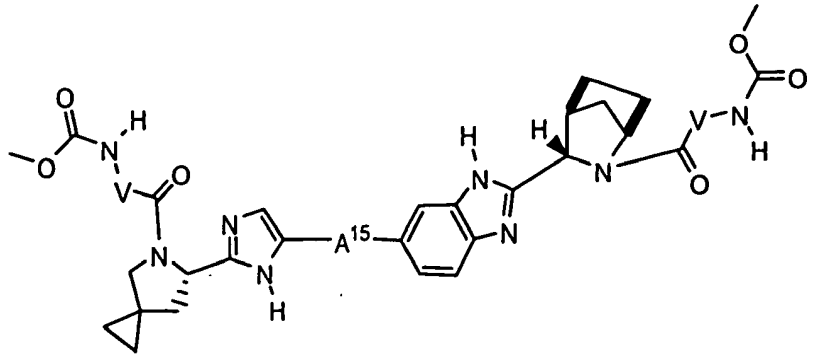
於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib17)所示化合物：



(Ib17)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

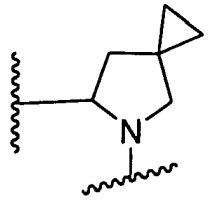
於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物係式(Ib18)所示化合物：



(Ib18)

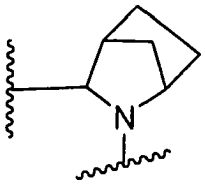
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib)所示化合物，其中P示



。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib)所示化合物，其中P示



，

其任意經一或多個獨立選自R^{P6}及R^{P11}的基團所取代；

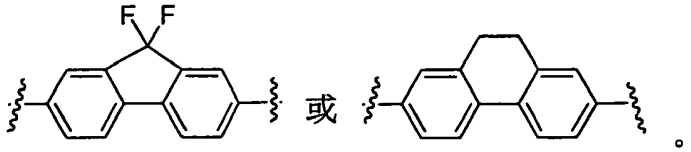
各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；R^{Pa}及R^{Pb}各自獨立示H、烷基、芳基、或芳烷基；或是R^{Pa}及R^{Pb}連同彼等所連接的原子一起形成雜環；

各R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰基烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、$-NR^{hh}R^h$、

$(NR^{hh}R^{h})$烷基、$(NR^{hh}R^{h})$羰基，其中各R^{h}獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^{h}基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基、$(NR^{h}R^{h})$磺醯基、雜芳基磺醯基、$-S(=O)_2R^{h}$、$-C(=O)R^{h}$、$-C(=O)NR^{h}R^{h}$。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib)化合物，其中容許不存在之各X^{A}係不存在的。

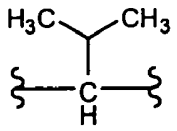
於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib)化合物，其中A^{15}係選自：



或

。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib)化合物，其中各V示：



。

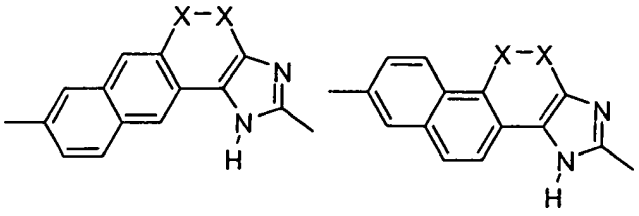
於本發明之一體系中，式(I)化合物係式(Ib19)所示化合物：

$$E^{0}\text{-}V^{w}\text{-}Z^{0}\text{-}P^{u}\text{-}M^{0}\text{-}A^{s}\text{-}L^{9}\text{-}P^{u}\text{-}Z^{0}\text{-}V^{w}\text{-}E^{0} \qquad (Ib19)$$

其中：

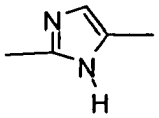
各u獨立示0、1、3、5、7、8、10、或11；各w獨立示0、1、2、3、4、或5；且各s示0、6、13、或14。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib19)化合物，其中L^9示：



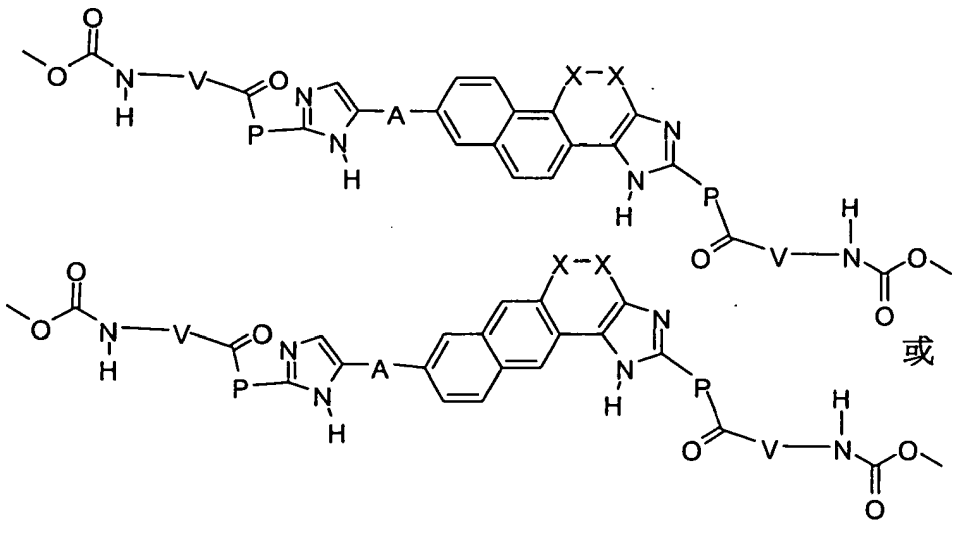
其中X-X係選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib19)化合物，其中M^0示：



。

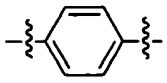
於一體系中，本發明提供一種式(Ib19)化合物，其係：



或彼等之藥學上可接受之鹽類、或前藥。

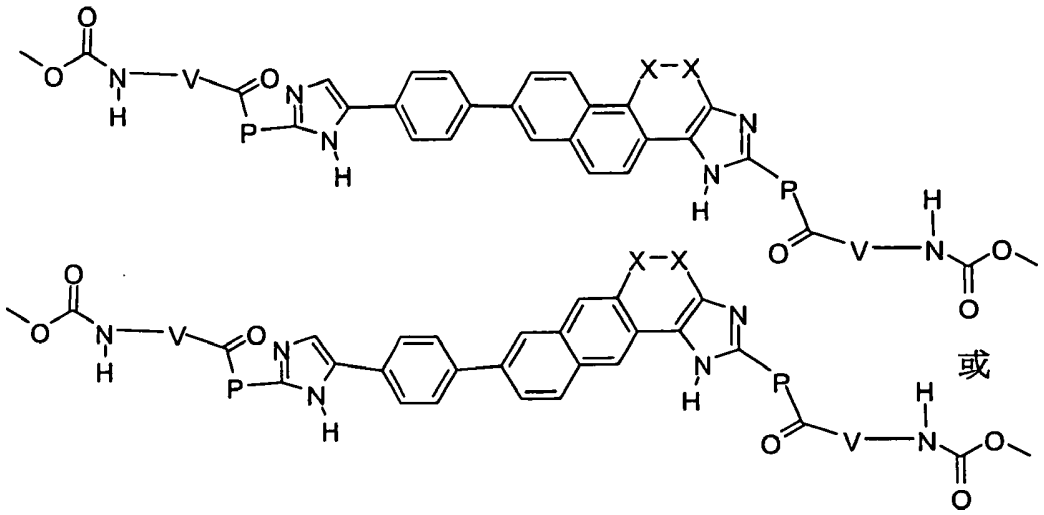
於一體系中，本發明提供一種式(Ib19)化合物，其中

A^0示：



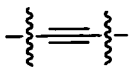
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib19)化合物，其係：



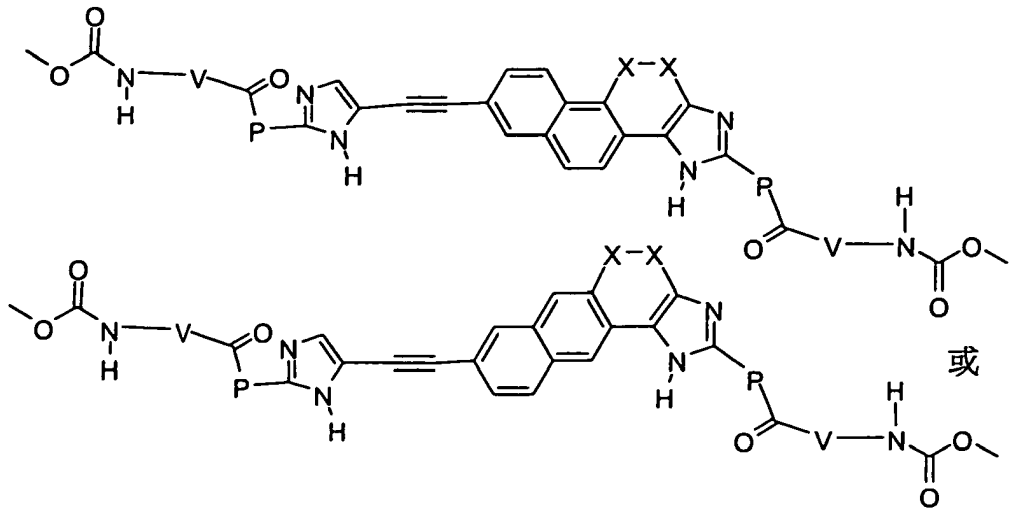
或彼等之藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib19)化合物，其中A^6示：



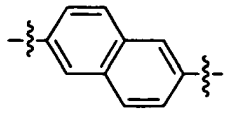
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib19)化合物，其係：



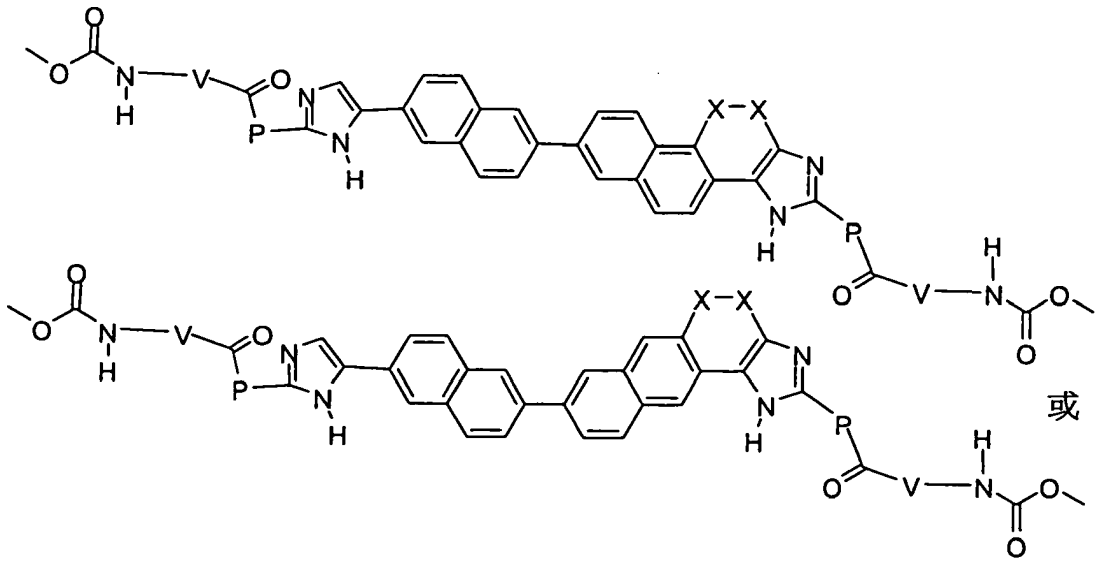
或彼等之藥學上可接受的鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib19)化合物，其中A^{13}示：



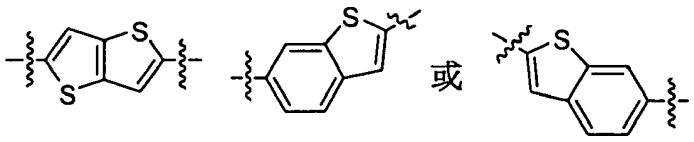
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib19)化合物，其係：



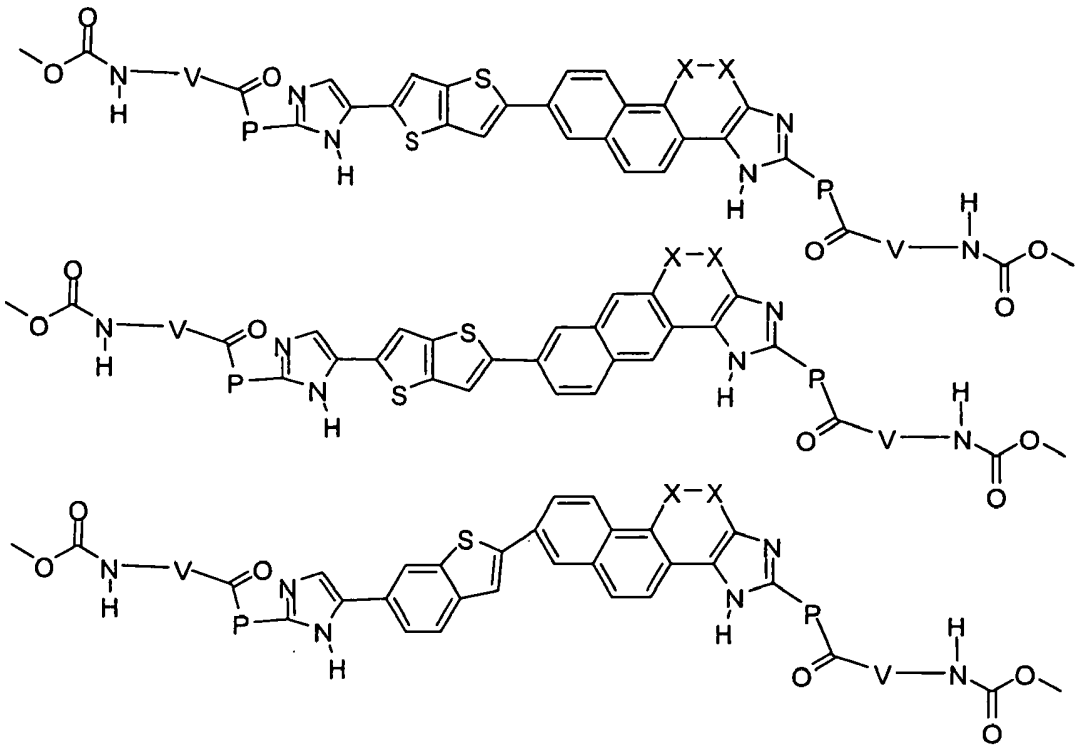
或彼等之藥學上可接受的鹽類、或前藥。

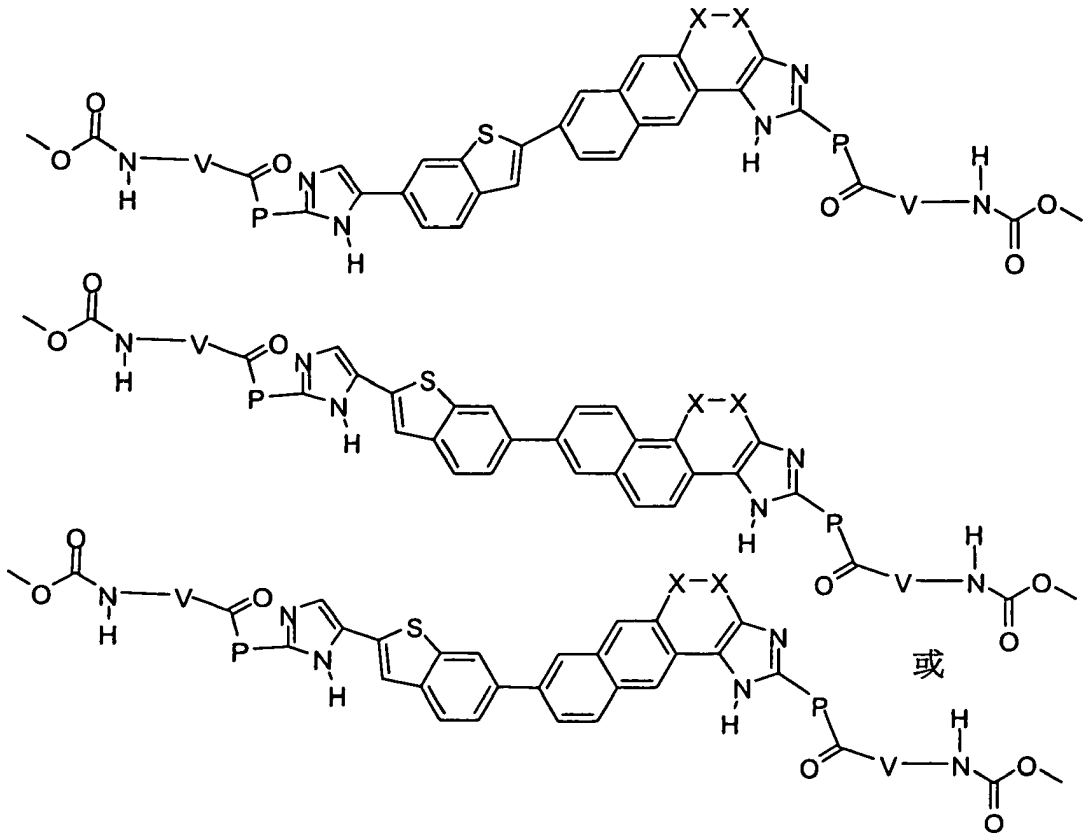
於一體系中，本發明提供一種式(Ib19)化合物，其中A^{14}示：



。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib19)化合物，其係：





或彼等之藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於本發明之一體系中，式(I)化合物係式(Ib20)所示之化合物：

$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}M^0\text{-}A^0\text{-}L^4\text{-}P^u\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \qquad (Ib20)$$

其中：

各u獨立示0、1、3、5、7、8、10、或11；且各w獨立示0、1、2、3、4、或5。

於本發明之一體系中，式(I)化合物係式(Ib21)所示之化合物：

$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^{u1}\text{-}M^0\text{-}A^0\text{-}L^4\text{-}P^{u2}\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \qquad (Ib21)$$

其中：

各u1示1、3、5、7、8、10、或11；u2示0、1、3、5、7、8、10、或11；且各w獨立示0、1、2、3、4、或5。

於本發明之一體系中，式(I)化合物係式(Ib22)所示之化合物：

$$E^0\text{-}V^{w1}\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}M^0\text{-}A^0\text{-}L^4\text{-}P^{u2}\text{-}Z^0\text{-}V^{w2}\text{-}E^0 \qquad (Ib22)$$

其中：

各u獨立示0、1、3、5、7、8、10、或11；各u2獨立示0、1、3、5、7、8、10、或11；w1獨立示0、1、2、3、4、或5；且各w2獨立示1、2、3、4、或5。

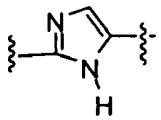
於本發明之一體系中，式(I)化合物係式(Ib23)所示之化合物：

$$E^0\text{-}V^{w1}\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}M^0\text{-}A^0\text{-}L^4\text{-}P^{u2}\text{-}Z^0\text{-}V^{w2}\text{-}E^0 \qquad (Ib23)$$

其中：

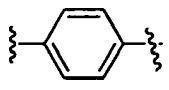
各u獨立示0、1、3、5、7、8、10、或11；各u2獨立示0、1、3、5、7、8、10、或11；w1獨立示1、2、3、4、或5；且各w2獨立示0、1、2、3、4、或5。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib20)至(Ib23)所示之化合物，其中M^0示：



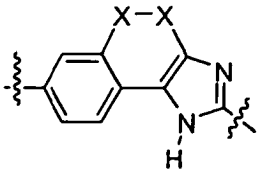
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib20)至(Ib23)所示之化合物，其中A^0示：



。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib20)至(Ib23)所示之化合物，其中L^4示：



其中X-X係選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2。

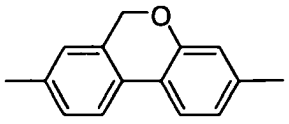
於本發明之一體系中，式(I)化合物係式(Ib24)所示之化合物：

$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}M^0\text{-}A^s\text{-}L^4\text{-}P^{u2}\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \qquad (Ib24)$$

其中：

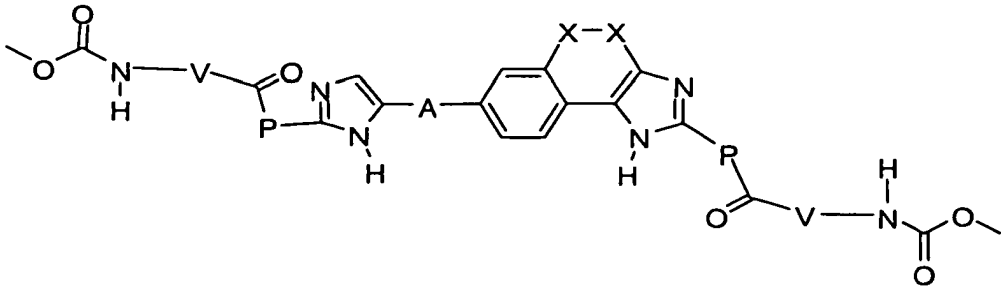
各u獨立示0、1、3、5、7、8、10、或11；各u2獨立示0、1、3、5、7、8、10、或11；各w獨立示0、1、2、3、4、或5；且s示5、6、13、14、15、或16。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib24)所示的化合物，其中s示16且A^{16}示：



。

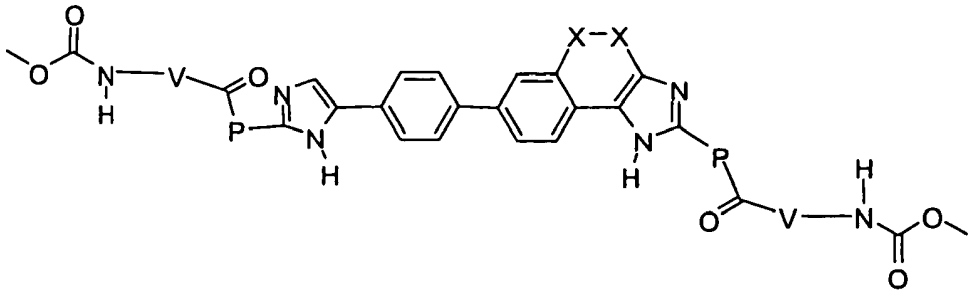
於一體系中，本發明提供一種下式所示之化合物：



其中X-X係選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2；且A示A^0；

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

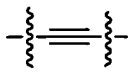
於一體系中，本發明提供一種下式所示之化合物：



其中X-X係選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2；

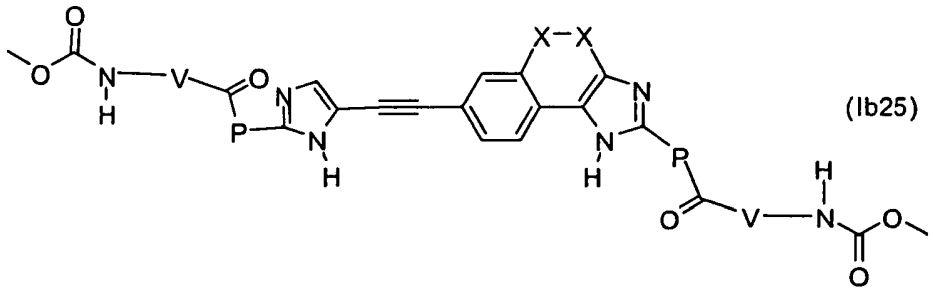
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib24)所示之化合物，其中s示6且A^6示：



。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib25)所示之化合物：

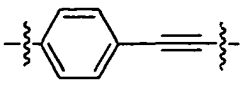


(Ib25)

其中X-X係選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2；

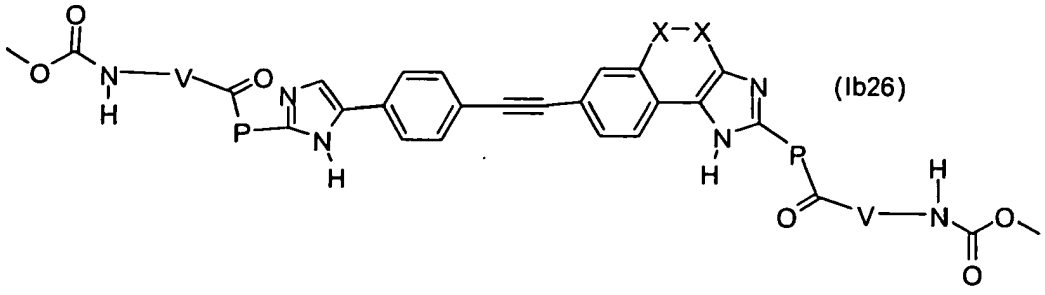
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib24)所示之化合物，其中s示5且A^5示：



。

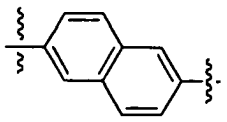
於一體系中，本發明提供一種式(Ib26)所示之化合物：



其中X-X係選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2；

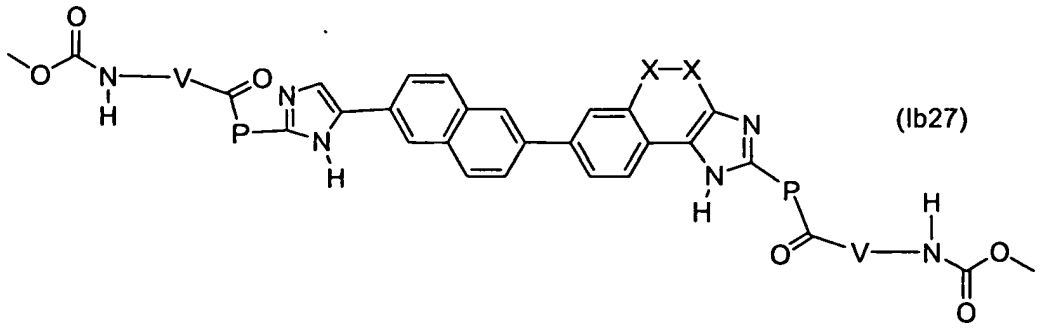
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib24)所示之化合物，其中s示13且A^{13}示：



。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib27)所示之化合物：

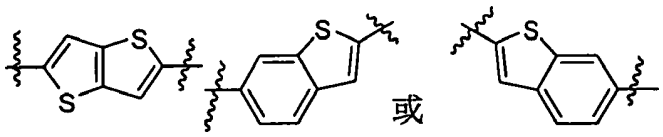


其中X-X係選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2；

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

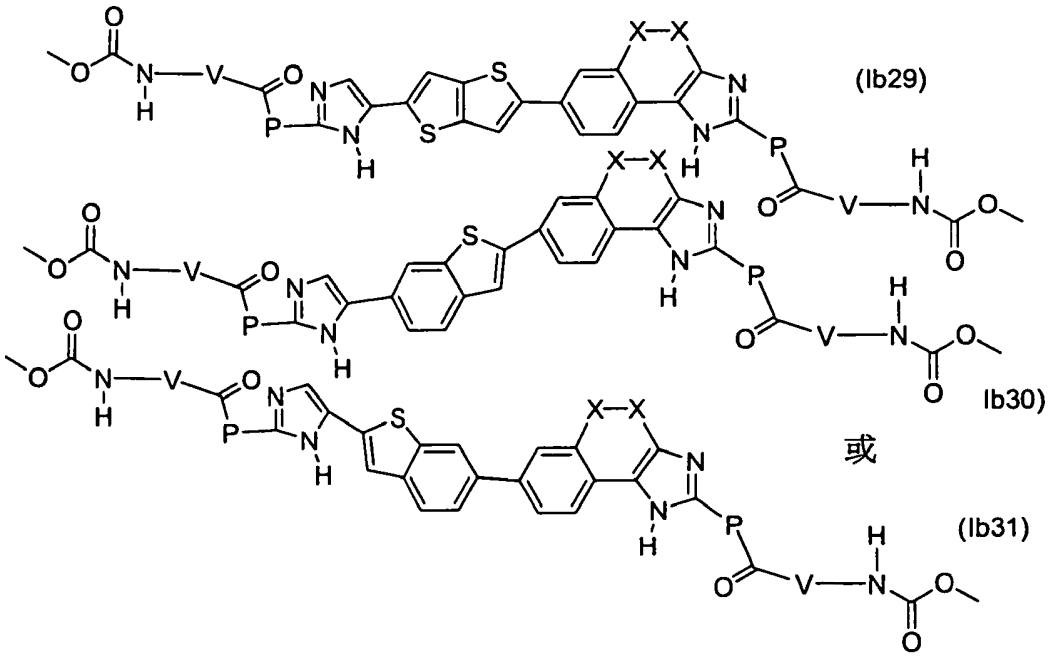
於一體系中，本發明提供一種式(Ib24)所示之化合物

，其中s示14且A^{14}示：



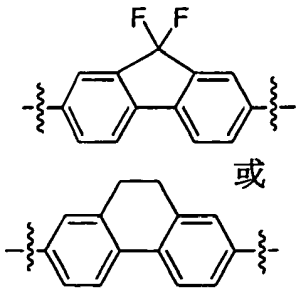
。

於一體系中，本發明提供一種下式所示之化合物：



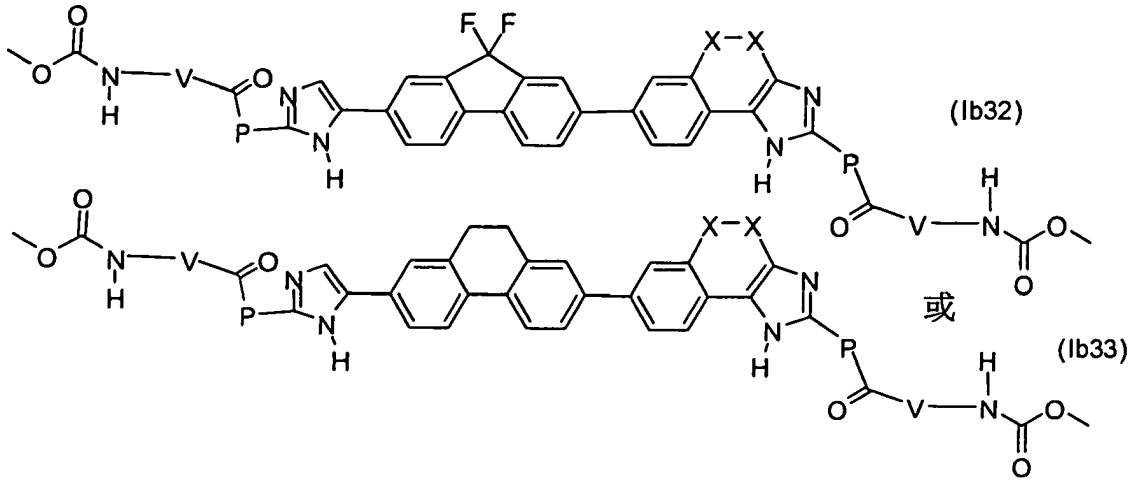
其中X-X係選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2；或彼等之藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib24)所示之化合物，其中s示15且A^{15}示：



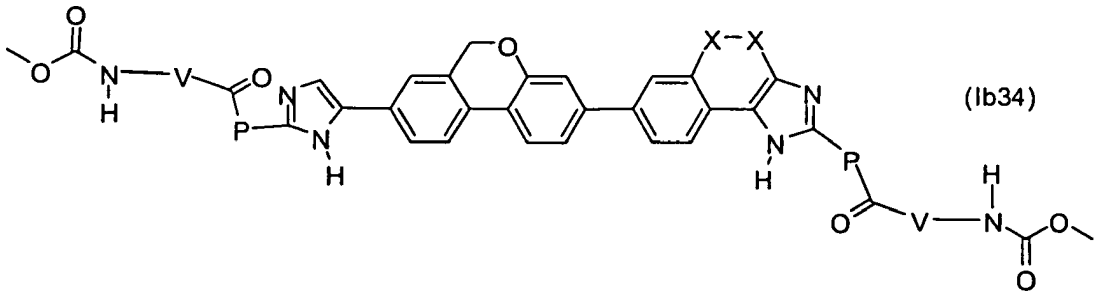
。

於一體系中，本發明提供一種下式所示之化合物：



其中X-X係選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2；或彼等之藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ib34)所示之化合物：



其中X-X係選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2；或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物乃下式所示之化合物：R9-Z-P-M-A^{15}-L-P-Z-R9。

於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物乃下式所示之化合物：R9-Z-P-M-A^{15}-L^3-P-Z-R9。

於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物乃下式所

示之化合物：R9-Z-P-M^0-A^{15}-L^3-P-Z-R9。

於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物乃下式所示之化合物：R9-Z-P-M-A^{16}-L-P-Z-R9。

於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物乃下式所示之化合物：R9-Z-P-M-A^{16}-L^3-P-Z-R9。

於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物乃下式所示之化合物：R9-Z-P-M^0-A^{16}-L^3-P-Z-R9。

於本發明之另一特定體系中，式(Ib)化合物乃下式所示之化合物：R9-Z-P-M^9-A^{16}-L^3-P-Z-R9。

於另一特定體系中，本發明提供一種下列式(Ib50)所示之化合物：E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n -P^u-Z^v-V^w-E^x (Ib50)，其中t、s、n、u、v、w及x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有三者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有三者不爲0且非

0組中至少有三者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有四者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有四者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、t、u、v、w或x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中s、u、v、w或x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中至少有一個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中s、及至少一個t、以及至少一個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中u、w及t中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中s、u、及w中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中s、u、及w中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中至少一個s以及二個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中u、或w中至少有一者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中u、或w中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中至少有一個u不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中至少有二個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中至少有二個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中二個u皆不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中t示0或10；n示0、1、2、3、4、5、6、7、8、

9、或10；且s示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、或21。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中t示0或10；n示0、1、2、4、5、6、7、8、9、或10；且s示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、21。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中t示9；n示3；且s示3、4、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、或21。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中t示0、1、2、4、5、6、7、8、9、10、或11；n示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10；且s示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、21。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中t示0；n示0、1、2、3、5、6、7、8、9、或10；且s示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、或20。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中t示1、2、4、5、6、7、8、9、10、或11；n示4；且s示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、或21。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有一者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有三者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有四者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、s、t、u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有四者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中n、t、u、v、w或x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中s、u、v、w或x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中至少有一個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中s、及至少一個t、以及至少一個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中u、w及t中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中s、u、及w中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中s、u、及w中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中至少一個s及二個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中u或w中至少有一者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中u、或w中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中至少有一個u不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中至少有二個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中至少有二個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib50)所示化合物，其中二個u皆不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種下列式(Ib51)所示化合物：E^{x}-V^{w}-Z^{v}-P^{u}-M^{9}-A^{s}-L^{3}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x} (Ib51)，其中s示0、1、2、5、6、或7。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有一者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有三者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有四者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化合物，其中u、v、w及x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化合物，其中u、或w中至少有一者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化合物，其中u、或w中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化合物，其中至少有一個u不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化合物，其中二個u皆不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化合物，其中至少有一個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化合物，其中二個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化

合物，其中至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib51)所示化合物，其中二個w皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種下列式(Ib52)所示的化合物：E^x-V^w-Z^v-P^u-M^0-A^0-L^4-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ib52)。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有一者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有三者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有四者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少

有二者不爲相同字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中u、v、w及x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中u、或w中至少有一者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中u、或w中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中至少有一個u不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中二個u皆不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中至少有一個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中二個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ib52)所示化合物，其中二個w皆不爲0。

式(Ic)化合物

於本發明之一體系中，式(I)化合物係式(Ic)所示之化合物：

E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E　　(Ic)

其中：

各A選自-A^s；

各M選自-M^t；

各P選自-P^u；

各Z選自-Z^v；

各V選自-V^w；

各E選自-E^x；

各s示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、或21；

各t示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或11；

各u示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、或14；

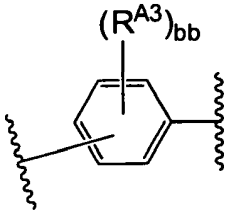
各v示0、1、2、3、4、5、或6；

各w示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21；

各x示0或1；

其中s、t、u、v、w、及x的總和不爲0；

各A^0獨立示：



其中：

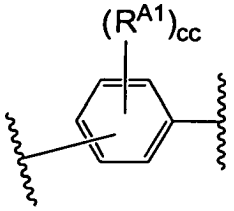
各R^{A3}獨立選自：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基

、羥基、羥烷基、-NR^aR^b、(NR^aR^b)烷基、以及(NR^aR^b)羰基；R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；且

各bb獨立示0、1、2、3、或4；或是

各A^0獨立示6員雜芳族環，其含有1、2、或3個氮原子，該環任意經1、2、3、或4個R^{A3}基團所取代；

各A^1獨立示：



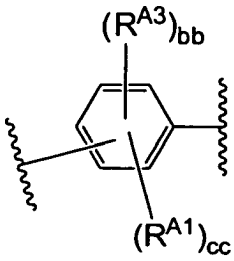
其中

各R^{A1}獨立選自：氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；

各cc獨立示1、2、3、或4；

各A^2獨立示：



其中：

各R^{A1}獨立選自：氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R^{A3}獨立選自：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、以及(NR^aR^b)羰基；

R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

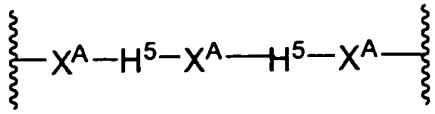
各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各bb示0、1、2、3、或4；各cc示1、2、3、或4；且bb及cc的總和爲1、2、3、或4；

各A^3獨立示6員雜芳族環，其含有1、2、或3個氮原子，該環經一或多個R^{A1}基團所取代，且該環任意經一或多個R^{A3}基團所取代；

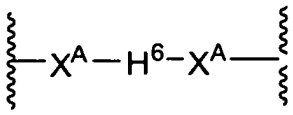
各A^4獨立示：



其中：

各H^5獨立示苯基環或六員雜芳族環，該H^5任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代：且各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；

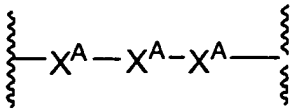
各A^5獨立示：



其中：

各H^6獨立示苯基環或六員雜芳族環，該H^6任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代：且各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；先決條件爲：至少有一個X^A存在；

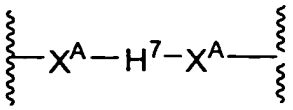
各A^6獨立示：



其中：

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、丙二烯基、炔基、或不存在；先決條件爲：至少有一個X^A存在；

各A^7獨立示：

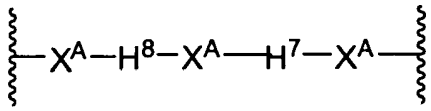


其中：

各H^7獨立示五員雜芳族環，該H^7任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；

各A^8獨立示：



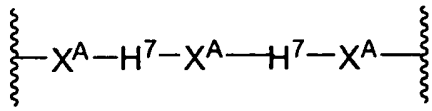
其中：

各H^7獨立示五員雜芳族環，該H^7任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各H^8獨立示苯基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；

各A^9獨立示：



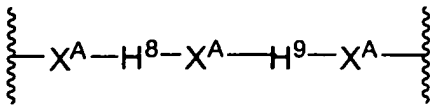
其中：

各H^7獨立示五員雜芳族環，該H^7任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、

炔基、或不存在；

各A^{10}獨立示：



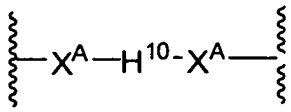
其中：

各H^8獨立示苯基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各H^9獨立示六員雜芳族環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；且

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；

各A^{11}獨立示：



其中：

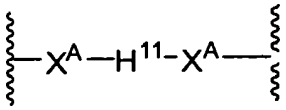
各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；

各H^{10}獨立示5-15個碳之不飽和、部分不飽和或飽和的雙環系統，其任意稠合至芳基，該H^{10}任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4

、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、以及(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；

各A^{12}獨立示：



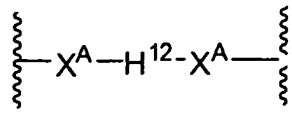
其中：

各X^A獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；

各H^{11}獨立示含有一或多個雜原子之5-15個碳的不飽和、部分不飽和或飽和雙環系統，其任意稠合至芳基，該H^{11}任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、-NR^aR^b、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、以及(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；

各 A^{13} 獨立示：

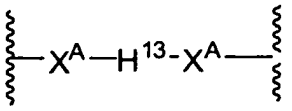


其中：

各 H^{12} 獨立示稠合芳族雙環的碳環，其任意經一或多個獨立選自 R^{A1} 及 R^{A3} 的基團所取代；且

各 X^A 獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；

各 A^{14} 獨立示：

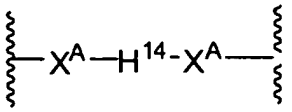


其中：

各 H^{13} 獨立示環系統內包含至少一個雜原子之稠合芳族雙環的雜環，該環系統任意經一或多個獨立選自 R^{A1} 及 R^{A3} 的基團所取代；且

各 X^A 獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；

各 A^{15} 獨立示：



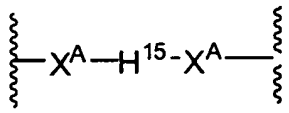
其中：

各 H^{14} 獨立示稠合不飽和、部分不飽和或飽和三環的碳環，其任意經一或多個獨立選自 R^{A1} 及 R^{A3} 的基團所

取代；且

各 X^A 獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；

各 A^{16} 獨立示：

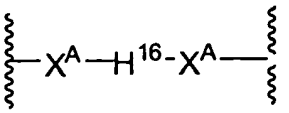


其中：

各 H^{15} 獨立示環系統內包含至少一個雜原子的稠合不飽和、部分不飽和或飽和三環的碳環，該環系統任意經一或多個獨立選自 R^{A1} 及 R^{A3} 的基團所取代；

各 X^A 獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；

各 A^{17} 獨立示：

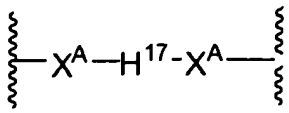


其中：

各 H^{16} 獨立示稠合雙環的碳環系統，其中一環係芳族的且另一環係部分或完全飽和的，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1} 及 R^{A3}；且

各 X^A 獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；

各 A^{18} 獨立示：

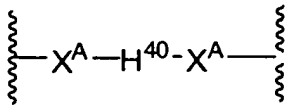


其中：

各 H^{17} 獨立示包含至少一個雜原子之稠合雙環的碳環系統，其中一環係芳族的且另一環係部分或完全飽和的，該環系統任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、R^{A1} 及 R^{A3}；且

各 X^A 獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；

各 A^{21} 獨立示：



其中：

各 H^{40} 獨立示反芳族的單環或稠合碳環系統，該碳環系統任意經一或多個獨立選自 R^{A1} 及 R^{A3} 的基團所取代；且

各 X^A 獨立示：O、NR、SO、SO_2、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、丙二烯基、炔基、或不存在；

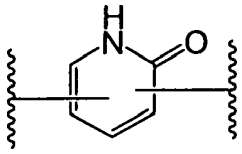
各 M^0 獨立示五員雜芳基基團，其任意經下列基團中之一者所取代：烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、鹵烷基、(NR^aR^b)羰基及三烷基矽烷基烷氧基烷基；

各 M^1 獨立選自 -C(=O)NH-、-C(=O)NH-C(R^M)$_2$-、

-NHC(=O)- 、 -C(R^M)$_2$NHC(=O)- 、 -NHC(=O)NR^M-, -NHC(=O)O-；其中各R^M獨立選自H及烷基；

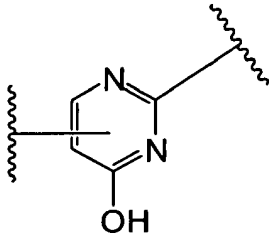
各M^2獨立示六員雜芳族環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各M^3獨立示



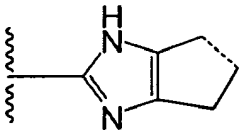
；

各M^4獨立示：



；

各M^5獨立示：



其中以---標示的鍵係稠合至P所定義的環；

各M^6獨立示雙環的橋聯環系統，其包含5-15個原子，其中至少有一個原子係雜原子；

各M^7獨立示吡啶-二基；

各M^8獨立示部分飽和或飽和的五員環，其包含一或多個雜原子且任意經一或二個酮基所取代；

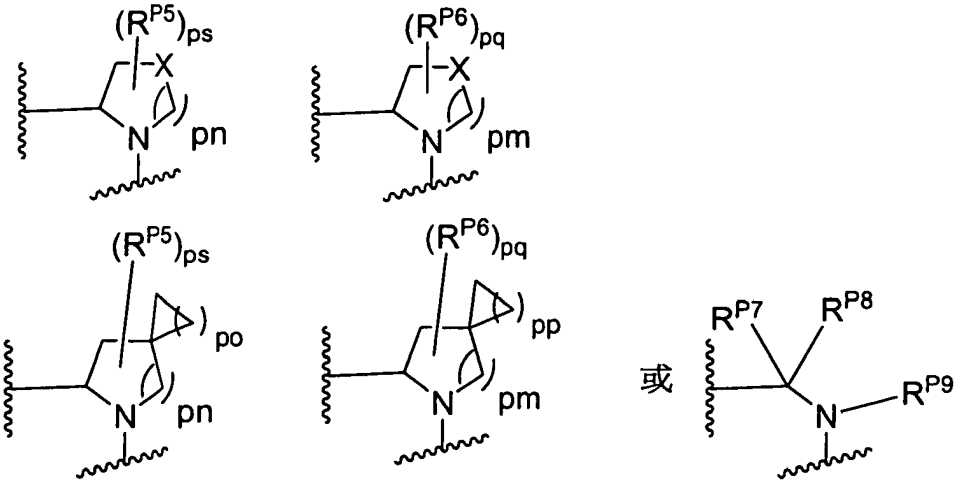
各M^9獨立示稠合雙環的飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其任意經一或多個R^{P11}所取代；

各M^{10}獨立示五員雜芳基基團；

各M^{11}獨立示稠合三環的飽和、部分不飽和、或芳族雜環系統，其任意經一或多個下列基團所取代：酮基、鹵基、$-R^{M7}$、$-OR^{M7}$、$-SR^{M7}$、$-N(R^{M7})_2$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、$-CN$、$-NO_2$、$-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$、$-C(=O)R^{M7}$、$-OC(=O)R^{M7}$、$-C(O)OR^{M7}$、$-C(=O)NR^{M7}$、$-S(=O)R^{M7}$、$-S(=O)_2OR^{M7}$、$-S(=O)_2R^{M7}$、$-OS(=O)_2OR^{M7}$、或$-S(=O)_2NR^{M7}$；

各R^{M7}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

各P^0獨立示：



其中：

X係選自：O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自：CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；R^{Pa}及R^{Pb}各自獨立示H、烷基、芳基、或芳烷基；或是R^{Pa}及R^{Pb}連同彼等所連接的原子一起形成雜環；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

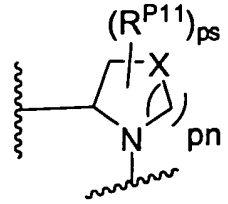
pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

R^{P7}及R^{P8}各自獨立選自：氫、烯基、烷氧基烷基、烷基、鹵烷基、以及$(NR^{Pa}R^{Pb})$烷基；或是R^{P7}及R^{P8}連同彼等所連接的碳原子一起形成5或6員飽和環，其任意含有一或二個選自NR^{Pz}、O、及S的雜原子；其中R^{Pz}係選自氫及烷基；

R^{P9}係選自氫及烷基；

各P^1獨立示：



其中：

X係選自：O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn示0時，X係選自：CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、

鹵烷基、羥基、以及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

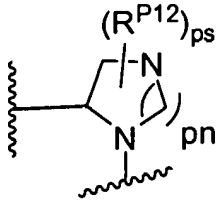
至少有一個R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰基烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、-$NR^{hh}R^h$、($NR^{hh}R^h$)烷基、($NR^{hh}R^h$)羰基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基、(NR^hR^h)磺醯基、雜芳基磺醯基、-$S(=O)_2R^h$、-$C(=O)R^h$、-$C(=O)NR^hR^h$；且剩餘的R^{P11}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰基烷氧基、

氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；

ps示1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^2獨立示：



其中：

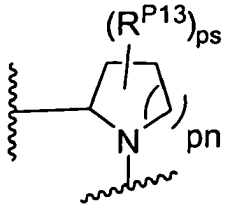
各R^{P12}獨立選自：R^{P5}、R^{P11}、-C(=O)OR^h、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰基烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成

4-15員雜環；

ps示1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^3獨立示下式所示之環：



其中：

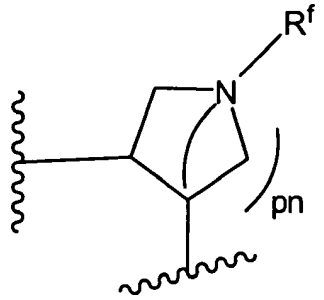
該環經一或多個酮基基團所取代；

各R^{P13}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰基烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；

ps示0、1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^4獨立示下式所示之環：



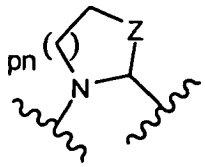
其中：

該環任意經一或多個獨立選自下列的R^{P14}基團所取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；且其中當連接至相同碳上之二個R^{P14}基團與彼等所連接之碳合在一起時，可形成3-6員碳環或雜環；

pn示0、1、或2；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；或當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；

各P^5獨立示下式所示之環：



其中：

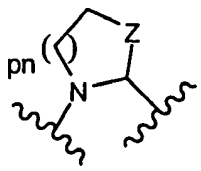
該環任意經一或多個獨立選自下列的R^{P15}基團所取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；且其中當連接至相同碳上之二個R^{P15}基團與彼等所連接之碳合在一起時，可形成3-6員碳環或雜環；

pn示0、1、或2；

Z示O、S、S(=O)、$S(O)_2$、或NR^f；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；或當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；

各P^6獨立示下式所示之環：



其中：

該環經一或多個酮基所取代且任意經一或多個獨立選自下列的R^{P16}基團所取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

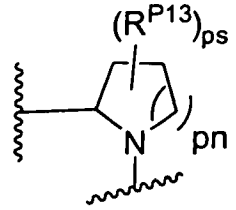
Z示O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、或NR^f；

pn示0、1、或2；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；或當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；

各P^7示橋聯5-15員雙環的雜環，其透過一個N-鍵結以及透過一個C-鍵結連接至式I化合物之其餘部份；其中該環任意經一或多個獨立選自R^{P6}及R^{P11}的基團所取代；

各P^8獨立示下式所示之環：



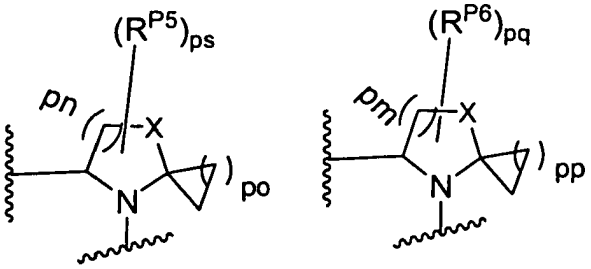
其中：

ps示2、3、4、5、或6；

pn示0、1或2；

各R^{P13}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；其中在至少一個情況下，連接至相同碳之二個R^{P13}基團與彼等所連接的碳合在一起且形成4-6員雜環；

各P^{10}獨立示：



其中：

X係選自：O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自：CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意

經一或二個烷基基團所取代；

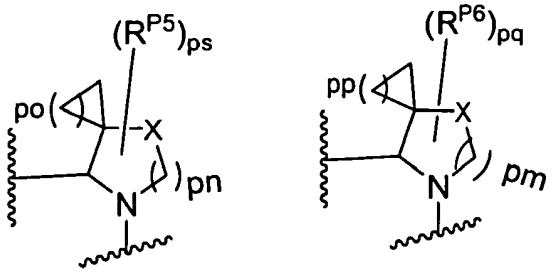
各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

各P^{11}獨立示：



其中：

X係選自：O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自：CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環

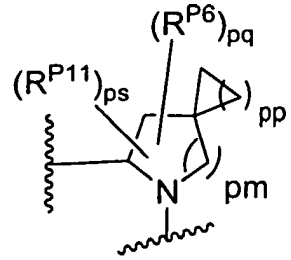
任意經一或二個烷基基團所取代；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

各P^{12}獨立示：



其中：

各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq獨立示0、1、2、3、或4；

pm獨立示0、1、或2；

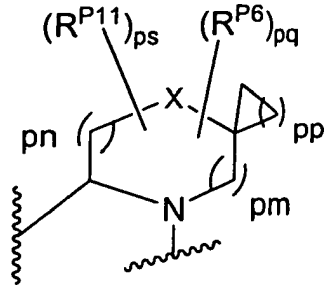
pp獨立示1、2、或3；

ps示1、2、3、或4；

R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、$-NR^{hh}R^h$、$(NR^{hh}R^h)$

烷基、$(NR^{hh}R^{h})$羰基，其中各R^{h}獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^{h}基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、$(NR^{h}R^{h})$磺醯基、雜芳基磺醯基、$-S(=O)_2R^{h}$、$-C(=O)R^{h}$、$-C(=O)NR^{h}R^{h}$；且剩餘的R^{P11}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、$(NR^{h}R^{h})$磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、$(NR^{h}R^{h})$烷氧基、氰烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^{h}獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^{h}基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^{13}獨立示：



其中：

X係選自：O、S、S(O)、SO_2、或NR^h；

各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2，但是pn及pm的總和大於0；

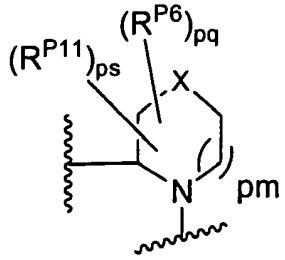
pp獨立示1、2、或3；

ps示1、2、3、或4；

各R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、-$NR^{hh}R^h$、($NR^{hh}R^h$)烷基、($NR^{hh}R^h$)羰基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基

、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、(NR^hR^h)磺醯基、雜芳基磺醯基、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$-C(=O)NR^hR^h$、R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷氧基、芳氧基烷氧基、雜芳氧基烷氧基、雜環基氧基烷氧基、(NR^hR^h)烷氧基、氰烷氧基、氰環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^{14}獨立示：



其中：

該環經一或多個酮基基團所取代；

X示NR^f；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵基烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；或是當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq獨立示0、1、2、3、或4；

pm獨立示0、1、或2；

ps示1、2、3、或4；

各R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環

基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、或磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

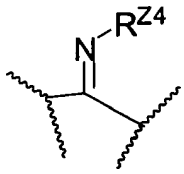
各-Z^0-示-C(=O)-或-C(=S)-；

各-Z^1-獨立示一鍵、或-$C(R^{Z1})_2$-；其中各R^{Z1}獨立示H、烷基、鹵烷基、或鹵基；

各-Z^2-獨立示飽和或部分不飽和的(C_3-C_8)環烷基，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

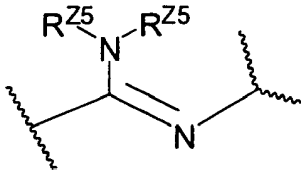
各-Z^3-獨立示飽和、部分不飽和、或芳族的4-8員雜環或雜芳基環，其任意經一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各-Z^4-獨立示：



其中各R^{Z4}獨立示H、烷基、氰基、芳基、或雜芳基；

各-Z^5-獨立示：



其中各R^{Z5}獨立示H、烷基、氰基、芳基、或雜芳基；或是二個R^{Z5}連同彼等所連接的氮一起形成4-8員雜環，其任意經一或多個酮基以及一或多個獨立選自R^{A1}及R^{A3}的基團所取代；

各 -Z^6- 獨立示 -C(R^{Z1})- 且以雙鍵鍵結至 P；其中 R^{Z1} 獨立示 H、烷基、鹵烷基、或鹵基；

各 E^0 獨立示 -$NR^{Ec}R^{Ed}$，其中

R^{Ec} 及 R^{Ed} 各自獨立選自：氫、烯氧羰基、烷氧基烷羰基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧羰基、羥基烷羰基、(NR^eR^f)烷基、(NR^eR^f)烷羰基、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基、-C(NCN)OR'、以及 - C(NCN)NR^XR^Y，其中 R' 係選自烷基及未經取代的苯基，且其中該芳烷基、芳烷羰基、雜環基烷基、以及雜環基烷羰基的烷基部分進一步任意經一個 -NR^eR^f 基團所取代；且其中該芳基，該芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、以及芳基磺醯基的芳基部分，該雜環基，以及該雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、以及雜環基氧羰基的雜環基部分進一步任意經一、二、或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

各 E^1 獨立示 -OC(=O)$NR^{Ee}R^{Ef}$，其中各 R^{Ee} 及 R^{Ef} 各自獨立選自：氫、烯氧羰基、烷氧基烷羰基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、芳基磺醯基、環烷基、環

烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧羰基、羥基烷羰基、(NR^eR^f)烷基、(NR^eR^f)烷羰基、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基、-C(NCN)OR'、以及-C(NCN)NR^XR^Y，其中R'係選自烷基及未經取代的苯基，且其中該芳烷基、芳烷羰基、雜環基烷基、以及雜環基烷羰基的烷基部分進一步任意經一個-NR^eR^f基團所取代；且其中該芳基，該芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、以及芳基磺醯基的芳基部分，該雜環基，以及該雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、以及雜環基氧羰基的雜環基部分進一步任意經一、二、或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；或是其中R^{Ee}及R^{Ef}連同彼等所連接的氮原子一起形成雜環；

各V^0獨立示：H、烷基、芳烷基、烯基、CO、環烷基烷基、環烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷羰基烷基、烷氧羰基烷基、烷基硫基烷基、芳基烷氧基烷羰基烷基、羧烷基、雜環基烷基、雜環基羰基烷基、羥烷基、NRRCO烷基；其中各R獨立選自氫及烷基；

且其中在芳烷基中，該烷基可經最多三個芳基基團所取代，且該芳烷基的烷基部分進一步任意經一或二個選自下列的額外基團所取代：烷氧基、烷羰基氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基；

且該芳基部分可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列

的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基基團、芳基烷氧基、芳烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、酮基、以及$-P(O)OR_2$，其中各R係獨立選自氫及烷基；且其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該第二個芳基基團、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該雜環基、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部份進一步任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

且該雜環基可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二個雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、(NR^XR^Y)烷基、及酮基，其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該芳基、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該第二個雜環基基團、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

各V^1獨立示氰烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜

環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^2獨立示鹵烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^3獨立示烷基，其經一或多個酮基所取代，且其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、鹵基、芳基、烯基、及氰基；

各V^4獨立示鹵烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；其中R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^5獨立示烷基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^6獨立示芳基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^7獨立示雜環基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；

R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^8獨立示螺環烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^9獨立示螺環烷基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{10}獨立示稠合雙環的環烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{11}獨立示稠合雙環的環烷基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{12}獨立示橋聯雙環的環烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{13}獨立示橋聯雙環的環烷基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷

氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{14}獨立示芳氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{15}獨立示芳基烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{16}獨立示環烷基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{17}獨立示環烷基烷基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{18}獨立示雜環基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{19}獨立示雜環烷基氧基烷基，其任意經一或多個

獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^{20}獨立示雜芳基氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；且

各V^{21}獨立示雜芳基烷基烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物包含：M^0-A-A-M^0、M^0-A-A-M^9、M^9-A-A-M^0、或M^9-A-A-M^9、M^{10}-A-A-M^0、M^0-A-A-M^{10}、M^{10}-A-A-M^9、M^9-A-A-M^{10}、或M^{10}-A-A-M^{10}。

於本發明之另一體系中，-A-A-示-A^0-A^5-。

於本發明之另一體系中，-A-A-示-A^0-A^{13}-。

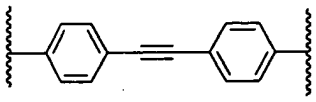
於本發明之另一體系中，-A-A-示-A^{13}-A^{13}-。

於本發明之另一體系中，-A-A-示-A^0-A^{11}-。

於本發明之另一體系中，-A-A-示-A^{13}-A^6-。

於本發明之另一體系中，有一A示A^0且有一A示A^5，其中A^5中之一X^A係不存在的且A^5中之另一X^A示炔基。

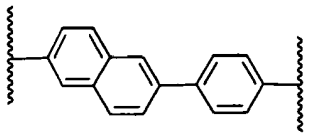
於本發明之另一特定體系中，-A^0-A^5-具有下列結構：



。

於本發明之另一體系中，有一A示A^0且有一A示A^{13}，其中A^{13}中的二個X^A皆不存在。

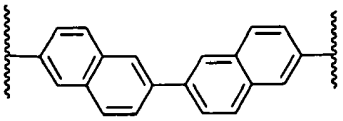
於本發明之另一特定體系中，-A^0-A^{13}-具有下列結構：



。

於本發明之另一特定體系中，A-A示A^{13}-A^{13}，其中該二A^{13}中的所有X^A皆不存在。

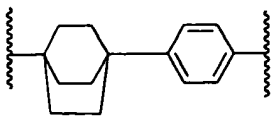
於本發明之另一特定體系中，-A^{13}-A^{13}-具有下列結構：



。

於本發明之另一特定體系中，A-A-示A^0-A^{11}，其中A^0及A^{11}二者中之所有X^A皆不存在。

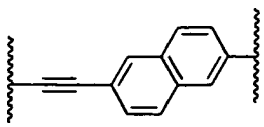
於本發明之另一特定體系中，-A^0-A^{11}-具有下列結構：



。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物包含一個A^{13}及一個A^6，其中A^{13}中的所有X^A皆不存在。

於本發明之另一特定體系中，-A^{13}-A^6-具有下列結構：



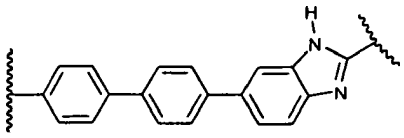
。

於本發明之另一特定體系中，M^0示咪唑基且M^9示苯並咪唑基。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物包含二個A^0且有一個M示M^9。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物包含二個A^0且有一個M示M^0，而另一個M示M^9。

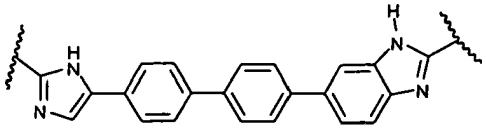
於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物包含具有下列結構之A^0-A^0-M^9：



。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物包含M^0-A^0-A^0-M^9。

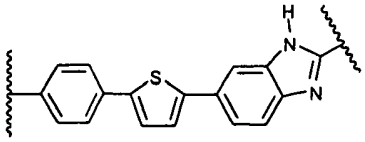
於本發明之另一特定體系中，M^0-A^0-A^0-M^9具有下列結構：



。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物包含A^0-A^7-M^9。

於本發明之另一特定體系中，A^0-A^7-M^9具有下列結構：



。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物包含一或二個M且各M示M^0。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物包含一或二個M且各M示咪唑基。

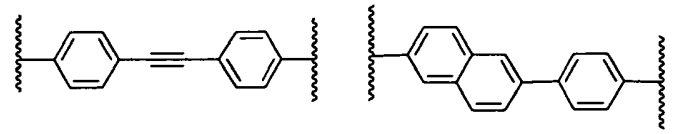
於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物包含一或二個M且各M示M^9。

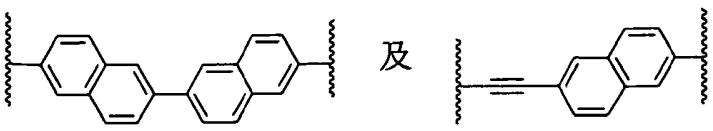
於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物包含一或二個M且各M示苯並咪唑基。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物包含二個M，其中有一個M示M^0且有一個M示M^9。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物包含二個M，其中有一個M示咪唑基且有一個M示苯並咪唑基。

於本發明之另一特定體系中，A-A係選自：





。

於本發明之另一特定體系中，-M-A-A-M-係選自：M^0-A-A-M^0、M^0-A-A-M^9、M^9-A-A-M^0、及M^9-A-A-M^9。

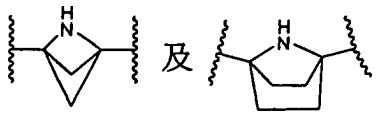
於本發明之另一特定體系中，式(Ic) M-A-A-M所示之化合物係選自：M^{10}-A-A-M^0、M^0-A-A-M^{10}、M^{10}-A-A-M^9、M^9-A-A-M^{10}、及M^{10}-A-A-M^{10}。

於本發明之另一特定體系中，各M係獨立示5員雜芳基環。

於本發明之另一特定體系中，各M示2,4-咪唑二基。

於本發明之另一特定體系中，M示M^6。

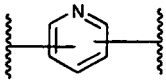
於本發明之另一特定體系中，M係選自：



。

於本發明之另一特定體系中，M示M^7。

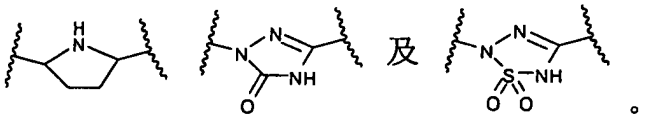
於本發明之另一特定體系中，M示：



。

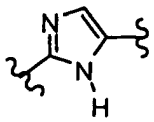
於本發明之另一特定體系中，M示M^8。

於本發明之另一特定體系中，M係選自：



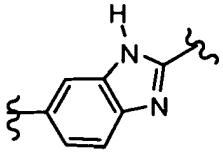
。

於本發明之另一特定體系中，M^0示：



。

於本發明之另一特定體系中，M示M^9，其係：



。

於本發明之另一特定體系中，s、t、u、v、w、及x的總和不爲0。

於本發明之另一特定體系中，s、t、u、v、w、及x中

至少有二者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，s、t、u、v、w、及x中至少有三者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，s、t、u、v、w、及x中至少有四者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，s、t、u、v、w、及x中至少有五者不爲0。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物係式(Ic1)：E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic1)所示之化合物或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物係式(Ic2)：E^0-V^0-Z^0-P-M^9-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic2)所示之化合物或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物係式(Ic3)：E^0-V^0-Z^0-P-M^{10}-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic3)所示之化合物或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物係式(Ic4)：E^0-V^0-Z^0-P-M^{11}-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic4)所示之化合物或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物係式(Ic5)：E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic5)所示之化合物或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物係式(Ic6)：E^0-V^0-Z^0-P-M^9-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic6)所示之化合物或

其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

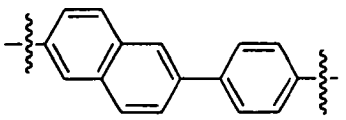
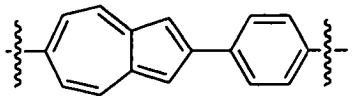
於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物係式(Ic7):

E^0-V^0-Z^0-P-M^{10}-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic7)所示之化合物或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

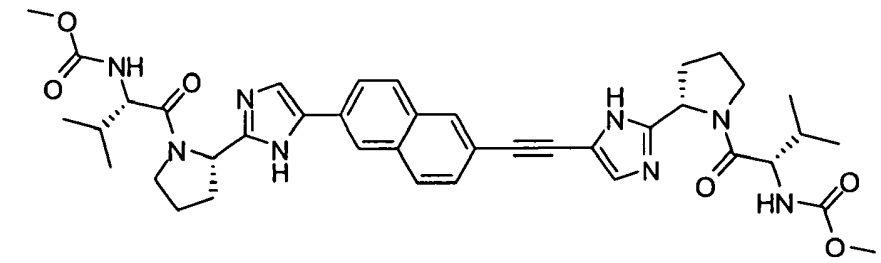
於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物係式(Ic8):

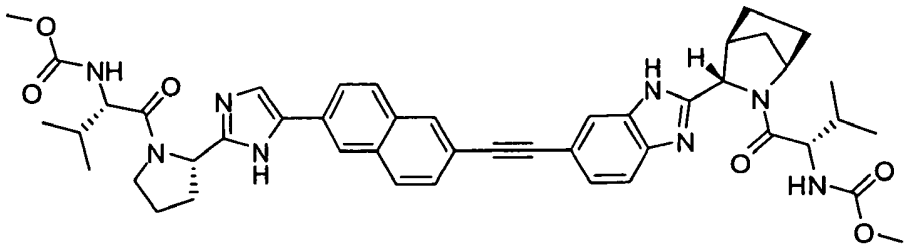
E^0-V^0-Z^0-P-M^{11}-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic8)所示之化合物或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

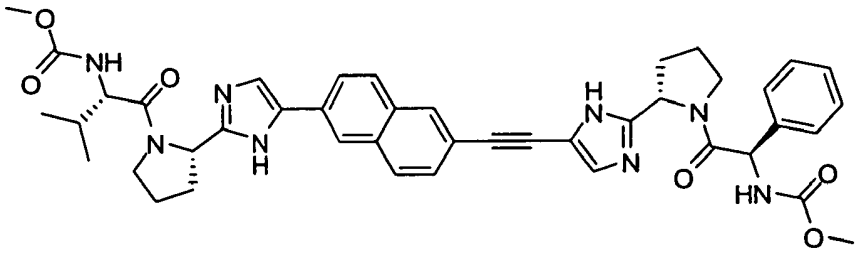
於本發明之另一特定體系中，A^{13}-A^0示：

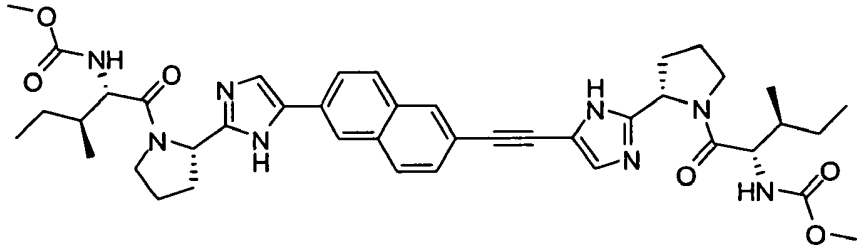
 或  。

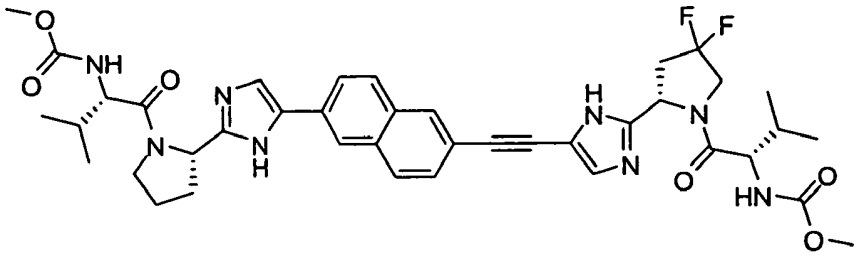
於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物係：



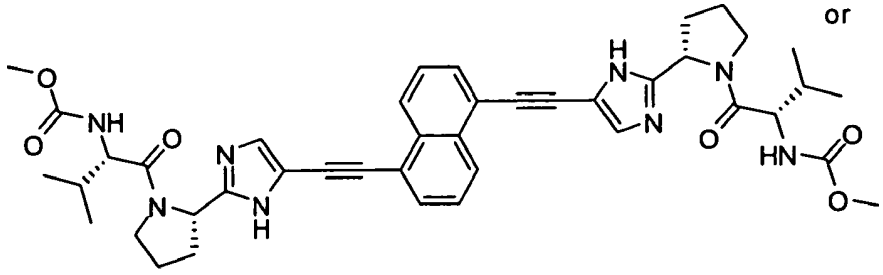






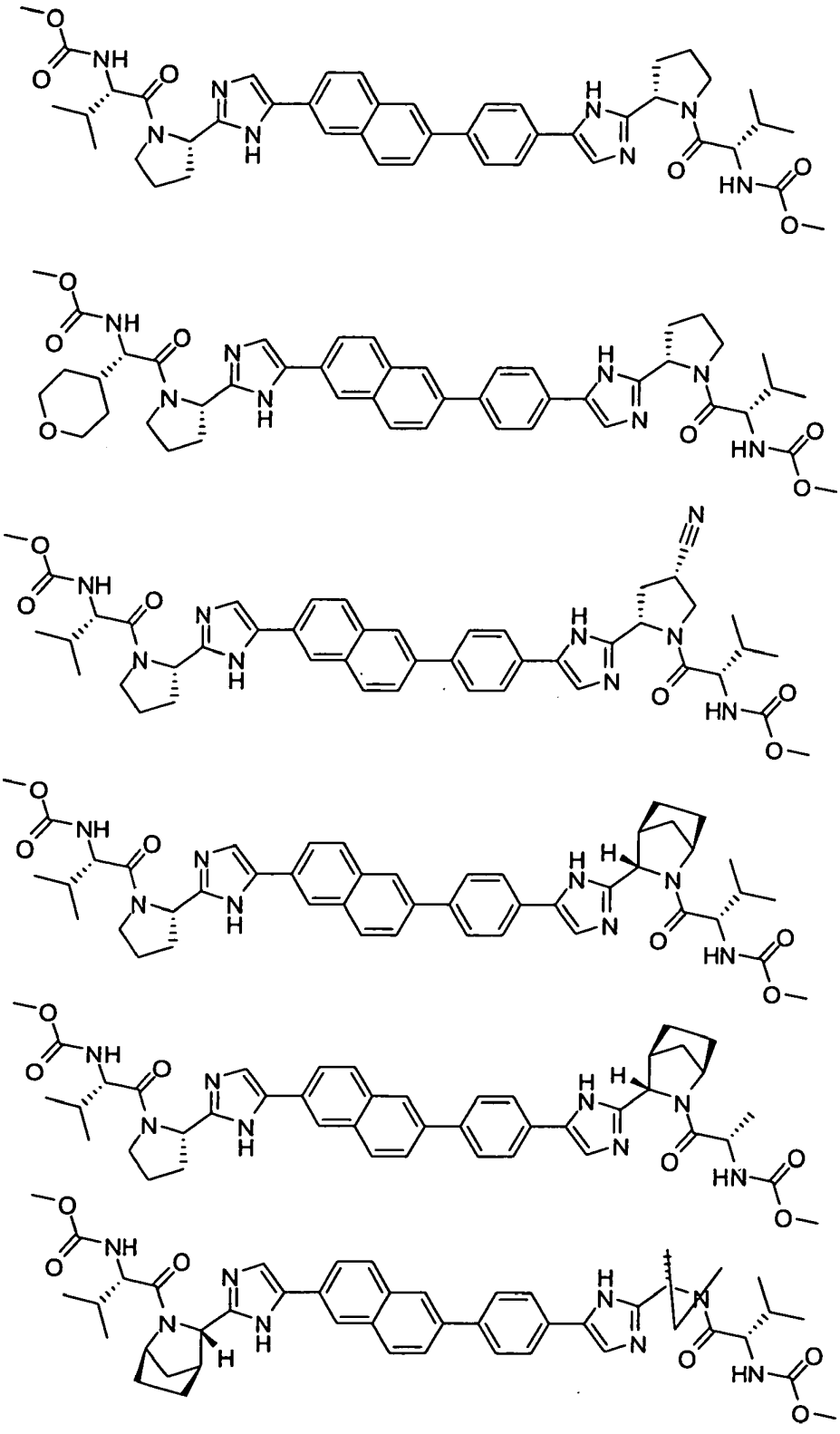


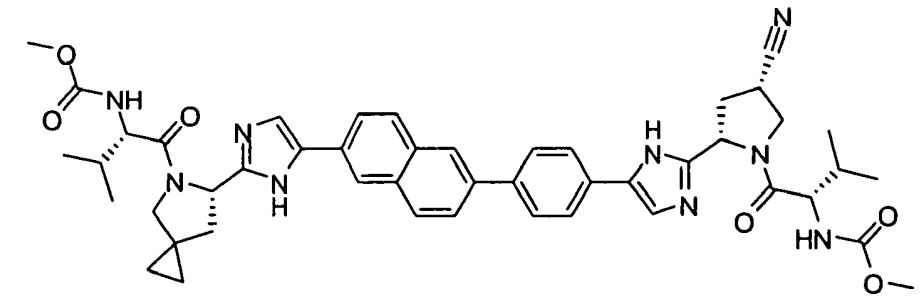
or

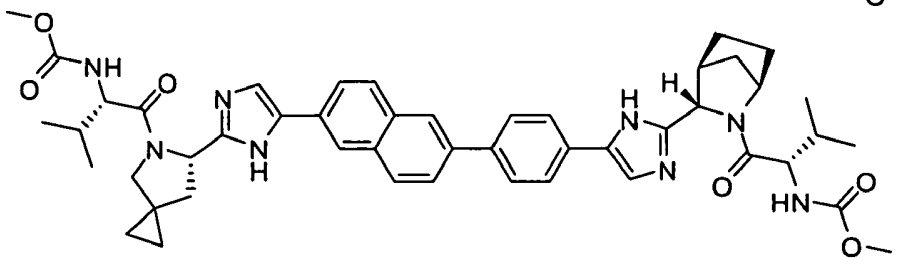


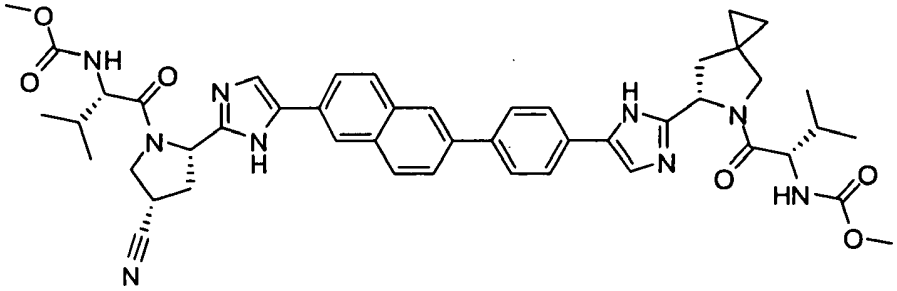
彼等之藥學上可接受之鹽類、或前藥。

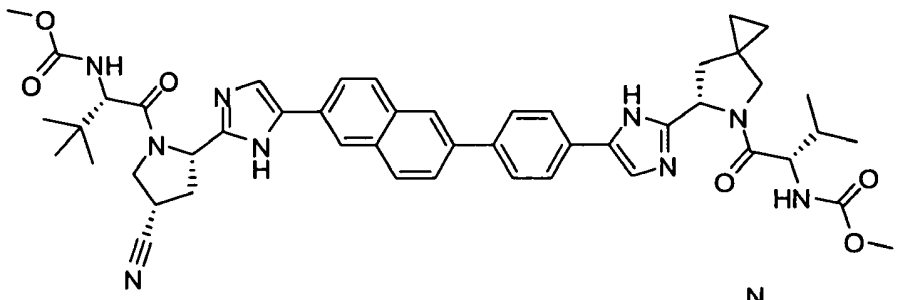
於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物係：

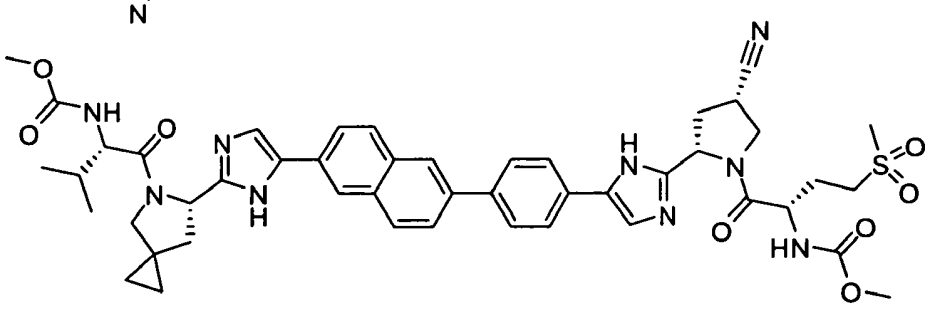


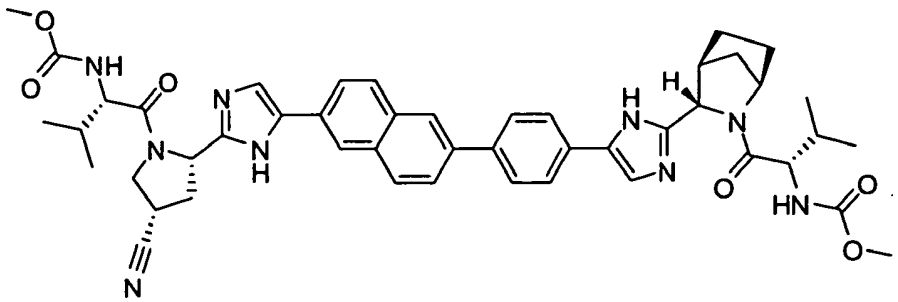


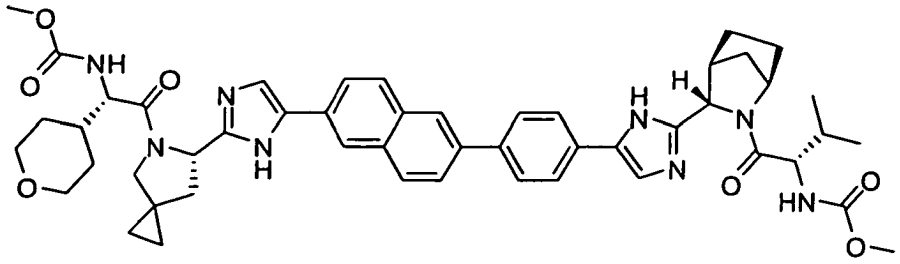


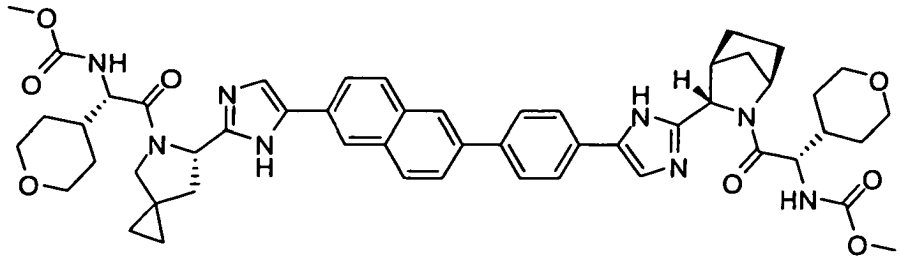


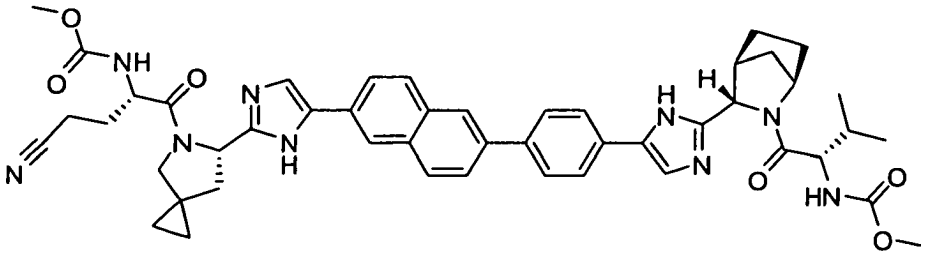


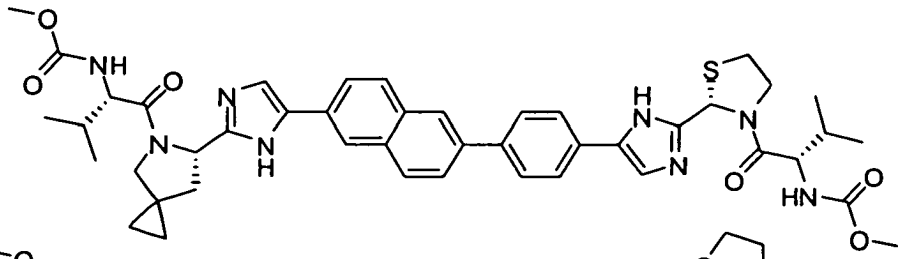


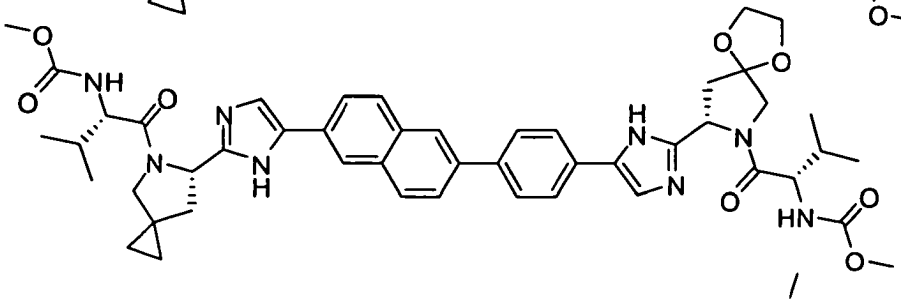


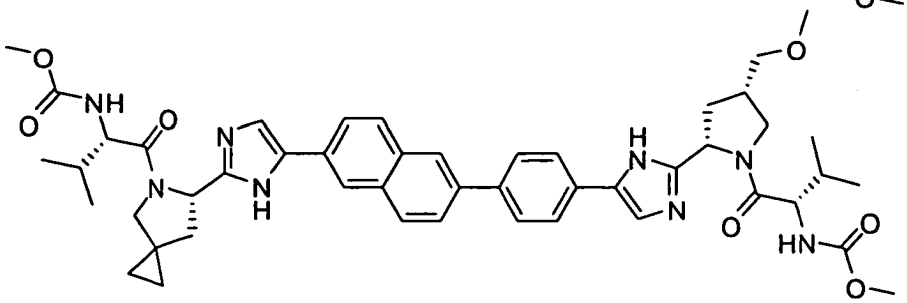


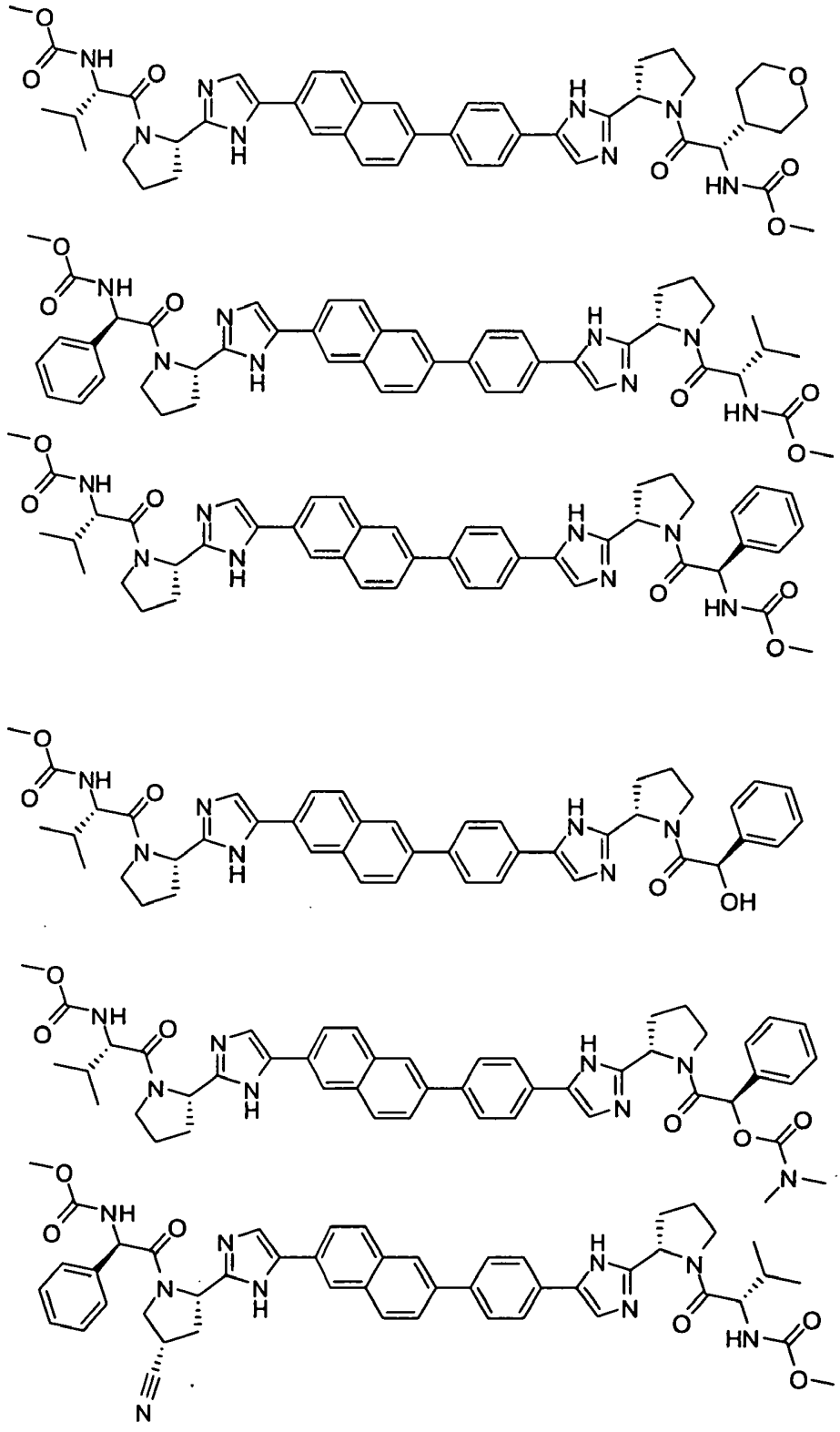


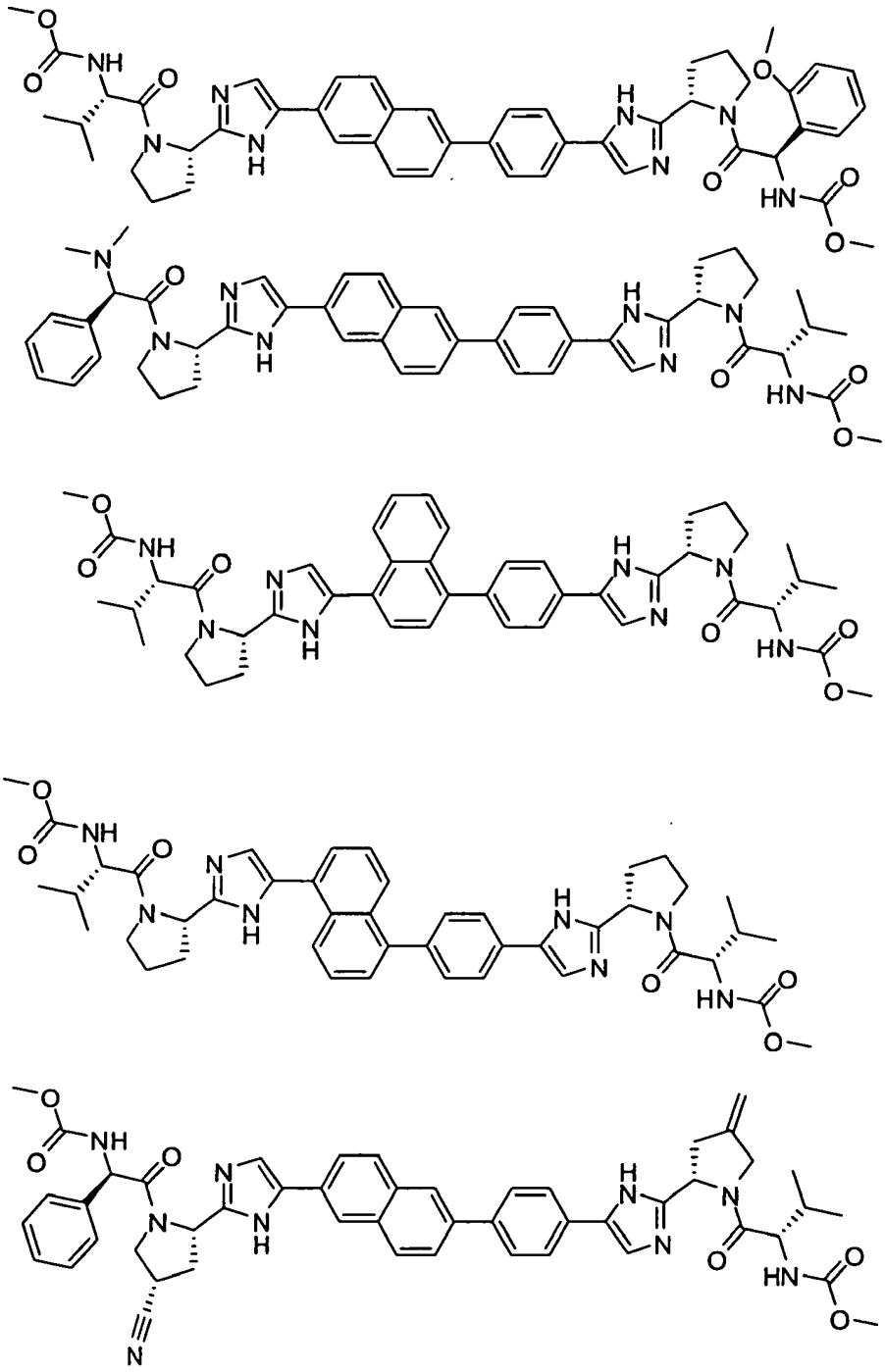


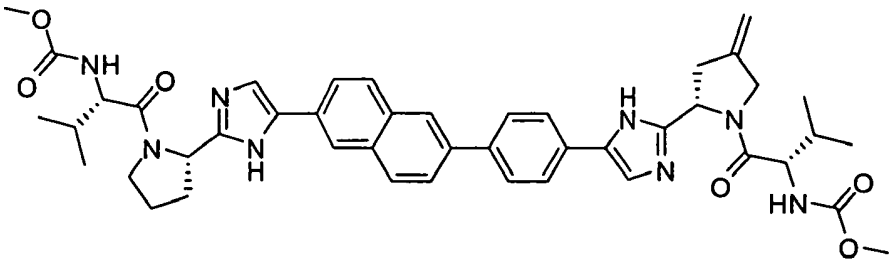




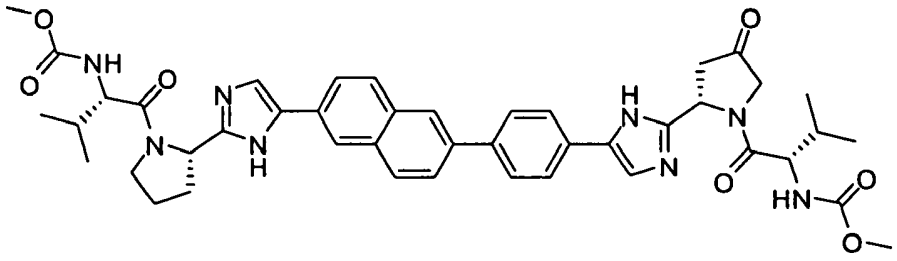






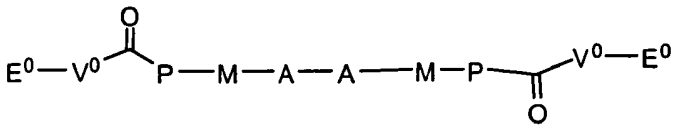


或



或彼等之藥學上可接受之鹽類、或前藥。

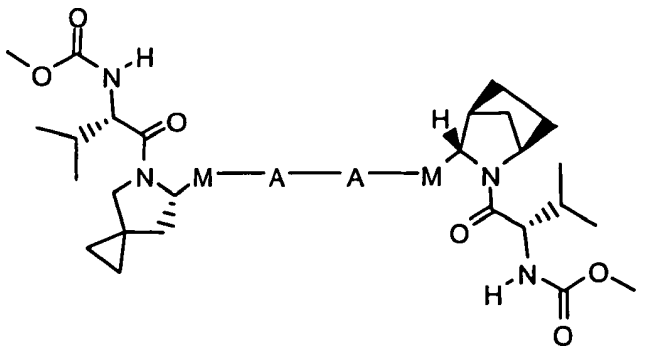
於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物乃式(Ic9)所示之化合物：



(Ic9)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物乃式(Ic10)所示之化合物：

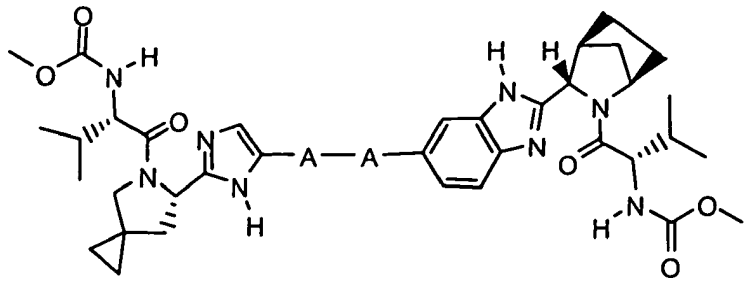


(Ic10)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物乃式(Ic11)

所示之化合物：



(Ic11)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物乃式(Ic9)、(Ic10)、或(Ic11)所示之化合物，其中-A-A-示-A^{13}-A^{6}-。

於本發明之另一特定體系中，式(Ic)化合物乃式(Ic9)、(Ic10)、或(Ic11)所示之化合物，其中-A-A-示-A^{13}-A^{0}-。

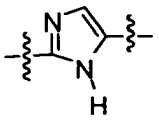
於本發明之另一特定體系中，式(I)化合物係式(Ic12)所示之化合物：

E^{0}-V^{w}-Z^{0}-P^{u}-M^{t1}-A^{s1}-A^{s2}-M^{t2}-P^{u}-Z^{0}-V^{w}-E^{0} (Ic12)

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥，其中：

各u獨立0、1、3、5、7、8、10、或11；各w獨立示0、1、2、3、4、或5；各t1示0或10；各t2示0或10；各s1示4、5、6、13、14、15、或16；且各s2示0、4、或13。

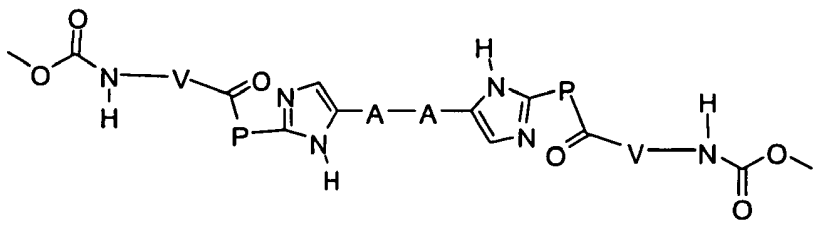
於一體系中，本發明提供一種式(Ic12)所示之化合物，其中M^{0}示：



。

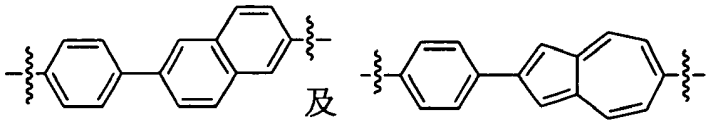
於一體系中，本發明提供一種式(Ic13)所示之化合物

：


(Ic13)

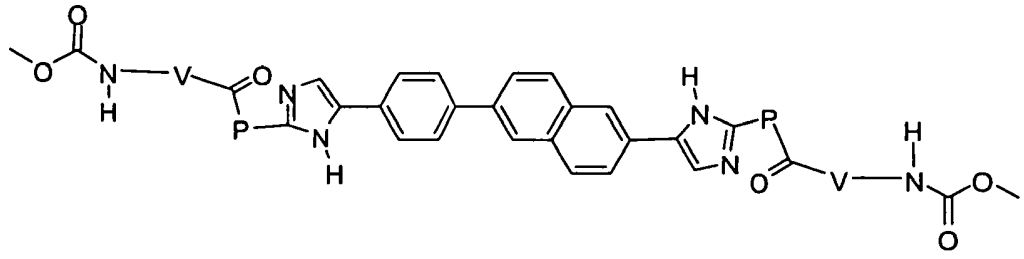
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic13)所示之化合物，其中A-A示A^0-A^{13}且係選自：


及

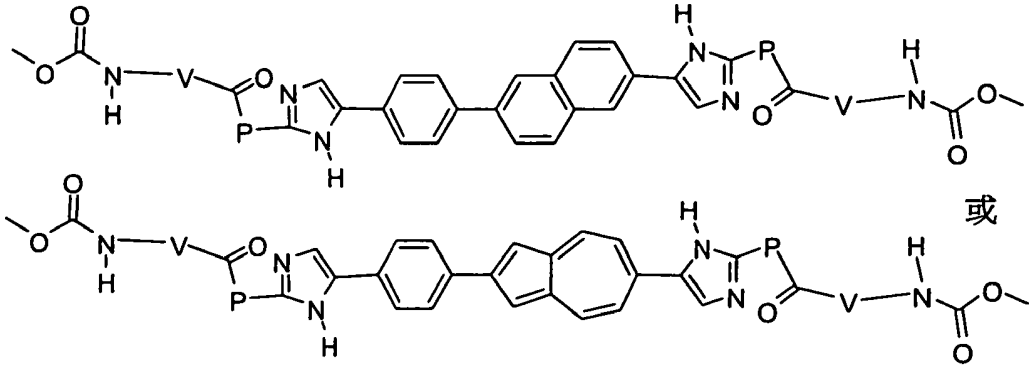
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic14)所示之化合物：


(Ic14)

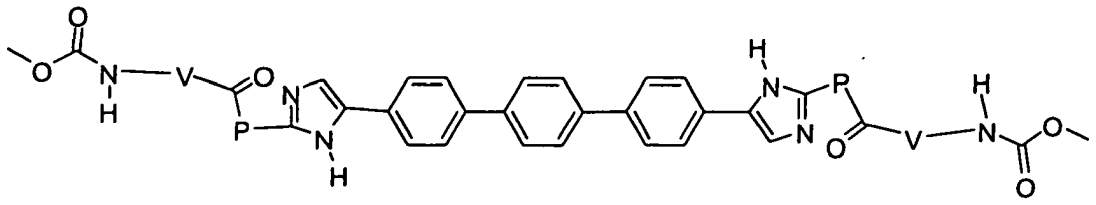
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic12)所示之化合物，其係：


或

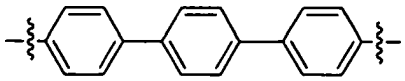
或彼等之藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic12)所示之化合物，其係：



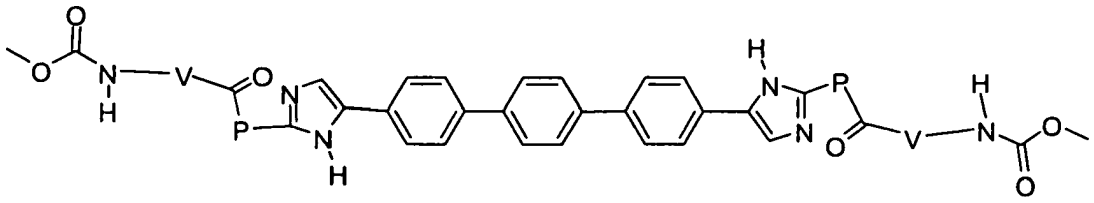
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic13)所示之化合物，其中A-A示A^0-A^4且係：



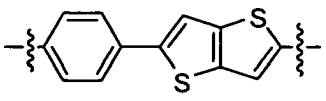
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic12)所示之化合物，其係：



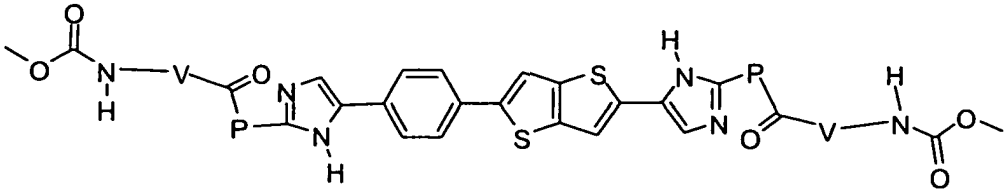
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic13)所示之化合物，其中A-A示A^0-A^{14}且係：



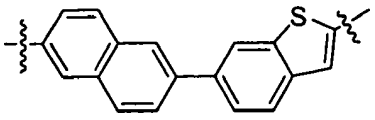
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic12)所示之化合物，其係：



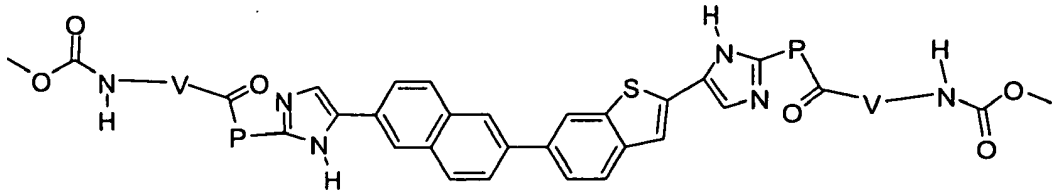
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic13)所示之化合物，其中A-A示A^{13}-A^{14}且係：



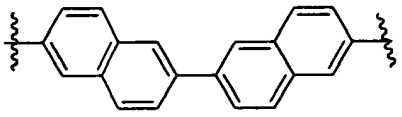
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic12)所示之化合物，其係：



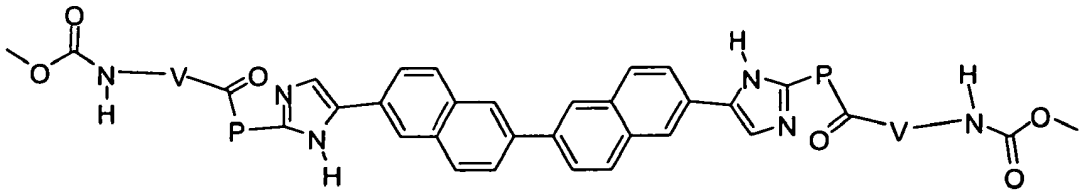
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic13)所示之化合物，其中A-A示A^{13}-A^{13}且係：



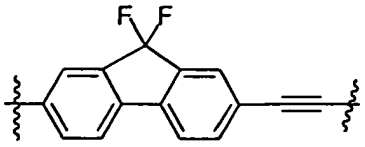
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic12)所示之化合物，其係：



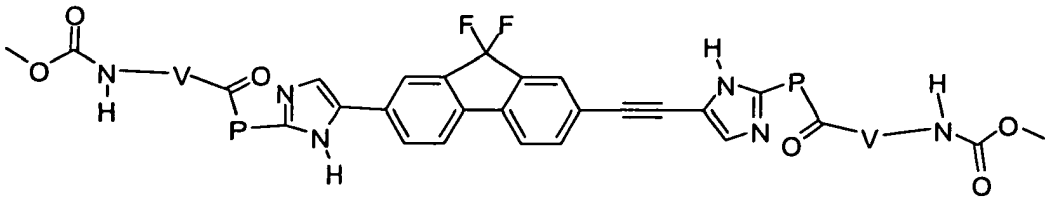
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic13)所示之化合物，其中A-A示A^{15}-A^{6}且係：



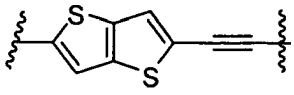
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic12)所示之化合物，其係：



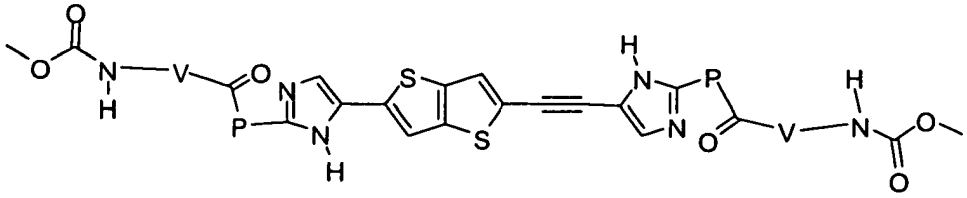
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic13)所示之化合物，其中A-A示A^{14}-A^{6}且係：



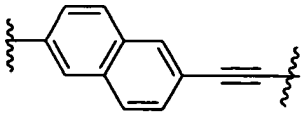
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic12)所示之化合物，其係：



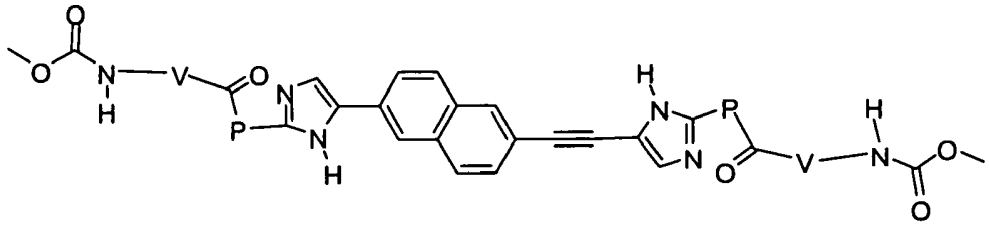
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic13)所示之化合物，其中A-A示A^{13}-A^{6}且係：



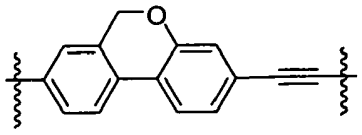
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic12)所示之化合物，其係：



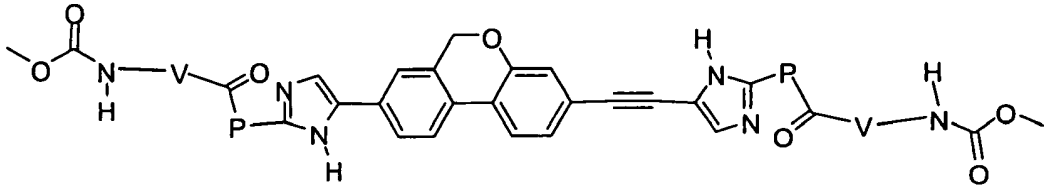
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic13)所示之化合物，其中A-A示A^{16}-A^{6}且係：



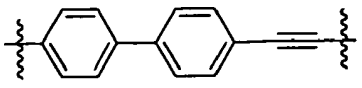
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic12)所示之化合物，其係：



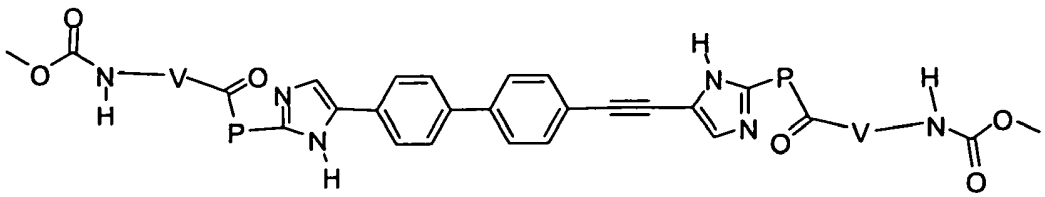
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic13)所示之化合物，其中A-A示A^{0}-A^{5}且係：



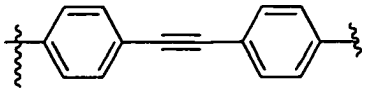
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic12)所示之化合物，其係：



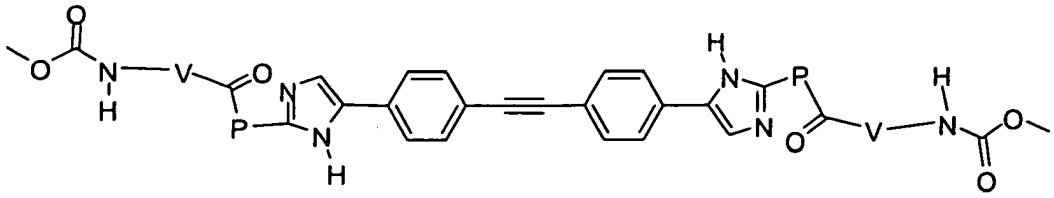
或其藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic13)所示之化合物，其中A-A示A^0-A^5且係：



。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic12)所示之化合物，其係：



或其藥學上可接受之鹽類、或前藥、

於本發明之一體系中，式(I)化合物乃式(Ic15)所示之化合物：

$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}M^{t1}\text{-}A^{s1}\text{-}A^{s2}\text{-}M^{t2}\text{-}P^u\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \qquad (Ic15)$$

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥，其中：

各u獨立示0、1、3、5、7、8、10、或11；各w獨立示0、1、2、3、4、或5；各t1示0、10、或13；t2示9；s1示4、5、6、13、14、15、或16；且s2示0、4、或13。

於本發明之一體系中，式(I)化合物乃式(Ic16)所示之化合物：

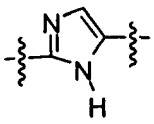
$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}M^{t1}\text{-}A^{s1}\text{-}A^{s2}\text{-}M^{t2}\text{-}P^u\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \qquad (Ic16)$$

或其藥學上可接受之鹽類、或前藥，其中：

各u獨立示0、1、3、5、7、8、10、或11；各w獨立示0、1、2、3、4、或5；各t1示9；t2示0、10、或13；s1示4、5、6、13、14、15、或16；且s2示0、4、或13。

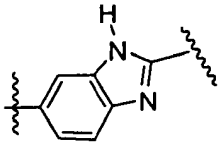
於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之

化合物，其中M^0示：



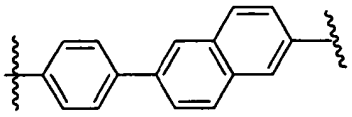
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其中M^9示：



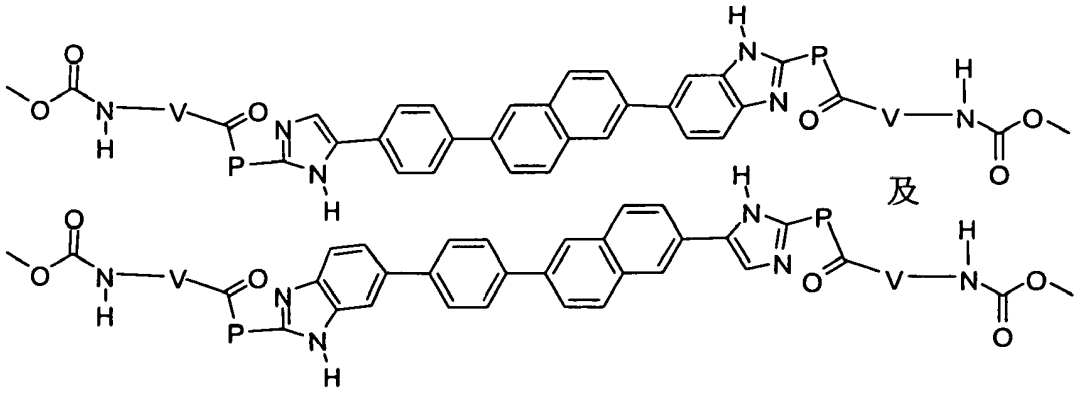
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其中A-A示A^0-A^{13}且係：



。

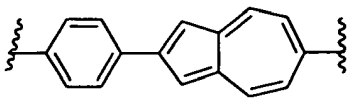
於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其係選自：



及

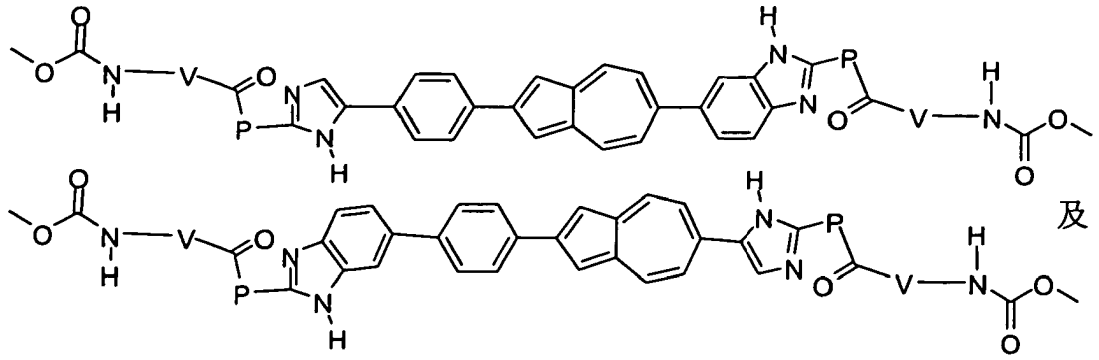
以及彼等之藥學上可接受之鹽類及前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其中A-A示A^0-A^{13}且係：



。

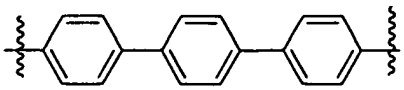
於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其係選自：



及

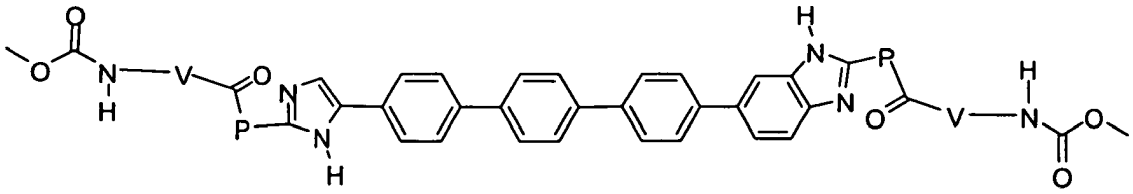
以及彼等之藥學上可接受之鹽類及前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其中A-A示A^0-A^4且係：



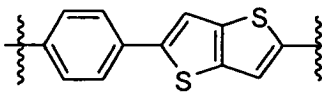
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物：



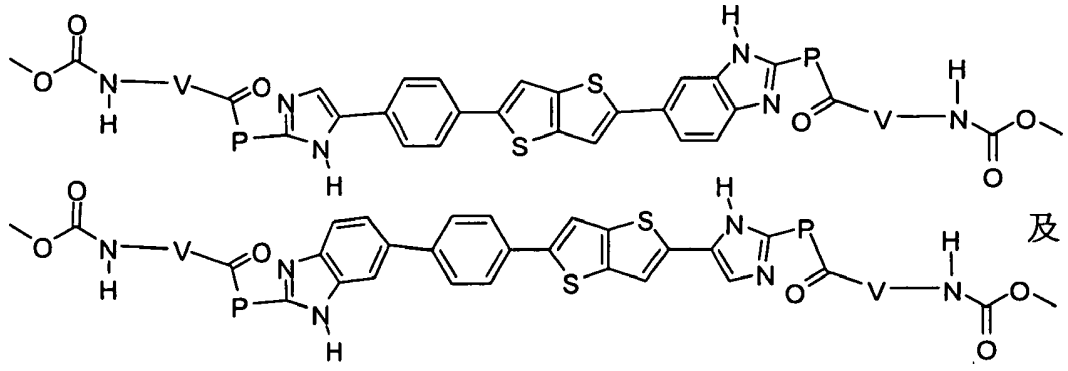
或其藥學上可接受之鹽類或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其中A-A示A^0-A^4且係：



。

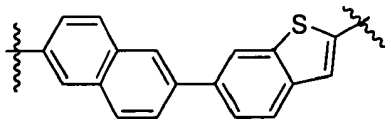
於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其係選自：



及

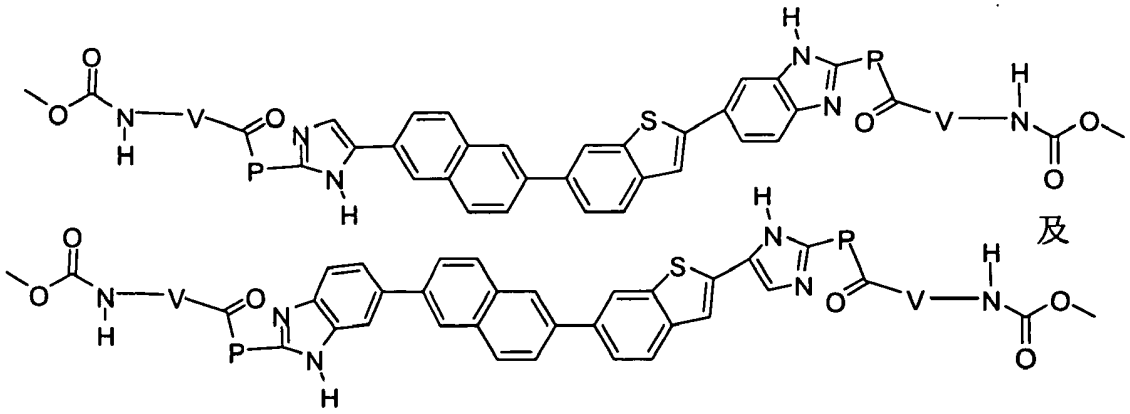
以及彼等之藥學上可接受之鹽類及前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其中A-A示A^{13}-A^{14}且係：



。

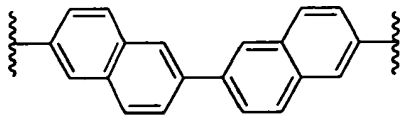
於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其係選自：



及

以及彼等之藥學上可接受之鹽類及前藥。

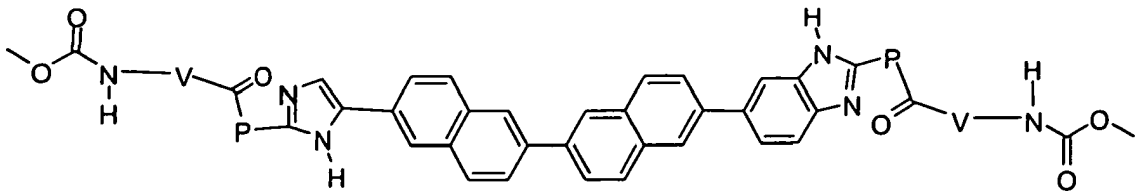
於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其中A-A示A^{13}-A^{13}且係：



。

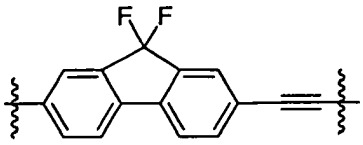
於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之

化合物：



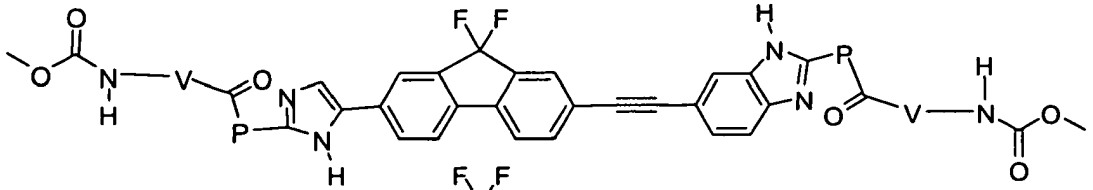
或其藥學上可接受之鹽類或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其中A-A示A^{15}-A^{6}且係：

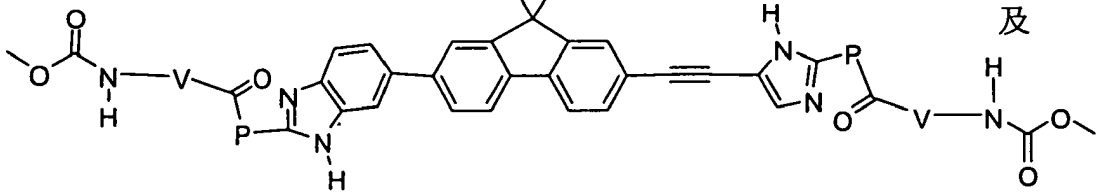


。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其係選自：

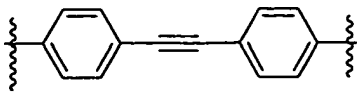


及



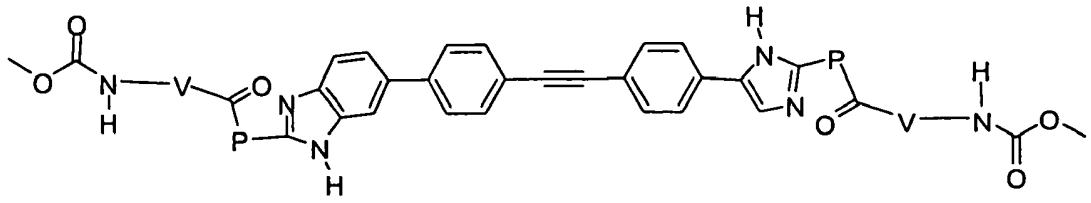
以及彼等之藥學上可接受之鹽類及前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其中A-A示A^{0}-A^{5}且係：



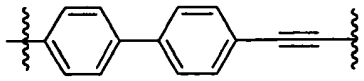
。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物：



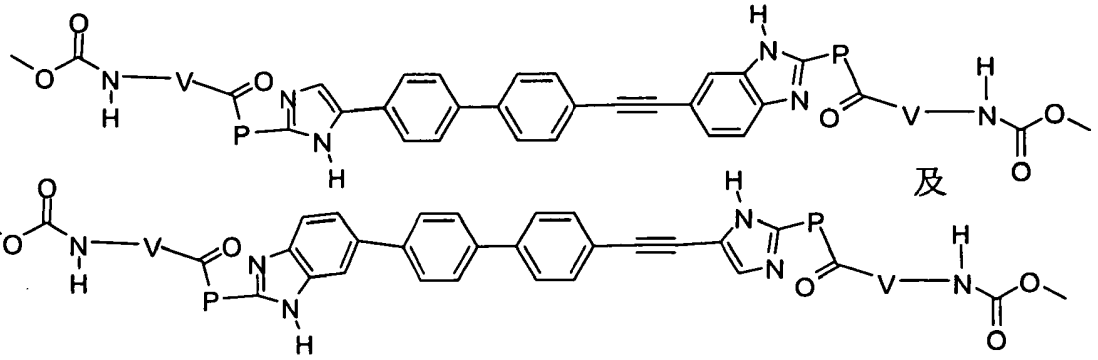
或其藥學上可接受之鹽類或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其中A-A示A^0-A^5且係：



。

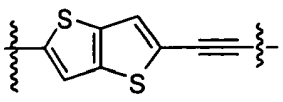
於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其係選自：



及

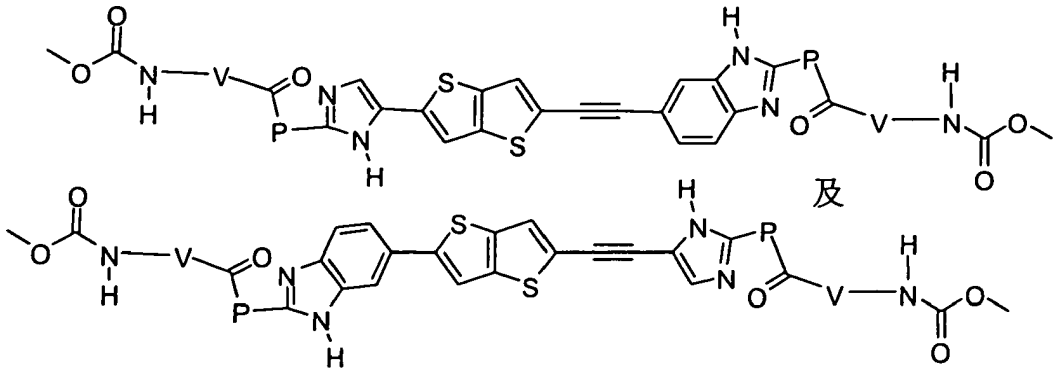
以及彼等之藥學上可接受之鹽類及前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其中A-A示A^{14}-A^6且係：



。

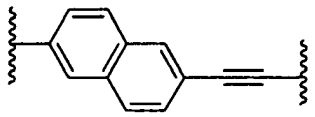
於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其係選自：



及

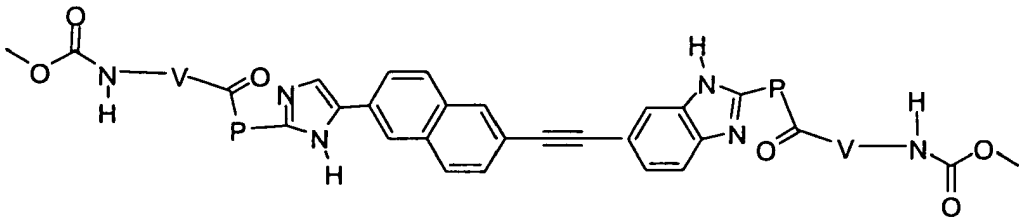
以及彼等之藥學上可接受之鹽類及前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其中A-A示A^{13}-A^{6}且係：

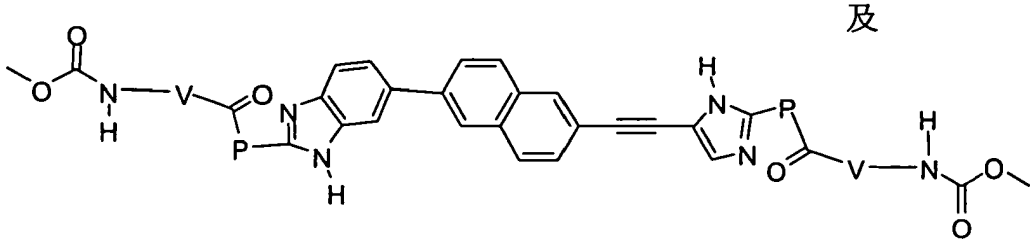


。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其係選自：

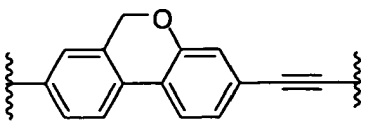


及



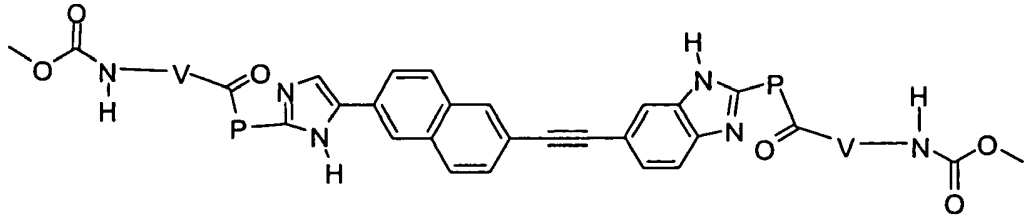
以及彼等之藥學上可接受之鹽類及前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其中A-A示A^{16}-A^{6}且係：

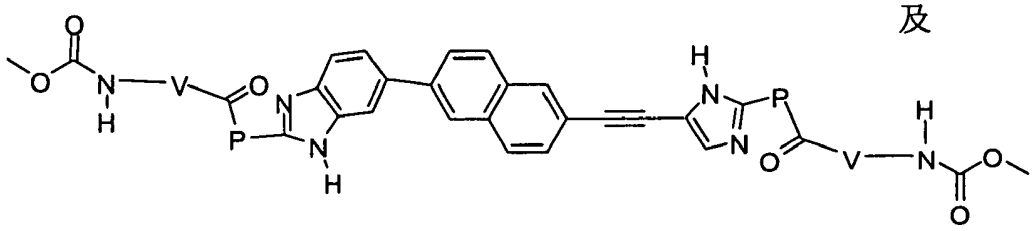


。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic15)或(Ic16)所示之化合物，其係選自：

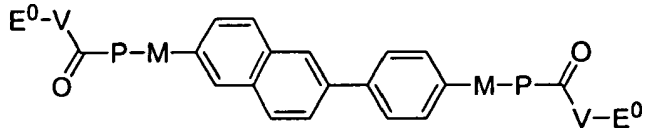


及



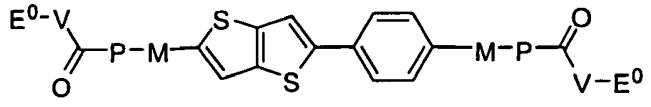
以及彼等之藥學上可接受之鹽類及前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic17)或(Ic18)所示之化合物：



(Ic17)

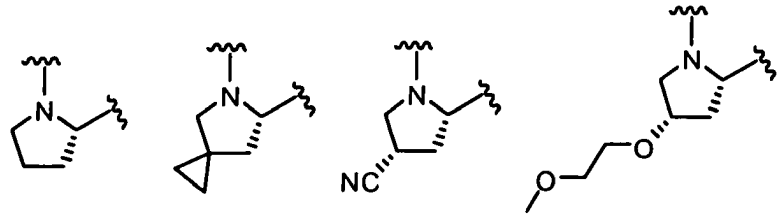
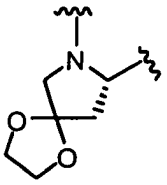
或



(Ic18)

其中：

各P獨立選自：


及

；且

各M獨立示M^0、M^9、或M^{10}；

或彼等之藥學上可接受之鹽類或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic17)或(Ic18)所示之化合物，其中各E^0示甲氧羰基胺基。

於一體系中，本發明提供一種式(Ic17)或(Ic18)所示之化合物，其中至少有一個E^0示$-NR^{Ec}R^{Ed}$，其中R^{Ec}示H、烷基或環烷基且R^{Ed}示雜環。

於另一特定體系中，本發明提供一種下列式(Ic30)所示之化合物：$E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$ (Ic30)，其中s、t、u、v、w、或x中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有一者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中至少有一個t示0或10。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中二個t皆示9；一個s示0；且有一個s示0、1、2、3、4、5、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、或21。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中二個t皆示9；一個s示1、2、3、4、5、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、或21；且有一個s示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、或21。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中s、t、u、v、w或x中至少有二者不爲0且至少有一個t係選自0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、11。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中s、t、u、v、w或x中至少有三者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中s、t、u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中s、t、u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中s、t、u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中s、t、u、v、w或x中至少有四者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中s、t、u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中s、t、u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中s、t、u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有四者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中t、u、v、w或x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中s、u、v、w或x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中至少有一個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中s、及至少一個t、以及至少一個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中u、w及t中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中s、u、及w中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中s、u、及w中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中至少有一個s及二個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之

化合物，其中u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中至少一個u、或w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中至少二個u、或w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中至少有一個u不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中至少有二個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中至少有二個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中二個u皆不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中二個t皆示9；一個s示0；且有一個s示0、1、2、3、4、5、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、或21。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic30)所示之化合物，其中二個t皆示9；一個s示1、2、3、4、5、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、或21；且有一個s示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10

、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、或21。

於另一特定體系中，本發明提供一種下列式(Ic31)所示之化合物：E^x-V^w-Z^v-P^u-M^9-A^s-A^s-M^9-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ic31)，其中一個s示0或6且有一個s示6。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有一者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有三者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有四者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中u、v、w及x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中至少一個u、或w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中至少二個u、或w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中至少有一個u不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中二個u皆不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中至少有一個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中二個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Ic31)所示之化合物，其中二個w中皆不爲0。

式(Id)化合物

於本發明之一體系中，式(I)化合物係式(Id)所示之化合物：

$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}L^{n1}\text{-}L^{n2}\text{-}P^u\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \qquad (Id)$$

其中：

n1示3、4、或9；

n2示9；

各u示0、1、3、5、7、8、10、或11；

各w示0、1、2、3、4、或5；

各L^3獨立示稠合雙環之飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、-NR^aR^b、(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、以及(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；且

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^4獨立示稠合三環之飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：酮基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、-NR^aR^b、(NR^aR^b)烷基、(NR^aR^b)羰基、氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、

環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、以及(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、及芳烷基；

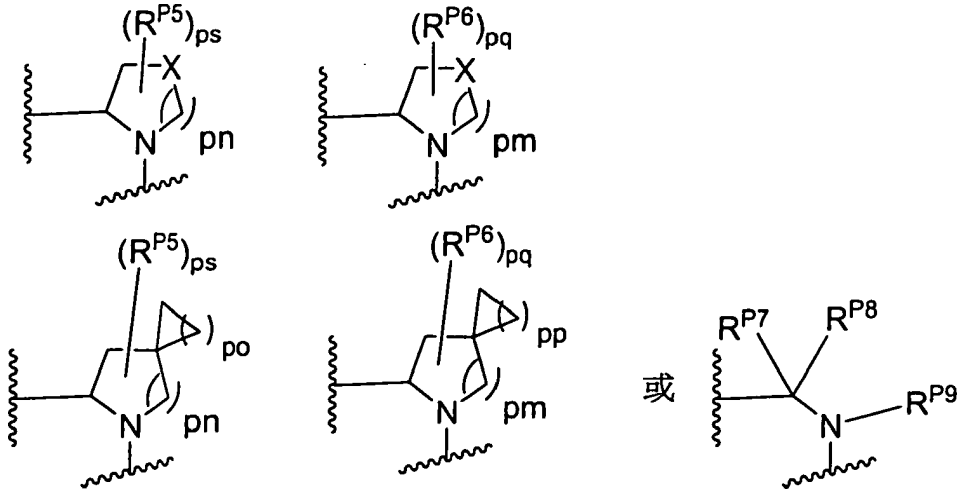
R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各L^9獨立示稠合四環之飽和、部分不飽和、或芳族的雜環系統，其任意經一或多個下列基團所取代：酮基、鹵基、$-R^{L7}$、$-OR^{L7}$、$-SR^{L7}$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$、$-C(=O)R^{L7}$、$-OC(=O)R^{L7}$、$-C(O)OR^{L7}$、$-C(=O)NR^{L7}$、$-S(=O)R^{L7}$、$-S(=O)_2OR^{L7}$、$-S(=O)_2R^{L7}$、$-OS(=O)_2OR^{L7}$、或$-S(=O)_2NR^{L7}$、烷氧基烷基、芳基烷氧羰基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、及(NR^aR^b)羰基；

各R^{L7}獨立示：-H、烷基、芳基、芳烷基、或雜環；

R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各P^0獨立示：



其中：

X係選自：O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自：CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；R^{Pa}及R^{Pb}各自獨立示H、烷基、芳基、或芳烷基；或是R^{Pa}及R^{Pb}連同彼等所連接的原子一起形成雜環；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

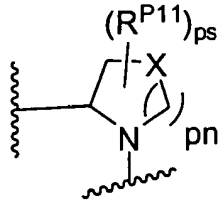
pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

R^{P7}及R^{P8}各自獨立選自：氫、烯基、烷氧基烷基、烷基、鹵烷基、以及$(NR^{Pa}R^{Pb})$烷基；或是R^{P7}及R^{P8}連同彼等所連接的碳原子一起形成5或6員飽和環，其任意含有一或二個選自NR^{Pz}、O、及S的雜原子；其中R^{Pz}係選自氫及烷基；

R^{P9}獨立選自氫及烷基；

各P^1獨立示：



其中：

X係選自：O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn示0時，X係選自：CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

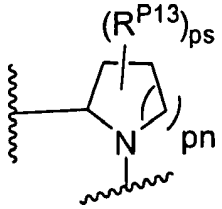
至少有一個R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰基烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、-

$NR^{hh}R^{h}$、$(NR^{hh}R^{h})$烷基、$(NR^{hh}R^{h})$羰基，其中各R^{h}獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氟烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^{h}基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氟烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基、$(NR^{h}R^{h})$磺醯基、雜芳基磺醯基、$-S(=O)_2R^{h}$、$-C(=O)R^{h}$、$-C(=O)NR^{h}R^{h}$；且剩餘的R^{P11}獨立選自：R^{P5}、氟基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、$(NR^{h}R^{h})$磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、$(NR^{h}R^{h})$烷基氧基、氟基烷氧基、氟基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^{h}獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氟烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^{h}基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；

ps示1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^{3}獨立示下式所示之環：



其中：

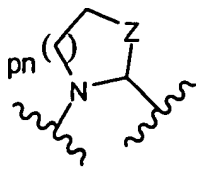
該環經一或多個酮基基團所取代；

各R^{P13}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰基烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；

ps示0、1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^5獨立示下式所示之環：



其中：

該環任意經一或多個獨立選自下列的R^{P15}基團所

取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及-$NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；且其中當連接至相同碳上之二個R^{P15}基團與彼等所連接之碳合在一起時，可形成3-6員碳環或雜環；

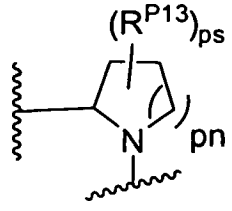
pn示0、1、或2；

Z示O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、或NR^f；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；或當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；

各P^7示橋聯5-15員雙環的雜環，其透過一個N-鍵結以及透過一個C-鍵結連接至式I化合物之其餘部份；其中該環任意經一或多個獨立選自R^{P6}及R^{P11}的基團所取代；

各P^8獨立示下式所示之環：

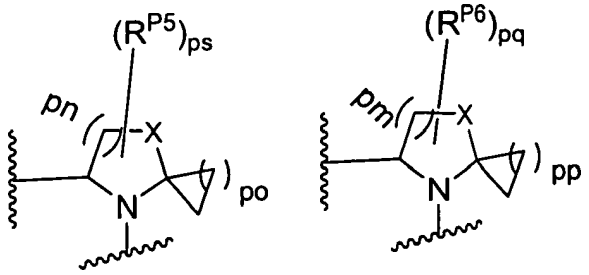


其中：

ps示2、3、4、5、或6；

各R^{P13}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；其中在至少一個情況下，連接至相同碳之二個R^{P13}基團與彼等所連接的碳合在一起且形成4-6員雜環；

各P^{10}獨立示：



其中：

X選自O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環

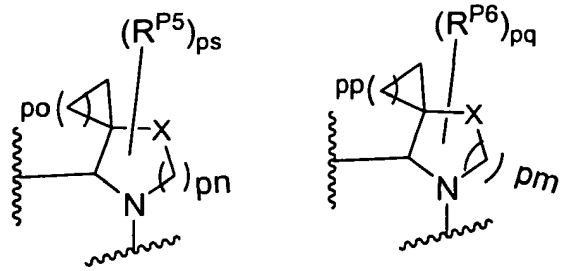
任意經一或二個烷基基團所取代；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

各P^{11}獨立示：



其中：

X選自O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自CH_2、CHR^{P10}、以及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

各 $-Z^0-$ 示 $-C(=O)-$ 或 $-C(=S)-$；

各 E^0 獨立示 $-NR^{Ec}R^{Ed}$，其中：

R^{Ec} 及 R^{Ed} 各自獨立選自：氫、烯氧羰基、烷氧基烷羰基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧羰基、羥基烷羰基、(NR^eR^f)烷基、(NR^eR^f)烷羰基、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基、$-C(NCN)OR'$、以及 $-C(NCN)NR^XR^Y$，其中 R'係選自烷基及未經取代的苯基，且其中該芳烷基、芳烷羰基、雜環基烷基、以及雜環基烷羰基的烷基部分進一步任意經一個 $-NR^eR^f$ 基團所取代；且其中該芳基，該芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、以及芳基磺醯基的芳基部分，該雜環基，以及該雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、以及雜環基氧羰基的雜環基部分進一步任意經一、二、或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

各 V^0 獨立示：H、烷基、芳烷基、烯基、CO、環烷基烷基、環烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷羰基烷基、烷氧羰基烷基、烷基巯基烷基、芳基烷氧基烷羰基烷基、羧烷基、雜環基烷基、雜環基羰基烷基、羥烷基、NRRCO烷基；

且其中在芳烷基中，該烷基可經最多三個芳基基團所

取代，且該芳烷基的烷基部分進一步任意經一或二個選自下列的額外基團所取代：烷氧基、烷羰基氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基；

且該芳基部分可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基基團、芳基烷氧基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、酮基、以及$-P(O)OR_2$，其中各R係獨立選自氫及烷基；且其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該第二個芳基基團、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該雜環基、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部份進一步任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

且該雜環基可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二個雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、(NR^XR^Y)烷基、及酮基，其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該芳基、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該第二個雜環基基團、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代

基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

各V^1獨立示氘烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^2獨立示鹵烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^3獨立示烷基，其經一或多個酮基所取代，且其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、鹵基、芳基、烯基、及氰基；且

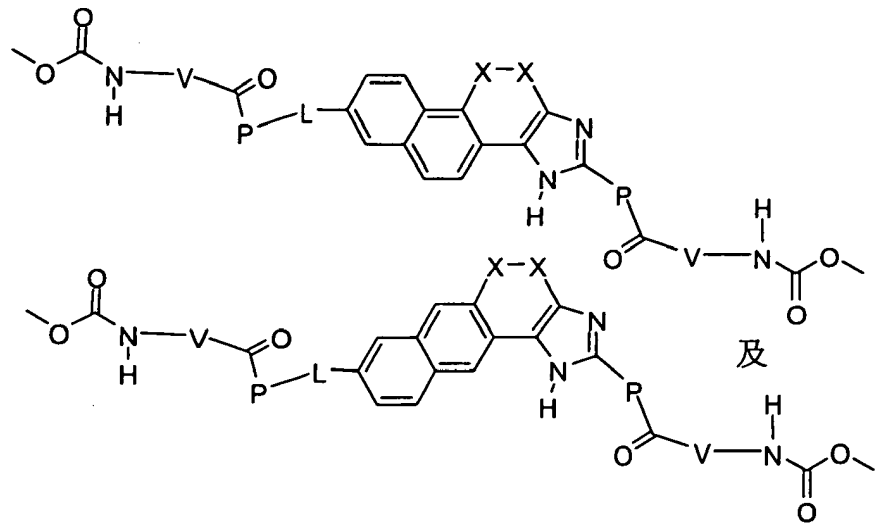
各V^4獨立示鹵烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；其中R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；且

各V^5獨立示烷基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基。

於一體系中，本發明提供一種式(Id)所示之化合物，其中各L示苯並咪唑基。

於一體系中，本發明提供一種式(Id1)或(Id2)所示之

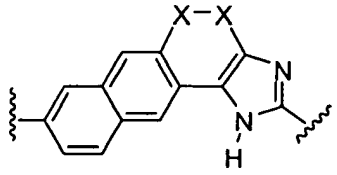
化合物，其係選自：



其中X-X選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2；

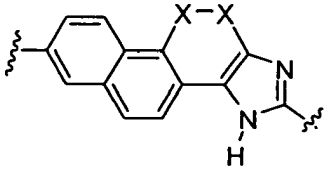
或彼等之藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Id)所示之化合物，其中L^9示：



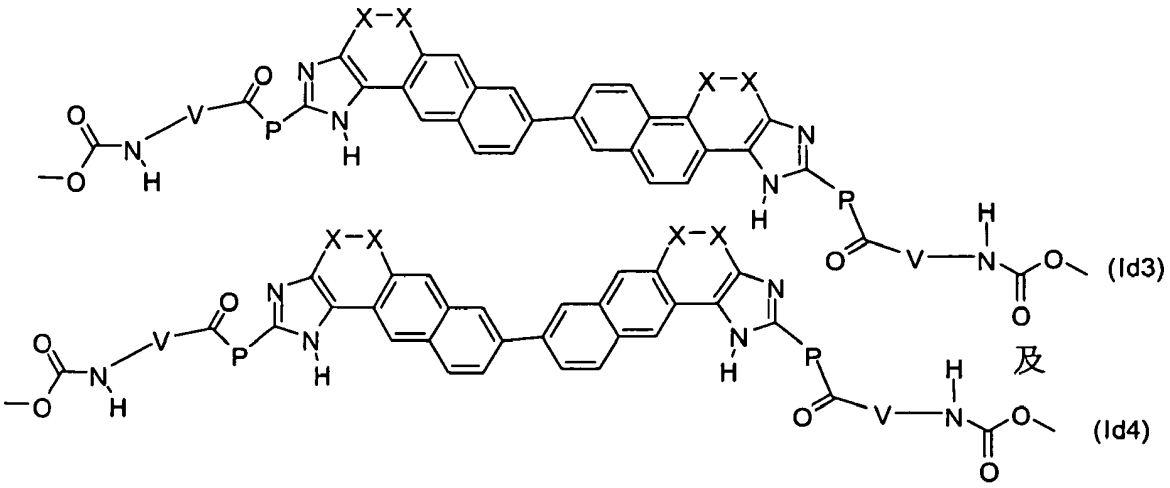
。

於一體系中，本發明提供一種式(Id)所示之化合物，其中L^9示：



。

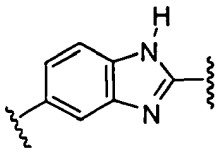
於一體系中，本發明提供一種式(Id3)或(Id4)所示之化合物，其係選自：



其中X-X選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2；

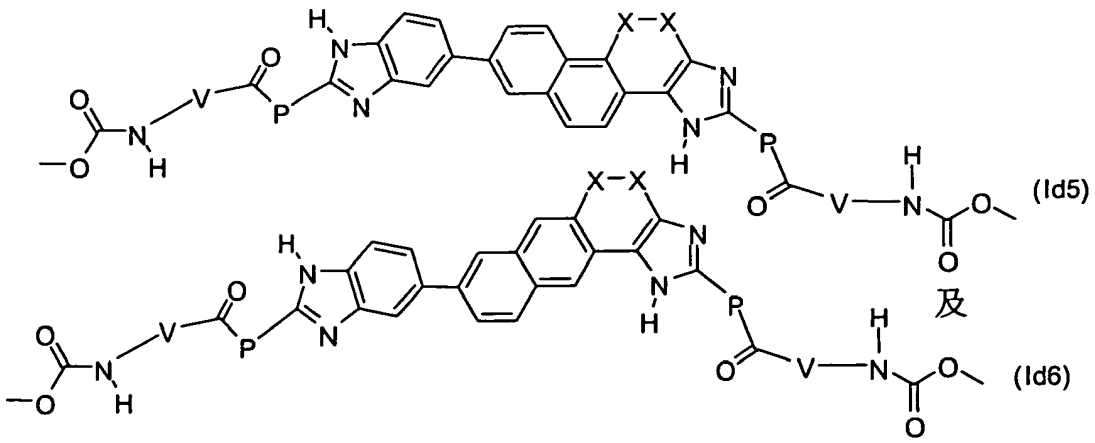
或彼等之藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Id)所示之化合物，其中L^3示：



。

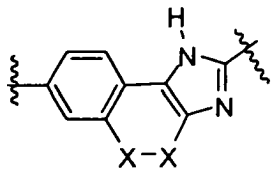
於一體系中，本發明提供一種式(Id5)或(Id6)所示之化合物，其係選自：



其中X-X選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2；

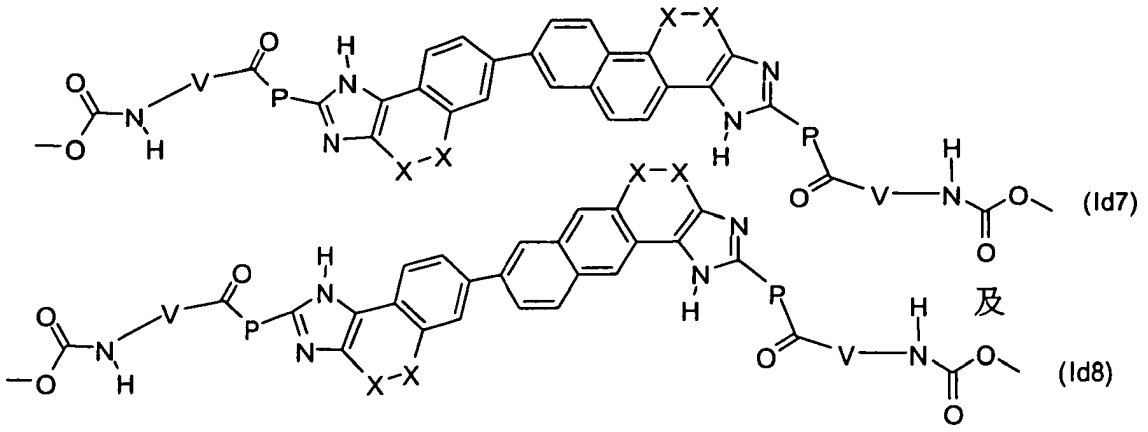
或彼等之藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於一體系中，本發明提供一種式(Id)所示之化合物，其中L^4示：



。

於一體系中，本發明提供一種式(Id5)或(Id6)所示之化合物，其係選自：



(Id7)

及

(Id8)

其中X-X選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2；

或彼等之藥學上可接受之鹽類、或前藥。

於另一特定體系中，本發明提供一種下列式(Id30)所示之化合物：E^x-V^w-Z^v-P^u-L^n-L^n -P^u-Z^v-V^w-E^x (Id30)；其中u、v、w或x中至少有一者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中有一個n示0、1、2、4、5、6、7、8、9、或10；且有一個n示1、2、3、5、6、7、8、9、或10。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之

化合物，其中n、u、v、w或x中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中n、u、v、w或x中至少有二者不爲0且至少有一個n選自：0、1、2、4、5、6、7、8、及10。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中n、u、v、w或x中至少有二者不爲0且至少有一個n選自：0、1、2、3、5、6、7、8、及10。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中n、u、v、w或x中至少有三者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中n、u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中n、u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中n、u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中n、u、v、w或x中至少有四者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中n、u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之

化合物，其中n、u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中n、u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有四者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中n、u、v、w或x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中u、v、w或x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中至少有一個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中至少一個n、以及至少一個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中u、w及n中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中u、及w中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中u、及w中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中至少有一個w及二個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至

少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中至少有一個u、或w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中至少有二個u、或w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中至少有一個u不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中至少有二個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中至少有二個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id30)所示之化合物，其中二個u皆不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種下列式(Id31)所示之化合物：E^x-V^w-Z^v-P^u-L^3-L^3-P^u-Z^v-V^w-E^x (Id31)。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有一者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有三者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之

化合物，其中u、v、w或x中至少有四者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之化合物，其中u、v、w及x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之化合物，其中至少有一個u、或w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之化合物，其中至少有二個u、或w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之化合物，其中至少有一個u不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之化合物，其中二個u皆不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之

化合物，其中至少有一個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之化合物，其中二個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之化合物，其中至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id31)所示之化合物，其中二個w皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種下列式(Id32)所示之化合物：E^x-V^w-Z^v-P^u-L^4-L^4-P^u-Z^v-V^w-E^x (Id32)。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有一者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有二者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有三者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有四者不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有二者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之

化合物，其中u、v、w或x中至少有三者不爲0且非0組中至少有三者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之化合物，其中u、v、w或x中至少有四者不爲0且非0組中至少有二者不爲相同的字母。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之化合物，其中u、v、w及x的總和不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之化合物，其中至少有一個u、或w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之化合物，其中至少有二個u、或w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之化合物，其中至少有一個u不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之化合物，其中二個u皆不爲0，且至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之化合物，其中至少有一個u不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之化合物，其中二個u皆不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之化合物，其中至少有一個w不爲0。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(Id32)所示之化合物，其中二個w皆不爲0。

式(Ie)化合物

於本發明之一體系中，式(I)化合物係式(Ie)所示之化合物：

$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}Y^2\text{-}P^u\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \qquad (Ie)$$

其中：

各u示0、1、3、5、7、8、10、或11；

各w示0、1、2、3、4、或5；

各Y^2獨立示：具有最多32個原子的稠合5至8環系統，其係完全芳族或部分飽和的且含有選自C、N、O、S、SO_2、SO的原子且該環系統任意經一或多個選自下列的基團所取代：H、酮基、R^{A1}及R^{A3}；

各R^{A1}獨立選自：氰基、硝基、SOR^4、SO_2R^4、-烷基SO_2R^4、鹵烷氧基、氰烷基、$NR^4SO_2R^4$、環烷基、(鹵基)環烷基、雜環、(環烷基)烷基、(雜環)烷基，其中各烷基、雜環及環烷基任意經一或多個鹵基所取代；

各R^{A3}獨立選自：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、芳基烷氧羰基、羧基、甲醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NR^aR^b$、(NR^aR^b)烷基、以及(NR^aR^b)羰基；

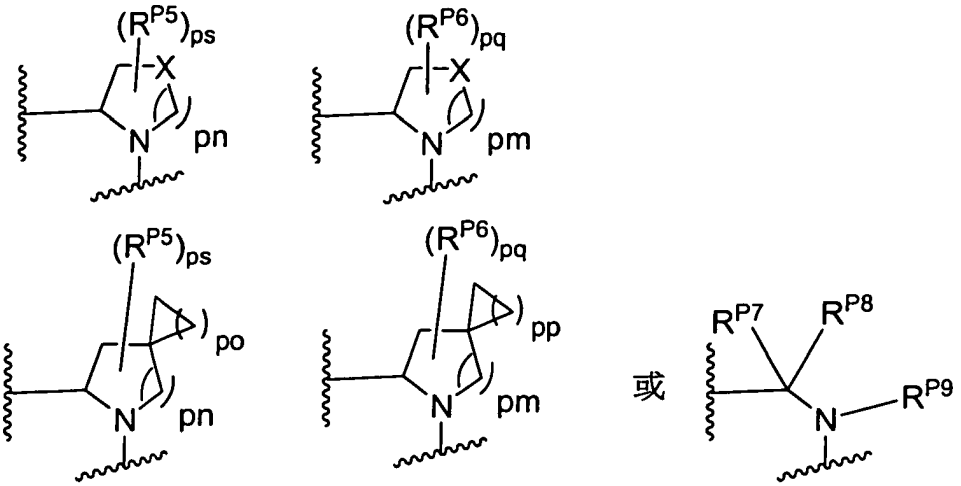
R^a及R^b各自獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各R^4獨立選自：H、烷基、鹵烷基、芳基、以及芳烷基；

R^a及R^b獨立選自：氫、烯基、烷基、烷羰基、芳基、

芳烷基、芳烷羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、以及雜環基烷基；

各P^0獨立示：



其中：

X係選自：O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自：CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；R^{Pa}及R^{Pb}各自獨立示H、烷基、芳基、或芳烷基；或是R^{Pa}及R^{Pb}連同彼等所連接的原子一起形成雜環；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

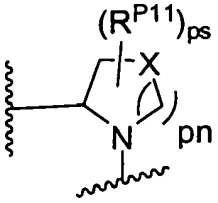
pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

R^{P7}及R^{P8}各自獨立選自：氫、烯基、烷氧基烷基、烷基、鹵烷基、以及($NR^{Pa}R^{Pb}$)烷基；或是R^{P7}及R^{P8}連同彼等所連接的碳原子一起形成5或6員飽和環，其任意含有一或二個選自NR^{Pz}、O、及S的雜原子；其中R^{Pz}係選自氫及烷基；

R^{P9}係選自氫及烷基；

各P^1獨立示：



其中：

X係選自：O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn示0時，X係選自：CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

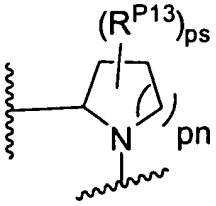
至少有一個R^{P11}獨立選自：氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、

環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰基烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基、$-NR^{hh}R^h$、$(NR^{hh}R^h)$烷基、$(NR^{hh}R^h)$羰基，其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團存在時，彼等可與彼等所鍵結的原子合在一起形成4-15員雜環；其中各R^{hh}獨立示：芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基、(NR^hR^h)磺醯基、雜芳基磺醯基、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；且剩餘的R^{P11}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰基烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

ps示1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^3獨立示下式所示之環：



其中：

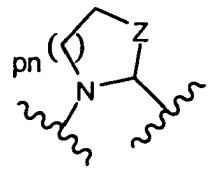
該環經一或多個酮基基團所取代；

各R^{P13}獨立選自：R^{P5}、氰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、(NR^hR^h)磺醯基、雜環基磺醯基、雜芳基磺醯基、鹵烷氧基、烷氧基烷基氧基、鹵烷氧基烷基氧基、環烷基氧基烷基氧基、芳氧基烷基氧基、雜芳基氧基烷基氧基、雜環基氧基烷基氧基、(NR^hR^h)烷基氧基、氰基烷氧基、氰基環烷基氧基、環烷基氧基、酮基、雜環基；其中各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；且當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

ps示0、1、2、3、或4；

pn示0、1、或2；

各P^5獨立示下式所示之環：



其中：

該環任意經一或多個獨立選自下列的R^{P15}基團所取代：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3-6員環，其中該3-6員環任意經一或二個烷基基團所取代；且其中當連接至相同碳上之二個R^{P15}基團與彼等所連接之碳合在一起時，可形成3-6員碳環或雜環；

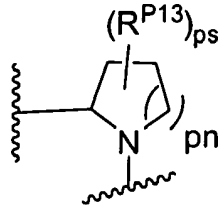
pn示0、1、或2；

Z示O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、或NR^f；

各R^f獨立示：-H、烷基、烷氧胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、磺醯基烷基、$-S(=O)_2NR^hR^h$、$-S(=O)_2R^h$、$-C(=O)R^h$、$C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^hR^h$；各R^h獨立示：-H、烷基、烷氧基胺基、芳基、芳烷基、雜環、雜環基氧基、烯基、烯氧基、炔基、烷氧基烷基、鹵烷基、氰烷基、鹵烷氧基烷基、胺烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、磺醯基烷基；或是當有二個R^h基團出現時，彼等可連同彼等所鍵結的原子一起形成4-15員雜環；

各P^7示橋聯5-15員雙環的雜環，其透過一個N-鏈結以及透過一個C-鏈結連接至式I化合物之其餘部份；其中該環任意經一或多個獨立選自R^{P6}及R^{P11}的基團所取代；

各P^8獨立示下式所示之環：

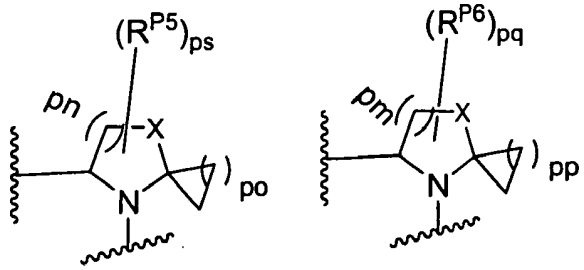


其中：

ps示2、3、4、5、或6；

各R^{P13}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；其中在至少一個情況下，連接至相同碳之二個R^{P13}基團與彼等所連接的碳合在一起且形成4-6員雜環；

各P^{10}獨立示：



其中：

X係選自：O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自：CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意

經一或二個烷基基團所取代；

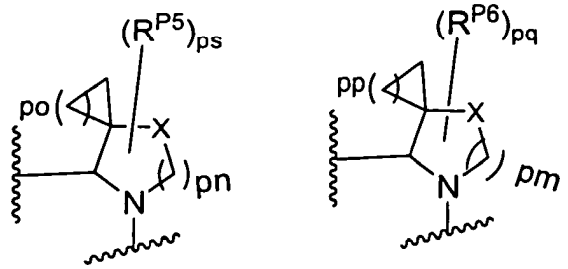
各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

各P^{11}獨立示：



其中：

X係選自：O、S、S(O)、SO_2、CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；先決條件爲：當pn或pm示0時，X係選自：CH_2、CHR^{P10}、及$C(R^{P10})_2$；

各R^{P10}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環任意經一或二個烷基基團所取代；

各R^{P5}及R^{P6}獨立選自：烷氧基、烷基、芳基、鹵基、鹵烷基、羥基、以及$-NR^{Pa}R^{Pb}$，其中該烷基可任意與相鄰的碳原子一起形成稠合的3至6員環，其中該3至6員環

任意經一或二個烷基基團所取代；

pq及ps獨立示0、1、2、3、或4；

pm及pn獨立示0、1、或2；

po及pp獨立示1、2、或3；

各-Z^0-示-C(=O)-或-C(=S)-；

各E^0獨立示-$NR^{Ec}R^{Ed}$，其中：

R^{Ec}及R^{Ed}各自獨立選自：氫、烯氧羰基、烷氧基烷羰基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧羰基、羥基烷羰基、(NR^eR^f)烷基、(NR^eR^f)烷羰基、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基、-C(NCN)OR'、以及-C(NCN)NR^XR^Y，其中R'係選自烷基及未經取代的苯基，且其中該芳烷基、芳烷羰基、雜環基烷基、以及雜環基烷羰基的烷基部分進一步任意經一個-NR^eR^f基團所取代；且其中該芳基，該芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷羰基、芳羰基、芳氧羰基、以及芳基磺醯基的芳基部分，該雜環基，以及該雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、以及雜環基氧羰基的雜環基部分進一步任意經一、二、或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

各V^0獨立示：H、烷基、芳烷基、烯基、CO、環烷基

烷基、環烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷羰基烷基、烷氧羰基烷基、烷基硫基烷基、芳基烷氧基烷羰基烷基、羧烷基、雜環基烷基、雜環基羰基烷基、羥烷基、NRRCO烷基；

其中在芳烷基中，該烷基可經最多三個芳基基團所取代，且該芳烷基的烷基部分進一步任意經一或二個選自下列的額外基團所取代：烷氧基、烷羰基氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基；

且該芳基部分可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基基團、芳基烷氧基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、酮基、以及$-P(O)OR_2$，其中各R係獨立選自氫及烷基；且其中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該第二個芳基基團、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該雜環基、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部份進一步任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

且該雜環基可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二個雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、(NR^XR^Y)烷基、及酮基，其

中該芳烷基及雜環基烷基的烷基部分係未經取代的且其中該芳基、該芳烷基的芳基部分、該芳羰基的芳基部分、該第二個雜環基基團、以及該雜環基烷基及雜環基羰基的雜環基部分進一步任意經1、2、或3個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以及硝基；

各V^1獨立示氘烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

各V^2獨立示鹵烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；

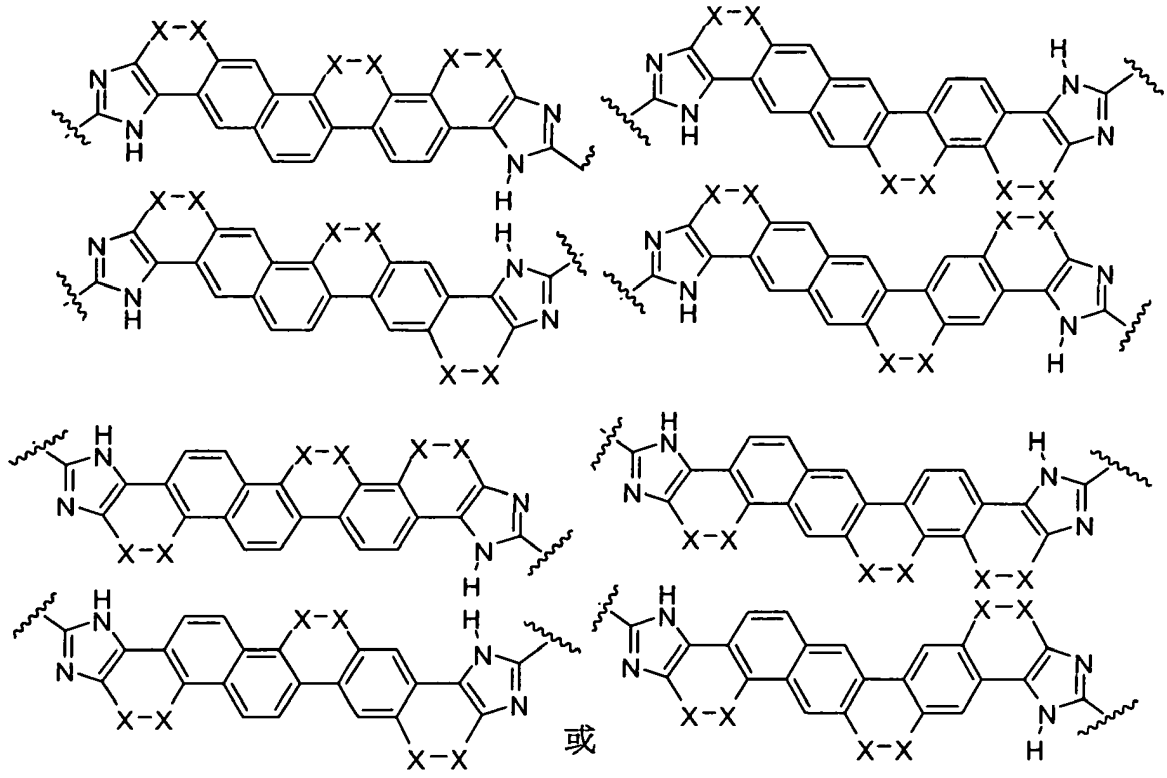
各V^3獨立示烷基，其經一或多個酮基所取代，且其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、鹵基、芳基、烯基、及氰基；

各V^4獨立示鹵烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基；且

各V^5獨立示烷基磺醯基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、雜環、雜芳基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}

及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基。

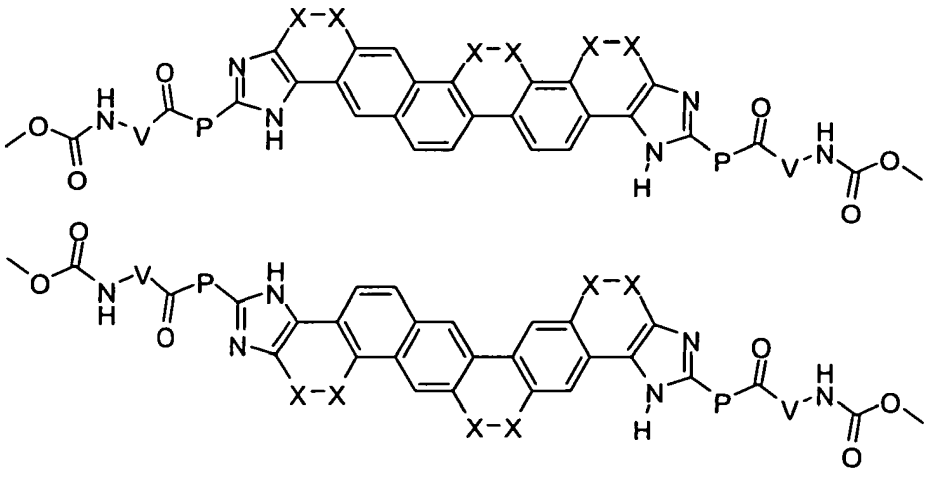
於一體系中，本發明提供一種式(Ie)化合物，其中Y^2示：

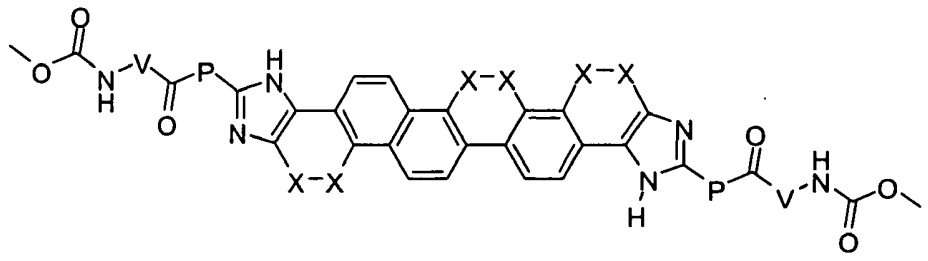


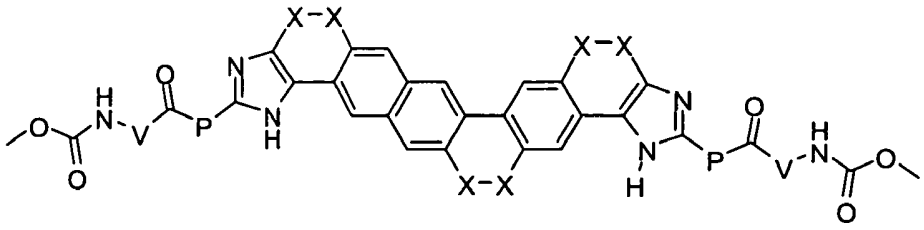
或

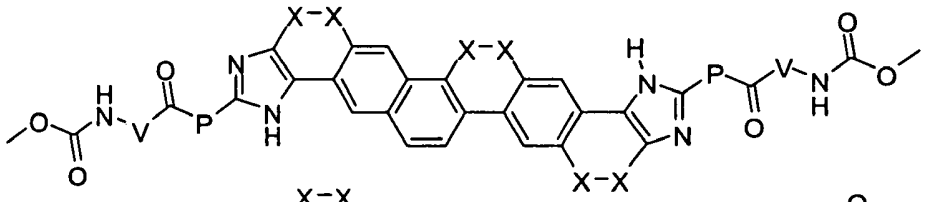
其中X-X係選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2。

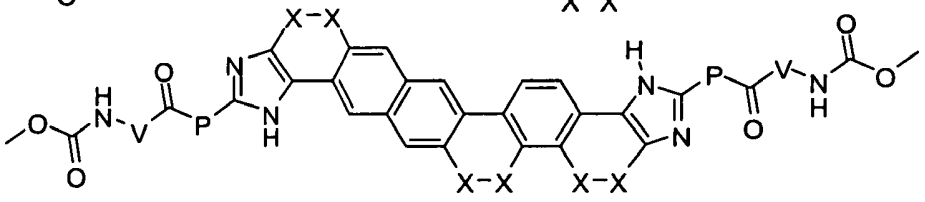
於一體系中，本發明提供一種式(Ie)所示之化合物，其係選自：

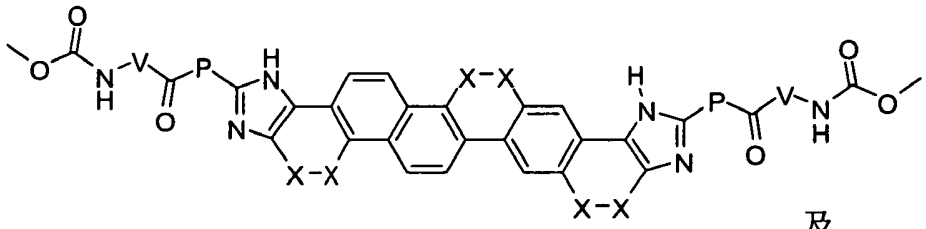




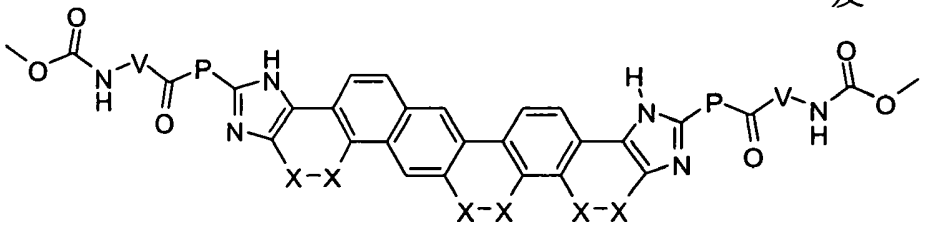








及



其中X-X係選自：O、CH_2、CH=CH、CH_2-CH_2、CH_2-O、O-CH_2、CH_2-CH_2-CH_2、及CH_2-O-CH_2；

或彼等之藥學上可接受之鹽類、或前藥。

E、P、V、及Z之特定值

於本發明之另一特定體系中，各E示E^0。

於本發明之另一特定體系中，各E示-NHC(=O)O烷基。

於本發明之另一特定體系中，各E示E^0。

於本發明之一體系中，E^0示甲氧羰基胺基。

於本發明之一體系中，E^0示$-NH_2$、烷胺基或二烷基胺基。

於本發明之一體系中，E^0示環烷基胺基或環烷基(烷基)胺基、或二環烷基胺基。

於本發明之一體系中，E^0示雜環基。

於本發明之一體系中，E^0示雜環基胺基，其中該胺基任意經烷基所取代。

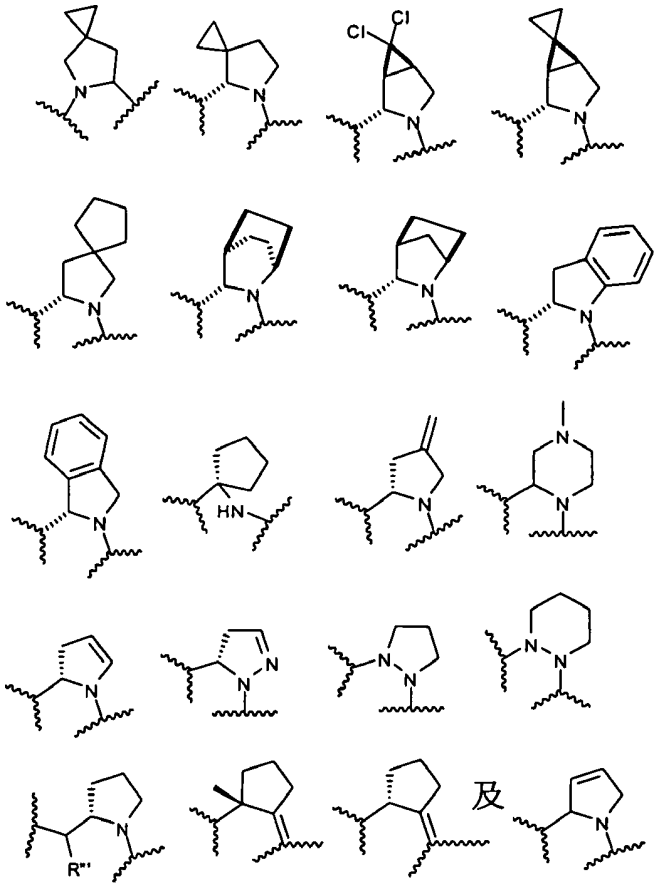
於一體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中至少有一個E^0示$-NR^{Ec}R^{Ed}$，其中R^{Ec}示H且R^{Ed}示甲氧羰基。

於一體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中至少有一個E^0示$-NR^{Ec}R^{Ed}$，其中R^{Ec}示H或烷基且R^{Ed}示H或烷基。

於一體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中至少有一個E^0示$-NR^{Ec}R^{Ed}$，其中R^{Ec}示H、烷基或環烷基且R^{Ed}示環烷基。

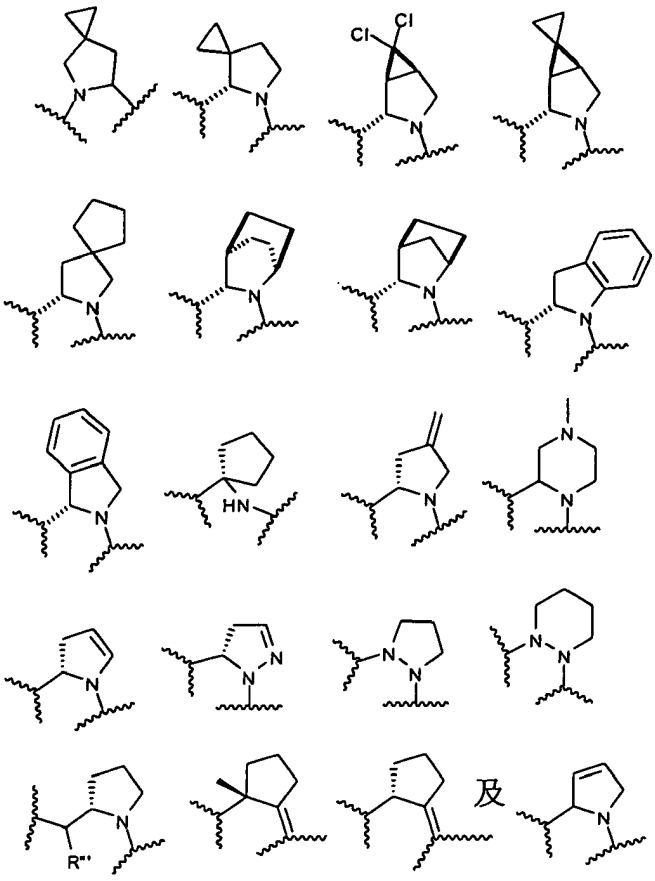
於一體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中至少有一個E^0示N-鍵結的雜環基。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



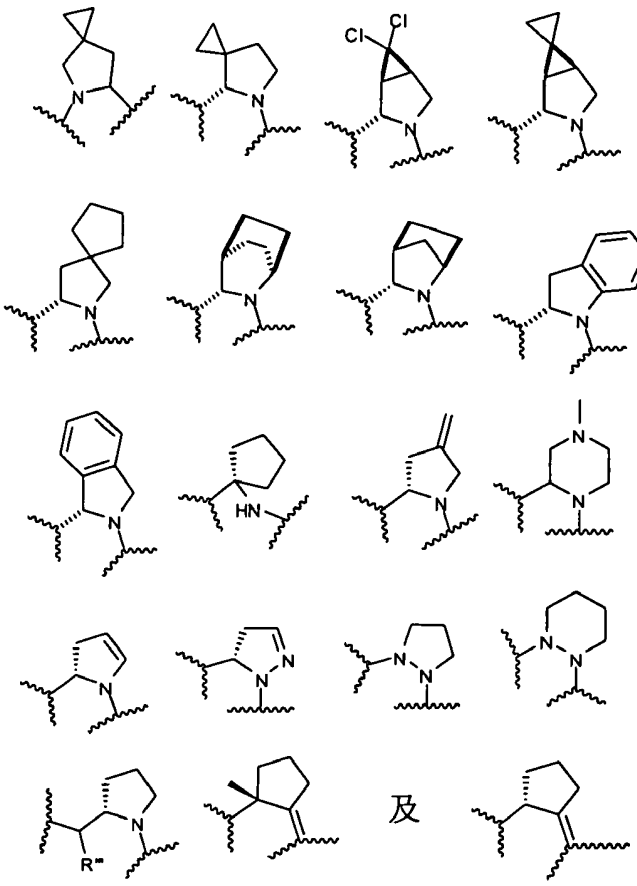
其中R"'示氫或甲基。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



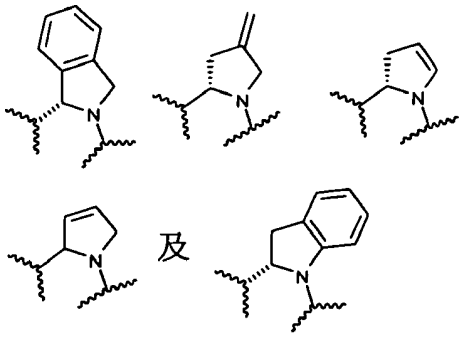
且另一個P示P^0。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



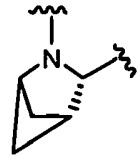
其中R"'示氫或甲基；且另一個P示P^0。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



。

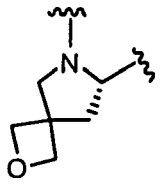
於本發明之另一特定體系中，至少有一個P示P^7且係：



。

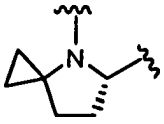
於本發明之另一特定體系中，至少有一個P示P^8且係

：



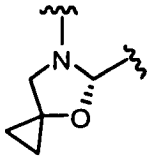
。

於本發明之另一特定體系中，P示P^{10}且係：



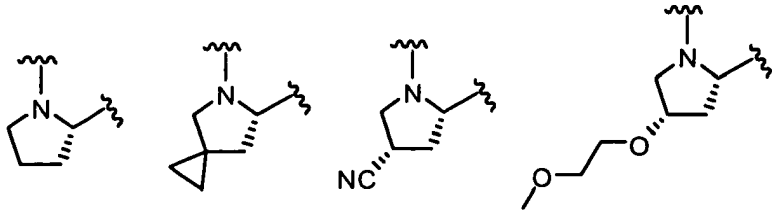
。

於本發明之另一特定體系中，P示P^{11}且係：

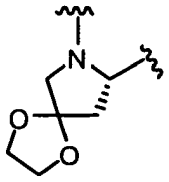


。

於本發明之另一特定體系中，各P獨立選自：

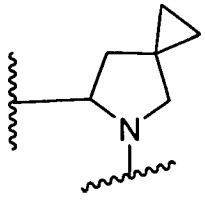


及



。

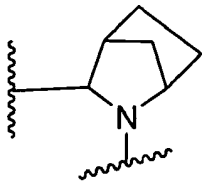
於本發明之另一特定體系中，P^0示：



。

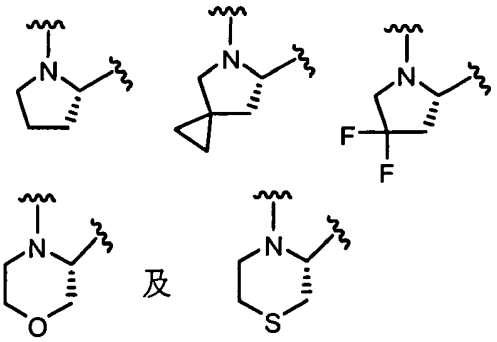
於本發明之另一特定體系中，P^7示[2.2.1]或[2.2.2]環系統。

於本發明之另一特定體系中，P^7示：



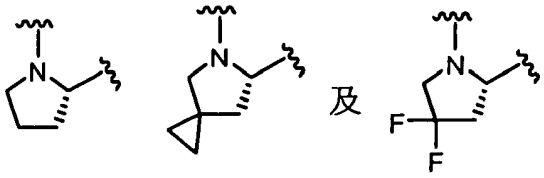
其任意經一或多個獨立選自R^{P6}及R^{P11}的基團所取代。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



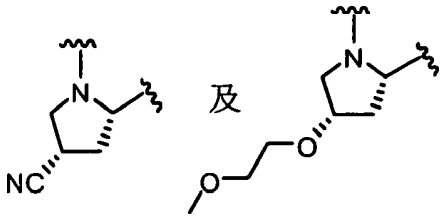
。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



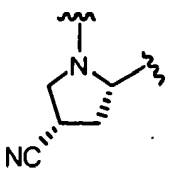
。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



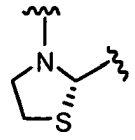
。

於本發明之另一特定體系中，P示：



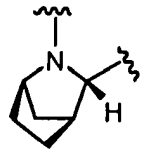
。

於本發明之另一特定體系中，P示：



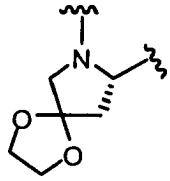
。

於本發明之另一特定體系中，P示：



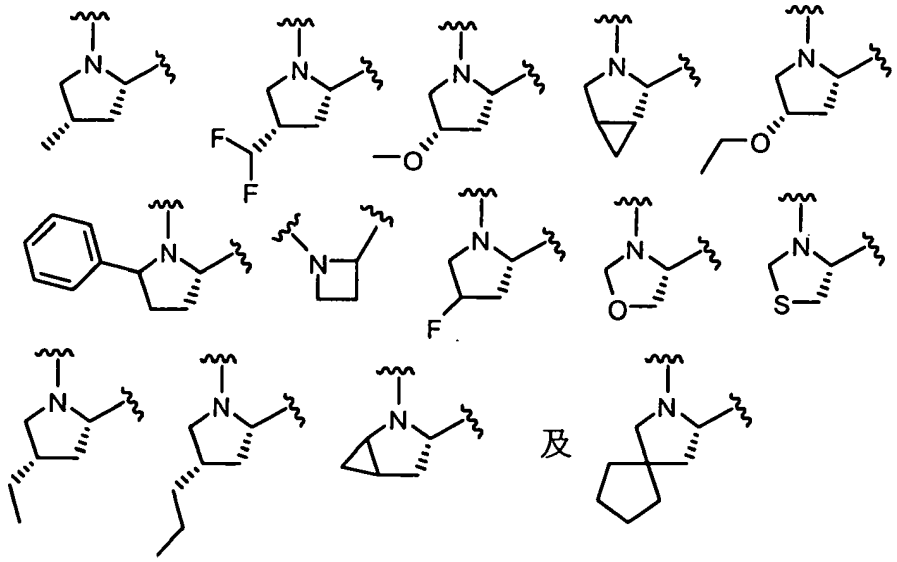
。

於本發明之另一特定體系中，P示：



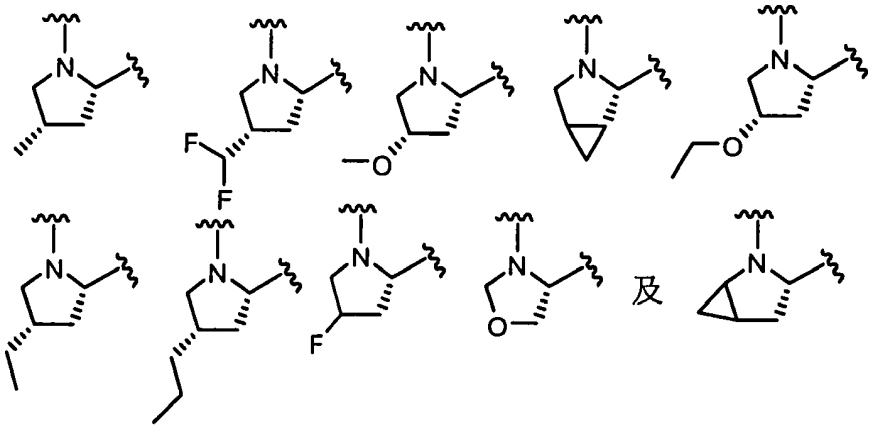
。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



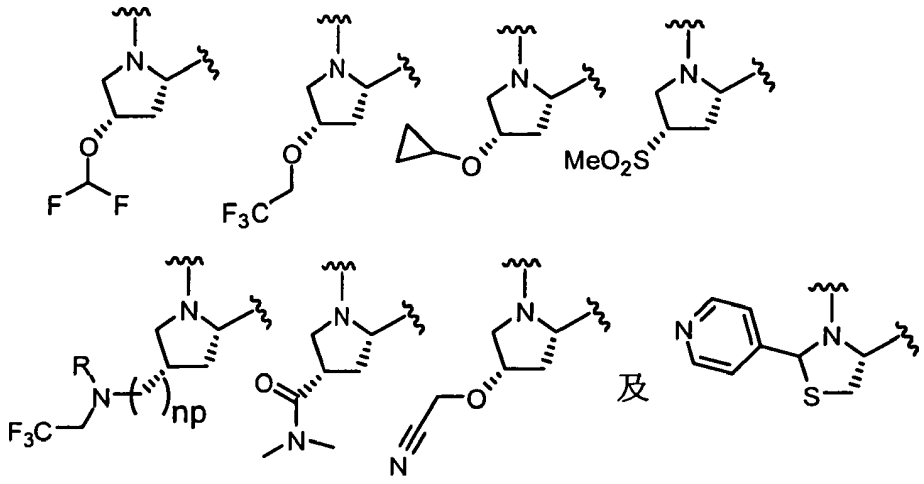
。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



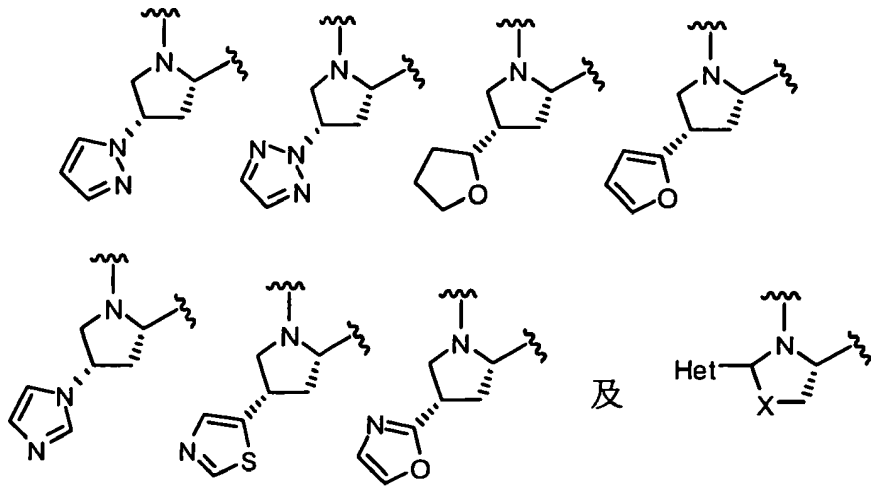
。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



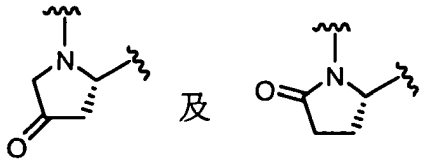
其中R示氫或甲基且np示0或1。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



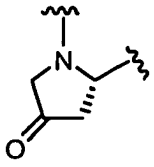
其中X示O或S；且Het示雜環。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



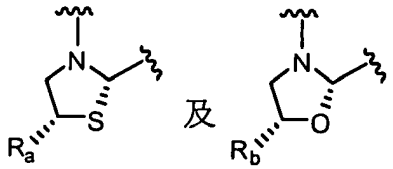
。

於本發明之另一特定體系中，P示：



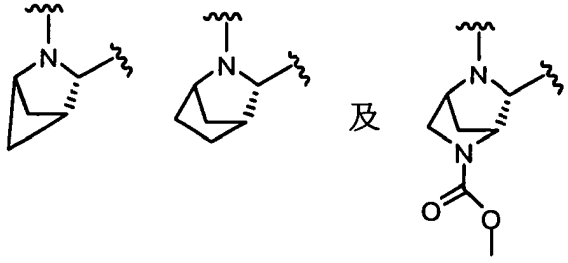
。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



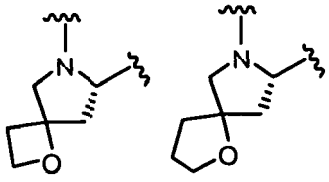
其中R_a示氫或甲基且R_b示甲基、或乙基。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



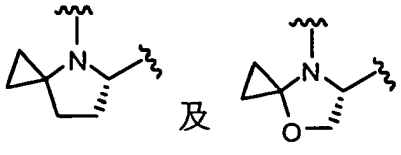
。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



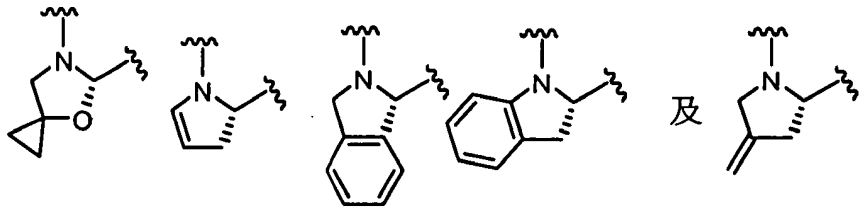
。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



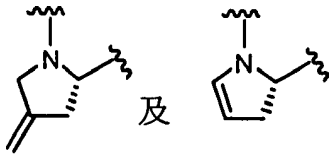
。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



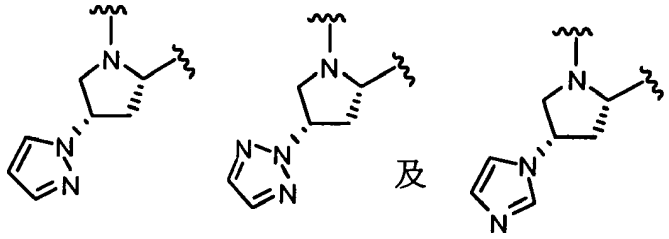
。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



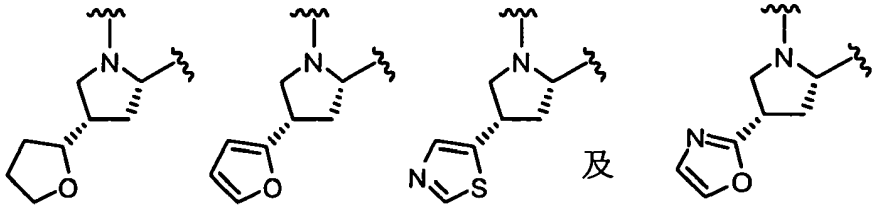
。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



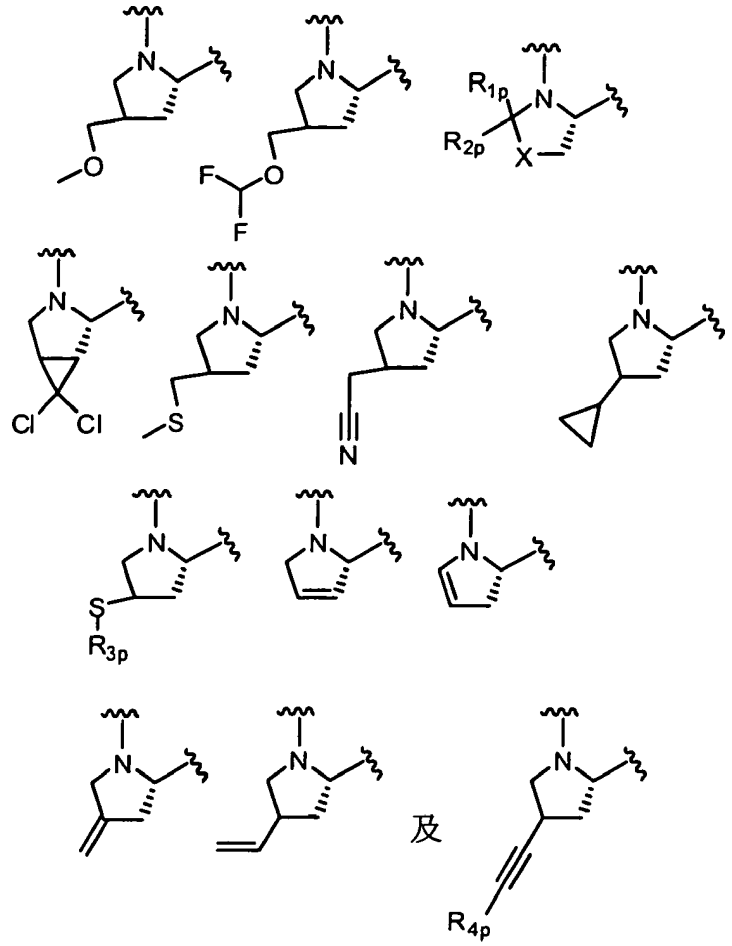
。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



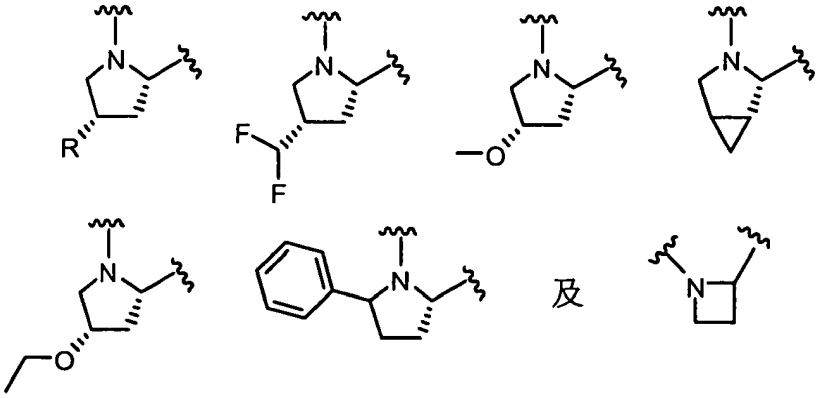
。

於本發明之另一特定體系中，P係選自：



其中X示O或S；R_{1p}及R_{2p}係碳鏈結的且當合在一起時，形成4-6員雜環；R_{3p}示烷基或環烷基；且R_{4p}示氫、甲基、或環丙基。

於本發明之另一特定體系中，P示P^0且係選自：



其中R示烷基。

於本發明之另一特定體系中，各V示V^0。

於本發明之另一特定體系中，各V示烷基。

於本發明之另一特定體系中，各V示異丙基。

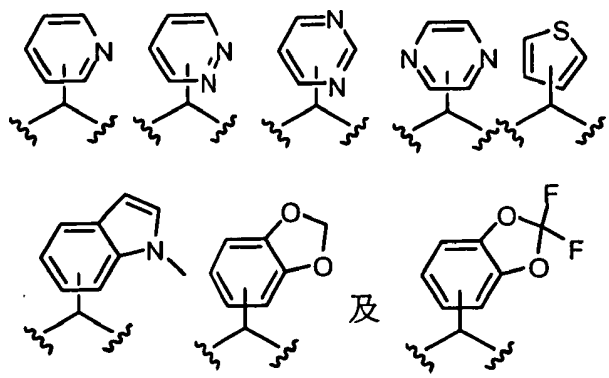
於本發明之另一特定體系中，各V示異丁基。

於本發明之另一特定體系中，各V示V^2。

於本發明之另一特定體系中，各V示鹵烷基。

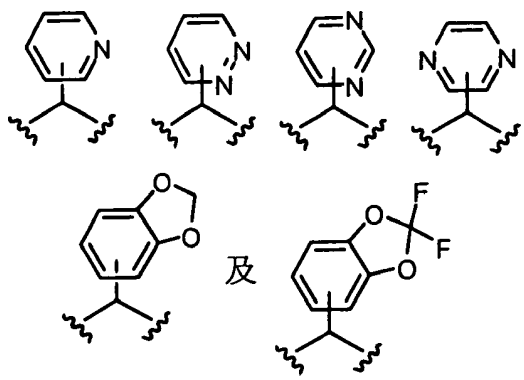
於本發明之另一特定體系中，各V係獨立選自：V^0、V^1、V^2、V^3、V^4、及V^5。

於本發明之另一特定體系中，至少有一個V係選自：



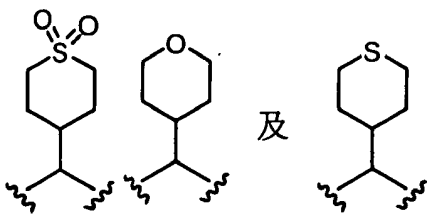
。

於本發明之另一特定體系中，至少有一個V係選自：



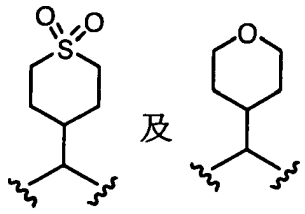
。

於本發明之另一特定體系中，至少有一個V係選自：



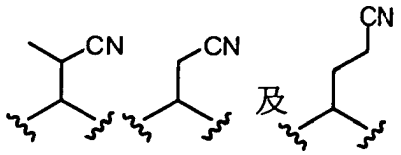
。

於本發明之另一特定體系中，至少有一個V係選自：



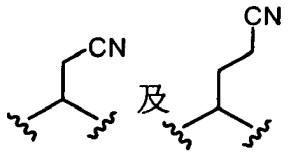
。

於本發明之另一特定體系中，至少有一個V係選自：



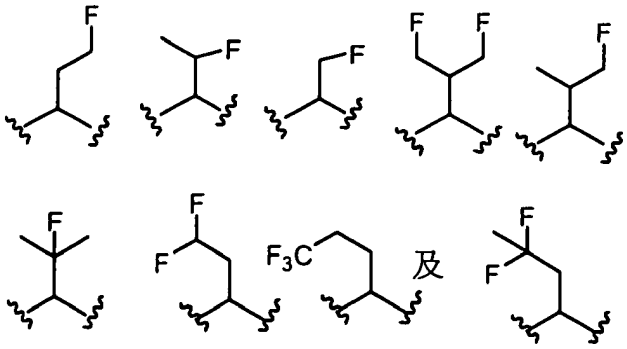
。

於本發明之另一特定體系中，至少有一個V係選自：



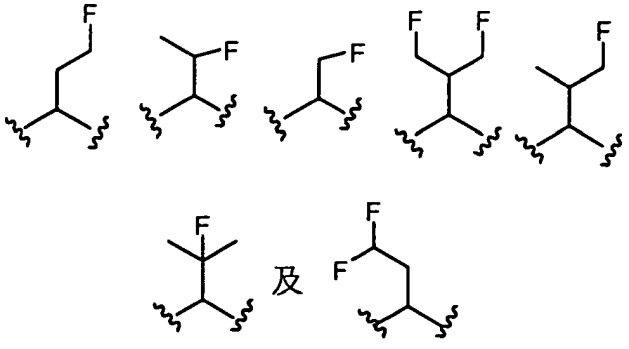
。

於本發明之另一特定體系中，至少有一個V係選自：



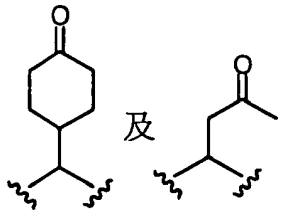
。

於本發明之另一特定體系中，至少有一個V係選自：



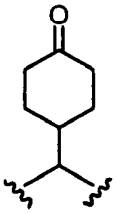
。

於本發明之另一特定體系中，至少有一個V係選自：



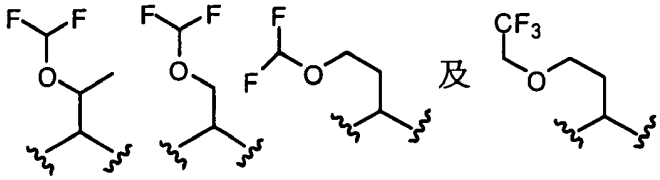
。

於本發明之另一特定體系中，至少有一個V示：



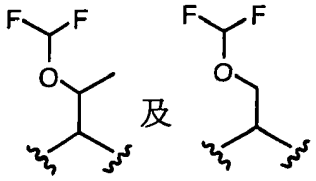
。

於本發明之另一特定體系中，至少有一個V係選自：



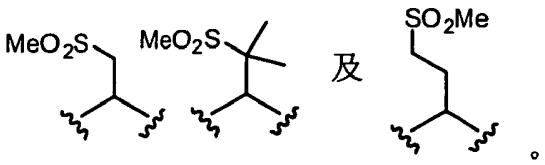
。

於本發明之另一特定體系中，至少有一個V係選自：



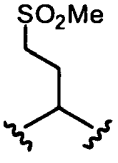
。

於本發明之另一特定體系中，至少有一個V係選自：



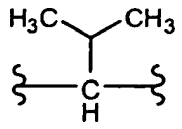
。

於本發明之另一特定體系中，至少有一個V示：



。

於本發明之另一特定體系中，各V示：



。

於本發明之另一特定體系中，各V^2獨立示鹵烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基，且各V^4獨立示鹵烷氧基烷基，其任意經一或多個獨立選自下列的基團所取代：環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烯基、羥基、以及$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$；R^{Va}及R^{Vb}各自獨立選自：氫、烯基、及烷基。

於本發明之另一特定體系中，各V^0獨立示芳烷基或雜環基烷基，其中芳烷基可經最多三個芳基基團所取代，且該芳烷基的烷基部分進一步任意經一或二個選自下列的額外基團所取代：烷氧基、烷羰基氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基；且該芳基部分可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基基團、芳基烷氧基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、酮基、以及$-P(O)OR_2$，其中各R係獨立選自氫及烷基；且其中該雜環基烷基的烷基部分進一步任意經一、二或三個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、以

及硝基；且該雜環基可經1、2、3、4、或5個獨立選自下列的取代基所取代：烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二個雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、$-NR^XR^Y$、$-(NR^XR^Y)$烷基、及酮基。

於本發明之另一特定體系中，各V示異丁基。

於本發明之另一特定體系中，至少有一個V示異丁基。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中至少有一個V示苯甲基，其中該Z及E基團各自連結至該甲基基團(亦即-CH(Ph)-)。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中至少有一個V示V^0且至少有一個V^0示苯甲基，其中該Z及E基團係各自連結至該甲基基團且該苯基可如V^0芳基基團的說明部分所敘述地被取代。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中至少有一個V示V^0且至少有一個V^0示芳甲基，其中該Z及E基團係各自連結至該甲基基團且該芳基可如V^0芳基基團的說明部分所敘述地被取代。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其中至少有一個V示V^0且至少有一個V^0示雜環基甲基，其中該Z及E基團係各自連結至該甲基基團。

於另一特定體系中，本發明提供一種式(I)化合物，其

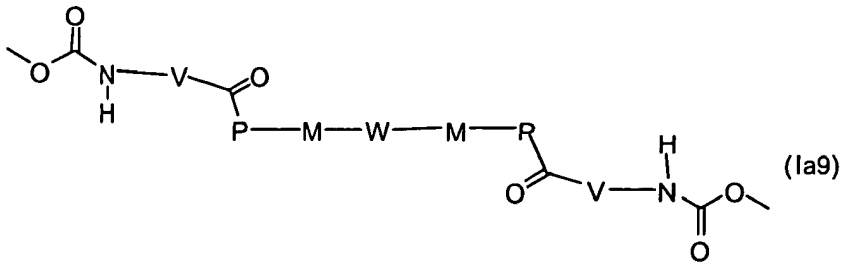
中至少有一個V示V^0且至少有一個V^0示雜環基甲基，其中該Z及E基團係各自連結至該甲基基團且該雜環基基團可如V^0芳基基團的說明部分所敘述地被取代。

於本發明之另一特定體系中，各Z示Z^0。

於本發明之另一特定體系中，各Z示-C(=O)-。

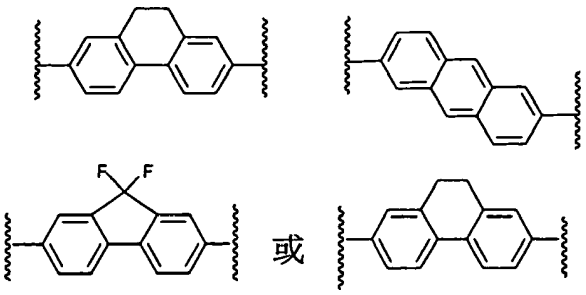
對於本文所記載的式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、及(Ie)化合物)而言，變數E、P、V、及Z之任何前述特定值或體系皆適用。因此，本發明亦包括特定的體系，其中本文所敘述之J、T、P、W、L、M、A、R9、E、P、V、及Z的一或多個特定值或體系與式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、及(Ie)中之一者結合，而提供一化合物子集，代表本發明之一特定體系。

例如，藉由選擇前述之式(Ia9)化合物連同本文所顯示之P、M、W、及V之特定值，吾人可確認出本發明之一特定體系，其乃式(Ia9)化合物：



其中：

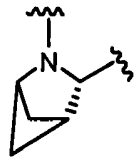
W示



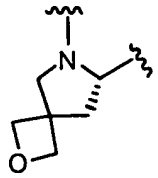
；

一個M示咪唑基且有一個M示苯並咪唑基；

一個P示P^7且係：

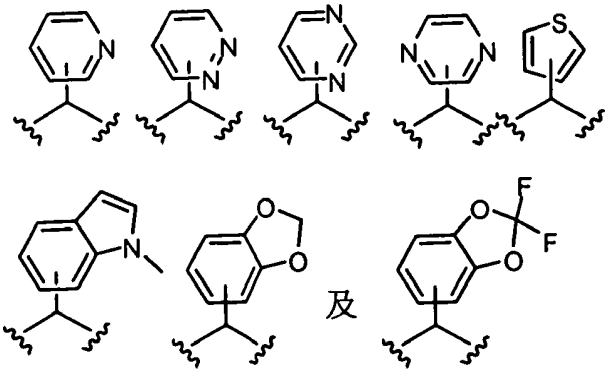


一個P示P^8且係：



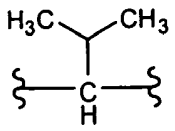
；

一個V係選自：



；以及

一個V示：

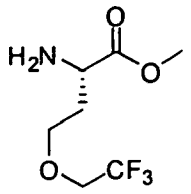


。

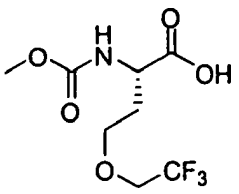
本發明提供所有如是組合，作爲本發明之特定體系。

合成中間物

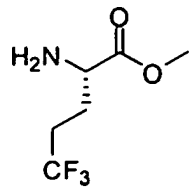
本發明亦提供本文所揭示之合成方法以及新穎的合成中間物。例如，本發明提供下列特定的中間化合物，彼等可用於製備式(I)化合物：



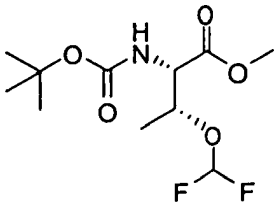
2-胺基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-丁酸甲酯



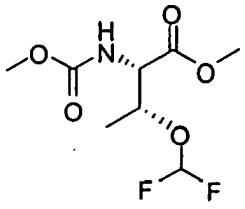
2-甲氧羰基胺基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-丁酸



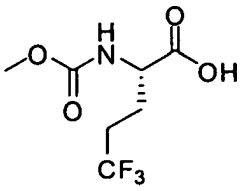
2-胺基-5,5,5-三氟基戊酸甲酯



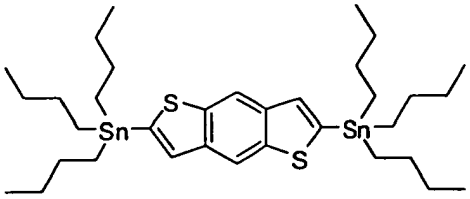
2-第三丁氧羰基胺基-3-二氟甲氧基-丁酸甲酯



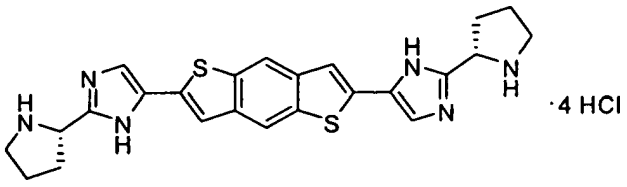
3-二氟甲氧基-2-甲氧羰基胺基-丁酸甲酯



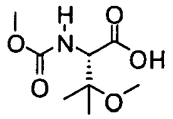
5,5,5-三氟基-2-甲氧基羰基胺基-戊酸



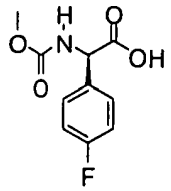
2,6-雙(三正丁基錫烷基)苯並[1,2-b:4,5-b']二噻吩



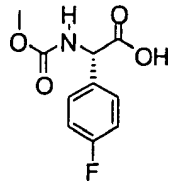
2-[5-(6-{2-[吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯並[1,2-b:4,5-b']二噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶四氫氯化物



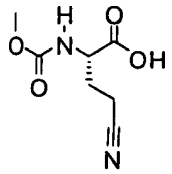
(S)-3-甲氧基-2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



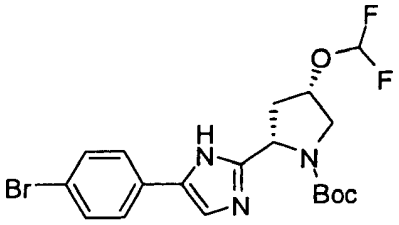
(R)-(4-氟苯基)-甲氧羰基胺基-乙酸



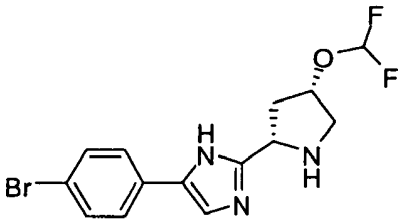
(S)-(4-氟苯基)-甲氧羰基胺基-乙酸



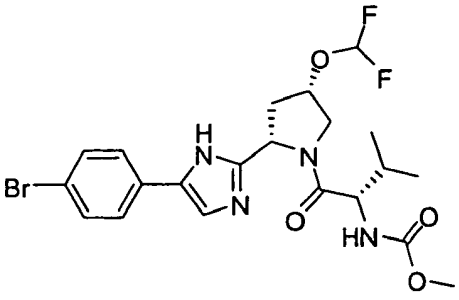
(S)-4-氰基-2-甲氧羰基胺基-丁酸



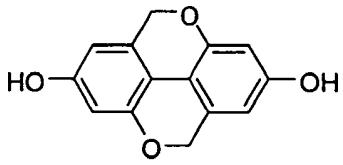
2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-二氟甲氧基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



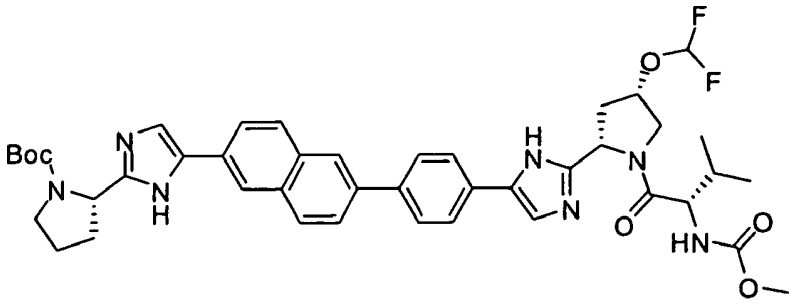
5-(4-溴苯基)-2-(4-二溴甲氧基-吡咯啶-2-基)-1H-咪唑



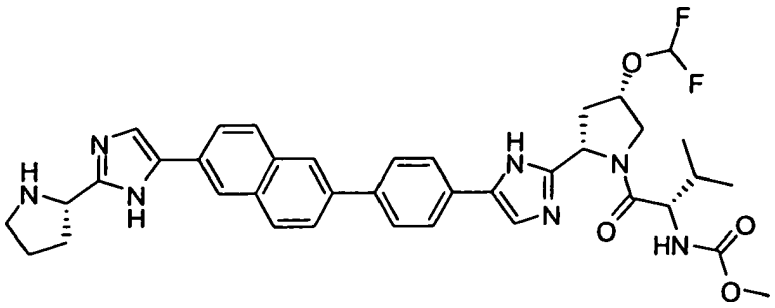
(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-二氟甲氧基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



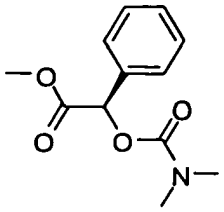
5,10-二氫苯並哌喃並[5,4,3-cde]苯並哌喃-2,7-二醇



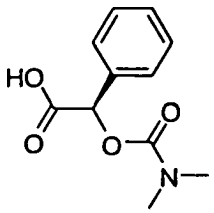
2-{5-[6-(4-{2-[4-二氟甲氧基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



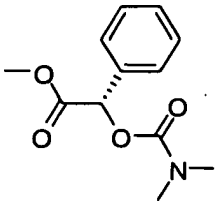
{1-[4-二氟甲氧基-2-(5-{4-[6-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-萘-2-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



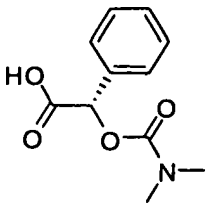
二甲基胺甲醯氧基-苯基乙酸甲酯



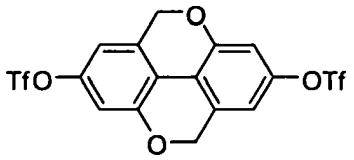
二甲基胺甲醯氧基-苯基乙酸



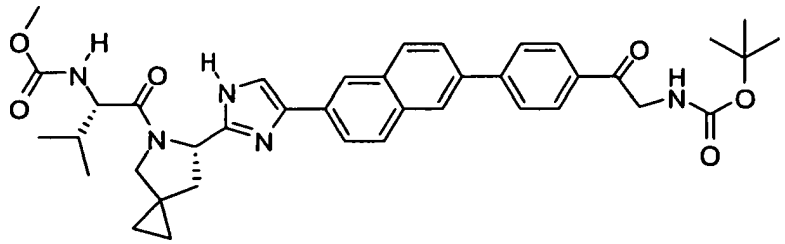
二甲基胺甲醯氧基-苯基乙酸甲酯



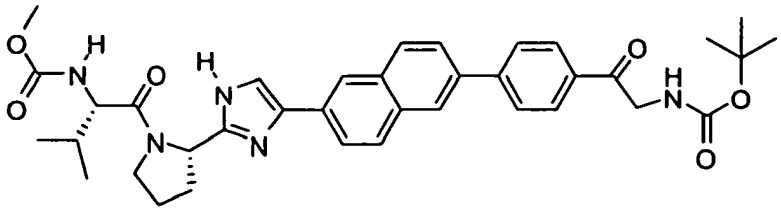
二甲基胺甲醯氧基苯基乙酸



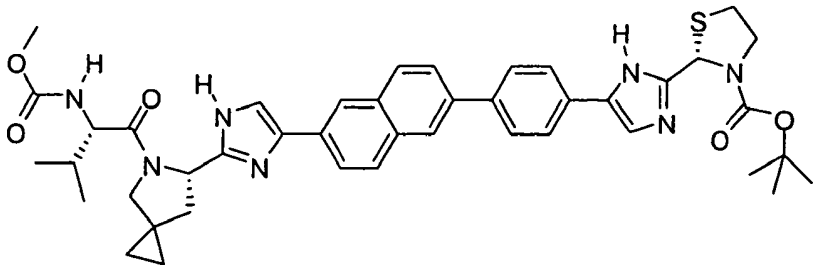
三氟甲烷磺酸7-三氟甲烷磺醯氧基-5,10-二氫苯並哌喃並[5,4,3-cde]苯並哌喃-2-基酯



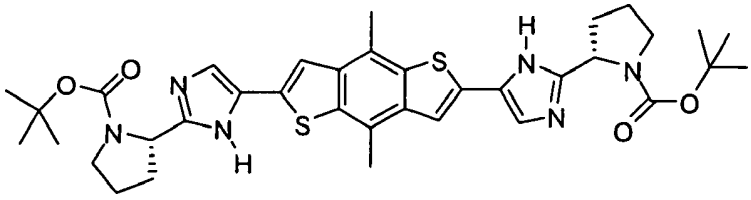
{1-[6-(4-{6-[2-第三丁氧羰基胺基-乙醯基]-苯基}-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



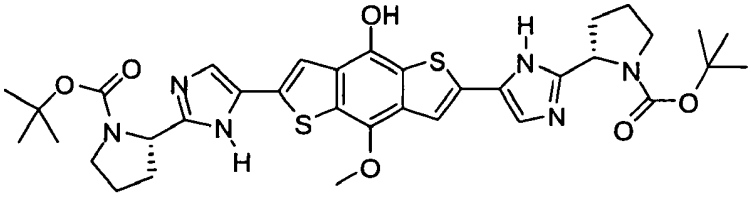
{1-[2-(4-{6-[4-(2-第三丁氧羰基胺基-乙醯基)-苯基]-萘-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



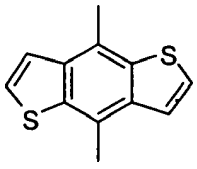
2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜螺[2.4]庚-6-基]-1H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-四氫噻唑-3-羧酸第三丁酯



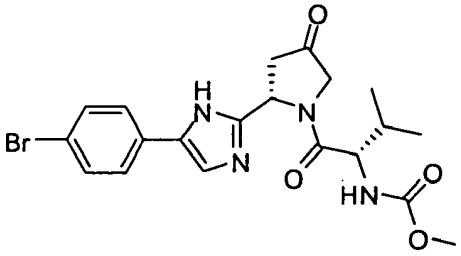
1-{2-[5-(6-{2-[1-胺甲酸第三丁酯-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-4,8-二甲基-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯並苯-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-胺甲酸第三丁酯



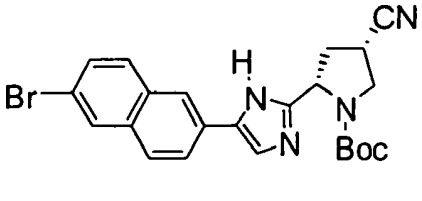
1-{2-[5-(6-{2-[1-胺甲酸第三丁酯-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-4,8-二甲氧基-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯並苯-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-胺甲酸第三丁酯



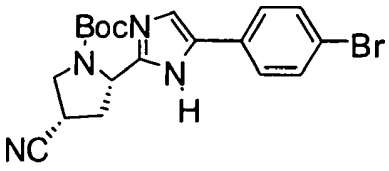
4,8-二甲基-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯並苯



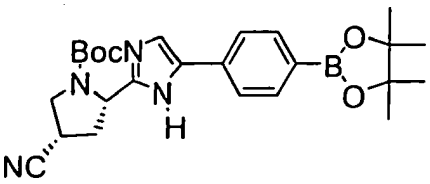
(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-酮基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



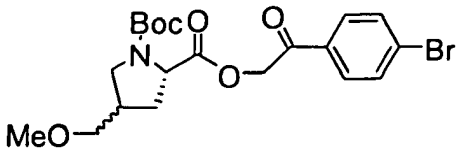
2-[5-(6-溴基萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-4-氨基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



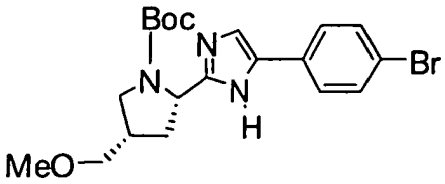
2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-氨基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



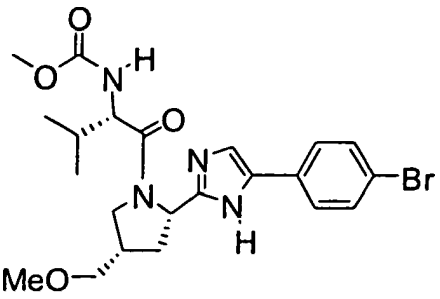
4-氰基-2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊硼烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



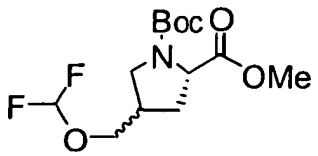
4-甲氧基甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯



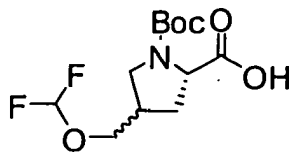
2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-甲氧基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



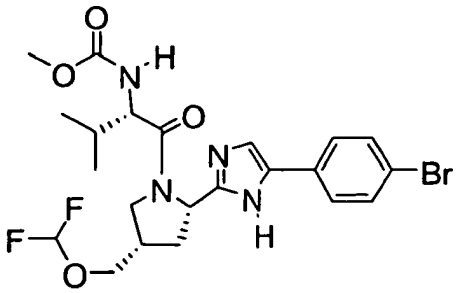
(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-甲氧基甲基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



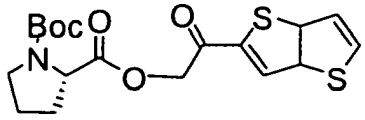
4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-第三丁酯2-甲酯



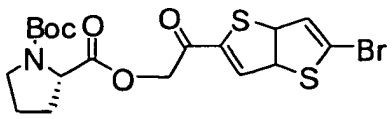
4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯



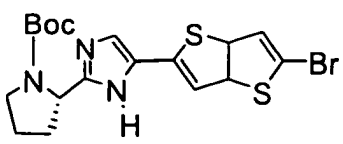
(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)胺甲酸甲酯



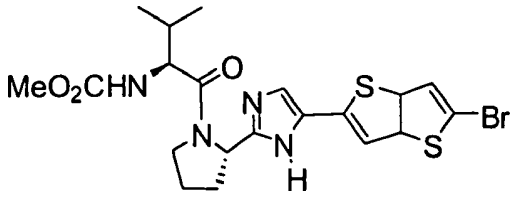
吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-[2-(3a,6a-二氫噻吩並[3,2-b]噻吩-2-基)-2-酮基-乙基]酯



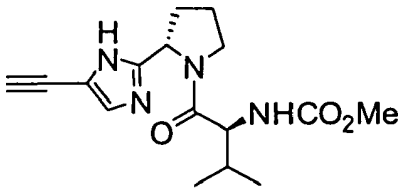
吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(5-溴基-3a,6a-二氫噻吩並[3,2-b]噻吩-2-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯



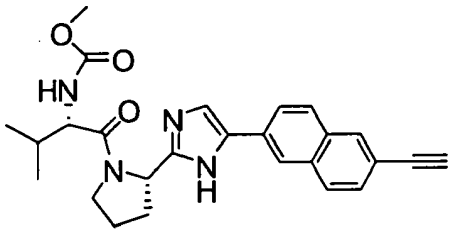
2-[5-(5-溴基-3a,6a-二氫-噻吩並[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



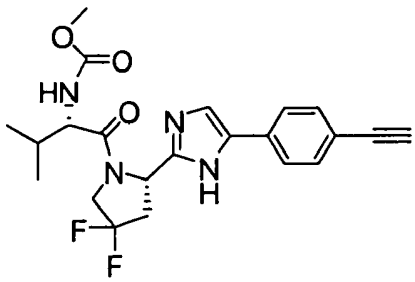
(1-{2-[5-(5-溴基-3a,6a-二氫-噻吩並[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



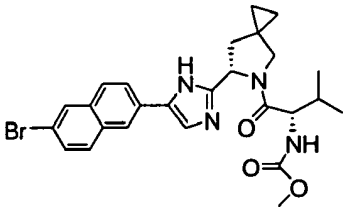
{1-[2-(5-乙炔基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



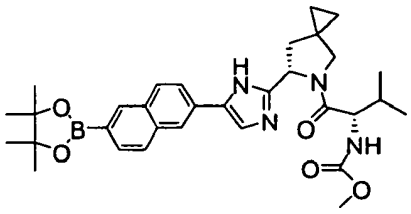
(1-{2-[5-(6-乙炔基-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



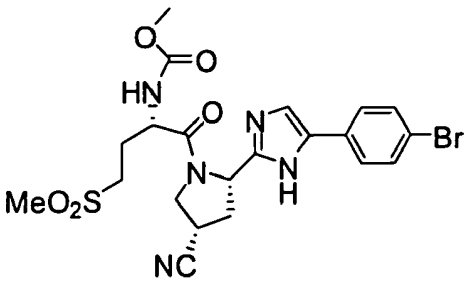
(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-4,4-二氟基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



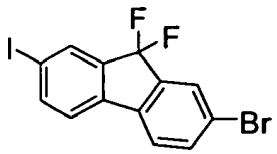
(1-{6-[5-(6-溴基萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



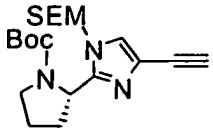
[2-甲基-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯



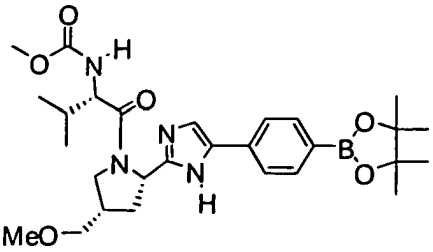
(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-氨基-吡咯啶-1-羰基}-3-甲烷磺醯基-丙基)-胺甲酸甲酯



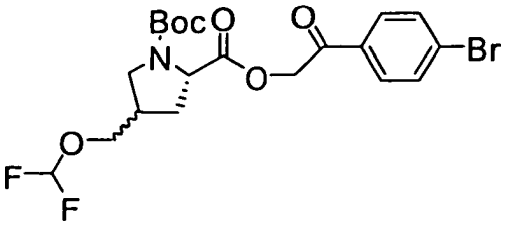
2-溴基-9,9-二氟基-7-碘基-9H-芴



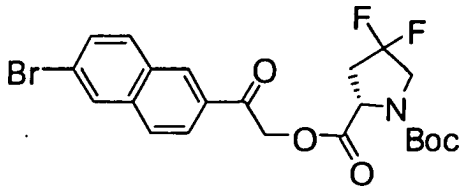
2-[4-乙炔基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



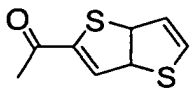
[1-(4-甲氧基甲基-2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯



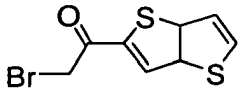
4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯



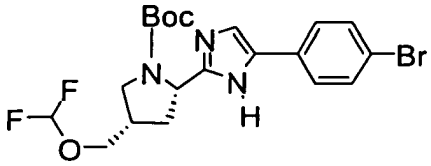
4,4-二氟基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(6-溴基萘-2-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯



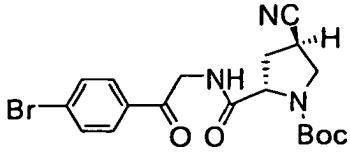
1-(3a,6a-二氫噻吩並[3,2-b]噻吩-2-基)乙酮



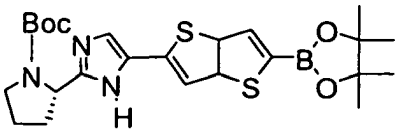
2-溴基-1-(3a,6a-二氫-噻吩並[3,2-b]噻吩-2-基)-乙酮



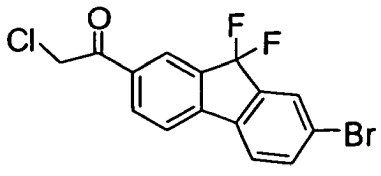
2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-二氟甲氧基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



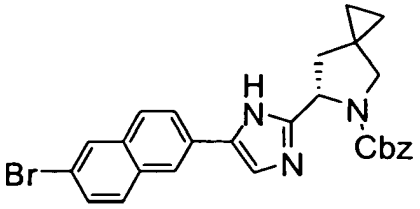
2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



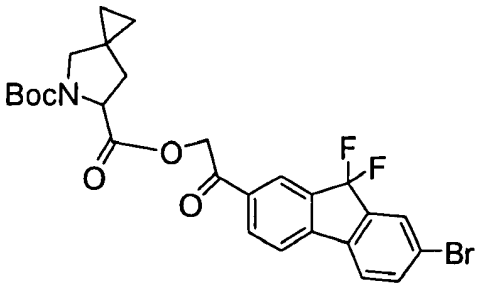
2-{5-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3a,6a-二氫-噻吩並[3,2-b]噻吩-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

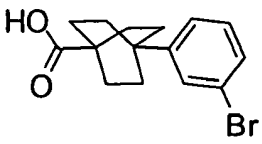


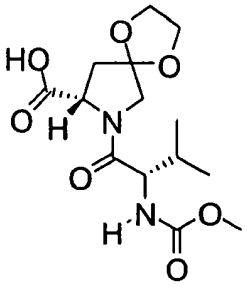
1-(7-溴基-9,9-二氟基-9H-茀-2-基)-2-氯基-乙酮

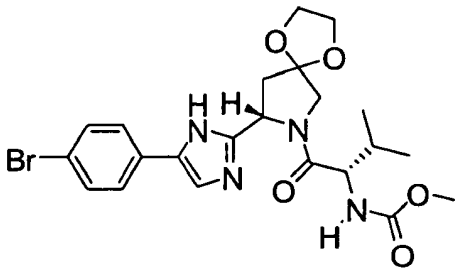


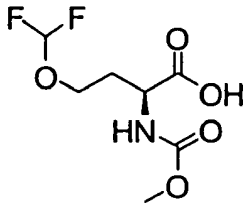
6-[5-(6-溴基萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯

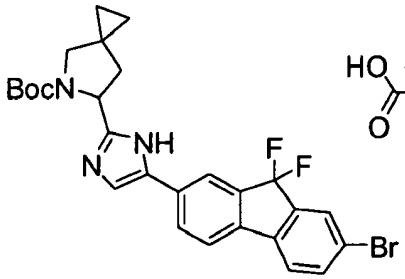


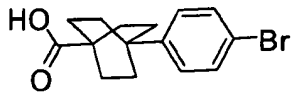


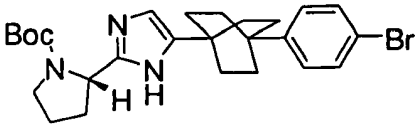


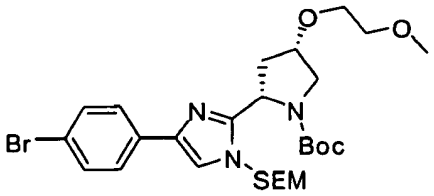




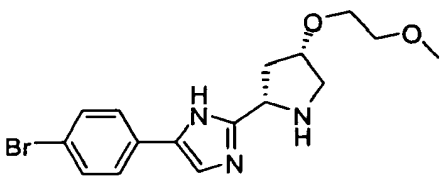




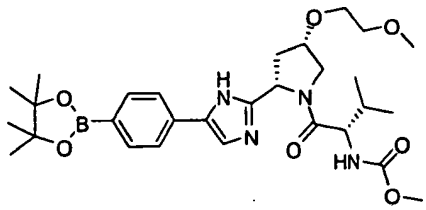




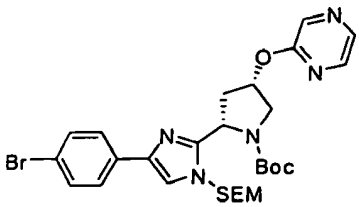
2-[4-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



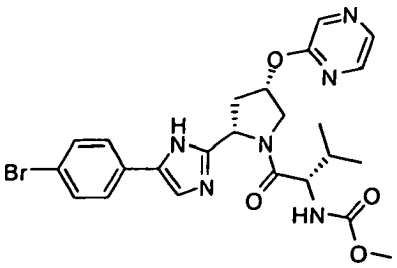
5-(4-溴苯基)-2-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑



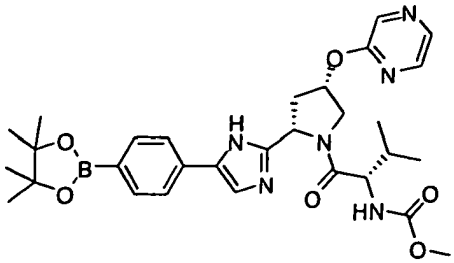
[1-(4-(2-甲氧基-乙氧基)-2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯



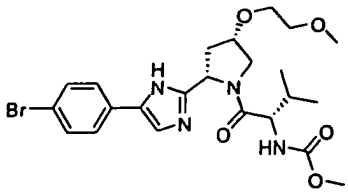
2-[4-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-4-(吡嗪-2-基氧基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



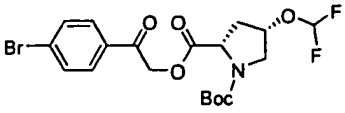
{1-[2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-(吡嗪-2-基氧基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



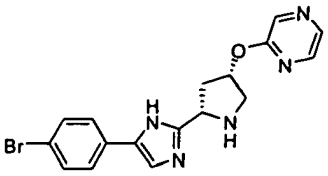
[2-甲基-1-(4-(吡嗪-2-基氧基)-2-{5-[4-(4,4,5,5,-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯



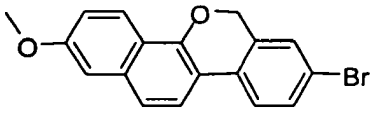
{1-[2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

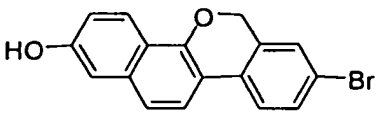


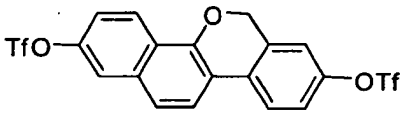
4-二氟甲氧基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯

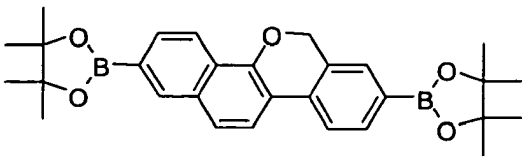


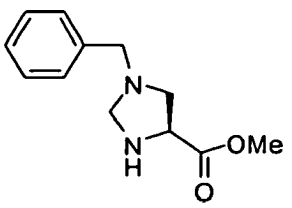
2-{5-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-3-基氧基}-吡嗪

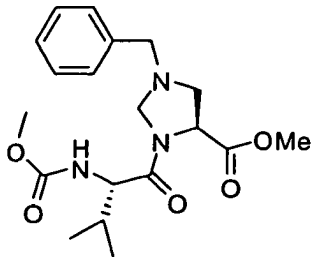


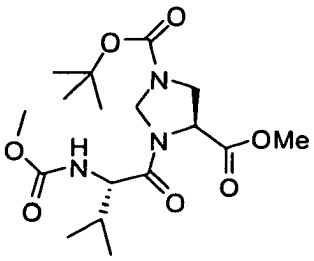


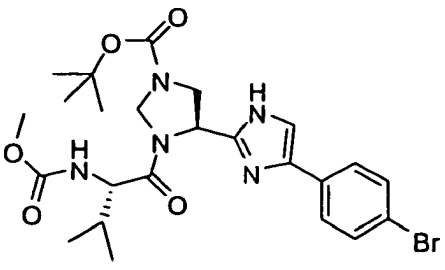


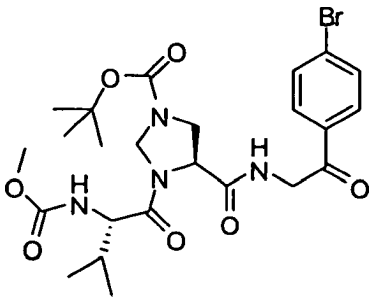


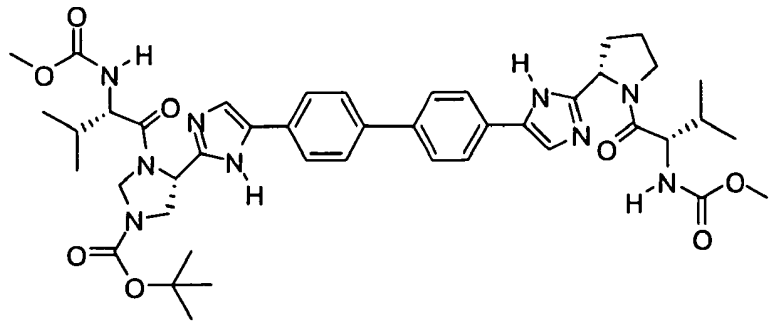


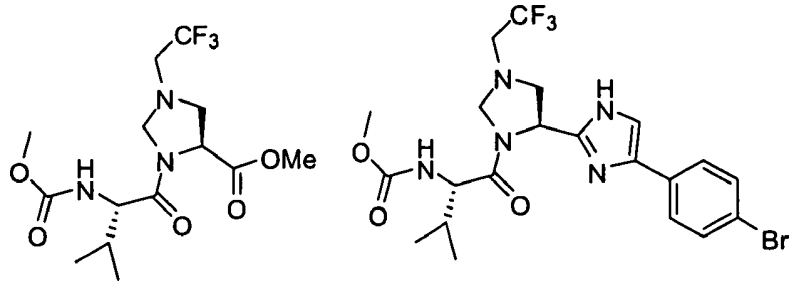


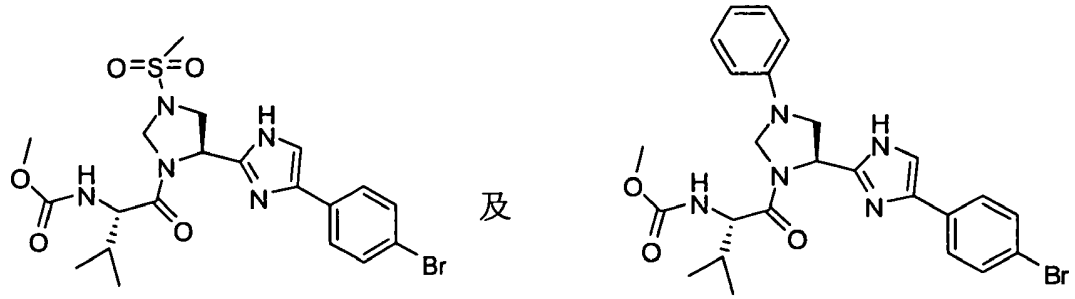












製造本發明化合物之例示方法

本發明亦關於製造本發明之組成物的方法。該組成物係藉由有機合成之任何可應用的技術製備得的。有許多如是技術在技藝上係已熟知的。然而，有許多已知的技術闡述於：Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, New York), Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus and

Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; 及 Vol. 6, Michael B. Smith ; 還有 March, J., Advanced Organic Chemistry, Third Edition, (John Wiley & Sons, New York, 1985), Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes, Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, 1993 printing)。其他適用於製備本發明之化合物的方法記載於國際專利申請案公開案號WO 2006/020276。

有一些供製備本發明之組成物的例示方法提供於下文的流程及實施例中。此等方法之目的係在於例示如是製備的本質，而非在於限制適用方法的範圍。

一般而言，反應條件，諸如：溫度、反應時間、溶劑、後處理程序等等，乃所要進行之特定反應在技藝上所通用者。所引用的參考資料，連同其中所引用的資料含有如是條件之詳細敘述。典型上，溫度係在-100℃至200℃，溶劑係非質子或質子性的，且反應時間係於10秒至10天。後處理通常係包含：淬熄任何未反應的試劑，接著進行水／有機層系統之間的分溶(萃取)，以及分離出含有產物的層。

氧化及還原反應通常係在接近室溫的溫度(約20℃)下進行，雖然就金屬氫化物還原反應而言，溫度常降低到0℃至-100℃；就還原反應而言，溶劑通常爲非質子性的，而就氧化反應而言，則可爲質子性或非質子性的。反應時

間係調整至達到所要的轉化。

縮合反應通常係在接近室溫的溫度下進行的，雖然對於非平衡、動力控制的縮合反應而言，降低的溫度(0℃至100℃)亦爲常用的。溶劑可爲質子性的(常見於平衡反應)或非質子性的(常見於動力控制的反應)。

標準的合成技術，諸如，反應副產物的共沸移除以及無水反應條件(例如，惰性氣環境)的使用在技藝上係普遍的且在可適用時，加以使用。

當針對於化學合成操作使用時，「處理過的」、「處理的」、「處理」等詞意指接觸、混合、反應、使反應、使接觸、以及技藝上常用於表明一或多個化學實體依如是方式處理而將其轉化爲一或多個其他化學實體的術語。這意味「用化合物2處理化合物1」與「讓化合物1與化合物2反應」、「令化合物1與化合物2接觸」、「令化合物1與化合物2反應」、以及有機合成技藝上常用於合理表明用化合物2「處理」化合物1、令化合物1與化合物2反應、「讓化合物1與化合物2反應」等等的表現，係同義的。例如，處理係表明讓有機化學物反應的合理及普遍的方式。所意味的是正常的濃度(0.01M至10M，通常爲0.1M至1M)、溫度(-100℃至250℃，通常爲-78℃至150℃，更典型爲-78℃至100℃，還更普遍的是0℃至100℃)、反應槽(通常爲玻璃，塑膠、金屬的)、溶劑、壓力、氣氛(對氧及水不敏感的反應通常爲空氣，或是對於氧或水敏感者，則爲氮或氬氣)等等，除非另有指定。在挑選一特定程序內之「處理

」所用條件及裝置時，可使用有機合成技藝中已知之類似反應的知識。詳而言之，習於有機合成技藝之士可根據技藝上的知識，挑選出合理預期可成功進行所敘述程序之化學反應的條件及裝置。

各例示流程及實施例(下文稱作爲「例示流程」)中的變更可引導至所產生之特定例示物質的各種類似物。前文中所引用之記載了有機合成之適當方法的引用資料可適用於如是之變更。

在各範例流程中，將反應產物彼此分離及/或與起始材料分離可能是有利的。藉由技藝上常用的技術，將各步驟或一系列步驟之所要產物分離及／或純化(下文稱作爲分離)至所企求的均質程度。一般而言，如是之分離涉及：多相萃取、自溶劑或溶劑混合物的結晶析出、蒸餾、昇華、或層析。層析可包含任何數目的方法，包括，例如：逆相及正相；大小排除；離子交換；高、中、及低壓液態層析法及裝置；小量分析；模擬移動床(SMB)以及製備薄或厚層層析法，還有小量薄層及快速層析法的技術。

其他種類的分離方法包含：對挑選用來與所要的產物結合或是使其可分離之試劑、未反應之起始物、反應副產物等等的混合物，進行處理。如是之試劑包括：吸附劑或是諸如活性碳、分子篩、離子交換介質或類似物的吸附劑。另外，該試劑亦可爲酸類(在鹼性物質的情況下)、鹼類(在酸性物質的情況下)、結合試劑(諸如抗體)、結合蛋白質、選擇性螯合劑(諸如，冠醚)、液體／液體離子萃取劑

(LIC)、或類似物。

適當之分離方法的挑選係取決於所涉及之物質的本性。例如，沸點及分子量(蒸餾及昇華)、有或無極性官能基團存在(層析法)、酸性及鹼性介質中的物質安定性(多相萃取)等等。習於此藝之士係採用最可能達到所要之分離的技術。

實質上不含有其立體異構物之單一立體異構物，例如，鏡像異構物，可藉由採用以光學活性解析劑形成非鏡像異構物的分法，將消旋混合物解析而獲得(Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113, 3) 283-302)。本發明之掌性化合物的消旋混合物可藉由任何適當的方法加以分離及單離，包括：(1)與掌性化合物形成離子性、非鏡像異構的鹽類並且藉由分段結晶法或其他的方法進行分離，(2)與掌性衍生試劑形成非鏡像異構化合物，將該非鏡像異構物分離，並且轉化爲純立體異構物，以及(3)直接在掌性條件下，將實質上純的或富集的立體異構物分離。

在方法(1)中，非鏡像異構鹽類可藉令鏡像異構純的掌性鹼類(諸如，馬錢子鹼、奎寧、麻黃鹼、番木鼈鹼、α-甲基-β-苯基乙胺(安非他命)等等)與帶有酸性官能的不對稱化合物(諸如，羧酸及磺酸)反應，而形成。該非鏡像異構鹽類可被誘導來藉由分段結晶法或離子層析法進行分離。就胺基化合物之光學異構物的分離而言，添加掌性羧酸

或磺酸類(諸如，樟腦磺酸、酒石酸、杏仁酸、或乳酸)可導致形成非鏡像異構鹽類。

另外，亦可藉由方法(2)，令欲解析之受質係與掌性化合物之一鏡像異構物反應形成非鏡像異構配對(Eliel, E. and Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322)。非鏡像異構化合物可藉令不對稱化合物與鏡像異構純的掌性衍生試劑(諸如，薄荷腦基衍生物)反應，而形成，接著將該非鏡像異構物分離並且進行水解，而產生自由、鏡像異構富集的受質。一決定光學純度的方法涉及：在鹼存在下製造掌性酯類(諸如，薄荷腦酯，例如，(-)氯甲酸薄荷腦酯)，或製造消旋混合物的莫雪酯(Mosher ester)，乙酸α-甲氧基-α-(三氟甲基)苯酯(Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165)，並且以NMR光譜，分析該二翻轉對映異構之(atropisomeric)非鏡像異構物的存在。依照翻轉對映異構之萘基-異喹啉類的分離方法(Hoye, T., WO 96/15111)，藉由正相及逆相層析法，可分離及單離翻轉對映異構化合物的安定非鏡像異構物。藉由方法(3)，藉由使用掌性固定相的層析法(Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378)，可將二個鏡像異構物的消旋混合物分離。藉由用來辨別其他帶有不對稱碳原子之掌性分子的方法，諸如，旋光度及圓振二向色性，可辨別富集或純化的鏡像異構物。

流程及實施例

此等例示方法之通用態樣係記載於下文及實施例中。下列程序之各個產物在其用於後續的程序之前，係任意經分離、單離、及／或純化的。

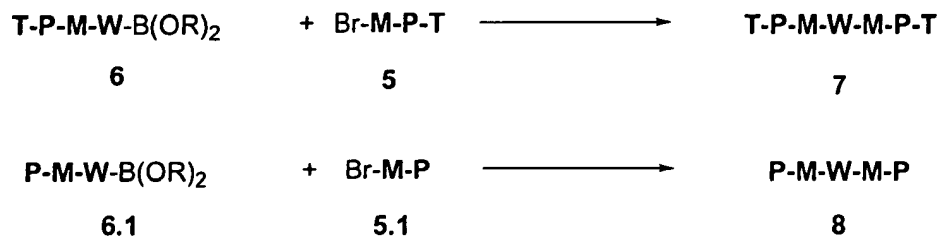
有若干供製備本發明化合物的例示方法提供於本文中，例如，於下文的實施例中。此等方法意欲例示如是製備的本質，而非限制可適用方法的範圍。本發明之某些化合物可用作爲中間物，供製備本發明之其他化合物。在本文所記載的例示方法中，片段E-V-亦可寫成R9-。其次，片段E-V-Z-或R9-Z-可寫成T-。片段E-V-Z-P、R9-Z-P-、或T-P-皆可寫成J-。

流程1：T-P-M-A-A-M-P-T的代表性合成法

流程1顯示本發明之T-P-M-A-A-M-P-T分子的通用合成法，其中過渡金屬媒介的交叉偶合反應被利用來構築A-A鍵及／或A-M鍵。供例示之用，可採用鈴木反應(Suzuki reaction)將Br-M-P-T與$(RO)_2$B-A-A-M-P-T中間物，或是將Br-A-M-P-T與$(RO)_2$B-A-M-P-T中間物偶合。使用鈀觸媒(諸如$Pd(PPh_3)_4$)，將硼酸酯1(或4)與適當的偶合夥伴(例如，芳基溴2或5)偶合，得到3。能夠使A-A鍵形成但卻使用

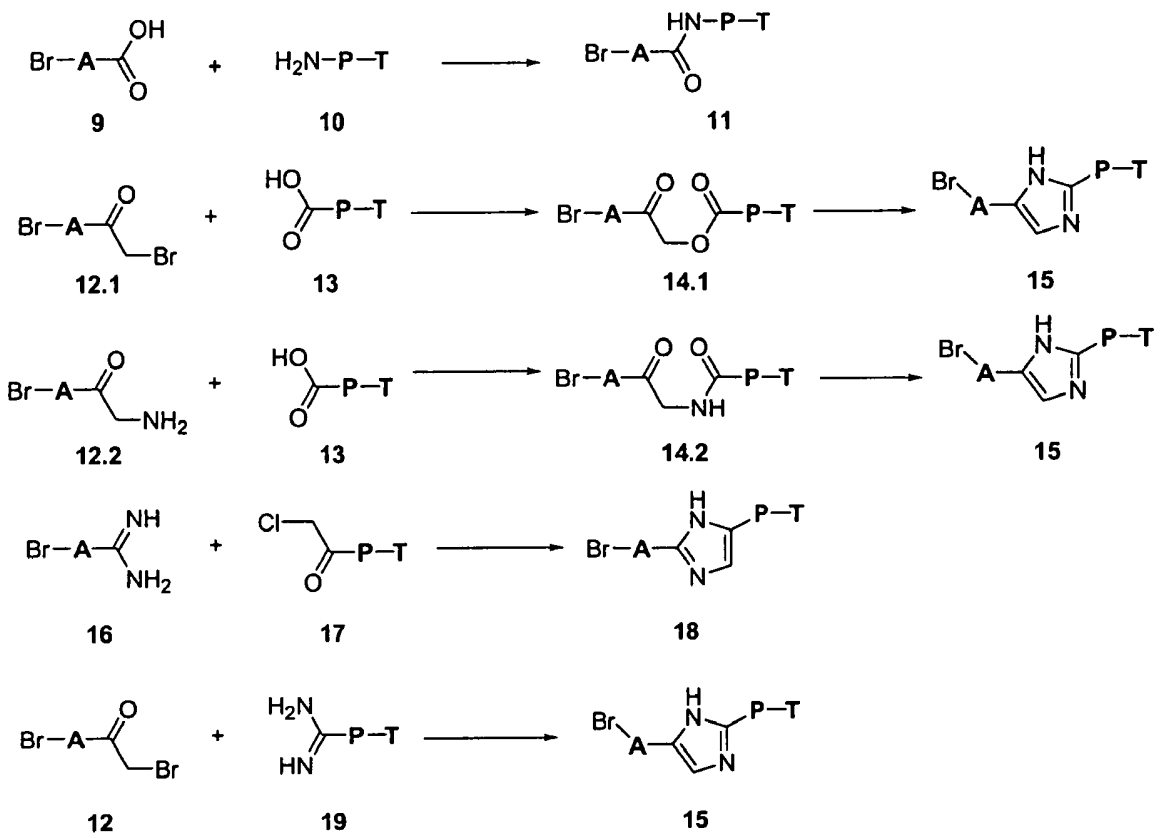
另類之偶合夥伴及試劑的鈀媒介交叉偶合反應包括，例如：根岸(Negishi)、熊田(Kumada)、薗頭(Sonagashira)以及史迪爾(Still)反應。

流程1a：T-P-M-W-M-P-T的代表性合成法



流程1a顯示本發明之T-P-M-W-M-P-T分子及P-M-W-M-P分子的通用合成法，其中過渡金屬媒介的交叉偶合反應被利用來構築W-M鍵。供例示之用，鈴木反應被利用來將Br-M-P-T與$(RO)_2$B-W-M-P-T中間物偶合，或是將Br-M-P-PG偶合至$(RO)_2$B-W-M-P-PG中間物。使用鈀觸媒(諸如，$Pd(PPh_3)_4$)，將硼酸酯6(或6.1)與適當的偶合夥伴(例如，芳基溴5或5.1)偶合，而得到7及8。能夠使A-A鍵形成但卻使用另類之偶合夥伴及試劑的鈀媒介交叉偶合反應包括，例如：根岸、熊田、薗頭以及史迪爾反應。

流程2：A-M-P-T的代表性合成法

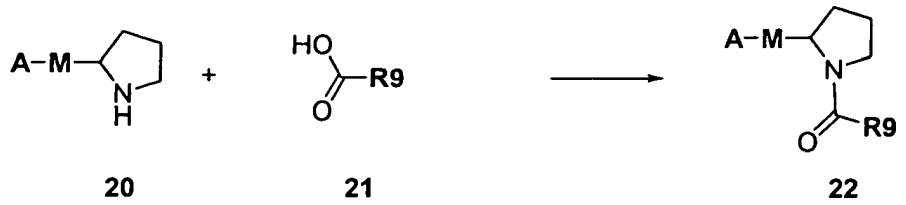


流程2顯示本發明之A-M-P-T分子的通用合成法，其中，供例示之用，M示醯胺或咪唑。使用肽偶合試劑(例如，HATU)，可完成胺10與酸9的偶合反應，而得到含有11的醯胺。酸13係於鹼性條件下(例如，Et_3N)，與α-鹵基酮(諸如，α-溴基酮12.1)偶合，而得到14.1。另外，酸13亦可在醯胺形成條件下(例如，EDC，Et_3N)，與α-胺基酮12.2偶合，而得到14.2。14.1或14.2與胺或胺鹽(例如，乙酸銨)的反應，可提供含有分子Br-A-M-P-T的咪唑。苯甲脒(benzamidine)16係於鹼性條件下(諸如，K_2CO_3)，與α-鹵基酮(諸如，α-氯基酮17)偶合，而得到含有分子Br-A-M-P-T 18的咪唑。A-M-P-T 15可依類似的方式製備得。

流程3：A-M-P-T的代表性合成法

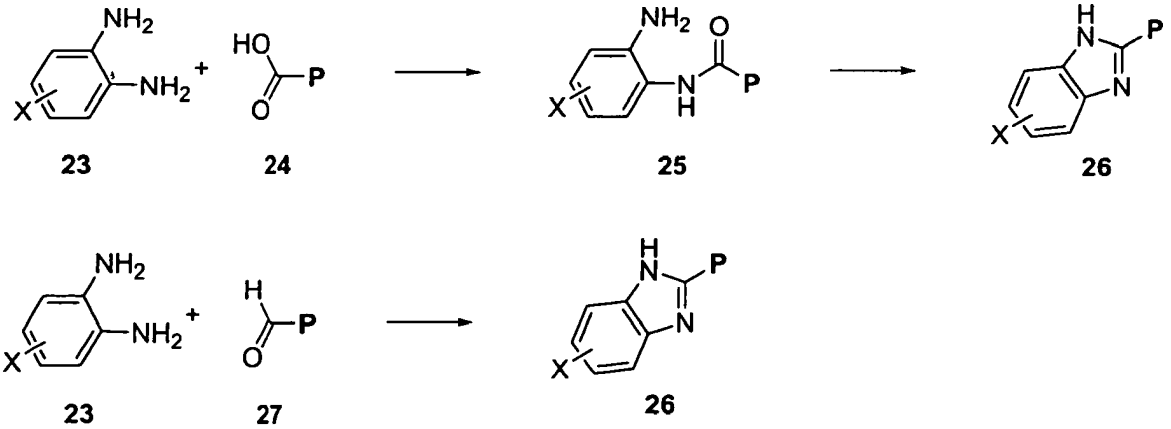
流程3顯示本發明之A-M-P-T分子的通用合成法，其中硼酸酯或硼酸1.1可由溴化物2.1合成得。

流程4：A-M-P-Z-R9的代表性合成法



流程4顯示本發明之A-M-P-Z-R9片段的通用合成法，其中，供例示之用，P=吡咯啶且Z=羰基。採用肽偶合試劑(例如，HATU)，來完成胺20與酸21的偶合，而得到22。

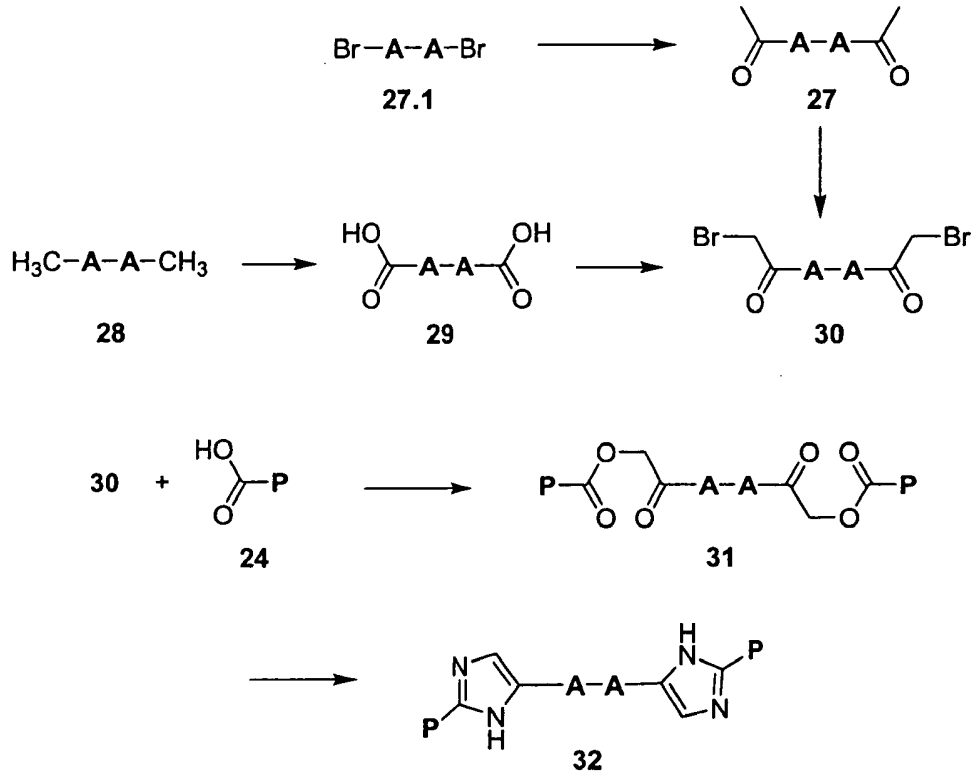
流程5：L-P的代表性合成法



流程5顯示本發明之L-P分子的通用合成法，其中，供例示之用，L=苯並咪唑。使用肽偶合試劑(諸如，HATU)，令酸24與23偶合，而得到25。於溶劑中加熱(諸如，回

流乙醇)，可提供L-P片段26。另外，藉由於加熱條件下(例如，於微波照射)，在溶劑中(例如，乙醇)，令二胺(諸如，23)與羰基化合物反應，亦可得到L-P片段26。

流程6：P-M-A-A-M-P片段的代表性合成法

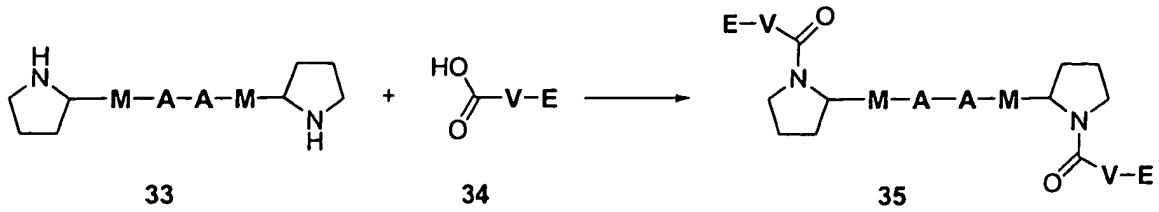


流程6顯示本發明之P-M-A-A-M-P分子的通用合成法，其中，供例示之用，M=咪唑。例如，使用溴，將二酮27轉化爲30。化合物27可自市面上購得或是可由二溴化物27.1，透過使用鈀，與乙烯基錫試劑(諸如，三丁基(乙氧基乙烯基)錫烷)偶合，而製備得。於鹼性條件下(諸如，二異丙基乙基胺)，令30與酸24的偶合，可得到二酯31。藉由使用乙酸銨處理31，來完成咪唑的形成，可提供含有分子P-M-A-A-M-P的咪唑。

另外，溴化物30可由28合成得。使用過錳酸鉀作爲氧

化劑，可將甲基化合物28轉化爲對應的二酸29。29至30的轉換可藉由多步驟反應完成：先後用草醯氯、三甲基矽烷基重氮甲烷、以及氫溴酸，來處理29，而得到化合物30。

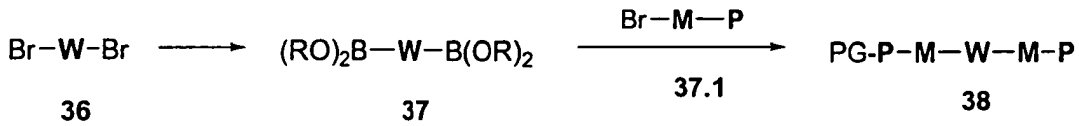
流程7：E-V-P-M-A-A-M-P-V-E的代表性合成法



33　　34　　35

流程7顯示本發明之E-V-P-M-A-A-M-P-V-E分子的通用合成法，其中，供例示之用，P=吡咯啶且Z=羰基。使用肽偶合試劑(諸如，HATU)來完成胺33與酸34的偶合，而得到35。

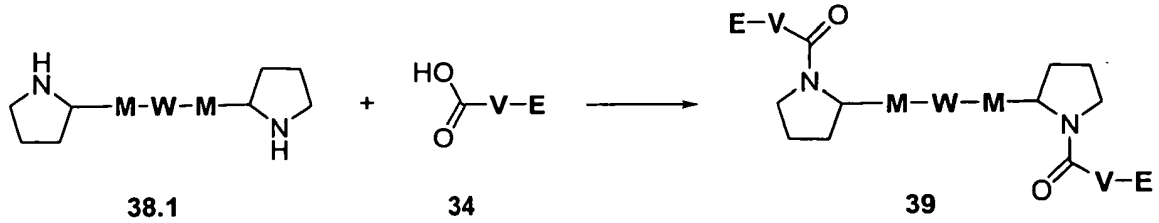
流程8：P-M-W-M-P的代表性合成法



36　　37　　38

流程8顯示本發明之P-M-W-M-P分子的通用合成法，其中，供例示之用，W=多環。使用過渡金屬媒介反應，來完成36至37的轉化反應。使用鈴木偶合反應條件，令二硼酸酯或酸37與適當的反應夥伴(諸如，溴化物37.1)偶合，而得到38。

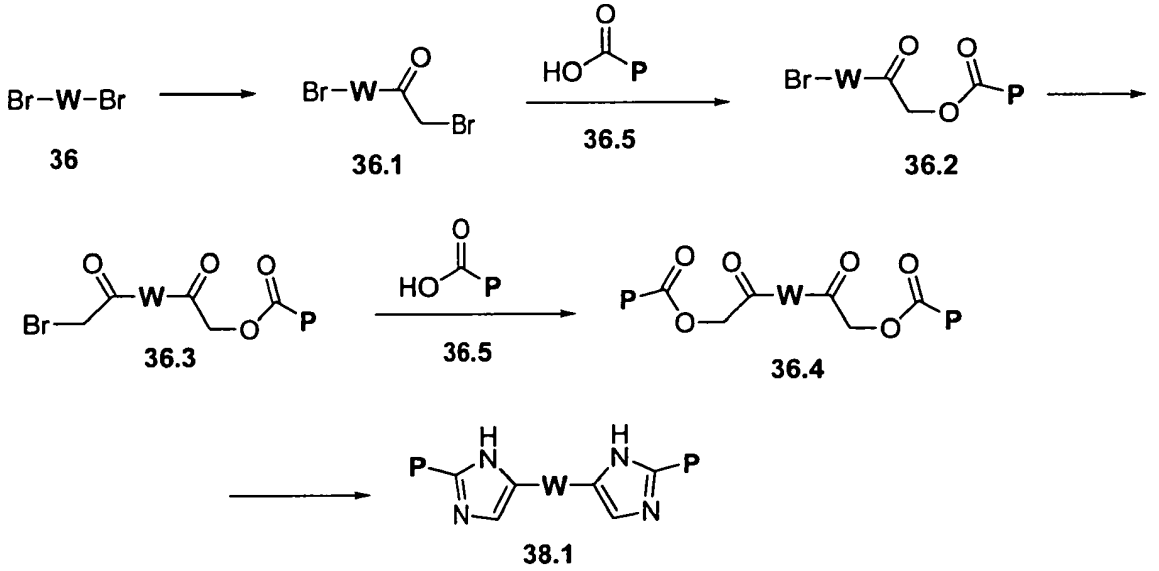
流程9：E-V-P-M-W-M-P-V-E的代表性合成法



38.1　　34　　39

流程9顯示本發明之E-V-P-M-W-M-P-V-E分子的通用合成法，其中，供例示之用，P=吡咯啶且Z=羰基。使用肽偶合試劑(諸如，HATU)，完成胺38.1與酸34的偶合，而得到39。

流程9a：P-M-W-M-P的代表性合成法



36　　36.1　　36.5　　36.2

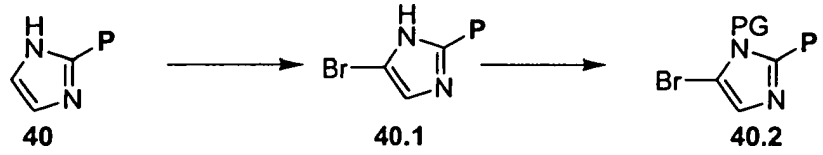
36.3　　36.5　　36.4

38.1

流程9a顯示本發明之P-M-W-M-P分子的通用合成法，其中，供例示之用，M=咪唑，W=多環。使用鈀，令化合物36與乙烯基錫試劑(諸如，三丁基(乙氧基乙烯基)錫烷)偶合，接著進行溴化以及使用NBS及水的水解反應，而得到溴基酮36.1。於鹼性條件下，溴化物36.1與羧酸(36.5)之間的反應，可產生酯36.2。依循相同的反應順序，可將化

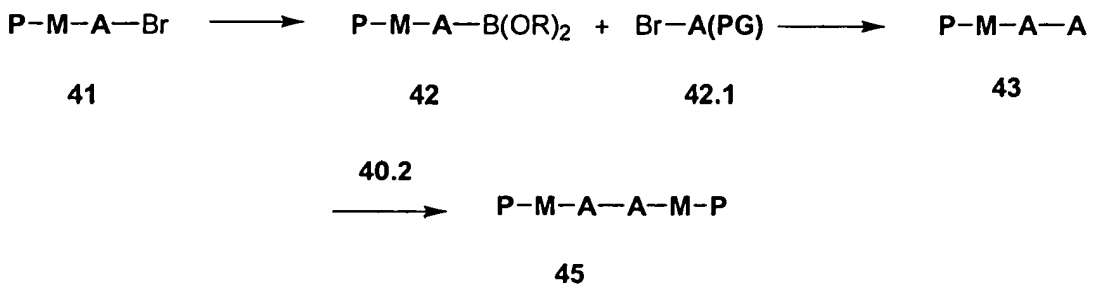
合物36.2轉化爲二酯36.4。在高溫下，使用氨試劑(諸如，乙酸銨)，來完成36.4至38.1的轉化。

流程10：M-P的代表性合成法



流程10顯示本發明之M-P分子的通用合成法，其中，供例示之用，PG示保護基。咪唑40可在，例如，N-溴基琥珀醯亞胺的作用下，進行鹵化，而得到溴基咪唑40.1。可使用標準的條件(諸如，SEM-Cl及氫化鈉(當PG=SEM時))，將溴基咪唑40.1保護起來，而得到40.2。

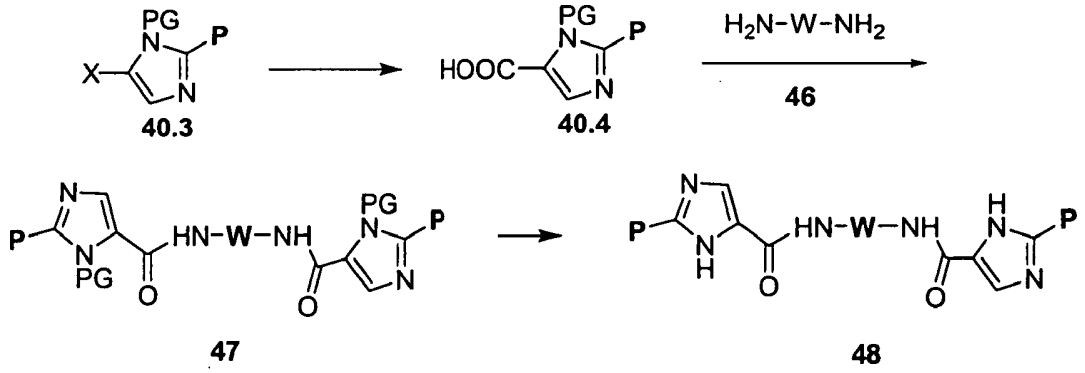
流程11：P-M-A-A-M-P的代表性合成法



流程11顯示本發明之P-M-A-A-M-P分子的通用合成法，其中，供例示之用，M=咪唑。使用鈀觸媒(諸如，$Pd(PPh_3)_2$)，令硼酸酯42(其可由溴化物41製備得)與經適當保護之適當的偶合夥伴(例如，芳基溴42.1，其任意經PG保護)偶合，而得到43。能夠使A-A鍵形成但卻使用另類之偶合夥伴及試劑的鈀媒介交叉偶合反應包括，例如：根

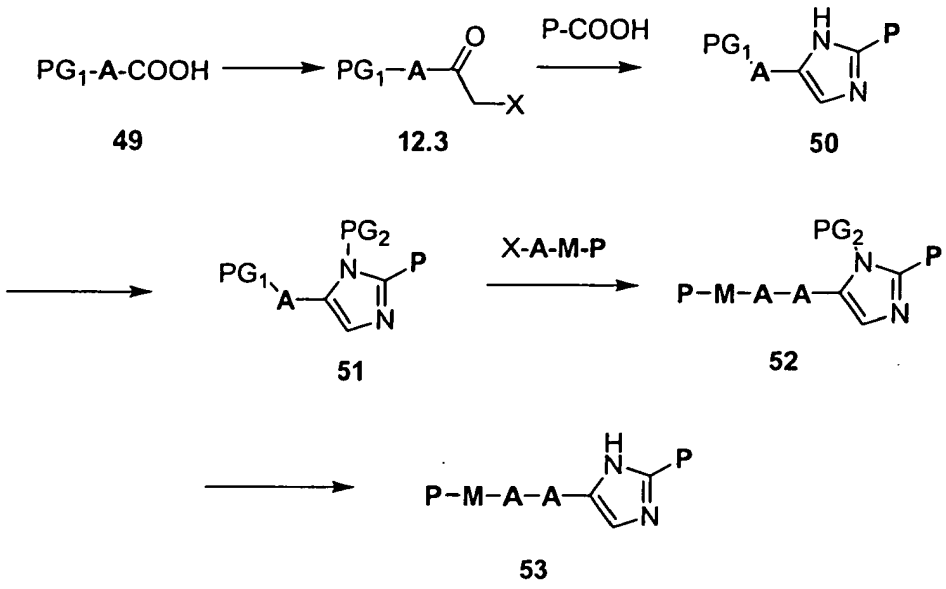
岸、熊田以及史迪爾反應。若任意經保護，保護基(PG)的去除(例如，苄基醚之催化氫化反應)，提供去保護的化合物43。使用金屬觸媒(例如，CuI)，令43與經適當保護的咪唑40.2(例如，PG=SEM醚)偶合，可得到經保護的P-M-A-A-M-P (45)。去保護反應(例如，使用酸(諸如，TFA)所進行之SEM醚的去保護反應)，提供含有片段P-M-A-A-M-P 45的咪唑。

流程12：P-M-W-M-P之代表性的合成法



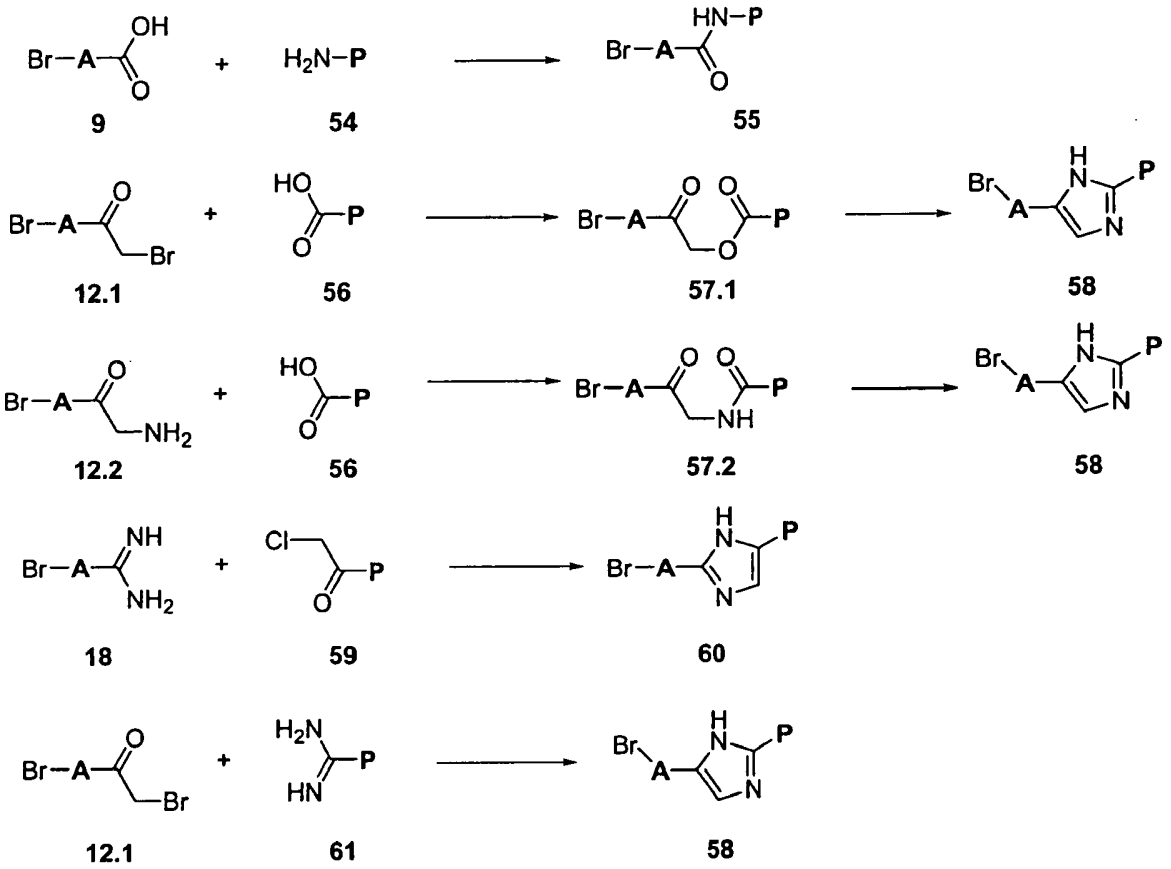
流程12顯示本發明之P-M-W-M-P分子的通用合成法，其中，供例示之用，X=鹵素或三氟甲烷磺酸根，M=咪唑，且W示46，PG=保護基。令鹵基咪唑40.3(諸如，溴基咪唑)進行金屬-鹵素交換反應(諸如，於THF中的丁基鋰)，然後，用二氧化碳源(諸如，固體二氧化碳)予以處理，可得到40.4。使用肽偶合條件(諸如，HATU)，令40.4與46偶合，而得到47。PG去保護反應(諸如，SEM基團的TFA去保護反應)可得到化合物P-M-W-M-P 48。

流程13：P-M-A-A-M-P的代表性合成法



流程13顯示本發明之P-M-A-A-M-P分子的通用合成，其中，供例示之用，X=鹵素、胺或三氟甲烷磺酸根，M=咪唑，PG_1及PG_2=保護基。經保護的酸49(PG1爲適當的保護基，諸如，Cbz)轉化爲α-鹵基甲基酮12.3，接著使用與12.1及12.2轉化爲15者類似的條件，將其轉換爲PG_1-A-M-P 50。使用，例如，SEM，對該咪唑進行保護反應，而得到51，用H_2及Pd對其進行去保護反應，以去除，例如，Cbz，接著使用，例如，標準的Pd偶合條件，令其與片段X-A-M-P偶合，而得到52。PG去保護反應(諸如，SEM基團的TFA去保護反應)產生化合物P-M-A-A-M-P 53。

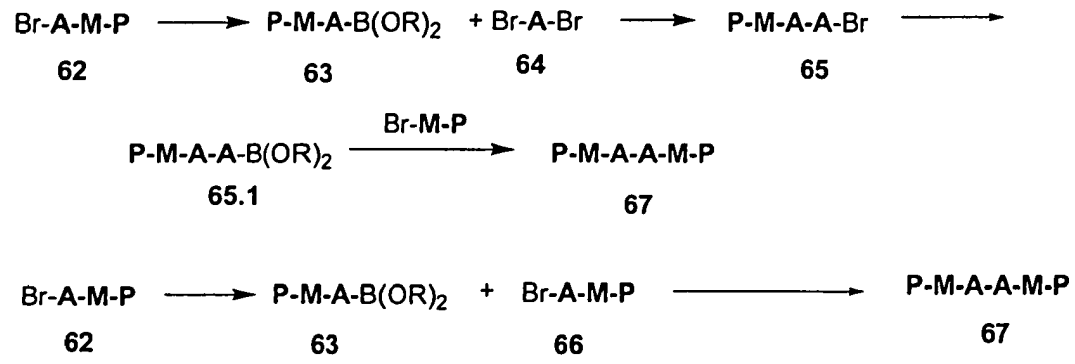
流程14：A-M-P的代表性合成法



流程14顯示本發明之A-M-P分子的通用合成法，其中，供例示之用，M示醯胺鍵、或咪唑。使用肽偶合試劑(例如，HATU)，來完成胺54與酸9的偶合，而得到含有55的醯胺。在鹼性條件下(例如，Et_3N)，令酸56與α-鹵基酮(諸如，α-溴基酮12.1)偶合，而得到57.1。另外，亦可在醯胺形成條件下(例如，EDC、Et_3N)，令酸56與α-胺基酮12.2偶合，而得到57.2。57.1及57.2與胺或胺鹽(例如，乙酸銨)的反應可提供含有分子A-M-P的咪唑。

於鹼性條件下(諸如，K_2CO_3)，令苯甲脒18與α-鹵基酮(諸如，α-氯基酮59)偶合，而得到含有分子A-M-P 60的咪唑。A-M-P 58可以類似的方式製備得。

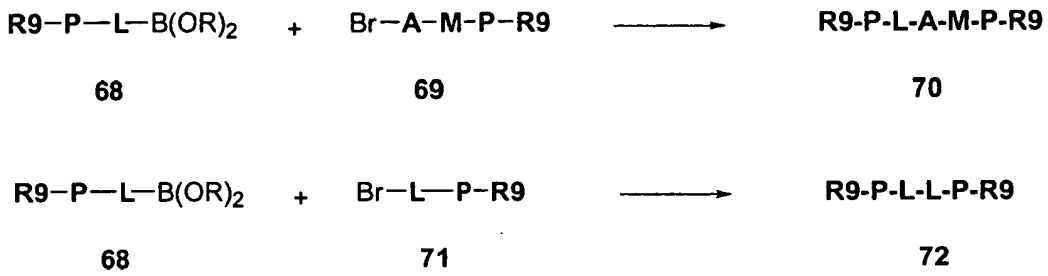
流程15：P-M-A-A-M-P的代表性合成法



流程15顯示本發明之P-M-A-A-M-P分子的通用合成法。使用鈀觸媒(諸如，$Pd(PPh_3)_4$)，令硼酸或其酯63[可由溴化物62，使用鈀觸媒(例如，$Pd(PPh_3)_4$)及硼試劑(例如，聯硼酸頻那醇酯(bis(pinacolato)diboron)製備得)，與過量的適當偶合夥伴(例如，二鹵基芳族或二鹵基雜芳族部份64)偶合，得到溴化物65，然後將其轉化爲硼酸或酯65.1。能夠使A-A鍵形成但卻使用另類之偶合夥伴及試劑的鈀媒介交叉偶合反應包括，例如：根岸、熊田以及史迪爾反應。使用鈀觸媒(諸如，$Pd(PPh_3)_4$)，令65.1與鹵基咪唑(諸如，溴基咪唑)進行鈴木偶合反應，得到P-M-A-A-M-P片段67。

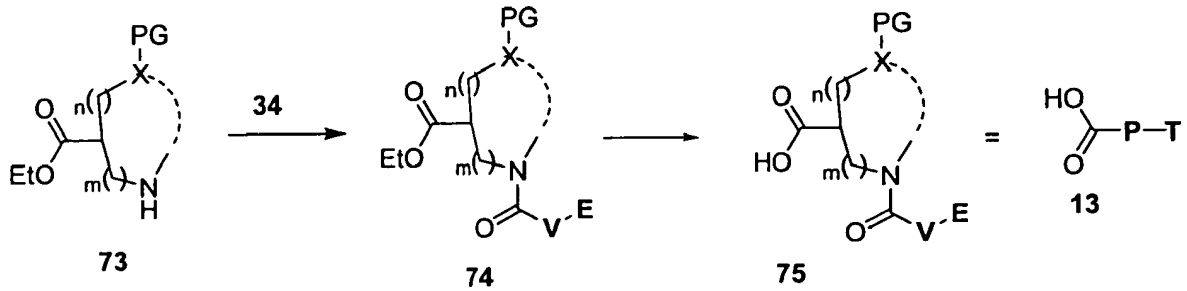
另外，亦可使用鈀觸媒(諸如，$Pd(PPh_3)_4$)，令63與鹵基-A-M-P片段進行鈴木偶合反應，得到P-M-A-A-M-P片段67。

流程16：R9-P-L-A-M-P-R及R9-P-L-L-P-R9的代表性合成法



流程16顯示本發明之R9-P-L-A-M-P-R9分子及R9-P-L-L-P-R9分子的通用合成法，其中，利用過渡金屬媒介的交叉偶合反應來構築A-A鍵。供例示之用，可使用鈴木反應偶合$(RO)_2$B-L-P-R9及Br-A-M-P-R9。使用鈀觸媒(諸如，$Pd(PPh_3)_4$)，令硼酸酯68與適當的偶合夥伴(例如，芳基溴69)偶合，得到70。同樣地，R9-P-L-L-P-R9 72係藉令化合物68與71偶合而製備得的。

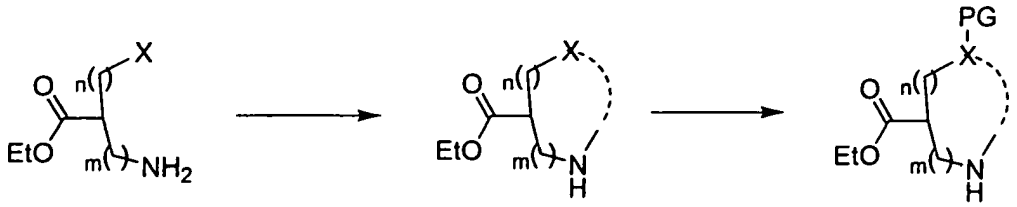
流程17：P-T的代表性合成法



流程17顯示本發明之P-T分子的通用合成法，其中，供例示之用，P=非環狀或環狀胺基酯(諸如，乙酯)，視需要任意經PG保護；Z=羰基；X=碳或雜原子；m及n獨立示0-5。使用肽偶合試劑(諸如，HATU)，來完成胺73與酸34的偶合反應，得到75，其在去除乙基基團後，得到P-T化

合物。

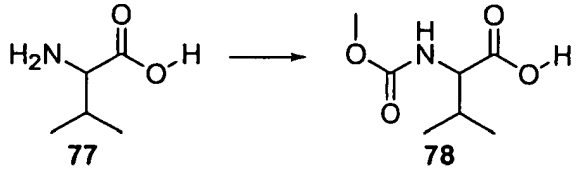
流程18：P的代表性合成法



76　　73.1　　73

流程18顯示本發明之P分子的通用合成法，其中，X=碳或雜原子且m及n獨立示0-5。供例示之用，P係經乙氧羰基基團所取代。透過，例如，還原性胺化反應或光延反應(Mitsunobu reaction)，將市售的胺基酯(諸如，乙酯)轉化爲經取代或環化的胺基酯73.1。視需要，可將化合物73.1保護起來，而得到化合物73。

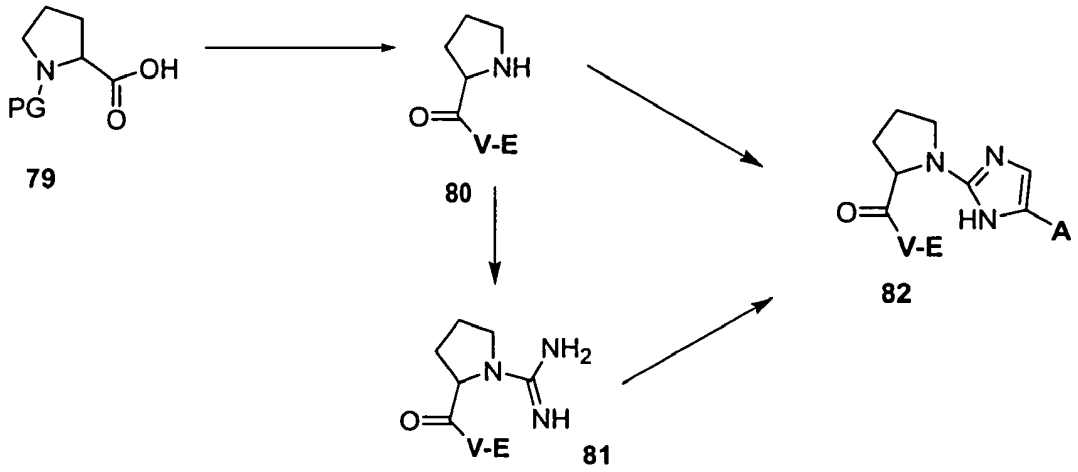
流程19：E-V的代表性合成法



77　　78

流程19顯示本發明之E-V分子的通用合成法，其中，供例示之用，V示異丁基且E示甲氧羰基胺基。藉由在鹼性條件下(碳酸氫鈉)，與氯甲酸甲酯反應，可將胺基酸77轉化爲對應的胺甲酸酯78(諸如，胺甲酸甲酯)。

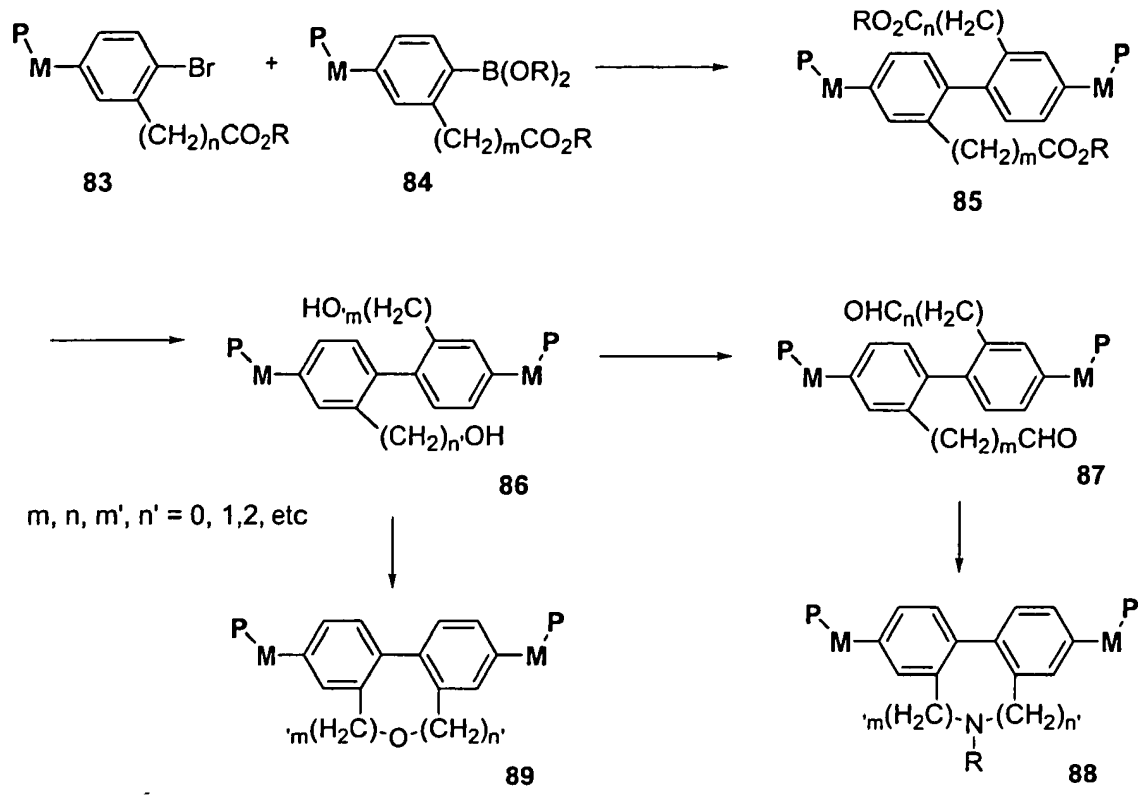
流程20：E-V-Z-P-M-A的合成法



流程20顯示本發明之E-V-Z-P-M-A分子的合成法，其中，供例示之用，M示咪唑，P示吡咯啶，且Z示羰基。經由使用偶合試劑(諸如，HATU)的反應條件，令胺基酸衍生物與N-經保護的脯胺酸衍生物反應，對所產生的偶合產物進行去保護(例如，在第三丁氧羰基的情況下，用質子源，諸如，HCl，進行處理)，而得到化合物80。在親核性芳香族取代反應的反應條件下，例如，在鹼性條件及高溫下磺酸甲酯的置換，可將80轉化爲E-V-Z-P-M-A(82)。

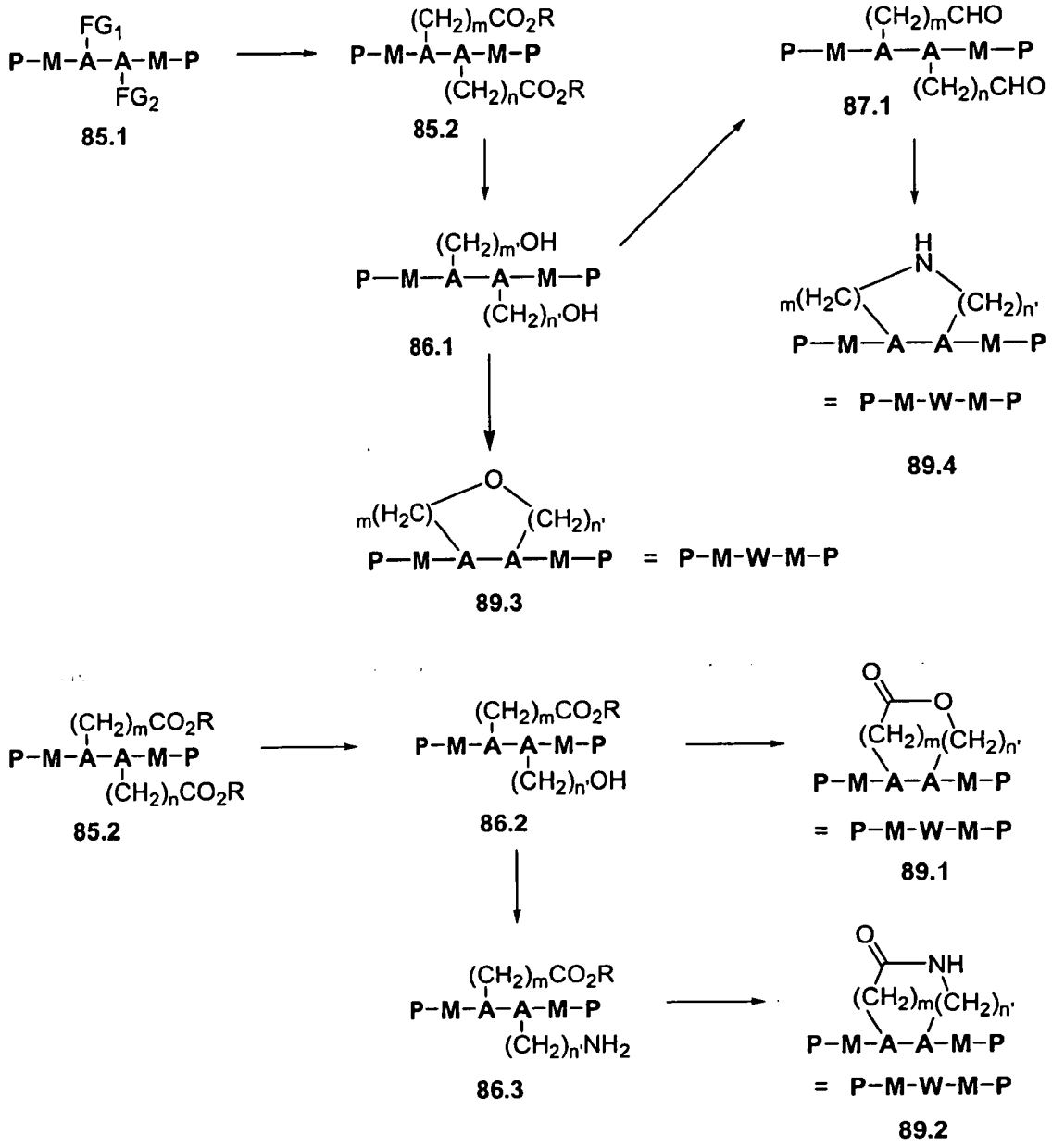
另外，供例示之用，亦可經由使用胍啶試劑(guanidylation)的反應，將胺基酸衍生物80轉化爲含有化合物81的鋶(guanidinium)。經由在鹼性條件下與1,2-二親電子劑(諸如，α-鹵化羰基基團)反應，可得到E-V-Z-P-M-A化合物82。

流程21：P-M-W-M-P的代表性合成法



流程21顯示本發明之P-M-W-M-P分子的通用合成法。使用鈀觸媒(諸如，$Pd(PPh_3)_4$)，令硼酸酯84與適當的偶合夥伴(例如，芳基溴83)偶合，而得到85。使用諸如DIBAL-H的試劑，將羧酸酯85還原，得到二醇86。在高溫下，用酸類(諸如，H_3PO_4)處理二醇86，產生P-M-W-M-P化合物89。另外，可用諸如吡啶-三氧化硫的試劑，將二醇86氧化形成二醛87，其在還原劑(諸如，$NaBH(OAc)_3$)存在下，與胺類反應，而得到P-M-W-M-P化合物88。

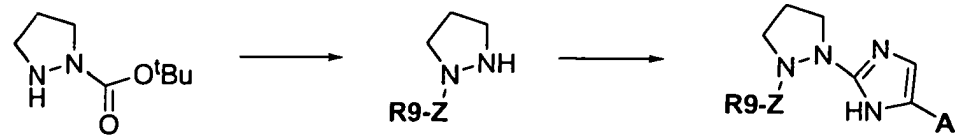
流程21a：P-M-W-M-P的代表性合成法



流程21a顯示本發明之P-M-W-M-P分子的通用合成法。供例示之用，FG_1及FG_2可被轉化爲附接在A基團上的酯類。用試劑(諸如，DIBAL-H)，將羧酸酯85.2還原，而得到二醇86.1。在高溫下，用酸類(諸如，H_3PO_4)處理二醇86.1，產生P-M-W-M-P化合物89.3。另外，可用諸如吡啶-三氧化硫的試劑，將二醇86.1氧化形成二醛87.1，其在還原劑(諸如，$NaBH(OAc)_3$)存在下，與胺類反應，而得到P-

M-W-M-P化合物89.4。將羧酸酯85.2選擇性地還原，而得到羥基酯86.2，其可環化形成P-M-W-M-P化合物89.1。透過，例如，疊氮形成反應以及使用氫化的還原反應，可將化合物86.1轉化爲胺酯86.3。化合物86.3可環化形成P-M-W-M-P化合物89.2。

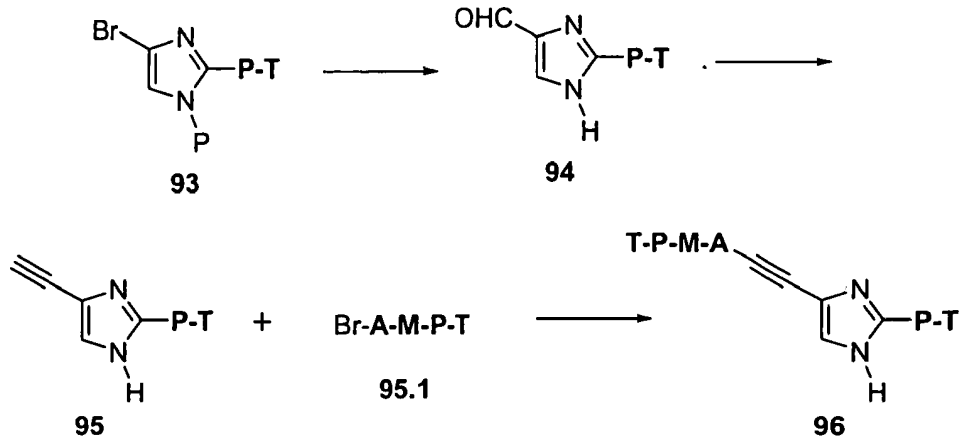
流程22：R9-Z-P-M-A的構建法



90　　91　　92

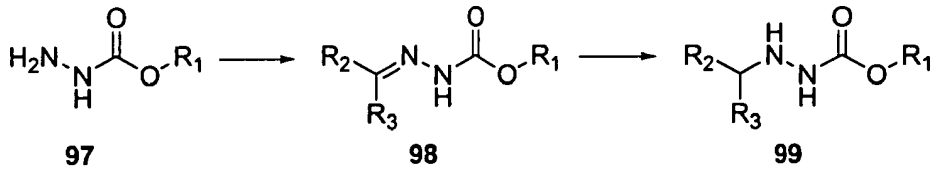
流程22顯示R9-Z-P-M-A分子的通用合成法，供例示之用，其係使用第三丁氧羰基衍生物90(J. Am. Chem. Soc. 2003, 1221)爲起始物。經由採用偶合試劑(諸如，HATU)的反應條件，可用取代基T(其中Z示羰基)將化合物90醯化。將保護基去除(例如，在第三丁氧羰基的情況下，藉由使用質子源(諸如，HCl)的處理)，產生化合物91。在親核性芳香族取代反應的反應條件下，例如，在鹼性條件及高溫下磺酸甲酯的置換，可得到如91之化合物，而提供R9-Z-P-M-A化合物92。另外，91可轉化爲鈪衍生物。在經適當取代時，環化反應提供R9-Z-P-M-A化合物92。

流程23：T-P-M-A-A-M-P-T的代表性合成法



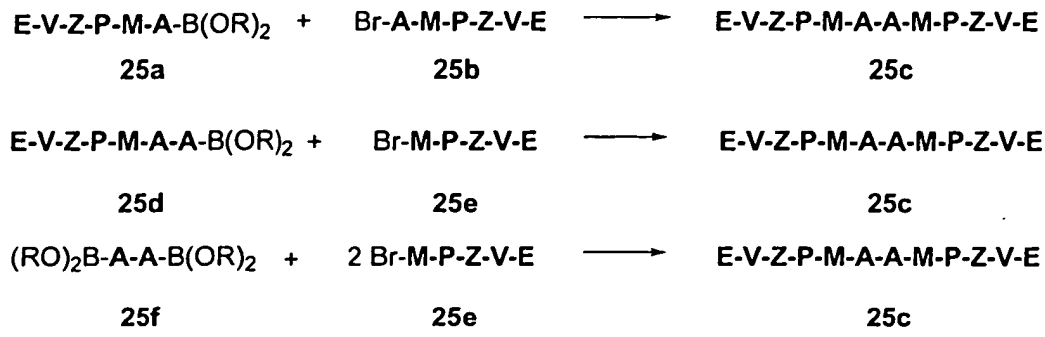
流程23顯示本發明之T-P-M-A-A-M-P-T分子的通用合成法，其中，供例示之用，M=咪唑且A=炔。藉由鋰化以及以甲酸酯等效物(例如，DMF)截留，將溴基咪唑93烷基化。使用以磷爲主體的試劑(例如，奧亥拉-貝斯門試劑(Ohira-Bestmann reagent))，將醛94轉化爲炔95。在薗頭條件下(Sonagashira conditions)，令化合物95與Br-A-M-P-T偶合，而得到含有炔的化合物96。

流程24：R9片段的代表性合成法



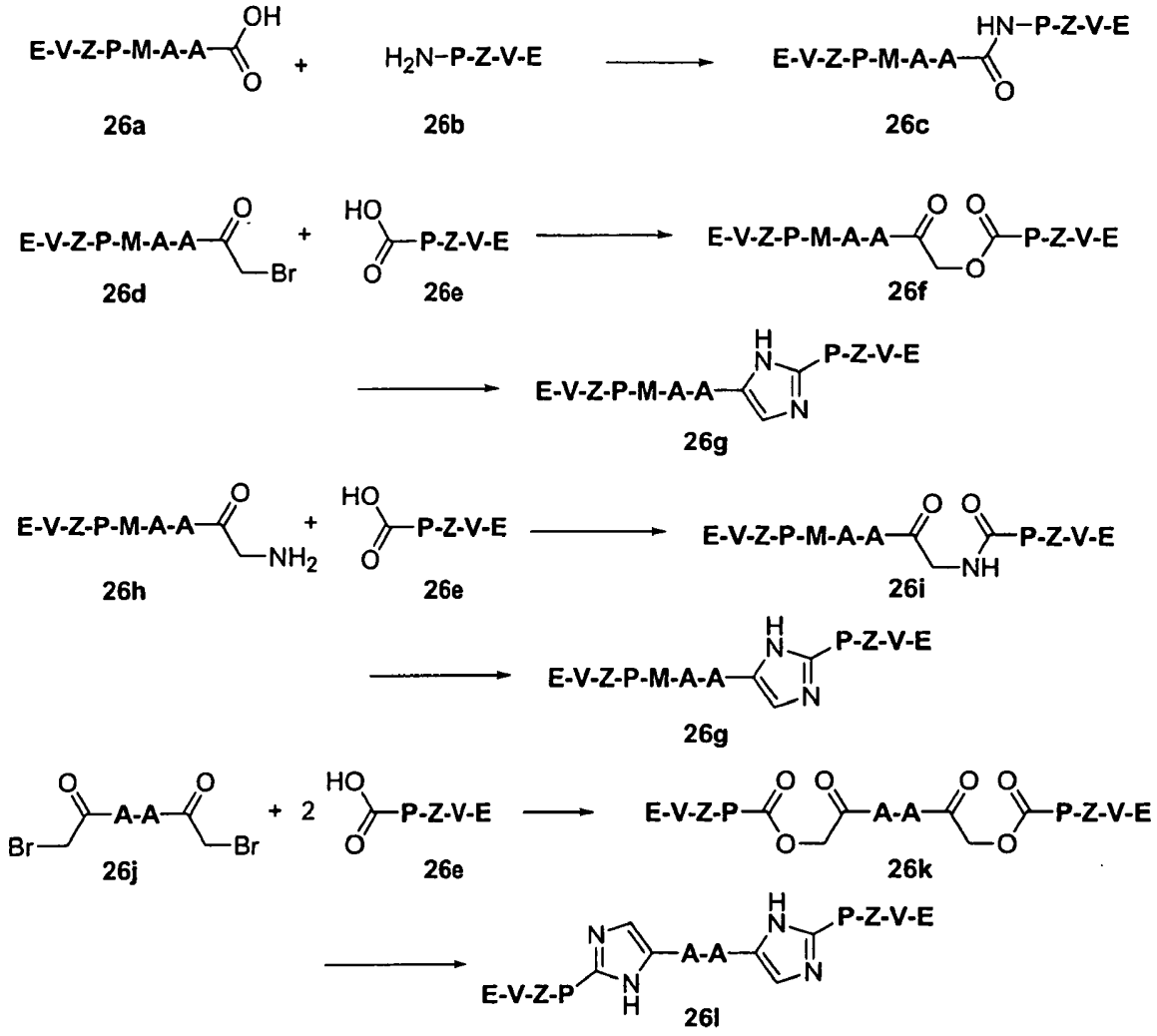
流程24顯示本發明之R9分子的通用合成法。在酸性條件下(例如，乙酸)，令肼羧酸酯97與酮或醛(諸如，丙酮)反應，得到亞胺98。於還原條件下(諸如，PtO_2及氫氣)，令98進行反應，而得到經取代的肼羧酸酯99。

流程25：E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E的代表性合成法



流程25顯示本發明之E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E分子的通用合成法，其中，利用過渡金屬媒介的交叉偶合反應，來構建A-A鍵及／或A-M鍵。供例示之用，使用鈴木反應來偶合Br-M-P-Z-V-E及$(RO)_2$B-A-A-M-P-Z-V-E或是$(RO)_2$B-A-M-P-Z-V-E及Br-A-M-P-Z-V-E。使用鈀觸媒(諸如，$Pd(PPh_3)_4$)，令硼酸酯25a(或25d)與適當的偶合夥伴(例如，芳基溴25b或25e)偶合，而得到25c。多重A-M鍵的形成可以類似方式來進行。例如，亦可使用鈴木反應來偶合$(RO)_2$B-A-A-B$(OR)_2$(25f)以及二當量的Br-M-P-Z-V-E。就各個過渡金屬媒介的交叉偶合反應而言，親核劑及親電子劑的角色可逆轉，以提供相同的偶合產物。能夠使A-A及／或A-M鍵形成但卻使用另類之偶合夥伴及試劑的鈀媒介交叉偶合反應包括，例如：根岸、熊田、薗頭以及史迪爾反應。

流程26：E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E之代表性合成法

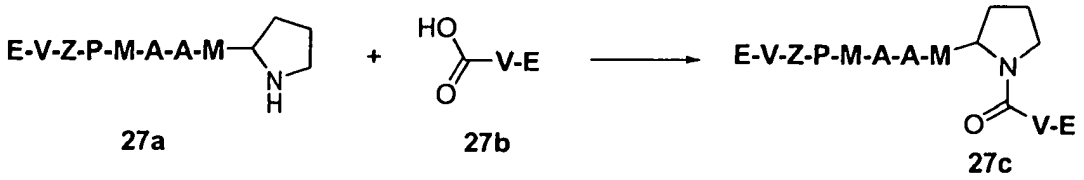


流程26顯示本發明之E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E分子的通用合成法，其中，供例示之用，M示醯胺、或咪唑。使用肽偶合試劑(例如，HATU)，完成酸26a與胺26b偶合，而得到醯胺產物26c。

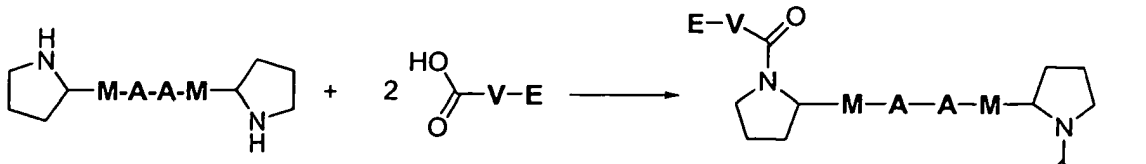
藉由在鹼性條件下(例如，Et_3N)，令酸26d與α-鹵基酮(諸如，α-溴基酮26e)偶合，完成咪唑的形成，而得到26f。另外，亦可在醯胺形成條件下(例如，EDC，Et_3N)，令酸26d與α-胺基酮26h偶合，而得到26i。26f或26i與胺或胺鹽(例如，乙酸銨)的反應，可得到含有咪唑的分子26g

。多咪唑的形成可以類似的方式來進行，以雙-α-鹵基酮(諸如，α-溴基酮26j)爲起始物，而得到分子26l。

流程27：E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E的代表性合成法



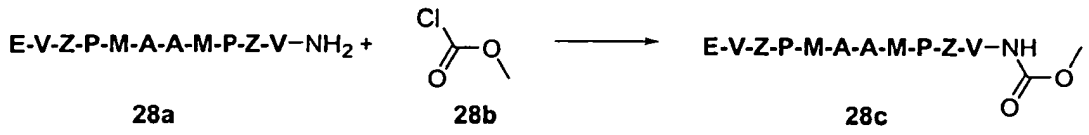
27a　　27b　　27c



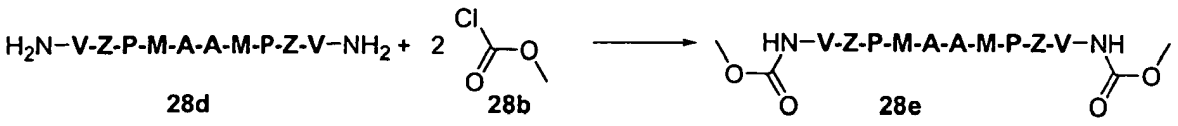
27d　　27b　　27e

流程27顯示本發明之E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E通用合成法，其中，供例示之用，P示吡咯啶且Z示羰基。使用肽偶合劑(例如，HATU)，完成胺27a與酸27b的偶合反應，而得到27c。另外，亦可於類似的條件下，令胺27d與二當量的27b偶合，而得到27e。

流程28：E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E的代表性合成法



28a　　28b　　28c

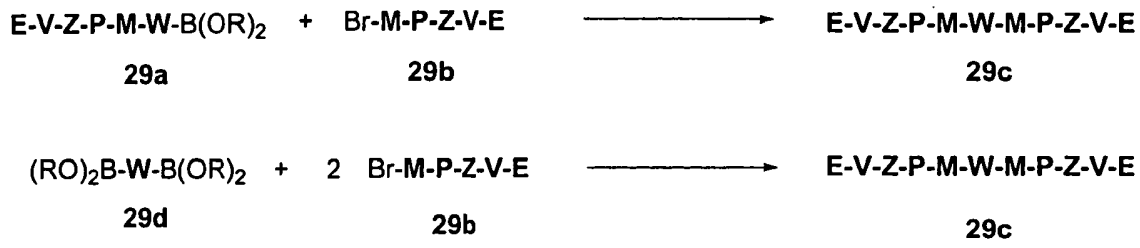


28d　　28b　　28e

流程28顯示本發明之E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E分子的通用合成法，其中，供例示之用，E示甲氧羰基胺基。

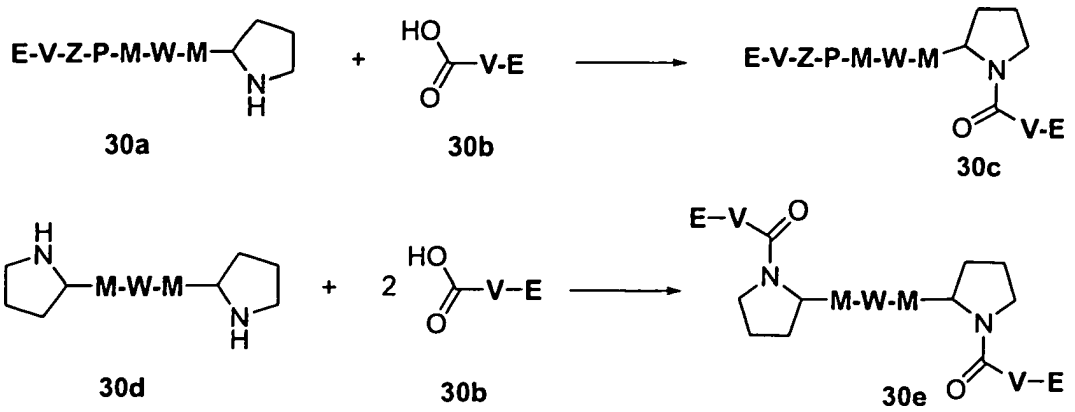
於鹼性條件下(例如，碳酸氫鈉)，分別用一或二當量之28b處理28b或28d，可得到分子28c或28e。

流程29：E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E的代表性合成法



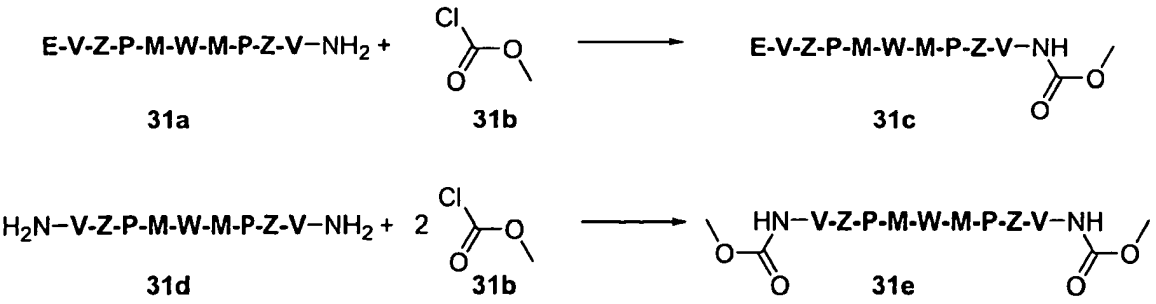
流程29顯示本發明之E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E分子的通用合成法，其中，使用過渡金屬媒介的交叉偶合反應來構建W-M鍵。供例示之用，可使用鈴木反應將Br-M-P-Z-V-E偶合至$(RO)_2B$-W-M-P-Z-V-E或$(RO)_2B$-W-$B(OR)_2$分子。使用鈀觸媒(諸如，$Pd(PPh_3)_4$)，令硼酸酯29a(或29d)與適當的偶合夥伴(例如，芳基溴29b)偶合，而得到29c。就各個過渡金屬媒介的交叉偶合反應而言，親核劑及親電子劑的角色可逆轉，以提供相同的偶合產物。能夠使M-W鍵形成但卻使用另類之偶合夥伴及試劑的鈀媒介交叉偶合反應包括，例如：根岸、熊田、薗頭以及史迪爾反應。

流程30：E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E的代表性合成法



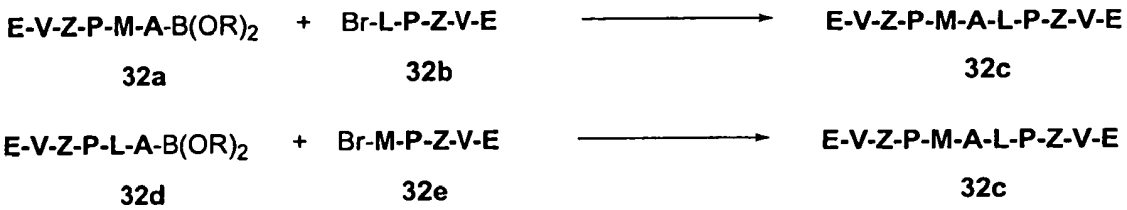
流程30顯示本發明之E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E分子的通用合成法，其中，供例示之用，P示吡咯啶且Z示羰基。使用肽偶合試劑(例如，HATU)，完成胺30a與酸30b的偶合，而得到30c。另外，亦可於類似的條件下，令胺30d與二當量的30b偶合，而得到30e。

流程31：E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E的代表性合成法



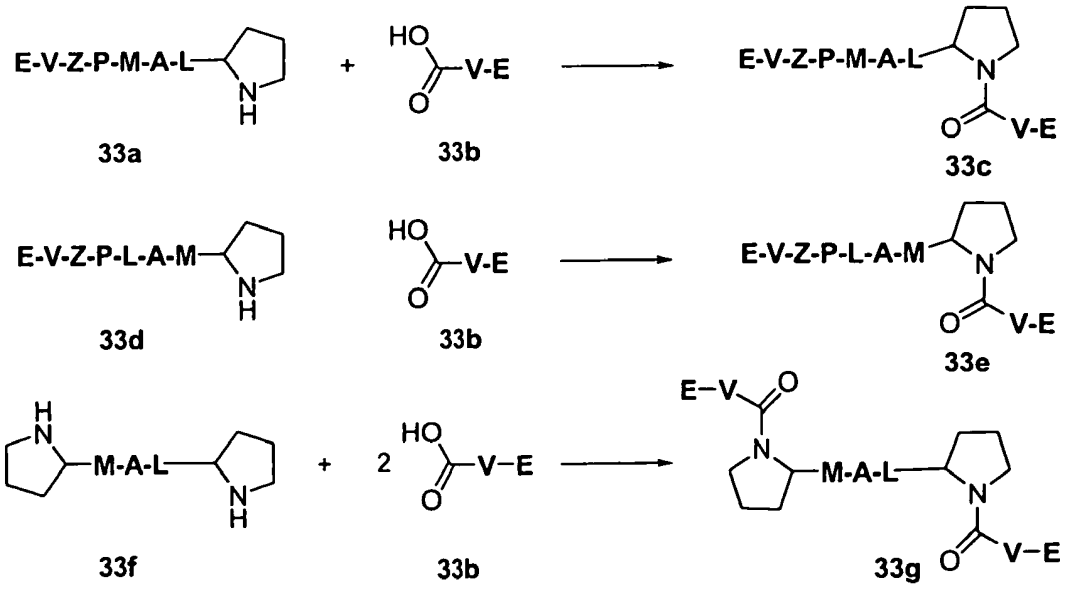
流程31顯示本發明之E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E的通用合成法，其中，供例示之用，E示甲氧羰基胺基。於鹼性條件下(例如，碳酸氫鈉)，分別用一或二當量之31b處理31a或31d，提供分子31c或31e。

流程32：E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E的代表性合成法



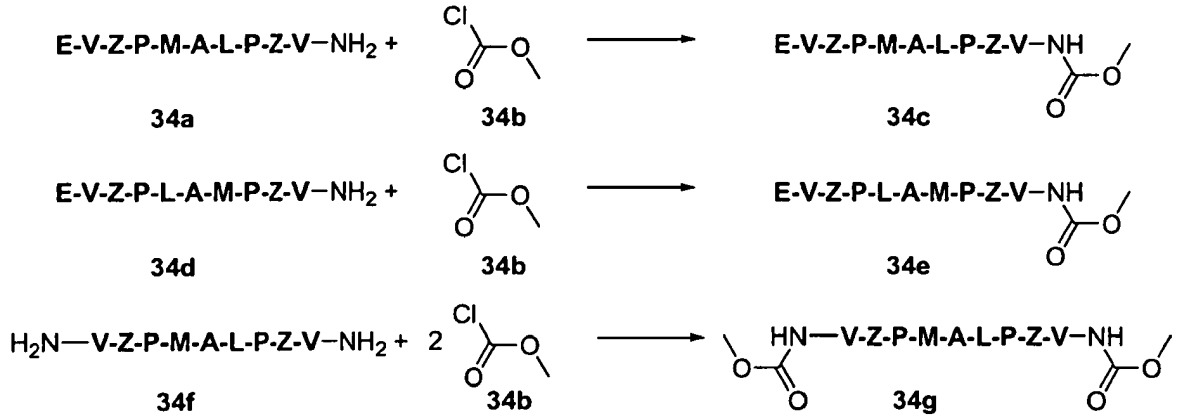
流程32顯示本發明之E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E分子的通用合成法，其中，利用過渡金屬媒介的交叉偶合反應來構建M-A或A-L鍵。供例示之用，可使用鈴木反應，將硼酸酯偶合至芳基溴。使用鈀觸媒(諸如，$Pd(PPh_3)_4$)，令硼酸酯32a(或32d)與適當的偶合夥伴(例如，芳基溴32b或32e)偶合，而得到32c。就各個過渡金屬媒介的交叉偶合反應而言，親核劑及親電子劑的角色可逆轉，以提供相同的偶合產物。能夠使M-A或A-L鍵形成但卻使用另類之偶合夥伴及試劑的鈀媒介交叉偶合反應包括，例如：根岸、熊田、薗頭以及史迪爾反應。

流程33：E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E的代表性合成法



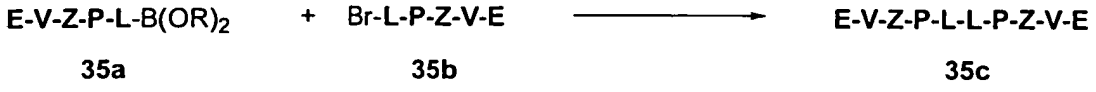
流程33顯示本發明之E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E分子的通用合成法，其中，供例示之用，P示吡咯啶且Z示羰基。使用肽偶合試劑(例如，HATU)，完成胺33a或33d與酸33b的偶合反應，而得到33c或33e。另外，亦可於類似的的條件下，令胺33f與二當量的33b偶合，而得到33g。

流程34：E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E的代表性合成法



流程34顯示本發明之E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E分子的通用合成法，其中，供例示之用，E示甲氧羰基胺基。於鹼性條件下(例如，碳酸氫鈉)，用34b處理34a或34d，提供分子34c或34e。相對地，於類似的條件下，用二當量的34b處理34f，可得到34g。

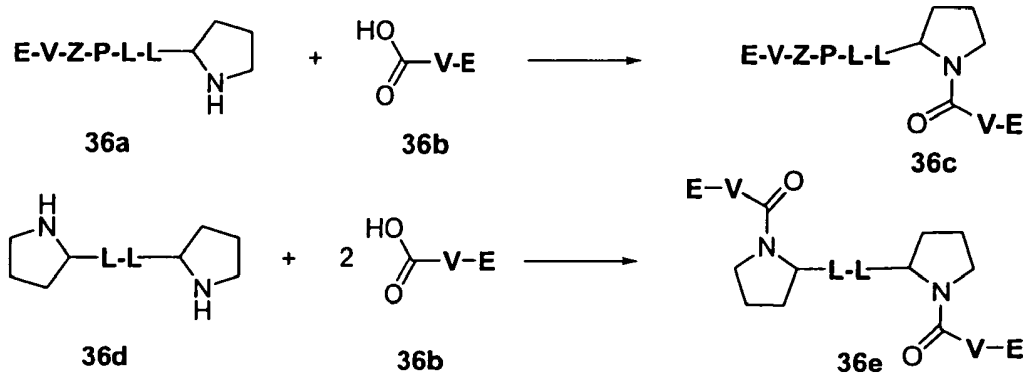
流程35：E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E的代表性合成法



流程35顯示本發明之E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E分子的通用合成法，其中，過渡金屬媒介的交叉偶合反應被用來構

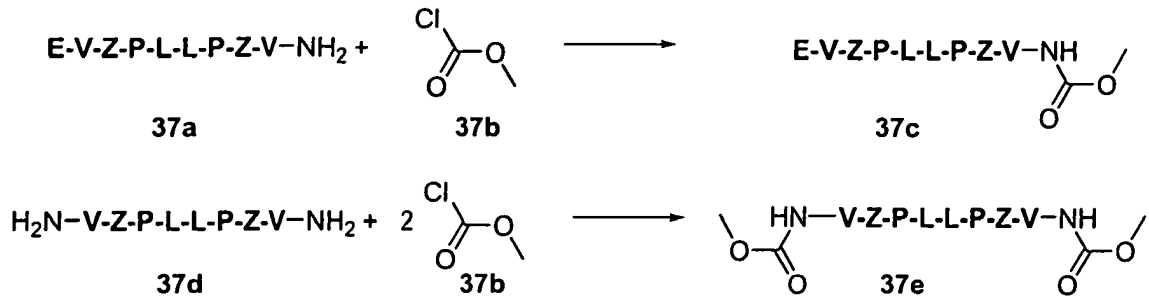
建L-L鍵。供例示之用，使用鈴木反應，將硼酸酯偶合至芳基溴。使用鈀觸媒(諸如，$Pd(PPh_3)_4$)，令硼酸酯35a與適當的偶合夥伴(例如，芳基溴35b)偶合，而得到35c。就各個過渡金屬媒介的交叉偶合反應而言，親核劑及親電子劑的角色可逆轉，以提供相同的偶合產物。能夠使L-L鍵形成但卻使用另類之偶合夥伴及試劑的鈀媒介交叉偶合反應包括，例如：根岸、熊田、薗頭以及史迪爾反應。

流程36：E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E的代表性合成法



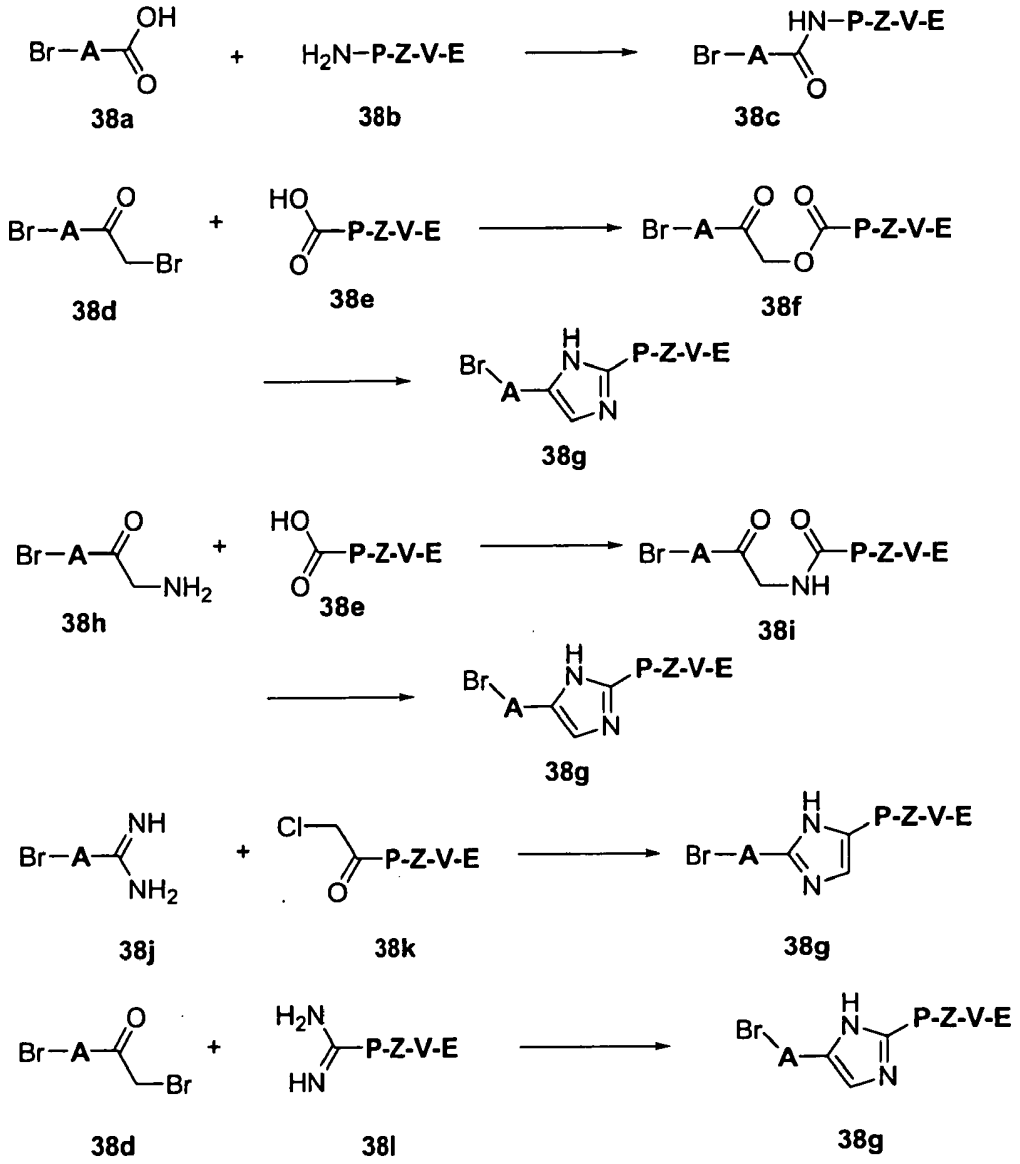
流程36顯示本發明之E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E分子的通用合成法，其中，供例示之用，P示吡咯啶且Z示羰基。使用肽偶合劑(例如，HATU)，完成胺36a與36b的偶合反應，得到36c。另外，亦可於類似的條件下，令胺36d與二當量的36b偶合，而得到36e。

流程37：E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E的代表性合成法



流程37顯示本發明之E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E分子的通用合成法，供例示之用，E示甲氧羰基胺基。於鹼性條件下(例如，碳酸氫鈉)，用37b處理37a或37d，而提供分子37c或37e。

流程38：R-A-M-P-R^1的代表性合成法

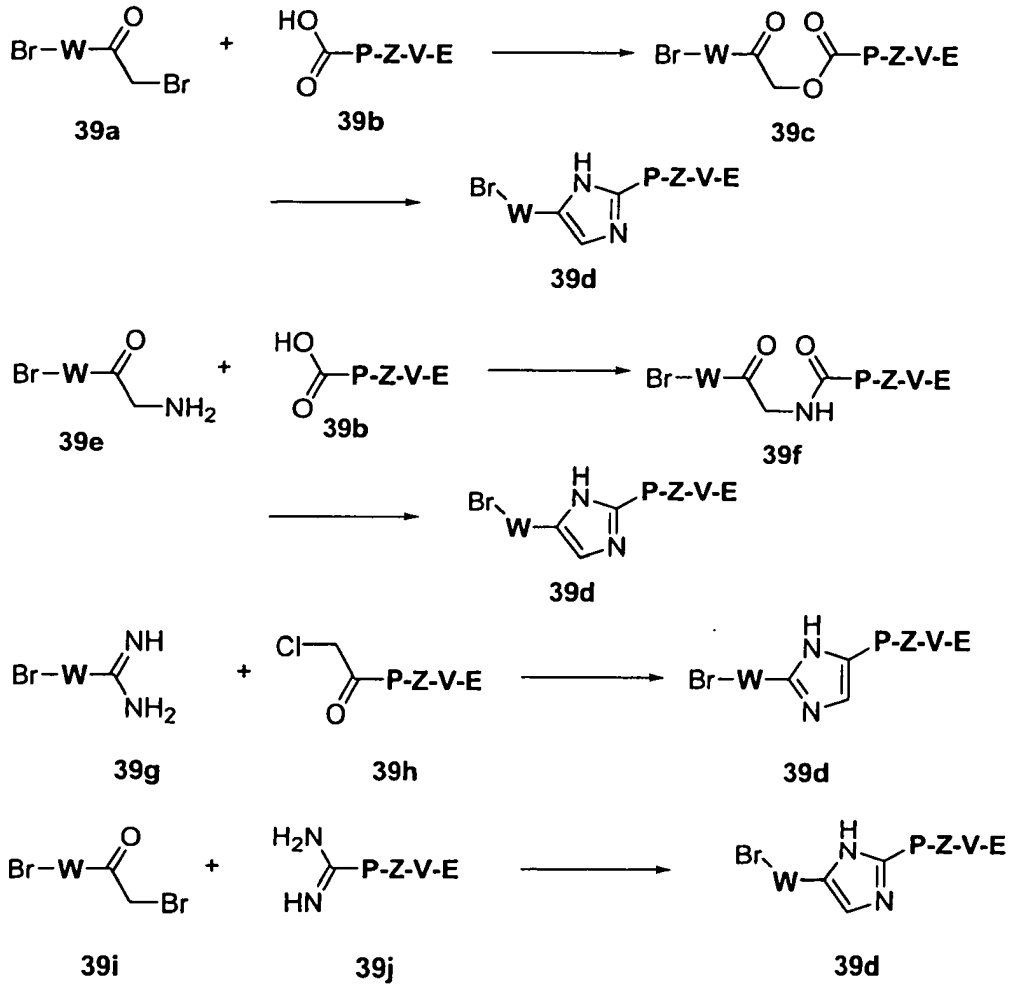


流程38顯示本發明之R-A-M-P-R^1分子的通用合成法，其中，供例示之用，M示醯胺或咪唑，R示描述爲Br之泛性基團，且R^1示描述爲-Z-V-E的泛性基團。使用肽偶合試劑(例如，HATU)，完成胺38b與酸38a的偶合，得到含有醯胺的38c。於鹼性條件下(例如，Et_3N)，令酸38e與α-鹵基酮(諸如，α-溴基酮38d)偶合，而得到38f。另外，酸38e係於醯胺形成條件下(例如，EDC，Et_3N)，與α-胺基酮38h偶合，而得到38i。8f或38i與胺或胺鹽(例如，乙酸銨)

反應，可得到含有咪唑的中間物Br-A-M-P-Z-V-E (38g)。

於鹼性條件下(諸如，K_2CO_3)，令苯甲脒38j與α-鹵基酮(諸如，α-鹵基酮38k)偶合，而得到38g。依類似的方式，可由38d與38l的偶合製備得Br-A-M-P-Z-V-E中間物。

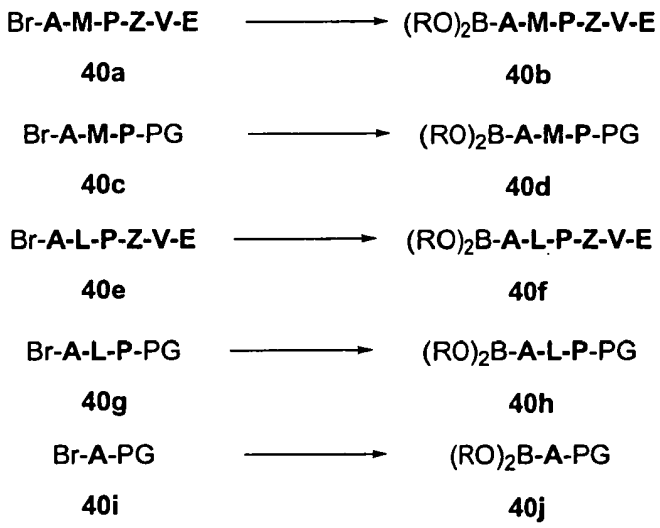
流程39：R-W-M-P-R^1的代表性合成法



流程39顯示本發明之R-W-M-P-R^1分子的通用合成法，其中，供例示之用，M示醯胺或咪唑，R示描述爲Br之泛性基團，且R^1示描述爲-Z-V-E的泛性基團。在鹼性條件(例如，Et_3N)下，令酸39b與α-鹵基酮(諸如，α-溴基酮39a)偶合，得到39c。另外，亦可於醯胺形成條件下(例如

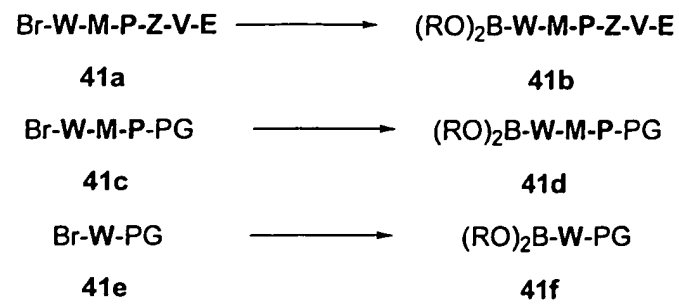
，EDC，Et_3N)，令酸39b與α-胺基酮39e偶合，得到39f。39c或39f與胺或胺鹽(例如，乙酸銨)的反應，可得到含有咪唑的中間物Br-A-M-P-Z-V-E (39d)。於鹼性條件下(諸如，K_2CO_3)，令苯甲胺39g與α-鹵基酮(諸如，α-氨基酮39h)偶合，得到39d。依類似的方式，由39i與39j的偶合，可製備得Br-A-M-P-Z-V-E中間物。

流程40：R-A-R^1的代表性合成法



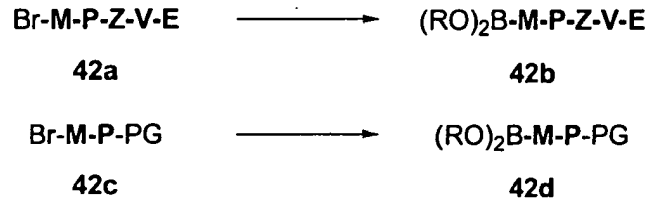
流程40顯示本發明之R-A-R^1中間物的通用合成法，其中，供例示之用，R示泛性基團，其描述爲硼酸酯，且R^1示泛性基團，其描述爲-M-P-Z-V-E、-M-P-PG、-L-P-Z-V-E、-L-P-PG、或保護基。使用過渡金屬媒介的交叉偶合反應，將硼酸酯安置於A基團上。用鈀觸媒(諸如，$PdCl_2$(dppf))以及硼源(諸如，聯硼酸頻那醇酯)，處理對應的芳基溴，而得到硼酸酯40b、40d、40f、40h、或40j。

流程41：R-W-R[1]的代表性合成法



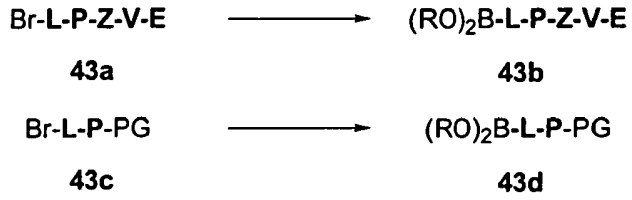
流程41顯示本發明之R-W-R[1]中間物的通用合成，其中，供例示之用，R示泛性基團，其係描述爲硼酸酯，且R[1]示泛性基團，其係描述爲-M-P-Z-V-E、-M-P-PG、或保護基。使用過渡金屬媒介的交叉偶合反應，將硼酸酯安置於W基團上。用鈀觸媒(諸如，$PdCl_2(dppf)$)以及硼源(諸如，聯硼酸頻那醇酯)，處理對應的芳基溴，而得到硼酸酯41b、41d或41f。

流程42：R-M-R[1]的代表性合成法



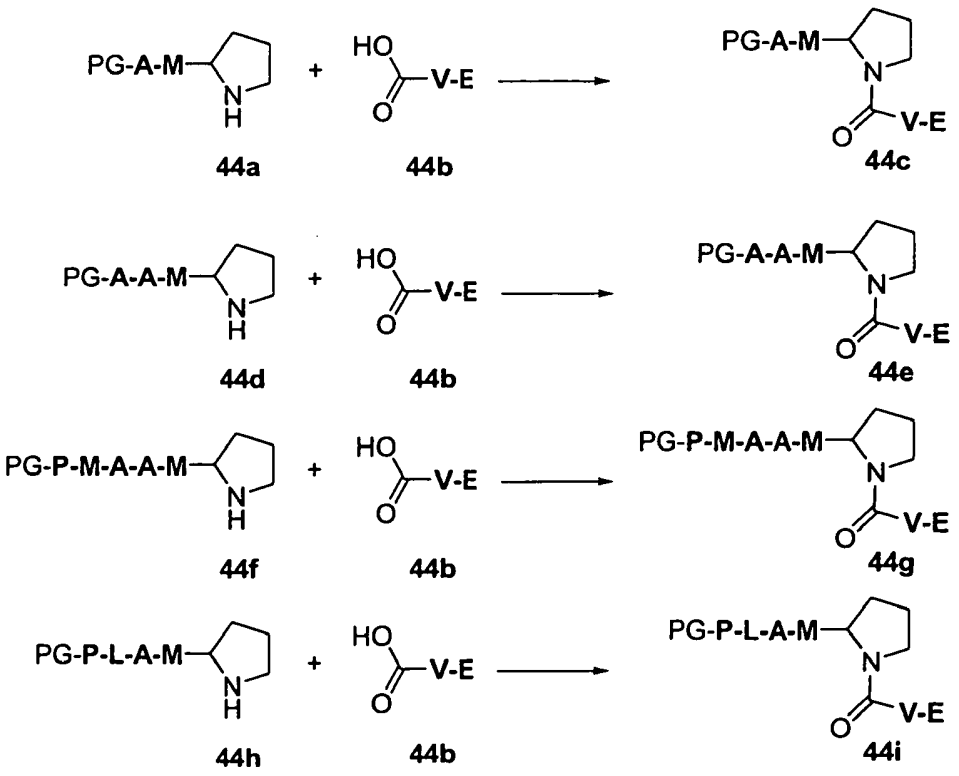
流程42顯示本發明之R-M-R[1]中間物的通用合成法，其中，供例示之用，R示泛性基團，其係描述爲硼酸酯；且R[1]示泛性基團，其係描述爲-P-Z-V-E或-P-PG。使用過渡金屬媒介的交叉偶合反應，將硼酸酯安置於M基團上。用鈀觸媒(諸如，$PdCl_2(dppf)$)以及硼源(諸如，聯硼酸頻那醇酯)，處理對應的芳基溴，而得到硼酸酯42b或42d。

流程43：R-L-R^1的代表性合成法



流程43顯示本發明之R-L-R^1中間物的通用合成法，其中，供例示之用，R示泛性基團，其係描述爲硼酸酯；且R^1示泛性基團，其係描述爲-P-Z-V-E或-P-PG。使用過渡金屬媒介的交叉偶合反應，將硼酸酯安置於L基團上。用鈀觸媒(諸如，$PdCl_2(dppf)$)以及硼源(諸如，聯硼酸頻那醇酯)，處理對應的芳基溴，而得到硼酸酯43b或43d。

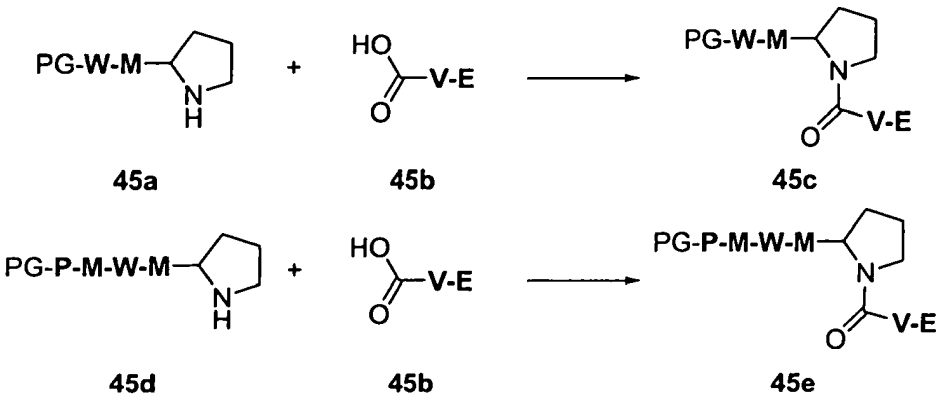
流程44：R-A-M-P-Z-V-E的代表性合成法



流程44顯示本發明之R-A-M-P-Z-V-E中間物的通用合

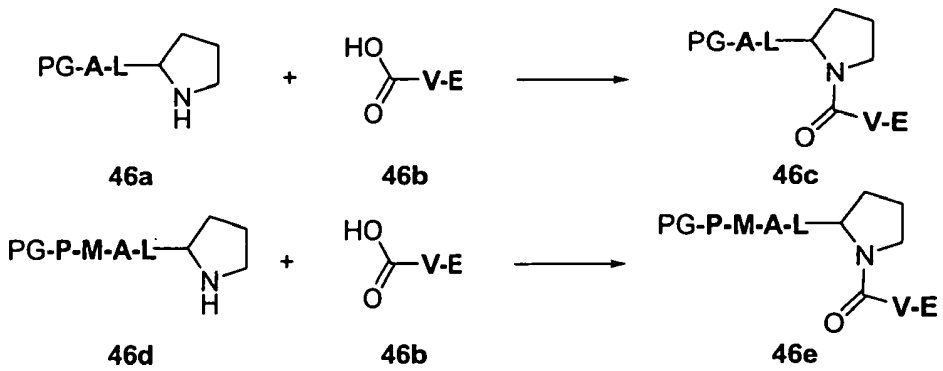
成法，其中，供例示之用，P示吡咯啶，Z示羰基，且R示泛性基團，其係描述爲-A-PG、-A-M-P-PG、-L-P-PG、或保護基。使用肽偶合試劑(例如，HATU)，完成胺44a、44d、44f、或44h與酸44b的偶合反應，而分別得到44c、44e、44g、或44i。

流程45：R-W-M-P-Z-V-E的代表性合成法



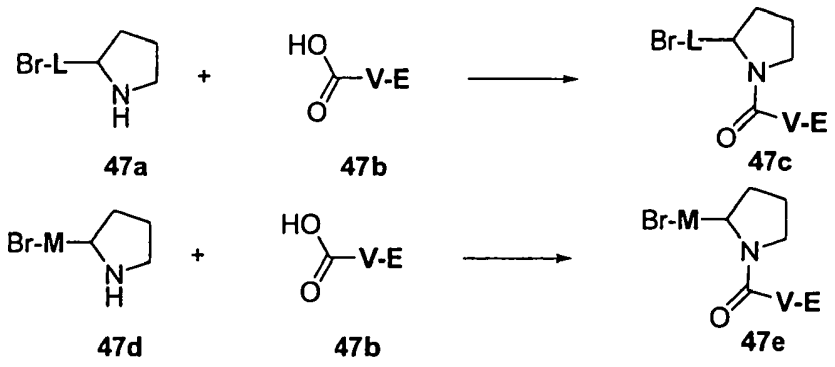
流程45顯示本發明之R-W-M-P-Z-V-E中間物的通用合法，其中，供例示之用，P示吡咯啶，Z示羰基，且R示泛性基團，其係描述爲-M-P-PG或保護基。使用肽偶合試劑(例如，HATU)，完成胺45a或45d與酸45b的偶合反應，分別得到45c或45e。

流程46：R-A-L-P-Z-V-E的代表性合成法



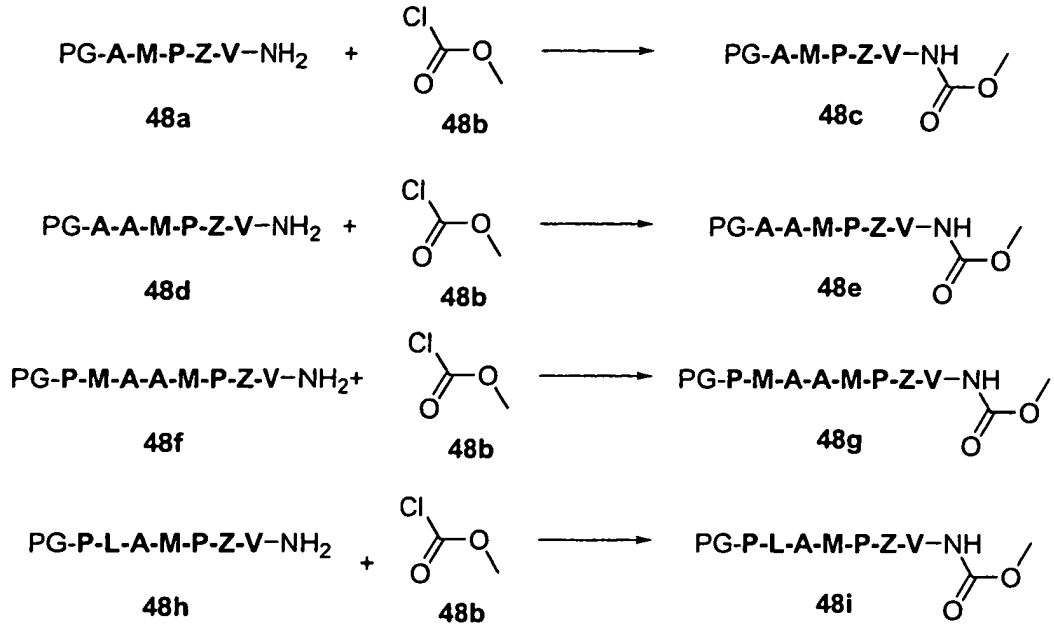
流程46顯示本發明之R-A-L-P-Z-V-E中間物的通用合成法，其中，供例示之用，P示吡咯啶，Z示羰基，且R示泛性基團，其係描述爲-M-P-PG或保護基。使用肽偶合試劑(例如，HATU)，完成胺46a或46d與酸46b的偶合反應，分別得到46c或46e。

流程47：R-L-P-Z-V-E及R-M-P-Z-V-E的代表性合成法



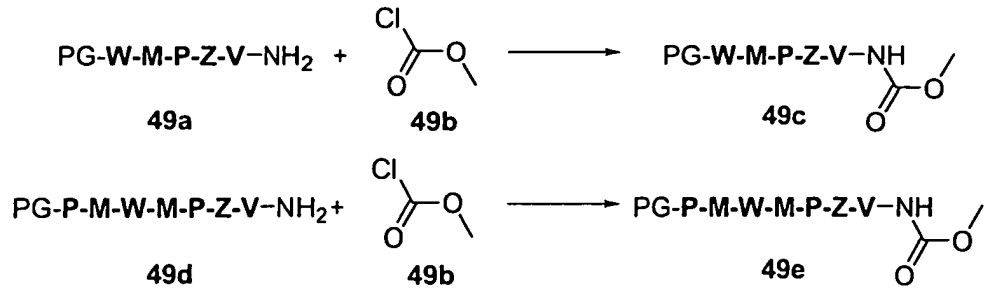
流程47顯示本發明之R-L-P-Z-V-E及R-M-P-Z-V-E中間物的通用合成法，其中，供例示之用，P示吡咯啶，Z示羰基，且R示泛性基團，其係描述爲Br。使用肽偶合試劑(例如，HATU)，完成胺47a或47d與酸47b的偶合反應，分別得到47c或47e。

流程48：R-A-M-P-Z-V-E的代表性合成法



流程48顯示本發明之R-A-M-P-Z-V-E中間物的通用合成法，其中，供例示之用，E示甲氧羰基胺基且R示泛性基團，其係描述爲-A-PG、-A-M-P-PG、-L-P-PG、或保護基。於鹼性條件下(例如，碳酸氫鈉)，用48b處理48a、48d、48f、或48h，分別得到中間物48c、48e、48g、或48i。

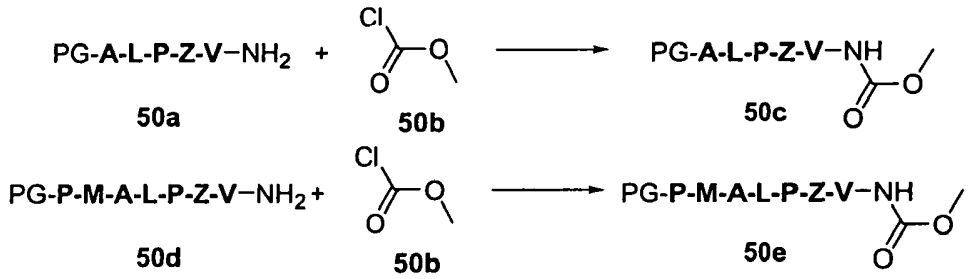
流程49：R-W-M-P-Z-V-E的代表性合成法



流程49顯示本發明之R-W-M-P-Z-V-E中間物的通用合成法，其中，供例示之用，E示甲氧羰基胺基且R示泛性基團，其係描述爲-M-P-PG或保護基。於鹼性條件下(例如，

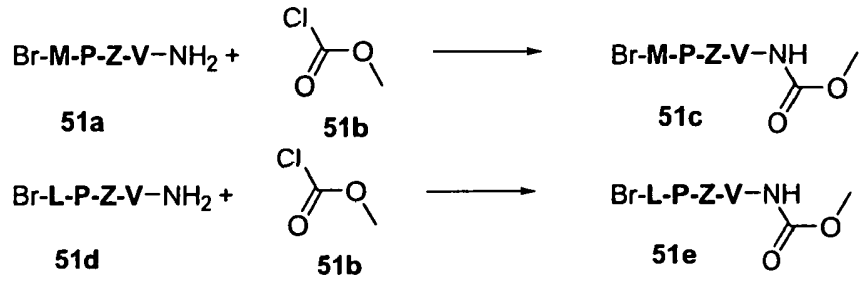
碳酸氫鈉)，用49b處理49a或49d，分別得到中間物49c或49e。

流程50：R-A-L-P-Z-V-E的代表性合成法



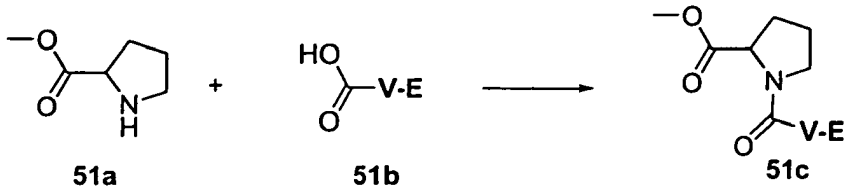
流程50顯示本發明之R-A-L-P-Z-V-E中間物的通用合成法，其中，供例示之用，E示甲氧羰基胺基，且R示泛性基團，其係描述爲-M-P-PG或保護基。於鹼性條件下(例如，碳酸氫鈉)，用50b處理50a或50d，分別得到中間物50c或50e。

流程51：R-A-L-P-Z-V-E的代表性合成法



流程51顯示本發明之R-L-P-Z-V-E或R-M-P-Z-V-E中間物的通用合成法，其中，供例示之用，E示甲氧羰基胺基，且R示泛性基團，其係描述爲Br。於鹼性條件下(例如，碳酸氫鈉)，用51b處理51a或51d，分別得到中間物51c或51e。

流程51a：R-P-Z-V-E的代表性合成法



51a　　51b　　51c

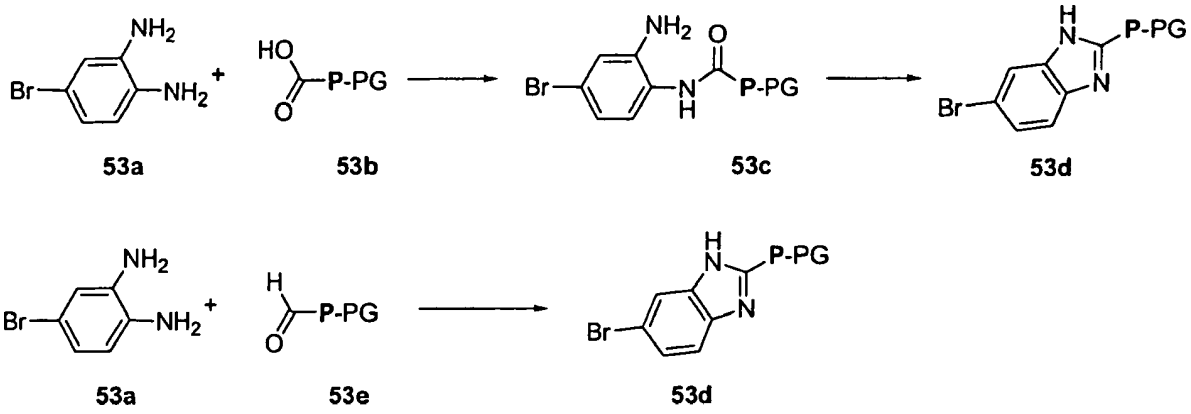
流程51顯示本發明之R-P-Z-V-E中間物的通用合成法，其中，供例示之用，P示吡咯啶，Z示羰基，且R示泛性基團，其係描述爲甲氧羰基。使用肽偶合試劑(例如，HATU)，完成胺51a與酸51b的偶合，得到51c。

流程52：R-Z-V-E的代表性合成法

52a　　52b　　52c

流程52顯示本發明之R-Z-V-E中間物的通用合成法，其中，供例示之用，E示甲氧羰基胺基，且R示泛性基團，其係描述爲羥基。於鹼性條件下(例如，碳酸氫鈉)，用52b處理52a，得到中間物52c。

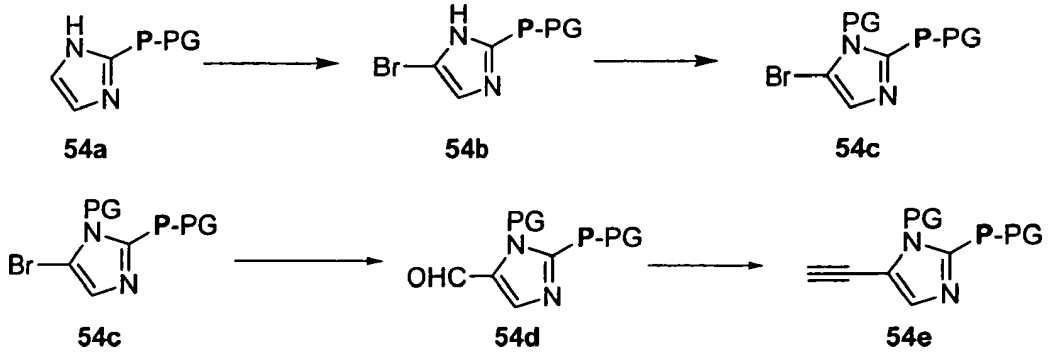
流程53：R-L-P-R[1]的代表性合成法



流程53顯示本發明之R-L-P-R[1]中間物的通用合成法，其中，供例示之用，L示苯並咪唑，R示泛性基團，其係描述爲溴化物，且R[1]示保護基。使用肽偶合試劑(諸如，HATU)，令酸53b與53a偶合，得到53c於溶劑(諸如，回流乙醇)中進行加熱，提供R-L-P-R[1]中間物53d。

另外，亦可令二胺(諸如，53a)與羰基化合物(諸如，醛53e)於溶劑中、加熱條件下(乙醇，微波照射)，進行反應，而得到R-L-P-R[1]中間物53d。

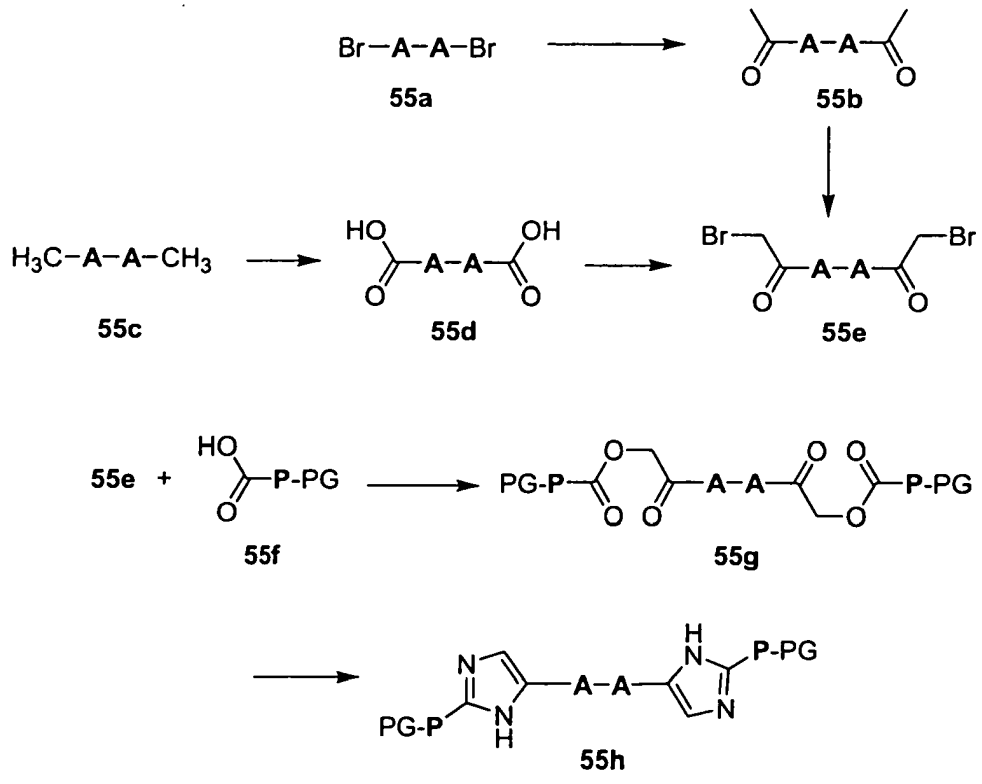
流程54：R-M-P-R[1]的代表性合成法



流程54顯示本發明之R-M-P-R[1]中間物的通用合成法，其中，供例示之用，M示咪唑，R示泛性基團，其係描述

爲溴化物、醛、或炔，且R^1示保護基。可於，例如，N-溴基琥珀醯亞胺的作用下，將咪唑54a鹵化，提供溴基咪唑54b。使用標準條件(諸如，當PG=SEM時，使用SEM-Cl及氫化鈉)，保護溴基咪唑54b，而得到54c。該溴基咪唑54b可進一步推進爲，例如，對應的醛或炔。令54c鋰化且與甲酸酯等效物(例如，DMF)縮合，可提供醛54d。使用以磷爲主體的試劑(例如，奧亥拉-貝斯門試劑)，將醛54d轉化爲炔54e。

流程55：R-P-M-A-A-M-P-R的代表性合成法



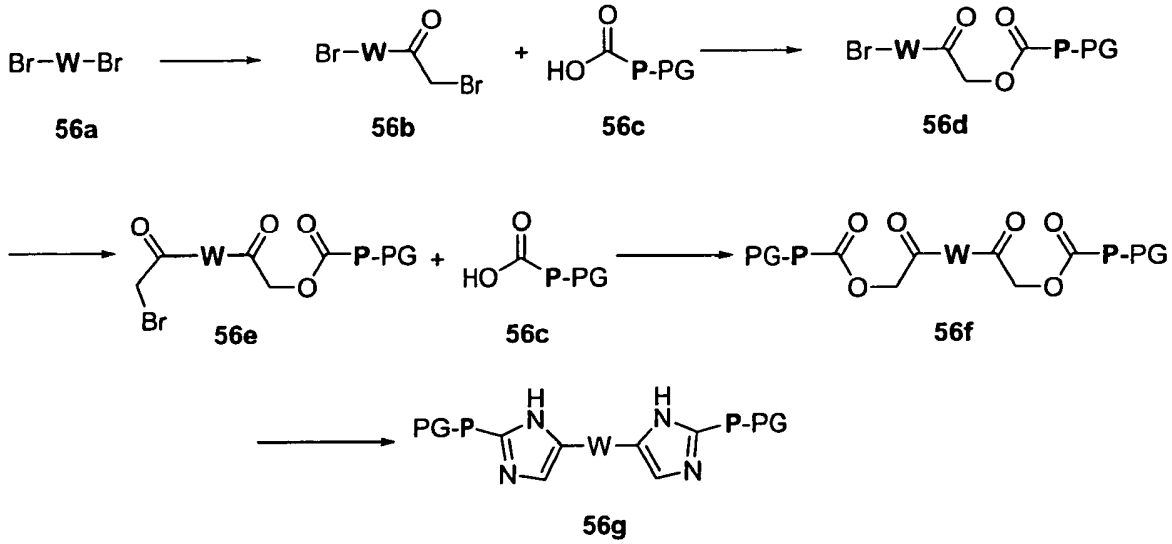
流程55顯示本發明之R-P-M-A-A-M-P-R中間物的通用合成法，其中，供例示之用，M示咪唑且R示泛性基團，其係描述爲保護基。例如，使用溴，將二酮55b轉化爲55e。化合物55b係市售的或是可由對應的二溴化物55a，透過

在鈀觸媒存在下與乙烯基錫試劑(諸如，三丁基(乙氧基乙醯基)錫烷)偶合，而製備得。於鹼性條件下(諸如，二異丙基乙基胺)，令55e與酸55f偶合，可得到二酯55g。藉由用乙酸銨處理55g，完成咪唑的形成，而得到含有咪唑的中間物R-P-M-A-A-M-P-R(55h)。

另外，亦可由55c合成得溴化物55e。使用過錳酸鉀作爲氧化劑，可將二甲基化合物55c轉化爲對應的二酸55d。

可藉由多步驟的同類化反應，完成55d至55e的轉化。例如，依序先後用草醯氯、三甲基矽烷基重氮甲烷、及氫溴酸處理55d，可得到化合物55e。

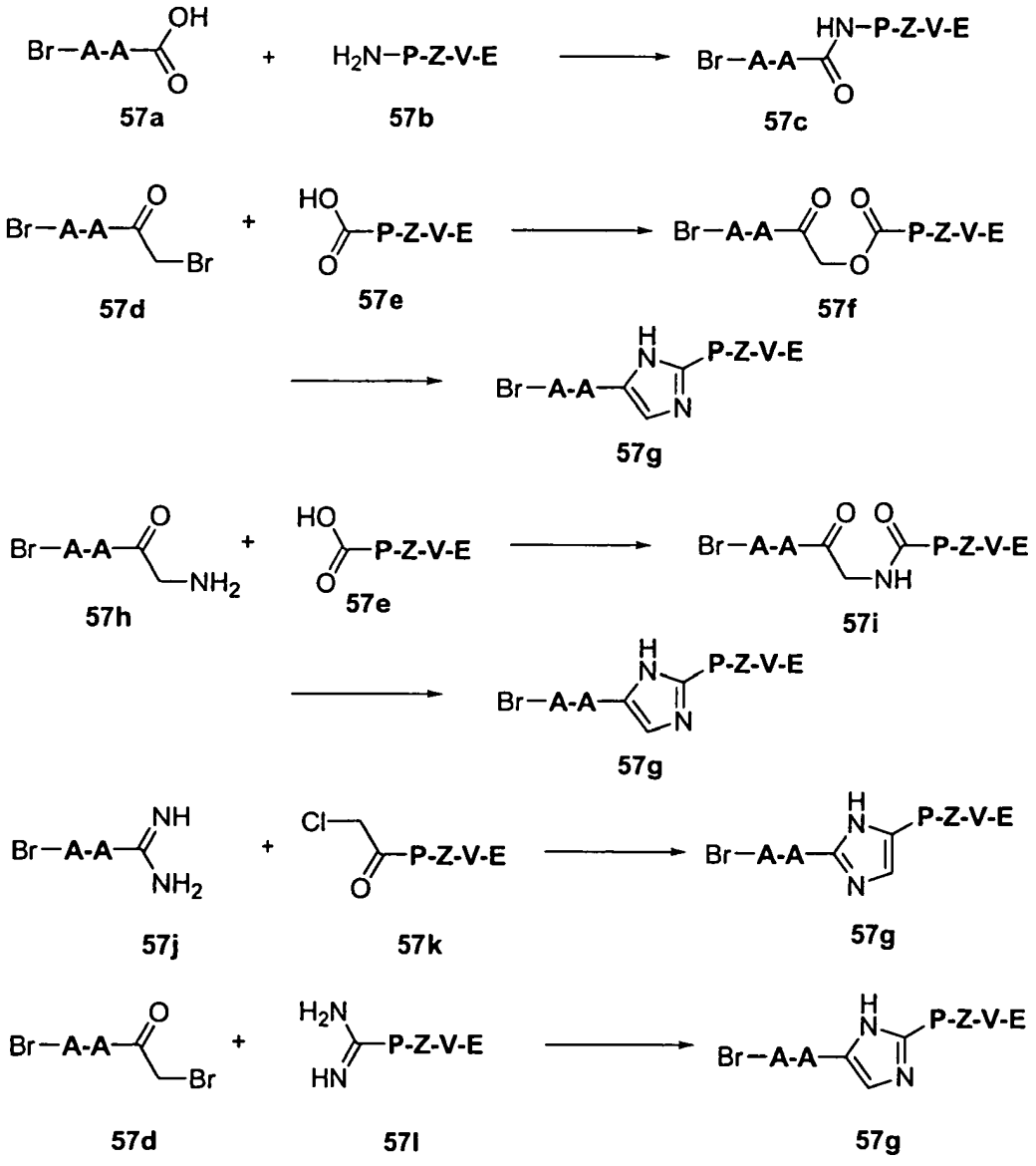
流程56：R-P-M-W-M-P-R的代表性合成法



流程56顯示本發明之R-P-M-W-M-P-R中間物的通用合成法，其中，供例示之用，M示咪唑且R示泛性基團，其係描述爲保護基。令化合物56a與乙烯基錫試劑(諸如，三丁基(乙氧基乙烯基)錫烷)在鈀觸媒存在下偶合，接著進行溴化並且使用NBS及水進行水解，而產生溴基酮56b。於

鹼性條件下之溴化物56b與羧酸之間的反應，產生酯56d。依循相同的反應順序，化合物56d可推進爲二酯56f。使用氨試劑(諸如，乙酸銨)，在高溫下，完成56f至56g的轉化。

流程57：R-A-A-M-P-R^1的代表性合成法

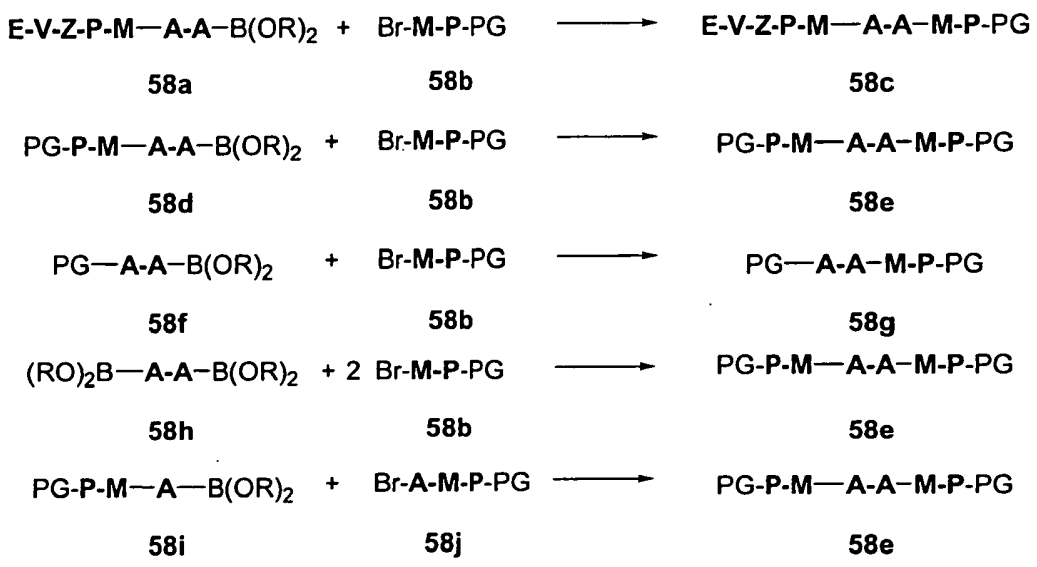


流程57顯示本發明之R-A-A-M-P-R^1中間物的通用合成法，其中，供例示之用，M示醯胺或咪唑，R示泛性基團，其係描述爲Br，且R^1示泛性基團，其係描述爲-Z-V-E。

使用肽偶合試劑(例如，HATU)，完成胺57b與酸57a的偶合反應，得到含有醯胺的57c。

於鹼性條件下(例如，Et_3N)，令酸57e與α-鹵基酮(諸如，α-溴基酮57d)偶合，而得到57f。另外，亦可在醯胺形成條件下(例如，EDC，Et_3N)，令57e與α-胺基酮57h偶合，而得到57i。57f或57i與胺或胺鹽(例如，乙酸銨)的反應，產生含有咪唑的中間物Br-A-M-P-Z-V-E (57g)。於適當條件下之57j及57k的偶合反應以及，可作爲替代地，57d與571的偶合，亦可用於製備中間物Br-A-M-P-Z-V-E (57g)。

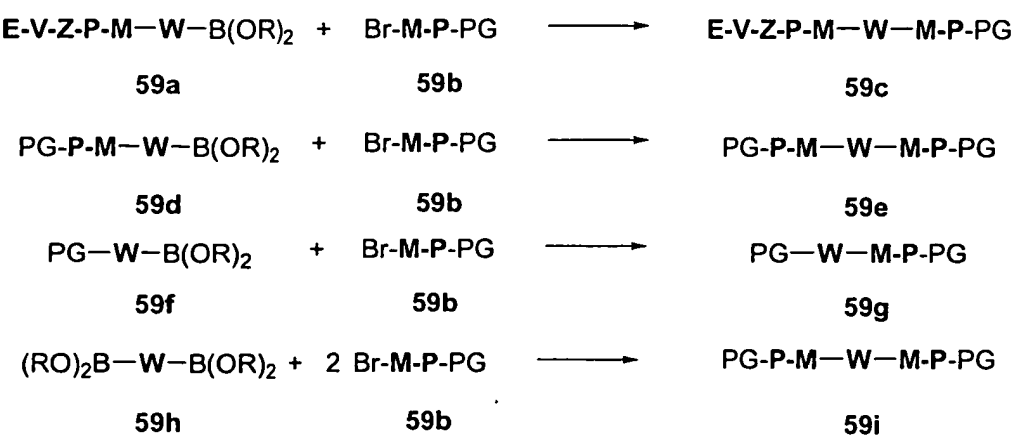
流程58：R-A-A-M-P-R^1的代表性合成法



流程58顯示本發明之R-A-A-M-P-R^1分子的通用合成法，其中，利用過渡金屬媒介的交叉偶合反應來構建A-A鍵或A-M鍵。供例示之用，使用鈴木反應來偶合二個對應的中間物，R示泛性基團，其係描述爲-M-P-Z-V-E、-M-P-

PG、或保護基，且R^1示泛性基團，其係描述爲保護基。使用鈀觸媒(諸如，$Pd(PPh_3)_4$)，令硼酸酯58a、58d、58f或58i與適當的偶合夥伴(例如，芳基溴58b或58j)偶合，得到58c、58e、或58g。依類似的方式，可進行多重A-M鍵的形成。例如，亦可採用鈴木反應，將$(RO)_2B$-A-A-$B(OR)_2$(58h)與二當量的Br-M-P-PG偶合。就各個過渡金屬媒介的交叉偶合反應而言，親核劑及親電子劑的角色可逆轉，以提供相同的偶合產物。能夠使A-A及／或A-M鍵形成但卻使用另類之偶合夥伴及試劑的鈀媒介交叉偶合反應包括，例如：根岸、熊田、薗頭以及史迪爾反應。

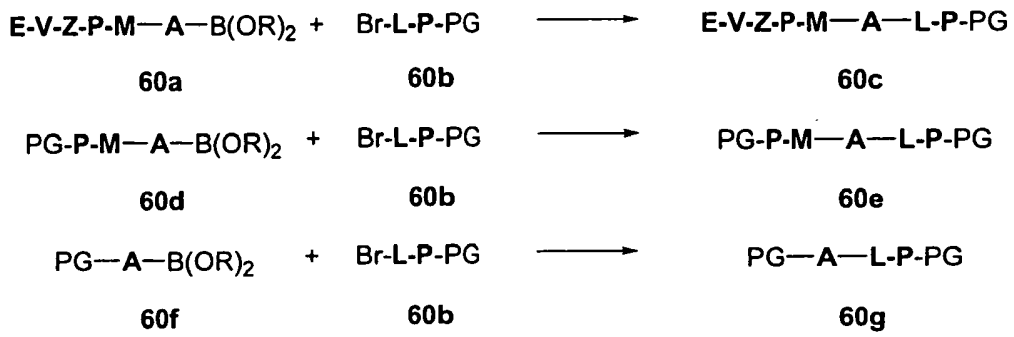
流程59：R-W-M-P-R^1的代表性合成法



流程59顯示本發明之R-W-M-P-R^1分子的通用合成法，其中，使用過渡金屬媒介的交叉偶合反應來構建W-M鍵。供例示之用，使用鈴木反應來偶合二個對應的中間物，R示泛性基團，其係描述爲-M-P-Z-V-E、-M-P-PG、或保護基，且R^1示泛性基團，其係描述爲保護基。使用鈀觸媒(諸如，$Pd(PPh_3)_4$)，令硼酸酯59a、59d、或59f與適當的偶

合夥伴(例如，芳基溴59b)偶合，而得到59c、59e、或59g。可依類似的方式來進行多W-M鍵的形成。例如，亦可使用鈴木反應來偶合$(RO)_2B-W-B(OR)_2$ (59h)與二當量的Br-M-P-PG。就各個過渡金屬媒介的交叉偶合反應而言，親核劑及親電子劑的角色可逆轉，以提供相同的偶合產物。能夠使W-M鍵形成但卻使用另類之偶合夥伴及試劑的鈀媒介交叉偶合反應包括，例如：根岸、熊田、薗頭以及史迪爾反應。

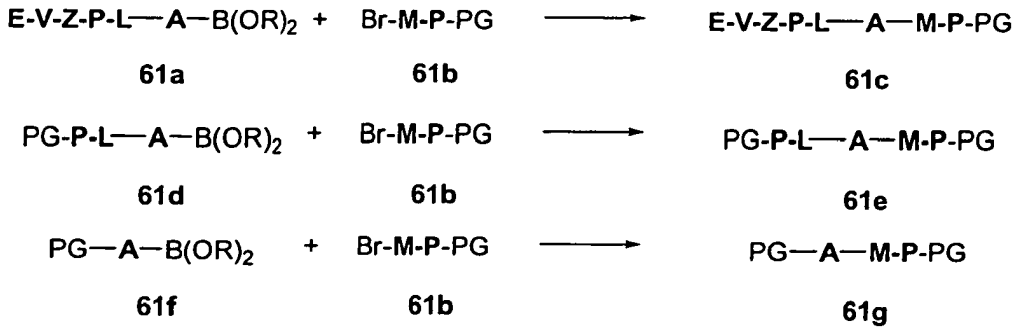
流程60：R-A-L-P-R^1的代表性合成法



流程60顯示本發明之R-A-L-P-R^1分子的通用合成法，其中，利用過渡金屬媒介的交叉偶合反應來構建A-L鍵。供例示之用，使用鈴木反應來偶合二個對應的中間物，R示泛性基團，其係描述爲-M-P-Z-V-E、-M-P-PG、或保護基，且R^1示泛性基團，其係描述爲保護基。使用鈀觸媒(諸如，$Pd(PPh_3)_4$)，令硼酸酯60a、60d、或60f與適當的偶合夥伴(例如，芳基溴60b)偶合，得到60c、60e、或60g。就各個過渡金屬媒介的交叉偶合反應而言，親核劑及親電子劑的角色可逆轉，以提供相同的偶合產物。能夠使A-L

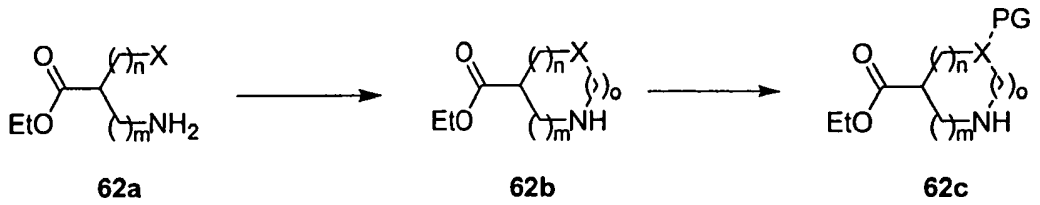
鍵形成但卻使用另類之偶合夥伴及試劑的鈀媒介交叉偶合反應包括，例如：根岸、熊田、薗頭以及史迪爾反應。

流程61：R-A-M-P-R[1]的代表性合成法



流程61顯示本發明之R-A-M-P-R[1]分子的通用合成法，其中，利用過渡金屬媒介的交叉偶合反應來構建A-M鍵。供例示之用，使用鈴木反應來偶合二個對應的中間物，R示泛性基團，其係描述爲-L-P-Z-V-E、-L-P-PG、或保護基，且R[1]示泛性基團，其係描述爲保護基。使用鈀觸媒(諸如，$Pd(PPh_3)_4$)，令硼酸酯61a、61d、或61f與適當的偶合夥伴(例如，芳基溴61b)偶合，得到61c、61e、或61g。就各個過渡金屬媒介的交叉偶合反應而言，親核劑及親電子劑的角色可逆轉，以提供相同的偶合產物。能夠使A-M鍵形成但卻使用另類之偶合夥伴及試劑的鈀媒介交叉偶合反應包括，例如：根岸、熊田、薗頭以及史迪爾反應。

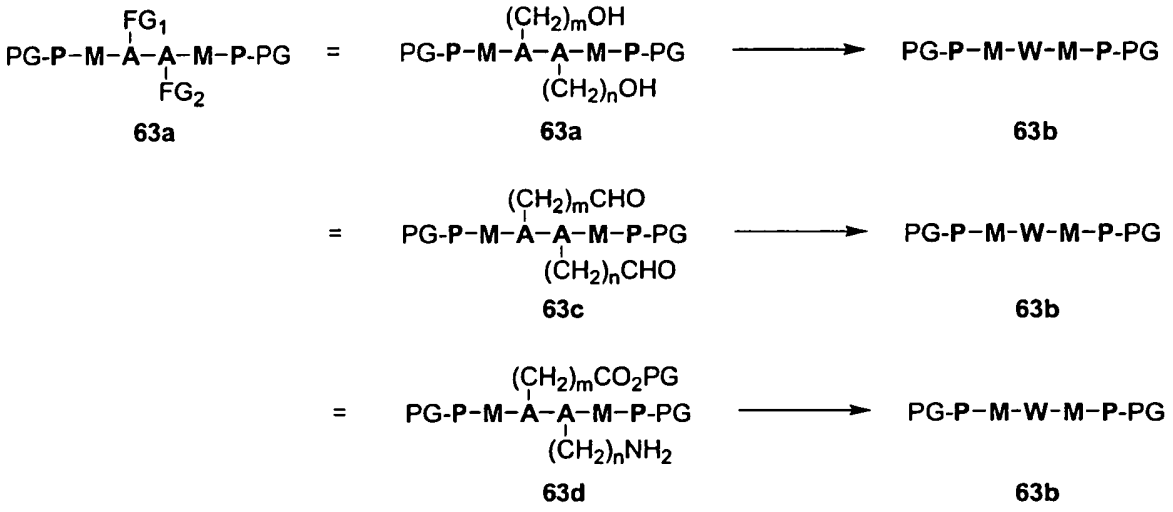
流程62：R-P-H的代表性合成法



62a　　62b　　62c

流程62顯示本發明之R-P-H分子的通用合成法，其中，供例示之用，R係示泛性基團，其係描述爲乙氧羰基且P示碳環或雜環(例如，X示碳或雜原子)且m、n、及o獨立示0-3。透過，例如，還原性胺化或光延反應，將該胺基酯62a轉化爲經取代或環化的胺基酯62b。視需要，可對化合物62b進行保護，以提供化合物62c。

流程63：R-P-M-W-M-P-R的代表性合成法



63a　　63a　　63b

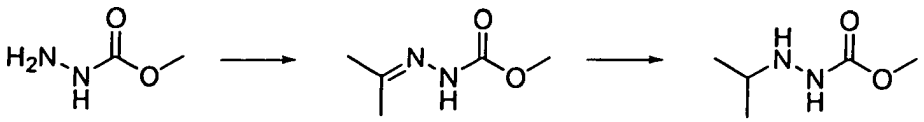
63c　　63b

63d　　63b

流程63顯示本發明之R-P-M-W-M-P-R中間物的通用合成法，其中，供例示之用，R係示泛性基團，其係描述爲保護基且A係經描述爲羥烷基、胺烷基、羰烷基、或烷氧羰基烷基之基團官能化。可透過數個官能基轉換反應(包括，但不侷限於：光延反應、還原性胺化反應、以及內醯

胺化反應)，進行63a、63c、及63d的環化。

流程64：H-V-E的代表性合成法



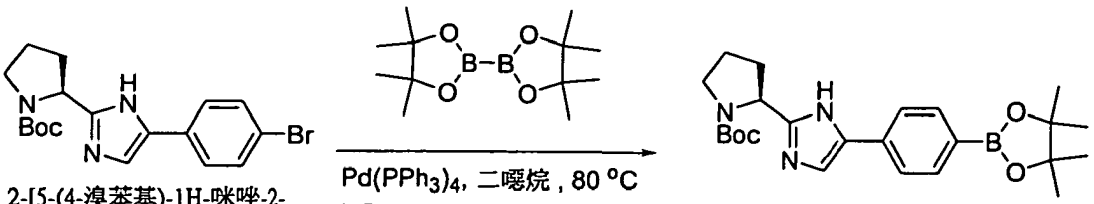
64a　　64b　　64c

流程64顯示本發明之H-V-E中間物的通用合成法，其中，供例示之用，E示甲氧羰基胺基且V示異丙基胺基。於酸性條件下(例如，乙酸)，令肼羧酸酯64a與酮或醛(諸如，丙酮)反應，而得到亞胺64b。64b於還原條件下(諸如，PtO_2及氫氣)進行反應，得到經取代的肼羧酸酯64c。

藉由下列非限制的實施例，對本發明加以例示說明。

實施例

實施例AA



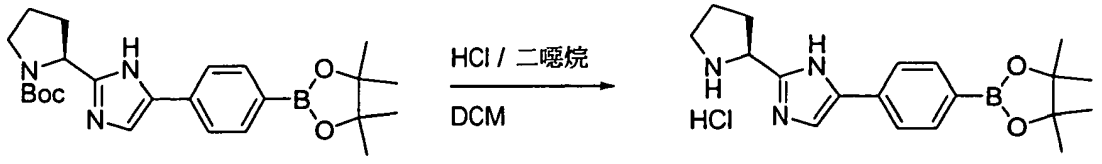
2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

(S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將1,4-二噁烷(300 mL)添加至(S)-2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(21.1 g，53.7 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(27.3 g，107.5 mmol)、肆(三苯基膦)鈀

(0)(3.10 g，2.68 mmol)、以及乙酸鉀(15.02 g，153.0 mmol)的混合物中，並且在80℃下，予以加熱16小時。將該混合物冷卻並且過濾出產生的固體。於減壓下，自濾液移除大多數的1,4-二噁烷，並且將產生的殘留物納入乙酸乙酯(300 mL)。用飽和的碳酸氫鈉(2 x 150 ml)、鹽水(100 mL)清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。在過濾後，於減壓下，自濾液移除溶劑。對產生的油狀物進行矽膠層析，使用330 g ISCO管柱以及20-100%乙酸乙酯及己烷之洗提劑。將含有產物的級分合併並且於減壓下將溶劑移除，而得到(S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(18 g，76%)以及淺黃色固體。

實施例AB



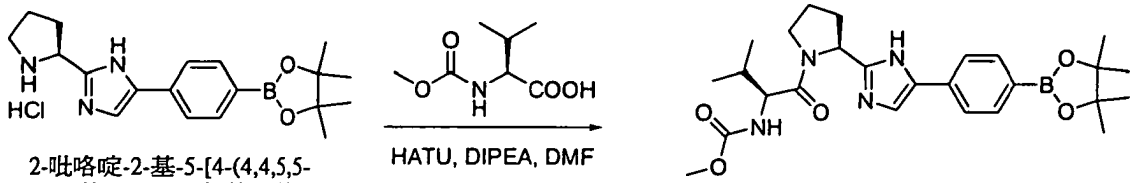
2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-吡咯啶-2-基-5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑

(S)-2-吡咯啶-2-基-5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑氫氯化物：將氯化氫於1,4-二噁烷所形成的溶液(4N，75 mL)，添加至2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(7.0 g，15.9 mmol)於二氯甲烷(50 mL)所形成的溶液中。觀察到氣體放洩。

30分鐘後，有一固體形成。1.5小時後，利用過濾法，將產生的固體單離出，以乙醚清洗。於減壓下，移除任何剩餘的溶劑，而得到呈灰白色固體的(S)-2-吡咯啶-2-基-5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑氫氯化物(5.6 g，95%)。

實施例AC



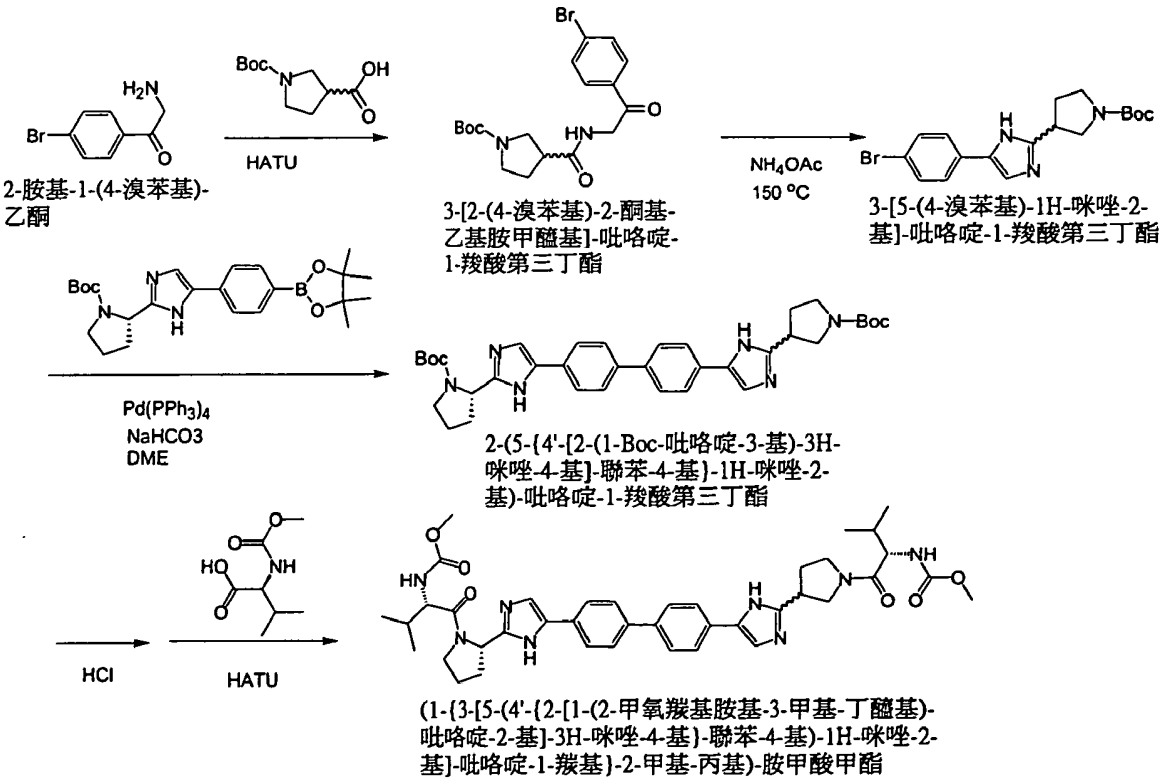
2-吡咯啶-2-基-5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑

[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯

(S,S)-[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯：將二異丙基乙基胺(7.63 mL，43.8 mmol)添加至(S)-2-吡咯啶-2-基-5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑氫氯化物(7.33 g，19.5 mmol)、六氟磷酸*O*-(7-氮雜苯並三唑-2-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓鹽(7.6 g，19.9 mmol)及(S)-2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(3.59 g，20.5 mmol)於二甲基甲醯胺(75 mL)所形成的懸浮液中。所有固體皆溶解。30分鐘後，用乙酸乙酯(300 mL)稀釋該反應混合物，並且用1/2飽和的氯化鈉(1 x 300 mL)、半飽和碳酸氫鈉(2 x 150 mL)及鹽水(1 x 100 ml)進行清洗。用硫酸鈉將有機相乾燥，進行過濾並且於減壓下，將溶劑移除。對產生的淺棕色泡沫

狀物進行矽膠層析，使用20-100%乙酸乙酯與己烷之洗提劑，而得到呈白色泡沫狀物之(S,S)-[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(6.6 g，68%)：1H (DMSO-d6)：δ=11.81 (br s, 1H)，7.72 (m, 2H)，7.61 (m, 2H)，7.51 (br s, 1H)，7.27 (d, J=8.4 Hz, 1H)，5.05 (m, 1H)，4.04 (m, 2 H)，3.78 (m, 2H)，3.52 (s, 3H)，2.11 (m, 2H)，1.93 (m, 2H)，1.28 (s, 12H)，0.85 (dd, J_1=6.6 Hz, J_2=11.4 Hz, 6H)。

實施例AD



3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將*N,N*-二異丙基乙基胺(5.3 mL，30.6 mmol)逐滴地添加至吡咯啶-1,3-二羧酸1-第三丁酯(2.2 g，10.1

mmol)、HATU(4.0 g，10.5 mmol)、2-胺基-1-(4-溴苯基)乙酮的HCl鹽(2.4 g，9.6 mmol)、以及DMF(40 ml)所形成的混合物中，並且在周圍的條件下，予以攪拌1小時。於真空中，移除大部分的揮發性成分，並且將所產生的殘留物溶於乙酸乙酯(150 mL)中，用水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾及真空中濃縮。利用快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到呈白色似泡沫之固體的所要產物(3.5 g，90%)。m/z 432.9，434.9 $(M+Na)^+$。

3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於密封試管中，在140℃下，將3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.5 g，3.6 mmol)及乙酸銨(1.4 g，18.2 mmol)於二甲苯(15 ml)所形成的混合物加熱2小時。於真空中，將揮發成分移除，並且將殘留物溶於乙酸乙酯(150 mL)中，用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。利用快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到呈白色固體的所要產物(795 mg，56%)。m/z 391.8，393.8 $(M+H)^+$。

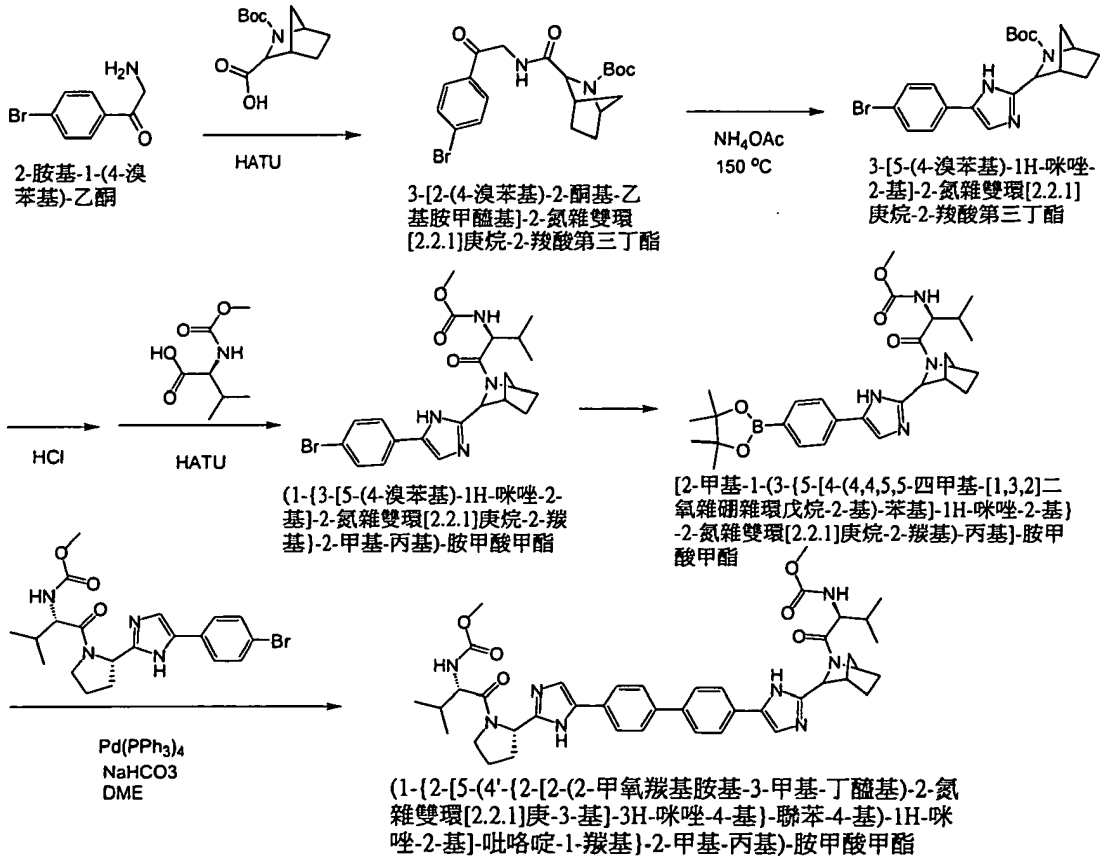
2-(5-{4'-[2-(1-Boc-吡咯啶-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將$Pd(Ph_3)_4$(54 mg，0.046 mmol)添加至3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(378 mg，0.97 mmol)、2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(408 mg，

0.93 mmol)、碳酸氫鈉(273 mg，3.26 mmol)於二甲氧基乙烷(8 mL)及水(2 mL)所形成的混合物中。用氮沖洗該反應混合物，於80℃下予以加熱6小時，然後，於真空中，將揮發性成分移除。將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並於真空中濃縮。利用快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到呈白色固體之所要產物(370 mg，64%)。m/z 625.1 $(M+H)^+$。

(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)胺甲酸甲酯：將在甲醇(5 mL)中的2-(5-{4'-[2-(1-Boc-吡咯啶-3-基)-3-H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg，0.232 mmol)，添加至HCl於二噁烷所形成之4.0M溶液(1mL，過量)中。於50℃下，將該混合物攪拌3小時，並且於減壓下予以濃縮。用乙醚處理該殘留物，以去除過量的HCl。將所得到之白色固體溶於DMF(5 mL)中。將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(123 mg，0.71 mmol)、HATU(285 mg，0.75 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.14 mL，0.77 mmol)，添加至該溶液中。於周溫下，將該混合物攪拌2小時，然後，於真空中移除揮發性成分。將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)中，用1N氫氧化鈉溶液、水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。利用快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到呈白色固體

之所要產物(100 mg，42%)。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.00-7.80 (m, 10H)，5.26 (t, 1H)，4.40-3.42 (m, 15H)，2.65-2.00 (m, 8H)，1.50-0.93 (m, 12H)；m/z 739.3 $(M+H)^+$。

實施例AE



3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：按照用於製備化合物3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯的程序，但是使用2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯，取代吡咯啶-1,3-二羧酸1-第三丁酯。

3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：按照用於製備化合物3-[5-(4-溴苯基

)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯的程序，但是，使用3-[2-(4-溴苯基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，取代3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯。

(1-{3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基丙基)-胺甲酸甲酯：將HCl於二噁烷所形成的4.0M溶液(4.0 mL，過量)，添加至3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(1.0 g，2.4 mmol)於甲醇(20 mL)所形成的溶液中。於50℃下，將該混合物攪拌3小時，並且於減壓下濃縮。用乙醚處理殘留物，以去除過量的HCl。將所得到的白色固體溶於DMF(20 mL)中。於該溶液中，添加2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.46 g，2.6 mmol)、HATU(1.0 g，2.6 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙基胺(2.5 mL，14.4 mmol)。於周溫下，將該混合物攪拌2小時，然後，於真空中移除揮發性成分。將殘留物溶於乙酸乙酯(200 mL)，用1N氫氧化鈉溶液、水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。m/z 475.1, 477.1 $(M+H)^+$。利用快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到呈白色固體之所要的產物(1.0 g，89%)。m/z 475.1，477.1 $(M+H)^+$。

[2-甲基-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯：將$Pd(PPh_3)_4$(73 mg，0.06 mmol)添加於一密封試管，其含有(1-{3-[5-(4-溴苯基

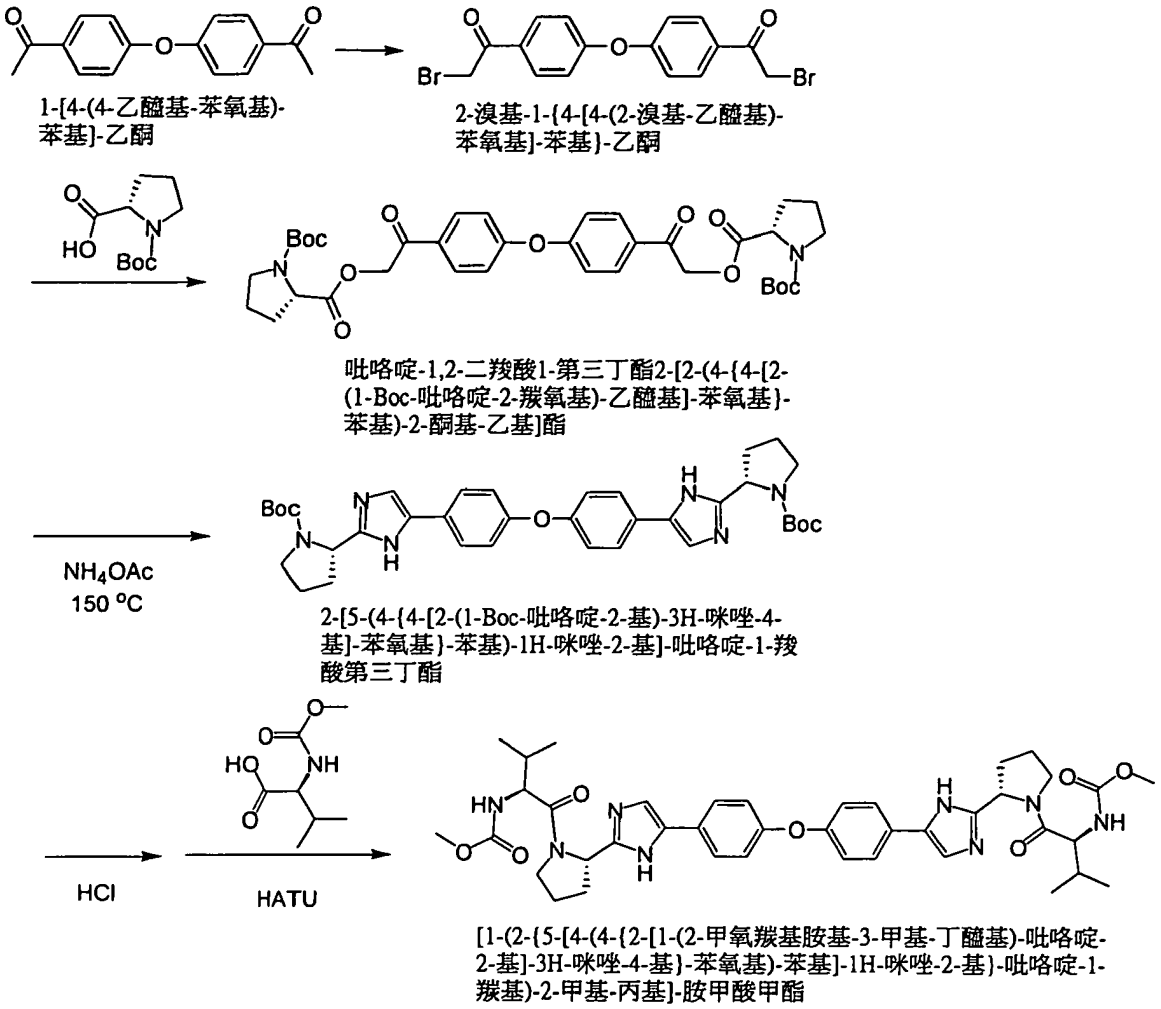
)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(600 mg，1.27 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(675 mg，2.66 mmol)、乙酸鉀(324 mg，3.3 mmol)及1,4-二噁烷(15 mL)的混合物。用氮沖洗該反應混合物，於80℃下，予以加熱16小時，然後，於真空中移除揮發性成分。將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。利用快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到呈白色固體的所要產物(440 mg, 66%)。m/z 523.2 $(M+H)^+$。

(1-{2-[5-(4'-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：按照用於製備化合物2-(5-{4'-[2-(1-Boc-吡咯啶-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯的程序，但是，使用[2-甲基-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5,-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯以及(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯，取代2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯以及3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90-7.70 (m, 10H)，7.20-7.10 (m, 1H)，5.24 (t, 1H)，4.63 (s, 1H)

，4.40-3.80 (m, 4H)，3.68 (s, 3H)，3.66 (s, 3H)，2.60-1.60 (m, 13H)，1.05-0.90 (m, 12H)；m/z 765.2 (M+H)。

(1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：按照用於製備化合物2-(5-{4'-[2-(1-Boc-吡咯啶-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯的程序，但是，使用[2-甲基-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯以及(1-{3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯，取代2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯以及3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90-7.20 (m, 10H)，4.83-4.25 (m, 5H)，3.90-3.40 (m, 6H)，2.90-2.70 (m, 2H)，2.40-2.10 (m, 3H)，2.10-1.40 (m, 11H)，1.10-0.90 (m, 12H)；m/z 791.3 $(M+H)^+$。

實施例AF



2-溴基-1-{4-[4-(2-溴基-乙醯基)-苯氧基]-苯基}-乙酮：將二氯甲烷(25 mL)中的溴(2.02 mL，39.3 mmol)緩慢地添加至4-乙醯基苯基醚(5.0 g，19.7 mmol)於二氯甲烷(65 mL)所形成之在30℃下、已攪拌過的溶液中。在周溫下，將該混合物攪拌16小時，然後，於真空中，將揮發性成分移除。令殘留物自乙醇(40 mL)再結晶析出，得到黃色似晶體的產物(2.3 g，29%)。

吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-[2-(4-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基]-苯氧基}-苯基)-2-酮基-乙基]酯：將DIPEA(1.76 mL，10.1 mmol)添加至2-溴基-1-{4-[4-(2-溴基-乙醯基)-苯氧基]-苯基}-乙酮(2.0 g，4.9 mmol)與

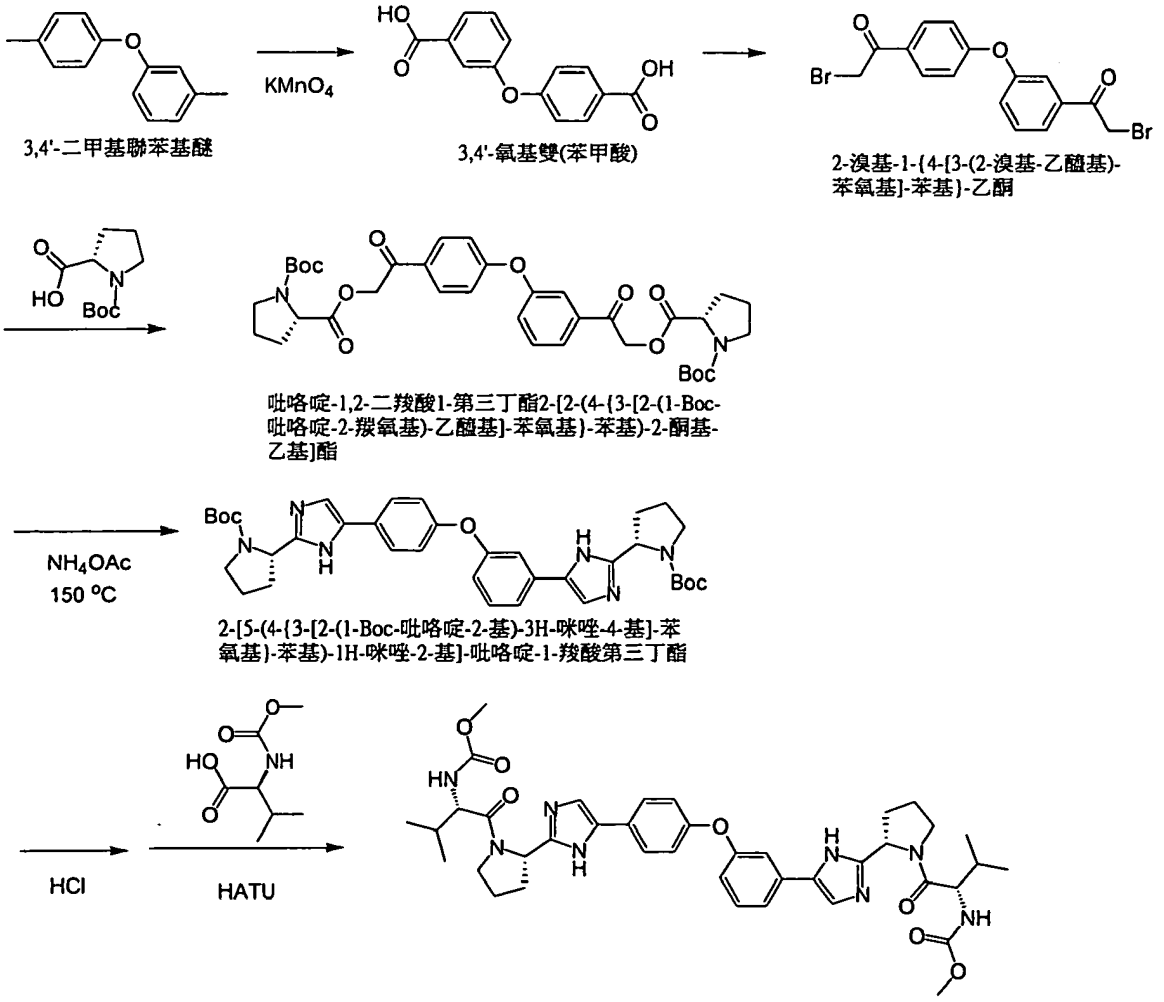
吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(2.2 g，10.2 mmol)於乙腈(20 mL)所形成之已攪拌過的混合物中。於周溫下，將該漿狀物攪拌3小時。用乙酸乙酯(150 mL)稀釋該混合物，用水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。利用快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到呈白色固體之所要的產物(2.2 g，65%)。m/z 703.1 $(M+Na)^+$。

2-[5-(4-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯氧基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於微波器內、140℃下，將吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-[2-(4-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基]-苯氧基}-苯基)-2-酮基-乙基]酯(250 mg，0.37 mmol)及乙酸銨(570 mg，7.3 mmol)於二甲苯(8 mL)所形成的混合物加熱80分鐘。於真空中，將揮發性成分移除，並且將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。利用快速層析法，將所得到的殘留物純化而得到呈白色固體的產物(62 mg，26%)。m/z 641.1 $(M+H)^+$。

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯氧基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：按照用於製備化合物(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的程序，

但是用2-[5-(4-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯氧基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，取代2-(5-{4'-[2-(1-Boc-吡咯啶-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.80-7.60 (m, 4H)，7.30-7.20 (m, 2H)，7.10-0.95 (m, 4H)，5.16 (t, 1H)，4.30-3.50 (m, 12H)，2.40-1.90 (m, 10H)，1.10-0.90 (m, 12H)；m/z 755.2 $(M+H)^+$。

實施例AG



3,4'-二甲基聯苯基醚

3,4'-氧基雙(苯甲酸)

2-溴基-1-{4-[3-(2-溴基-乙醯基)-苯氧基]-苯基}-乙酮

吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-[2-(4-{3-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基]-苯氧基}-苯基)-2-酮基-乙基]酯

2-[5-(4-{3-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯氧基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

[1-(2-{5-[4-(3-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

3,4'-氧基雙(苯甲酸)：將3,4'-二甲基聯苯基醚(1.7 g，8.6 mmol)及過錳酸鉀(6.0 g，38 mmol)於水(200 mL)所形成的混合物回流6小時。將該熱溶液過濾、冷卻、並且用氯仿予以萃取。用2N HCl酸化水層。過濾出沉澱物並且用水予以清洗，而得到一白色固體(0.55 g，25%)。m/z 257.1 $(M-H)^-$。

2-溴基-1-{4-[3-(2-溴基-乙醯基)-苯氧基]-苯基}-乙酮：於周溫下，將3,4'-氧基雙(苯甲酸)(0.55 g，2.1 mmol)及草醯氯(10.6 mL，21.3 mmol)於含有DMF(4滴)之二氯甲烷(40 mL)所形成的混合物攪拌4小時，然後，予以濃縮並且令其與甲苯共蒸發(3 x)並且於高真空中進行乾燥。將產生的殘留物懸浮於0℃的二氯甲烷(15 mL)，並且於15分鐘期間，用2.0M三甲基矽烷基重氮甲烷(於乙醚中，3.2 mL，6.4 mmol)予以處理，而得到一棕色混合物。將該反應混合物溫熱至周溫一整夜，然後予以濃縮。將產生的棕色固體懸浮於乙酸乙酯(15 mL)並且予以冷卻至0℃。添加HBr(於乙酸中，1.2 mL，33重量%，6.4 mmol)，歷時5分鐘，並且將該反應混合物溫熱至周溫，歷時1小時。添加固體的碳酸氫鈉(0.3 g)並且予以攪拌30分鐘。添加水，而得到帶有棕色沉澱物的雙相混合物。藉由過濾法，移出固體並且用二氯甲烷萃取濾液，令其經硫酸鎂乾燥並且進行濃縮。利用快速管柱層析法，將殘留物純化，而得到棕色固體(0.47 g)。

吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-[2-(4-{3-[2-(1-Boc-

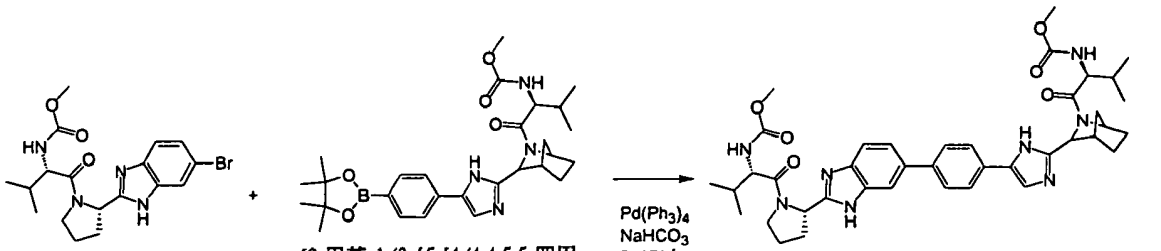
吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基]-苯氧基}-苯基)-2-酮基-乙基]酯：按照用於製備化合物(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的程序，但是用2-溴基-1-{4-[3-(2-溴基-乙醯基)-苯氧基]-苯基}-乙酮取代2-溴基-1-{4-[4-(2-溴基-乙醯基)-苯氧基]-苯基}-乙酮。m/z 703.1 $(M+Na)^+$。

2-[5-(4-{3-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯氧基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：按照用於製備化合物2-[5-(4-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯氧基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯的程序，但是用吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-[2-(4-{3-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基]-苯氧基}-苯基)-2-酮基-乙基]酯，取代吡咯啶-1,2-二羧酸第三丁酯2-[2-(4-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基]-苯氧基}-苯基)-2-酮基-乙基]酯。m/z 641.0 $(M+H)^+$。

[1-(2-{5-[4-(3-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯氧基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：按照用於製備化合物(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的程序，但是用2-[5-(4-{3-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯氧基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，

取代2-(5-{4'-[2-(1-Boc-吡咯啶-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.80-7.10 (m, 10H), 5.30-5.15 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 6H), 2.65-2.45 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.05-0.85 (m, 12H)；m/z 755.3 $(M+H)^+$。

實施例AH



{1-[2-(6-溴基-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

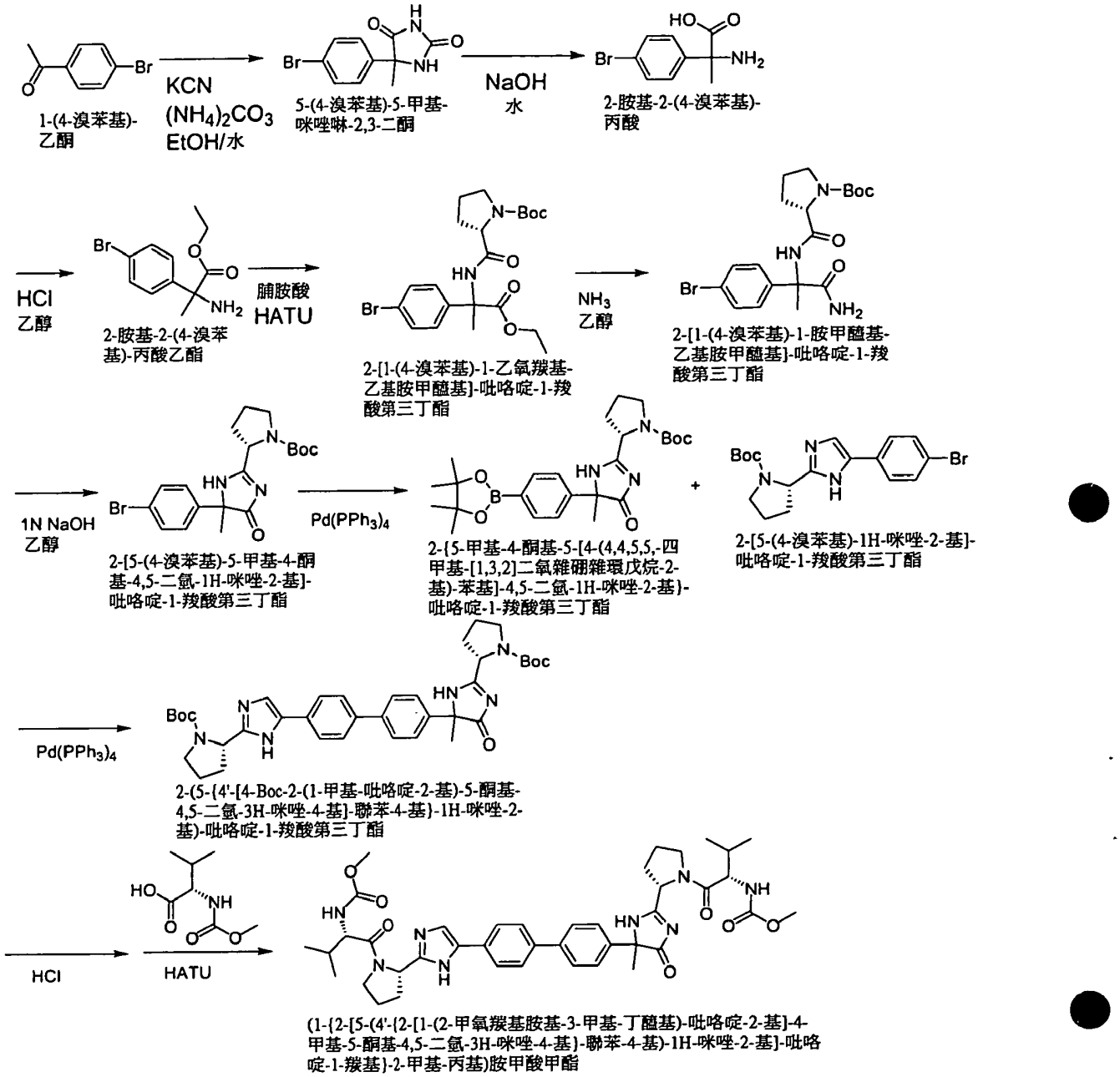
[2-甲基-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯

(1-{2-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：按照用於製備化合物2-(5-{4'-[2-(1-Boc-吡咯啶-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯的程序，但是用[2-甲基-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯以及{1-[2-(6-溴基-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯，取代2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三

丁酯以及3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.10-7.80 (m, 7H), 5.42-5.30 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 4.20-3.90 (m, 2H, 3.80-3.60 (m, 6H), 3.00-2.80 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.50-1.60 (m, 12H), 1.10-0.80 (m, 12H)；m/z 739.3 $(M+H)^+$。

實施例AI



5-(4-溴苯基)-5-甲基-咪唑啉-2,3-二酮：在55℃下，將4-溴基苯乙酮(8.0 g，40.2 mmol)、碳酸銨(40 g，402 mmol)以及氰化鉀(3.4 g，52.3 mmol)於乙醇(90 mL)及水(90 mL)之混合物溶劑中所形成的混合物攪拌5小時，然後，在周溫下攪拌12小時。小心地用6N HCl，將該溶液調至pH=6，接著在室溫下攪拌2小時。過濾出沉澱物，用水清洗。於真空中，將收集的白色固體乾燥，而得到產物(9.2

g, 85%)。m/z 267.1，269.1 $(M-H)^-$。

2-胺基-2-(4-溴苯基)-丙酸：於密封的試管內、145℃下，將5-(4-溴苯基)-5-甲基-咪唑啉-2,4-二酮(4.0 g，14.9 mmol)及3N氫氧化鈉(50 mL)的混合物加熱二天，然後，用水(100 mL)予以析釋。用6N HCl，小心地將該溶液調至pH=4，接著，在室溫下，予以攪拌2小時。過濾出沉澱物，用水予以清洗。於真空下，將收集的白色固體乾燥，而得到產物(2.5 g, 65%)。m/z 243.7，245.7 $(M+H)^+$。

2-胺基-2-(4-溴苯基)-丙酸乙酯：將HCl氣體通入2-胺基-2-(4-溴苯基)-丙酸(1.0 g，4.1 mmol)於乙醇(20 mL)所形成的溶液中5分鐘。於周溫下，將該混合物攪拌24小時，然後，予以回流18小時。於真空中，將揮發性成分移除，並且將殘留物溶於乙酸乙酯(150 mL)，用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。利用快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物(800 mg, 72%)。m/z 271.7, 273.7 $(M+H)^+$。

2-[1-(4-溴苯基)-1-乙氧羰基-乙基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將*N,N*-二異丙基乙基胺(4.1 mL，23.6 mmol)逐滴地添加至吡咯啶-1,3-二羧酸1-第三丁酯(0.7 g，3.2 mmol)、HATU(1.2 g，3.2 mmol)、以及2-胺基-2-(4-溴苯基)-丙酸乙酯(0.8 g，2.9 mmol)於DMF(20 mL)所形成的混合物中，並且在周圍的條件下，予以攪拌3小時。於真空中，將大部分的揮發性成分移除，並且將產生的殘留物

溶於乙酸乙酯(150 mL)，用水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。利用快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到呈無色油狀物之所要產物(0.8 g, 58%)。m/z 490.9, 492.9 $(M+Na)^+$。

2-[1-(4-溴苯基)-1-胺甲醯基-乙基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：在-78℃下，將NH_3氣體通入2-[1-(4-溴苯基)-1-乙氧羰基-乙基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(280 mg，0.6 mmol)於乙醇(8 mL)所形成之已攪拌過的溶液中，歷時5分鐘。於密封試管內、周溫下，將該溶液攪拌3天。於真空中，將大部分的揮發性成分移除，並且將產生的殘留物溶於乙酸乙酯(150 ml)，用水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。利用快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到呈無色油狀物的所要產物(169 mg，64%)。m/z 439.8, 441.8 $(M+H)^+$。

2-[5-(4-溴苯基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將1N氫氧化鈉(5 mL)添加至2-[1-(4-溴苯基)-1-胺甲醯基-乙基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(160 mg，0.36 mmol)於乙醇(10 mL)所形成之已攪拌過的溶液中，並且於周圍的條件下，予以攪拌3小時。於真空中，將大部分的揮發性成分移除，並且將產生的殘留物溶於乙酸乙酯(100 ml)，用水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。利用快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到呈白色固體的

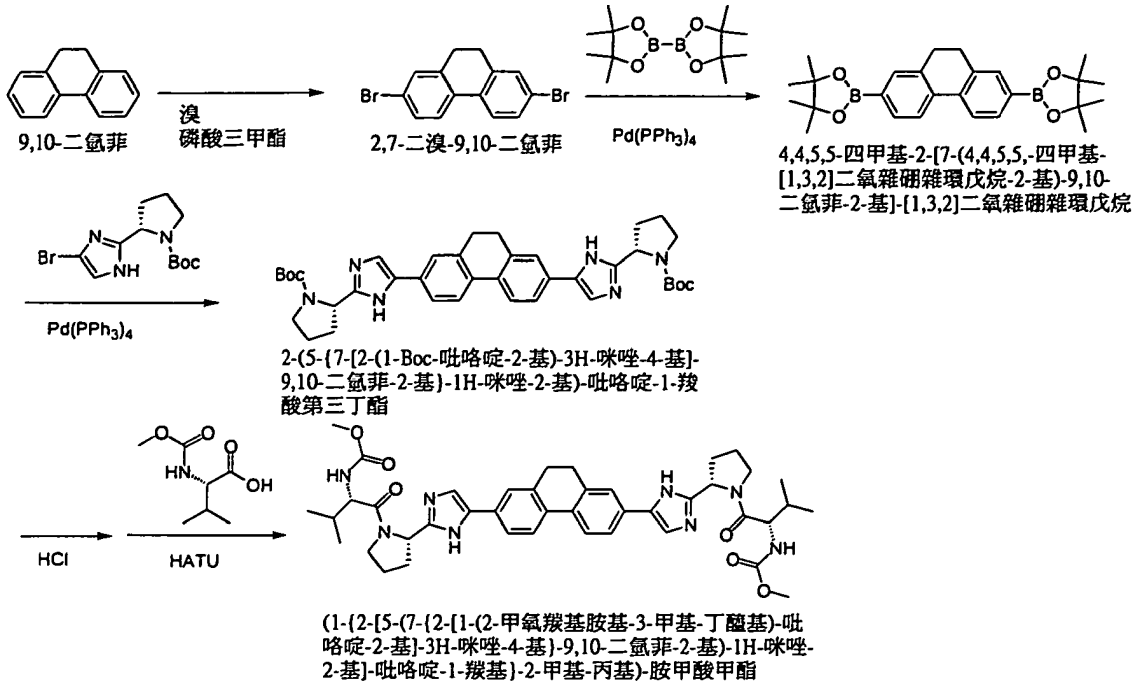
所要產物(120 mg, 79%)。m/z 421.8, 423.8 $(M+H)^+$。

2-{5-甲基-4-酮基-5-[4-(4,4,5,5,-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-4,5-二氫-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將$Pd(PPh_3)_4$(31 mg，0.03 mmol)添加至一密封試管中，其含有2-[5-(4-溴苯基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(113 mg，0.27mmol)、聯硼酸頻那醇酯(144 mg，0.57 mmol)、乙酸鉀(66 mg，0.68 mmol)及二噁烷(3 mL)的混合物。用氮沖洗該反應混合物，於80℃下，予以加熱16小時，然後，於真空中移除揮發性成分。將殘留物溶於乙酸乙酯(100 ml)，用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。利用快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到呈無色油狀物的所要產物(100 mg, 79%)。m/z 470.0 $(M+H)^+$。

2-(5-{4'-[4-Boc-2-(1-甲基-吡咯啶-2-基)-5-酮基-4,5-二氫-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：按照用於製備化合物2-(5-{4'-[2-(1-Boc-吡咯啶-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯的程序，但是用2-{5-甲基-4-酮基-5-[4-(4,4,5,5,-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，取代2-{5-[4-(4,4,5,5,-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯。m/z 655.1 $(M+H)^+$。

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-4-甲基-5-酮基-4,5-二氫-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)胺甲酸甲酯：按照用於製備化合物(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的程序，但是用2-(5-{4'-[4-Boc-2-(1-甲基-吡咯啶-2-基)-5-酮基-4,5-二氫-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，取代2-(5-{4'-[2-(1-Boc-吡咯啶-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90-7.50 (m, 9H), 5.25 (t, 1H), 4.23 (d, 2H), 4.18-3.75 (m, 4H), 3.75-3.30 (m, 6H), 2.65-2.40 (m, 2H), 2.40-1.70 (m, 12H), 1.10-0.80 (m, 12H); m/z 769.2 $(M+H)^+$。

實施例AJ



2,7-二溴-9,10-二氫菲：將溴(6.13 mL，119.3 mmol)於磷酸三甲酯(40 mL)所形成的溶液緩慢地添加至9,10-二氫菲(10 g，55.5 mmol)於磷酸三甲酯(60 mL)所形成之已攪拌過的溶液中。添加完成後，於周溫下，將該混合物攪拌18小時，於真空中，將揮發性成分移除。令殘留物自氯仿再結晶析出，而得到一白色晶體(9.45 g，51%)。

4,4,5,5-四甲基-2-[7-(4,4,5,5,-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-9,10-二氫菲-2-基]-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷：將$Pd(PPh_3)_4$(24 mg，0.03 mmol)添加至一密封試管內，其中含有2,7-二溴基-9,10-二氫菲(1.0 g，3.0 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(3.8 g，14.9 mmol)、乙酸鉀(1.5 g，14.9 mmol)及1,4-二噁烷(30 mL)的混合物。用氮沖洗該反應混合物，於80℃下，予以加熱16小時，然後，於真空中移除揮發性成分。將殘留物溶於乙酸乙酯(300 mL)，用水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮

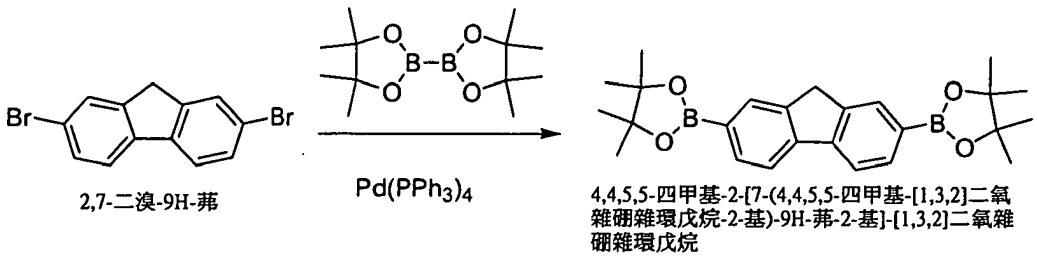
。利用快速層析法，將所得到的殘留物純化，得到呈白色固體之所要產物(1.2 g，93%)。m/z 432.8 $(M+H)^+$。

2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將$Pd(PPh_3)_4$(31 mg，0.03 mmol)添加至4,4,5,5-四甲基-2-[7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-9,10-二氫菲-2-基]-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷(115 mg，0.27 mmol)、2-(4-溴基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(173 mg，0.55 mmol)、碳酸氫鈉(159 mg，1.9 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(5 mL)及水(1 mL)所形成的混合物中。用氮沖洗該反應混合物，於80℃下，予以加熱6小時，然後，於真空中，將揮發性成分移除。將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。利用快速層析法，將所得到的殘留物純化，得到呈白色固體的所要產物(42 mg, 24%)。m/z 651.0 $(M+H)^+$。

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：按照用於製備化合物(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的程序，但是用2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

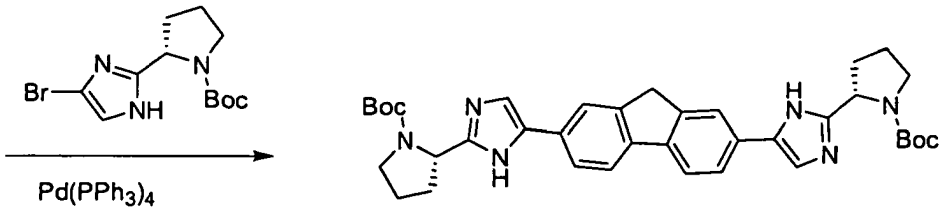
，取代2-(5-{4'-[2-(1-Boc-吡咯啶-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.80-7.65 (m, 4H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.24 (d, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 6H), 3.00 (s, H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.05-0.80 (m, 12H)；m/z 765.3 $(M+H)^+$。

實施例AK

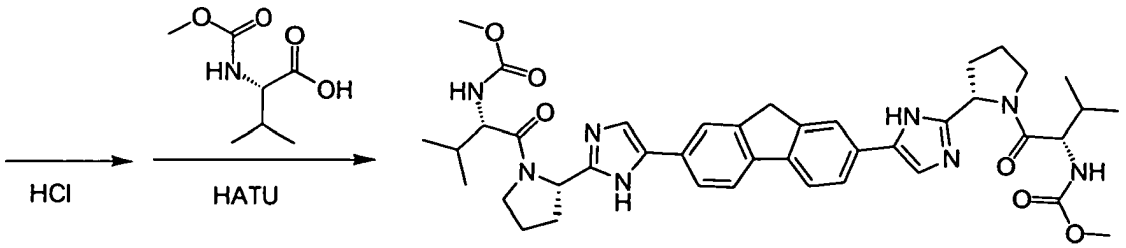


2,7-二溴-9H-芴

4,4,5,5-四甲基-2-[7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-9H-芴-2-基]-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷



2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-9H-芴-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-9H-芴-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

4,4,5,5-四甲基-2-[7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-9H-芴-2-基]-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷：按照用於製備化合物4,4,5,5-四甲基-2-[7-(4,4,5,5-四甲基-

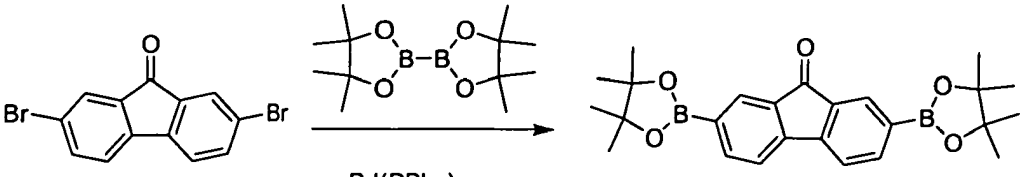
[1,3,2]二氧雜硼雜-2-基)-9,10-二氫菲-2-基]-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷的程序，但是用2,7-二溴基茀取代2,7-二溴基-9,10-二氫菲。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 2H), 7.84 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 1.38 (s, 24H)。

2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-9H-茀-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：按照製備化合物2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯的程序，但是用4,4,5,5-四甲基-2-[7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-9H-茀-2-基]-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷，取代4,4,5,5-四甲基-2-[7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-9,10-二氫菲-2-基]-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷。m/z 637.1 $(M+H)^+$。

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：按照製備化合物(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的程序，但是用2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-9H-茀-2-基}-1-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，取代2-(5-{4'-[2-(1-Boc-吡咯啶-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.77

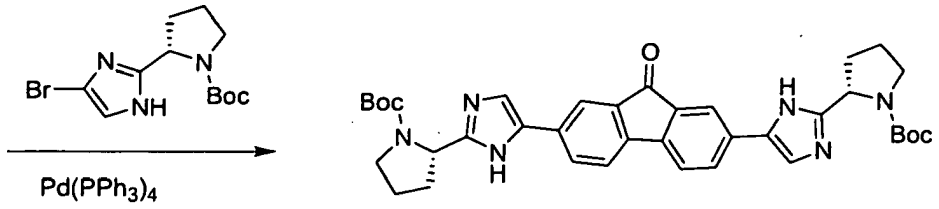
(d, 2H), 5.26 (t, 2H), 4.24 (d, 2H), 4.20-4.05 (m, 4H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 6H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.05-0.90 (m, 12H)；m/z 751.3 $(M+H)^+$ 。

實施例AL

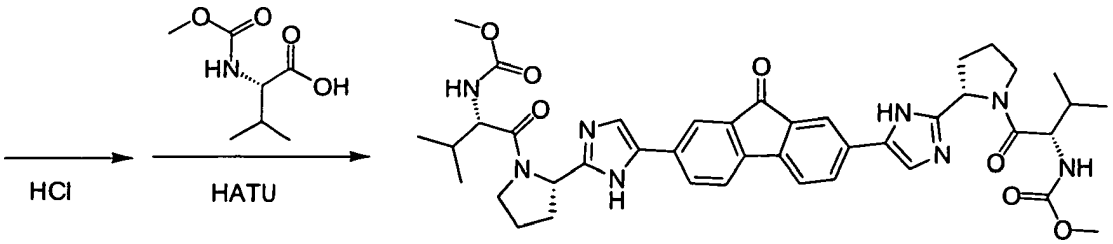


2,7-二溴基芴-9-酮

2,7-雙-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-芴-9-酮



2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-9-酮基-9H-芴-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-9-酮基-9H-芴-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

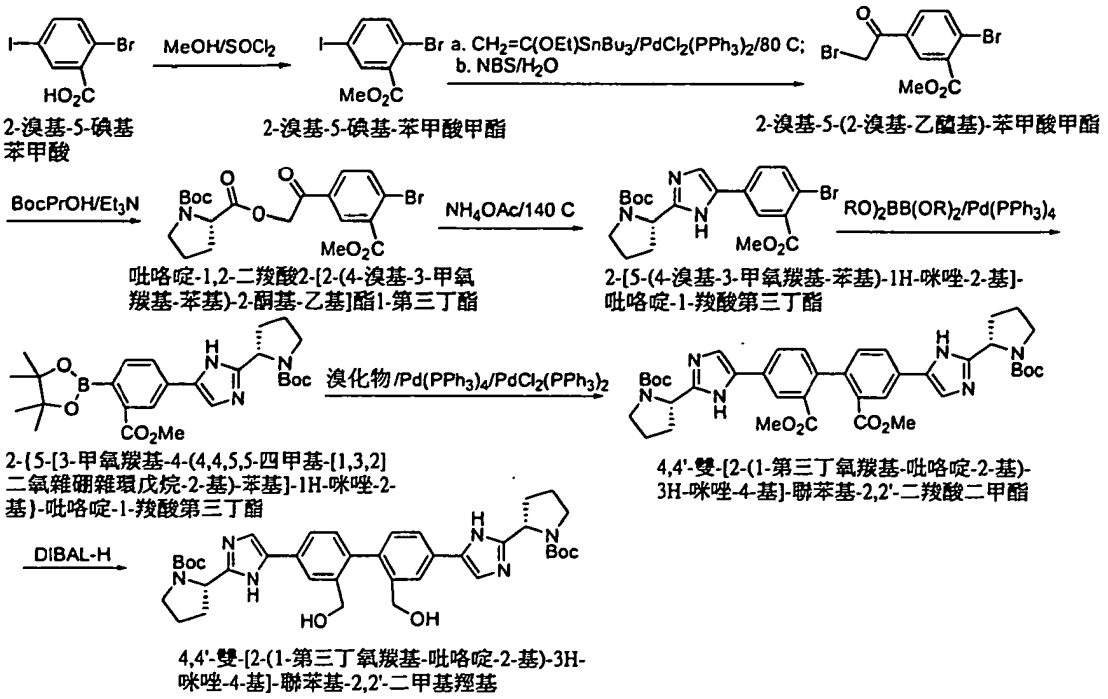
2,7-雙-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-芴-9-酮：按照用於製備4,4,5,5-四甲基-2-[7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-9,10-二氫菲-2-基]-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷的程序，但是用2,7-二溴基-9-芴酮取代2,7-二溴基-9,10-二氫菲。

2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-9-酮

基-9H-茀-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：按照用於製備化合物2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯的程序，但是用2,7-雙-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-茀-9-酮，取代4,4,5,5,-四甲基-2-[7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-9,10-二氫菲-2-基]-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷。m/z 650.9 $(M+H)^+$。

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-9-酮基-9H-茀-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：按照用於製備化合物(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的程序，但是用2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-9-酮基-9H-茀-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，取代2-(5-{4'-[2-(1-Boc-吡咯啶-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05-7.85 (m, 8H), 5.22 (t, 2H), 4.23 (d, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.05-0.90 (m, 12H)；m/z 765.3 $(M+H)^+$。

實施例AM



2-溴基-5-碘基苯甲酸

2-溴基-5-碘基-苯甲酸甲酯

2-溴基-5-(2-溴基-乙醯基)-苯甲酸甲酯

吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴基-3-甲氧羰基-苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯

2-[5-(4-溴基-3-甲氧羰基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-{5-[3-甲氧羰基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2,2'-二羧酸二甲酯

4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2,2'-二甲基羥基

2-溴基-5-碘基-苯甲酸甲酯：將亞硫醯氯(5 ml，68 mmol)添加至2-溴基-5-碘基-苯甲酸(10 g，31 mmol)於甲醇(100 ml)所形成的溶液中。於55℃下，將該混合物加熱12小時。於減壓下，將溶劑及試劑移除，並且用乙酸乙酯稀釋該混合物。用飽和的碳酸氫鈉、水、及鹽水清洗該有機溶液，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮得到2-溴基-5-碘基-苯甲酸甲酯(10.5 g)。

2-溴基-5-(2-溴基-乙醯基)-苯甲酸甲酯：將$PdCl_2(PPh_3)_2$(322 mg)添加至2-溴基-5-碘基-苯甲酸甲酯(4.33 g，12.7 mmol)及三丁基(乙氧基乙烯基)錫烷(4.79 g，13.3 mmol)於二噁烷(56 ml)所形成的溶液中。在80℃下，將該混合物加熱17小時並且將其冷卻至0℃。添加水(19 ml)，接著在10分鐘期間，緩慢地添加NBS(2.33 g，12.9 mmol)。於0℃下，將該混合物攪拌另外的40分鐘，並且於減壓下，將溶劑去除。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及

鹽水予以清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且利用快速管柱層析法(己烷／乙酸乙酯=2／1)純化，而得到2-溴基-5-(2-溴基乙醯基)-苯甲酸甲酯(3.48 g)。

吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴基-3-甲氧羰基-苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯：將2-溴基-5-(2-溴基-乙醯基)-苯甲酸甲酯(3.48 g，10.4 mmol)於乙腈(17 ml)所形成的溶液，添加至(s)Boc-丙醇(2.5 g，11.6 mmol)及三乙胺(1.55 ml，11.11 mmol)於乙腈(34 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌10小時，並且將溶劑蒸發。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水予以清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。利用快速管柱層析法(己烷／乙酸乙酯=1／1.5)進行純化，得到吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴基-3-甲氧羰基-苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(3.9 g)：m/z：491.9 $(M+Na)^+$。

2-[5-(4-溴基-3-甲氧羰基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於微波、140℃下，將吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴基-3-甲氧羰基-苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(460 mg，1 mmol)及乙酸銨(869 mg，11 mmol)於二甲苯(5 ml)所形成的混合物加熱80分鐘。用水淬熄該混合物，並且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮及利用快速管柱層析法(乙酸乙酯)純化後，得到2-[5-(4-溴基-3-甲氧羰基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(320 mg)。m/z：449.8 $(M+H)^+$，448.1 $(M-H)^-$。

2-{5-[3-甲氧羰基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼

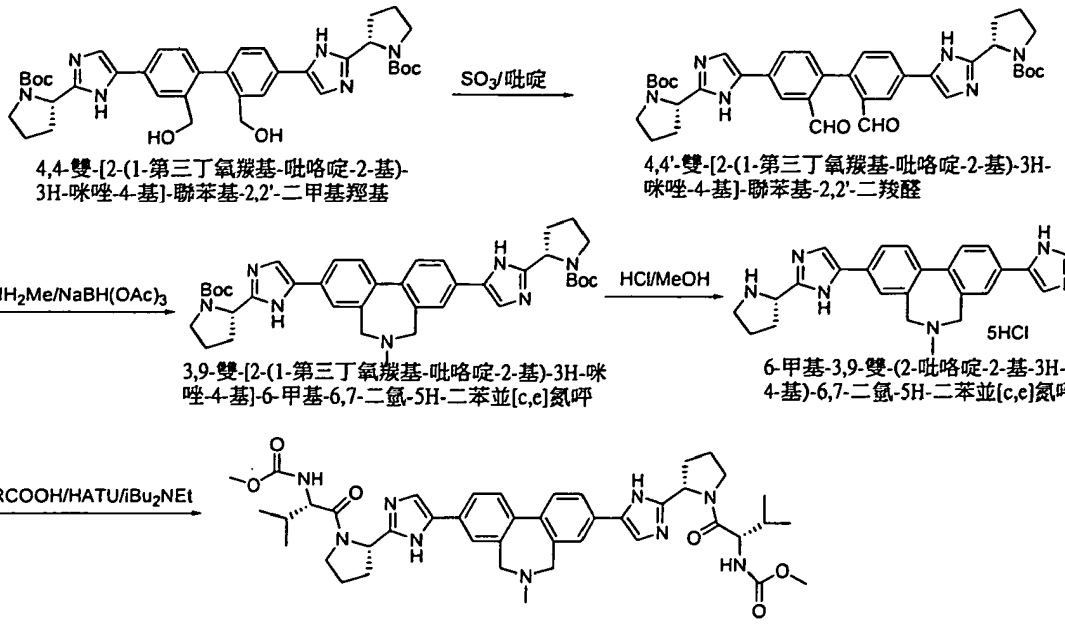
雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將乙酸鉀(110 g，1.1 mmol)添加至2-[5-(4-溴基-3-甲氧羰基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg，0.44 mmol)及聯硼酸頻那醇酯(225 mg，0.89 mmol)於1,4-二噁烷(3.4 ml)及DMF(2 ml)所形成的溶液中，接著添加$Pd(PPh_3)_4$(20 mg)及$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$(20 mg)。於80℃下，將該混合物加熱12小時。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水予以清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且利用快速管柱層析法(乙酸乙酯)進行純化，得到2-{5-[3-甲氧羰基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(168 mg)。m/z：498.0 $(M+H)^+$。

4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2,2'-二羧酸二甲酯：將碳酸氫鈉(91 mg，1.1 mmol)添加至2-[5-(4-溴基-3-甲氧羰基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(158 mg，0.35 mmol)及2-{5-[3-甲氧羰基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(166 mg，0.33 mmol)於1,2-二甲氧基醚(3 ml)及水(1 ml)所形成的溶液中，接著添加$Pd(PPh_3)_4$(15 mg)及$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$(15 mg)。在80℃下，將該混合物加熱7小時。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水予以清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且利用快速管柱層析法(乙酸乙酯)進行純化，得到4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-

基]-聯苯基-2,2'-二羧酸二甲酯(85 mg)。m/z：741.0 $(M+H)^+$，370.9 $(M+2H)^+/2$。

4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2,2'-二甲基羥基：將DIBAL-H THF溶液(1.4 ml，1.4 mmol)添加至4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2,2'-二羧酸二甲酯(85 mg，0.11 mmol)於THF(2 ml)所形成之在-78℃下的溶液中。將該混合物溫熱至25℃，並且予以攪拌5小時。將該混合物冷卻至0℃並且用2.0 N氫氧化鈉予以淬熄，直到pH=11爲止。用乙酸乙酯萃取該混合物。用水及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且利用快速管柱層析法(DCM／甲醇)進行純化，得到4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2,2'-二甲基羥基(54 mg)。m/z：685.1 $(M+H)^+$，343.0 $(M+2H)^+/2$。

實施例AN



4,4-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2,2'-二甲基羥基

4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2,2'-二羧醛

3,9-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-6-甲基-6,7-二氫-5H-二苯並[c,e]氮呯

6-甲基-3,9-雙-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-6,7-二氫-5H-二苯並[c,e]氮呯

(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-6-甲基-6,7-二氫-5H-二苯並[c,e]氮呯-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2,2'-二羧醛：將三乙胺(0.14 ml)添加至4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2,2'-二甲基羥基(54 mg，0.08 mmol)於DMSO(1.2ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌5分鐘，並且添加吡啶-三氧化硫(170 mg)。將該混合物攪拌90分鐘，並且用冰水予以淬熄。持續攪拌另外的30分鐘，並且用乙酸乙酯萃取該混合物。用水及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。進行濃縮，而得到4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2,2'-二羧醛(40 mg)。m/z：681.0 $(M+H)^+$。

3,9-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-6-甲基-6,7-二氫-5H-二苯並[c,e]氮呯：將甲胺甲醇溶液(29 μl，0.06 mmol)添加至4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2,2'-二羧醛(40 mg，

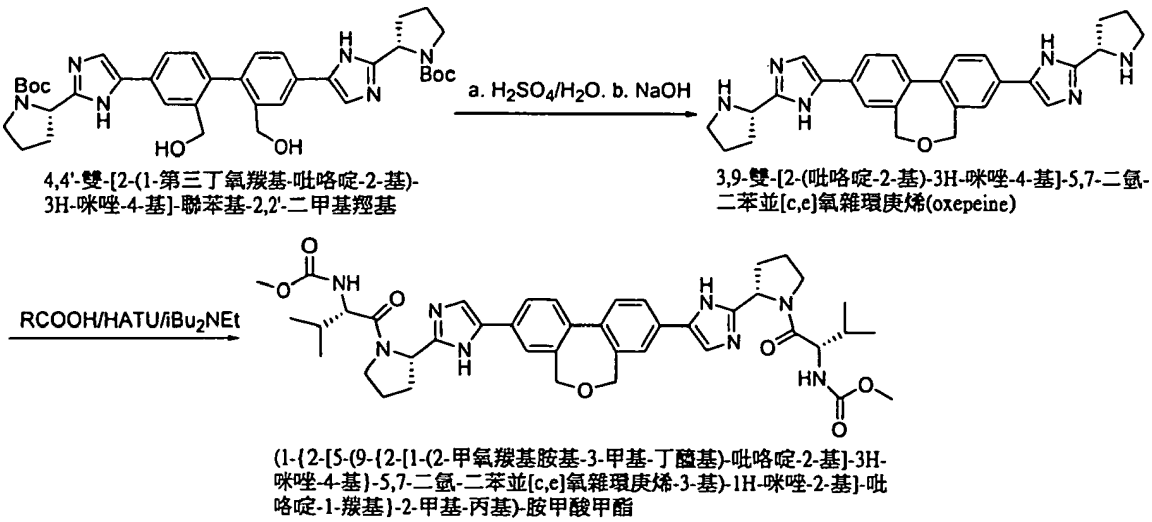
0.06 mmol)於甲醇／THF(2.5 ml／0.5 ml)所形成的溶液中，接著添加乙酸(14μl，0.23 mmol)及$NaBH(OAc)_3$(50 mg，0.23 mmol)。將該混合物攪拌12小時，並且用水予以淬熄。用乙酸乙酯萃取該混合物。用1.0N氫氧化鈉溶液、水以及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且利用快速管柱層析法(DCM／甲醇)進行純化，得到3,9-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-6-甲基-6,7-二氫-5H-二苯並[c,e]氮呯(24 mg)。m/z：680.3 $(M+H)^+$。

3,9-雙-[2-(吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-6-甲基-6,7-二氫-5H-二苯並[c,e]氮呯：將氫氯酸(於二噁烷中，0.44 ml，1.7 mmol)添加至3,9-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-6-甲基-6,7-二氫-5H-二苯並[c,e]氮呯(24 mg)於DCM／甲醇(1.6 ml／0.75 ml)所形成的溶液中。在50℃下，將該混合物攪拌3小時，並且於減壓下，將溶劑蒸發。用水及乙腈稀釋該混合物，並且予以冷凍乾燥，而得到呈棕色粉末的3,9-雙-[2-(吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-6-甲基-6,7-二氫-5H-二苯並[c,e]氮呯(25 mg)。m/z：480.1 $(M+H)^+$。

(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-6-甲基-6,7-二氫-5H-二苯並[c,e]氮呯-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將HATU(28 mg，0.074 mmol)及二異丙基乙基胺(61μl，0.35 mmol)，先後添加至3,9-雙-[2-(吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-6-甲基-6,7-二氫-5H-二苯並[c,e]

氮呼(25 mg，0.035 mmol)及MeOCO-Val-OH(13 mg，0.074 mmol)於DMF(1.2 ml)所形成的溶液中。用1N氫氧化鈉溶液、水、及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且利用HPLC(0.1%三氟乙酸／CH_3CN／0.1%三氟乙酸／水)進行純化，得到(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-6-甲基-6,7-二氫-5H-二苯並[c,e]氮呼-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(24 mg)。m/z：794.3 $(M+H)^+$，397.8 $(M+2H)^+/2$。^1H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.0-7.9 (8 H, m), 5.27 (2 H, m), 4.3-4.2 (2 H, m), 4.2-3.8 (8 H, m), 3.66 (6 H, s), 3.08 (3 H, s), 2.7-2.5 (2 H, m), 2.4-1.9 (8 H, m), 0.94-0.90 (12 H, m)。

實施例AO



4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2,2'-二甲基羰基

3,9-雙-[2-(吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯(oxepeine)

(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

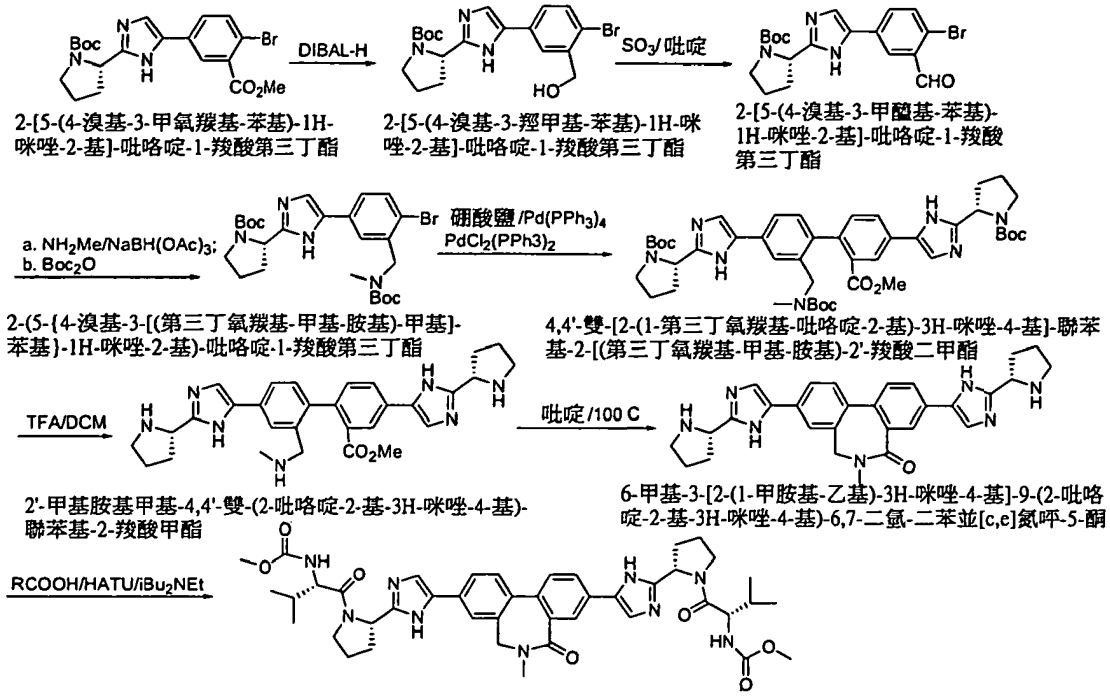
3,9-雙-[2-(吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-5,7-二氫二苯並[c,e]氧雜環庚烯：將硫酸(1.5 ml)添加至4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2,2'-

二甲基羥基(8 mg，0.011mmol)於水(1.5 ml)所形成的懸浮液中。於60℃下，將該混合物加熱14小時。將該混合物冷卻至0℃，並且添加2N氫氧化鈉溶液，直到pH=7爲止。將該混合物冷凍乾燥，得到3,9-雙-[2-(吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯。m/z：467.1 $(M+H)^+$。

(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：先後將HATU(9 mg，0.023 mmol)及二異丙基乙基胺(38 μl，0.22 mmol)，添加至3,9-雙-[2-(吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯(0.011 mmol)及MeOCO-Val-OH(4 mg，0.023 mmol)於DMF(5 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌60分鐘，並且用乙酸乙酯予以稀釋。用1N氫氧化鈉溶液、水、及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且利用HPLC(0.1%三氟乙酸／CH_3CN／0.1%三氟乙酸／水)進行純化，得到(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(1.5 mg)。m/z：781.2 (M+1), 391.2 (M+2)/2；^1H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 7.9-7.8 (8 H, m), 5.27 (2 H, m), 4.44 (4 H, s), 4.22 (2 H, m), 4.17-4.05 (2 H, m), 3.95-3.83 (2 H, m), 5.67 (6 H, s), 2.65-2.50 (2 H, m), 2.35-1.95 (8 H,

m), 0.99-0.89 (12 H, m)。

實施例AP



2-[5-(4-溴基-3-甲氧羰基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-[5-(4-溴基-3-羥甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-[5-(4-溴基-3-甲醯基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-(5-{4-溴基-3-[(第三丁氧羰基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2-[(第三丁氧羰基-甲基-胺基)-2'-羧酸二甲酯

2'-甲基胺基甲基-4,4'-雙-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-聯苯基-2-羧酸甲酯

6-甲基-3-[2-(1-甲胺基-乙基)-3H-咪唑-4-基]-9-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-6,7-二氫-二苯並[c,e]氮呯-5-酮

(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-6-甲基-5-酮基-6,7-二氫-5H-二苯並[c,e]氮呯-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-[5-(4-溴基-3-羥甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將DIBAL-H THF溶液(3.33 ml，3.33 mmol)添加至2-[5-(4-溴基-3-甲氧羰基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg，0.44 mmol)於TFH(4 ml)所形成之在-78℃下的溶液中。將該混合物溫熱至25℃，並且予以攪拌5小時。將該混合物冷卻至0℃並且用2.0 N氫氧化鈉溶液予以淬熄，直到pH=11爲止。用乙酸乙酯萃取該混合物。用水及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮得到2-[5-(4-溴基-3-羥甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(196 mg)。m/z：421.9 $(M+H)^+$，420.2 $(M-H)^-$。

2-[5-(4-溴基-3-甲醯基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將三乙胺(0.40 ml)添加至2-[5-(4-溴基-3-羥甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(196 mg，0.46 mmol)於DMSO(3.5 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌30分鐘，並且添加吡啶-三氧化硫(500 mg)。將該混合物攪拌2小時，並且用冰水予以淬熄。持續攪拌另外的30分鐘，並且用乙酸乙酯萃取該混合物。用水及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮得到2-[5-(4-溴基-3-甲醯基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(180 mg).

2-(5-{4-溴基-3-[(第三丁氧羰基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：依序先後將甲胺甲醇溶液(0.69 ml，1.38 mmol)、乙酸(110 μl，1.84 mmol)及$NaBH(OAc)_3$(975 mg，4.6 mmol)，添加至2-[5-(4-溴基-3-甲醯基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(180 mg，0.46 mmol)於甲醇／THF(2.5 ml／2.5 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌12小時，並且用1N氫氧化鈉溶液予以淬熄。用乙酸乙酯萃取該混合物。用水及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮得到中間物(171 mg)。先後將二碳酸二第三丁酯(86 mg，0.39 mmol)及二異丙基乙基胺(135 ml，0.78 mmol)，添加至前述中間物的(171 mg，0.39 mmol)於DCM(4 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌12小時，並且將溶劑及試劑蒸發。利用快速管柱層析法(己烷／乙酸乙酯)進行純化，得到2-(5-{4-溴基-

3-[(第三丁氧羰基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(142 mg)。m/z：535 $(M+H)^+$。

4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2-[(第三丁氧羰基-甲基-胺基)-2'-羧酸二甲酯：先後將碳酸氫鈉(63 mg，0.75 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(12 mg)及$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$(12 mg)，添加至2-(5-{4-溴基-3-[(第三丁氧羰基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(142 mg，0.27 mmol)及2-{5-[3-甲氧羰基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(125 mg，0.25 mmol)於1,2-二甲氧基醚(2.3 ml)及水(0.7 ml)所形成的溶液中。於80℃下，將該混合物加熱20小時。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水予以清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮並且利用管柱層析法(己烷／乙酸乙酯)進行純化，得到4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2-[(第三丁氧羰基-甲基-胺基)-2'-羧酸二甲酯(82 mg) m/z：826 $(M+H)^+$，413.6 $(M+2H)^+/2$。

2'-甲基胺基甲基-4,4'-雙-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-聯苯基-2-羧酸甲酯：將三氟乙酸(3 ml)添加至4,4'-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯基-2-[(第三丁氧羰基-甲基-胺基)-2'-羧酸二甲酯(77 mg，0.09 mmol)於DCM(3 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌2小時，並且於減壓下，去除溶劑及試劑。用乙腈及水稀釋該混合物，予以冷凍乾燥，得到2'-甲基胺基甲基-4,4'-雙-

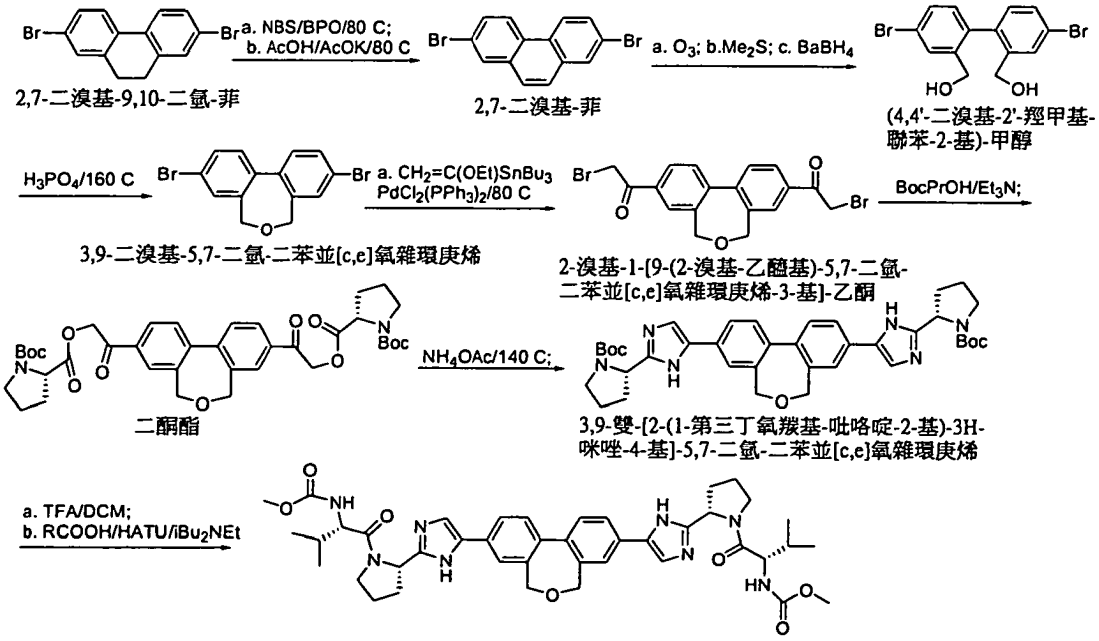
(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-聯苯基-2-羧酸甲酯(90 mg)。m/z：526.1 $(M+H)^+$。

6-甲基-3,9-雙-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基]-6,7-二氫-二苯並[c,e]氮呼-5-酮：將二異丙基乙基胺(1 ml)添加至2'-甲基胺基甲基-4,4'-雙-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-聯苯基-2-羧酸甲酯(90 mg)於吡啶(5 ml)所形成的溶液中。於100℃下，將該混合物加熱2小時。將溶劑蒸發。用乙腈及水稀釋該混合物，予以冷凍乾燥，得到呈棕色粉末的6-甲基-3,9-雙-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基]-6,7-二氫-二苯並[c,e]氮呼-5-酮。m/z：494.1 $(M+H)^+$。

(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-6-甲基-5-酮基-6,7-二氫-5H-二苯並[c,e]氮呼-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：先後將HATU(71 mg，0.19 mmol)及二異丙基乙基胺(323 μl，1.86 mmol)，添加至6-甲基-3,9-雙-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基]-6,7-二氫-二苯並[c,e]氮呼-5-酮(0.09 mmol)及MeOCO-Val-OH(33 mg，0.19 mmol)於DMF(3 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌60分鐘，並且用乙酸乙酯予以稀釋。用1N氫氧化鈉溶液、水、及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮並且利用HPLC(0.1%三氟乙酸／CH_3CN／0.1%三氟乙酸／水)進行純化，得到(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-6-甲基-5-酮基-6,7-二氫-5H-二苯並[c,e]氮呼-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡

咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(16 mg)。m/z：808.2 (M+1)，404.8 (M+2)/2，806.3 (M-1)。^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.1-7.8 (8 H, m), 5.4-5.2 (2 H, m), 4.6-4.2 (4 H, m), 4.2-4.0 (2 H, m), 3.95-3.80 (2 H, m), 3.64 (6 H, m), 3.25 (3 H, s), 2.65-2.45 (2 H, m), 2.35-2.0 (8 H, m), 1.05-0.9 (12 H, m)。

實施例AQ



2,7-二溴基-菲：將2,7-二溴基-9,10-二氫-菲(2.4 g，7.1 mmol)、NBS(1.4 g，7.8 mmol)、及過氧化苯甲醯(0.2 g)於四氯化碳(300 ml)所形成的混合物回流2小時。添加乙酸鉀(3.6 g)以及乙酸(3.2 ml)，並且持續回流另外的2小時。將該混合物冷卻並且用乙酸乙酯予以稀釋。用水、飽和的碳酸氫鈉、以及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮得到2,7-二溴基-菲(2.3 g)。

(4,4'-二溴基-2'-羥甲基-聯苯-2-基)-甲醇：將2,7-二溴基-菲(3.8 g)於DCM／甲醇(120 ml／1ml)所形成的溶液冷卻至-78℃，該溶液變爲懸浮液。通入臭氧20分鐘，該混合物變成藍色。通入氧5分鐘並且添加二甲基硫(3 ml)。將該混合物溫熱至25℃並且予以攪拌12小時。濃縮且藉由快速管柱層析法純化(己烷／乙酸乙酯)，得到4,4'-二溴基-聯苯基-2,2'-二羧醛(600 mg)。將硼氫化鈉(320 mg，8.2 mmol)添加至4,4'-二溴基-聯苯基-2,2'-二羧醛(600 mg，1.7 mmol)於THF／甲醇(10 ml／10 ml)所形成之在0℃下的溶液中。將該混合物溫熱至25℃，並且予以攪拌12小時。用水淬熄該混合物，並且用乙酸乙酯予以萃取。用水及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮得到(4,4'-二溴基-2'-羥甲基-聯苯-2-基)-甲醇(550 mg)。

3,9-二溴基-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯：於160℃下，將(4,4'-二溴基-2'-羥甲基-聯苯-2-基)-甲醇(460 mg)於磷酸(25 ml)所形成之懸浮液加熱4小時。將該混合物冷卻並且用水(100 ml)予以稀釋，並且用乙酸乙酯萃取。用水、飽和的碳酸氫鈉、以及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮產生3,9-二溴基-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯(416 mg).。

2-溴基-1-[9-(2-溴基-乙醯基)-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基]-乙酮：將$PdCl_2(PPh_3)_2$(30 mg)添加至3,9-二溴基-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯(416 mg，1.2 mmol)及三丁基(乙氧基乙烯基)錫烷(878 μl，2.6 mmol)於

二噁烷(6 ml)所形成的溶液中。在80℃下，將該混合物加熱16小時，並且予以冷卻至0℃。添加水(2 ml)，接著在5分鐘期間，緩慢地添加NBS(464 mg，2.6 mmol)。於0℃下，將該混合物攪拌另外的40分鐘，並且於減壓下，將溶劑去除。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(己烷／乙酸乙酯)純化，得到2-溴基-1-[9-(2-溴基-乙醯基)-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基]-乙酮(160 mg)。

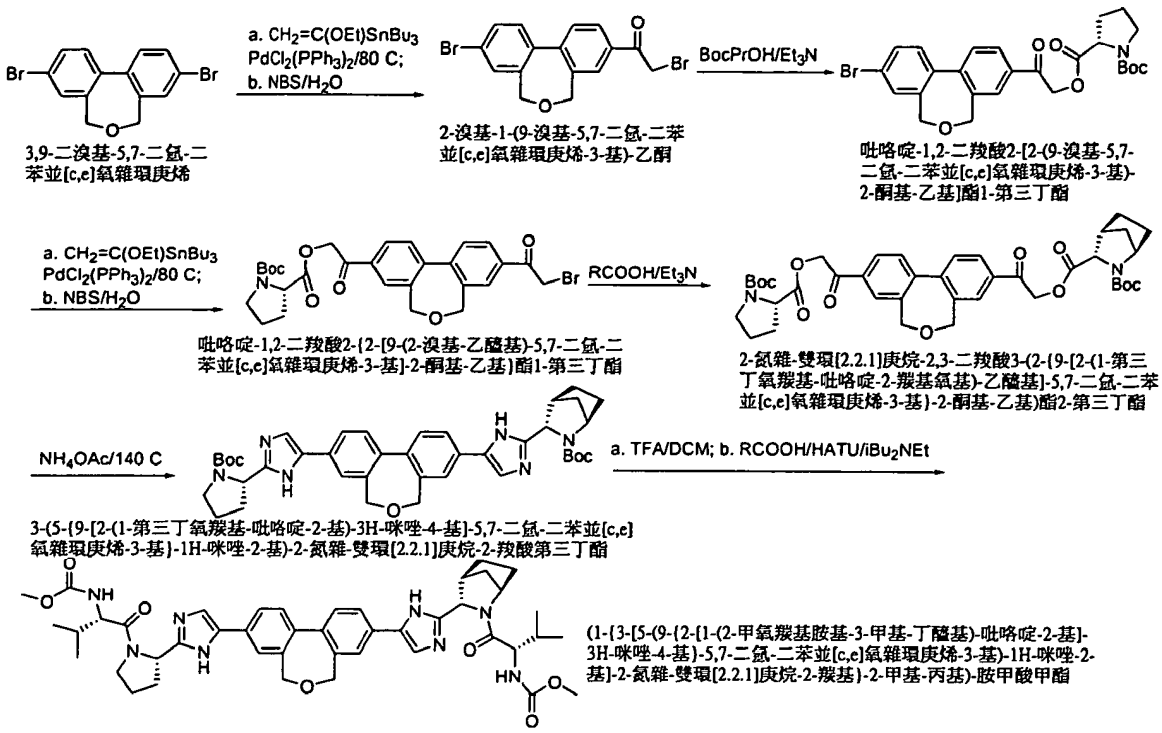
二酮酯：將2-溴基-1-[9-(2-溴基-乙醯基)-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基]-乙酮(160 mg，0.37 mmol)於DMF(6 ml)的溶液，添加至(S)-Boc-丙醇(275 mg，1.28 mmol)及三乙胺(154 μl，1.11 mmol)於乙腈(3.4 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌10小時，並且將溶劑蒸發。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮得到該中間物二酮酯。m/z：729.1 $(M+Na)^+$。

3,9-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯：於微波、140℃下，將前述二酮酯(0.37 mmol)及乙酸銨(860 mg，11 mmol)於二甲苯(5 ml)所形成的混合物加熱80分鐘。用水淬熄該混合物，並且用乙酸乙酯予以萃取。用水及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮並且藉由快速管柱層析法(DCM／乙酸乙酯)純化，得到3,9-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜

環庚烯(195 mg)。m/z：667.1 $(M+H)^+$。

(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(1.5 ml)添加至3,9-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯(190 mg)於DCM(3 ml)所形成的溶液。將該混合物攪拌60分鐘，並且於減壓下去除溶劑及試劑。用乙腈及水稀釋該混合物，並且予以冷凍乾燥，而得到二吡咯啶。將HATU(227 mg，0.60 mmol)及二異丙基乙基胺(0.5 ml，2.9 mmol)先後添加至二吡咯啶(0.29 mmol)及(S-)-Moc-Val-OH(100 mg，0.57 mmol)於DMF(8 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌90分鐘，並且用乙酸乙酯稀釋。用1N氫氧化鈉溶液、水、及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮並且藉由HPLC(0.1%三氟乙酸／CH_3CN／0.1%三氟乙酸／水)純化，得到(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(142 mg)；m/z：781.3 (M+1)，779.3 (M-1)，391.3 (M+2)/2。^1H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 7.9-7.8 (8 H, m), 5.27 (2 H, m), 4.44 (4 H, s), 4.22 (2 H, m), 4.17-4.05 (2 H, m), 3.95-3.83 (2 H, m), 5.67 (6 H, s), 2.65-2.50 (2 H, m), 2.35-1.95 (8 H, m), 0.99-0.89 (12 H, m)。

實施例AR



3,9-二溴基-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯

2-溴基-1-(9-溴基-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基)-乙酮

吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(9-溴基-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯

吡咯啶-1,2-二羧酸2-{2-[9-(2-溴基-乙醯基)-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基]-2-酮基-乙基}酯1-第三丁酯

2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{9-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰基氧基)-乙醯基]-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基}-2-酮基-乙基)酯2-第三丁酯

3-(5-{9-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基}-1H-咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

(1-{3-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-溴基-1-(9-溴基-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基)-乙酮：將$PdCl_2(PPh_3)_2$(30 mg)添加至3,9-二溴基-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯(416 mg，1.2 mmol)及三丁基(乙氧基乙烯基)錫烷(878 μl，2.6 mmol)於二噁烷(6 ml)所形成的溶液中。在80℃下，將該混合物加熱16小時，並且予以冷卻至0℃。添加水(2 ml)，接著在5分鐘期間，緩慢添加NBS(464 mg，2.6 mmol)。於0℃下，將該混合物攪拌另外的40分鐘，並且於減壓下，將溶劑移除。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(己烷／乙酸乙酯)純化，得到2-溴基-1-(9-溴基-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基)-乙酮(120 mg)。

吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(9-溴基-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯：將2-溴基-1-(9-溴基-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基)-乙酮(120 mg，0.31 mmol)於DMF(4 ml)所形成的溶液，添加至(S)-Boc-丙醇(118 mg，0.55 mmol)及三乙胺(65 μl，0.46 mmol)於乙腈(2 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌10分鐘，並且將溶劑蒸發。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水予以清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮得到吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(9-溴基-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(160 mg)。m/z：553.8 $(M+Na)^+$。

吡咯啶-1,2-二羧酸2-{2-[9-(2-溴基-乙醯基)-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基]-2-酮基-乙基}酯1-第三丁酯：將$PdCl_2(PPh_3)_2$(8 mg)添加至吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(9-溴基-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(160 mg、0.30 mmol)及三丁基(乙氧基乙烯基)錫烷(112 μl，0.33 mmol)於二噁烷(2 ml)所形成的溶液中。於80℃下，將該混合物加熱16小時，並且予以冷卻至0℃。添加水(0.7 ml)，接著在5分鐘期間，緩慢添加NBS(59 mg，0.33 mmol)。在0℃下，將該混合物攪拌另外的40分鐘，並且於減壓下去除溶劑。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(己烷／乙酸乙酯)純化，得到吡咯啶-1,2-二羧酸2-{2-[9-(2-溴基-乙醯基)-5,7-二氫-二苯並[c,e]

氧雜環庚烯-3-基]-2-酮基-乙基}酯1-第三丁酯(156 mg)。m/z：593.9 $(M+Na)^+$。

2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{9-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰基氧基)-乙醯基]-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基}-2-酮基-乙基)酯2-第三丁酯：將吡咯啶-1,2-二羧酸2-{2-[9-(2-溴基-乙醯基)-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基]-2-酮基-乙基}酯1-第三丁酯(136 mg，0.24 mmol)於DMF(4 ml)中的溶液，添加至2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯(100 mg，0.42 mmol)及三乙胺(50 μl，0.36 mmol)於乙腈(2 ml)所形成的溶液。將該混合物攪拌10小時，並且將溶劑蒸發。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮得到2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{9-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰基氧基)-乙醯基]-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基}-2-酮基-乙基)酯2-第三丁酯(142 mg)。m/z：731.3 $(M-H)^-$, 755.2 $(M+Na)^+$。

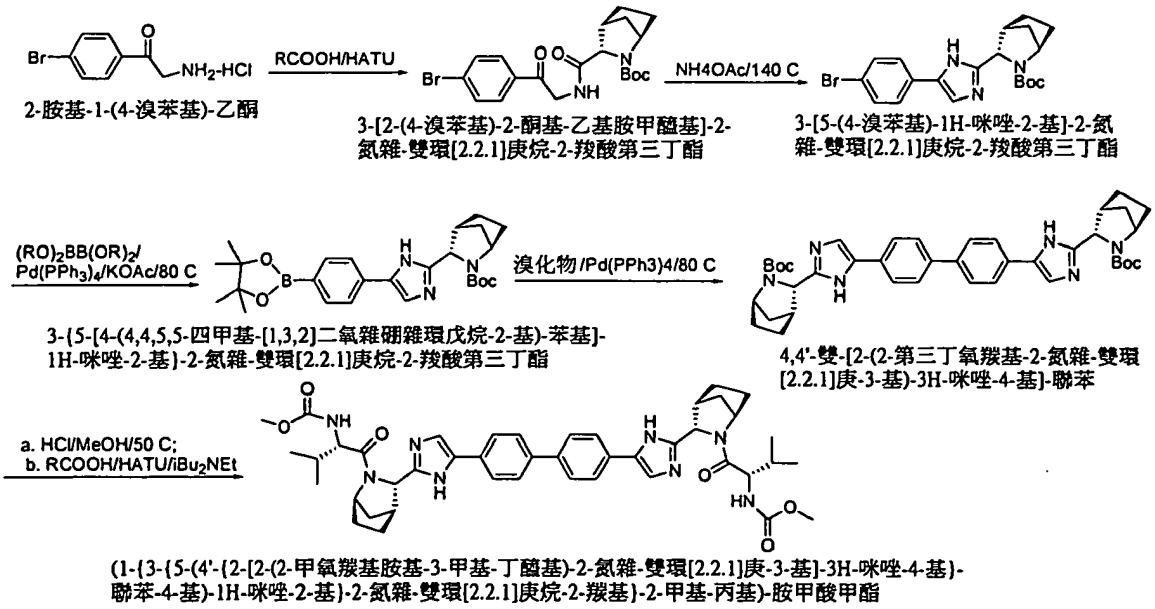
3-(5-{9-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基}-1H-咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：於微波、140℃下，將2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{9-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰基氧基)-乙醯基]-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基}-2-酮基-乙基)酯2-第三丁酯(142 mg，0.19 mmol)及乙酸銨(860 mg，11 mmol)於二甲苯(5 ml)所形成的混合物加熱80分鐘。用水淬熄該混合

物，並且用乙酸乙酯予以萃取。用水及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(DCM／乙酸乙酯)純化，得到3-(5-{9-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基}-1H-咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(86 mg)。m/z：693.1 $(M+H)^+$。

(1-{3-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(1.5 ml)添加至3-(5-{9-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜環庚烯-3-基}-1H-咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(86 mg)於DCM(3 ml)所形成的溶液。將該混合物攪拌60分鐘，並且於減壓下，將溶劑及試劑移除。用乙腈及水稀釋該混合物，並且予以冷凍乾燥，而得到棕色粉末。將HATU(99 mg，0.26 mmol)及二異丙基乙基胺(0.22 ml，1.2 mmol)先後添加至前述粉末(0.12 mmol)及(S)-Moc-Val-OH(44 mg，0.25 mmol)於DMF(4 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌90分鐘，並且用乙酸乙酯予以稀釋。用1N氫氧化鈉溶液、水、及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮並且藉由HPLC(0.1%三氟乙酸／CH_3CN／0.1%三氟乙酸／水)純化，得到(1-{3-[5-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-5,7-二氫-二苯並[c,e]氧雜

環庚烯-3-基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(84 mg)。m/z：807.4 (M+1), 805.3 (M-1), 404.4 (M+2)/2。^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.0-7.8 (8 H, m), 5.26 (2 H, m), 4.66 (1 H, m), 4.44 (4 H, m), 4.35 (1 H, m), 4.25 (1 H, m), 4.15 (1 H, m), 3.89 (1 H, m), 3.67 (6 H, m), 2.85 (2 H, m), 2.60 (2 H, m), 2.3-1.4 (9 H, m), 1.05-0.85 (12 H, m)。

實施例AS



2-胺基-1-(4-溴苯基)-乙酮

3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

3-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

4,4'-雙-[2-(2-第三丁氧羰基-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯

(1-{3-{5-(4'-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：將HATU(1.64 g，4.3 mmol)添加至2-胺基-1-(4-溴苯基)-乙酮(HCl鹽，1.0 g，4 mmol)及2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯(0.98 g，4 mmol)於DMF(13 ml)所形成的溶液中，接著慢慢添加二異丙基乙基胺(2.2 ml，12.7 mmol)。將該混合物攪拌4小時，並且用乙酸乙酯予以稀釋。用1N氫氧化鈉溶液、水、

及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮並且藉由快速管柱層析法(己烷／乙酸乙酯)純化，得到3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(1.7 g)。m/z：460.9 $(M+Na)^+$。

3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：於140℃下，將3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(1.7 g、4 mmol)、乙酸(24 μl)、以及乙酸銨(1.54 g，20 mmol)於二甲苯(20 ml)的混合物加熱20小時。用飽和的碳酸氫鈉溶液淬熄該混合物，並且用乙酸乙酯予以萃取。用水及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮並且藉由快速管柱層析法(己烷／乙酸乙酯)純化，得到3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(1.21 g)。m/z：417.9 $(M+H)^+$。

3-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：先後將乙酸鉀(401 mg，4.1 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(78 mg)添加至3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(667 mg，1.6 mmol)及聯硼酸頻那醇酯(813 mg，3.2 mmol)於1,4-二噁烷(12.5 ml)所形成的溶液中。於80℃下，將該混合物加熱12小時。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮並且藉由快速管柱層析法(己烷／乙酸乙酯)純化，得到3-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜

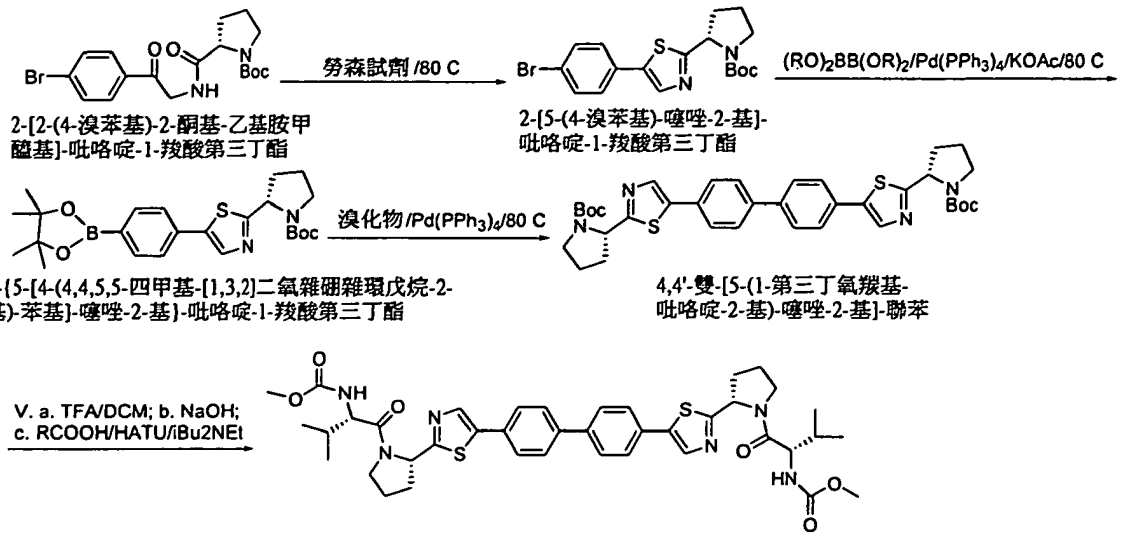
硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(560 mg)。m/z：466.1 $(M+H)^+$。

4,4'-雙-[2-(2-第三丁氧羰基-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯：先後將碳酸氫鈉(343 mg，4 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$(55 mg)，添加至3-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(560 mg，1.22 mmol)及3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(535 mg，1.28 mmol)於1,2-二甲氧基醚(11 ml)及水(3.5 ml)所形成的溶液中。於80℃下，將該混合物加熱7小時。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水予以清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮並且藉由快速管柱層析法(DCM／甲醇)純化，得到4,4'-雙-[2-(2-第三丁氧羰基-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯(50 mg)。m/z：677.2 $(M+H)^+$。

(1-{3-{5-(4'-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將氫氯酸(0.24 ml，1.48 mmol)添加至4,4'-雙-[2-(2-第三丁氧羰基-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯(50 mg，0.07 mmol)於甲醇(2 ml)所形成的溶液中。於50℃下，將該混合物加熱5小時，並且於減壓下，將溶劑及試劑去除。用乙腈及水稀釋該混合物，

並且予以冷凍乾燥，而得到棕色粉末。m/z：477.2 (M+1), 239.1 (M+2)/2。先後將HATU(40 mg，0.10 mmol)及二異丙基乙基胺(50 ml，0.28 mmol)添加至前述粉末(29 mg，0.047 mmol)及MeOCO-Val-OH(20 mg，0.113 mmol)於DMF(1.5 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌90分鐘，並且用乙酸乙酯予以稀釋。用1N氫氧化鈉溶液、水、及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮並且藉由HPLC(0.1%三氟乙酸／CH_3CN／0.1%三氟乙酸／水)純化，得到(1-{3-{5-(4'-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(15 mg)。m/z：791.2 (M+1), 396.5 (M+2)/2。^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 7.92-7.82 (10 H, m), 4.82 (2 H, m), 4.32 (2 H, m), 4.05 (2 H, m), 3.65 (6 H, m), 2.85 (2 H, m), 2.3-1.6 (14 H, m), 1.05-0.85 (12 H, m)。

實施例AT



2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-[5-(4-溴苯基)-噻唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-噻唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

4,4'-雙-[5-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-噻唑-2-基]-聯苯

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-噻唑-5-基}-聯苯-4-基)-噻唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-[5-(4-溴苯基)-噻唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：在80℃下，將2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.0 g，2.44 mmol)以及勞森試劑(1.23 g，3.0 mmol)於THF(16 ml)所形成的混合物加熱4小時。於減壓下，將溶劑去除並且用乙酸乙酯稀釋該混合物。用飽和的碳酸氫鈉、水、以及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮並且藉由快速管柱層析法(己烷／乙酸乙酯)純化，得到2-[5-(4-溴苯基)-噻唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(655 mg)。m/z：410.7 $(M+H)^+$。

2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-噻唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：先後將乙酸鉀(240 mg，2.1mmol)以及$Pd(PPh_3)_4$(46 mg)，添加至2-[5-(4-溴苯基)-噻唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(380 mg，0.93 mmol)及聯硼酸頻那醇酯(500 mg，2.0 mmol)於1,4-二噁烷(7 ml)所形成的溶液。於80℃下，將該混合物加熱20小時。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水予以清洗

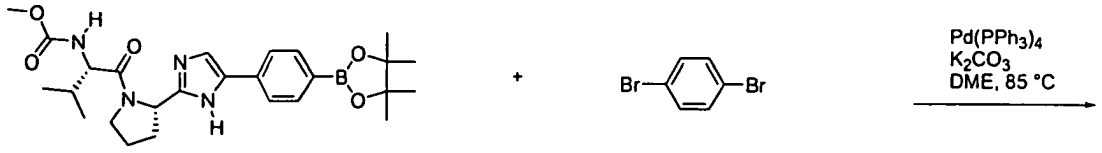
，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮並且藉由快速管柱層析法(己烷／乙酸乙酯)純化，得到2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-噻唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(400 mg)。m/z：479.0 $(M+Na)^+$。

4,4'-雙-[5-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-噻唑-2-基]-聯苯：先後將碳酸氫鈉(150 mg，1.8 mmol)及$Pd(PPh_3)_2$(24 mg)，添加至2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-噻唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(242 mg，0.53 mmol)及2-[5-(4-溴苯基)-噻唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(224 mg，0.55 mmol)於1,2-二甲氧基醚(4.7 ml)及水(1.5 ml)所形成的溶液中。於80℃下，將該混合物加熱7小時。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(DCM／甲醇)純化，得到4,4'-雙-[5-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-噻唑-2-基]-聯苯(270 mg)。

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-噻唑-5-基}-聯苯-4-基)-噻唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(2 ml)添加至4,4'-雙-[5-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-噻唑-2-基]-聯苯(270 mg)於DCM(4 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌4小時，並且於減壓下，將溶劑及試劑移除。用DCM稀釋該混合物，並且添加1.0N氫氧化鈉溶液，直到pH=11。分離出有機相並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮得到一白色固體(182 mg)。先後將HATU(84 mg，0.22 mmol)及二異丙

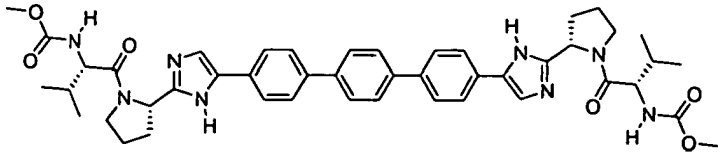
基乙基胺(100μl，0.6 mmol)添加至前述粉末(46 mg，0.1 mmol)及MeOCO-Val-OH(42 mg，0.24 mmol)於DMF(3 mL)所形成的溶液中。將該混合物攪拌90分鐘並且用乙酸乙酯予以稀釋。用1N氫氧化鈉溶液、水、及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮並且藉由快速管柱層析法(DCM／乙酸乙酯)純化，得到(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-噻唑-5-基}-聯苯-4-基)-噻唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(57 mg)。m/z：773.3 (M+1)。^{1}H NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ 8.14 (2 H, s), 7.8-7.6 (8 H, m), 7.37 (2 H, d, J=8.6 Hz), 5.32 (2 H, m), 4.11 (2 H, m), 3.80 (4 H, m), 3.51 (6 H, s), 2.3-1.9 (10 H, m), 0.90 (12 H, m)。

實施例AU



[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯

1,4-二溴基-苯

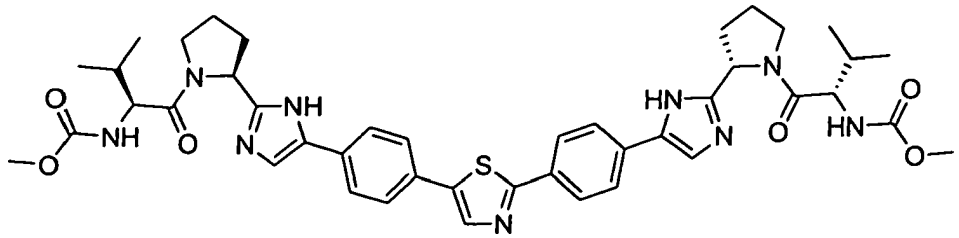


(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-[1,1';4'1"]萜烯-4"-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-[1,1';4'1"]萜烯-4"-基)-1H-

咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：使用N_2氣體，對[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯(300 mg, 0.60 mmol)、1,4-二溴基-苯(95 mg，0.40 mmol)及含水K_2CO_3(800μl，2M溶液)於二甲氧基乙烷(4 ml)所形成的溶液進行脫氣20分鐘。將$Pd(PPh_3)_4$添加至該經過脫氣的溶液，並且將該反應液加熱至85℃一整夜。冷卻至室溫後，用乙酸淬熄該反應液，予以過濾，然後進行濃縮。藉由逆相製備HPLC(10-85%甲醇-水；0.1%甲酸調節劑)，將該粗製產物純化，同時得到經單取代的產物(1-{2-[5-(4'-溴基-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(111 mg，0.21 mmol，產率53%)以及所要之經雙取代的產物(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-[1,1';4'1"]萜烯-4"-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(24 mg，0.074 mmol，產率19%)：^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：11.79 (s, 2H), 7.85-7.62 (m, 12H), 7.53 (s, 2H), 7.29 (d, 2H), 5.02 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.15-1.90 (m, 10H), 0.91 (d, 6H), 0.86 (d, 6H)。LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{55}N_8O_6$：計算值：815.4 ($M+H^+$)；時測值：815.7 $(M+H)^+$。

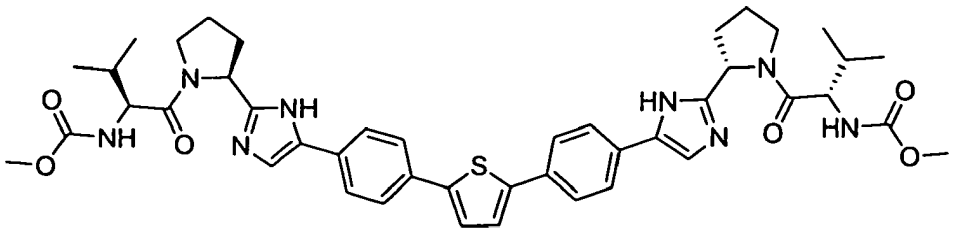
實施例AV



{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻唑-2-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻唑-2-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：按照詳述於(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-[1,1';4'1"]萜烯-4"-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的方法，來製備標題化合物，用2,5-二溴基-噻唑取代2,6-二溴基苯。^{1}H (DMSO-d6)：δ=8.09 (s, 2H), 7.85 (m, 8 H), 7.71 (s, 2H), 7.33 (d, J=11.2 Hz, 2H), 5.13 (t, J=8.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J=10.4 Hz, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.53 (s, 6H), 2.38 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 2.03 (m, 6H), 0.82 (m 12H)。$C_{43}H_{51}N_9O_6S$，計算值：821.4；實測值：$[M+H]^+$ 822.6；滯留時間=1.61分鐘。

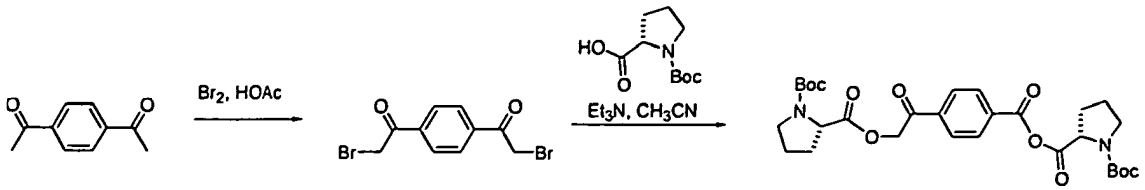
實施例AW



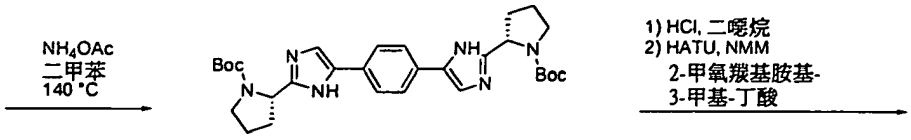
{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩-2-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩-2-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：按照詳述於(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-[1,1';4'1"]萜烯-4"-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的方法，來製備標題化合物，用2,5-二溴基-噻吩取代2,6-二溴基苯：^{1}H (DMSO-d6)：δ=8.47 (s, 2H), 8.09 (m, 4H), 7.89 (m, 6H), 7.33 (d J=10.4 Hz, 2H), 5.12 (t, J=10.0 ZH, 2H), 4.10 (t, J=11.2 Hz, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.61 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 2.10 (m, 9H), 0.822 (m, 12H)。$C_{44}H_{52}N_8O_6S$，計算值：820.4；實測值：$[M+1]^+$ 821.8；滯留時間=1.66分鐘。

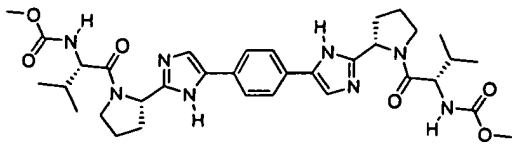
實施例AX



1,4-二乙醯基苯　　2-溴基-1-[4-(2-溴基-乙醯基)-苯基]-乙酮　　吡咯啶-1,2-二羧酸2-{2-[4-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰基氧基羰基)-苯基]-2-酮基-乙基}酯1-第三丁酯



1-[2-(5-{4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-基]-乙酮



(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-溴基-1-[4-(2-溴基-乙醯基)-苯基]-乙酮：將1,4-二乙醯基苯(2.00 g，12.33 mmol)添加至Br_2(1.27 mL，24.66 mmol)於乙酸(12 ml)所形成的溶液中。攪拌2小時後，用水稀釋該反應液，並且過濾收集沉澱物。然後，令粗製的產物自甲苯再結晶烯出，得到2-溴基-1-[4-(2-溴基-乙醯基)-苯基]-乙酮(2.87 g，8.97 mmol，產率73%)。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：8.13 (s, 4H), 5.01 (s, 4H)。

吡咯啶-1,2-二羧酸2-{2-[4-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰基氧基羰基)-苯基]-2-酮基-乙基}酯1-第三丁酯：將2-溴基-1-[4-(2-溴基-乙醯基)-苯基]-乙酮(2.87 g，8.97 mmol)於CH_3CN(15 ml)所形成的懸浮液逐滴地添加至吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(3.85 g，1.79 mmol)及三乙胺(2.49 ml，17.9 mmol)於乙腈(30 ml)所形成的溶液中。將

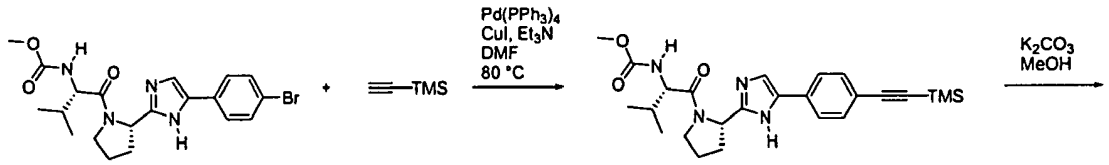
該反應液攪拌4小時，然後進行濃縮並且藉由矽膠層析法(20-60%乙酸乙酯-己烷梯度)純化，得到吡咯啶-1,2-二羧酸2-{2-[4-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰基氧基羰基)-苯基]-2-酮基-乙基}酯1-第三丁酯(4.91 g，8.34 mmol，產率93%)。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：8.11 (s, 4H), 5.69-5.50 (m, 4H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.42-3.29 (m, 6H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (s, 9H)。

1-[2-(5-{4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-基]-乙酮：於密封的耐壓燒瓶內，將吡咯啶-1,2-二羧酸2-{2-[4-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰基氧基羰基)-苯基]-2-酮基-乙基}酯1-第三丁酯(4.91 g，8.35 mmol)及乙酸銨(6.44 g，8.36 mmol)於二甲苯(42 ml)所形成的溶液加熱至140℃一整夜。冷卻至室溫後，用乙酸乙酯稀釋該反應液，並且用飽和的碳酸氫鈉及鹽水予以清洗。令有機層經硫酸鈉乾燥，然後進行濃縮。藉由矽膠層析法(3-10%甲醇-二氯甲烷梯度)，將該粗製物純化，得到1-[2-(5-{4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-基]-乙酮(1.58 g，2.87 mmol，產率34%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{30}H_{41}N_6O_4$，計算值：549.3($M+H^+$)；實測值：549.3($M+H^+$)。

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯

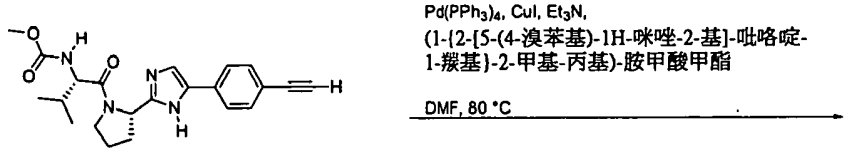
啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，3 ml)添加至二噁烷(5 ml)中的1-[2-(5-{4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-基]-乙酮(500 mg，0.91 mmol)。將該懸浮液攪拌2小時，然後予以濃縮而得到粗製胺的HCl鹽(530 mg)。將N-甲基嗎福啉(270 μl，2.44 mmol)添加至一份的粗製胺(200 mg，0.41 mmol，於2 ml DMF中)中。在所有物質皆溶解後，添加2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(144 mg，0.82 mmol)及HATU(321 mg，0.82 mmol)。攪拌1小時後，用乙酸淬熄該反應液，然後藉由逆相製備HPLC(10-85%乙腈-水；0.1%甲酸調節劑)純化，得到(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(56 mg，0.085 mmol，產率21%)。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：11.68 (s, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.41 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 5.07-5.05 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.13 (m, 4H), 1.95 (m, 6H), 0.90 (d, 6H), 0.85 (d, 6H)。LCMS-ESI$^+$：$C_{34}H_{47}N_8O_6$，計算值：663.4 ($M+H^+$)；實測值：663.1 ($M+H^+$)。

實施例AY

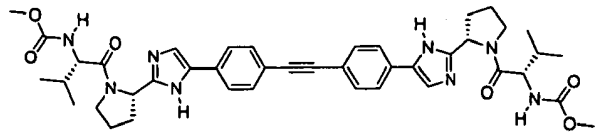


(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(2-甲基-1-{2-[5-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯



(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

(2-甲基-1-{2-[5-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯：用N_2氣體，對(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(5.00 g，11.1 mmol)、TMS-乙炔(7.90 ml，55.5 mmol)及三乙胺(4.64 ml，33.3 mmol)於DMF(56 mL)所形成的溶液進行脫氣20分鐘。將$Pd(PPh_3)_4$(1.28 g，1.11 mmol)及CuI(106 mg，0.56 mmol)添加至該經過脫氣的溶液中。將耐壓燒瓶密封，然後，在80℃下加熱一整夜。冷卻至室溫後，將該反應液濃縮，然後用乙酸乙酯予以稀釋，並且用水清洗。將水相反萃取二次，然後將有機相合併並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮後，藉由矽膠層析法(10-80%乙酸乙酯-己烷梯度)，將粗製物純化，得到(2-甲基-1-{2-[5-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-1H-咪唑-

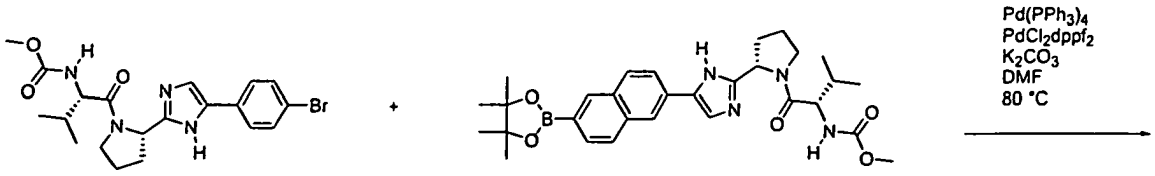
2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯(3.08 g，6.60 mmol，產率59%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{25}H_{35}N_4O_3Si$，計算值：467.3 ($M+H^+$)；實測值：467.1 ($M+H^+$)。

(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將K_2CO_3(1.82 g，13.2 mmol)添加至在甲醇中的(2-甲基-1-{2-[5-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯(3.08 g，6.60 mmol)。攪拌5小時後，將該反應液過濾，然後進行濃縮。用乙酸乙酯稀釋殘留物，然後，用水予以清洗。用乙酸乙酯反萃取水相二次，然後將有機相合併，用鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，並且進行濃縮。藉由矽膠層析法(5-10%甲醇-二氯甲烷梯度)，將粗製物純化，得到(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(2.62 g，6.6 mmol，定量產率)。LCMS-ESI$^+$：$C_{22}H_{27}N_4O_3$，計算值：395.2 ($M+H^+$)；實測值：395.2 ($M+H^+$)。

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：用N_2氣體，對(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(947 mg，2.11 mmol)、(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(1.00 g，2.53 mmol)、以及三乙胺(882 μl，6.33 mmol)於DMF(13 ml)所形成的溶液進行脫氣

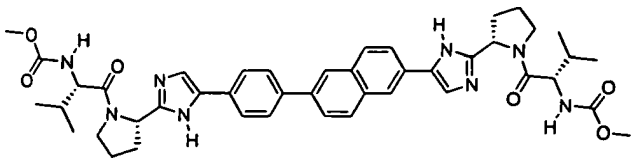
20分鐘。將$Pd(PPh_3)_4$(244 mg，0.21 mmol)及CuI(40 mg，0.21 mmol)添加至該經過脫氣的溶液中。將耐壓燒瓶密封，然後於80℃下加熱一整夜。冷卻至室溫後，將該反應液濃縮，然後用乙酸乙酯予以稀釋，並且用水清洗。將水相反萃取二次，然後，將有機相合併，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮後，先後藉由矽膠層析法(0-20%甲醇-乙酸乙酯梯度)以及逆相製備HPLC(10-85% 乙腈-水；0.1%甲酸調節劑)進行純化，得到[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(600 mg，1.00 mmol，產率47%)。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：11.84 (s, 2H), 7.75 (d, 4H), (7.56 (s, 2H), 7.47 (d, 4H), 7.28 (d, 2H), 5.06 (m, 2H), 4.06-4.04 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.14 (m, 4H) 2.00-1.90 (m, 6H), 0.89 (d, 6H), 0.84 (d, 6H).。LCMS-ESI$^+$：$C_{42}H_{51}N_8O_6$，計算值：763.4 ($M+H^+$)；實測值：763.4 ($M+H^+$)。

實施例AZ



(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯

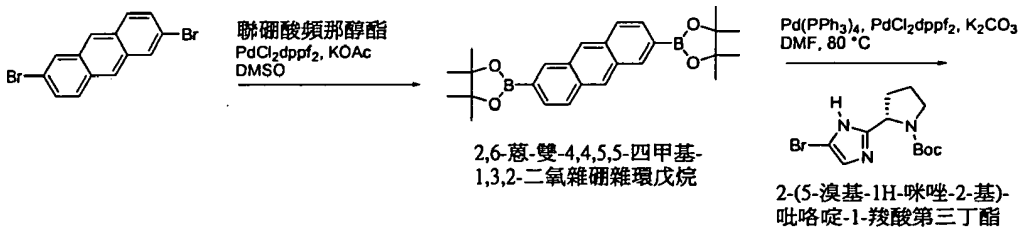


[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：用N_2氣體，對(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(244 mg，0.54 mmol)、[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(270 mg，0.49mmol)、以及含水碳酸鉀(490 μl之2M溶液，0.98 mmol)於甲苯(3 ml)及DMF(1 ml)所形成的溶液進行脫氣20分鐘。將$Pd(PPh_3)_4$(31 mg，0.027 mmol)及$PdCl_2(dppf)$(20 mg，0.027 mmol)添加至該經過脫氣的溶液中，然後，將該反應液加熱至80℃一整夜。冷卻至室溫後，用乙酸萃取該反應液，進行過濾，然後濃縮。藉由逆相製備HPLC(10-85% 乙腈-水；0.1%甲酸調節劑)，將粗製產物純化，得到[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基

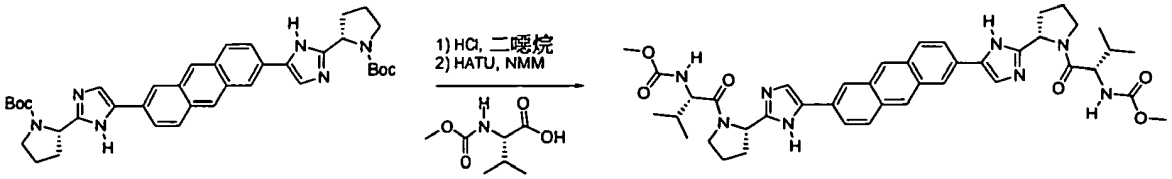
]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(149 mg，0.19 mmol，產率35%)。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：11.82 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 2H), 7.92-7.79 (m, 8H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 4.09-4.07 (m, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.20-1.85 (m, 10H), 0.95-0.86 (m, 12H)。LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{53}N_8O_6$，計算值：789.4 (M+H$^+$)；實測值：789.2 (M+H$^+$)。

實施例AA1



2,6-蒽-雙-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷

2-(5-溴基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



1-[2-(5-{6-[2-(1-1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-蒽-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-基]-乙酮

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-蒽-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2,6-蒽-雙-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷：用N_2氣體，對2,6-二溴基蒽(500 mg，1.49 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(756 mg，2.98 mmol)及乙酸鉀(585 mg，5.96 mmol)於DMSO(10 ml)所形成的混合物進行脫氣20分鐘。將$PdCl_2$(dppf)(55 mg，0.075 mmol)添加至該經過脫氣的溶液中，然後，將該反應液加熱至80℃一整夜。冷卻至室溫

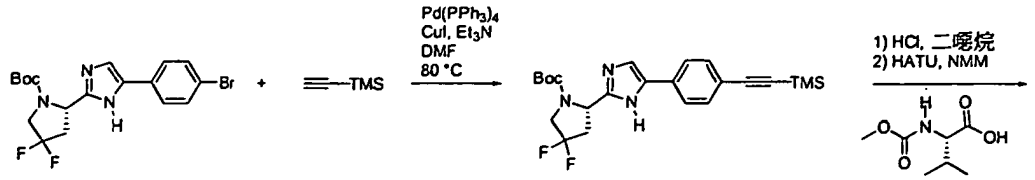
後，將該反應液倒入水中並且用二氯甲烷萃取。收集有機相，然後，用水及鹽水清洗。經硫酸鈉乾燥後，將有機相濃縮，然後，藉由矽膠層析法(30-100%二氯甲烷-己烷梯度)純化，得到2,6-蒽-雙-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(241 mg，0.56 mmol，產率38%)。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：8.57 (s, 2H), 8.46 (s, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.79 (d, 2H)。

1-[2-(5-{6-[2-(1-1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-蒽-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-基]-乙酮：使用N_2氣體，對2,6-蒽-雙-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(241 mg，0.56 mmol)、2-(5-溴基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(531 mg，1.68 mmol)及含水碳酸鉀(1.12 mL之2M溶液，2.24 mmol)於甲苯(6 ml)及DMF(1ml)所形成的溶液進行脫氣20分鐘。將$Pd(PPh_3)_4$(32 mg，0.028 mmol)及$PdCl_2$(dppf) (21 mg，0.028 mmol)添加至該經過脫氣的溶液中，然後，將該反應液加熱至80℃一整夜。冷卻至室溫後，將該反應液濃縮。用乙酸乙酯稀釋該粗製物，然後用飽和的碳酸氫鈉清洗。將水相反萃取二次，然後，將有機層合併，令其經硫酸鈉乾燥，並且進行濃縮。藉由逆相製備HPLC(20-80% 乙腈-水；0.1%甲酸調節劑)，將該粗製產物純化，得到1-[2-(5-{6-[2-(1-1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-蒽-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-基]-乙酮(117 mg，0.18 mmol，產率32%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{38}H_{45}N_6O_4$：計算值：649.4 ($M+H^+$)；實

測值：648.9 ($M+H^+$)。

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-蒽-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，180 μl，0.72 mmol)添加至 1-[2-(5-{6-[2-(1-1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-蒽-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-基]-乙酮(117 mg，0.18 mmol)於二噁烷(5 mL)所形成的溶液中。將該懸浮液攪拌一整夜，然後予以濃縮，而得到粗製胺的HCl鹽。將N-甲基嗎福啉(119 μl，1.08 mmol)添加至該胺(於3 mL DMF中)。在所有物質皆溶解後，添加2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(76 mg，0.43 mmol)及HATU(151 mg，0.40 mmol)。將該反應液攪拌一整夜後，用乙酸予以淬熄，然後，藉由逆相製備HPLC(15-70% 乙腈-水；0.1%甲酸調節劑)進行純化，得到(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-蒽-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(46 mg，0.098 mmol，產率54%)。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：11.84 (s, 2H), 8.38 (s, 2H), 8.31 (s, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.30 (d, 2H), 5.12 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.55 (s, 6H), 2.18-1.95 (m, 10 H), 0.96 (d, 6H), 0.88 (d, 6H)。LCMS-ESI$^+$：$C_{42}H_{51}N_8O_6$，計算值：763.4 ($M+H^+$)；實測值：763.1 ($M+H^+$)。

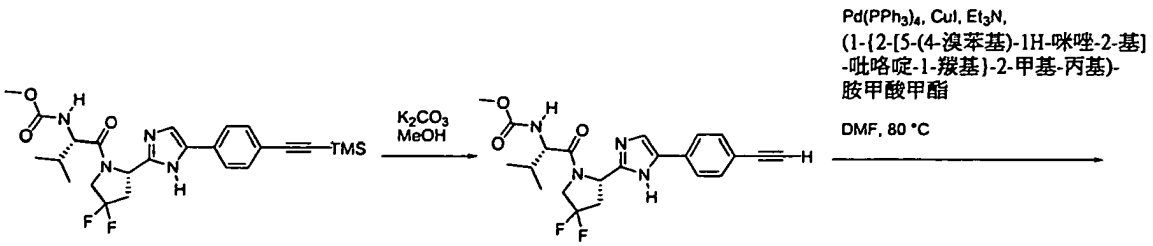
實施例AB1



2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4,4-二氟基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

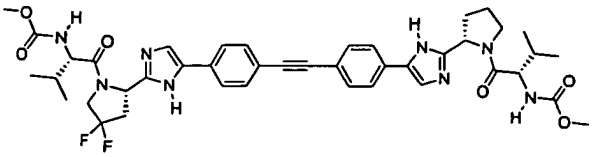
4,4-二氟基-2-[5-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



(1-{4,4-二氟基-2-[5-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-4,4-二氟基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-二氟基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

4,4-二氟基-2-[5-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：用N_2氣體，對2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4,4-二氟基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(700 mg，1.56 mmol)、TMS-乙炔(1.11 mL，7.79 mmol)及三乙胺(1.1 mL，7.8 mmol)於DMF(8 mL)所形成的溶液進行脫氣20分鐘。將$Pd(PPh_3)_4$(180 mg，0.16 mmol)及CuI(14.8 mg，0.078 mmol)添加至該經過脫氣的溶液中。將耐壓燒瓶密封，然後，在80℃下，予以加熱一整夜。冷卻至室溫後，將反應液濃縮，然後用乙酸乙酯稀釋予以稀釋，並且用水清洗。將水相反萃取二次，然後，將有機相合併並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮後，藉由矽膠層析法

(10-50%乙酸乙酯-己烷梯度)，將粗製物純化，得到4,4-二氟基-2-[5-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(547 g，1.23 mmol，產率79%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{23}H_{30}F_2N_3O_2Si$，計算值：446.2 ($M+H^+$)；時測值：445.8 ($M+H^+$)。

(1-{4,4-二氟基-2-[5-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，1.65 mL，6.6 mmol)添加至4,4-二氟基-2-[5-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(547 mg，1.23 mmol，於6 mL二噁烷中)。將該懸浮液攪拌一整夜，然後，予以濃縮得到粗製胺的HCl鹽。將N-甲基嗎福啉(406 μl，3.69 mmol)添加至該胺(於5 mL DMF中)。當所有的物質皆溶解後，添加2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(236 mg，1.35 mmol)及HATU(513 mg，1.35 mmol)。攪拌2小時後，將該反應液濃縮，然後，用乙酸乙酯予以稀釋並且用水清洗。將水相反萃取二次，然後，將有機層合併，令其經硫酸鈉乾燥，並且進行濃縮。藉由矽膠層析法(20-60%乙酸乙酯-己烷梯度)，將粗製產物純化，得到(1-{4,4-二氟基-2-[5-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(412 mg，0.82 mmol，產率67%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{25}H_{33}F_2N_4O_3Si$，計算值：503.2 ($M+H^+$)；實測值：503.2 ($M+H^+$).

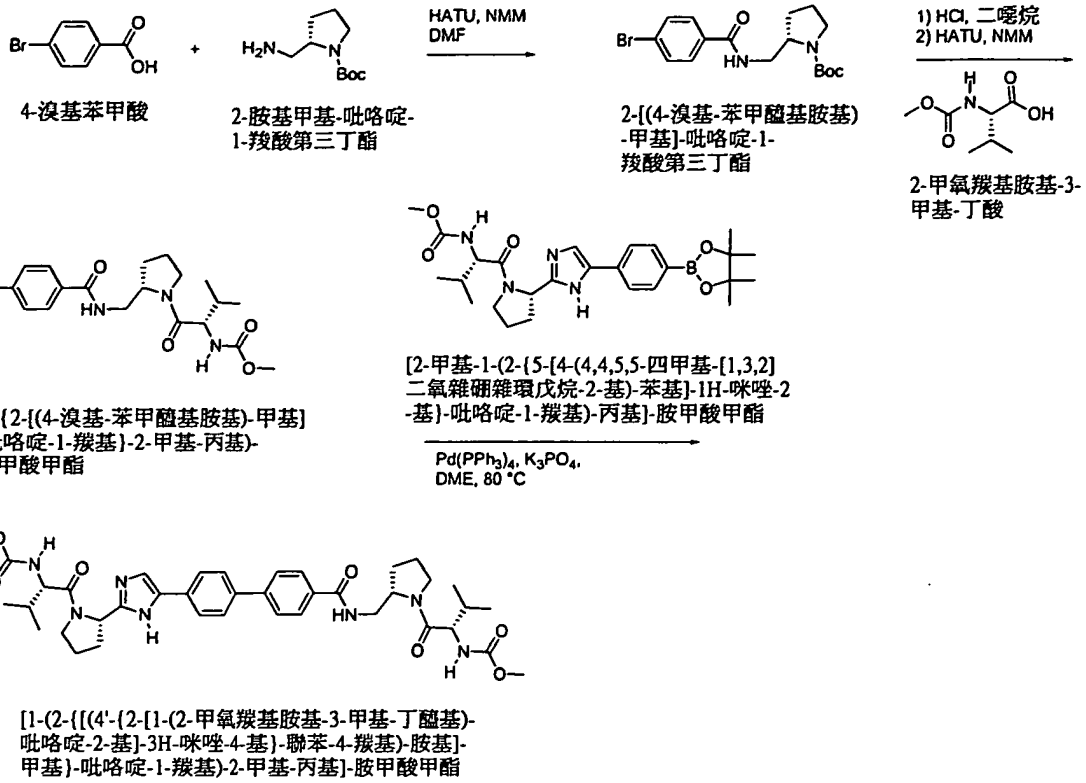
(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-4,4-二氟基-

吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將碳酸鉀(227 mg，1.64 mmol)添加至(1-{4,4-二氟基-2-[5-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(412 mg，0.82 mmol，於8 mL甲醇中)。攪拌5小時後，將該反應液過濾，然後予以濃縮。用乙酸乙酯稀釋殘留物，然後用水予以清洗。用乙酸乙酯反萃取水相二次，然後，將有機相合併，用鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，並且進行濃縮。藉由矽膠層析法(20-80%乙酸乙酯-己烷梯度)，將粗製物純化，得到 (1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(371 mg 0.82 mmol，定量產率)。LCMS-ESI$^+$：$C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$，計算值：431.2 ($M+H^+$)；實測值：431.1 ($M+H^+$)。

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-二氟基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：用N_2氣體，對(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(400 mg，0.89 mmol)、(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(371 mg，0.89 mmol)、及三乙胺(372 μl，2.67 mmol)於DMF(8 mL)所形成的溶液進行脫氣20分鐘。將$Pd(PPh_3)_4$ (103 mg，0.089 mmol)及CuI (17 mg，0.089 mmol)添加至該經過脫氣的溶液中。將耐壓燒瓶密封，然後，於80℃下，予以加熱一整夜。冷卻

至室溫後，用乙酸淬熄該反應液，然後藉由逆相製備HPLC(10-70%乙腈-水；0.1%甲酸調節劑)進行純化，得到[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-二氟基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(231 mg，0.29 mmol，產率33%)。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：12.04 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 6H), 7.28 (d, 2H), 5.29 (t, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 4.06 (t, 1H), 3.93 (t, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.14-1.88 (m, 6H), 0.90-0.84 (m, 12H)。LCMS-ESI$^+$：$C_{42}H_{49}N_8O_6$，計算值：799.4 ($M+H^+$)；實測值：799.0 ($M+H^+$)。

實施例AC1



4-溴基苯甲酸

2-胺基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-[(4-溴基-苯甲醯基胺基)-甲基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

(1-{2-[(4-溴基-苯甲醯基胺基)-甲基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(2-{[(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-羰基)-胺基]-甲基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

2-[(4-溴基-苯甲醯基胺基)-甲基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將N-甲基嗎福啉(655 μl，5.96 mmol)及HATU(1.89 g，4.97 mmol)添加至2-胺基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.00 g，4.97 mmol)及4-溴基-苯甲酸(996 mg，4.97 mmol)(於DMF(25 mL)中)。攪拌13小時後，將該反應液濃縮，然後用乙酸乙酯稀釋，並且用1N HCl、飽和的碳酸氫鈉以及鹽水清洗。然後，令有機相經硫酸鈉乾燥並且進行濃縮。藉由矽膠層析法(20-50%乙酸乙酯-己烷梯度)，將粗製物純化，得到2-[(4-溴基-苯甲醯基胺基)-甲基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.91g，4.97 mmol，定量產率)。LCMS-ESI$^+$：$C_{17}H_{24}BrN_2O_3$，計算值：383.1 ($M+H^+$)；實測值：383.6 ($M+H^+$)。

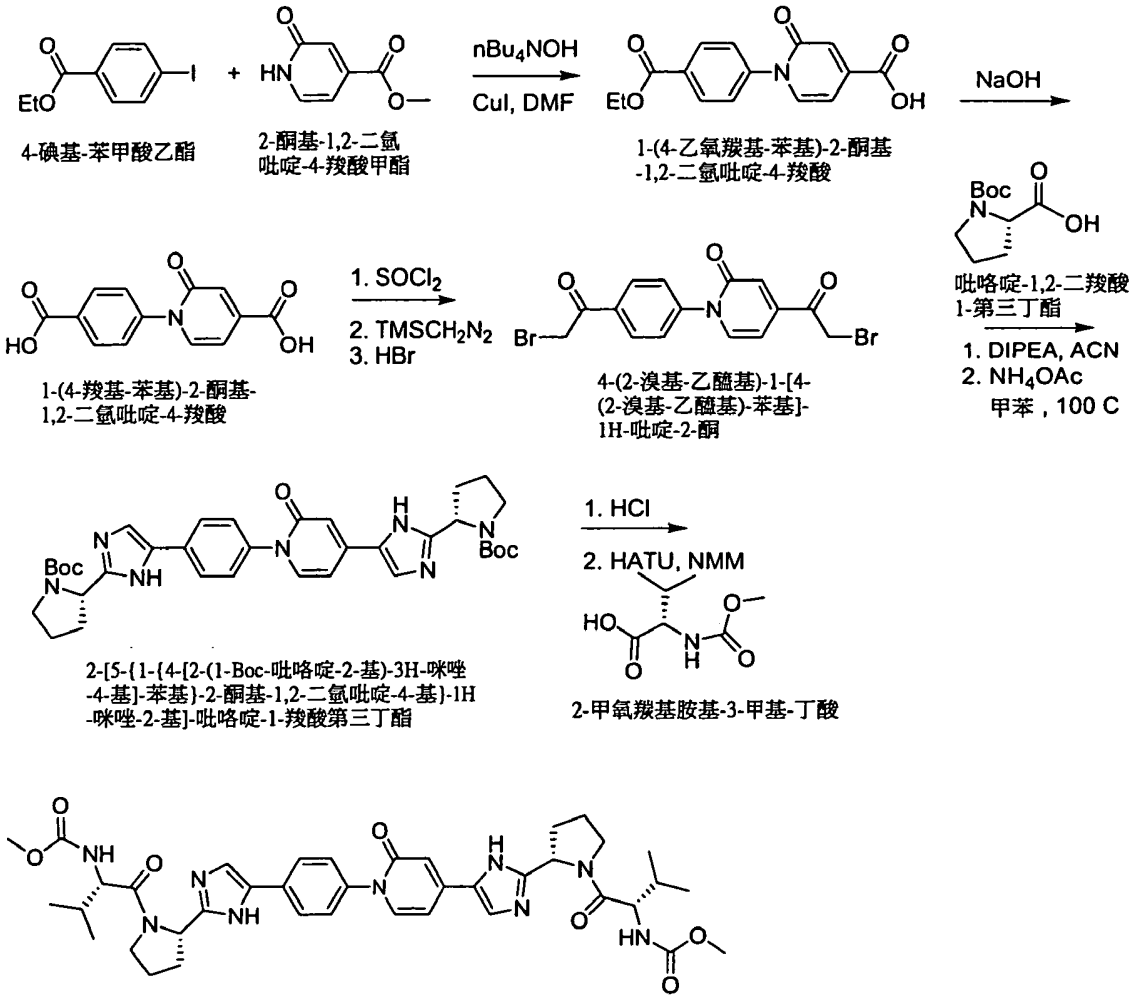
(1-{2-[(4-溴基-苯甲醯基胺基)-甲基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，5

mL，20 mmol)添加至2-[(4-溴基-苯甲醯基胺基)-甲基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.00 g，2.61 mmol，於15 mL二噁烷中)。將該溶液攪拌一整夜，然後濃縮得到粗製胺的HCl鹽。將N-甲基嗎福啉(574 μl，5.22 mmmol)、2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁酸(457 mg，2.61 mmol)及HATU(992 mg，2.61 mmol)添加至該胺(於13 mL DMF中)。攪拌2小時後，將該反應液濃縮，然後用乙酸乙酯予以稀釋並且用1N HCl、飽和的碳酸氫鈉、以及鹽水清洗。藉由矽膠層析法(100%乙酸乙酯)，將粗製產物純化，得到(1-{2-[(4-溴基-苯甲醯基胺基)-甲基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(950 mg，2.18 mmol，產率84%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{19}H_{27}BrN_3O_4$，計算值：440.1 ($M+H^+$)；實測值：440.2 ($M+H^+$)。

[1-(2-{[(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-羰基)-胺基]-甲基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：用N_2氣體，對(1-{2-[(4-溴基-苯甲醯基胺基)-甲基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(104 mg，0.24 mmol)、[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(117 mg，0.24 mmol)以及含水K_3PO_4(480 μl之2M溶液，0.96 mmol)於DME(3 mL)所形成的溶液進行脫氣20分鐘。將$Pd(PPh_3)_4$ (13.9 mg，0.012 mmol)添加至該經過脫氣的溶液中，然後，將該反應液加熱至80℃一整夜。冷卻至室溫

後，將該反應液濃縮並且藉由逆相製備HPLC(15-60%乙腈-水；0.1%甲酸調節劑)，進行純化，得到[1-(2-{[(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-羰基)-胺基]-甲基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(26 mg，0.036 mmol，產率15%)。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：11.8 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 7.94-7.73 (m, 9H), 7.34 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.07 (t, 1H), 4.01 (t, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.16-1.81 (m, 10H), 0.90-0.84 (m, 12H)。LCMS-ESI$^+$：$C_{39}H_{52}N_7O_7$，計算值：730.4 ($M+H^+$)；實測值：730.1 ($M+H^+$)。

實施例AD1



1-(4-乙氧羰基-苯基)-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-羧酸：於周溫下，將2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-羧酸甲酯(2.00 g)、1.0M氫氧化四丁基銨(於13 ml水中)及甲苯(50 mL)所形成的混合物攪拌2小時。將該混合物濃縮並且令其與甲苯共蒸發(3 x 100 mL)，並且於真空中進行乾燥。將4-碘基-苯甲酸乙酯(2.40 g)添加至該殘留物中並且令其與甲苯共蒸發(2 x 20 mL)。添加碘化銅(0.829 g)及DMF(10 mL)，並且於95℃下，將該反應混合物攪拌18小時，使其免受光照。將3N氫氧化銨添加至該冷卻的反應混合物中，並且用二氯甲烷予以萃取(4 x)。將有機層乾燥(硫酸鎂)，予以濃縮並

且藉由快速管柱層析法(矽膠，0至5%甲醇／二氯甲烷+1%三乙胺)，進行純化，得到呈三乙基銨鹽形式的1-(4-乙氧羰基-苯基)-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-羧酸(1.155 g)：LCMS-ESI⁻：$C_{15}H_{12}NO_5$，計算值：286.27 ($M-H^+$)；實測值：286.1 ($M-H^+$)。

1-(4-羧基-苯基)-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-羧酸：將5M氫氧化鈉(1.19 mL)添加至1-(4-乙氧羰基-苯基)-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-羧酸(1.155 g)於THF(20 mL)所形成之在0℃下的溶液中，並且於周溫下，將該混合物攪拌一整夜。用濃HCl將反應混合物酸化至pH 1，產生一沉澱物。過濾收集該固體，用水予以清洗並且於高真空中進行乾燥，而得到1-(4-羧基-苯基)-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-羧酸(0.7196 g)。LCMS-ESI⁻：$C_{13}H_8NO_5$，計算值：258.2 ($M-H^+$)；實測值：258.1 ($M-H^+$)。

4-(2-溴基-乙醯基)-1-[4-(2-溴基-乙醯基)-苯基]-1H-吡啶-2-酮：於周溫下，將1-(4-羧基-苯基)-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-羧酸(0.696 g)及草醯氯(2.34 mL)於二氯甲烷(20 mL，含有4滴DMF)所形成的混合物攪拌4小時，然後予以濃縮並且令其與甲苯共蒸發(3 x)，並且於高真空中乾燥。將產生的殘留物懸浮於0℃二氯甲烷(10 mL)中，並且於15分鐘期間，用2.0M三甲基矽烷基重氮甲烷(於乙醚中，4.0 mL)予以處理，而得到一棕色混合物。將該反應混合物溫熱至室溫一整夜，然後予以濃縮。將產生的棕色固體懸浮於乙酸乙酯(10 mL)並且予以冷卻至0℃。於5分鐘期間，

添加5.7M HBr(於乙酸中)，並且於1小時期間，將反應混合物溫熱至周溫。添加固態碳酸氫鈉(0.3 g)並且予以攪拌30分鐘。添加水，而得到帶有棕色沉澱物的雙相混合物。過濾移出固體並且用二氯甲烷(2 x)萃取濾液，進行乾燥(硫酸鎂)及濃縮。藉由快速管柱層析法(矽膠，30-80%乙酸乙酯／己烷)，將殘留物純化，得到4-(2-溴基-乙醯基)-1-[4-(2-溴基-乙醯基)-苯基]-1H-吡啶-2-酮(0.555 g)。LCMS-ESI$^+$：$C_{15}H_{12}Br_2NO_3$，計算值：414.06 ($M+H^+$)；實測值：411.9，413.9，415.8 ($M+H^+$)。

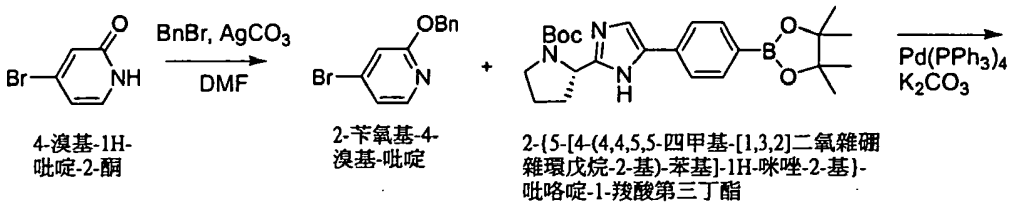
2-[5-{1-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基}-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於周溫下，將4-(2-溴基-乙醯基)-1-[4-(2-溴基-乙醯基)-苯基]-1H-吡啶-2-酮(0.555g)、吡啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(0.6 g)及二異丙基乙基胺(0.48 mL)於乙腈(10.8 mL)所形成的混合物攪拌2小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用鹽水予以清洗並且用乙酸乙酯反萃取。用鹽水(2x)清洗合併的有機層，予以乾燥(硫酸鎂)及濃縮，而得到一棕色油狀物(1.034 g)。LCMS-ESI$^-$：$C_{35}H_{42}N_3O_{11}$，計算值：680.73 ($M-H^+$)；實測值：680.3 ($M-H^+$)。將殘留物溶於甲苯(5.5 mL)並且添加乙酸銨(2.066 g)。於100℃下，將該反應混合物攪拌2小時，然後，予以濃縮。令殘留物分溶於二氯甲烷以及稀釋的碳酸氫鈉溶液。用含有甲醇的二氯甲烷(3 x)萃取水層，並且令合併的有機層乾燥(硫酸鎂)，予以濃縮，並且藉由快速管柱層析法(矽膠，0至

15%甲醇／二氯甲烷)進行純化，得到2-[5-{1-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基}-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.098 g)。LCMS-ESI$^+$：$C_{35}H_{44}N_7O_5$，計算值：642.76 ($M+H^+$)；實測值：642.1 ($M+H^+$)。

[1-(2-{5-[1-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：於周溫下，用4N HCl(於二噁烷中，2.0 mL)處理2-[5-{1-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基}-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.098 g，於6.0 mL二氯甲烷中)90分鐘。將該反應混合物濃縮並且於真空中，予以乾燥一整夜。將殘留物溶於DMF(2.0 mL)並且將2-甲氧胺基胺基-3-甲基-丁酸(0.055 g)、4-甲基嗎福啉(0.099 mL)添加至該溶液中，接著添加HATU(0.116 g)。於周溫下，將該反應混合物攪拌90分鐘，然後，予以濃縮。將殘留物溶於二氯甲烷中，並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液予以清洗。用二氯甲烷反萃取水層並且令合併的有機層乾燥(硫酸鎂)，予以濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1%三氟乙酸)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽形式的[1-(2-{5-[1-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺

甲酸甲酯(0.037 g)：^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：8.14 (s, 2H), 7.88 (d, J=8.4, 2H), 7.79 (d, J=7.2, 1H), 7.63 (d, J=8.4, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.88 (s, H), 6.74 (d, J=8.4, 1H), 5.13-5.10 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 8H), 3.53 (s, 6H), 2.40-2.01 (m, 10H), 0.83-0.75 (m, 12 H)；LCMS-ESI$^+$：$C_{39}H_{50}N_9O_7$，計算值：756.86 ($M+H^+$)；實測值：756.3 ($M+H^+$)。

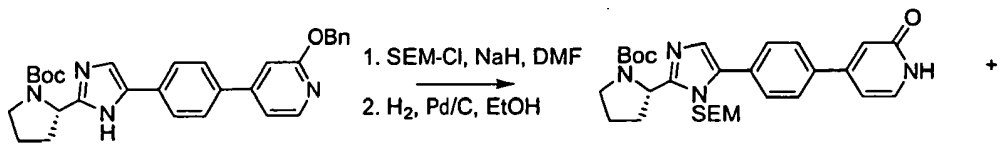
實施例AE1



4-溴基-1H-吡啶-2-酮

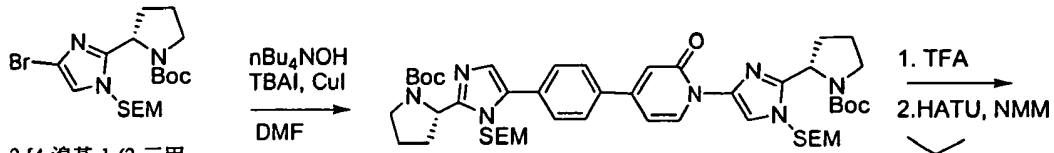
2-苄氧基-4-溴基-吡啶

2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-{5-[4-(2-苄氧基-吡啶-4-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

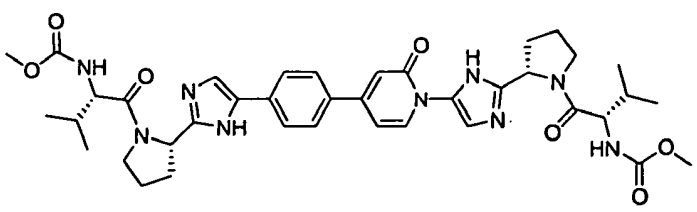
2-[5-[4-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-[4-溴基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-[4-(4-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-2-酮基-2H-吡啶-1-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-2-酮基-2H-吡啶-1-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

2-苄氧基-4-溴基-吡啶：在50℃下，將4-溴基-1H-吡

啶-2-酮(0.613 g)、碳酸銀(0.63 g)以及苄基溴(0.50 mL)於苯(10 mL)所形成的混合物加熱24小時，令其免受於光照。在周溫下，將該反應混合物攪拌16小時。令反應混合物過濾通過矽藻土濾片，並且用乙酸乙酯清洗。將濾液濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，0-10%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到2-苄氧基-4-溴基-吡啶(0.6043 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{12}H_{11}BrNO$，計算值：265.12 ($M+H^+$)；實測值：263.8, 265.8 ($M+H^+$)。

2-{5-[4-(2-苄氧基-吡啶-4-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於80-90℃下，將2-苄氧基-4-溴基-吡啶(0.292 g)、2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.533 g，根據WO2008021927 A2製備得)以及$Pd(PPh_3)_4$(0.064 g)於含水碳酸鉀溶液／二甲氧基乙烷(1.82 mL／5.0 mL)所形成的混合物加熱8小時。將該反應混合物冷卻，用乙酸乙酯予以稀釋，用鹽水予以清洗，進行乾燥(硫酸鎂)及濃縮。藉由快速管柱層析法(矽膠，20-80%乙酸乙酯／己烷)，將殘留物乾燥，而得到2-{5-[4-(2-苄氧基-吡啶-4-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.530 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{30}H_{33}N_4O_3$，計算值：497.6 ($M+H^+$)；實測值：497.0 ($M+H^+$)。

2-[5-[4-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將60%氫化鈉(0.047 g)添加至2-{5-[4-(2-苄氧基-吡

啶-4-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.530 g)於DMF(5.0 mL)所形成之在0℃下的溶液中。攪拌5分鐘後，添加2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯，並且將反應混合物攪拌2小時。添加飽和的氯化銨並且用乙酸乙酯(2x)萃取該混合物。用5%氯化鋰溶液(2x)、鹽水清洗有機層並且進行乾燥(硫酸鎂)。濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20-80%乙酸乙酯／己烷)純化，得到2-[5-[4-(2-苄氧基-吡啶-4-基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.495 g)。LCMS-ESI$^+$：$C_{36}H_{47}N_4O_4Si$，計算值：627.87 (M+H$^+$)；實測值：627.1 (M+H$^+$)。於氫氣氛下，將2-[5-[4-(2-苄氧基-吡啶-4-基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.495 g)及10% Pd／C (0.023 g)於乙醇(5.5 mL)所形成的混合物攪拌1小時。令反應混合物過濾通過矽藻土濾片，用甲醇予以清洗。將濾液濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，0-10%甲醇／乙酸乙酯)純化，而得到2-[5-[4-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.3027 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{29}H_{41}N_4O_4Si$，計算值：537.47 (M+H$^+$)；實測值：537.0 (M+H$^+$)。

2-[4-(4-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-2-酮基-2H-吡啶-1-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將氫氧化四丁基銨

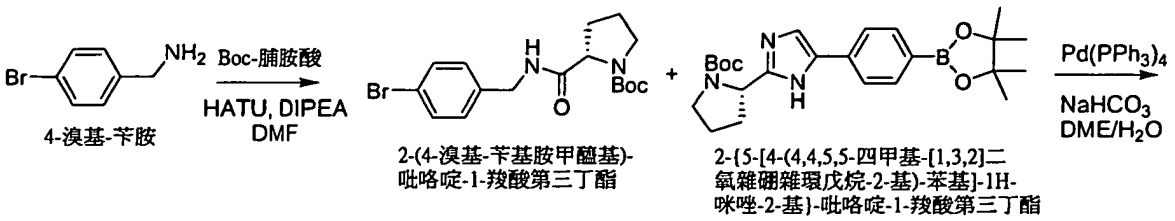
(0.375 mL之1.5M溶液)添加至2-[5-[4-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.3027 g)於乙醇(5.0 mL)所形成的溶液中，並且將該反應混合物攪拌1小時，然後予以濃縮，得到一無色油狀物。令殘留物自乙腈冷凍乾燥，產生一黃色殘留物。將2-[4-溴基-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.301 g，藉由在DMF中，使用氫化鈉，令根據WO2008021927 A2製備得之2-(4-溴基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯與2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯反應而製備得)，添加至該殘留物，並且令混合物與甲苯(15 mL)共蒸發。添加DMF(1.0 mL)及碘化銅(I)(0.035 g)，並且於95℃下，將該反應混合物攪拌24小時，令其免於光照。將碘化四丁基銨(50 mg)添加至該反應混合物中，並且將反應液持續攪拌2天。添加更多的2-[4-溴基-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.35 g)及碘化銅(I)(0.050 g)，並且持續反應24小時。將該反應混合物冷卻並且用乙酸乙酯予以稀釋，用3N氫氧化銨清洗。用乙酸乙酯(2x)反萃取水層。用3N氫氧化銨、水、鹽水清洗合併的有機層，並且予以乾燥(硫酸鎂)，然後進行濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，0至10%異丙醇／己烷)純化，得到不純的產物，藉由製備逆相HPLC (Gemini，25至100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)予以再純化。將產物冷凍乾燥，而得到2-[4-(4-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-

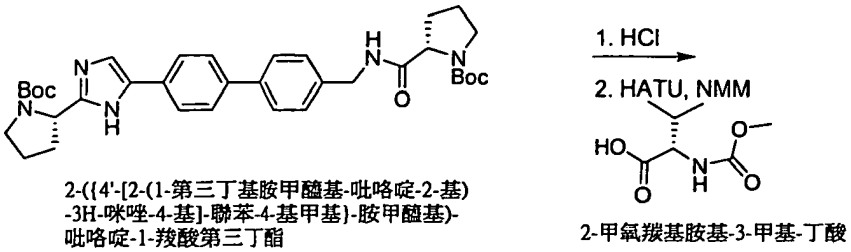
3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-2-酮基-2H-吡啶-1-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.042g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{72}N_7O_7Si_2$，計算值：903.28 (M+H$^+$)；實測值：902.2，903.2 (M+H$^+$)。

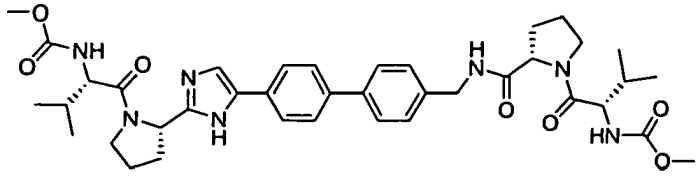
[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-2-酮基-2H-吡啶-1-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：於周溫下，用三氟乙酸(0.3 mL)處理2-[4-(4-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-2-酮基-2H-吡啶-1-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.042 g，於1.0 mL二氯甲烷中)7小時。將反應混合物濃縮並且於真空下，進行乾燥1小時。將殘留物溶於DMF(0.7 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.013 g)、4-甲基嗎福啉(0.024 mL)添加至該溶液，接著添加HATU(0.028 g)。於周溫下，將反應混合物攪拌45分鐘，然後，添加更多的4-嗎福啉(0.024 mL)。持續反應30分鐘，用乙酸乙酯予以稀釋並且用稀碳酸氫鈉溶液、鹽水清洗，進行乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC(Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)純化。將產物冷凍乾燥，而得到呈雙-三氟乙酸鹽的[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-2-酮基-2H-吡啶-1-基]-1H-咪唑-2-基}-吡

咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.077 mg)：^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD) δ：8.48 (d, J=7.2, 1H), 7.96-7.80 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 5.29-5.17 (m, 2H), 4.26-3.88 (m, 8H), 3.66 (s, 6H), 2.60-2.01 (m, 12H), 0.83-0.75 (m, 12 H)；LCMS-ESI$^+$：$C_{39}H_{50}N_9O_7$，計算值：756.86 ($M+H^+$)；實測值：756.3 ($M+H^+$)。

實施例AF1







2-(4-溴基-苄基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將HATU(3.48 g)添加至4-溴基-苄胺(2.00 g)、Boc-L-脯胺酸(2.01 g)、以及4-甲基嗎福啉(3.26 mL)於DMF(40 mL)所形成的混合物中。將反應混合物攪拌45分鐘，然後，進行濃縮，用二氯甲烷予以稀釋並且用10：1水／飽和的碳酸

氫鈉溶液清洗。用二氯甲烷反萃取水層，並且將合併的有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，50-100%乙酸乙酯／己烷)純化，得到2-(4-溴基-苄基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(3.38 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{17}H_{24}BrN_2NaO_3$，計算值：405.29 ($M+Na^+$)；實測值：405.0 ($M+Na^+$)。

2-({4'-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基甲基}-胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於80℃下，將2-(4-溴基-苄基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.257 g)、2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.309 g，根據WO2008021927 A2製備得)、碳酸氫鈉(0.186 g)以及$Pd(PPh_3)_4$(0.064 g)於水(2.0 mL)／二甲氧基乙烷(6.0 mL)所形成的混合物加熱16小時。將反應混合物冷卻及濃縮。將殘留物溶於二氯甲烷，用水清洗。用二氯甲烷反萃取水層並且令合併的有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，50-100%乙酸乙酯／己烷)純化，得到2-({4'-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基甲基}-胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.280 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{35}H_{46}N_5O_5$，計算值：616.76 ($M+H^+$)；實測值：616.1 ($M+H^+$)。

[1-(2-{5-[4'-({[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-甲基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：於周溫下，用

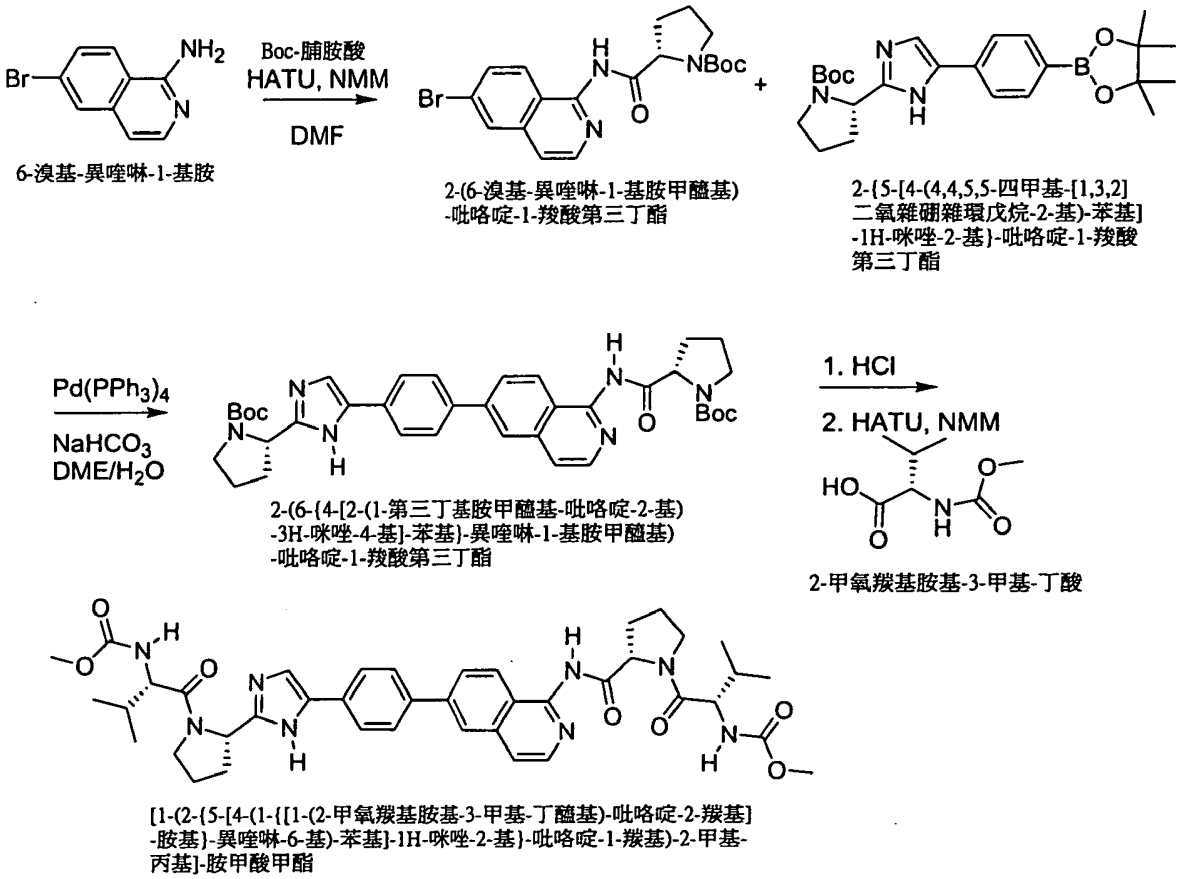
4N HCl(於二噁烷中，3.0 mL)處理2-({4'-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基甲基}-胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.280 g，於5.0 mL二氯甲烷中)2小時。將反應混合物濃縮並且於真空中乾燥一整夜，而得到黃色的粉末(0.2548 g)。將該黃色粉末(0.129 g)溶於DMF(2.0 ml)並且將2-甲氧羰基-胺基-3-甲基-丁酸(0.090 g)、4-甲基嗎福啉(0.136 mL)添加至該溶液，接著添加HATU(0.192 g)。在周溫下，將反應混合物攪拌90分鐘，然後予以濃縮。將殘留物溶於二氯甲烷並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液清洗。用二氯甲烷反萃取水層，並且令合併的有機層乾燥(硫酸鎂)，進行濃縮並且藉由製備逆相HPLC(Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1%三氟乙酸)純化。將產物冷凍乾燥，而得到呈雙-三氟乙酸鹽的[1-(2-{5-[4'-({[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-甲基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.089 mg)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：8.40-8.37 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.4, 2H), 7.72 (d, J=8.1, 2H), 7.63 (d, J=8.4, 2H), 7.37-7.29 (m, 3H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 3H), 4.03-3.95 (m, 4H), 3.90-3.80 (m, 3H), 3.53 (s, 6H), 2.30-1.80 (m, 10H), 0.90 (d, J=6.9, 3H), 0.86 (d, J=6.3, 3H), 0.78 (d, J=6.6, 3H), 0.68 (d, J=6.9, 3H)。

LCMS-ESI$^-$：$C_{39}H_{50}N_7O_7$，計算值：728.86 ($M-H^+$)；

實測值：728.2 ($M-H^+$)。

實施例AG1



2-(6-溴基-異喹啉-1-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將HATU(1.39 g)添加至6-溴基-異喹啉-1-基胺(0.80 g)、Boc-L-脯胺酸(0.803 g)、以及4-甲基嗎福啉(0.83 mL)於DMF(10 mL)所形成的混合物中。將反應混合物攪拌6小時。添加另外的Boc-L-脯胺酸(0.803 g)、4-甲基嗎福啉(0.83 mL)及HATU(1.39 g)，並且於周溫下，將該反應液攪拌一整夜，然後予以濃縮。將殘留物溶於乙酸乙酯並且用10：1 水／飽和的碳酸氫鈉溶液、5%氯化鋰溶液、鹽水清洗並且予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮且藉由快速管柱層析法(矽膠，20-70%乙酸乙酯／己烷)純化，得到2-(6-溴基-異喹

啉-1-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.74 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{19}H_{23}BrN_3O_3$，計算值：421.31 ($M+H^+$)；實測值：419.8, 421.8 ($M+H^+$)。

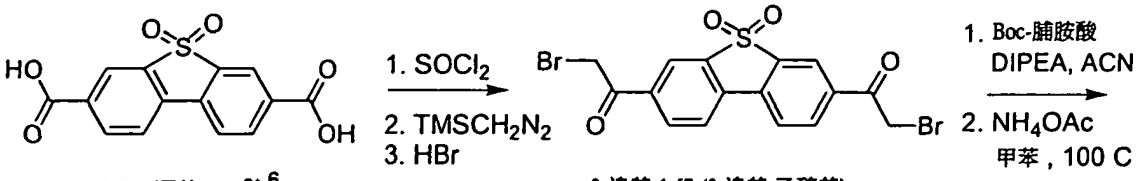
2-(6-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-異喹啉-1-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：在90℃下，將2-(6-溴基-異喹啉-1-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.426 g)、2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.405 g，根據WO2008021927 A2製備得)、以及$Pd(PPh_3)_4$(0.053 g)於2M含水K_2CO_3(1.4 mL)／二甲氧基乙烷(3.0 mL)所形成的混合物加熱16小時。將反應混合物冷卻並且用乙酸乙酯予以稀釋，用鹽水清洗，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮且藉由快速管柱層析法(矽膠，50-100%乙酸乙酯／己烷)，得到2-(6-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-異喹啉-1-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.272 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{37}H_{45}N_6O_5$，計算值：653.78 ($M+H^+$)；實測值：653.1 ($M+H^+$)。

[1-(2-{5-[4-(1-{[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-異喹啉-6-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：在周溫下，用4N HCl(於5.0 mL二戊甲烷中)，將2-(6-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-異喹啉-1-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.272 g，於5.0 mL

二氯甲烷中)處理2小時。將反應混合物濃縮並且懸浮於乙醚。過濾收集固體，用乙醚予以清洗並且於真空中乾燥一整夜，而得到黃色粉末(0.2279 g)。將黃色粉末(0.1005 g)溶於DMF(1.5 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.061 g)、4-甲基嗎福啉(0.092 mL)添加至該溶液中，接著添加HATU(0.130 g)。於周溫下，將反應混合物攪拌1小時，然後用乙酸乙酯予以稀釋並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液、鹽水清洗，且予以乾燥(硫酸鎂)。將有機層濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1%三氟乙酸)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到[1-(2-{5-[4-(1-{[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-異喹啉-6-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.093 mg)。

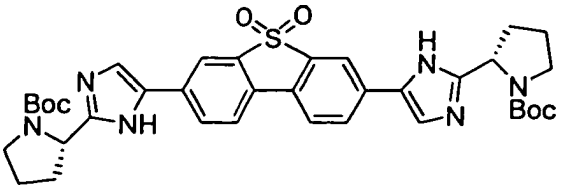
^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：8.36 (s, 1H), 8.30-8.15 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.05-7.95 (m, 3H), 7.88 (d, J=8.7, 2H), 7.70 (d, J=8.4, 1H), 7.32 (d, J=8.7, 1H), 7.29 (d, J=8.7, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.10-3.908 (m, 3H), 4.03-3.95 (m, 4H), 3.90-3.80 (m, 3H), 3.49 (s, 6H), 2.39-1.80 (m, 10H), 0.90-0.70 (m, 12H)：LCMS-ESI$^-$：$C_{41}H_{51}N_8O_7$，計算值：767.89 ($M+H^+$)；實測值：767.2 ($M+H^+$)。

實施例AH1

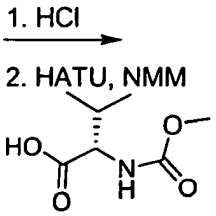


5,5-二酮基-5H-5λ⁶-二苯並噻吩-3,7-二羧酸

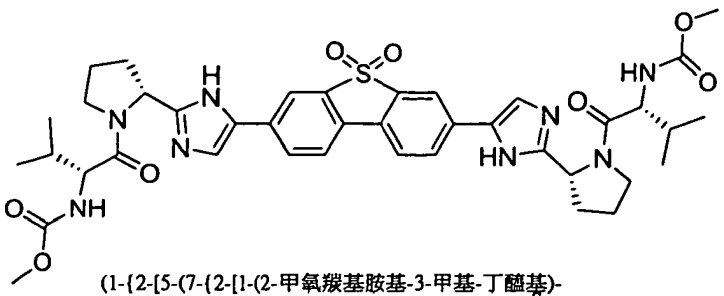
2-溴基-1-[7-(2-溴基-乙醯基)-5,5-二酮基-5H -5λ⁶-二苯並噻吩-3-基]-乙酮



2-(5-{7-[2-(1-第三丁基-胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-5,5-二酮基-5H-5λ⁶-二苯並噻吩-3-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-5,5-二酮基-5H-5λ⁶-二苯並噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-溴基-1-[7-(2-溴基-乙醯基)-5,5-二酮基-5H-5λ⁶-二苯並噻吩-3-基]-乙酮：於周溫下，將5,5-二酮基-5H-5λ⁶-二苯並噻吩-3,7-二羧酸(10.85 g，根據OL' Khouk et. Al. Russian J. Org. Chem. 2006, 42(8) 1164-1168製備得)以及草醯氯(31.11 mL)於二氯甲烷(250 mL，含有0.2mL DMF)所形成的混合物攪拌6小時。藉由過濾，移除少量的固體物質並且將濾液濃縮，而得到一棕色固體。

將該棕色固體懸浮於二氯甲烷並且予以冷卻至0℃。將2.0M(三甲基矽烷基)重氮甲烷(52.5 mL)添加至該混合物中，並且於16小時期間，將其溫熱至周溫。將該反應混合

物濃縮，得到一棕色殘留物。將產生的棕色殘留物懸浮於乙酸乙酯(200 mL)並且予以冷卻至0℃。緩慢添加5.7M氫溴酸(於乙酸中，15.3 mL)，並且於0℃下攪拌1小時，然後在周溫下，攪拌1小時。用固體的碳酸氫鈉淬熄該反應混合物，並且予以攪拌30分鐘。添加飽和的碳酸氫鈉溶液，得到一棕色沉澱物。收集固體，用水、乙酸乙酯清洗並且於真空中乾燥，得到呈棕色固體的2-溴基-1-[7-(2-溴基-乙醯基)-5,5-二酮基-5H-5λ^6-二苯並噻吩-3-基]-乙酮(25 g)：LCMS-ESI$^-$：$C_{16}H_{11}Br_2O_4S$，計算值：459.12 ($M+H^+$)；實測值：未觀察到產物質量。

2-(5-{7-[2-(1-第三丁基-胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-5,5-二酮基-5H-5λ^6-二苯並噻吩-3-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於周溫下，將2-溴基-1-[7-(2-溴基-乙醯基)-5,5-二酮基-5H-5λ^6-二苯並噻吩-3-基]-乙酮(25 g)、Boc-L-脯胺酸(15.82 g)及二異丙基乙基胺(12.6 mL)於乙腈(300 mL)所形成的混合物攪拌3小時。將反應混合物濃縮並且將殘留物溶解於乙酸乙酯中，用鹽水清洗並且用乙酸乙酯反萃取(3x)。用鹽水清洗合併的有機層，予以乾燥(硫酸鎂)並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20-800%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到黃色泡沫狀物(10 g)。LCMS-ESI$^-$：$C_{36}H_{41}N_2O_{12}S$，計算值：725.79 ($M-H^+$)；實測值：725.1 ($M-H^+$)。在120℃下，將該黃色泡沫狀物(7 g)及乙酸銨(3.72 g)於二甲苯(20 mL)所形成的混合物攪拌3.5小時，然後，予以冷卻。用乙酸乙酯稀釋並且

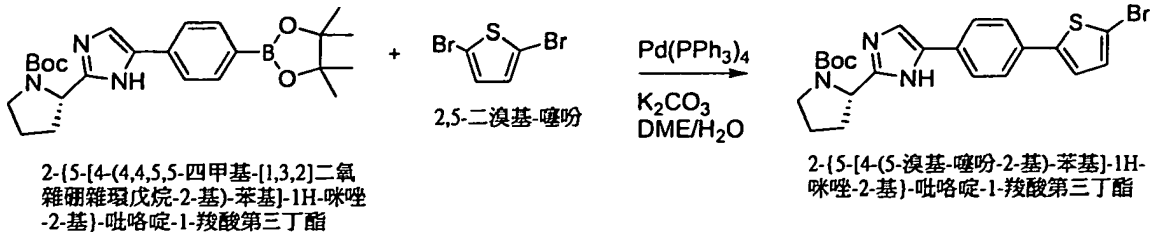
用稀釋的碳酸氫鈉溶液清洗。先後用乙酸乙酯(3x)、含有甲醇的二氯甲烷(3x)萃取水層。將合併的有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，0-5%甲醇／乙酸乙酯)進行純化，得到2-(5-{7-[2-(1-第三丁基-胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-5,5-二酮基-5H-5λ^6-二苯並噻吩-3-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(4.56 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{36}H_{43}N_6O_6S$，計算值：687.82 ($M+H^+$)；實測值：687.0 ($M+H^+$)。

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-5,5-二酮基-5H-5λ^6-二苯並噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：於周溫下，用4N HCl(於二噁烷中，50 mL)處理2-(5-{7-[2-(1-第三丁基-胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-5,5-二酮基-5H-5λ^6-二苯並噻吩-3-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(4.56 g，於50 mL二氯甲烷中)3小時。將反應混合物濃縮，用乙醚予以研磨並且令該橘色固體於真空中乾燥一整夜。將一部分該橘色固體(0.15 g)溶於DMF(2.5 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.187 g)、4-甲基嗎福啉(0.13 mL)添加至該溶液中，接著添加HATU(0.184 g)。於周溫下，將反應混合物攪拌1小時，然後，用乙酸乙酯予以稀釋，用稀釋的碳酸氫鈉溶液、5%氯化鋰溶液、鹽水清洗，並且進行乾燥(硫酸鎂)。濃縮且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1%三氟乙酸)純化，並且進行冷凍乾燥，得到呈雙-三

氟乙酸鹽形式的(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-5,5-二酮基-5H-5λ⁶-二苯並噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.150 mg)：^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：8.40-8.14 (m, 8H), 7.33 (d, J=8.1, 2H), 5.13-5.10 (m, 2H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.34-1.98 (m, 10H), 0.85 (d, J=6.6, 6H), 0.81 (d, J=6.6, 6H)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{40}H_{49}N_8O_8S$，計算值：801.92 ($M+H^+$)；實測值：801.2 ($M+H^+$).

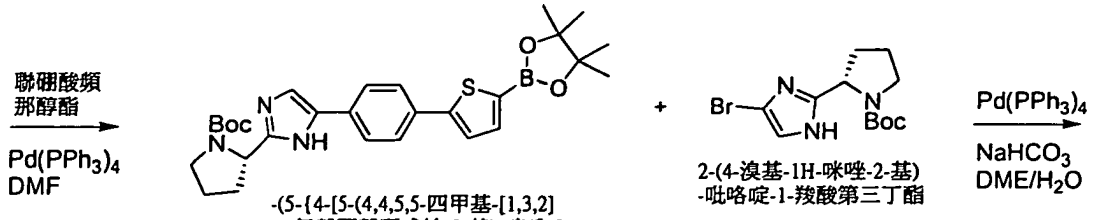
實施例AI1



2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

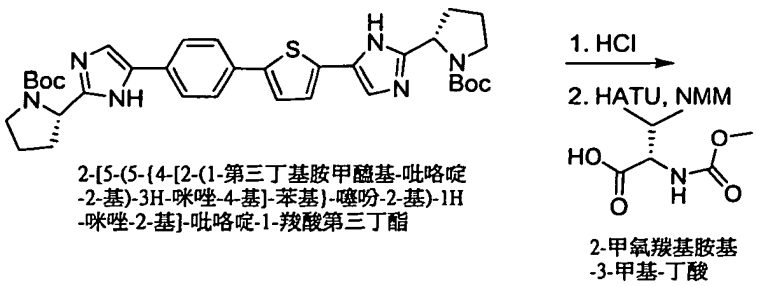
2,5-二溴基-噻吩

2-{5-[4-(5-溴基-噻吩-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



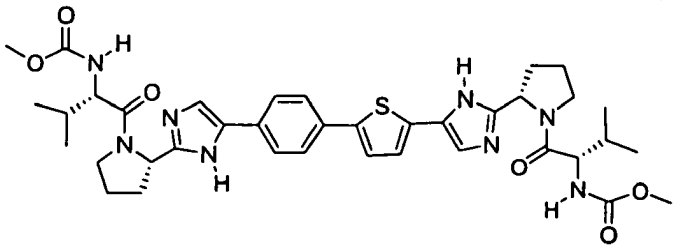
-(5-{4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-噻吩-2-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-(4-溴基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-[5-(5-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



[1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-噻吩-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

2-{5-[4-(5-溴基-噻吩-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：在90℃下，將2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-噻吩-2-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.896 g，根據WO2008021927 A2製備得)、以及$Pd(PPh_3)_4$(0.118 g)於2M K_2CO_3(3.06 mL)／二甲氧基乙烷(6.12 mL)的所形成的混合物加熱8小時。將反應混合物冷卻，用乙酸乙酯予以稀釋並且用鹽水清洗，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮且藉由快速管

柱層析法(矽膠，0-100%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到2-{5-[4-(5-溴基-噻吩-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.955 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{22}H_{25}BrN_3O_2S$，計算值：475.42 (M+H$^+$)；實測值：473.8, 475.9 (M+H$^+$)。

2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-噻吩-2-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於90℃下，將2-{5-[4-(5-溴基-噻吩-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.4807 g)、聯硼酸頻那醇酯(0.54 g)、$Pd(PPh_3)_4$(0.058 g)及乙酸鉀(0.257 g)於1,4-二噁烷所形成的混合物加熱16小時。將反應混合物冷卻至周溫並且用乙酸乙酯予以稀釋。用鹽水清洗有機層，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮且藉由快速管柱層析法(矽膠，20-80%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到呈棕色泡沫狀物的2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-噻吩-2-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：LCMS-ESI$^+$：$C_{28}H_{37}BN_3O_4S$，計算值：522.48 (M+H$^+$)；實測值：521.9 (M+H$^+$)。

2-[5-(5-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：在微波照射、120℃下，將2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-噻吩-2-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.1050 g)、2-(4-溴基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.070 g，根據WO200821927 A2製備得)以及

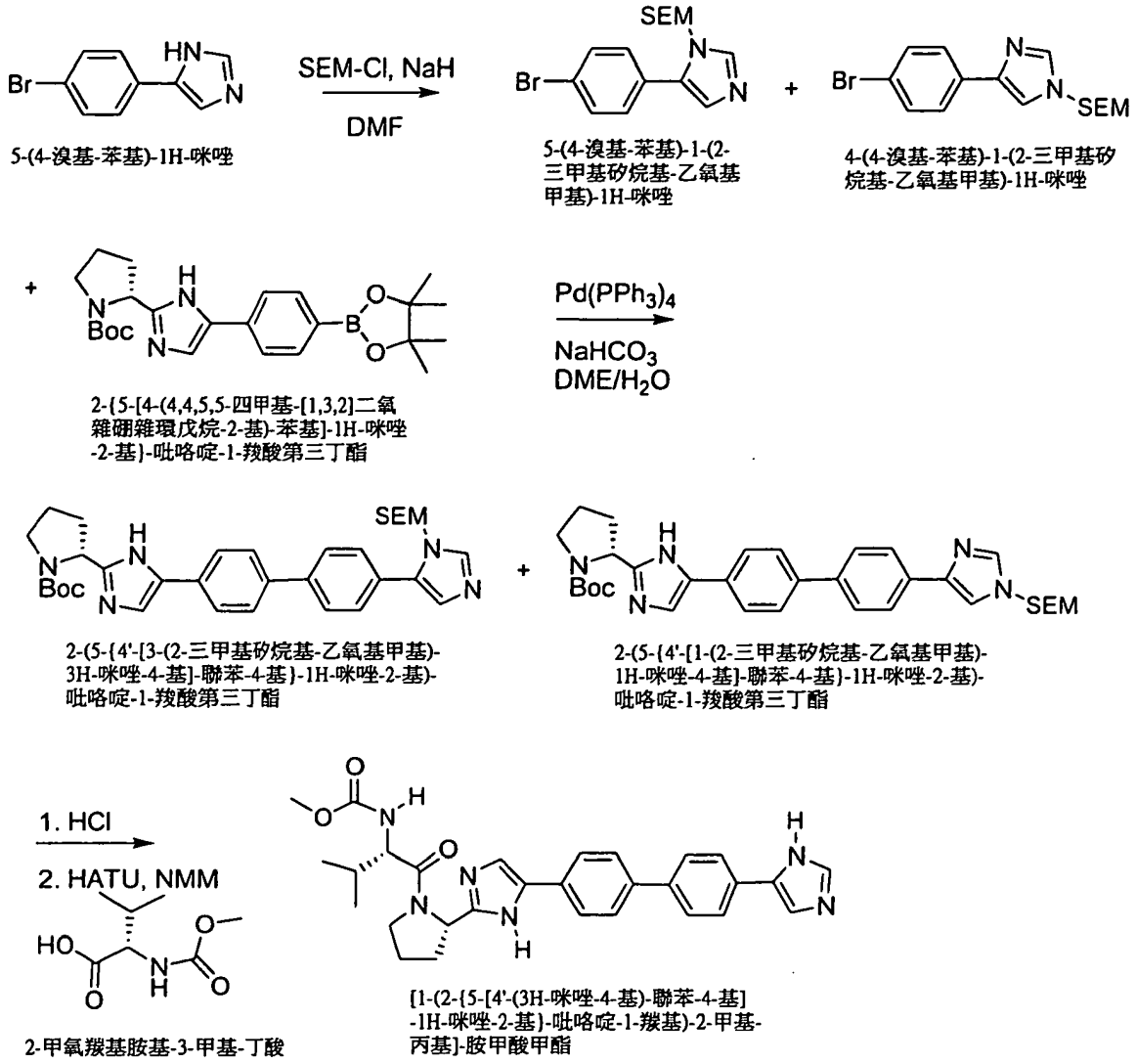
$Pd(PPh_3)_4$(0.012 g)於2.0 M碳酸氫鈉溶液(0.33 mL)所形成的混合物攪拌20分鐘。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用鹽水清洗，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，50-100%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到呈棕色泡沫狀物的2-[5-(5-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.069g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{34}H_{43}N_6O_4S$，計算值：631.80 ($M+H^+$)；實測值：631.0 ($M+H^+$)。

[1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-噻吩-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：於周溫下，用4N HCl(於二噁烷中，3.0 mL)處理2-[5-(5-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.069 g，於3.0 mL二氯甲烷中)30分鐘。將反應混合物濃縮並且於真空中予以乾燥一整夜，而得到一紅棕色的固體(0.084 g)。將該殘留物溶於DMF(1.0 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.053 g)、4-甲基嗎福啉(0.083 mL)添加至該溶液中，接著添加HATU(0.113 g)。於周溫下，將反應混合物攪拌1小時，然後，用乙酸乙酯稀釋，用稀釋的碳酸氫鈉溶液、5%氯化鋰溶液、鹽水清洗，然後乾燥(硫酸鎂)。濃縮且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)純化，並且進行冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的[1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-

丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-噻吩-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.040 mg)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：8.09 (s, 1H), 7.81 (br s, 4H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.402-7.30 (m, 21H), 5.20-5.00 (m, 2H), 4.10 (q, J=6.9, 3H), 3.90-3.80 (m, 3H), 3.53 (s, 6H), 2.40-1.90 (m, 10H), 0.90-0.76 (m, 12H)；LCMS-ESI$^-$：$C_{38}H_{49}N_8O_6S$，計算值：745.90 ($M+H^+$)；實測值：745.2 ($M+H^+$)。

實施例AJ1



5-(4-溴基-苯基)-1H-咪唑

5-(4-溴基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑

4-(4-溴基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑

2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-(5-{4'-[3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-(5-{4'-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

[1-(2-{5-[4'-(3H-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

5-(4-溴基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑及4-(4-溴基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑：將60%氫氧化鈉(0.197 g)添加至5-(4-溴苯基)-1H-咪唑(0.997 g)於DMF(15.0 mL)所形成之在0℃下的溶液中。攪拌5分鐘後，添加2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯(1.18 mL)並且將反應混合物攪拌2小時。將反應混合物濃縮，溶解於乙酸乙酯中。用5%氯化鋰溶液(2x)、鹽水清洗有機層並且予以乾燥(硫酸鎂)。濃縮且藉由快速管柱層析法(矽膠，乙酸乙酯／己烷)純化，得到5-(4-溴基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑及4-(4-溴基-苯基)-

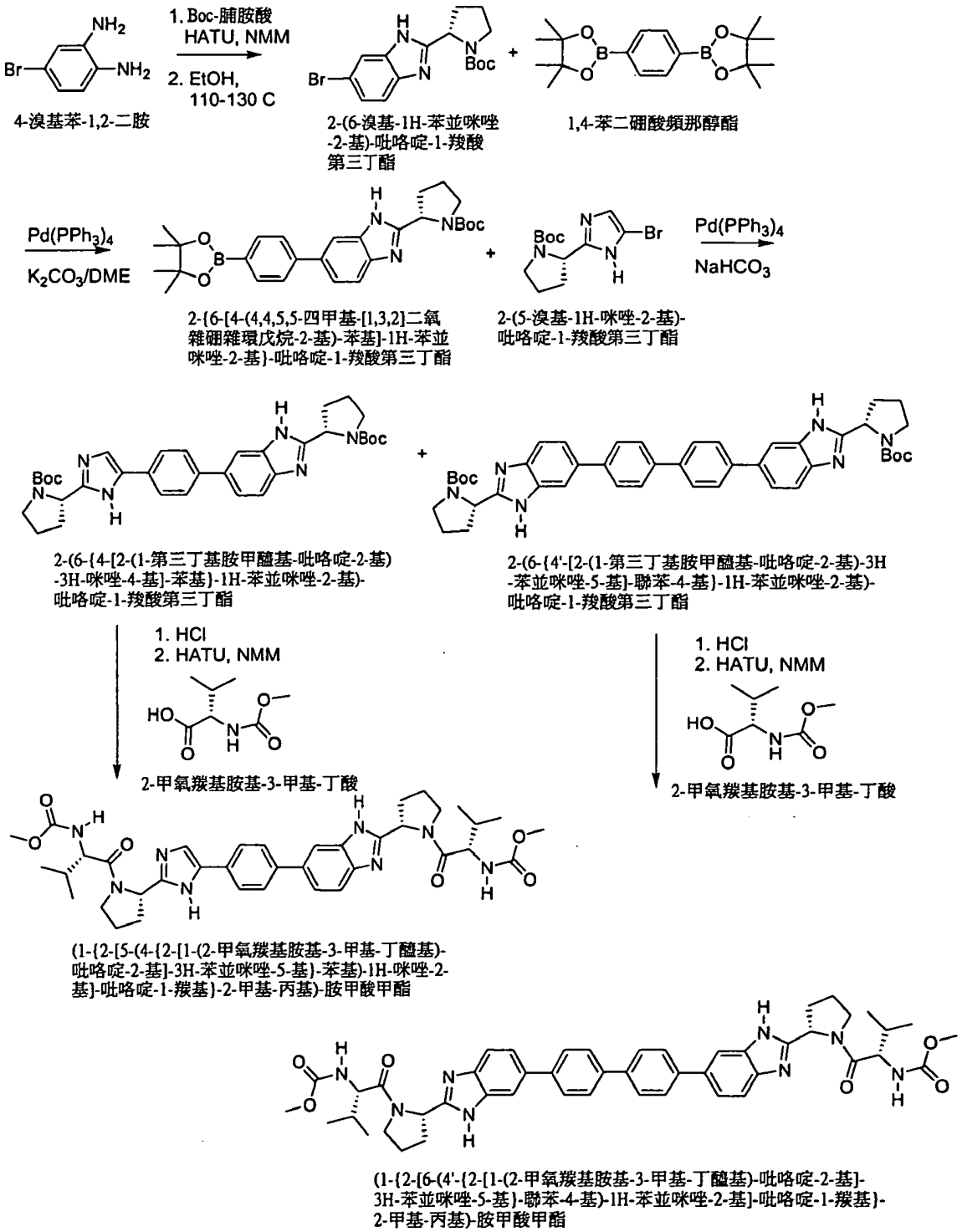
1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑的1：1混合物(0.89 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{15}H_{22}BrN_2Osi$，計算值：354.33 ($M+H^+$)；實測值：未觀察到產物質量。

2-(5-{4'-[3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯及2-(5-{4'-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於80℃下，將5-(4-溴基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑及4-(4-溴基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑的1：1混合物(0.145 g)、2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.150 g，根據WO2008021927 A2製備得)以及$Pd(PPh_3)_4$(0.020 g)於含水碳酸鉀溶液(0.51 mL)／二甲氧基乙烷(1.5 mL)所形成的混合物加熱18小時。將該反應混合物冷卻，用乙酸乙酯稀釋，用鹽水清洗，予以乾燥(硫酸鎂)及濃縮。藉由快速管柱層析法(矽膠，50-100%乙酸乙酯／己烷)，將殘留物純化，得到2-(5-{4'-[3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯及2-(5-{4'-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯的1：1混合物(0.0998 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{33}H_{44}N_5O_3Si$，計算值：586.82 ($M+H^+$)；實測值：586.0 ($M+H^+$)。

[1-(2-{5-[4'-(3H-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-

基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：於周溫下，用三氟乙酸(3.0 mL)處理2-(5-{4'-[3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯及2-(5-{4'-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯的1：1混合物(0.0998 g，於3.0 mL二氯甲烷中)18小時。將反應混合物濃縮，令其與乙腈共蒸發並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)純化，得到一黃色薄膜(0.087 g)。將該殘留物溶於DMF(1.0 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.023 g)、4-甲基嗎福啉(0.055 mL)添加至該溶液，接著添加HATU(0.049 g)。於周溫下，將反應混合物攪拌1小時，用乙酸乙酯稀釋並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液、鹽水清洗，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮，並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)進行純化。將產物冷凍乾燥，而得到呈雙-三氟乙酸鹽的[1-(2-{5-[4'-(3H-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.016 mg)：^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：9.10 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.93-7.80 (m, 8H), 7.32 (d, J=7.8, 1H), 5.20-5.12 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.40-1.85 (m, 6H), 0.83 (d, J=7.2, 3H), 0.80 (d, J=6.9, 3H)：LCMS-ESI$^+$：$C_{29}H_{33}N_6O_3$，計算值：513.61 ($M+H^+$)；實測值：513.1 ($M+H^+$)。

實施例AK1及AL1



2-(6-溴基-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將HATU(10.7 g)添加至4-溴基-苯-1,2-二胺(5.0 g)、

Boc-L-脯胺酸(6.0 g)、以及4-甲基嗎福啉(5.88 mL)於DMF(100 mL)所形成的混合物中。將反應混合物攪拌16小時，然後予以濃縮。將殘留物溶於乙酸乙酯並且用5%氯化鋰溶液(2x)、鹽水清洗，並且予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮且藉由快速管柱層析法(矽膠，30-60%乙酸乙酯／己烷)純化，得到一深棕色泡沫狀物。將該棕色泡沫狀物溶於乙醇(100 mL)並且於密封試管中，在110-130℃下，予以加熱2天。將反應混合物冷卻且濃縮。將殘留物溶於乙酸乙酯並且用1N HCl(3x)萃取。用50%氫氧化鈉溶液鹼化水層至pH 10，並且用乙酸乙酯(2x)萃取。將有機層乾燥(硫酸鎂)，予以濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，0-10%異丙醇／己烷)純化，得到呈灰白色泡沫狀物的2-(6-溴基-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(6.5 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{16}H_{21}BrN_3O_2$，計算值：367.26 ($M+H^+$)，實測值：365.8, 367.8 ($M+H^+$)。

2-{6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯於微波、120℃下，將2-(6-溴基-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.257 g)、1,4-苯二硼酸頻那醇酯(1.158 g)、$Pd(PPh_3)_4$(0.041 g)及碳酸鉀(0.485 g)於水(2.0 mL)／二甲氧基乙烷(5.0 mL)所形成的混合物加熱30分鐘。將反應混合物冷卻並且用乙酸乙酯稀釋，用鹽水清洗，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20-70%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到2-{6-[4-(4,4,5,5-四甲基-

[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯；2-(5-溴基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.187 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{28}H_{37}BN_3O_4$，計算值：490.42 (M+H$^+$)；實測值：490.0 (M+H$^+$)。

2-(6-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於90℃下，將2-{6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.116 g)、2-(5-溴基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.112 g，根據WO200821927 A2製備得)以及Pd(PPh$_3$)$_4$(0.014 g)於2.0M碳酸鉀溶液(0.35 mL)及二甲氧基乙烷(1.0 mL)所形成的混合物加熱6小時。添加另外的Pd(PPh$_3$)$_4$(0.014 g)並且令反應持續12小時。將反應混合物冷卻，用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水清洗，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，1-30%異丙醇／己烷)以及製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)純化，得到呈雙-三氟乙酸鹽的2-(6-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.035 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{34}H_{43}N_6O_4$，計算值：599.74 (M+H$^+$)；實測值：599.1 (M+H$^+$)。還單離出一反應副產物且經鑑定爲呈雙-三氟乙酸鹽的2-(6-{4'-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-聯苯-4-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.013 g)：LCMS-ESI$^+$：

$C_{44}H_{49}N_6O_4$，計算值：725.89 ($M+H^+$)；實測值：725.1 ($M+H^+$)。

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：於周溫下，用4N HCl(於二噁烷中，1.0 mL)處理2-(6-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.035 g，於1.0 mL二氯甲烷)1小時。將反應混合物濃縮並且於真空中予以乾燥。將殘留物溶於DMF(1.0 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-基-丁酸(0.0155 g)、4-甲基嗎福啉(0.023 mL)添加至該溶液中，接著添加HATU(0.033 g)。於周溫下，將反應混合物攪拌1小時，然後，用乙酸乙酯稀釋，用稀釋的碳酸氫鈉溶液、5%氯化鋰溶液、鹽水清洗，並且予以乾燥(硫酸鎂)。將有機層濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1%三氟乙酸)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.0226 g)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD) δ：7.98 (s, 1H), 7.90-7.70 (m, 8H), 5.32 (t, J=6.9, 1H), 5.21 (t, J=6.9, 1H), 4.22 (dd, J=10.8, 6.9, 2H), 4.10-3.80 (m, 4H), 3.61 (s, 6H), 2.65-1.80 (m, 10H), 0.950-0.80 (m, 12H)：LCMS-

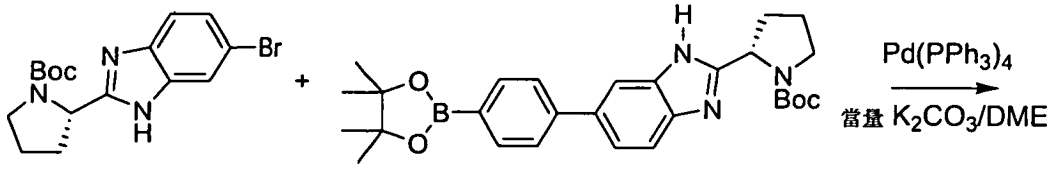
ESI⁻：$C_{38}H_{49}N_8O_6$，計算值：713.84 ($M+H^+$)；實測值：713.3 ($M+H^+$)。

實施例AL1

(1-{2-[6-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-聯苯-4-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：於周溫下，用4N HCl(於二噁烷中，1.0 mL)處理2-(6-{4'-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-聯苯-4-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.013 g，於1.0 mL二氯甲烷中)1小時。將反應混合物濃縮並且於真空中予以乾燥。將殘留物溶於DMF(1.0 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.0155 g)、4-甲基嗎福啉(0.023 mL)添加至該溶液，接著添加HATU(0.033 g)。於周溫下攪拌1小時後，添加另外的2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.0155 g)、HATU(0.033 g)，接著添加4-甲基嗎福啉(0.023 mL)。攪拌30分鐘後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液、5%氯化鋰溶液、鹽水清洗、並且予以乾燥(硫酸鎂)。將有機層濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1%三氟乙酸)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的(1-{2-[6-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-聯苯-4-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.0106 g)。^{1}H-NMR

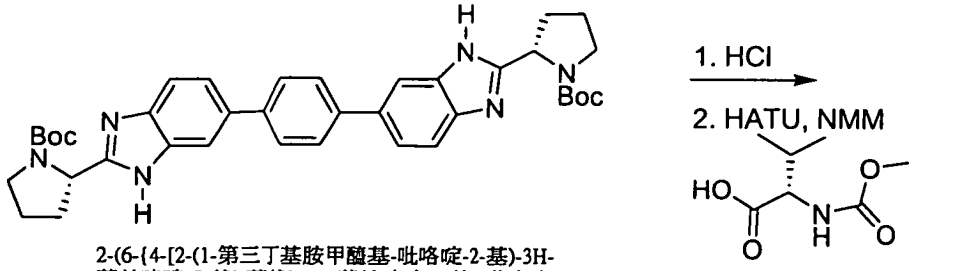
：300 MHz, (CD_3OD) δ：8.00 (s, 2H), 7.90-7.70 (m, 14H), 5.40-5.35 (m, 2H), 4.28 (d, J=7.2, 2H), 4.15-3.85 (m, 5H), 3.67 (s, 6H), 2.65-2.06 (m, 10H), 0.95 (d, J=6.6, 6H), 0.88 (d, J=6.6, 6H)：LCMS-ESI⁻：$C_{48}H_{55}N_8O_6$，計算值：839.99 ($M+H^+$)；實測值：839.4 ($M+H^+$)。

實施例AM1



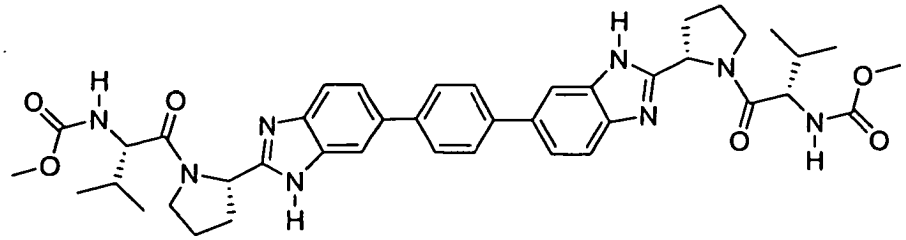
2-(6-溴基-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-{6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-(6-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-苯基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

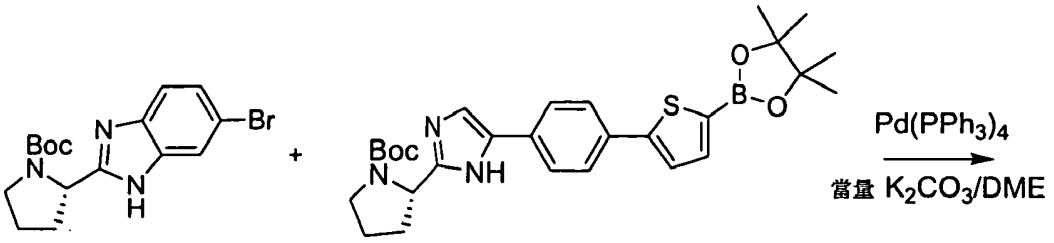
2-(6-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-苯基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於微波、110℃下，將2-{6-[4-(4,4,5,5-四甲基-

[1,3,2]-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.058 g)、2-(6-溴基-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.052 g)以及$Pd(PPh_3)_4$(0.0069 g)於2.0M碳酸鉀溶液(0.18 mL)及二甲氧基乙烷(0.36 mL)所形成的混合物加熱30分鐘，然後，於120℃下予以加熱60分鐘。添加另外的$Pd(PPh_3)_4$(0.069 g)，並且於90℃下，將反應液持續加熱12小時。將反應液混合物冷卻，用乙酸乙酯予以稀釋，用鹽水清洗，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，1-20%異丙醇／己烷)以及製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1%三氟乙酸)進行純化，得到呈雙-三氟乙酸鹽的2-(6-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-苯基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.0315 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{38}H_{45}N_6O_4$，計算值：649.79 ($M+H^+$)；實測值：649.1 ($M+H^+$)。

(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：於周溫下，用4N HCl(於二噁烷中，1.0 mL)，將2-(6-{4-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-苯基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.0315 g，於2.0 mL二氯甲烷中)處理1小時。將反應混合物濃縮並且於真空中予以濃縮。將殘留物溶於DMF(1.0 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.0128 g)、4-甲基嗎福啉(0.023

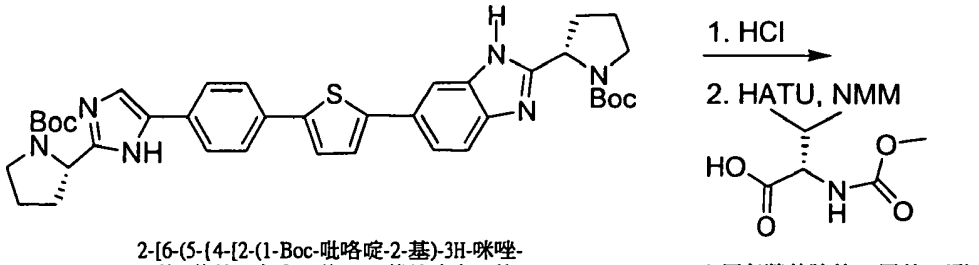
mL)添加至該溶液，接著添加HATU(0.027 g)。於周溫下，將該反應混合物攪拌1小時並且添加另外的4-甲基嗎福啉(0.023 mL)。攪拌30分鐘後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用稀釋的碳酸氫鈉溶液、5%氯化鋰溶液、鹽水清洗，並且予以乾燥(硫酸鎂)。將有機層濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1%三氟乙酸)予以純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.0263 g)。^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD) δ：8.00 (s, 2H), 7.90-7.70 (m, 8H), 5.40-5.35 (m, 2H), 4.28 (d, J=7.2, 2H), 4.15-3.85 (m, 4H), 3.67 (s, 6H), 2.65-2.06 (m, 10H), 0.95 (d, J=6.6, 6H), 0.88 (d, J=6.6, 6H)：LCMS-ESI$^-$：$C_{42}H_{51}N_8O_6$，計算值：763.90 ($M+H^+$)；實測值：763.3 ($M+H^+$)。

實施例AN1



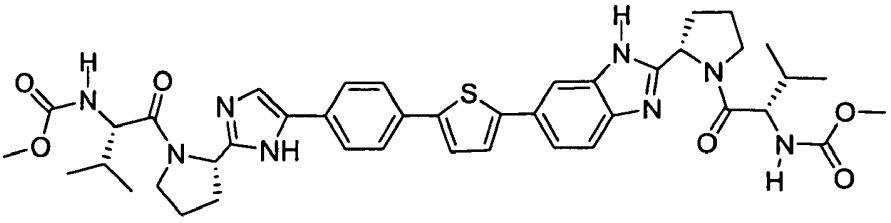
2-(6-溴基-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-噻吩-2-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-[6-(5-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-噻吩-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



[1-(2-{6-[5-(4{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩-2-基]-1H-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

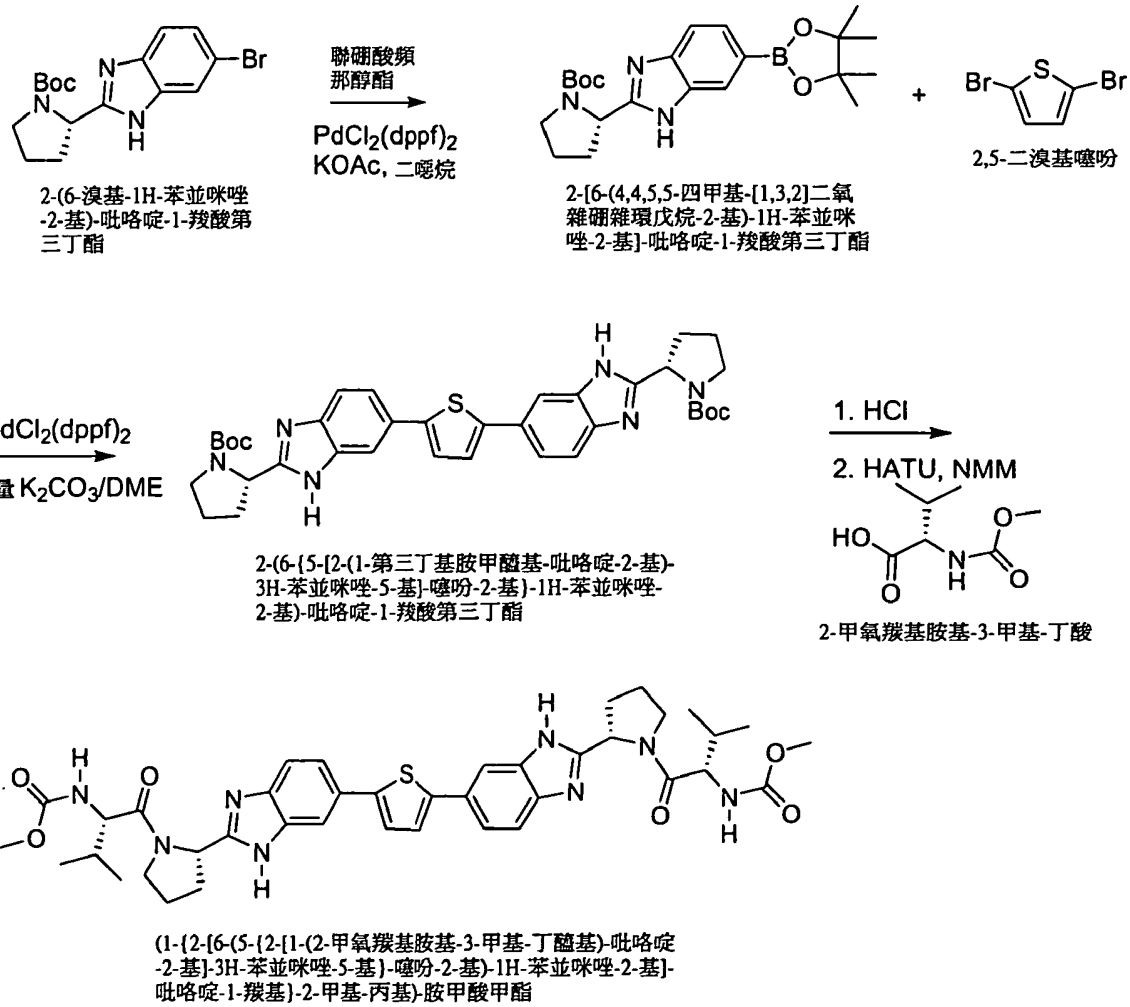
2-[6-(5-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-噻吩-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於微波、110℃下，將2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-噻吩-2-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.110 g)、2-(6-溴基-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.115 g)以及$Pd(PPh_3)_4$(0.012 g)於2.0M碳酸鉀溶液(0.32 mL)及二甲氧基乙烷(0.64 mL)所形成的混合物加熱30分鐘。將反應混合物冷卻，用乙酸乙酯稀釋，用鹽水清洗，予以乾燥(硫酸

鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，50-100%乙酸乙酯／己烷)以及製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)純化，得到呈雙-三氟乙酸鹽的2-[6-(5-{4-[2-(1-甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-噻吩-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.085 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{38}H_{45}N_6O_4S$，計算值：681.86 ($M+H^+$)；實測值：681.0 ($M+H^+$)。

[1-(2-{6-[5-(4{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩-2-基]-1H-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：於周溫下，用4N HCl(於二噁烷中，2.0 mL)，將2-[6-(5-{4-[2-(1-甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-噻吩-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.085 g，於2.0 mL二氯甲烷中)處理1.5小時。將反應混合物濃縮並且於真空中予以乾燥。將殘留物溶於DMF(1.0 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.033 g)、4-甲基嗎福啉(0.060 mL)添加至該溶液中，接著添加HATU(0.070 g)。於周溫下，將反應混合物攪拌45分鐘，並且用乙酸乙酯稀釋反應混合物，並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液、5%氯化鋰溶液、鹽水清洗，並且進行乾燥(硫酸鎂)。將有機層濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的[1-(2-{6-[5-(4{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩-2-基]-1H-苯並

咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.048 mg)：^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：8.09 (br s, 1H), 7.90-7.75 (m, 8H), 7.70-7.55 (m, 4H), 7.34 (d, J=8.1, 2H), 5.25-5.10 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 4H), 4.15-3.85 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.50-1.85 (m, 10H), 0.87-0.75 (m, 12H)：LCMS-ESI$^-$：$C_{42}H_{51}N_8O_6S$，計算值：795.96 (M+H$^+$)；實測值：795.2 (M+H$^+$)。

實施例AO1



2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：在90℃下，

將2-(6-溴基-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.450 g)、聯硼酸頻那醇酯(0.655 g)、$PdCl_2(dppf)$(0.050 g)及乙酸鉀(0.314 g)於1,4-二噁烷所形成的混合物加熱16小時。將反應混合物冷卻至周溫，並且用乙酸乙酯稀釋。用鹽水清洗有機層，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮且藉由快速管柱層析法(矽膠，30-70%乙酸乙酯／己烷)純化，得到呈灰白色泡沫狀物的2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.452 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{22}H_{33}BN_3O_4$，計算值：414.32 ($M+H^+$)；實測值：414.0 ($M+H^+$)。

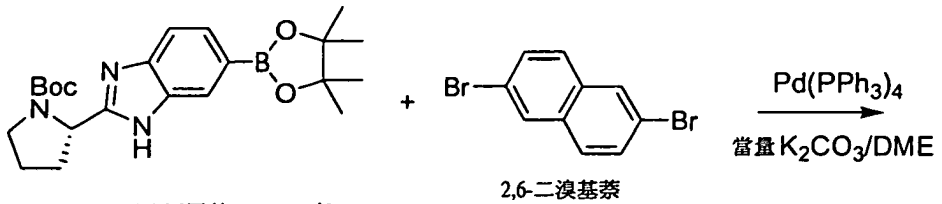
2-(6-{5-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-噻吩-2-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於90℃下，將2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.149 g)、2,5-二溴基-噻吩(0.035 g)及$PdCl_2(dppf)_2$(0.006 g)於2.0 M碳酸鉀溶液(0.36 mL)及二甲氧基乙烷(1.0 mL)所形成的混合物加熱18小時。添加另外的2M碳酸鉀溶液(0.36 mL)並且添加$PdCl_2(dppf)$(0.006 g)，讓反應持續48小時。將反應混合物冷卻，用乙酸乙酯稀釋，用鹽水清洗，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且使用製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)進行純化，得到呈雙-三氟乙酸鹽的2-(6-{5-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-噻吩-2-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.0475g)：

LCMS-ESI$^+$：$C_{36}H_{43}N_6O_4S$，計算值：655.82 ($M+H^+$)；實測值：655.0 ($M+H^+$)。

(1-{2-[6-(5-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-噻吩-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：於周溫下，用4N HCl(於二噁烷中，1.0 mL)，將2-(6-{5-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-噻吩-2-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.0475 g)於1.0 mL二氯甲烷中所形成的溶液處理1.5小時。將反應混合物濃縮並且於真空中予以乾燥。將殘留物溶於DMF(1.0 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.0196 g)、4-甲基嗎福啉(0.035 mL)添加至該溶液中，接著添加HATU(0.042 g)。於周溫下，將反應混合物攪拌1小時，並且添加另外的4-甲基嗎福啉(0.023 mL)。攪拌30分鐘後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液、5%氯化鋰溶液、鹽水清洗，並且予以乾燥(硫酸鎂)。將有機層濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5-100%乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的(1-{2-[6-(5-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-噻吩-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.0296 g)：^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：7.91(s, 2H), 7.71 (s, 4H), 7.61 (s, 2H), 7.35 (d, J=9.0, 2H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.15-4.00 (m, 4H), 3.95-3.75 (m,

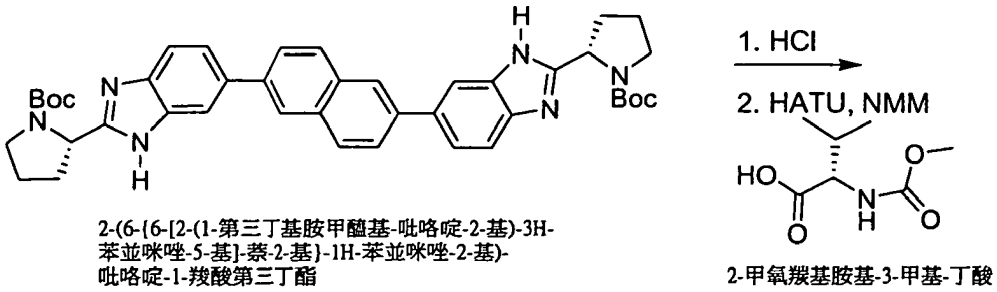
4H), 3.54 (s, 6H), 2.25-1.85 (m, 10H), 0.83 (d, J=6.6, 6H), 0.79 (d, J=6.9, 6H)；LCMS-ESI⁻：$C_{40}H_{49}N_8O_6S$，計算值：769.92 ($M+H^+$)；實測值：769.2 ($M+H^+$)。

實施例AP1



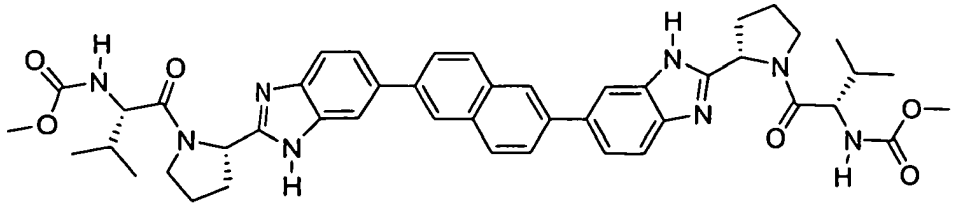
2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2,6-二溴基萘



2-(6-{6-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-萘-2-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



(1-{2-[6-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-萘-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

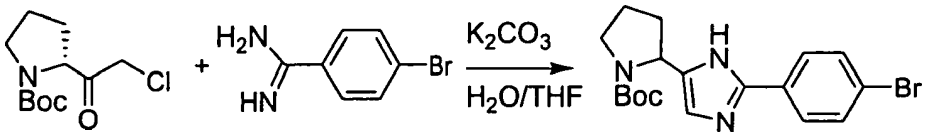
2-(6-{6-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-萘-2-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於微波、110℃下，將2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.170 g)、2,6-二溴基-萘(0.047 g)及

$Pd(PPh_3)_4$(0.0095 g)於2.0M碳酸鉀溶液(0.41 mL)及二甲氧基乙烷(0.8 mL)所形成的混合物加熱40分鐘。將反應混合物冷卻，用乙酸乙酯稀釋，用鹽水清洗，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，50-100%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到呈黃色薄膜的2-(6-{6-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-萘-2-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.0961 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{42}H_{47}N_6O_4$，計算值：699.85 ($M+H^+$)；實測值：699.1 ($M+H^+$)。

(1-{2-[6-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-萘-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：於周溫下，用4N HCl(於二噁烷中，1.0 mL)，將2-(6-{6-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-萘-2-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.0961 g)於二氯甲烷(2.0 mL)所形成的溶液處理1小時。將反應混合物濃縮並且於真空中予以乾燥。將殘留物溶於DMF(1.1 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.0501 g)、4-甲基嗎福啉(0.091 mL)添加至該溶液中，接著添加HATU(0.107 g)。於周溫下，將反應混合物攪拌1小時，用乙酸乙酯稀釋，並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液、5%氯化鋰溶液、鹽水清洗，並且予以乾燥(硫酸鎂)。將有機層濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的(1-{2-

[6-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-萘-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.035 mg)：^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：8.33 (s, 2H), 8.18-8.01 (m, 4H), 7.95-7.80 (m, 5H), 7.35 (d, J=8.70, 2H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 4H), 3.95-3.75 (m, 4H), 3.55 (s, 6H), 2.55-1.90 (m, 10H), 0.84 (d, J=6.6, 6H), 0.79 (d, J=6.9, 6H)；LCMS-ESI$^-$：$C_{46}H_{53}N_8O_6$，計算值：813.96 ($M+H^+$)；實測值：813.3 ($M+H^+$)。

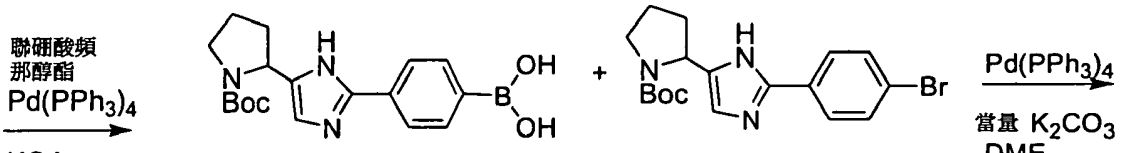
實施例AQ1



2-(2-氯基-乙醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

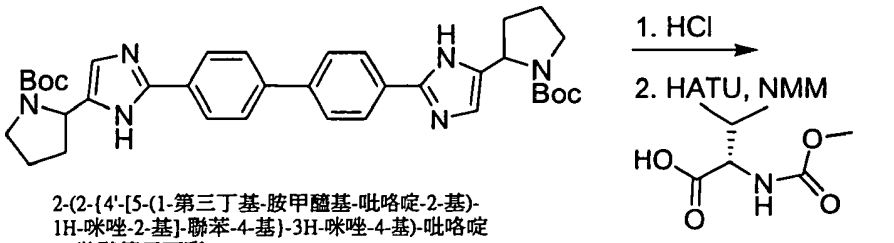
4-溴基-苯甲脒

-[2-(4-溴苯基)-3H-咪唑-4-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



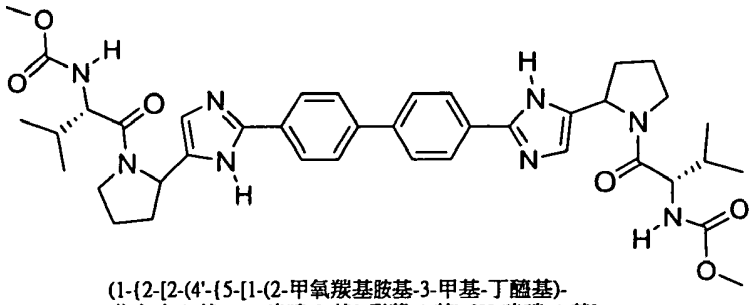
4-[2-(3H-咪唑-4-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯]-苯基硼酸

2-[2-(4-溴基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-(2-{4'-[5-(1-第三丁基-胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-2-基]-聯苯-4-基}-3H-咪唑-4-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



(1-{2-[2-(4'-{5-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-2-基}-聯苯-4-基)-3H-咪唑-4-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-[2-(4-溴苯基)-3H-咪唑-4-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將4-溴基-苯甲脒(0.202 g)及碳酸鉀(0.237 g)於水(0.286 mL)及THF(1.1 mL)所形成的混合物加熱至65℃。於1小時期間，添加2-(2-氯基-乙醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.106 g，於0.7 mL THF中)，並且於65℃下，將反應混合物攪拌18小時。將反應混合物濃縮至約0.5mL，並且用乙酸乙酯予以萃取。用水、鹽水清洗有機層並且予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20-100%

乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到呈橘色薄膜的2-[2-(4-溴苯基)-3H-咪唑-4-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.075 g)：LCMS-ESI⁻：$C_{18}H_{23}BrN_3O_2$，計算值：393.30 ($M+H^+$)；實測值：391.8, 393.83 ($M+H^+$)。

4-[2-(3H-咪唑-4-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯]-苯基硼酸：於100℃下，將2-[2-(4-溴苯基)-3H-咪唑-4-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.075 g)、聯硼酸頻那醇酯(0.102 g)、$Pd(PPh_3)_4$(0.011 g)及乙酸鉀(0.049 g)於1,4-二噁烷(1.5 m)所形成的混合物加熱16小時。添加更多的$Pd(PPh_3)_4$(0.011g)並且讓反應持續進行24小時。將反應混合物冷卻至周溫，並且用乙酸乙酯予以稀釋。用鹽水清洗有機層，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)純化，得到呈白色粉末的4-[2-(3H-咪唑-4-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯]-苯基硼酸(0.027 g)：LCMS-ESI⁺：$C_{18}H_{25}BN_3O_4$，計算值：357.21 ($M+H^+$)；實測值：357.9 ($M+H^+$)。

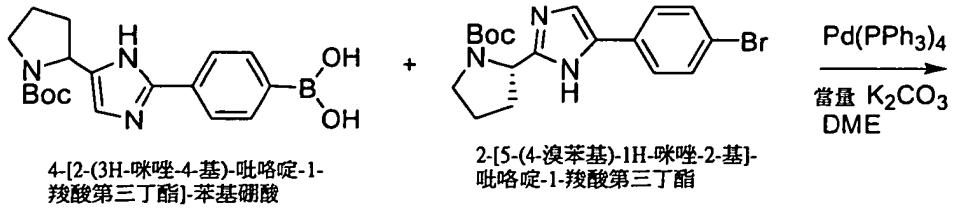
2-(2-{4'-[5-(1-第三丁基-胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-2-基]-聯苯-4-基}-3H-咪唑-4-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於90℃下，將4-[2-(3H-咪唑-4-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯]-苯基硼酸(0.0098 g)、2-[2-(4-溴基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.0118 g)及$Pd(PPh_3)_4$(0.0012 g)於2M碳酸鉀溶液(0.031 mL)及二甲氧基乙烷(0.8 mL)所形成的混合物加熱18小時。添加$PdCl_2(dppf)$(0.003 g)並且於100℃下，將該反應混合物加熱18小時。將反應

混合物冷卻，用乙酸乙酯稀釋，用鹽水清洗，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且使用製備逆相HPLC (Gemini，5-100%乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到呈白色粉末的2-(2-{4'-[5-(1-第三丁基-胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-2-基]-聯苯-4-基}-3H-咪唑-4-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.0018 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{36}H_{45}N_6O_4$，計算值：624.77 (M+H$^+$)；實測值：625.0 (M+H$^+$)。

(1-{2-[2-(4'-{5-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-2-基}-聯苯-4-基)-3H-咪唑-4-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：於周溫下，用4N HCl(於二噁烷中，0.5 mL)，將2-(2-{4'-[5-(1-第三丁基-胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-2-基]-聯苯-4-基}-3H-咪唑-4-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.0018 g)於二氯甲烷(0.5 mL)所形成的溶液處理1小時。將反應混合物濃縮並且於真空中，予以乾燥。將殘留物溶於DMF(0.4 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.0008 g)、4-甲基嗎福啉(0.0024 mL)添加至該溶液，接著添加HATU(0.0016 g)。於周溫下，將反應混合物攪拌1.5小時，然後，藉由製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的(1-{2-[2-(4'-{5-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-2-基}-聯苯-4-基)-3H-咪唑-4-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.0017 g)：^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD) δ：8.10-7.95 (m, 8H), 7.55-7.40 (m,

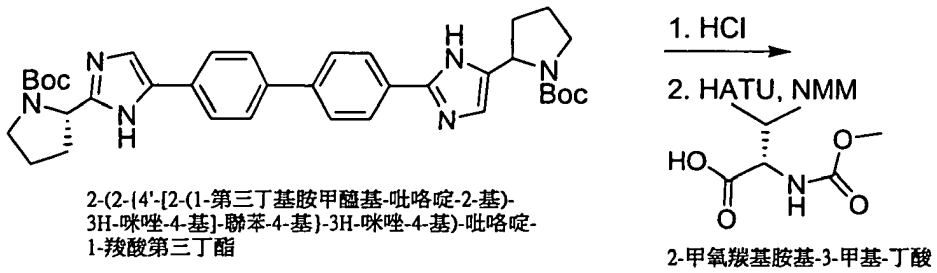
2H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.20-3.65 (m, 6H), 3.62 (s, 6H), 2.40-1.90 (m, 10H), 1.05-0.85 (m, 12H)；LCMS-ESI⁻：$C_{40}H_{51}N_8O_6$，計算值：739.88 ($M+H^+$)；實測值：739.3 ($M+H^+$)。

實施例AR1



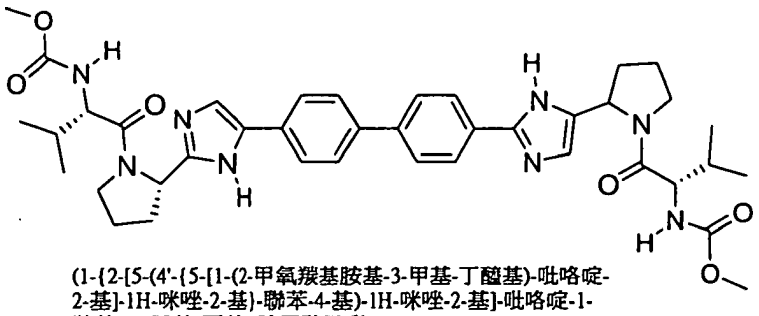
4-[2-(3H-咪唑-4-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯]-苯基硼酸

2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-(2-{4'-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-3H-咪唑-4-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



(1-{2-[5-(4'-{5-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-2-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

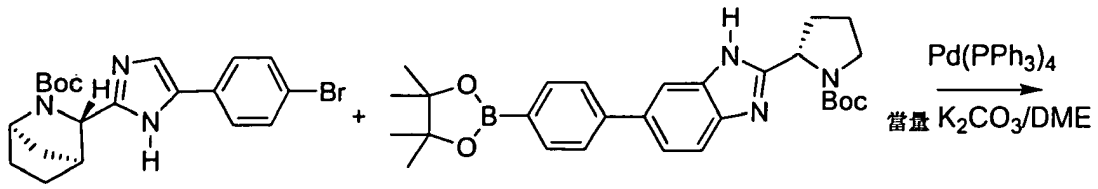
2-(2-{4'-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-3H-咪唑-4-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於90℃下，將4-[2-(3H-咪唑-4-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯]-苯基硼酸(0.0177 g)、2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.0148 g)以及$Pd(PPh_3)_4$ (0.0022 g)、$PdCl_2(dppf)$(0.0016 g)於2.0M碳酸鉀溶液

(0.056 mL)及二甲氧基乙烷(0.8 mL)所形成的混合物加熱18小時。將反應混合物冷卻，用乙酸乙酯稀釋，用鹽水清洗，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且使用製備逆相HPLC(Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到呈白色粉末的2-(2-{4'-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-3H-咪唑-4-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.0066 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{36}H_{45}N_6O_4$，計算值：624.77 ($M+H^+$)；實測值：625.0 ($M+H^+$)。

(1-{2-[5-(4'-{5-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-2-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：於周溫下，用4N HCl(於二噁烷中，0.5 mL)，將2-(2-{4'-[2-(1-第三丁基胺甲醯基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-3H-咪唑-4-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.0066 g)於二氯甲烷(0.5 mL)所形成的溶液處理1小時。將反應混合物濃縮並且於真空中，予以乾燥。將殘留物溶於DMF(0.4 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.0028 g)、4-甲基嗎福啉(0.012 mL)添加至該溶液，接著添加HATU(0.006 g)。於周溫下，將反應混合物攪拌2小時，然後藉由製備逆相HPLC(Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的(1-{2-[5-(4'-{5-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-2-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-

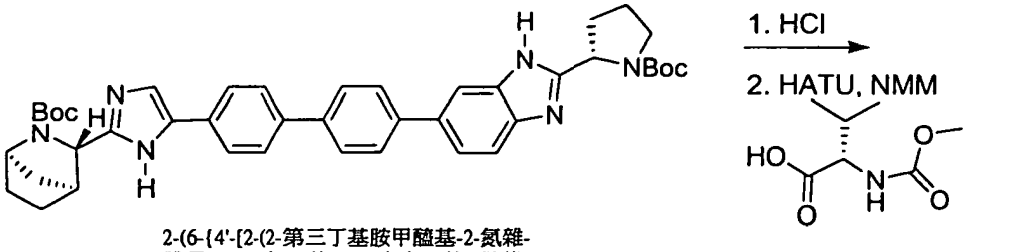
甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.0081 g)：^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD) δ：8.05-7.80 (m, 9H), 7.55-7.40 (m, 1H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.20-3.65 (m, 6H), 3.62 (s, 6H), 2.55-1.95 (m, 10H), 1.05-0.85 (m, 12H)；LCMS-ESI$^-$：$C_{40}H_{51}N_8O_6$，計算值：739.88 ($M+H^+$)；實測值：739.3 ($M+H^+$)。

實施例AS1



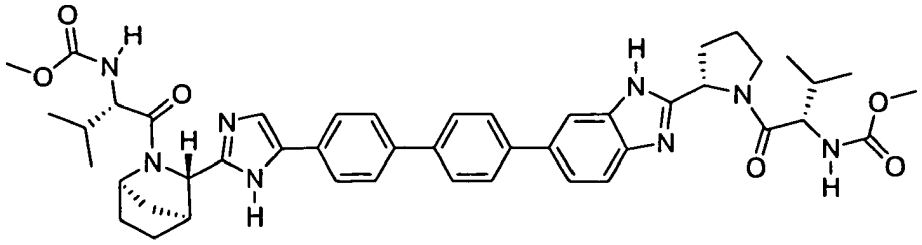
3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2,2,1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

2-{6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-(6-{4'-[2-(2-第三丁基胺甲醯基-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



(1-{2-[6-(4'-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

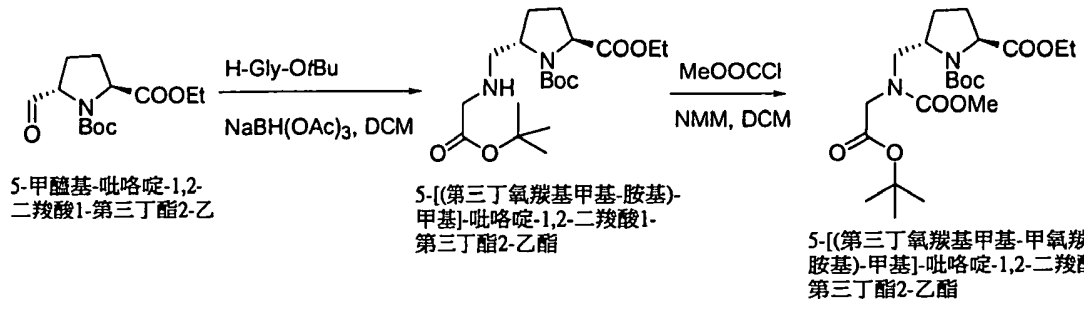
2-(6-{4'-[2-(2-第三丁基胺甲醯基-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於微波、110℃下，將2-{6-[4-

(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.142 g)、3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2,2,1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(0.1013、g)以及$Pd(PPh_3)_4$(0.014 g)於2.0M碳酸鉀(0.036 mL)及二甲氧基乙烷(0.8 mL)所形成的混合物加熱30分鐘。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用鹽水清洗，予以乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且使用製備逆相HPLC (Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到呈白色粉末的2-(6-{4'-[2-(2-第三丁基胺甲醯基-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.128 g)；LCMS-ESI$^+$：$C_{42}H_{49}N_6O_4$，計算值：701.87 ($M+H^+$)；實測值：701.1 ($M+H^+$)。

(1-{2-[6-(4'-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：於周溫下，用4N HCl(於二噁烷中，1.0 mL)，將2-(6-{4'-[2-(2-第三丁基胺甲醯基-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.128 g)於二氯甲烷(2.0 mL)所形成的溶液處理1小時。將反應混合物濃縮並且於真空中，予以濃縮。將殘留物溶於DMF(2.0 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.050 g)、4-甲基嗎福啉(0.090 mL)添加至該溶液中，接著添加HATU(0.106 g)。於周溫下，將反應混

合物攪拌1小時。添加另外的4-甲基嗎福啉(0.090 mL)並且將該反應混合物攪拌1小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用稀釋的碳酸氫鈉溶液、5%氯化鋰溶液、鹽水清洗並且予以乾燥(硫酸鎂)，然後濃縮並且藉由製備逆相HPLC(Gemini，5-100% 乙腈／水+0.1% 三氟乙酸)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的(1-{2-[6-(4'-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.080 g)：^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD) δ：8.05-7.70 (m, 13H), 7.35-7.25 (m, 2H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.50-1.45 (m, 14H), 0.95-0.75 (m, 12H)；LCMS-ESI$^-$：$C_{46}H_{55}N_8O_6$:，計算值：815.97 ($M+H^+$)；實測值：815.3 ($M+H^+$)。

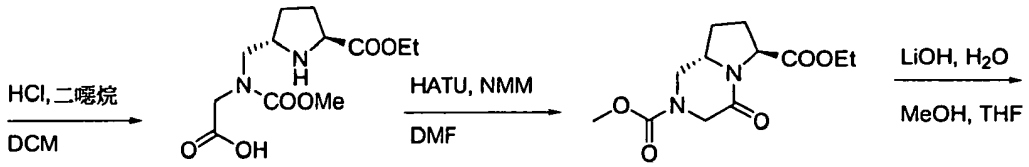
實施例AT1



5-甲醯基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-乙

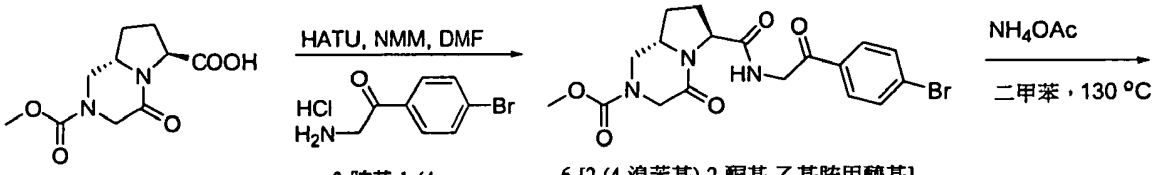
5-[(第三丁氧羰基甲基-胺基)-甲基]-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-乙酯

5-[(第三丁氧羰基甲基-甲氧羰基-胺基)-甲基]-吡咯啶-1,2-二羧酸 1-第三丁酯2-乙酯



5-[(羧甲基-甲氧羰基-胺基)-甲基]-吡咯啶-2-羧酸乙酯

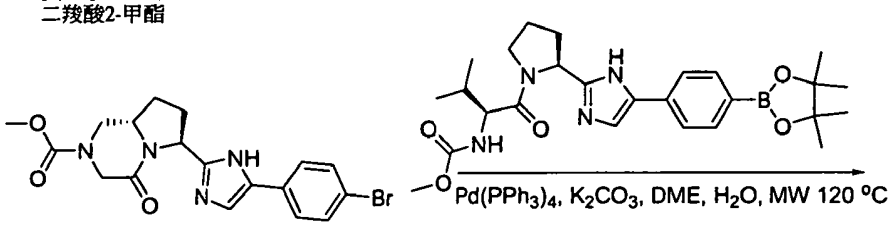
4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2,6-二羧酸6-乙酯2-甲酯



4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2,6-二羧酸2-甲酯

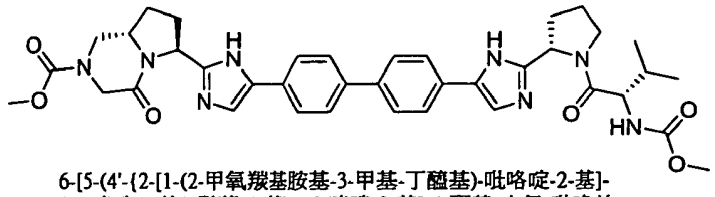
2-胺基-1-(4-溴苯基)-乙酮

6-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2-羧酸甲酯



6-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2-羧酸甲酯

[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯



6-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2-羧酸甲酯

5-甲醯基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-乙酯：5-甲醯基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-乙酯係根據J. Org. Chem. 1995, 60, 5011-5015製備得的。

5-[(第三丁氧羰基甲基-胺基)-甲基]-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-乙酯：於2分鐘期間，將三乙醯氧基硼氫化

鈉(2.08 g，9.86 mmol)添加至5-甲醯基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-乙酯(891 mg，3.29 mmol)以及甘胺酸第三丁酯(1.65 g，9.86 mmol)於二氯甲烷(20 mL)所形成的溶液中，觀察到少量的氣體放洩。1小時後，用飽和的氯化銨(5 mL)淬熄該反應。用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取該混合物。令合併的有機相經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於減壓下，將溶劑移除。藉由快速層析法(使用甲醇及二氯甲烷作爲洗提劑，梯度爲0-10%)，將產生的殘留物純化。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑移除，得到5-[(第三丁氧羰基甲基-胺基)-甲基]-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-乙酯(601 mg，1.55 mmol，47 %)。$C_{19}H_{34}N_2O_6$，計算值：386.2，實測值：$[M+1]^+$ 387.2；滯留時間=1.61分鐘。

5-[(第三丁氧羰基甲基-甲氧羰基-胺基)-甲基]-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-乙酯：將氯甲酸甲酯(0.065 mL，0.85 mmol)添加至5-[(第三丁氧羰基甲基-胺基)-甲基]-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-乙酯(300 mg，0.77 mmol)以及4-甲基嗎福啉(0.12 mL，1.2 mmol)於二氯甲烷(10 mL)所形成之在0℃下的溶液中。15分鐘後，用二氯甲烷(30 mL)稀釋該混合物，並且用水(15 mL)、飽和的氯化銨(15 mL)及飽和的氯化鈉(15 mL)予以清洗。令有機相經硫酸鈉乾燥並且於減壓下，將溶劑去除，得到5-[(第三丁氧羰基甲基-甲氧羰基-胺基)-甲基]-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-乙酯(304 mg，0.68 mmol，88 %)。$C_{21}H_{36}N_2O_8$，計算值：444.3，實測值：$[M+1]^+$ 445.3；滯留時間=2.58

分鐘。

5-[(羧甲基-甲氧羰基-胺基)-甲基]-吡咯啶-2-羧酸乙酯：將5-[(第三丁氧羰基甲基-甲氧羰基-胺基)-甲基]-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-乙酯(304 mg，0.68 mmol)添加至氯化氫於二噁烷所形成的溶液(4N，15 mL)。16小時後，於減壓下將溶劑去除並且令產生的殘留物與甲苯共沸，得到5-[(羧甲基-甲氧羰基-胺基)-甲基]-吡咯啶-2-羧酸乙酯(224 mg)-假定產率100 %。

4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2,6-二羧酸6-乙酯2-甲酯：將HATU(390 mg，1.03 mmol)添加至5-[(羧甲基-甲氧羰基-胺基)-甲基]-吡咯啶-2-羧酸乙酯(187 mg，0.68 mmol)及4-甲基嗎福啉(375 μ L，3.4 mmol)於二甲基甲醯胺(30 mL)所形成的溶液中。50分鐘後，於減壓下，將溶劑去除並且將產生的殘留物納入乙酸乙酯(20 mL)，用半飽和氯化鈉(2 x 10 mL)、飽和的碳酸氫鈉(2 x 10 mL)予以清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。水相亦含有產物。於減壓下，將水去除並且令殘留物與甲苯共沸，然後，與乙酸乙酯(50 mL)一起攪拌。將該混合物過濾並且與有機萃出物合併。於減壓下，將溶劑去除並且令產生的殘留物進行快速層析(使用10%甲醇(於乙酸乙酯中)及己烷作爲洗提劑)。將含有產物的級份合併，並且於減壓下去除溶劑，得到4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2,6-二羧酸6-乙酯2-甲酯(141 mg，0.52 mmol，76 %)。$C_{12}H_{18}N_2O_5$，計算值：270.1，實測值$[M+1]^+$ 271.1；滯留時間=1.54 分鐘。

下列(酯水解)構成方法801的一實施例

4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2,6-二羧酸2-甲酯：將氫氧化鋰單水合物(16.8 mg，0.38 mmol)於水(0.5 mL)所形成的溶液添加至4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2,6-二羧酸6-乙酯2-甲酯(86 mg，0.32 mmol)於甲醇(1 mL)及四氫呋喃(1 mL)所形成的溶液中。2小時後，添加氯化氫的水溶液(1N，0.41 mL，0.41 mmol)，並且於減壓下，將有機溶劑去除。將產生的水溶液冷凍乾燥16小時，得到4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2,6-二羧酸2-甲酯。假定產率爲100%，供接下來的步驟之用。$C_{10}H_{14}N_2O_5$，計算值：242.1，實測值$[M+1]^+$ 242.9，$[M+1]^-$ 241.1；滯留時間=1.54 分鐘。

下列三個步驟(醯胺形成、咪唑環化以及鈴木偶合)構成方法802的一實施例

6-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2-羧酸甲酯：於周溫下，將4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2,6-二羧酸2-甲酯(81 mg，0.33 mmol)、HATU(152 mg，0.40 mmol)、以及4-甲基嗎福啉(146μL，1.33 mmol)於二甲基甲醯胺(4 mL)所形成的溶液攪拌5分鐘。將2-胺基-1-(4-溴苯基)-乙酮氫氯化物(91 mg，0.37 mmol)添加至該反應混合物中。1小時後，於減壓下，將溶劑去除並且將產生的殘留物納入乙酸乙酯(10 mL)

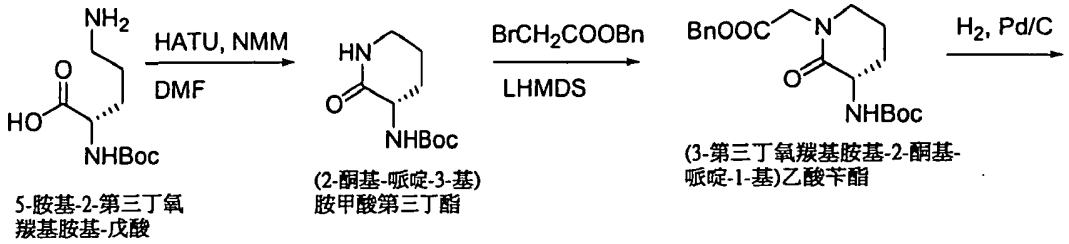
。所產生的混合物含有一固體，並且予以過濾出。於減壓下，自濾液去除溶劑。令所產生的殘留物進行快速層析(使用10%甲醇(於乙酸乙酯中)及己烷作爲洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下去除溶劑，得到6-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2-羧酸甲酯(110 mg，0.25 mmol，75 %)。$C_{18}H_{20}BrN_3O_5$，計算值：437.1；實測值 $[M+1]^+$ 438.1；滯留時間=1.82 分鐘。

6-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2-羧酸甲酯：將6-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2-羧酸甲酯(110 mg，0.25 mmol)、乙酸銨(193 mg，2.5 mmol)及二甲苯(8 mL)的混合物加熱至130℃。1小時後，將混合物冷卻並且於減壓下，將二甲苯去除。將二氯甲烷添加至所產生的殘留物中並且對該混合物進行過濾。於減壓下，自濾液將溶劑去除，並且令產生的殘留物進行快速層析(使用10%甲醇(於乙酸乙酯中)及己烷作爲洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑去除，得到6-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2-羧酸甲酯(65 mg，0.15 mmol，60 %)。$C_{18}H_{19}BrN_4O_3$，計算值：418.1；實測值 $[M+1]^+$ 419.1；滯留時間=1.50 分鐘。

6-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2-羧酸甲酯：於微波反應器內

，在120℃下，將6-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2-羧酸甲酯(65 mg，0.15 mmol)、[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(77 mg，0.15 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0)(18 mg，0.015 mmol)、碳酸鉀(42.8 mg，0.31 mmol)、1,2-二甲氧基乙烷(4 mL)及水(1 mL)所形成的混合物加熱20分鐘。將該混合物冷卻，並且於減壓下，將所有的揮發性物質去除。將產生的殘留物納入二甲基甲醯胺(2 mL)並且令其進行逆相層析(使用於水中的0.1%三氟乙酸以及於乙腈中的0.1%三氟乙酸作爲洗提劑)。將含有產物的級份合併並且藉由冷凍乾燥，將溶劑去除，得到6-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2-羧酸甲酯(16.8 mg，0.024 mmol，15%)。$C_{38}H_{44}BrN_8O_6$，計算值：708.3，實測值$[M+1]^+$ 709.4；滯留時間=1.39 分鐘。^1H (DMSO-d6)：δ=8.10 (s, 2H), 7.89 (m, 7H), 7.33 (d, J=9 Hz, 1H), 5.03 (t, J=7.8 Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.11 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (m,3 H), 2.90 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.01 (m,4H), 1.67 (m, 1H), 0.82 (m, 6H)。

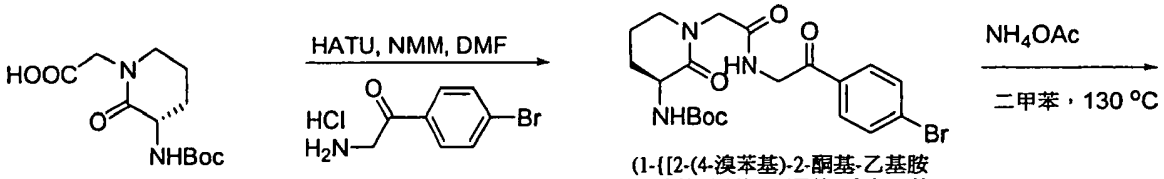
實施例AU1



5-胺基-2-第三丁氧羰基胺基-戊酸

(2-酮基-哌啶-3-基)胺甲酸第三丁酯

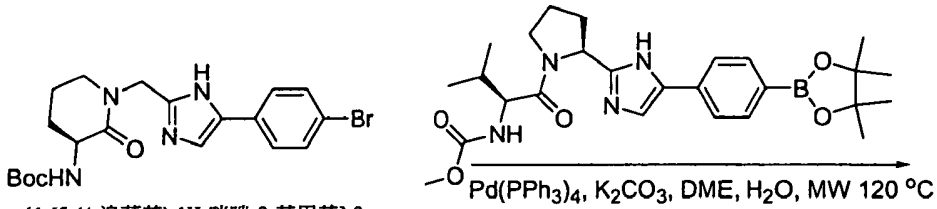
(3-第三丁氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)乙酸苄酯



(3-第三丁氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)乙酸

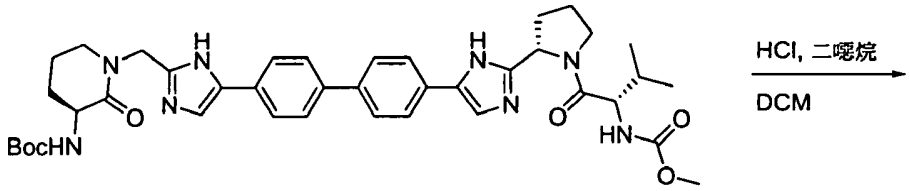
2-胺基-1-(4-溴苯基)-乙酮

(1-{[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-2-酮基-哌啶-3-基)-胺甲酸第三丁酯

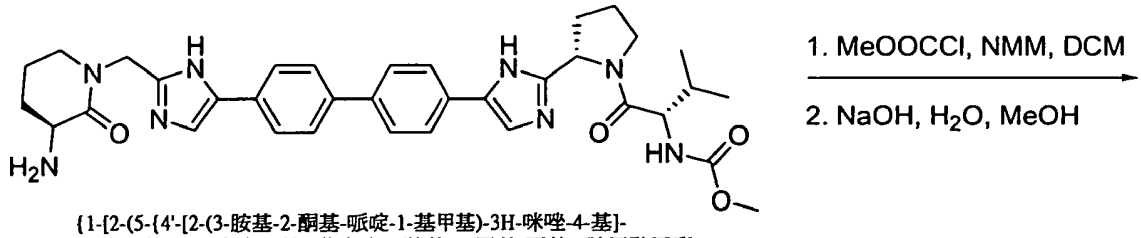


{1-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯

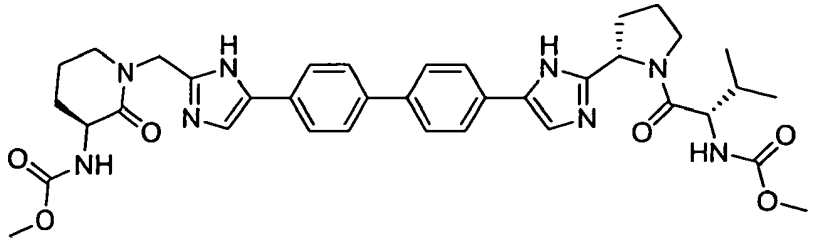
[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯



{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯



{1-[2-(5-{4'-[2-(3-胺基-2-酮基-哌啶-1-基甲基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸甲酯

(2-酮基-哌啶-3-基)胺甲酸第三丁酯：將4-甲基嗎福啉

(4.73 mL，43.0 mmol)添加至R-5-胺基-2-第三丁氧羰基-戊酸(5 g，21.5 mmol)及HATU(9 g，23.6 mmol)於二甲基甲醯胺(100 mL)所形成的懸浮液中。2小時後，於減壓下，將溶劑去除。將飽和的碳酸氫鈉(100 mL)添加至殘留物並且用二氯甲烷(3 x 75 mL)萃取產生的混合物。用飽和的氯化鈉(50 mL)清洗合併的有機萃出物，令其經硫酸鈉乾燥並且進行過濾。於減壓下將溶劑去除並且令殘留物進行快速層析(使用10%甲醇(於乙酸乙酯中)及己烷作爲洗提劑)。將含有產物的級份合併，並且於減壓下去除溶劑，得到(R)-(2-酮基-哌啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(3 g，14.0 mmol，66 %)。$C_{10}H_{18}N_2O_3$，計算值：214.1，實測值$[M+1]^+$ 215.2；滯留時間=1.73分鐘。

R-(3-第三丁氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)乙酸苄酯：於氮氣氛下，將雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰於四氫呋喃所形成的溶液(1.0M，16.8 mL，16.8 mmol)逐滴地添加至在乾燥燒瓶內之(R)-(2-酮基-哌啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(3 g，14.0 mmol)於四氫呋喃所形成的溶液中。30分鐘後，逐滴添加溴基乙酸苄酯(2.41 mL，15.4 mmol)。在另外的30分鐘之後，用飽和的氯化銨(30 mL)淬熄該混合物。用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取水相。用飽和的氯化鈉(50 mL)清洗合併的有機相並且令其經硫酸鈉乾燥。將混合物過濾並且於減壓下，將溶劑去除。令殘留物進行快速層析(使用乙酸乙酯及己烷爲洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑去除，得到(R)-(3-第三丁氧羰基胺基-

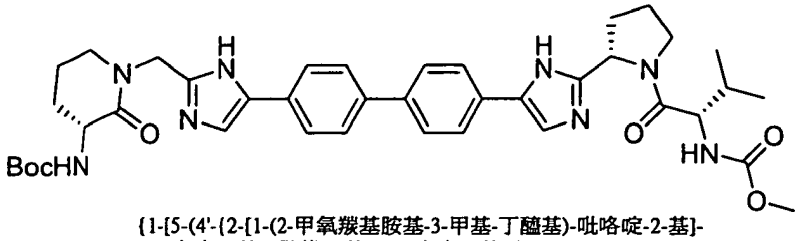
2-酮基-哌啶-1-基)乙酸苄酯(2.31 g，6.37 mmol，45 %)。$C_{19}H_{26}N_2O_5$，計算值：362.2，實測值$[M+1]^+$ 363.1；滯留時間=2.40分鐘。

下列(苄基酯裂解)構成方法803的一實施例

(R)-(3-第三丁氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)乙酸：將載於碳上的鈀(10%，500 mg)添加至(R)-(3-第三丁氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)乙酸苄酯(2.31 g，6.37 mmol)於乙醇(50 mL)所形成的溶液中。將氣氛用氫取代並且用充填著氫的汽球予以維持，並且將前述混合物激烈攪拌。16小時後，將氫移除並且在攪拌的同時，將矽藻土添加至該混合物中，然後令該混合物過濾通過矽藻土濾片。於減壓下，將溶劑去除，並且令產生的殘留物與甲苯共沸，得到(R)-(3-第三丁氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)乙酸(1.65 g，6.06 mmol，95 %)。$C_{12}H_{20}N_2O_5$，計算值：272.3，實測值$[M+1]^+$ 271.2；滯留時間=1.80 分鐘。

(R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯：(R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯係藉由方法802來製備的，用(3-第三丁氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)乙酸取代4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2,6-二羧酸2-甲酯。$C_{40}H_{50}N_8O_6$，計算

值：738.4；實測值[M+1]$^+$ 739.5；滯留時間=1.83分鐘；^{1}H (DMSO-d6)：δ=11.82 (s, 1H), 7.79 (m, 4H), 7.64 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.62 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J=15.2 Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.11 (m, 2 H), 1.93 (m, 4H), 1.74 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 0.850 (m, 6H)。

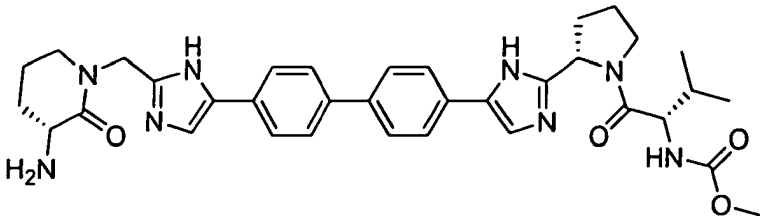


{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯

(S)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯：(S)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯係按照前述方法製備得。$C_{40}H_{50}N_8O_6$，計算值：738.4；實測值[M+1]$^+$ 739.5；滯留時間=1.80分鐘。^{1}H (DMSO-d6)：δ=8.09 (s, 1H), 7.90 (m, 8H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.10 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=16.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.09 (t, J=8.0 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.43 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.14-1.86 (系列m, 9H), 1.34 (s, 9H), 0.810 (m, 6H)。

下列(Boc去保護)構成方法804之一實施例

(R)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-胺基-2-酮基-哌啶-1-基甲基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將氯化氫於二噁烷所形成的溶液(4N，8 mL)添加至(R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯(175 mg，0.24 mmol)於二氯甲烷(2 mL)所形成的溶液中。1小時後，於減壓下，將溶劑移除。將產生的殘留物置於高真空下1小時，得到(R)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-胺基-2-酮基-哌啶-1-基甲基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯。產率假定爲100%。藉由進行逆相層析法(使用在水中的0.1%三氟乙酸以及在乙腈中的0.1%三氟乙酸作爲洗提劑)，得到適用於分析的試樣。將含有產物的級份合併，並且藉由冷凍乾燥，去除溶劑。$C_{35}H_{42}N_8O_4$：計算值：638.3，實測值$[M+1]^+$ 639.4；滯留時間=1.41分鐘。^1H (DMSO-d6)：δ=8.33 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.99 (m, 1 H), 7.92 (m, 6H), 7.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.13 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.83 (m, 2H), 4.09 (t J=8.0 Hz,1H), 4.09-3.82 (系列m, 6H), 2.36 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 0.76 (m, 6H)。



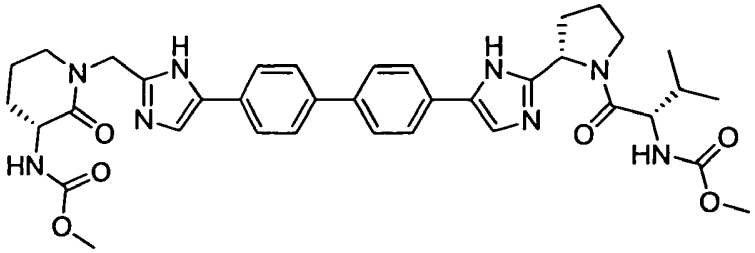
{1-[2-(5-{4'-[2-(3-胺基-2-酮基-哌啶-1-基甲基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

(S)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-胺基-2-酮基-哌啶-1-基甲基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：(S)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-胺基-2-酮基-哌啶-1-基甲基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯係按照用於前文所述帶有適當取代之(R)-異構物的方法製備得的。$C_{35}H_{42}N_8O_4$：計算值：638.3，實測值$[M+1]^+$ 639.5；滯留時間=1.39分鐘。^1H (DMSO-d6)：δ=8.32 (m, 2H), 7.91 (m, 8H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.13 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.79 (m, 3H), 4.09 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.32 (m, 3H), 1.95 (m, 6H), 0.78 (m, 6H)。

下列二步驟(胺甲酸酯形成以及咪唑去保護)構成方法805之一實施例

(R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯：將4-甲基嗎福啉(71μL，0.64 mmol)添加至(R)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-胺基-2-酮基-哌啶-1-基甲基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪

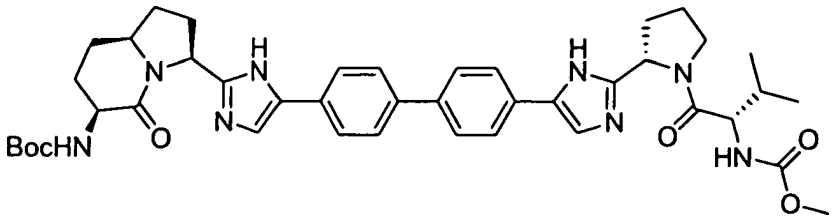
唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(137 mg，0.21 mmol)於二氯甲烷(5 mL)所形成的懸浮液中。將氯甲酸甲酯(16.5μL，0.21 mmol)添加至所產生的溶液中。20分鐘後，於減壓下，將溶劑移除。將殘留物納入四氫呋喃(4 mL)及甲醇(2 mL)中，並且添加氫氧化鈉的水溶液(2N, 1mL)。2小時後，於減壓下，將有機溶劑去除並且對水相進行傾析。將殘留物納入二甲基甲醯胺(2 mL)並且令其進行逆相層析(使用在水中的0.1%三氟乙酸以及在乙腈中的0.1%三氟乙酸作爲洗提劑)。將含有產物的級份合併並且藉由冷凍乾燥，去除溶劑，得到(R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯(46.7 mg，0.67 mmol，32 %)。$C_{37}H_{44}N_8O_6$：計算值：696.3，實測值$[M+1]^+$ 697.4；滯留時間=1.58分鐘。^1H (DMSO-d6,)：δ=8.05 (s, 1H), 7.87 (m, 8H) 7.30 (m, 1H), 5.10 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.05-1.78 (系列m, 8H), 0.78 (m, 6H)。



{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯

(S)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯：(S)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯係按照用於前述帶有適當取代之(R)-異構物的方法製備得的。$C_{37}H_{44}N_8O_6$：計算值：696.3，實測值$[M+1]^+$ 697.4；滯留時間=1.54分鐘。^1H (DMSO-d6)：δ=8.03 (m, 1H), 7.86 (m, 8H), 7.03 (m, 1H), 5.10 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.84 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J=16.4 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 3005 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.14 – 1.78 (系列m, 9H), 0.78 (m, 6H)。

實施例AV1

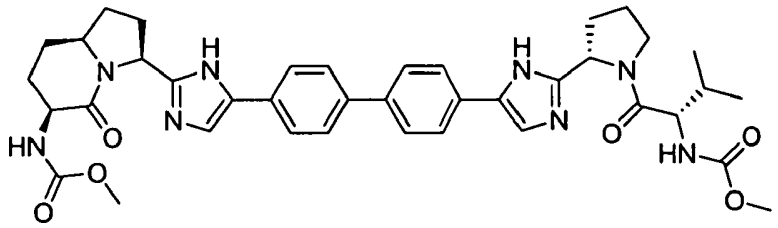


{3-{5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-5-酮基-八氫-吲嗪-6-基}-胺甲酸第三丁酯

{3-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-5-酮基-八氫-吲嗪-6-基}-胺甲酸第三丁酯：{3-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-5-酮基-八氫-吲嗪-6-基}-胺

甲酸第三丁酯係按照方法802來製備的，用6-第三丁氧羰基胺基-5-酮基-八氫-吲嗪-3-羧酸取代4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2,6-二羧酸二甲酯。$C_{42}H_{52}N_8O_6$：計算值：764.4，實測值$[M+1]^+$ 765.5；滯留時間=1.86分鐘。^1H (DMSO-d6)：δ=7.89 (m, 8H), 7.33 (d, J=11.2 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.60 – 3.45 (系列m, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.10 (m 8H), 1.79 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 0.81 (dd, J=8.8 Hz, J=17.2 Hz, 6H)。

實施例AW1

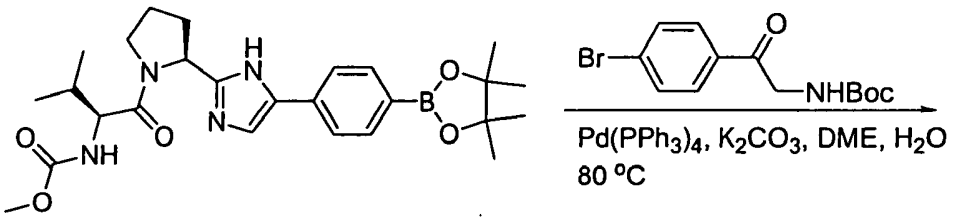


{3-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-5-酮基-八氫-吲嗪-6-基}-胺甲酸甲酯

{3-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-5-酮基-八氫-吲嗪-6-基}-胺甲酸甲酯：{3-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-5-酮基-八氫-吲嗪-6-基}-胺甲酸甲酯係先後按照方法804以及方法805製備得的，用{3-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-5-酮基-八氫-吲嗪-6-基}-胺甲酸第三丁酯取代方法804的{1-[5-(4'-{2-[1-

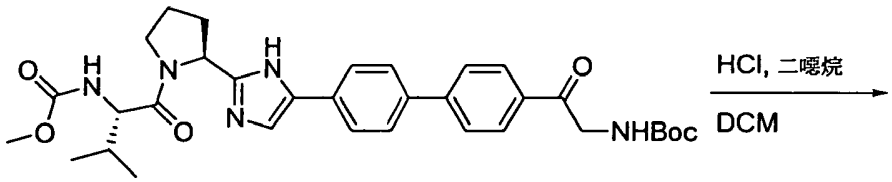
(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯，並且用{1-[2-(5-{4'-[2-(6-胺基-5-酮基-八氫-吲嗪-3-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯取代方法805的{1-[2-(5-{4'-[2-(3-胺基-2-酮基-哌啶-1-基甲基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯。$C_{39}H_{46}N_8O_6$：計算值：722.4，實測值$[M+1]^+$ 723.4；滯留時間=1.62分鐘。^1H (DMSO-d6)：δ=8.10 (m, 1H), 7.90 (m, 8H), 7.31 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.84 (m 2H), 3.74 (m, 1H), 3.53 (s, 6H), 2.38 (m, 2H), 2.14 (m, 3H), 2.05 (m, 5H), 1.82 (m 3H), 0.81 (dd, J=8.8 Hz, J=17.6 Hz, 6H)。

實施例AX1

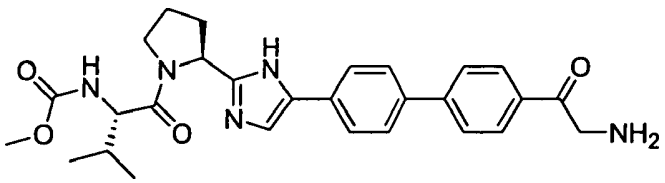


[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯

[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]-胺甲酸第三丁酯



[1-(2-{5-[4'-(2-第三丁氧羰基胺基-乙醯基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯



[1-(2-{5-[4'-(2-胺基-乙醯基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[4'-(2-第三丁氧羰基胺基-乙醯基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：在80℃下，將[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]-胺甲酸第三丁酯(1 g，3.2 mmol)、[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(1.57 g，3.2 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0)(183 mg，0.15 mmol)、碳酸鉀(878 mg，6.5 mmol)、1,2-二甲氧基乙烷(25 mL)及水(2.5 mL)的混合物攪拌16小時。將該混合物冷卻並且於減壓下，將所有的揮發性物質去除。將產生的殘留物納入二氯甲烷(100 mL)

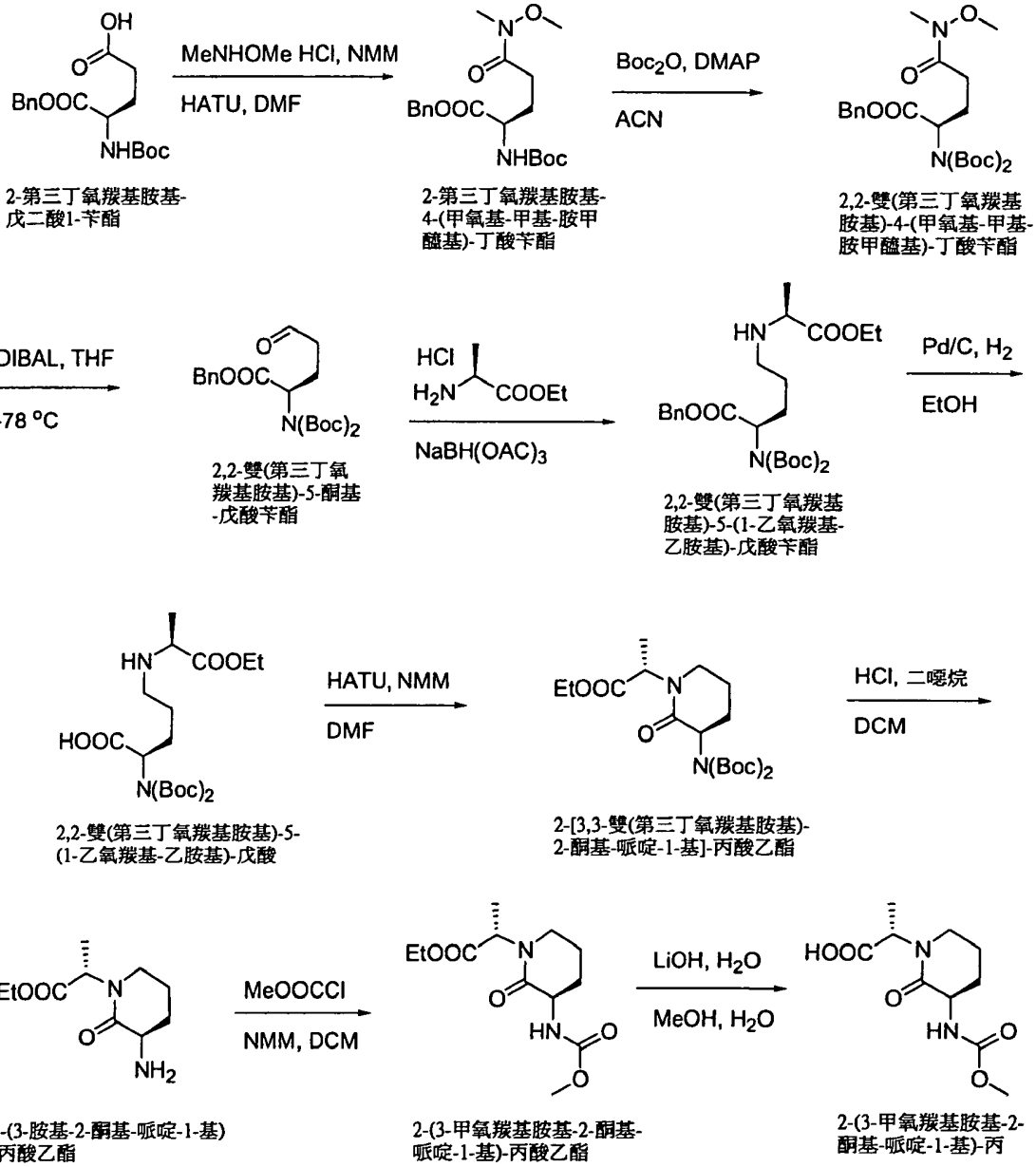
並且用水(25 mL)及飽和的氯化鈉(25 mL)清洗。令有機相經硫酸鈉乾燥並且予以過濾。於減壓下，將溶劑移除並且令殘留物進行快速層析(使用10%甲醇(於乙酸乙酯中)及己烷作爲洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑移除，得到[1-(2-{5-[4'-(2-第三丁氧羰基胺基-乙醯基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(869 mg，1.4 mmol，44 %)。

$C_{33}H_{41}N_5O_6$：計算值：603.3，實測值$[M+1]^+$ 604.3；滯留時間=2.01分鐘。^1H (DMSO-d6)：δ=11.82 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.84 (m 4H), 7.72 (m, 2H), 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.46 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 0.86 (dd, J=6.9 Hz, J=15.9 Hz, 6H)。

[1-(2-{5-[4'-(2-胺基-乙醯基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：[1-(2-{5-[4'-(2-胺基-乙醯基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯係使用方法804來製備的，用 [1-(2-{5-[4'-(2-第三丁氧羰基胺基-乙醯基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯取代{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯。$C_{28}H_{33}N_5O_4$：計算值：503.3，實測值$[M+1]^+$ 504.2；滯留時間=1.42分

鐘 。

實 施 例 A Y 1



2-第三丁氧羰基胺基-戊二酸1-苄酯

2-第三丁氧羰基胺基-4-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-丁酸苄酯

2,2-雙(第三丁氧羰基胺基)-4-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-丁酸苄酯

2,2-雙(第三丁氧羰基胺基)-5-酮基-戊酸苄酯

2,2-雙(第三丁氧羰基胺基)-5-(1-乙氧羰基-乙胺基)-戊酸苄酯

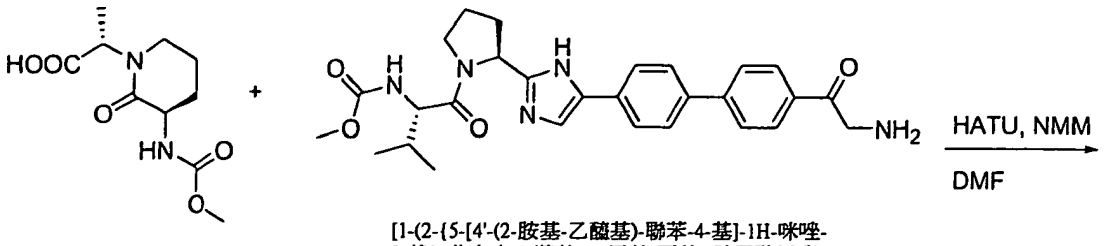
2,2-雙(第三丁氧羰基胺基)-5-(1-乙氧羰基-乙胺基)-戊酸

2-[3,3-雙(第三丁氧羰基胺基)-2-酮基-哌啶-1-基]-丙酸乙酯

2-(3-胺基-2-酮基-哌啶-1-基)-丙酸乙酯

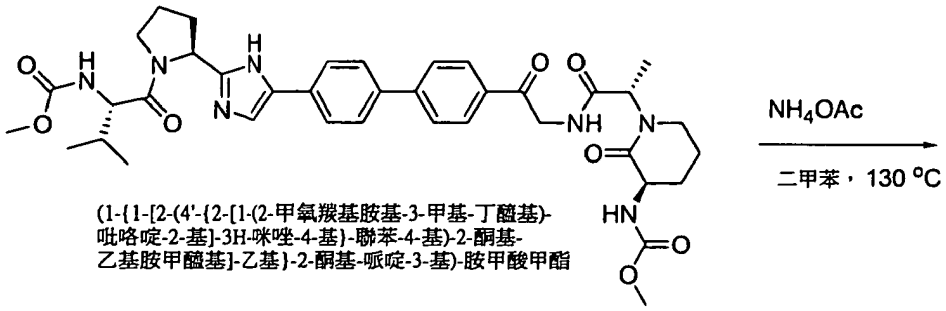
2-(3-甲氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)-丙酸乙酯

2-(3-甲氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)-丙

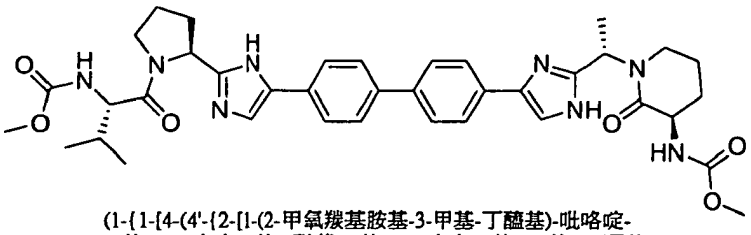


2-(3-甲氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)-丙酸

[1-(2-{5-[4'-(2-胺基-乙醯基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯



(1-{1-[2-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-乙基}-2-酮基-哌啶-3-基)-胺甲酸甲酯



(1-{1-[4-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-2-酮基-哌啶-3-基)-胺甲酸甲酯

2-第三丁氧羰基胺基-4-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-丁酸苄酯：將4-甲基嗎福啉(9.77 mL，88.9 mmol)添加至2-第三丁氧羰基胺基-戊二酸1-苄酯(6 g，17.7 mmol)、以及HATU(8.11 g，21.3 mmol)於二甲基甲醯胺(20 mL)所形成的懸浮液中。5分鐘後，將N,O-二甲基羥基胺氫氯化物(2.60 g，26.7 mmol)添加至該溶液中。1小時後，於減壓下，將溶劑移除。將殘留物納入乙酸乙酯(150 mL)，並且用水(100 mL)、含水氯化氫(0.5N，2 x 100 mL)、飽和的碳酸氫鈉(100 mL)、以及飽和的氯化鈉(100 mL)予以清洗。令有機相經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於減壓下，將溶

劑移除。令殘留物進行快速層析(使用乙酸乙酯及己烷作爲洗提劑)。將含有產物的級份合併，並且於減壓下移除溶劑，產生2-第三丁氧羰基胺基-4-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-丁酸苄酯(6.8 g，17.8 mmol，99 %)。$C_{19}H_{28}N_2O_6$：計算值：380.2，實測值$[M+1]^+$ 381.2；滯留時間=2.48分鐘。

2,2-雙(第三丁氧羰基胺基)-4-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-丁酸苄酯：將二碳酸二第三丁酯(4.20 g，19.6 mmol)添加至2-第三丁氧羰基胺基-4-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-丁酸苄酯(6.8 g，17.8 mmol)及二甲基胺基吡啶(436 mg，3.5 mmol)於乙腈(40 mL)所形成的溶液中。16小時後，起始物有剩餘，再次添加二碳酸二第二丁酯(4.20 g，19.6 mmol)。6天後，於減壓下，將溶劑移除。將殘留物納入乙酸乙酯(250 mL)，用水(2 x 100 mL)及飽和的氯化銨(100 mL)予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥並且進行過濾。於減壓下，將溶劑移除。對殘留物進行快速層析(使用乙酸乙酯及己烷作爲洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑移除，產生2,2-雙(第三丁氧羰基胺基)-4-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-丁酸苄酯(8.2 g，17.0 mmol，95 %)。$C_{24}H_{36}N_2O_6$：計算值：480.3，實測值$[M+1]^+$ 481.1；滯留時間=2.83 min。

2,2-雙(第三丁氧羰基胺基)-5-酮基-戊酸苄酯：於氮氣氛、-78℃下，將DIBAL(1.0M，14.7 mL，14.7 mmol)於己烷的溶液，添加至2,2-雙(第三丁氧羰基胺基)-4-(甲氧基-

甲基-胺甲醯基)-丁酸苄酯(4 g，10.5 mmol)的溶液中。2小時後，用飽和的氯化銨(30 mL)淬熄該混合物，並且令其溫熱至室溫。添加水(20 mL)，並且用乙醚(3 x 50 mL)萃取該混合物。令合併的有機相在室溫下靜置15分鐘。讓所產生的濃稠凝膠體過濾通過矽藻土濾片。令濾液經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於減壓下，將溶劑移除，得到2,2-雙(第三丁氧羰基胺基)-5-酮基-戊酸苄酯(3.34 g，7.9 mmol，75 %)。其立即用於下一個步驟。

2,2-雙(第三丁氧羰基胺基)-5-(1-乙氧羰基-乙胺基)-戊酸苄酯：將三乙醯氧基硼氫化鈉(5 g，23.5 mmol)添加至2,2-雙(第三丁氧羰基胺基)-5-酮基-戊酸苄酯(3.34 g，7.9 mmol)及丙胺酸乙酯氫氯化物(3.62 g，23.5 mmol)於二氯甲烷(30 mL)所形成的溶液。1小時後，添加飽和的氯化銨(10 mL)並且將該混合物攪拌5分鐘。用二氯甲烷(2 x 15 mL)萃取水相，並且令合併的有機相經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於減壓下，將溶劑移除。令產生的殘留物進行快速層析(使用10%甲醇(於乙酸乙酯中)及己烷作爲洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑移除，得到2,2-雙(第三丁氧羰基胺基)-5-(1-乙氧羰基-乙胺基)-戊酸苄酯(1.7 g，3.3 mmol，41 %)。$C_{27}H_{42}N_2O_8$：計算值：522.3，實測值$[M+1]^+$ 523.3；滯留時間=2.08分鐘。

2,2-雙(第三丁氧羰基胺基)-5-(1-乙氧羰基-乙胺基)-戊酸：使用方法803製備2,2-雙(第三丁氧羰基胺基)-5-(1-乙氧羰基-乙胺基)-戊酸，用2,2-雙(第三丁氧羰基胺基)-5-(1-

乙氧羰基-乙胺基)-戊酸苄酯取代(3-第三丁氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)-乙酸苄酯。$C_{20}H_{36}N_2O_8$：計算值：432.3，實測值$[M+1]^+$ 433.1；滯留時間=1.73分鐘。

2-[3,3-雙(第三丁氧羰基胺基)-2-酮基-哌啶-1-基]-丙酸乙酯：將HATU(1.72 g，4.5 mmol)添加至2,2-雙(第三丁氧羰基胺基)-5-(1-乙氧羰基-乙胺基)-戊酸(1.31 g，3.0 mmol)及4-甲基嗎福啉於二甲基甲醯胺(50 mL)所形成的溶液中。30分鐘後，於減壓下，將溶劑去除並且令殘留物進行快速層析(使用乙酸乙酯及己烷爲洗提劑)。將含有產物的級份合併，並且於減壓下，將溶劑移除，得到2-[3,3-雙(第三丁氧羰基胺基)-2-酮基-哌啶-1-基]-丙酸乙酯(1.11 g，2.6 mmol，86 %)。$C_{20}H_{34}N_2O_7$：計算值：414.2，實測值$[M+1]^+$ 415.2；滯留時間=2.77分鐘。

2-(3-胺基-2-酮基-哌啶-1-基)-丙酸乙酯：使用方法804製備2-(3-胺基-2-酮基-哌啶-1-基)-丙酸乙酯，用2-[3,3-雙(第三丁氧羰基胺基)-2-酮基-哌啶-1-基]-丙酸乙酯取代{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯。$C_{10}H_{18}N_2O_3$：計算值：214.2，實測值$[M+1]^+$ 215.2；滯留時間=1.2分鐘。

下列(胺甲酸酯形成)構成方法806的一實施例

2-(3-甲氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)-丙酸乙酯：將氯甲酸甲酯(192 μL，2.5 mmol)添加至2-(3-胺基-2-酮基-

哌啶-1-基)-丙酸乙酯(353 mg，1.6 mmol)及4-甲基嗎福啉(907μL，8.24 mmol)於二氯甲烷(10 mL)所形成的溶液中。15分鐘後，用二氯甲烷(20 mL)稀釋該混合物，並且用水(10 mL)、以及含水氯化氫(0.5N，10 mL)清洗。令有機相經硫酸鈉乾燥並且予以過濾。於減壓下，將溶劑移除，得到2-(3-甲氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)-丙酸乙酯(332 mg，1.2 mmol，75 %)。$C_{12}H_{20}N_2O_5$：計算值：272.1，實測值$[M+1]^+$ 273.0；滯留時間=1.82分鐘。

2-(3-甲氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)-丙酸：藉由方法801製備2-(3-甲氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)-丙酸，用2-(3-甲氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)-丙酸乙酯取代4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2,6-二羧酸6-乙酯2-甲酯。$C_{10}H_{16}N_2O_5$：計算值：244.1，實測值$[M+1]^+$ 245.1；滯留時間=1.53分鐘。

(1-{1-[2-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-乙基}-2-酮基-哌啶-3-基)-胺甲酸甲酯：於周溫下，將2-(3-甲氧羰基胺基-2-酮基-哌啶-1-基)-丙酸(48.5 mg，0.20 mmol)、HATU(91 mg，0.24 mmol)、及4-甲基嗎福啉(109μL，0.99 mmol)於二甲基甲醯胺(5 mL)所形成的溶液攪拌5分鐘。將[1-(2-{5-[4'-(2-胺基-乙醯基)-聯苯-4-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(100 mg，0.20 mmol)添加至該反應混合物中。40分鐘後，於減壓下，將溶劑移除並且將產生的殘留物納入乙酸乙酯

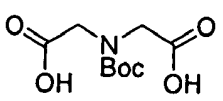
(10 mL)中。所產生的混合物含有一固體，令其進行快速層析(先後使用10%甲醇(於乙酸乙酯中)及己烷，以及30%甲醇(於DCM中)作爲洗提劑)。將含有產物的級份合併，並且於減壓下，將溶劑移除，得到(1-{1-[2-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-乙基}-2-酮基-哌啶-3-基)-胺甲酸甲酯(149 mg，0.20 mmol，99%)。$C_{38}H_{47}N_7O_8$：計算值：729.4，實測值$[M+1]^+$730.6；滯留時間=1.78分鐘。

(1-{1-[4-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-2-酮基-哌啶-3-基)-胺甲酸甲酯：於130℃下，將乙酸銨(157 mg，2.0 mmol)、(1-{1-[2-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-乙基}-2-酮基-哌啶-3-基)-胺甲酸甲酯(149 mg，0.20 mmol)以及二甲苯(20 mL)的混合物加熱1小時。於減壓下，將溶劑移除。將殘留物納入二氯甲烷(15 mL)中，並且予以過濾。於減壓下，將溶劑移除。將殘留物納入二甲基甲醯胺(2 mL)中並且令其進行逆相層析法(使用在水中的0.1%三氟乙酸以及在乙腈中的0.1%三氟乙酸作爲洗提劑)。將含有產物的級份合併並且藉由冷凍乾燥，將溶劑移除，得到(1-{1-[4-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-2-酮基-哌啶-3-基)-胺

甲酸甲酯(20.5 mg，0.029 mmol，15 %)。$C_{38}H_{46}N_8O_6$：計算值：710.4，實測值$[M+1]^+$ 711.4；滯留時間=1.59分鐘。

^1H (DMSO-d6)：δ=8.10 (m, 1H), 7.88 (m, 8H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.33 (m, 1H), 5.12 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.11 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.26-1.74 (系列m, 8H), 1.63 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.81 (dd, J=6.9 Hz, J=13.2 Hz, 6H)。

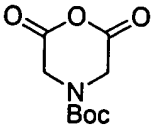
實施例AZ1



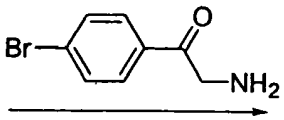
(第三丁氧羰基-羧甲基-胺基)-乙酸

DCC

DCM

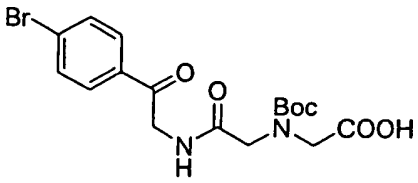


2,6-二酮基-嗎福啉-4-羧酸第三丁酯

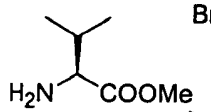


NMM, DMF

2-胺基-1-(4-溴苯基)-乙酮

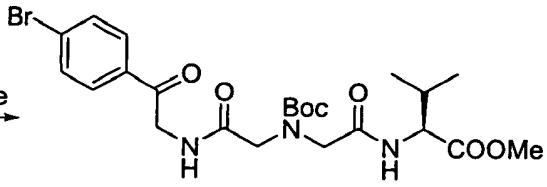


(([2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-第三丁氧羰基-胺基)-乙酸



HATU, NMM

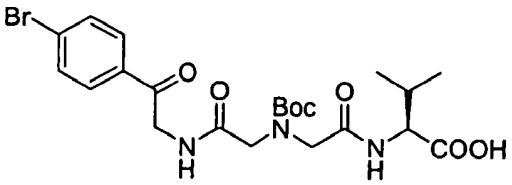
DMF



2-[2-(([2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-第三丁氧羰基-胺基)-乙醯胺基]-3-甲基丁酸甲酯

LiOH, H_2O

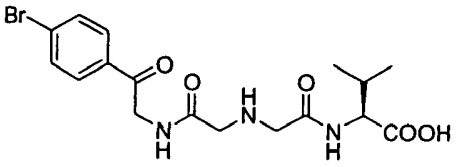
MeOH, THF



2-[2-(([2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-第三丁氧羰基-胺基)-乙醯胺基]-3-甲基-丁酸

HCl, 二噁烷

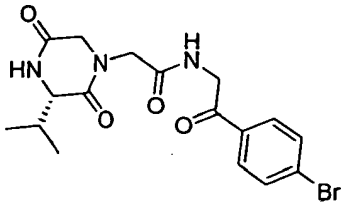
DCM



2-[2-(([2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-胺基)-乙醯胺基]-3-甲基-丁酸

HATU, NNM

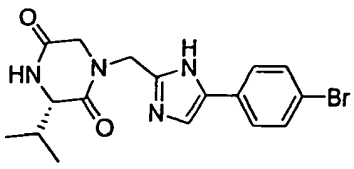
DMF



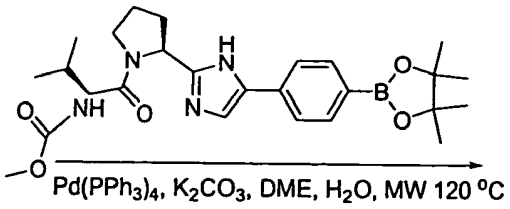
N-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]-2-(3-異丙基-2,5-二酮基-六氫吡嗪-1-基)-乙醯胺

NH_4OAc, 二甲苯

130 °C

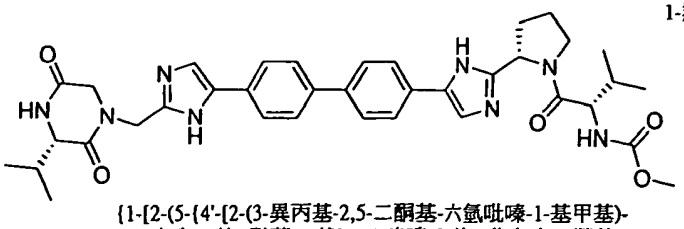


1-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基甲基]-3-異丙基-六氫吡嗪-2,5-二酮



$Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, DME, H_2O, MW 120 °C

[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯



{1-[2-(5-{4'-[2-(3-異丙基-2,5-二酮基-六氫吡嗪-1-基甲基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

2,6-二酮基-嗎福啉-4-羧酸第三丁酯：將(第三丁氧羰基-羧甲基-胺基)-乙酸(5 g，21.4 mmol)及DCC(4.85 g，23.6 mmol)於二氯甲烷所形成的懸浮液攪拌16小時。將該混合物過濾並且自濾液移除溶劑，得到2,6-二酮基-嗎福啉-4-羧酸第三丁酯(4.86 g，21.0 mmol，99 %)。

({[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-第三丁氧羰基-胺基)-乙酸：將2,6-二酮基-嗎福啉-4-羧酸第三丁酯(2.5 g，11.6 mmol)添加至2-胺基-1-(4-溴苯基)-乙酮氫氯化物(3.05 g，12.2 mmol)及4-甲基嗎福啉(1.92 mL，17.4 mmol)於二甲基甲醯胺(15 mL)所形成的溶液中。30分鐘後，於減壓下，將溶劑移除。將殘留物納入乙酸乙酯(100 mL)並且用水(50 mL)、含水氯化氫(0.5 N，2 x 50 mL)、以及飽和的碳酸氫鈉(2 x 50 mL)清洗。將該鹼性的萃出物中和並且用乙酸乙酯(2 x 75 mL)予以萃取。令第二次萃取的合併有機相經硫酸鈉乾燥，並且予以過濾。於減壓下，將溶劑移除，得到({[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-第三丁氧羰基-胺基)-乙酸(4 g，9.3 mmol，80 %)。$C_{17}H_{21}BrN_2O_6$，計算值：428.0，實測值：$[M+1]^+$ 431.1；滯留時間=2.36分鐘。

2-[2-({[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-第三丁氧羰基-胺基)-乙醯胺基]-3-甲基丁酸甲酯：將4-甲基嗎福啉(4.1 mL，37.3 mmol)添加至({[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-第三丁氧羰基-胺基)-乙酸(4 g，9.3 mmol)、及HATU(4.61 g，12.1 mmol)於二甲基甲醯胺

(25 mL)所形成的懸浮液中。5分鐘後，將*d*-纈胺酸甲酯氫氯化物(1.56 g，9,3 mmol)添加至該溶液中。1小時後，於減壓下，將溶劑移除。將殘留物納入乙酸乙酯(150 mL)，並且用水(100 mL)、含水氯化氫(0.5 N，2 x 100 mL)、飽和的碳酸氫鈉(100 mL)、及飽和的氯化鈉(100 mL)予以清洗。令有機相經硫酸鈉乾燥，進行過濾，並且於減壓下，將溶劑移除。令殘留物進行快速層析(使用10%甲醇(於乙酸乙酯中)及己烷爲洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下將溶劑移除，得到2-[2-({[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-第三丁氧羰基-胺基)-乙醯胺基]-3-甲基丁酸甲酯(4.37 g，8.1 mmol，87 %)。$C_{23}H_{32}BrN_3O_7$，計算值：541.1；實測值$[M+1]^+$ 431.1；滯留時間=2.65分鐘。

2-[2-({[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-第三丁氧羰基-胺基)-乙醯胺基]-3-甲基-丁酸：使用方法801製備2-[2-({[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-第三丁氧羰基-胺基)-乙醯胺基]-3-甲基丁酸，以2-[2-({[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-第三丁氧羰基-胺基)-乙醯胺基]-3-甲基-丁酸甲酯取代4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]六氫吡嗪-2,6-二羧酸6-乙酯2-甲酯。$C_{22}H_{30}BrN_3O_7$，計算值：527.1，實測值：$[M+1]^+$ 528.1；滯留時間=2.39分鐘。

2-[2-({[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-胺基)-乙醯胺基]-3-甲基-丁酸：使用方法804製備2-[2-({[2-

(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-胺基)-乙醯胺基]-3-甲基-丁酸，以2-[2-({[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-第三丁氧羰基-胺基)-乙醯胺基]-3-甲基-丁酸取代1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯。$C_{17}H_{22}BrN_3O_5$，計算值：427.1；實測值：$[M+1]^+$ 428.0；滯留時間=2.39分鐘。

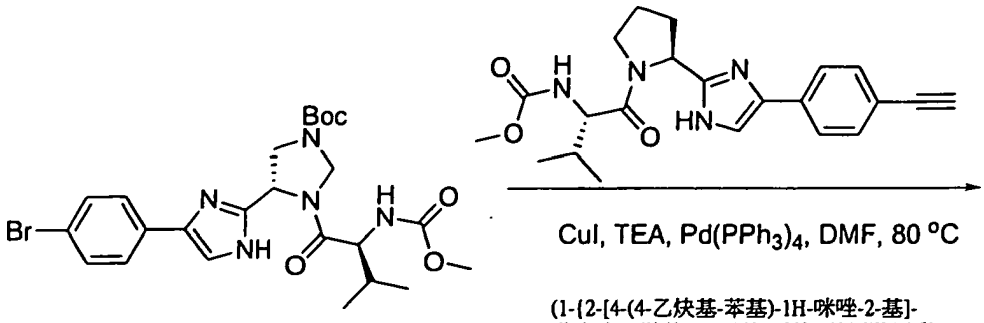
N-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]-2-(3-異丙基-2,5-二酮基-六氫吡嗪-1-基)-乙醯胺：將HATU(3.70 g，9.7 mmol)添加至2-[2-({[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-甲基}-胺基)-乙醯胺基]-3-甲基-丁酸(2.78 g，6.5 mmol)、以及4-甲基嗎福啉(3.57 mL，32.5 mmol)於DMF(100 mL)所形成的溶液中。30分鐘後，於減壓下，將溶劑移除。將殘留物納入二氯甲烷(150 mL)，並且用水(50 mL)、含水氯化氫(0.5 N，2 x 50 mL)、飽和的碳酸氫鈉(50 mL)予以清洗，且令其經硫酸鈉乾燥。將該混合物過濾並且於減壓下，將溶劑移除。對該殘留物進行快速層析(使用10%甲醇(於乙酸乙酯中)及己烷爲洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑移除，產生*N*-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]-2-(3-異丙基-2,5-二酮基-六氫吡嗪-1-基)-乙醯胺(1.56 g，3.8 mmol，60 %)。$C_{17}H_{20}BrN_3O_4$，計算值：409.1；實測值$[M+1]^+$ 410.1；滯留時間=2.00分鐘。

{1-[2-(5-{4'-[2-(3-異丙基-2,5-二酮基-六氫吡嗪-1-基甲基)-3*H*-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-

1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：採用方法802的咪唑環化法來製備{1-[2-(5-{4'-[2-(3-異丙基-2,5-二酮基-六氫吡嗪-1-基甲基)-3*H*-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯，以*N*-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]-2-(3-異丙基-2,5-二酮基-六氫吡嗪-1-基)-乙醯胺取代6-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-酮基-六氫-吡咯並[1,2-a]六氫吡嗪-2-羧酸甲酯並且將[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-基)-丙基]-胺甲酸甲酯用於偶合反應中。$C_{37}H_{44}N_8O_5$，計算值：680.3；實測值：$[M+1]^+$ 681.4；滯留時間=1.57分鐘。^1H (DMSO-d6): δ=8.39 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.88 (m, 5H), 7.33 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.65 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 4.26 – 4.02 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 8.40 (m, 8H)。

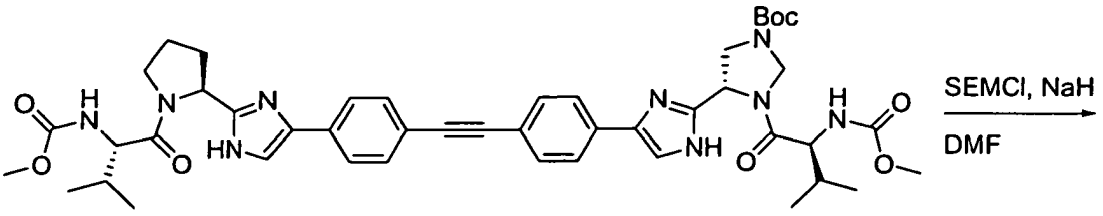
下列3個步驟(薗頭偶合、SEM保護、Boc去保護)構成方法807之一實施例

實施例BA

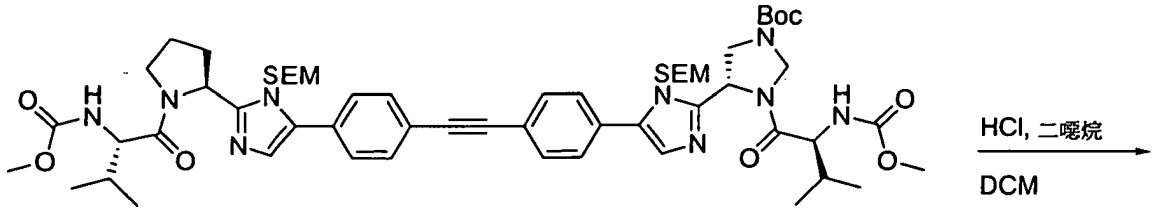


4-(4-溴苯基)-3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2',3',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯

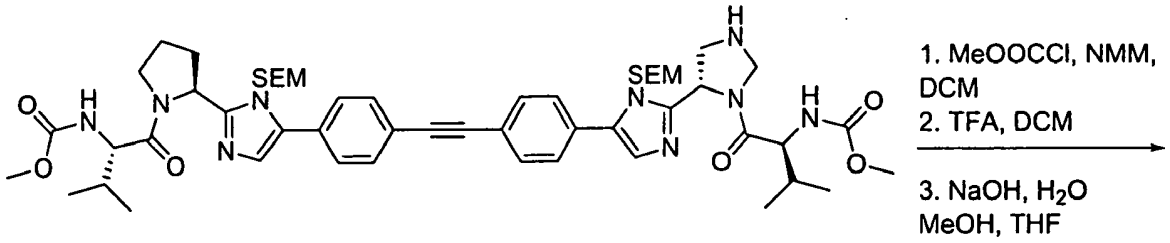
(1-{2-[4-(4-乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



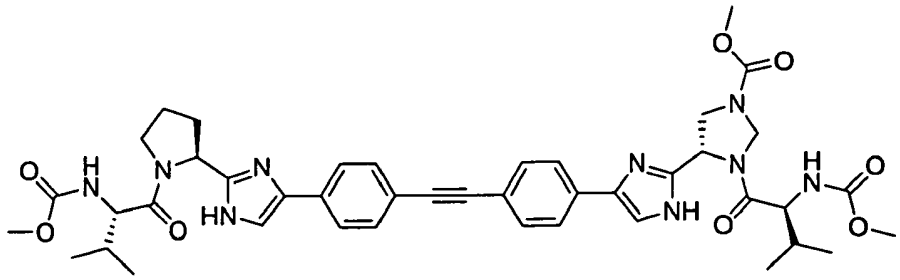
3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-2',3',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯



3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2',3',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯



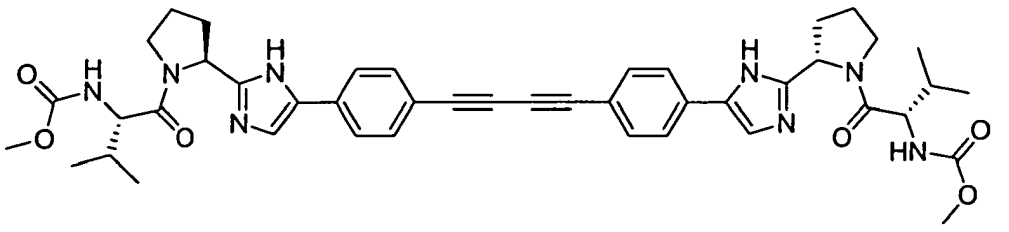
3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基-甲基)-1H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2',3',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑



3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-2',3',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸甲酯

3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯：於80℃下，將4-(4-溴苯基)-3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯(686 mg，1.74 mmol)、(1-{2-[4-(4-乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(800 mg，1.45 mmol)、碘化銅(I)(28 mg，0.14 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0)(167 mg，0.14 mmol)、三乙胺(2.0 mL，14.5 mmol)及脫氣二甲基甲醯胺(10 mL)的混合物攪拌1小時。添加(1-{2-[4-(4-乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(200 mg，0.57 mmol)。1小時後，於減壓下，將溶劑移除。將殘留物納入二氯甲烷(50 mL)並且用水(10 mL)、飽和

的氯化銨(2 x 10 mL)清洗，令其經硫酸鈉乾燥並且進行過濾。於減壓下，將溶劑移除。對殘留物進行快速層析(使用10%甲醇(於乙酸乙酯中)及己烷爲洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑移除，產生3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯(439 mg，0.50 mmol，35%)。$C_{46}H_{57}N_9O_8$，計算值：863.4；實測值$[M+1]^+$ 864.5；滯留時間=1.91分鐘。^1H (DMSO-d6): δ=8.07 (m, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.68 (m, H), 7.56 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.07 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.97 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.34 (m, 2H), 0.81 (m, 12H)。



{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：在快速層析中，還單離出了{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪

唑-4-基}-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯。將含有產物的級份合併，並且於減壓下，將溶劑移除。將產生的殘留物納入二甲基甲醯胺(2 mL)並且對其進行逆相層析(使用於水中的0.1% 三氟乙酸以及於乙腈中0.1%三氟乙酸作爲洗提劑)。將含有產物的級份合併，並且藉由冷凍乾燥，將溶劑移除，得到{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(83.2 mg，0.10 mmol)。$C_{44}H_{50}N_8O_6$，計算值：786.4；實測值：$[M+1]^+$ 787.6；滯留時間=2.59分鐘。

^{1}H (DMSO-d6)：δ=8.06 (s, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.72 (m, 4H), 7.28 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.08 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.07 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.51 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.99 (m 6H), 0.84 (m, 1H), 0.78 (dd, *J*=6.8 Hz, *J*=17.6 Hz, 12H)。

3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯：於氮氣氛中，0℃下，將氫化鈉(60%，於礦油中，27 mg，0.55 mmol)添加至3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基

乙炔基)-苯基]-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯(248 mg，0.23 mmol)於二甲基甲醯胺(8 mL)所形成的溶液中。15分鐘後，添加2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯(107.5μL，0.48 mmol)，並且讓該反應液溫熱至周溫。2小時後，於減壓下，將溶劑去除。將殘留物納入二氯甲烷(50 mL)，用水(20 mL)清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥且予以過濾。於減壓下，將溶劑去除。對殘留物進行快速層析(使用10%甲醇(於乙酸乙酯中)及己烷爲洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑移除，產生3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯(410 mg，0.36 mmol)。$C_{58}H_{85}N_9O_{10}Si_2$，計算值：1123.6；實測值：$[M+1]^+$ 1124.7；滯留時間=3.10分鐘。

3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基-甲基)-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑：使用方法804製備3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基-甲基)-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲

基)-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑，以3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯取代{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-2-酮基-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯。$C_{53}H_{77}N_9O_8Si_2$，計算值：1023.5；實測值：$[M+1]^+$ 1024.7；滯留時間=2.81分鐘。

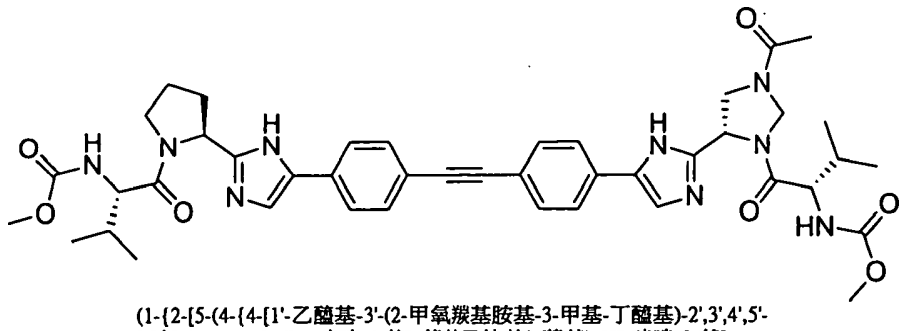
下列步驟構成方法808之一實施例。

3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸甲酯：將氯甲酸甲酯(15 μL，0.19 mmol)添加至3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基-甲基)-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑(97 mg，0.09 mmol)、及4-甲基嗎福啉(40 μL，0.36 mmol)於二氯甲烷(3 mL)所形成的溶液中。30分鐘後，於減壓下，將溶劑移除並且與甲苯進行共沸。將殘留物納入二氯甲烷(5 mL)並且添加三氟乙酸(5 mL)。16小時後，於減壓下，將揮發性物質移除並且將殘留物納入四氫

呋喃(4 mL)及甲醇(2 mL)中。添加氫氧化鈉的水溶液(2N，1 mL)。30分鐘後，於減壓下，將有機溶劑移除並且藉由過濾法，將產生的沉澱物單離出。將該固體納入二甲基甲醯胺(2 mL)並且對其進行逆相層析(使用於水中的0.1%三氟乙酸以及於乙腈中的0.1%三氟乙酸爲洗提劑)。將含有產物的級份合併並且藉由冷凍乾燥，將溶劑去除，得到3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸甲酯(14.1 mg，0.017 mmol，10 %)。

$C_{43}H_{51}N_9O_8$，計算值：821.4；實測值：$[M+1]^+$ 822.8；滯留時間=1.72分鐘。^1H (DMSO-d6): δ=8.07 (m, 1H), 7.77 (m, 7H), 7.67 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.29 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.27 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.15 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.08 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 4.07 (t, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.03 (m, 5H), 1.90 (m, 2H), 0.805 (m, 18H)。

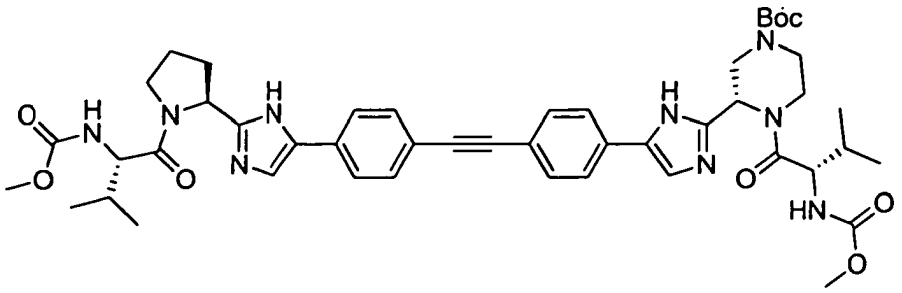
實施例BB



(1-{2-[5-(4-{4-[1'-乙醯基-3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2',3',4',5'-四氫-3H,1'H-[2,4']二咪唑-4-基]-苯基乙炔基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

按照實施例BA的方法808，製備 (1-{2-[5-(4-{4-[1'-乙醯基-3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2',3',4',5'-四氫-3*H*,1'*H*-[2,4']二咪唑-4-基]-苯基乙炔基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯，在合成的第一個步驟中，用乙酸酐取代氯甲酸甲酯。$C_{43}H_{51}N_9O_7$，計算值：805.4；實測值：$[M+1]^+$ 806.5；滯留時間=1.65分鐘；^1H (DMSO-d6): δ=8.06 (m,1 H), 776 (m, 6H), 7.68 (m, 3H), 7.56 (d, *J*=7.6 Hz, 3H), 7.29 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.27 (m,1 H), 5.18 (m,1 H), 5.08 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.17 (m,1 H), 4.07 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 6H), 3.37 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.99 (m, 12H), 0.81 (m, 18H)。

實施例BC

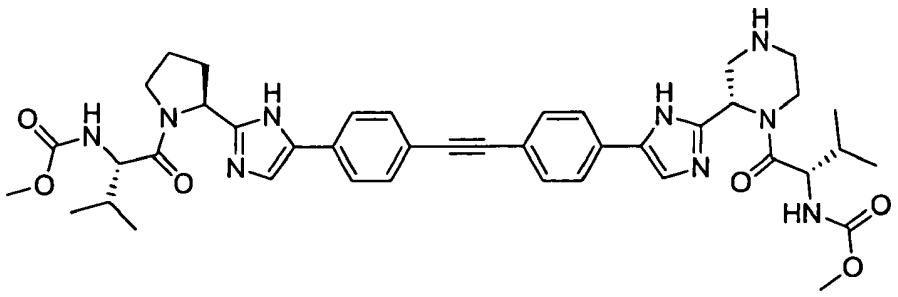


4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯

按照方法807的第一個步驟，製備4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯，用(1-{2-[4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡嗪-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯取代實施例BA之第一個步驟中的4-(4-溴苯基)-3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2',3',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯。$C_{47}H_{59}N_9O_8$，計算值：877.5；實測值：$[M+1]^+$ 878.5；滯留時間=1.65分鐘。

^{1}H (DMSO-d6)：δ=8.08 (m, 1H), 7.78 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.29 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 5.54 (m, 1H), 5.08 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.07 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 1.28 (3, 3H), 1.17 (br s, 3H), 0.80 (m, 12 H)。

實施例BD



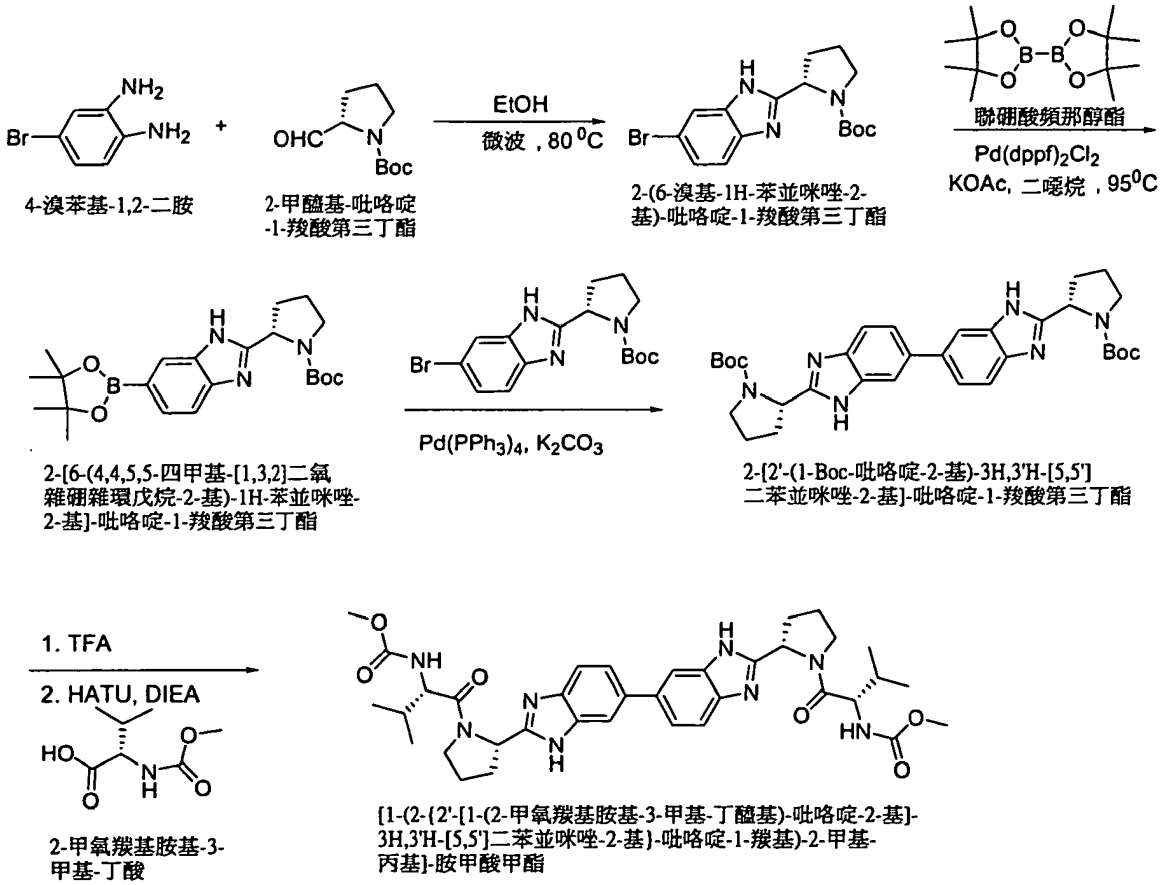
[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

按照方法807，製備[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯，以(1-{2-[4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡嗪-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯取代4-(4-溴苯基)-3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2',3',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯。按照方法808，用[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-2-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯取代3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑且略去氯甲酸甲酯。$C_{42}H_{51}N_9O_6$，計算值：777.4；實測值：$[M+1]^+$ 778.4；滯留時間=1.58分鐘。

^{1}H (DMSO-d6)：δ=9.30 (m, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (m 2H), 7.28 (d, *J*=8.0 Hz,

1H), 5.96 (1H), 5.07 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.27 (m, 2.12 (m, 1H), 1.96 (m, 4H), 0.95 (m, 1H), 0.81 (m, 12H)。

實施例BE



2-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於微波、80℃下，將4-溴基-苯-1,2-二胺(2.4 g)及2-甲醯基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(2.55 g)於乙醇(5 mL)的混合物加熱1小時。將該混合物濃縮並且藉由快速層析法(矽膠，20至80%乙酸乙酯／己烷)，予以純化，得到2-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(2.6 g，產率55%)。LCMS-ESI⁻：$C_{16}H_{20}BrN_3O_2$，計算值：366.25；實

測值：365.8 ($M+H^+$)。

2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(890 mg，2.43 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(1.36 g，5.35 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵茂]二氯鈀(II)(99 mg，0.12 mmol)及乙酸鉀(620 mg，6.32 mmol)於15 mL二噁烷所形成的混合物加熱至95℃，歷時4小時。令該反應混合物冷卻並且將其溶解於乙酸乙酯，用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至80%乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(588 mg，產率59%)。LCMS-ESI⁻：$C_{32}H_{20}BN_3O_4$，計算值：413.32；實測值：414.0 ($M+H^+$)。

2-[2'-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*,3'*H*-[5,5']二苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於微波下，將2-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(64 mg，0.174 mmol)、2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(72 mg，0.174 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(30 mg，0.026 mmol)及碳酸鉀(48 mg，0.35 mmol)於2 mL 1,2-二甲氧基乙烷及1 mL水所形成的混合物加熱至110℃，歷時15分鐘。令該反應混合物冷卻並且將其溶於乙酸乙酯，用5%氯化鋰水溶液予以

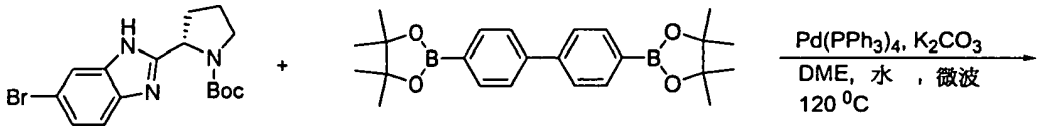
清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)，予以濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，0-10%甲醇／乙酸乙酯)進行純化，得到2-[2'-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*,3'*H*-[5,5']二苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(15 mg，產率15%)。LCMS-ESI⁻：$C_{32}H_{40}N_6O_4$，計算值：572.70；實測值：573.1 ($M+H^+$)。

[1-(2-{2'-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*,3'*H*-[5,5']二苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(0.5 mL)添加至2-[2'-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*,3'*H*-[5,5']二苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(15 mg，0.0262 mmol)並且於室溫下，將該反應混合物攪拌2小時。於真空中，將該反應混合物濃縮並且予以乾燥一整夜。將殘留物溶解於DMF(1.5 mL)並且將2-甲氧羰基-3-甲基-丁酸(10 mg，0.058 mmol)、二異丙基乙基胺(27 μL)添加至該溶液中，接著添加HATU(20 mg)。於0℃下，將反應混合物攪拌60分鐘。將該反應混合物溶解於乙酸乙酯並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鈉)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC(GEMINI，5至100% ACN／水+0.1% 三氟乙酸)予以純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的[1-(2-{2'-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*,3'*H*-[5,5']二苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(8.1 mg)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ：8.02 (s, 2H), 7.88 (m, 4H), 5.38 (m, 2H), 4.27(d, 2H), 4.12(m, 2H), 3.96 (m,

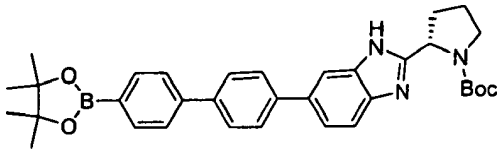
2H), 3.62 (s, 6H), 2.62 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H) ; LCMS-ESI$^+$: $C_{36}H_{46}N_8O_6$，計算值：686.80；實測值：687.3 ($M+H^+$)。

實施例BF

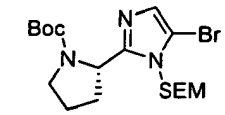


2-(6-溴基-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

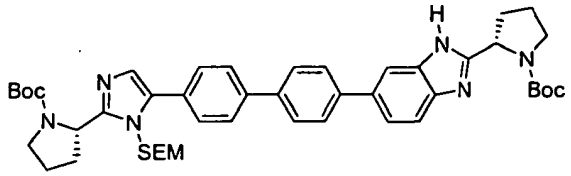
4,4'-聯苯基二硼酸二頻那醇酯



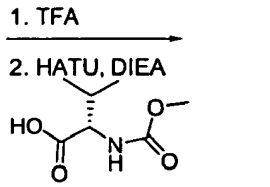
2-{6-[4' -(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-聯苯-4-基]-1H-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



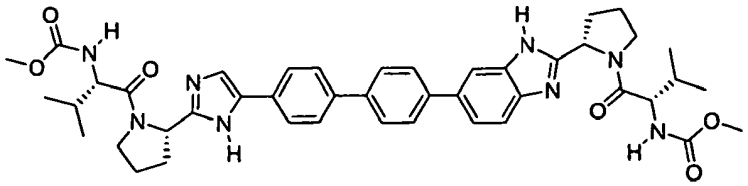
2-[5-溴基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-(6-{4' -[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-{6-[4'-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-聯苯-4-基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於微波下，將2-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(230 mg，0.628 mmol)、4,4'-聯苯基二硼酸二頻那醇酯(1.28 g，3.14 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(73

mg，0.063 mmol)及碳酸鉀(521 mg，3.77 mmol)於10 mL 1,2-二甲氧基乙烷以及5 mL水所形成的混合物加熱至120℃，歷時40分鐘。令該反應混合物冷卻並且將其溶於乙酸乙酯，用5%氯化鋰水溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到2-{6-[4'-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-聯苯-4-基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(15 mg，產率15%)。LCMS-ESI⁻：$C_{34}H_{40}BN_3O_4$，計算值：65.51；實測值：566.1 ($M+H^+$)。

2-(6-{4'-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-{6-[4'-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-聯苯-4-基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(147 mg，0.26 mmol)、2-[5-溴基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(116 mg，0.26 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(30 mg，0.026 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(21 mg，0.026 mmol)及碳酸鉀(72 mg，0.52 mmol)於3 mL 1,2-二甲氧基乙烷及1 mL水所形成的混合物加熱至90℃，歷時2.5小時。令該反應混合物冷卻並且將其溶於乙酸乙酯，用5%氯化鋰水溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC(GEMINI，5至100% ACN／水+0.1%三氟乙酸)予以純化。將產物冷凍乾燥，得到2-(6-{4'-[2-(1-

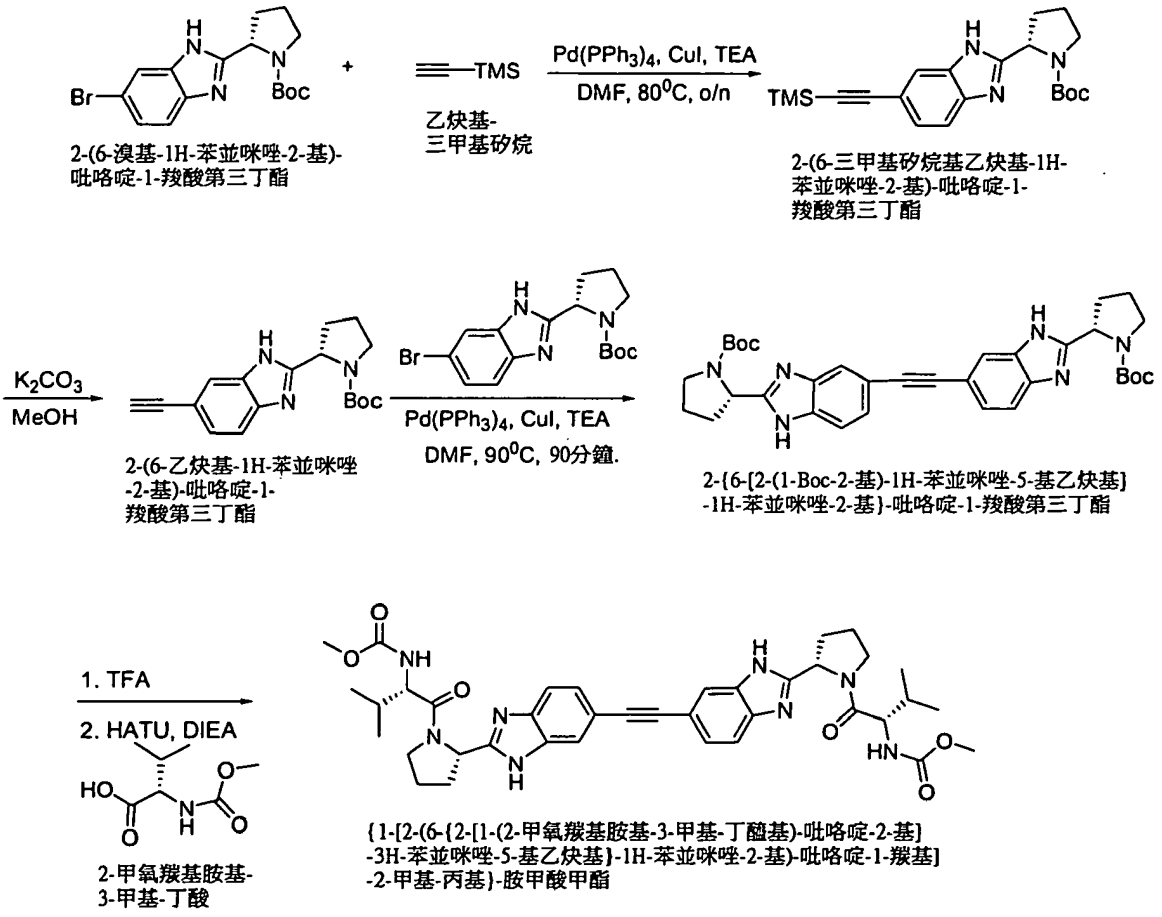
Boc-吡咯啶-2-基)-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(52 mg，產率25%)；LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{60}N_6O_5Si$，計算值：805.09；實測值：805.1 ($M+H^+$)。

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(2 mL)添加至2-(6-{4'-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(52 mg，0.056 mmol)並且於室溫下，將該反應混合物攪拌4小時。於真空中，將該反應混合物濃縮並且予以乾燥一整夜。將殘留物溶於DMF(1.5 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(20 mg)、二異丙基乙基胺(59μL)添加至該溶液中，接著添加HATU(43 mg)。於0℃下，將該反應混合物攪拌30分鐘。將該反應混合物溶於乙酸乙酯並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC(GEMINI，5至100% ACN／水+ 0.1% 三氟乙酸)予以純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(4.8 mg)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ：8.0 (s, 1H), 7.92-7.82 (m, 11H), 5.38 (t, 1H), 5.24 (t, 1H), 4.27(dd, 2H),

4.16(m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.62 (m, 2H), 2.40-2.18 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H)；LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{52}N_8O_6$:，計算值：788.93；實測值：789.3 ($M+H^+$)。

實施例BG



2-(6-三甲基矽烷基乙炔基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(309 mg，0.84 mmol)、乙炔基-三甲基-矽烷(1.2 mL，8.4 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(97 mg，0.08 mmol)、碘化銅(I)(32 mg，0.16 mmol)及三乙胺(0.7 mL，5.04 mmol)於5 ml DMF所形成的混合物加熱至80℃，

歷時8小時。令該反應混合物冷卻並且將其溶於乙酸乙酯，用5%氯化鋰水溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到2-(6-三甲基矽烷基乙炔基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg，產率62%)。LCMS-ESI⁻：$C_{21}H_{29}N_3O_2Si$，計算值：383.56；實測值：384.1 ($M+H^+$)。

2-(6-乙炔基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將碳酸鉀(144 mg)添加至6 ml甲醇中的2-(6-三甲基矽烷基乙炔基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg，0.52 mmol)。於室溫下，將該反應液攪拌2小時。將該反應混合物濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到2-(6-乙炔基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(121 mg,，產率75%)。LCMS-ESI⁻：$C_{18}H_{21}N_3O_2$，計算值：311.38；實測值：311.8 ($M+H^+$)。

2-{6-[2-(1-Boc-2-基)-1*H*-苯並咪唑-5-基乙炔基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(91 mg，0.24 mmol)、2-(6-乙炔基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(77 mg，0.24 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(14 mg)、碘化銅(I)(5 mg)以及三乙胺(138 μL)於2 ml DMF所形成的混合物加熱至90℃，歷時2小時。令該反應混合物冷卻並且將其溶於乙酸乙酯中，用5%氯化鋰水溶液清洗。將有機層

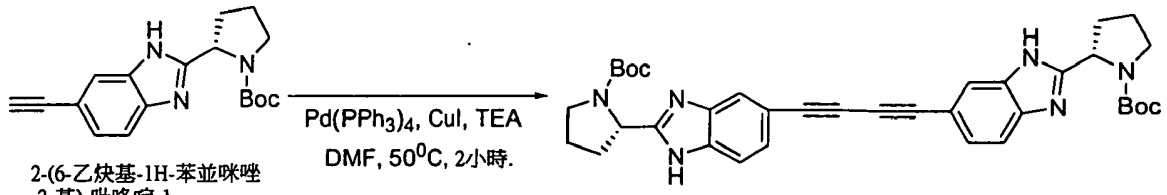
乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠。0-10% IPA／DCM：丙酮(3：2)混合物)予以純化，得到2-{6-[2-(1-Boc-2-基)-1*H*-苯並咪唑-5-基乙炔基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(5.4 mg)。LCMS-ESI⁻：$C_{34}H_{40}N_6O_4$，計算值：596.72；實測值：597.0 ($M+H^+$)。

{1-[2-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基乙炔基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(1 mL)添加至2-{6-[2-(1-Boc-2-基)-1*H*-苯並咪唑-5-基乙炔基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(5.4 mg，0.0065 mmol)，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌4小時。於真空中，將該反應混合物濃縮並且予以乾燥一整夜。將殘留物溶於DMF(1 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(2.6 mg)、二異丙基乙基胺(9 μL)添加至該溶液中，接著添加HATU(5.5 mg)。於0℃下，將反應混合物攪拌30分鐘。將反應混合物溶於乙酸乙酯並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC(GEMINI，5至100% ACN／水+0.1%三氟乙酸)予以純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的{1-[2-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基乙炔基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(0.9 mg)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ：7.82 (s, 2H), 7.68-7.60 (m, 4H), 5.32 (m, 2H), 4.27(dd, 2H), 4.11(m,

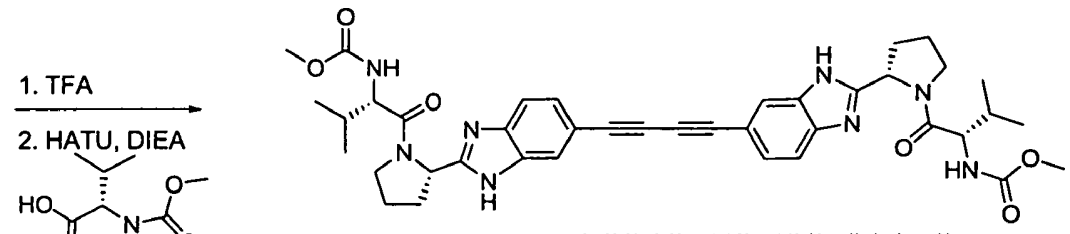
2H), 3.96 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.58 (m, 2H), 2.40-2.12 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H)；LCMS-ESI$^+$：$C_{38}H_{46}N_8O_6$，計算值：710.82；實測值：711.2 ($M+H^+$)。

實施例BH



2-(6-乙炔基-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-(6-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-1H-苯並咪唑-5-基]-丁-1,3-二炔基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-丁-1,3-二炔基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-(6-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯並咪唑-5-基]-丁-1,3-二炔基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-(6-乙炔基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(88 mg)、肆(三苯基膦)鈀(16 mg)、碘化銅(I)(3 mg)及三乙胺(120 μL)於1.5 ml DMF所形成的混合物加熱至50℃，歷時2小時。令該反應混合物冷卻並且將其溶於乙酸乙酯，用5%氯化鋰水溶液清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC(GEMINI，5至100% ACN／水+0.1%三氟乙酸)予以純化，得到2-(6-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯並咪唑-5-基]-丁-1,3-二炔基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(12 mg)。LCMS-

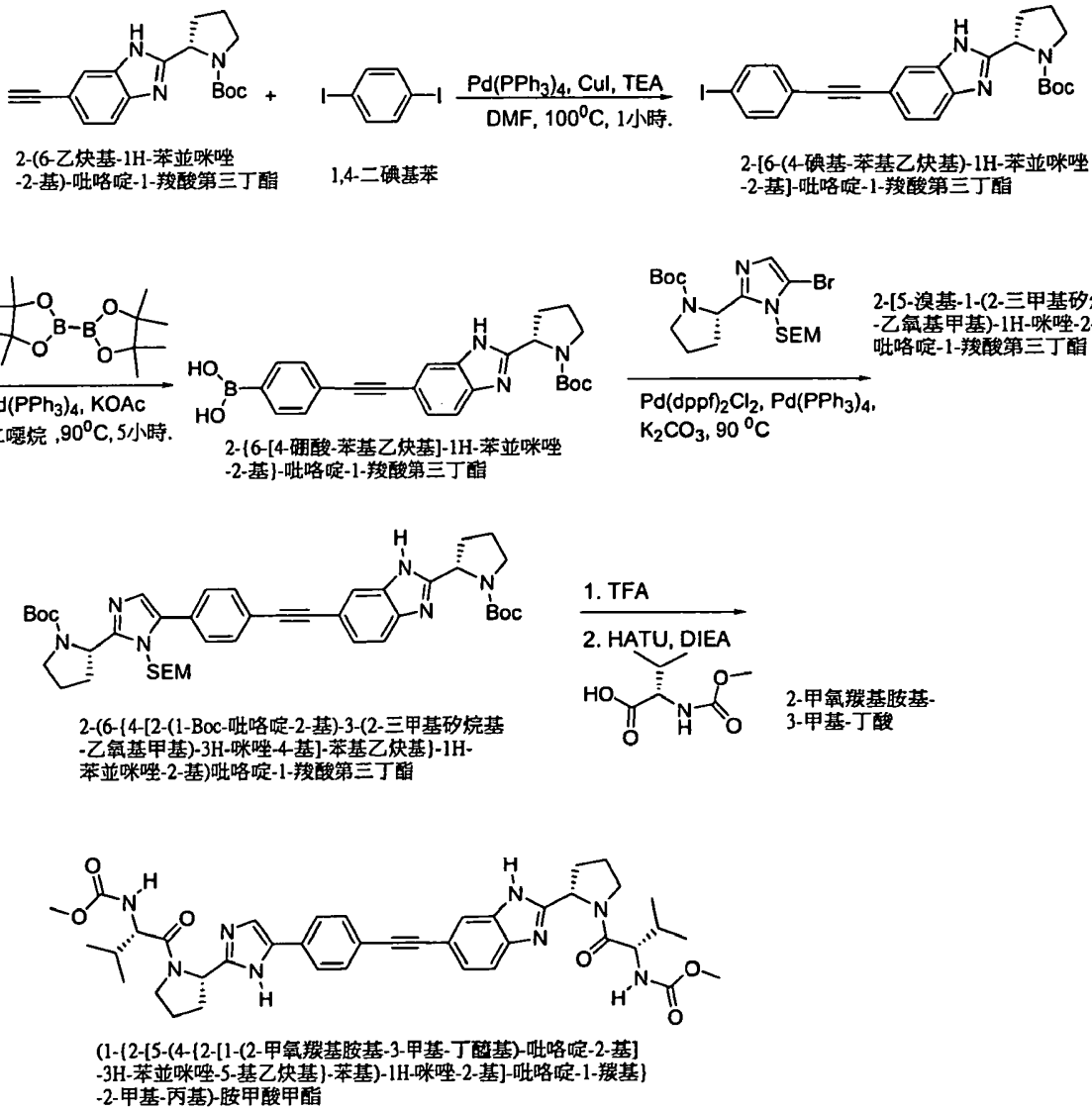
ESI⁻：$C_{36}H_{40}N_6O_4$，計算值：620.74；實測值：621.0 ($M+H^+$)。

(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-丁-1,3-二炔基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(1 mL)添加至2-(6-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯並咪唑-5-基]-丁-1,3-二炔基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(12 mg)，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌3小時。於真空中，將該反應混合物濃縮並且予以乾燥一整夜。將殘留物溶於DMF(1 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(5.5 mg)、二異丙基乙基胺(13 μL)添加至該溶液中，接著添加HATU(12 mg)。於0℃下，將反應混合物攪拌30分鐘。將該反應混合物溶於乙酸乙酯並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC(GEMINI，5至100% ACN/水+0.1% 三氟乙酸)予以純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-丁-1,3-二炔基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(4 mg)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ：7.82 (s, 2H), 7.72-7.62 (m, 4H), 5.32 (m, 2H), 4.27(d, 2H), 4.11(m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.54 (m, 2H), 2.38-2.12 (m, 6H), 2.06 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H)；LCMS-ESI$^+$

：$C_{40}H_{46}N_8O_6$，計算值：734.84；實測值：735.2 $(M+H^+)$。

實施例BI



2-(6-乙炔基-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

1,4-二碘基苯

2-[6-(4-碘基-苯基乙炔基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-{6-[4-硼酸-苯基乙炔基]-1H-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-[5-溴基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-(6-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基]-苯基乙炔基}-1H-苯並咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基乙炔基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-[6-(4-碘基-苯基乙炔基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於微波中，將2-(6-乙炔基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(100 mg，0.321 mmol)、1,4-二碘基-苯(529 mg，1.61 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(37 mg，0.03 mmol)、碘化銅(I)(12 mg，0.06 mmol)及三乙胺(0.135 mL，0.96 mmol)於2 ml DMF所形成的混合物加

熱至100℃，歷時1小時。令該反應混合物冷卻並且將其溶於乙酸乙酯，用5%氯化鋰水溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到2-[6-(4-碘基-苯基乙炔基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(123 mg，產率75%)。LCMS-ESI⁻：$C_{24}H_{24}IN_3O_2$，計算值：513.37；實測值：531.8 ($M+H^+$)。

2-{6-[4-硼酸-苯基乙炔基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-[6-(4-碘基-苯基乙炔基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(123 mg，0.24 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(122 mg，0.48 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(52 mg，0.02 mmol)及乙酸鉀(52 mg，0.53 mmol)於3 ml 1,4-二噁烷所形成的混合物加熱至90℃，歷時5小時。將該反應混合物冷卻，將其溶於乙酸乙酯並且用5%氯化鋰水溶液清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且先後藉由快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)以及製備逆相HPLC(GEMINI，5至100% ACN／水+ 0.1% 三氟乙酸)予以純化，得到2-{6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基乙炔基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯的對應硼酸(15 mg)。LCMS-ESI⁻：$C_{24}H_{26}BN_3O_4$，計算值：431.29；實測值：431.9 ($M+H^+$)。

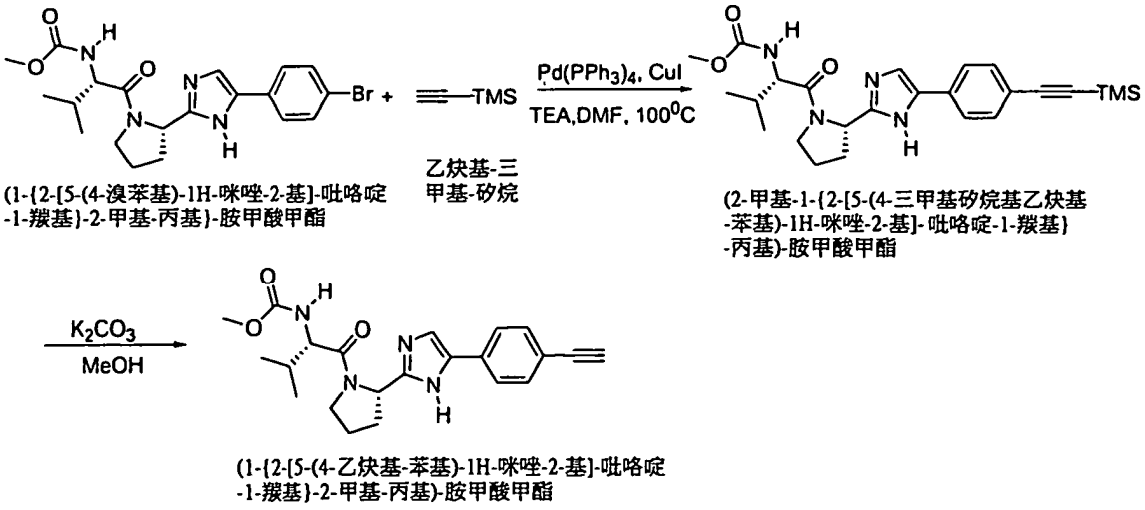
2-(6-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基乙炔基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-{6-[4-硼酸-苯基乙炔基

]-1*H*-苯並咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(11 mg，0.025 mmol)、2-[5-溴基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(34 mg，0.076 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(1.5 mg)、$Pd(dppf)Cl_2$(1 mg)以及碳酸鉀(3.5 mg)於1 ml DME及0.3 mL水所形成的混合物加熱至90℃，歷時30分鐘。令該反應混合物冷卻，將其溶於乙酸乙酯中，並且用5%氯化鋰水溶液清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC(GEMINI，5至100% ACN／水+ 0.1% 三氟乙酸)予以純化，得到2-(6-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基乙炔基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(4 mg，產率21%)。LCMS-ESI⁻：$C_{43}H_{60}N_6O_5Si$，計算值：753.02；實測值：751.4 ($M-H^+$)。

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基乙炔基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(1 mL)添加至2-(6-{4-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基乙炔基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(4 mg)，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌5小時。於真空中，將該反應混合物濃縮並且予以乾燥一整夜。將殘留物溶於DMF(1 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(2 mg)、二異丙基乙基胺(6μL)添加至該溶液中，接著添加HATU(4 mg)。於0℃下，將該反應混合物攪拌30分鐘。將該反應混合物溶

於乙酸乙酯並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由逆相製備HPLC(GEMINI，5至100% ACN／水+0.1% 三氟乙酸)予以純化。將產物冷凍乾燥，得到呈雙-三氟乙酸鹽的(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基乙炔基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(2.8 mg)：^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ：7.86 (s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.78-7.60 (m, 5H), 5.32 (m, 2H), 4.27(dd, 2H), 4.11(m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.58 (m, 2H), 2.40-2.12 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H)；LCMS-ESI$^+$：$C_{40}H_{46}N_8O_6$，計算值：736.86；實測值：737.3 ($M+H^+$)。

實施例BJ



(2-甲基-1-{2-[5-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯：將(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基}-

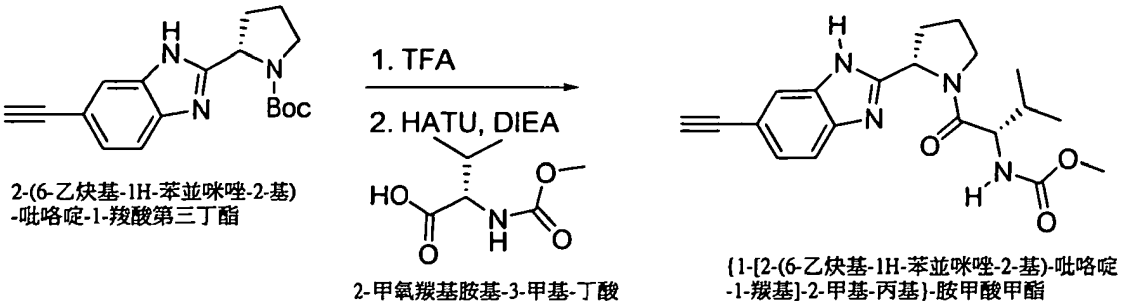
胺甲酸甲酯(364 mg，0.81 mmol)、乙炔基-三甲基-矽烷(0.68 mL，4.9 mmol)、碘化銅(I)(154 mg，0.81 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(94 mg，0.08 mmol)及三乙胺(0.67 mL，4.9 mmol)於5 ml DMF所形成的混合物加熱至70℃一整夜。令該反應混合物冷卻、將其溶於乙酸乙酯，並且用5%氯化鋰水溶液清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)並且先後藉由快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)以及製備逆相HPLC(GEMINI, 5至100% ACN／水+0.1% 三氟乙酸)予以純化，得到(2-甲基-1-{2-[5-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯(324 mg)。LCMS-ESI⁻：$C_{25}H_{34}BN_4O_3Si$，計算值：466.65；實測值：467.1 ($M+H^+$)。

(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將碳酸鉀(192 mg)添加至(2-甲基-1-{2-[5-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-1-吡咯啶-1-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯(324 mg，於7 mL甲醇溶液中)。於室溫下，將該反應液攪拌一整夜。將該反應混合物濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(234 mg)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ：7.84 (s, 1H), 7.84(d, 2H), 6.98 (d, 2H), 5.22 (t, 1H), 4.21(d, 1H), 4.11(m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.55 (m, 1H),

2.31-2.02 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 6 H)；LCMS-ESI$^+$：$C_{22}H_{26}N_4O_3$，計算值：394.47；實測值：395.1 ($M+H^+$)。

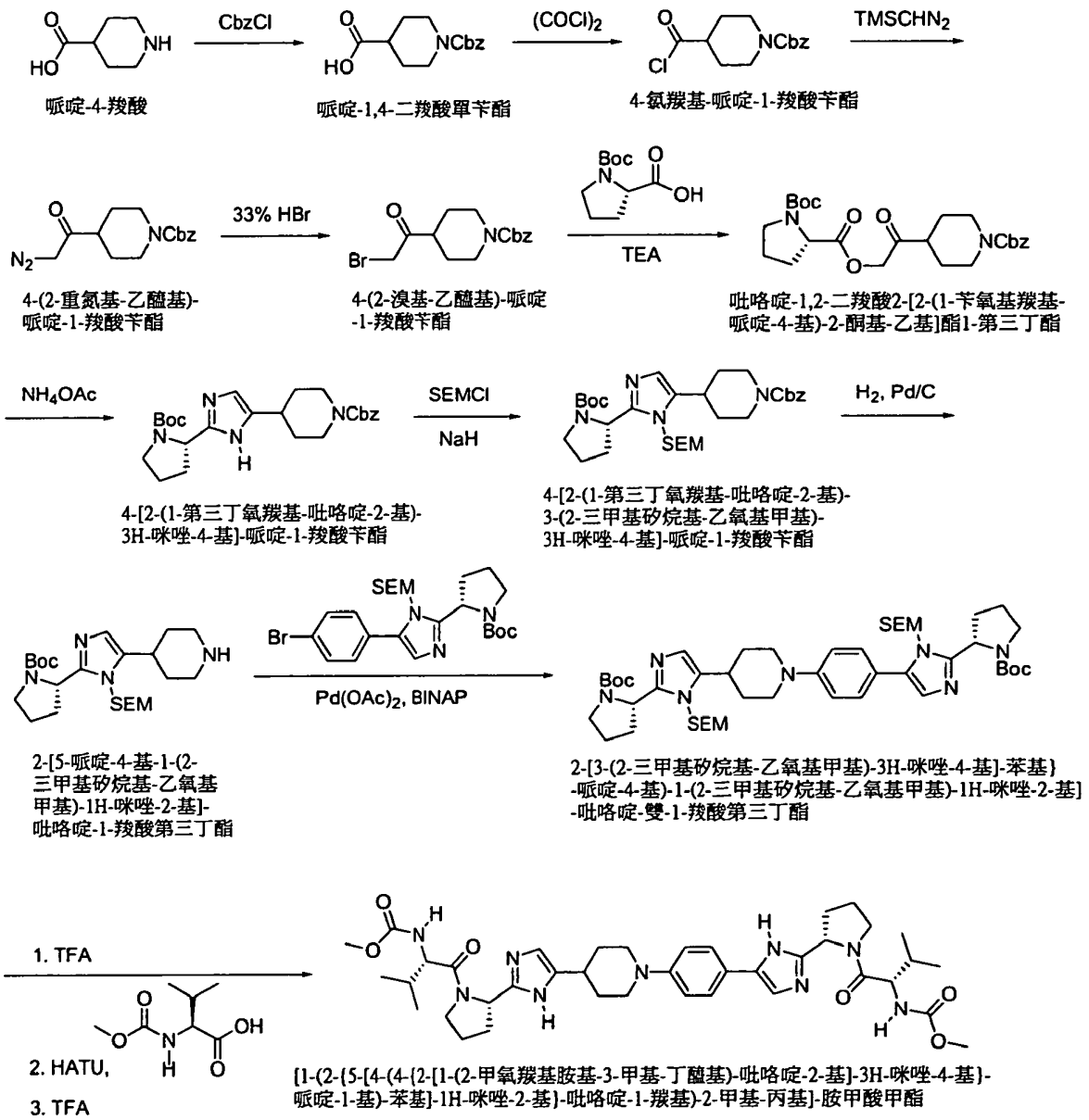
實施例BK



{1-[2-(6-乙炔基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(1 mL)添加至2-(6-乙炔基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(20 mg)，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌1小時。於真空中，將該反應混合物濃縮並且予以乾燥一整夜。將殘留物溶於DMF(1 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(12 mg)、二異丙基乙基胺(67 μ L)添加至該溶液，接著添加HATU(24 mg)。於0℃下，將反應混合物攪拌30分鐘。將反應混合物溶於乙酸乙酯並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC(GEMINI，5至100% ACN／水+ 0.1% 三氟乙酸)予以純化，得到呈三氟乙酸鹽的{1-[2-(6-乙炔基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(23 mg)：^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ：7.82 (s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.62 (d, 1H), 5.32 (t, 1H), 4.24(d, 1H), 4.11(m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.38-2.12 (m,

3H), 2.04(m, 1H), 0.95-0.85 (m, 6 H)；LCMS-ESI$^+$：$C_{22}H_{26}N_4O_3$，計算值：368.43；實測值：369.0 ($M+H^+$)。

實施例BL



哌啶-1,4-二羧酸單苄酯：用氫氧化鈉(44.0 g，1.1 mol)處理在水(50 mL)中的哌啶-4-羧酸(64.8 g，0.5 mol)。將該反應混合物冷卻至0℃並且用CbzCl(93.8 g，0.55 mol)予以處理。於周溫下，將該反應混合物攪拌4小時，並且用乙醚(3 x 150 mL)萃取該混合物。用6N HCl (140 mL)酸

化水相並且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)予以萃取。令該溶液經硫酸鎂乾燥，予以過濾及濃縮，得到粗製的哌啶-1,4-二羧酸單苄酯(120 g)，其在未進一步純化的情況下使用：MS (ESI) *m/z* 262 $[M - H]^+$。

4-氯羰基-哌啶-1-羧酸苄酯：用草醯氯(100 g，0.79 mol)處理在二氯甲烷(300 mL)中的哌啶-1,4-二羧酸單苄酯(40.2 g，0.15 mol)。於周溫下，將該反應混合物攪拌4小時並且將該混合物濃縮，得到粗製的4-氯羰基-哌啶-1-羧酸苄酯(43 g)，其在未進一步純化的情況下使用。

4-(2-重氮基-乙醯基)-哌啶-1-羧酸苄酯：於15分鐘期間，用(三甲基矽烷基)重氮甲烷(2.0 M，於己烷中，150 mL，0.31 mol)處理在二氯甲烷(300 mL)中的4-氯羰基-哌啶-1-羧酸苄酯(43 g，0.15 mol)。於周溫下，將該反應混合物攪拌18小時，並且將該混合物濃縮，得到粗製的4-(2-重氮基-乙醯基)-哌啶-1-羧酸苄酯(44 g)，其在未進一步純化的情況下使用。

4-(2-溴基-乙醯基)-哌啶-1-羧酸苄酯：將4-(2-重氮基-乙醯基)-哌啶-1-羧酸苄酯(44 g，0.15 mol，於300 mL乙酸乙酯中)冷卻至0℃。於15分鐘期間，用33% HBr／乙酸(75 mL，0.42 mol)處理該溶液，並且於周溫下，攪拌2小時。用飽和的碳酸氫鈉溶液(300 mL)緩慢地處理該混合物，直到pH呈中性或些微鹼性爲止，並且進行過濾。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於330 g二氧化矽COMBIFLASH管柱(0-100%乙酸乙酯-己烷梯度)上進行層析，得到4-(2-溴

基-乙醯基)-哌啶-1-羧酸苄酯(38.1 g，81%)：MS (ESI) *m/z* 341 $[M+H]^+$。

吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(1-苄氧基羰基-哌啶-4-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯：用三乙胺(8.5 mL，61 mmol)處理(*S*)-脯胺酸(13 g，61 mmol，於250 mL乙腈中)。於15分鐘期間，逐滴添加4-(2-溴基-乙醯基)-哌啶-1-羧酸苄酯(19 g，56 mmol，於50 mL 乙腈中)並且將該反應液攪拌2小時。將該混合物濃縮並且將其懸浮於二氯甲烷(100 mL)中，用水(50 mL)予以清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於330 g二氧化矽COMBIFLASH管柱(0-100%乙酸乙酯-己烷梯度)上進行層析，得到吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(1-苄氧基羰基-哌啶-4-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(20 g，75%)：MS (ESI) *m/z* 497 $[M+Na]^+$。

4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-哌啶-1-羧酸苄酯：用乙酸銨(16 g，210 mmol)處理吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(1-苄氧基羰基-哌啶-4-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(20 g，42 mmol，於100 mL二甲苯中)。於密封試管中，130℃下，將該反應液攪拌3小時。將該混合物濃縮，將其懸浮於二氯甲烷(100 mL)中，並且用飽和的碳酸氫鈉(50 mL)予以清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於330 g二氧化矽COMBIFLASH管柱(先後使用0-100%乙酸乙酯-己烷及0-20%甲醇-乙酸乙酯梯度)上進行層析，得到4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-哌啶-1-羧酸苄酯(6.8 g，36%)：MS (ESI) *m/z* 455

$[M+H]^+$。

4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基]-哌啶-1-羧酸苄酯：用NaH(60%於礦油中的分散液，655 mg，16.4 mmol)，以一整份一次處理4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-哌啶-1-羧酸苄酯(6.8 g，14.9 mmol，於115 mL DMF中)。5分鐘後，在10分鐘期間，用SEMCl(2.75 mL，15.7 mmol)，以每份0.1 mL的方式，逐份處理該混合物。將該反應液攪拌3小時並且用飽和的氯化銨溶液(50 mL)及乙酸乙酯(100 mL)予以稀釋。用水(3 x 50 mL)及鹽水(50 mL)清洗有機層。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於120 g二氧化矽COMBIFLASH管柱(先後用0-100%乙酸乙酯-甲烷以及0-20%甲醇-乙酸乙酯梯度)上進行層析，得到4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基]-哌啶-1-羧酸苄酯(2.8 g，32%)：MS (ESI) *m/z* 585 $[M+H]^+$。

2-[5-哌啶-4-基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：用20% PdOH／C(600 mg)處理4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基]-哌啶-1-羧酸苄酯(2.8 g，6.1 mmol，於60 mL乙醇中)，並且將其置於H_2的氣氛中。將該反應液攪拌18小時，並且令其過濾通過矽藻土充填物，得到粗製的2-[5-哌啶-4-基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(2.0 g)

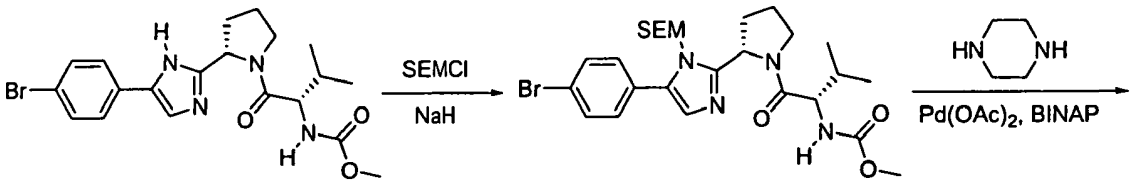
，其在未進一步純化的情況下使用：MS (ESI) *m/z* 451 $[M+H]^+$。

2-[3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-哌啶-4-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-雙-1-羧酸第三丁酯：用$Pd(OAc)_2$(1.4 mg，0.0064 mmol，經由10%於甲苯中的溶液)、BINAP(19 mg，0.031 mmol)、以及NaOtBu(42 mg，0.44 mmol)，處理於3.5 mL甲苯中的2-[5-哌啶-4-基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(170 mg，0.37 mmol)及4-溴苯基-SEM-咪唑-2-基-吡咯啶-1-Boc(164 mg，0.031 mmol，根據WO 2008／021927製備得)。於密封試管中、110℃下，將該混合物攪拌36小時。將該溶液濃縮，用乙酸乙酯(50 mL)予以稀釋，並且用飽和的碳酸氫鈉(20 mL)、水(20 mL)、及鹽水(20 mL)進行清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於40 g二氧化矽COMBIFLASH管柱(先後用0-100%乙酸乙酯-己烷及0-20%甲醇-乙酸乙酯梯度)上進行層析，得到2-[3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-哌啶-4-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-雙-1-羧酸第三丁酯(35 mg，13%)：MS (ESI) *m/z* 892 $[M+H]^+$。

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-哌啶-1-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：用三氟乙酸(0.2 mL)處理2-[3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-

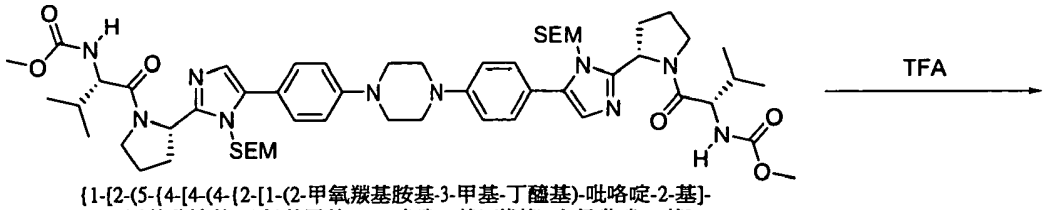
咪唑-4-基]-苯基}-哌啶-4-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-雙-1-羧酸第三丁酯(35 mg，0.04 mmol，於1.0 mL二氯甲烷中)，並且將該混合物攪拌1小時。將該溶液濃縮，並且將殘留物懸浮於DMF(1.0 mL)並且用(*S*)-Moc-Val-OH(15 mg，0.086 mmol)、HATU(32 mg，0.085 mmol)、以及*N*-甲基嗎福啉(0.034 mL，0.31 mmol)予以處理。將該混合物攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(25 mL)予以稀釋，並且用飽和的碳酸氫鈉(3 x 10 mL)、水(10 mL)、以及鹽水(10 mL)清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥並且將其懸浮於三氟乙酸(1.0 mL)並且於螺帽小玻璃瓶內、40℃下，予以攪拌1小時。將該溶液濃縮，並且令其於逆相HPLC管柱(5-95%乙腈-水；0.1% 三氟乙酸調節劑)上進行層析，得到呈白色固體(三氟乙酸鹽)的[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-哌啶-1-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(9.5 mg，33%)：^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 5.18 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.65, (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.96 (m, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.13 (m, 7H), 1.82 (m, 2H), 0.91 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 746 $[M+H]^+$。

實施例BM

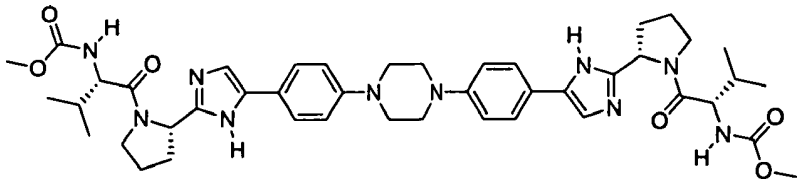


(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基}-苯基)-六氫吡嗪-1-基]-苯基}-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-六氫吡嗪-1-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：用NaH(60%於礦油中的分散液，256 mg，6.4 mmol)，以一整份一次處理(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(2.6 g，5.8 mmol，於60 mL DMF中)。5分鐘後，在10分鐘期間，用SEMCl(1.08 mL，6.1 mmol)，以每份0.1 mL的方式，逐份處理該混合物。將該反應液攪拌2小時，並且用飽和的氯化銨溶液(50 mL)及乙酸乙酯(100 mL)予以稀釋。用水(3 x 50 mL)及鹽水(50 mL)清洗有機層。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於120 g二氧化矽COMBIFLASH管柱(0-100%乙酸乙酯-己烷梯度)上進行層析，得到(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-

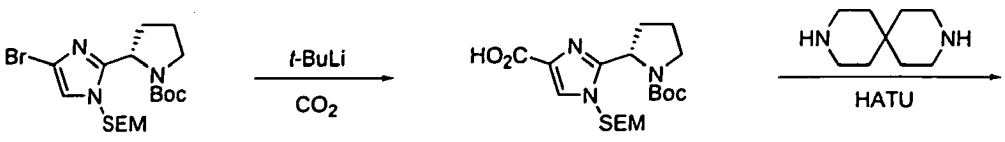
1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(2.4 g，71%)。

{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-六氫吡嗪-1-基]-苯基}-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：用$Pd(OAc)_2$(2.1 mg，0.0096 mmol，經由在甲苯中的10%溶液)、BINAP(12 mg，0.019 mmol)、以及NaOtBu(64 mg，0.67 mmol)，處理在甲苯(3.5 mL)中(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(222 mg，0.38 mmol)及六氫吡嗪(17 mg，0.19 mmol)。於密封試管、120℃下，將該混合物攪拌4小時。將該溶液濃縮，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，並且用飽和的碳酸氫鈉(20 mL)、水(20 mL)及鹽水(20 mL)清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於逆相HPLC管柱(5-95%乙腈-水；0.1% 三氟乙酸調節劑)上進行層析，得到{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-六氫吡嗪-1-基]-苯基}-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(8 mg，4%)：MS (ESI) *m/z* 1105 $[M+Na]^+$。

{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-六氫吡嗪-1-基]-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺

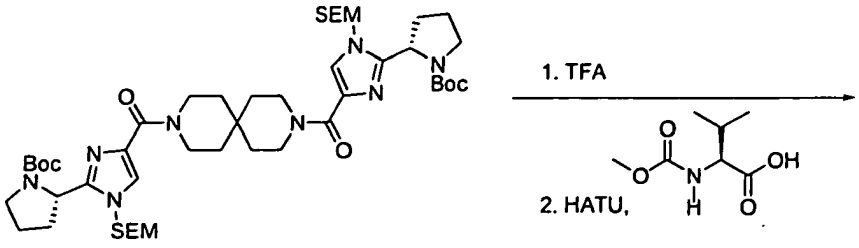
甲酸甲酯：於螺帽小玻璃瓶內，在40℃下，將{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-六氫吡嗪-1-基]-苯基}-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(8 mg，0.007 mmol，於1.0 mL三氟乙酸中)攪拌1小時。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於逆相HPLC管柱(5-95%乙腈-水；0.1% 三氟乙酸調節劑)上進行層析，得到呈白色固體(三氟乙酸鹽)的{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-六氫吡嗪-1-基]-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(1.9 mg，32%)：^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 7.66 (s, 2H), 7.60 (d, *J*=8.7 Hz, 4H), 7.13 (d, *J*=8.7 Hz, 4H), 5.21 (app t, *J*=8.1 Hz, 2H), 4.22 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.31 (m, 5H), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 8H), 0.91 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 824 $[M+H]^+$。

實施例BN

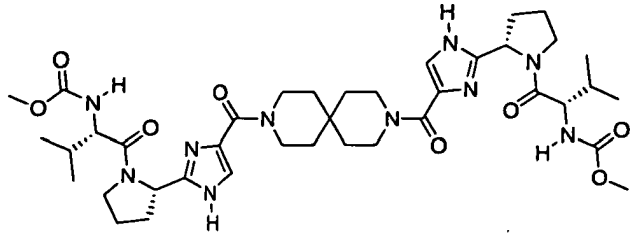


2-[4-溴基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-羧酸



2-[4-{9-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-羰基]-3,9-二氮雜-螺[5.5]十一碳烷-3-羰基}-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



(1-{2-[4-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-羰基}-3,9-二氮雜-螺[5.5]十一碳烷-3-羰基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

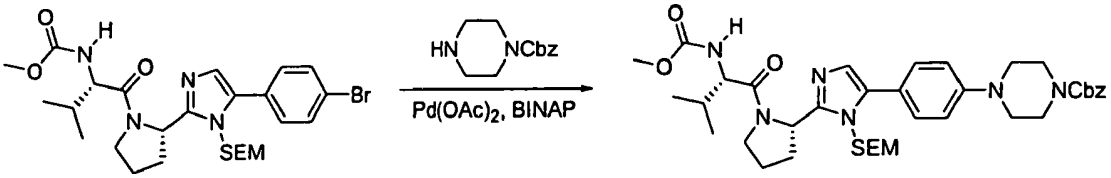
2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-羧酸：將2-[4-溴基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.0 g，2.2 mmol，於10 mL THF中)冷卻至-78℃，並且用第三丁基鋰(1.7 M，於戊烷中，2.7 mL，4.6 mmol)予以處理。將該反應混合物攪拌1小時並且用固態CO_2(500 mg)予以處理。將該混合物溫熱至周溫並且將該混合物濃縮。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於120 g二氧化矽COMBIFLASH管柱(先後用0-100%乙酸乙酯-己烷以及0-20%甲醇-乙酸乙酯梯度)上進行層析，得到2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-羧酸(200 mg，22%)：MS (ESI) *m/z* 412 $[M+H]^+$。

2-[4-{9-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-羰基]-3,9-二氮雜-螺[5.5]十一碳烷-3-羰基}-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：用螺-二胺(38 mg，0.16 mmol)、HATU(136 mg，0.36 mmol)、以及*N*-甲基嗎福啉(0.90 mL，0.82 mmol)處理2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-羧酸(141 mg，0.34 mmol，於1.0 mL DMF中)。將該混合物攪拌2小時，然後，用乙酸乙酯(25 mL)稀釋，並且用飽和碳酸氫鈉(3 x 10 mL)、水(10 mL)、及鹽水(10 mL)清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，得到2-[4-{9-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-羰基]-3,9-二氮雜-螺[5.5]十一碳烷-3-羰基}-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，其在未進一步純化的情況下使用：MS (ESI) *m/z* 941 $[M+H]^+$。

(1-{2-[4-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-羰基}-3,9-二氮雜-螺[5.5]十一碳烷-3-羰基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將2-[4-{9-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-羰基]-3,9-二氮雜-螺[5.5]十一碳烷-3-羰基}-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(153 mg，0.17 mmol，於3.0 mL三氟乙酸中)攪拌18小時。將該混合物濃縮，將其懸浮於DMF(1.7 mL)，並且用(*S*)-Moc-Val-OH(64 mg，0.37 mmol)、HATU(140

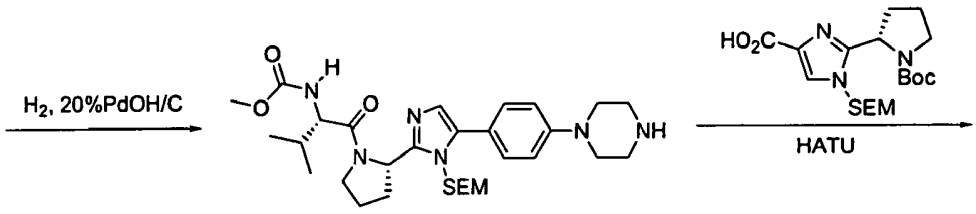
mg，0.38 mmol)及*N*-甲基嗎福啉(185 mL，1.66 mmol)予以處理。將該混合物攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(25 mL)予以稀釋，並且用飽和的碳酸氫鈉(3 x 10 mL)、水(10 mL)、及鹽水(10 mL)清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於逆相HPLC管柱(5-95%乙腈-水；0.1% 三氟乙酸調節劑)上進行層析，得到呈白色固體(三氟乙酸鹽)的(1-{2-[4-(9-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-羰基}-3,9-二氮雜-螺[5.5]十一碳烷-3-羰基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(3.0 mg，2%)：^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 7.77 (s, 2H), 5.18 (app t, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.22 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.31 (m, 5H), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 8H), 0.91 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 796 $[M+H]^+$。

實施例BO

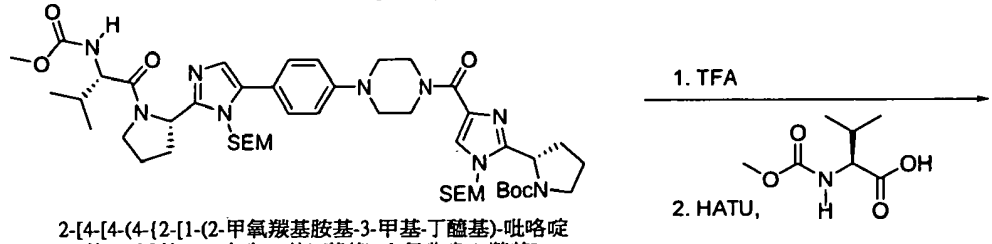


(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

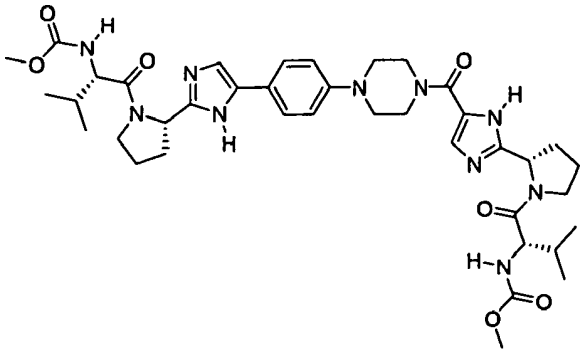
4-{4-[2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-六氫吡嗪-1-羧酸苄酯



(2-甲基-1-{2-[5-(4-六氫吡嗪-1-基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯



2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3-甲基-3H-咪唑-4-基}-苯基)-六氫吡嗪-1-羰基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-羰基}-六氫吡嗪-1-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

4-{4-[2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-六氫吡嗪-1-羧酸苄酯：用 $Pd(OAc)_2$ (20 mg，0.09 mmol)，BINAP (110 mg，0.1 mmol，以及 NaOtBu (428 mg，4.45 mmol)，處理在甲苯(9 mL)中的(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(1033 mg，1.8 mmol)及

4-Cbz-六氫吡嗪(588 mg，2.7 mmol)。於密封試管中，在110℃下，將該混合物攪拌18小時。將該溶液濃縮，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，並且用飽和的碳酸氫鈉(20 mL)、水(20 mL)、及鹽水(20 mL)予以清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於120 g二氧化矽COMBIFLASH管柱(0-100%乙酸乙酯-己烷梯度)上進行層析，得到4-{4-[2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-六氫吡嗪-1-羧酸苄酯(166 mg，13%)：MS (ESI) *m/z* 719 $[M+H]^+$。

(2-甲基-1-{2-[5-(4-六氫吡嗪-1-基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯：令4-{4-[2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-六氫吡嗪-1-羧酸苄酯(166 mg，0.23 mmol，於2.5 mL乙醇中)受20% PdOH／C (60 mg)之處理，並且將其於H_2氣氛中。將該反應液攪拌18小時，並且令其過濾通過矽藻土充填物，得到(2-甲基-1-{2-[5-(4-六氫吡嗪-1-基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯(120 mg)，其在未進一步純化的情況下使用：MS (ESI) *m/z* 585 $[M+H]^+$。

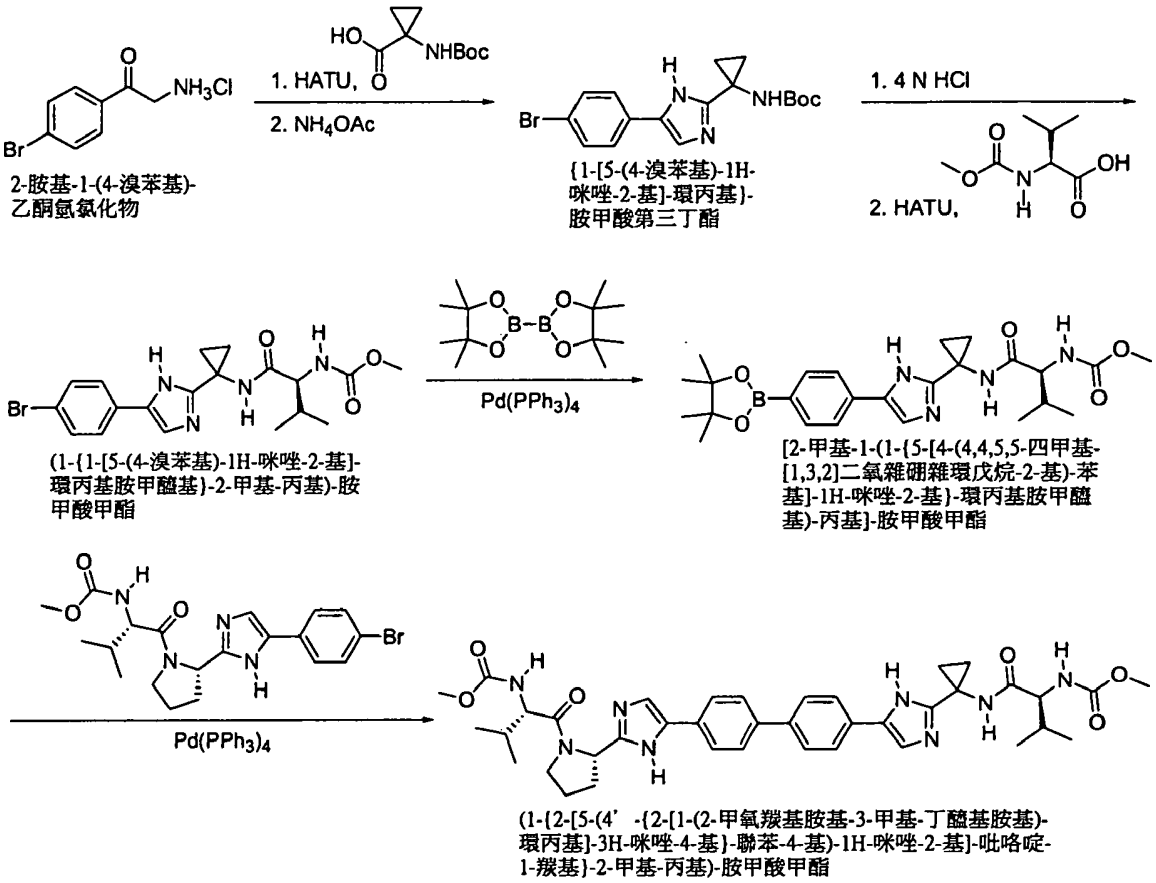
2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-六氫吡嗪-1-羰基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：用HATU(20 mg，0.052 mmol)及*N*-甲基

嗎福啉(0.26 mL，0.23 mmol)，處理於1 mL DMF中的(2-甲基-1-{2-[5-(4-六氫吡嗪-1-基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺甲酸甲酯(28 mg，0.047 mmol)及2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-羧酸(20 mg，0.047 mmol)。將該混合物攪拌18小時，然後，用乙酸乙酯(25 mL)予以稀釋，並且用飽和的碳酸氫鈉(3 x 10 mL)、水(10 mL)、及鹽水(10 mL)清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，得到2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-六氫吡嗪-1-羰基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，其在未進一步純化的情況下使用：MS (ESI) *m/z* 978 $[M+H]^+$。

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-羰基}-六氫吡嗪-1-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-六氫吡嗪-1-羰基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(47 mg，0.05 mmol，於3.0 mL三氟乙酸中)攪拌18小時。將該混合物濃縮，將其懸浮於DMF(1.5 mL)，並且用(*S*)-Moc-Val-OH(9 mg，0.053 mmol)、HATU(20 mg，0.053 mmol)、以及*N*-甲基嗎福啉(0.26 mL，0.24 mmol)予以處理。將該混合物攪拌18小時，然後用乙酸乙

酯(25 mL)稀釋，並且用飽和的碳酸氫鈉(3 x 10 mL)、水(10 mL)及鹽水(10 mL)予以清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於逆相HPLC管柱(5-95%乙腈-水；0.1% 三氟乙酸調節劑)上進行層析，得到呈白色固體(三氟乙酸鹽)的[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-羰基}-六氫吡嗪-1-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(6.6 mg，18%)：^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 7.67 (s, 2H), 7.59 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*=9.3 Hz, 2H), 5.20 (app t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.22 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.01 (m, 5H), 3.85 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.38 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 8H), 0.91 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 775 $[M+H]^+$。

實施例BP



{1-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-環丙基}-胺甲酸第三丁酯：用1-第三丁氧羰基胺基-環丙烷羧酸(1.97 g，9.8 mmol)、HATU(4.02 g，10.5 mmol)、以及DIPEA(5.6 mL，31.1 mmol)，處理2-胺基-1-(4-溴苯基)-乙酮氫氯化物(2.5 g，10 mmol，於30 mL DMF中)。將該混合物攪拌18小時並且予以濃縮。用乙酸乙酯(25 mL)稀釋該混合物，並且用飽和的碳酸氫鈉(3 x 10 mL)、水(10 mL)、及鹽水(10 mL)予以清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於80 g二氧化矽COMBIFLASH管柱(0-100%乙酸乙酯-己烷梯度)上進行層析，得到{1-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-環丙基}-胺甲酸第三丁酯(3.49 g, 90%)。用乙酸銨(3.4 g，44 mmol)處理該物質(3.49 g，8.8 mmol，於20 mL二甲苯中)。於密封試管中，在130℃下，將該反應液攪拌18小時

。將該混合物濃縮並且令其懸浮於二氯甲烷(100 mL)，用飽和的碳酸氫鈉(50 mL)予以清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，得到粗製的{1-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-環丙基}-胺甲酸第三丁酯，其在未進一步純化的情況下使用：MS (ESI) *m/z* 379 $[M+H]^+$。

(1-{1-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-環丙基胺甲醯基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：用4N HCl／二噁烷(40 mL)處理{1-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-環丙基}-胺甲酸第三丁酯(3.3 g，8.77 mmol)，並且進行攪拌2小時。將該混合物濃縮並且令其懸浮於DMF(50 mL)中。用(*S*)-Moc-Val-OH(1.69 g，9.7 mmol)、HATU(3.67 g，9.7 mmol)、以及*N*-甲基嗎福啉(4.8 mL，43.9 mmol)處理該混合物。將該混合物攪拌18小時並且予以濃縮。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋該混合物，並且用飽和的碳酸氫鈉(3 x 50 mL)、水(50 mL)、及鹽水(50 mL)清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於120 g二氧化矽COMBIFLASH管柱(0-100%乙酸乙酯-己烷梯度)上進行層析，得到 (1-{1-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-環丙基胺甲醯基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(3.37 g，88%)：MS (ESI) *m/z* 436 $[M+H]^+$。

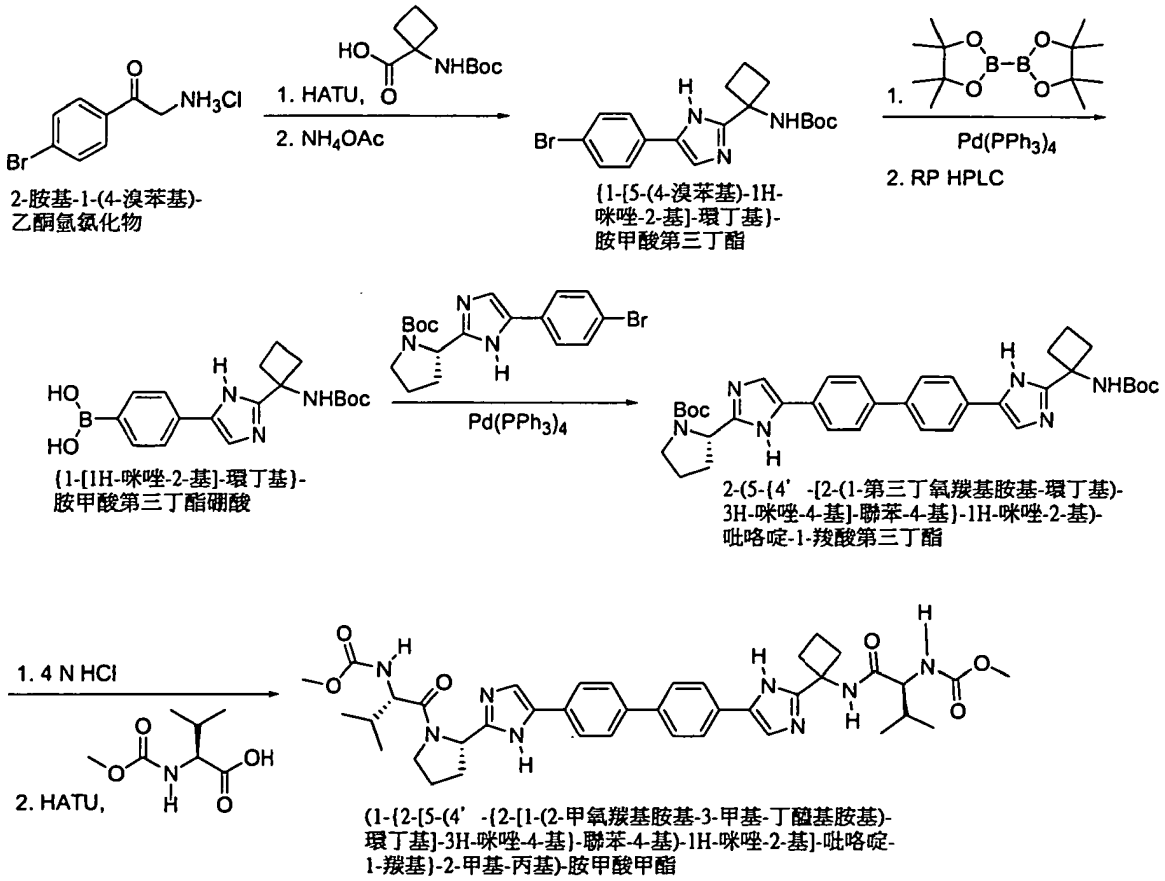
[2-甲基-1-(1-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-環丙基胺甲醯基)-丙基]-胺甲酸甲酯：用聯硼酸頻那醇酯(1.69 g，6.7 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(150 mg，0.13 mmol)、以及乙酸鉀(810 mg，8.2 mmol)，處理(1-{1-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-環丙基胺

甲醯基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(1.38 g，3.2 mmol，於25 mL 1,4-二噁烷中)。於密封試管中，在80℃下，將該混合物攪拌18小時。令該混合物過濾通過燒結玻璃漏斗並且予以濃縮。然後，將該混合物懸浮於二氯甲烷(10 mL)且予以過濾，並且令其於120 g二氧化矽COMBIFLASH管柱(0-100%乙酸乙酯-己烷梯度)上進行層析，得到[2-甲基-1-(1-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-環丙基胺甲醯基)-丙基]-胺甲酸甲酯(1.24 g，81%)：MS (ESI) *m/z* 483 $[M+H]^+$。

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-環丙基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：用$Pd(PPh_3)_4$(10 mg，0.0084 mmol)及碳酸鉀(2M溶液，0.42 mL，0.84 mmol)，處理在3：1 DME／水(2.5 mL)中的[2-甲基-1-(1-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-環丙基胺甲醯基)-丙基]-胺甲酸甲酯(85 mg，0.21 mmol)及(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(97 mg，0.21 mmol)。於密封管內，在80℃下，將該混合物攪拌3小時。令該混合物過濾通過燒結玻璃漏斗並且予以濃縮。令該混合物於逆相HPLC管柱(5-95%乙腈-水；0.1% 三氟乙酸調節劑)上進行層析，得到呈白色固體(三氟乙酸鹽)的(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-環丙基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰

基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(2.3 mg，2%)：^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 7.93 (s, 2H), 7.84 (m, 4H), 5.20 (m, 1H), 4.23 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 2.04 (m, 4H), 1.75 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 0.95 (m, 12H)；MS (ESI) m/z 725 $[M+H]^+$。

實施例BQ



{1-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-環丁基}-胺甲酸第三丁酯：用1-第三丁氧羰基胺基-環丁烷羧酸(5.0 g，23 mmol)、HATU(9.7 g，25 mmol)、及DIPEA(12.9 mL，34 mmol)，處理2-胺基-1-(4-溴苯基)-乙酮氫氯化物(5.8 g，23 mmol，於75 mL DMF中)。將該混合物攪拌18小時並且

予以濃縮。用乙酸乙酯(25 mL)稀釋該混合物，並且用飽和的碳酸氫鈉(3 x 10 mL)、水(10 mL)、以及鹽水(10 mL)清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，得到{1-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-環丁基}-胺甲酸第三丁酯，其在未進一步純化的情況下使用。用乙酸銨(6.1 g，80 mmol)處理該物質(6.54 g，16 mmol，於40 mL二甲苯中)。於密封試管中，在130℃下，將該反應液攪拌18小時。將該混合物濃縮並且將其懸浮於二氯甲烷(100 mL)中，用飽和的碳酸氫鈉(50 mL)予以清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，得到{1-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-環丁基}-胺甲酸第三丁酯，其在未進一步純化的情況下使用：MS (ESI) *m/z* 393 $[M+H]^+$。

{1-[1*H*-咪唑-2-基]-環丁基}-胺甲酸第三丁酯硼酸：用聯硼酸頻那醇酯(150 mg，0.59 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(13 mg，0.011 mmol)、以及乙酸鉀(71 mg，0.73 mmol)，處理{1-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-環丁基}-胺甲酸第三丁酯(110 mg，0.28 mmol，於2.5 mL 1,4-二噁烷中)。令該混合物過濾通過燒結玻璃漏斗並且予以濃縮。令該混合物於逆相HPLC管柱(5-95%乙腈-水；0.1% 三氟乙酸調節劑)上進行層析，得到{1-[1*H*-咪唑-2-基]-環丁基}-胺甲酸第三丁酯硼酸。

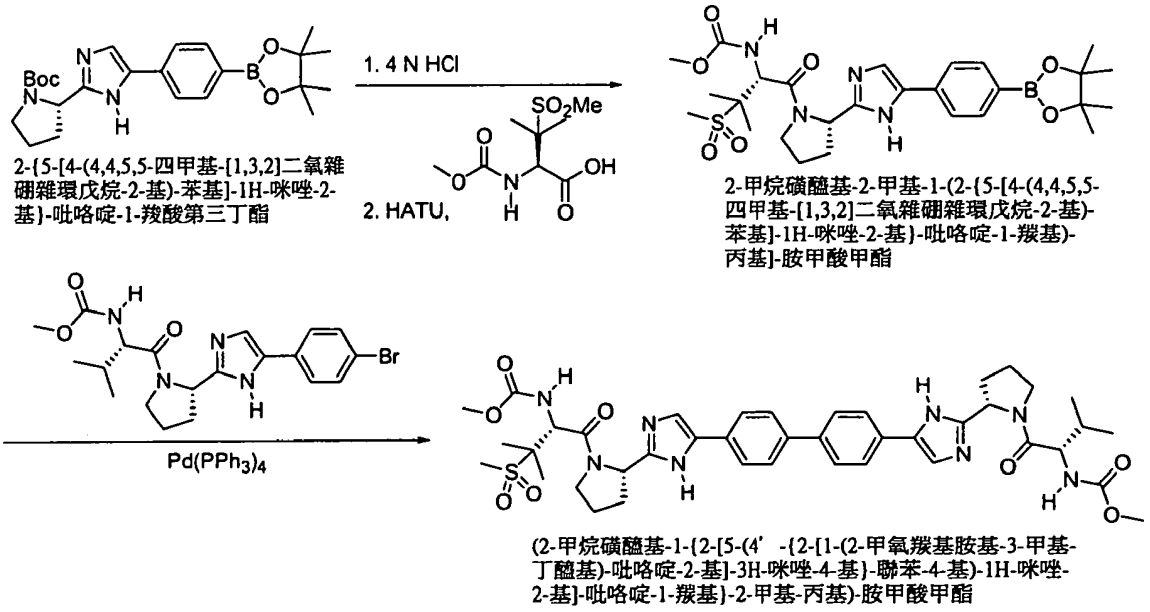
2-(5-{4'-[2-(1-第三丁氧羰基胺基-環丁基)-3*H*-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：用$Pd(PPh_3)_4$(10 mg，0.0084 mmol)及碳酸鉀(2M溶液，

0.25 mL，0.50 mmol)，處理在3：1 DME／水(1.5 mL)中的{1-[1*H*-咪唑-2-基]-環丁基}-胺甲酸第三丁酯硼酸(60 mg，0.17 mmol)及2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(65 mg，17 mmol)。於密封試管內，在80℃下，將該混合物攪拌18小時。令該混合物過濾通過燒結玻璃漏斗並且予以濃縮。令該混合物於逆相HPLC管柱(5-95%乙腈-水；0.1% 三氟乙酸調節劑)上進行層析，得到2-(5-{4'-[2-(1-第三丁氧羰基胺基-環丁基)-3*H*-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(10 mg，9%)：MS (ESI) *m/z* 625 $[M+H]^+$。

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-環丁基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：用4N HCl／二噁烷(1.5 mL)處理2-(5-{4'-[2-(1-第三丁氧羰基胺基-環丁基)-3*H*-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(9.8 mg，0.016 mmol)，並且予以攪拌4小時。將該混合物濃縮並且將其懸浮於DMF(1.5 mL)中。用(*S*)-Moc-Val-OH(6.0 mg，0.032 mmol)、HATU(13 mg，0.034 mmol)、以及*N*-甲基嗎福啉(0.009 mL，0.080 mmol)處理該混合物。將該混合物攪拌18小時並且予以濃縮。令該混合物於逆相HPLC管柱(5-95%乙腈-水；0.1% 三氟乙酸調節劑)上進行層析，得到呈白色固體(三氟乙酸鹽)的(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-環丁基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基

}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(2.8 mg，24%)：^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 7.88 (m, 10H), 5.20 (m, 1H), 4.23 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.88 (app d, J=7.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.85 (br m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.09 (m, 10H), 0.95 (m, 12H)；MS (ESI) m/z 739 $[M+H]^+$。

實施例BR



2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲烷磺醯基-2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯

(2-甲烷磺醯基-1-{2-[5-(4' -{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

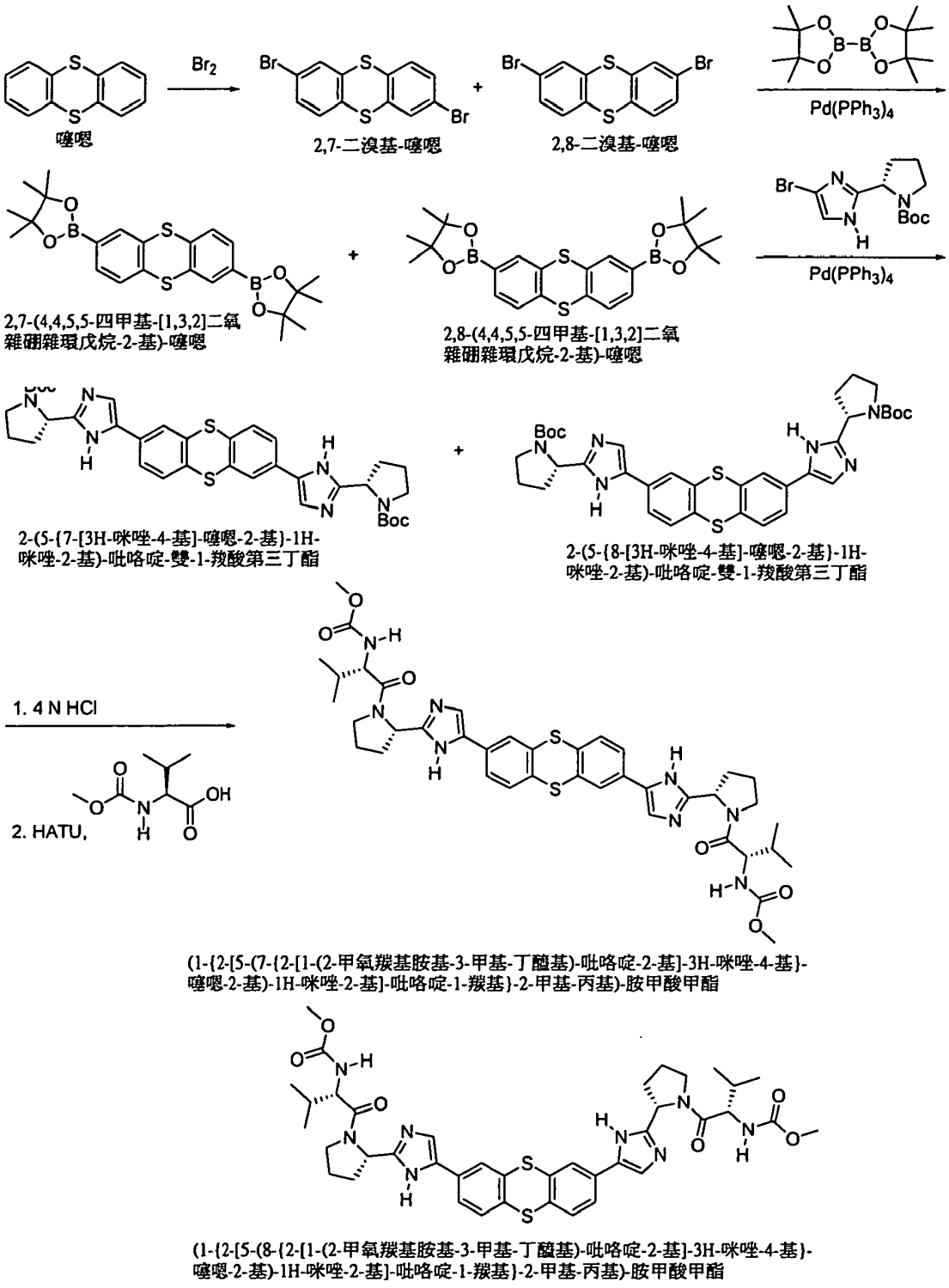
[2-甲烷磺醯基-2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯：用4N HCl／二噁烷(5 mL)處理2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.02 g，1.73 mmol)，並且予以攪拌4小時。將該混合物濃縮並且將其懸浮於DMF(1.5 mL)中。用(*S*)-Moc-3-甲烷磺醯基-2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(460 mg，1.82 mmol)

、HATU(772 mg，2.03 mmol)、以及*N*-甲基嗎福啉(0.950 mL，8.65 mmol)處理該混合物。將該混合物攪拌18小時並且予以濃縮。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋該混合物，並且用飽和的碳酸氫鈉(3 x 50 mL)、水(50 mL)、以及鹽水(50 mL)予以清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於40 g二氧化矽COMBIFLASH管柱(先後用0-100%乙酸乙酯-己烷以及0-20%甲醇-乙酸乙酯梯度)上進行層析，得到[2-甲烷磺醯基-2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(728 mg，73%)：MS (ESI) *m/z* 575 $[M+H]^+$。

(2-甲烷磺醯基-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：用$Pd(PPh_3)_4$(56 mg，0.0050 mmol)及碳酸氫鈉(350 mg，4.15 mmol)，處理在3：1 DME／水(15 mL)中的[2-甲烷磺醯基-2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(700 mg，1.22 mmol)以及(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基})-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(565 mg，1.26 mmol)。於密封試管內，在80℃下，將該混合物攪拌24小時。令該混合物過濾通過燒結玻璃漏斗並且進行濃縮。令該混合物於逆相HPLC管柱(5-95%乙腈-水；0.1% 三氟乙酸調節劑)上進行層析，得到呈白色固體

(三氟乙酸鹽)的(2-甲烷磺醯基-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(150 mg，15%)：^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 7.85 (m, 10H), 5.25 (m, 2H), 4.24 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.88 (app d, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.16 (m, 10H), 1.81 (s, 3H), 1.79 (s, 1H), 0.93 (m, 6H)；MS (ESI) *m/z* 818 $[M+H]^+$。

實施例BS



2,7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-噻噁及2,8-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-噻噁：用溴(44 g，275 mmol)處理噻噁(27 g，125 mmol)(於150 mL乙酸中)，並且於120℃下，加熱8小時。令該混合物於周溫下靜置一整夜，在此期間，有白色固體

出現。過濾出該固體，用水(3 x 50 mL)予以清洗並且予以空氣乾燥，得到2,7-二溴基-噻吩與2,8-二溴基-噻吩的混合物(42 g)，其在未進一步純化的情況下，繼續前進反應。用聯硼酸頻那醇酯(2.7 g，10.7 mmol)、$PdCl_2dppf$(218 mg，0.27 mmol)、以及乙酸鉀(2.1 g，21.4 mmol)，處理在DMSO(25 mL)中的2,7-二溴基-噻吩／2,8-二溴基-噻吩的混合物(1 g，2.7 mmol)。於密封試管內，在80℃下，將該混合物攪拌18小時。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋該混合物，並且用飽和的碳酸氫鈉(3 x 50 mL)、水(50 mL)、以及鹽水(50 mL)予以清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於40 g二氧化矽COMBIFLASH管柱(0-50%乙酸乙酯-己烷梯度)上進行層析，得到2,7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-噻吩及2,8-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-噻吩的混合物(1.25 g，99%)：MS (ESI) *m/z* 796 $[M+H]^+$。

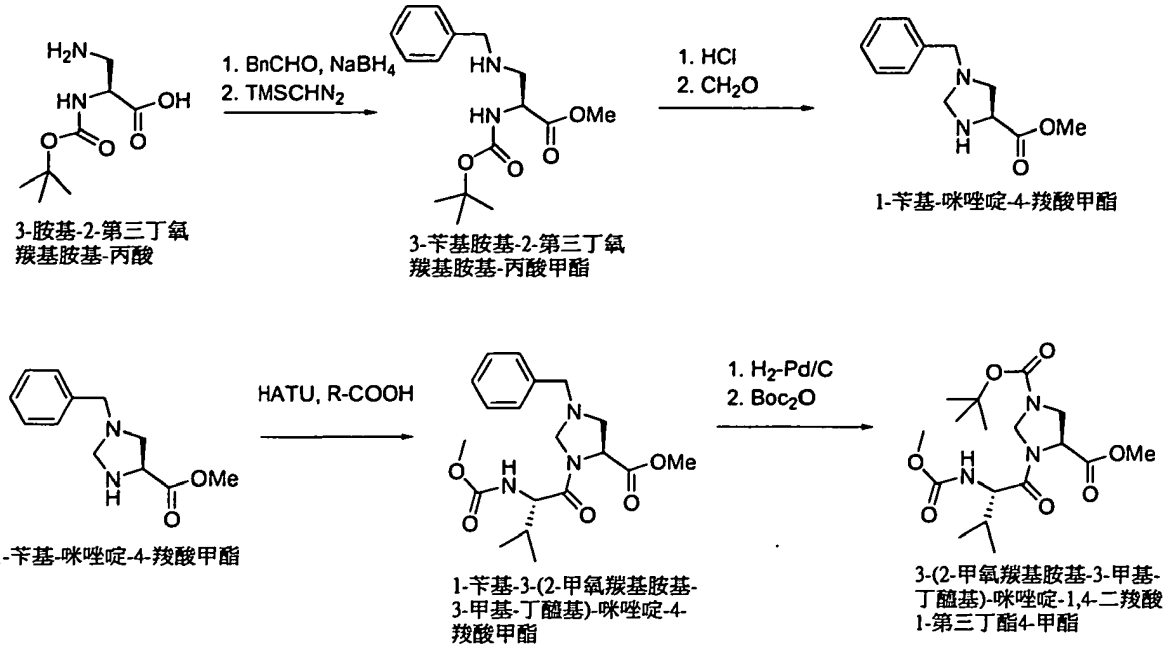
2-(5-{7-[3*H*-咪唑-4-基]-噻吩-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-雙-1-羧酸第三丁酯以及2-(5-{8-[3*H*-咪唑-4-基]-噻吩-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-雙-1-羧酸第三丁酯：用$Pd(PPh_3)_4$(185 mg，0.160 mmol)以及碳酸氫鈉(1.12 g，13.35 mmol)，處理在3：1 DME／水(25 mL)中的2,7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-噻吩與2,8-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-噻吩的混合物(1.25 g，2.67 mmol)及2-(4-溴-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.77 g，5.6 mmol)。於密封試

管內，在90℃下，將該混合物攪拌24小時。令該混合物過濾通過燒結玻璃漏斗並且予以濃縮。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋該混合物，並且用飽和的碳酸氫鈉(3 x 50 mL)、水(50 mL)、以及鹽水(50 mL)予以清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於120 g二氧化矽COMBIFLASH管柱(0-50%乙酸乙酯-己烷梯度)上進行層析，得到2-(5-{7-[3*H*-咪唑-4-基]-噻嗯-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-雙-1-羧酸第三丁酯及2-(5-{8-[3*H*-咪唑-4-基]-噻嗯-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-雙-1-羧酸第三丁酯的混合物。

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-噻嗯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯以及(1-{2-[5-(8-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-噻嗯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：用4N HCl／二噁烷(2.5 mL)處理2-(5-{7-[3*H*-咪唑-4-基]-噻嗯-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-雙-1-羧酸第三丁酯及2-(5-{8-[3*H*-咪唑-4-基]-噻嗯-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-雙-1-羧酸第三丁酯的混合物(150 mg，0.22 mmol)，並且予以攪拌4小時。將該混合物濃縮並且將其懸浮於DMF(2.5 mL)中。用(*S*)-Moc-Val-OH(84 mg，0.48 mmol)、HATU(191 mg，0.50 mmol)、以及*N*-甲基嗎福啉(120 mL，1.09 mmol)處理該混合物。將該混合物攪拌2小時並且予以濃縮。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋該混合物，並且用飽和的碳酸氫鈉(3 x 50 mL)、水(50

mL)、以及鹽水(50 mL)予以清洗。令該溶液經硫酸鎂乾燥，並且令其於40 g二氧化矽COMBIFLASH管柱(先後用0-100%乙酸乙酯-己烷以及0-20%甲醇-乙酸乙酯梯度)上進行層析，得到2,7／2,8產物的純混合物。令該2,7／2,8混合物於逆相HPLC管柱(5-95%乙腈-水；0.1%三氟乙酸調節劑)上進行層析，得到呈白色固體(三氟乙酸鹽)的(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-噻嗯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(26 mg，15%)：^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) 7.88 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.63 (s, 4H), 5.20 (m, 2H), 4.23 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 10H), 0.95 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 818 $[M+H]^+$；以及呈白色固體(三氟乙酸鹽)的(1-{2-[5-(8-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-噻嗯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(10 mg，5%)：^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) 7.86 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.63 (s, 4H), 5.20 (m, 2H), 4.23 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 10H), 0.95 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 801 $[M+H]^+$。

實施例BT



3-苄基胺基-2-第三丁氧羰基胺基-丙酸甲酯：

將3-胺基-2-第三丁氧羰基胺基-丙酸(5.0 g，24.5 mmol)懸浮於甲醇(100 mL)中，並且先後添加苯甲醛(5.2 g，49 mmol)及三乙胺(TEA，10.2 mL，73.5 mmol)。於周溫下，將該反應混合物攪拌90分鐘，並且予以冷卻至0℃。逐份添加分成小份的固體硼氫化鈉(2.78 g，73.5 mmol)，並且在添加完成後，將該反應液攪拌另外的60分鐘。於真空中去除所有的揮發性物質，並且將粗製物溶於氫氧化鈉水溶液(0.1 M，100 mL)。用乙醚清洗該溶液，並且用含水的HCl予以酸化。用氯仿萃取該混合物。用鹽水清洗有機萃出物並且令其經硫酸鈉乾燥。進行過濾並且於真空中蒸發溶液，產生粗製的半固體(9.0 g)。將該粗製物溶於甲醇(40 mL)及甲苯(20 mL)並且將該溶液冷卻至0℃。添加三甲基矽烷基重氮甲烷溶液(2M，於己烷中)，直到黃色留存不消失爲止(~25 mL)。於室溫下，將該反應混合物攪拌另外的60分鐘。於真空中，將揮發性物去除並且經由矽膠

層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)，將粗製產物純化，產生純產物3-苄基胺基-2-第三丁氧羰基胺基-丙酸甲酯(4.09 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{16}H_{24}N_2O_4$，計算值：308.3 (M^+)；實測值：309.2 ($M+H^+$)。

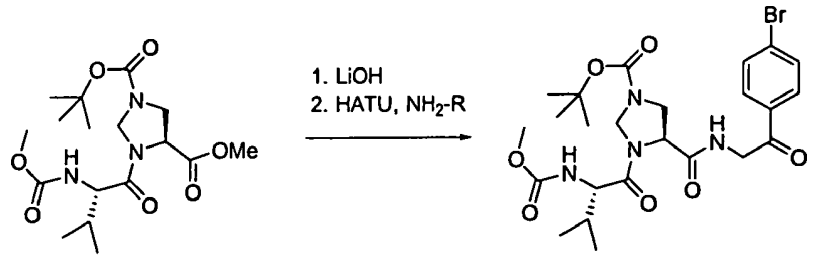
1-苄基-咪唑啶-4-羧酸甲酯：將3-苄基胺基-2-第三丁氧羰基胺基-丙酸甲酯(4.01 g，13.02 mmol)溶於二氯甲烷(20 mL)並且添加HCl(4M，於二噁烷中，40 mL)。於周溫下，將產生的懸浮液攪拌30分鐘，然後，於真空中移除所有的揮發性物質。將粗製物與三聚甲醛(390 mg，13.02 mmol)、硫酸鎂(2.6 g)、碳酸鉀(2.6 g)混合在一起，並且懸浮於氯仿(40 mL)中。添加三乙胺(5.07 mL)並且於室溫下，將該反應液攪拌48小時。將該懸浮液過濾並且於真空中，將揮發性物質移除。在未進一步分析的情況下，將該粗製物1-苄基-咪唑啶-4-羧酸甲酯(3.5 g)用於下一個步驟。

1-苄基-3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-4-羧酸甲酯：於室溫下，將呈DMF懸浮液形式的1-苄基-咪唑啶-4-羧酸甲酯(3.0 g，13.6 mmol)，添加至*N*-(甲基胺甲醯基)(*L*)-纈胺酸(2.39 g，13.6 mmol)、HATU(5.16 g，13.6 mmol)及二異丙基乙基胺(DIEA，3.58 g，27.2 mmol)所形成之預混合的溶液中。60分鐘後，於真空中，將所有的揮發物質移除，並且將粗製物納入二氯甲烷。用含水的氫氯酸(0.1M)、氯化鋰水溶液(5%)、飽和的碳酸氫鈉水溶液、鹽水清洗有機層，並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾並且將溶

劑蒸發，產生粗製物。經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯(含10%甲醇)／己烷)，進行純化，產生產物1-苄基-3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-4-羧酸甲酯(1.95 g，5.15 mmol)：LCMS-ESI$^+$：$C_{19}H_{27}N_3O_5$，計算值：377.4 (M^+)；實測值：378.4 ($M+H^+$)。

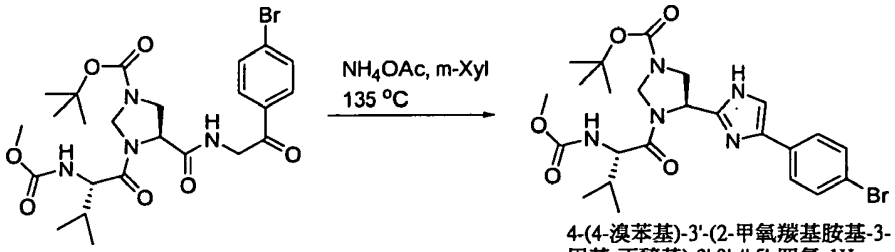
3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-1,4-二羧酸1-第三丁酯4-甲酯：於室溫下，將1-苄基-3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-4-羧酸甲酯(1.0 g，2.64 mmol)溶於甲醇(30 mL)。添加載於碳上的Pd(10%，350 mg)，並且於氫氣氛下，攪拌該反應液。3小時後，令該反應混合物過濾通過矽藻土並且於真空中，將揮發性物質移除。將粗製物溶於四氫呋喃(10 mL)以及Boc_2O(576 mg)中並且添加二異丙基乙胺(340 mg)，並且於室溫下，攪拌該反應液。60分鐘後，於真空中，將所有的揮發性物質移除，並且經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯(含10%甲醇)／己烷)，將粗製物純化，產生產物(0.812 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{17}H_{29}N_3O_7$，計算值：387.4 (M^+)；實測值：388.4 ($M+H^+$)。

實施例BU



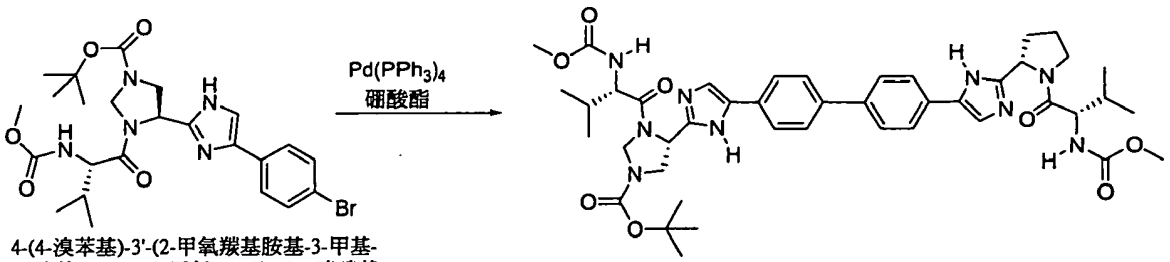
3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-1,4-二羧酸1-第三丁酯4-甲酯

4-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-1-羧酸第三丁酯



4-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-1-羧酸第三丁酯

4-(4-溴苯基)-3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2',3',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯



4-(4-溴苯基)-3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2',3',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯

3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-2',3',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-1' -羧酸第三丁酯

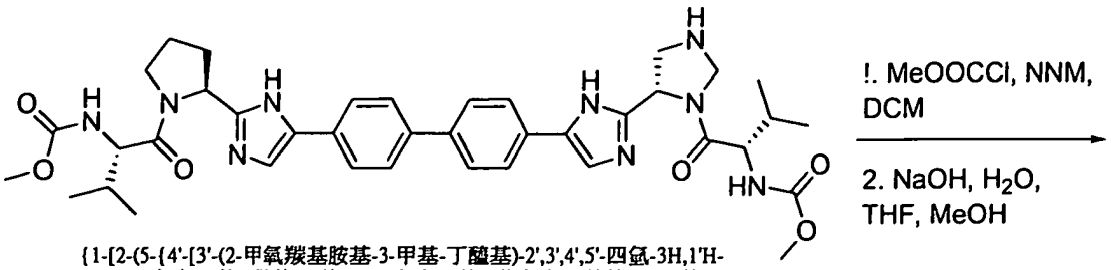
4-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-1-羧酸第三丁酯：將3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-1,4-二羧酸1-第三丁酯4-甲酯(460 mg，1.18 mmol)溶於THF(3 mL)及甲醇(2 mL)中。添加氫氧化鋰的水溶液(49.8 mg，1.18 mmol)並且持續在於室溫下的攪拌。水解完成後，使用含水HCl(1.18 mL，1M)，將該反應液中和。於真空中，將有機溶劑移除，並且將該含水懸浮液凍結及冷凍乾燥。該粗製物在未進

一步純化的情況下，用於下個步驟。將該粗製物溶於DMF(4.0 mL)並且添加HATU(448 mg，1.18 mmol)及DIEA(152 mg，1.18 mmol)。於室溫下，將該反應液攪拌5分鐘，然後，添加胺基-(4'溴基)苯乙酮氫氯酸鹽(295 mg，1.18 mmol)。持續在室溫下的攪拌。90分鐘後，於真空中，將所有的揮發性物質移除，並且經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)，將該粗製物純化，產生稍微不純的產物4-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-1-羧酸第三丁酯(723 mg)：LCMS-ESI$^+$：$C_{24}H_{33}BrN_4O_7$，計算值：569.4 (M^+)；實測值：570.4 / 572.4 ($M+H^+$)。

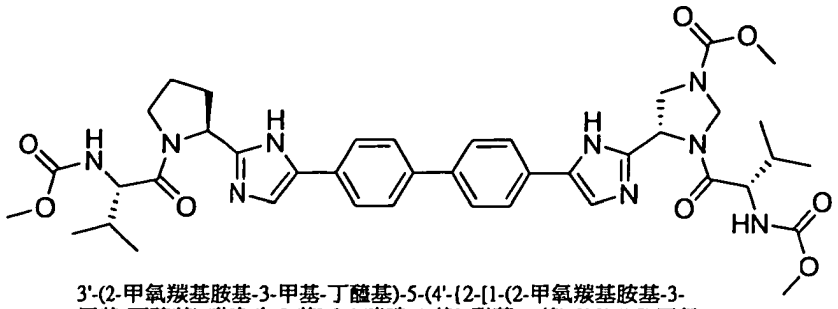
4-(4-溴苯基)-3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯：將4-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-1-羧酸第三丁酯(723 mg)溶於間二甲苯(6.0 mL)並且於135℃下，予以加熱。添加固態乙酸銨(500 mg，6.48 mmol)，並且於135℃，攪拌該反應液。45分鐘後，將該反應液冷卻至室溫，並且於真空中，將揮發性物質去除。經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯(含10%甲醇)／己烷)，將該粗製物純化，產生產物4-(4-溴苯基)-3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯(436 mg)：LCMS-ESI$^+$：$C_{24}H_{32}BrN_5O_5$，計算值：550.4 (M^+)；實測值：551.2／553.2 ($M+H^+$)。

3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯：於氬氣氛下，將4-(4-溴苯基)-3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯(75 mg，0.136 mmol)與[2-甲基-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(67.6 mg，0.136 mmol)併合。添加碳酸鉀(37.5 mg，0.272 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(15.7 mg，0.014 mmol)，接著添加DME(3 mL)及水(0.6 mL)。在微波條件下，於120℃下，將該混合物加熱20分鐘。於真空中，將所有的揮發性物質移除，並且將粗製物溶於DMF，且經由RP-HPLC(洗提劑：水／乙腈(含0.1%三氟乙酸))予以純化，產生產物(55 mg)：LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{57}N_9O_8$，計算值：839.9 (M^+)；實測值：840.5 ($M+H^+$)；^{1}H-NMR: 300 MHz, (甲醇-d_4) δ: 7.90-7.81 (m, 10H), 5.58 (m,1H), 5.43 (m, 1H), 5.25-5.20 (m, 2H), 4.24 (d,J=7.5Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.86 (m,2H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.46 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 5H), 1.53 & 1.44 (s, 9H) 1.04-0.89 (m, 12H)。

實施例BV



{1-[2-(5-{4'-[3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2',3',4',5'-四氫-3H,1'H-[2,4']二咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



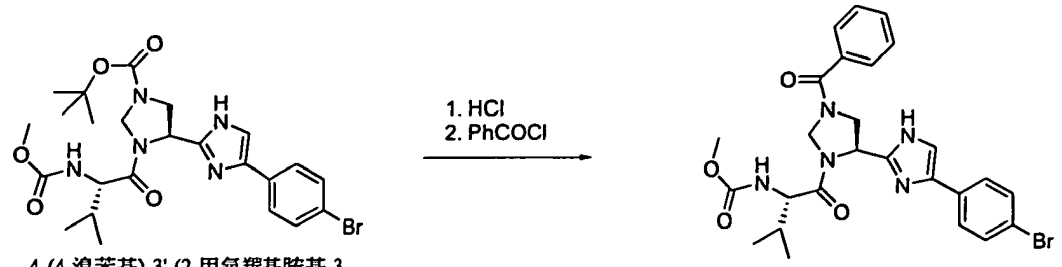
3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-2',3',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸甲酯

3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸甲酯：將4-甲基嗎福啉(31 μL，0.28 mmol)，添加至{1-[2-(5-{4'-[3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2',3',4',5'-四氫-3*H*,1'*H*-[2,4']二咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(41.1 mg，0.056 mmol)[藉由3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸第三丁酯與HCl-溶液反應而製備得]於二氯甲烷(5 mL)所形成的懸浮液中。將氯甲酸甲酯(16.5 μL，0.21 mmol)添加至所產生的溶液中。20分鐘後，於真空中，將溶劑移除。將殘留物納入四氫呋喃(4 mL)

及甲醇(2 mL)中，並且添加氫氧化鈉的水溶液(2 N，1 mL)。2小時後，於真空中，將有機溶劑移除，並且對水相進行傾析。將殘留物溶於二甲基甲醯胺(2 mL)並且經由RP-HPLC(洗提劑：水／乙腈(含0.1%三氟乙酸))，進行純化。將含有產物的級份合併，並且藉由冷凍乾燥，將溶劑移除，得到3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-1'-羧酸甲酯(7.5 mg)。

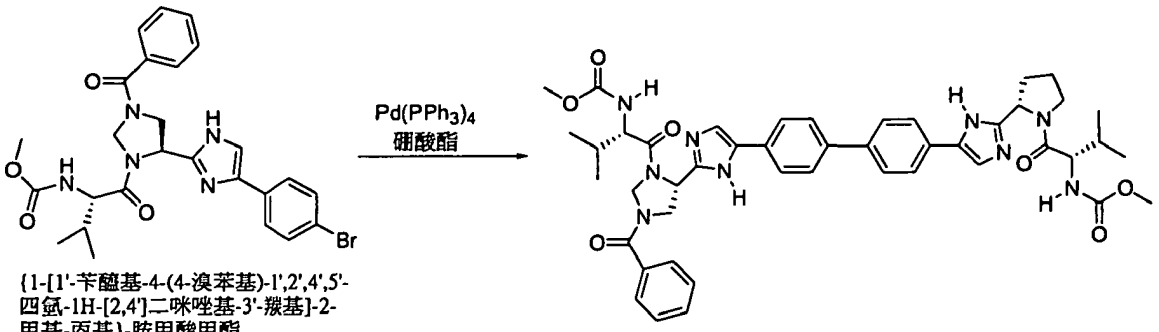
$C_{41}H_{51}N_9O_8$，計算值：797.4；實測值$[M+1]^+$ 798.4；^1H (DMSO-d6)：δ = 8.08 (s, 1H), 7.83 (m, 8H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, J = 8.4 Hz,1 H), 5.42 (dd, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.08 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.01 (m, 5H), 0.83 (m, 12H)。

實施例BW



4-(4-溴苯基)-3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2',3',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑-1'-羧酸第三丁酯

{1-[1'-苄醯基-4-(4-溴苯基)-1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



{1-[1'-苄醯基-4-(4-溴苯基)-1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[1'-苄醯基-5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[1'-苄醯基-4-(4-溴苯基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將4-(4-溴苯基)-3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2',3',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑-1'-羧酸第三丁酯(55.6 mg，0.101 mmol)溶於二氯甲烷(0.5 mL)並且添加HCl(4M，於二噁烷中，0.5 mL)。於室溫下，將產生的懸浮液攪拌20分鐘，然後，於真空中，將所有的揮發性物質去除。將粗製物溶於THF(1 mL)並且添加二異丙基乙胺(26.0 mg，0.202 mmol)，接著添加苄醯氯(15.6 mg，0.11 mmol)。於室溫下，攪拌該反應液。10分鐘後，所有起始物皆消耗掉。於真空中，將所有的揮發性物質移除，並且在未進一步分析或純化的情況下，將該粗製的棕色固體{1-[1'-苄醯基-4-(4-溴苯基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-

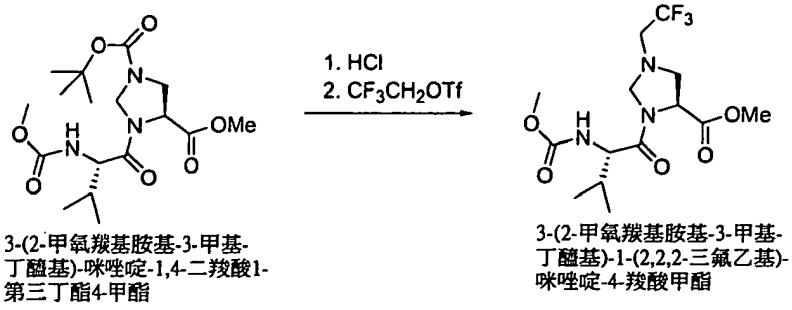
羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯用於偶合反應：LCMS-ESI$^+$：$C_{26}H_{28}BrN_5O_4$，計算值：554.4 (M^+)；實測值：554.3 / 556.4 ($M+H^+$)。

{1-[1'-苄醯基-5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：

於氬氣氛下，將{1-[1'-苄醯基-4-(4-溴苯基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(粗製的，<0.101 mmol)與[2-甲基-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(45.1 mg，0.091 mmol)併合。添加碳酸鉀(27.8 g，0.202 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(10 mg，0.009 mmol)，接著添加DME(2.0 mL)及水(0.4 mL)。在微波條件下，於120℃，將該混合物加熱20分鐘。於真空中，將所有的揮發物去除，並且將粗製物溶於DMF，且經由RP-HPLC(洗提劑：水／乙腈(含0.1%三氟乙酸))，予以純化，產生產物{1-[1'-苄醯基-5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(20.7 mg)：LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{53}N_9O_7$，計算值：843.9 (M^+)；實測值：844.3 ($M+H^+$)；^{1}H-NMR：300 MHz，(甲醇-d_4) δ：7.90-7.84 (m, 10H), 7.66-7.52 (m, 5H), 5.68 (m,1H), 5.59 (m, 1H), 5.49

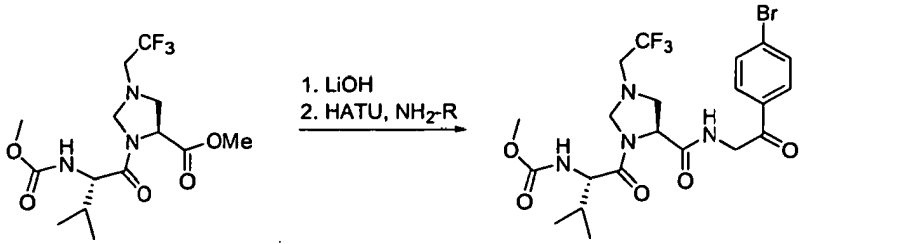
(m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.24 (d,J= 7.5Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.46 (d, J= 5.7Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.29-2.09 (m, 5H), 1.01-0.85 (m, 12H)。

實施例BX



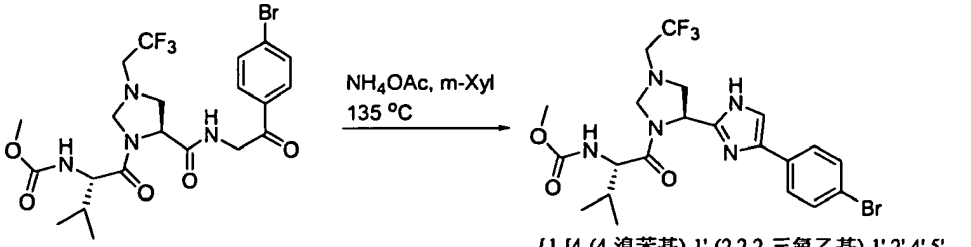
3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-1,4-二羧酸1-第三丁酯4-甲酯

3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-咪唑啶-4-羧酸甲酯



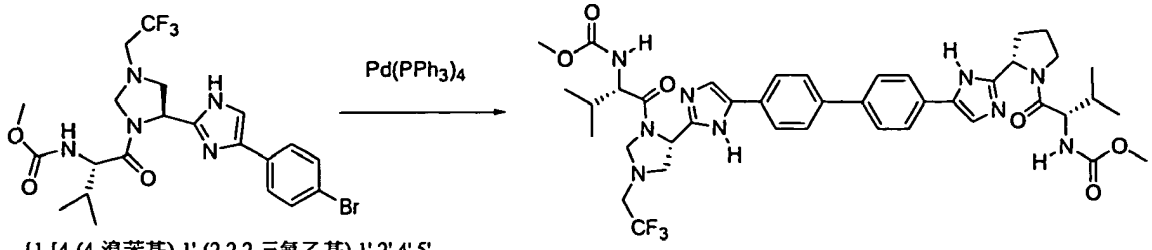
3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-咪唑啶-4-羧酸甲酯

{1-[5-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-3-(2,2,2-三氟乙基)-咪唑啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



{1-[5-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-3-(2,2,2-三氟乙基)-咪唑啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[4-(4-溴苯基)-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



{1-[4-(4-溴苯基)-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-1-(2,2,2-三氟乙

基)-咪唑啶-4-羧酸甲酯：將3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-1,4-二羧酸1-第三丁酯4-甲酯(160 mg，0.412 mmol)溶於二氯甲烷(0.5 mL)，並且添加HCl(4M，於二噁烷中，3 mL)。於室溫下，將所產生的懸浮液攪拌60分鐘，然後，於真空中，將所有的揮發物去除。將粗製物溶於DMF(1.5 mL)並且先後添加二異丙基乙基胺(106 mg，0.824 mmol)及三氟甲烷磺酸三氟乙酯(114.7 mg，0.494 mmol)。14小時後，添加另外的二異丙基乙基胺(212 mg，1.648 mmol)及三氟甲烷磺酸三氟乙酯(229.4 mg，0.988 mmol)。持續在室溫下的攪拌。40小時後，於真空中，將所有揮發物移除並且藉由在矽膠上進行的快速層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)，將該粗製物純化，產生產物3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-咪唑啶-4-羧酸甲酯(95 mg，0.257 mmol)：LCMS-ESI$^+$：$C_{14}H_{23}F_3N_3O_5$，計算值：369.3 (M^+)；實測值：369.9 (M^+)。

{1-[5-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-3-(2,2,2-三氟乙基)-咪唑啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-咪唑啶-4-羧酸甲酯(95 mg，0.257 mmol)溶於THF(1.8 mL)及甲醇(0.9 mL)。添加氫氧化鋰的水溶液(10.8 mg，0.208 mmol)，並且持續在室溫下的攪拌。水解完成後，用含水HCl(1M)中和該反應液。於真空中，將有機溶劑移除並且將該含水懸浮液凍結及凍乾。該粗製物在未進一步純化的

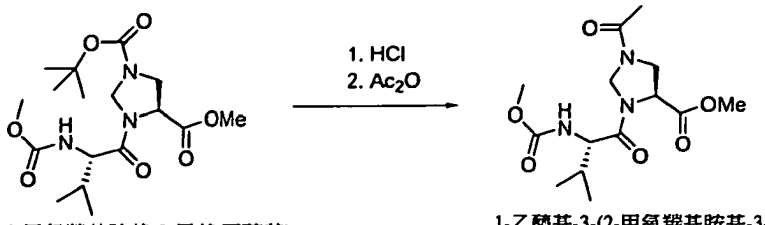
情況下用於下一個步驟。將粗製物溶於DMF(1.5 mL)並且添加HATU(97.6 mg，0.257 mmol)及DIEA(66.3 mg，0.514 mmol)。於室溫下，將該反應液攪拌5分鐘，然後，添加胺基-(4'溴基)苯乙酮氫氯酸鹽(64.2 mg，0.257 mmol)。持續在室溫下的攪拌。60分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除並且經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)，將粗製物純化，得到稍微不純的產物{1-[5-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-3-(2,2,2-三氟乙基)-咪唑啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(148 mg)：LCMS-ESI$^+$：$C_{21}H_{26}BrF_3N_4O_5$，計算值：551.3 (M^+)；實測值：551.2 / 553.2 (M^+)。

{1-[4-(4-溴苯基)-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將{1-[5-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-3-(2,2,2-三氟乙基)-咪唑啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(148 mg，<257 mmol)溶於間二甲苯(4.0 mL)並且於135℃下，予以加熱。添加固體乙酸銨(150 mg，1.9 mmol)並且在135℃下，攪拌該反應液。60分鐘後，將該反應液冷卻至室溫並且於真空中，將揮發物去除。經由RP-HPLC(洗提劑：水／乙腈(含0.1%三氟乙酸))，將粗製物純化，產生產物{1-[4-(4-溴苯基)-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(15.1 mg)(呈三氟乙酸鹽)：LCMS-ESI$^+$：$C_{21}H_{25}BrF_3N_5O_3$，計算值：532.3 (M^+)；實測值：532.1 / 534.2 (M^+)。

{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：於氬氣氛下，將{1-[4-(4-溴苯基)-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(13.0 mg，0.0244 mmol)與[2-甲基-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(12.1 mg，0.0244 mmol)併合。添加碳酸鉀(6.7 mg，0.048 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(2.7 mg，0.0024 mmol)，接著添加DME(2.0 mL)及水(0.4 mL)。於微波條件下，在120℃，將該混合物加熱20分鐘。於真空下，將所有揮發物去除並且將粗製物溶於DMF，且經由RP-HPLC(洗提劑：水／乙腈(含0.1%三氟乙酸))進行純化，產生產物{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(6.1 mg，0.006 mmol)(呈三氟乙酸鹽)：LCMS-ESI$^+$：$C_{41}H_{50}F_3N_9O_6$，計算值：821.8 (M^+)；實測值：823.4 ($M+H^+$)；^{1}H-NMR：300 MHz，(甲醇-d_4) δ：7.89-7.82 (m, 10H), 5.39 (dd, J=6.3, 6.3Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.78 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.24 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.10 (m,1H), 4.00 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.43 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.29-2.01

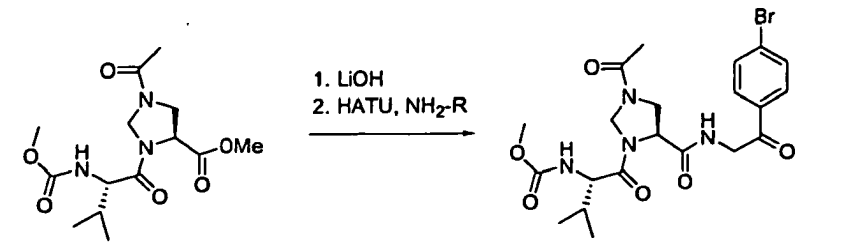
(m, 5H), 1.03-0.89 (m, 12H)。

實施例BY



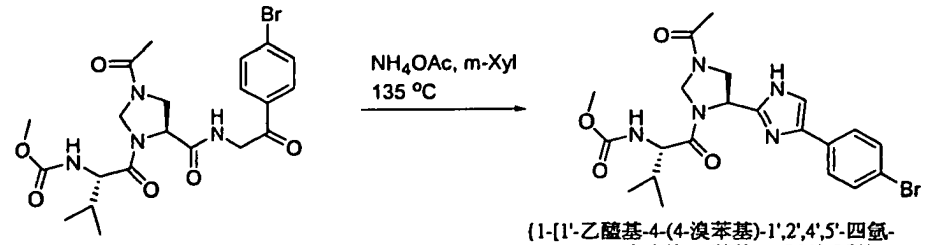
3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-1,4-二羧酸1-第三丁酯4-甲酯

1-乙醯基-3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-4-羧酸甲酯



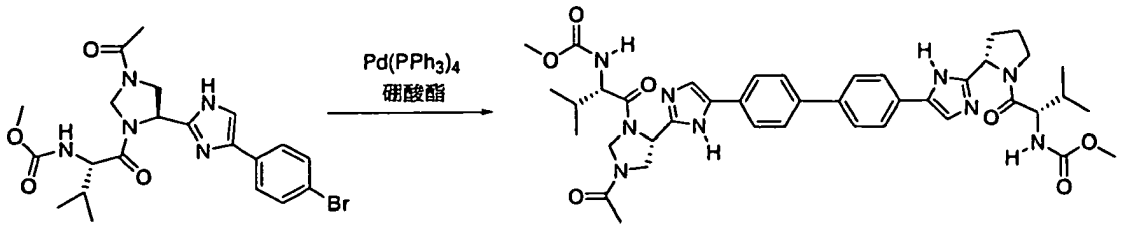
1-乙醯基-3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-4-羧酸甲酯

(1-{3-乙醯基-5-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-咪唑啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



(1-{3-乙醯基-5-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-咪唑啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

{1-[1'-乙醯基-4-(4-溴苯基)-1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



{1-[1'-乙醯基-4-(4-溴苯基)-1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[1'-乙醯基-5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

1-乙醯基-3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-4-羧酸甲酯：將3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-1,4-二羧酸1-第三丁酯4-甲酯(465 mg，1.2 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL)並且添加HCl(4M，於二噁烷中，3 mL)。

於室溫下，將產生的懸浮液攪拌30分鐘，之後，於真空中，將所有的揮發物去除。將粗製物溶於THF並且先後添加二異丙基乙基胺(154 mg，1.2 mmol)及乙酸酐(122 mg，1.2 mmol)。於室溫下，攪拌該反應液。30分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。藉由矽膠層析法(洗提劑：DCM／甲醇)，將粗製物純化，產生產物1-乙醯基-3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-4-羧酸甲酯(273 mg，0.829 mmol)：LCMS-ESI$^+$：$C_{14}H_{23}N_3O_6$，計算值：329.4 (M^+)；實測值：330.4 ($M+H^+$)。

(1-{3-乙醯基-5-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-咪唑啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：

將1-乙醯基-3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-4-羧酸甲酯(273 mg，0.829 mmol)溶於THF(1.8 mL)及甲醇(1.2 mL)中。添加氫氧化鋰的水溶液(34.8 mg，0.829 mmol)並且持續室溫下的攪拌。水解完成後，用含水HCl(0.83 mL，1M)，將該反應液中和。於真空中，將有機溶劑去除並且將該含水懸浮液凍結及凍乾。該粗製物在未進一步純化的情況下用於下個步驟。將該粗製物溶於DMF(3 mL)，並且添加HATU(315 mg，0.829 mmol)及DIEA(106 mg，0.829 mmol)。於室溫下，將該反應液攪拌5分鐘，之後，添加胺基-(4'溴基)苯乙酮氫氯酸鹽(207 mg，0.829 mmol)。持續在室溫下的攪拌。120分鐘後，於真空中，將所有的揮發物移除並且將粗製物溶於DCM。用含水HCl(0.5 M)、氯化鋰水溶液(5%)、鹽水清洗有機層，並

且令其經硫酸鈉乾燥。過濾並且將溶劑蒸發，產生粗製產物，其經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)純化，產生產物(1-{3-乙醯基-5-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-咪唑啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(203 mg，0.397 mmol)：LCMS-ESI$^+$：$C_{21}H_{27}BrN_4O_6$，計算值：511.4 (M^+)；實測值：511.3 / 513.2 ($M+H^+$)。

{1-[1'-乙醯基-4-(4-溴苯基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：

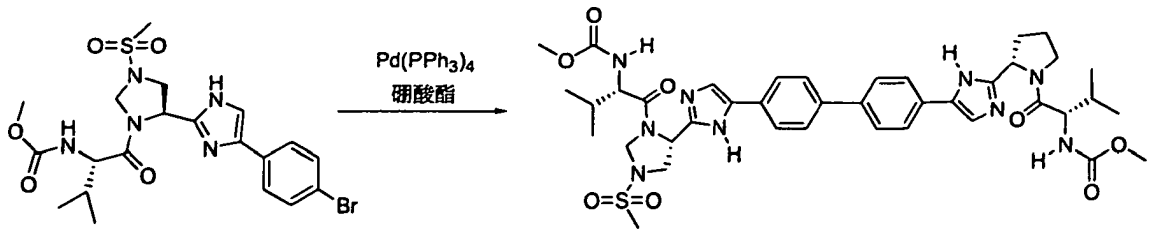
將(1-{3-乙醯基-5-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-咪唑啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(203 mg，0.397 mmol)溶於間二甲苯(4 mL)並且於135℃下，予以加熱。添加固體乙酸銨(200 mg，2.58 mmol)並且於135℃下，攪拌該反應液。120分鐘後，將該反應液冷卻至室溫並且於真空中，將揮發物移除。經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯(含10%甲醇)／己烷)，將該粗製物純化，產生產物{1-[1'-乙醯基-4-(4-溴苯基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(162 mg，0.329 mmol)：LCMS-ESI$^+$：$C_{21}H_{26}BrN_5O_4$，計算值：492.4 (M^+)；實測值：492.3／494.3 ($M+H^+$)。

{1-[1'-乙醯基-5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：

於氬氣氛下，將{1-[1'-乙醯基-4-(4-溴苯基)-

1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(150 mg，0.304 mmol)與[2-甲基-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(151 mg，0.304 mmol)併合。添加碳酸鉀(83.9 mg，0.608 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(34 mg，0.030 mmol)，接著添加DME(8 mL)及水(2 mL)。於微波條件下，在120℃，將該混合物加熱20分鐘。於真空中，將所有的揮發物移除並且將粗製物溶於DMF，且經由RP-HPLC(洗提劑：水／乙腈(含0.1%三氟乙酸)，予以純化，產生產物{1-[1'-乙醯基-5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)- 1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(69.8 mg)：LCMS-ESI$^+$：$C_{41}H_{51}N_9O_7$，計算值：781.9 (M^+)；實測值：782.5 ($M+H^+$)；^{1}H-NMR：300 MHz，(甲醇-d_4) δ: 7.91-7.82 (m, 10H), 5.68 (m,1H), 5.59-5.37 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.34 (m,1H), 4.24 (d, J= 7.5Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.47 (d, J= 7.2Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.29-2.10 (m, 8H), 1.05-0.89 (m, 12H)。

實施例BZ



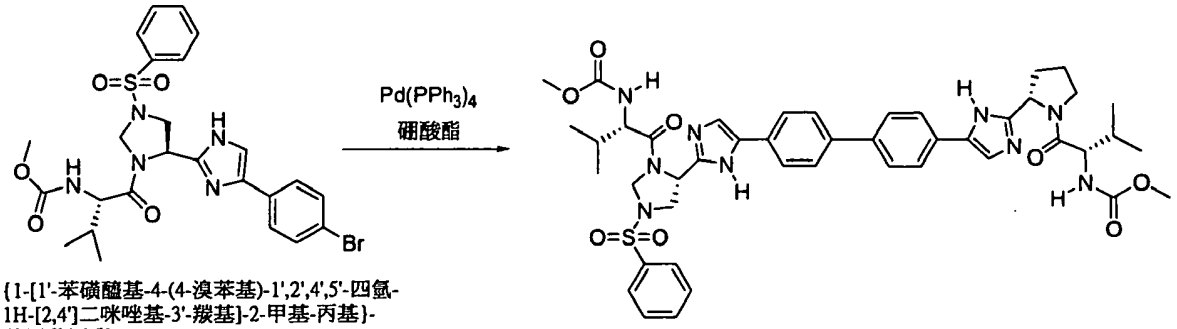
{1-[4-(4-溴苯基)-1'-甲烷磺醯基-1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[1'-甲烷磺醯基-5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[1'-甲烷磺醯基-5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：於氬氣氛下，將{1-[4-(4-溴苯基)-1'-甲烷磺醯基-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(62.9 mg，0.119 mmol)[如{1-[1'-乙醯基-4-(4-溴苯基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(實施例BY)之合成法所記述地製備得，用甲基磺醯氯取代乙酸酐]與[2-甲基-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(54.6 mg，0.110 mmol)併合。添加碳酸鉀(33.1 mg，0.240 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(12.7 mg，0.011 mmol)，接著添加DME(2.0 mL)及水(0.4 mL)。於微波條件下，在120℃，將該混合物加熱20分鐘。於真空中，將所有揮發物去除，將粗製物溶於DMF，並且經由RP-HPLC(洗提劑：水／乙腈(含0.1%三氟乙酸)予以純化，產生產物(20.1 mg)：LCMS-ESI$^+$：$C_{40}H_{51}N_9O_8S$，計算值：817.9 (M^+)；實測值：818.6 ($M+H^+$)；^{1}H-NMR：300 MHz，(甲醇-d_4) δ：7.90-7.81 (m, 10H), 5.69 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.48 (dd, J=6.9, 6.9Hz, 1H),

5.27 (dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 5.17 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.41 (dd, J=12.0, 7.8Hz,1H), 4.24 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.00 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.29-1.99 (m, 5H), 1.03-0.89 (m, 12H)。

實施例CA



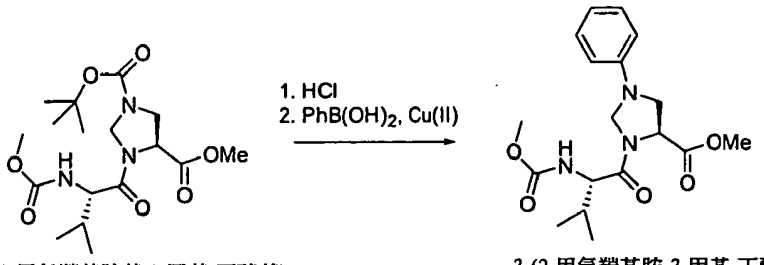
{1-[1'-苯磺醯基-4-(4-溴苯基)-1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[1'-苯磺醯基-5-(4'{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)- 1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[1'-苯磺醯基-5-(4'{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：於氬氣氛中，將{1-[1'-苯磺醯基-4-(4-溴苯基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(63.1 mg，106.9 mmol)[如{1-[1'-乙醯基-4-(4-溴苯基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(實施例BY)之合成法所記述地製備得，用苯基磺醯氯取代乙酸酐]與[2-甲基-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(53.1 mg，106.9 mmol)併合。添加碳酸鉀(29.2 mg，0.212

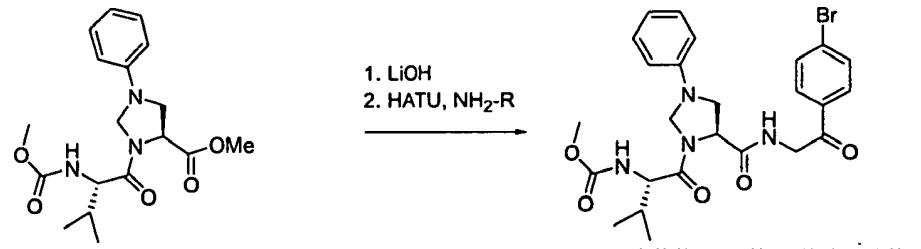
mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$(12.2 mg，0.0106 mmol)，接著添加DME(2.5 mL)及水(0.8 mL)。於微波條件下，在120℃，將該混合物加熱20分鐘。於真空中，將所有的揮發物去除並且將粗製物溶於DMF，且經由RP-HPLC(洗提劑：水／乙腈(含0.1%三氟乙酸))，予以純化，產生產物{1-[1'-苯磺醯基-5-(4'{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)- 1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(27.9 mg)：LCMS-ESI$^+$：$C_{45}H_{53}N_9O_8S$，計算值：880.2 (M^+)；實測值：881.5 ($M+H^+$)；^{1}H-NMR：300 MHz，(甲醇-d_4) δ：8.01 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.90-7.76 (m, 11H), 7.65 (t, J=7.8Hz, 2H), 5.59 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.25 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 5.19 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.67 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.44 (d, J= 6.6Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.29-1.99 (m, 5H), 0.99-0.86 (m, 12H)。

實施例CB



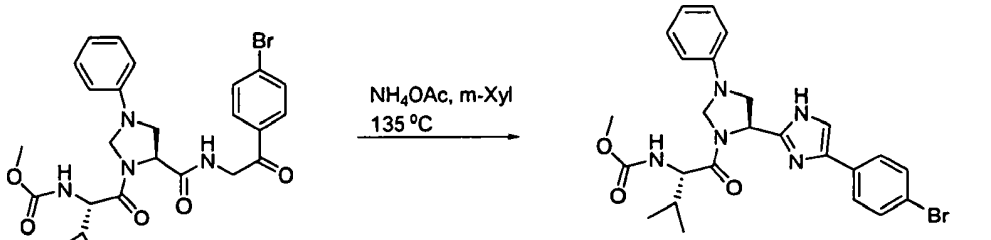
3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-1,4-二羧酸1-第三丁酯4-甲酯

3-(2-甲氧羰基胺-3-甲基-丁醯基)-1-苯基-咪唑啶-4-羧酸甲酯



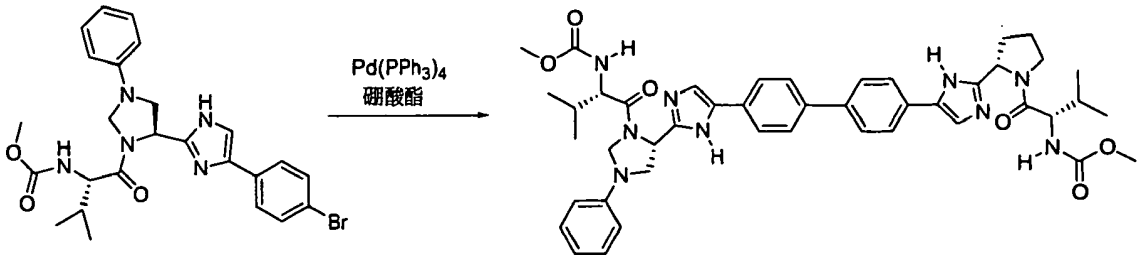
3-(2-甲氧羰基胺-3-甲基-丁醯基)-1-苯基-咪唑啶-4-羧酸甲酯

(1-{5-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-3-苯基-咪唑啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



(1-{5-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-3-苯基-咪唑啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

{1-[4-(4-溴苯基)-1'-苯基-1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



{1-[4-(4-溴苯基)-1'-苯基-1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1'-苯基-1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

3-(2-甲氧羰基胺-3-甲基-丁醯基)-1-苯基-咪唑啶-4-羧酸甲酯：將3-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-咪唑啶-1,4-二羧酸1-第三丁酯4-甲酯(0.20 g，0.515 mmol)溶於二氯甲烷(1.0 mL)並且添加HCl(4 M，於二噁烷中，1 mL)。於室溫下，將產生的懸浮液攪拌60分鐘，之後，於真空中，將所有的揮發物去除。經該粗製物與苯基硼酸(188 mg

，1.545 mmol)併合並且添加DCM(15 mL)。添加三乙胺(1.2 mL，8.89 mmol)，接著添加乙酸銅(II)及分子篩4Å。於室溫下，攪拌該反應液。24小時後，用氫氧化銨水溶液(10%)淬熄該反應液，並且單離出有機層。用HCl水溶液(0.5 M)、鹽水清洗有機層，並且令其經硫酸鈉乾燥。進行過濾及蒸發，得到粗製物。經由在矽膠快速層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)，進行純化，產生所要的產物3-(2-甲氧羰基胺-3-甲基-丁醯基)-1-苯基-咪唑啶-4-羧酸甲酯(51.0 mg，0.14 mmol)：LCMS-ESI$^+$：$C_{18}H_{25}N_3O_5$，計算值：363.4 (M^+)；實測值：364.4 ($M+H^+$)。

(1-{5-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-3-苯基-咪唑啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將3-(2-甲氧羰基胺-3-甲基-丁醯基)-1-苯基-咪唑啶-4-羧酸甲酯(51 mg，0.14 mmol)溶於THF(1.2 mL)及甲醇(0.8 mL)。添加氫氧化鋰的水溶液(6.0 mg，0.14 mmol)並且持續於室溫下進行攪拌。水解完成後，用含水HCl(1 M)，將該反應液中和。於真空中，將有機溶劑去除並且將該含水懸浮液凍結及凍乾。該粗製物在未進一步純化的情況下用於下個步驟。將該粗製物溶於DMF(1.5 mL)並且添加HATU(54.3 mg，0.14 mmol)及DIEA(36.9 mg，0.28 mmol)。於室溫下，將該反應液攪拌5分鐘，之後，添加胺基-(4'溴基)苯乙酮(35.7 mg，0.14 mmol)。持續在室溫下的攪拌。10分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除並且經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)，將該粗製物純化，產生稍微不純的產

物(95 mg)：LCMS-ESI$^+$：$C_{25}H_{29}BrN_4O_5$，計算值：545.4 (M^+)；實測值：545.2 / 547.4 ($M+H^+$)。

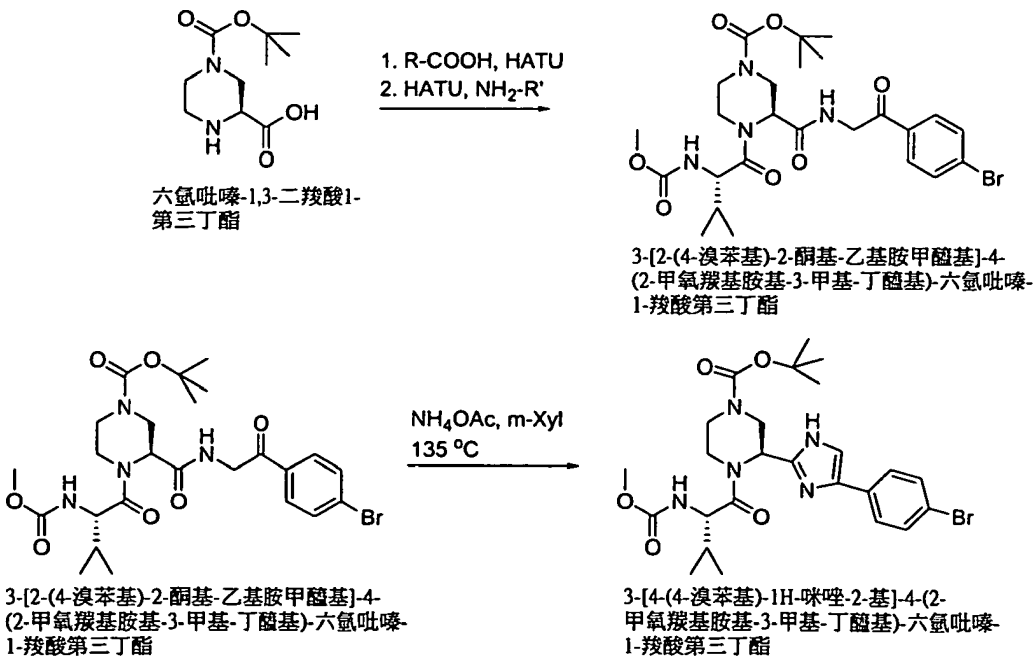
{1-[4-(4-溴苯基)-1'-苯基-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將(1-{5-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-3-苯基-咪唑啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(90 mg)溶於間二甲苯(3 mL)並且於135℃下，予以加熱。添加固體乙酸銨(100 mg，1.29 mmol)並且於135℃下，攪拌該反應液。120分鐘後，將該反應液冷卻至室溫並且於真空中，將揮發物去除。經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)，將該粗製物純化，產生產物{1-[4-(4-溴苯基)-1'-苯基-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(40.2 mg，0.0764 mmol)：LCMS-ESI$^+$：$C_{25}H_{28}BrN_5O_3$，計算值：526.4 (M^+)；實測值：526.4 / 528.3 ($M+H^+$)。

{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1'-苯基-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：

於氬氣氛下，將{1-[4-(4-溴苯基)-1'-苯基-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(40 mg，0.076 mmol)與[2-甲基-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(37.6 mg，0.076 mmol)併合。添加碳酸鉀(20.9 mg，0.152 mmol)及

$Pd(PPh_3)_4$(8.7 mg，0.0076 mmol)，接著添加DME(1.8 mL)及水(0.3 mL)。於微波條件下，在120℃，將該混合物加熱20分鐘。於真空中，將所有的揮發物去除，將該粗製物溶於DMF並且經由RP-HPLC(洗提劑：水／乙腈(含0.1%三氟乙酸))，予以純化，產生產物{1-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1'-苯基-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(5.4 mg)：LCMS-ESI$^+$：$C_{45}H_{53}N_9O_6$，計算值：815.9 (M^+)；實測值：816.5 ($M+H^+$)；^{1}H-NMR：300 MHz，(甲醇-d_4) δ: 7.89-7.86 (m, 10H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.31-4.08 (m, 3H), 4.01-3.79 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.29-1.99 (m, 5H), 0.99-0.89 (m, 12H)。

實施例CD



六氫吡嗪-1,3-二羧酸1-第三丁酯

3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯

3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯

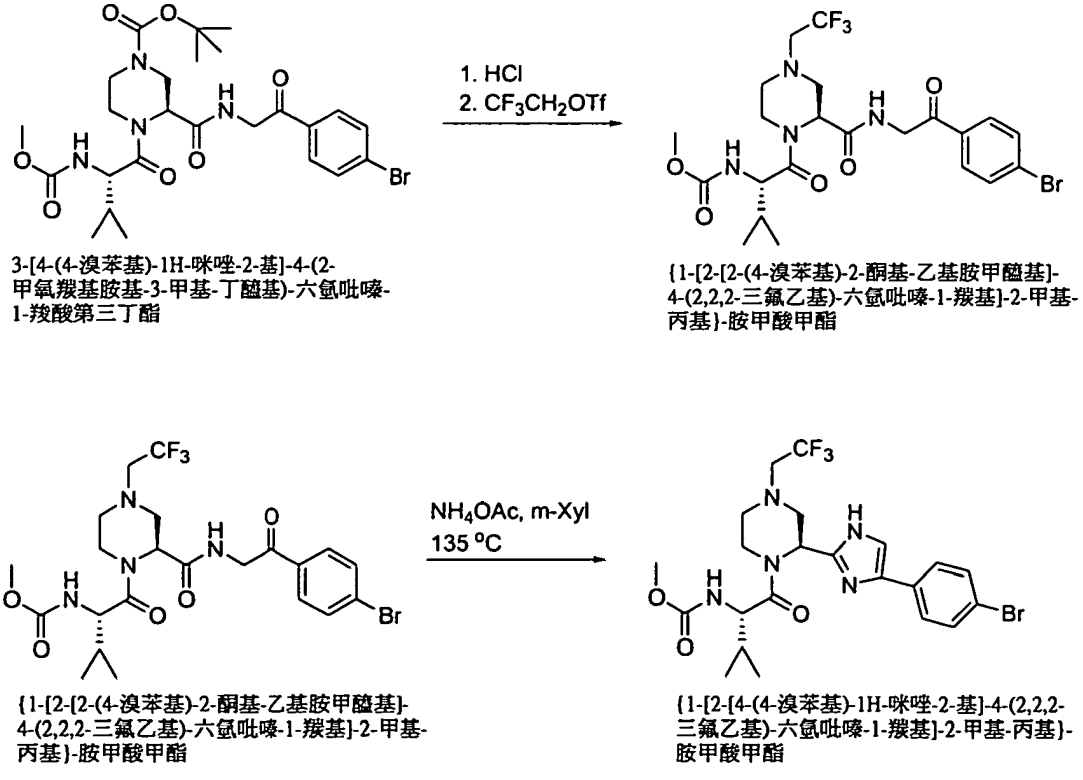
3-[4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯

3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯：於室溫下，將N-(甲基胺甲醯基)(*L*)-纈胺酸(2.0 g，11.4 mmol)溶於DMF(15 mL)。添加HATU(4.34 g，11.4 mmol)及二異丙基乙基胺(1.47 g，11.4 mmol)，並且持續攪拌。10分鐘後，添加固態六氫吡嗪-1,3-二羧酸1-第三丁酯(2.62 g，11.4 mmol)。將DMF(10 mL)及二異丙基乙基胺(1.47 g，11.4 mmol)添加至所產生的懸浮液中。持續在室溫下的攪拌。45分鐘後，將HATU(4.34 g，11.4 mmol)及二異丙基乙基胺(1.47 g，11.4 mmol)添加至所產生的黃色溶液中，接著添加胺基-(4'溴基)苯乙酮氫氯酸鹽(2.85 g，11.4 mmol)。30分鐘後，於真空中，將所有的揮發物移除。將粗製物納入乙酸乙酯並且用含水HCl(1M)、含水氯化鋰(5%)、含水碳酸氫鈉水溶液、鹽水清洗有機層，並且令其經硫酸鈉乾燥。進行過濾並且於真空中蒸發溶劑，產生粗製物，其藉由矽膠快速層析法(洗提劑：乙酸乙酯(含10%甲醇)／己烷)，進行純化，產生產物3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯(3.62 g)：LCMS-ESI$^+$：$C_{25}H_{35}BrN_4O_7$，計算值：583.4 (M^+)；實測值：583.2 / 585.2 ($M+H^+$)。

3-[4-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯：將3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁

醯基)-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯(2.0 g，3.43 mmol)溶於間二甲苯(18 mL)並且於135℃下，予以加熱。添加固體乙酸銨(1.70 g，22.0 mmol)並且於135℃下，攪拌該反應液。120分鐘後，將該反應液冷卻至室溫並且於真空中，將揮發物去除。經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯(含10%甲醇)／己烷)，將粗製物純化，產生產物3-[4-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯(674 mg，1.19 mmol)：LCMS-ESI$^+$：$C_{25}H_{34}BrN_5O_5$，計算值：564.5 (M^+)；實測值：564.2 / 566.2 ($M+H^+$)。

實施例CE

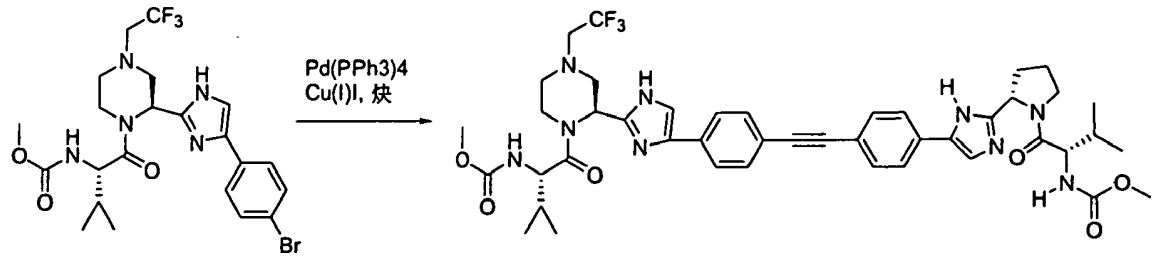


3-[4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯

{1-[2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-(2,2,2-三氟乙基)-六氫吡嗪-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-(2,2,2-三氟乙基)-六氫吡嗪-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[2-[4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-(2,2,2-三氟乙基)-六氫吡嗪-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



{1-[2-[4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-(2,2,2-三氟乙基)-六氫吡嗪-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-六氫吡嗪-2-基]-1H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

1-[2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-(2,2,2-三氟乙基)-六氫吡嗪-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將3-[4-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯(400 mg，0.686 mmol)溶於二氯甲烷(1.0 mL)並且添加HCl(4M，於二噁烷中，2 mL)。於室溫下，將所產生的懸浮液攪拌20分鐘，之後，於真空中，將所有的揮發物移除。將粗製物溶於DMF(1.0 mL)／THF(1.0 mL)，並且先後添加二異丙基乙基胺(88.5 mg，0.686 mmol)及三氟甲烷磺酸三氟乙酯(114.7 mg，0.494 mmol)。持續在室溫下的攪拌。14小時後，於真空中，將所有的揮發物去除，並且藉由矽膠快速層析法(洗提劑：乙酸乙酯(含10%甲醇)／己烷)，將粗製物純化，產生產物{1-[2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-(2,2,2-三氟乙基)-六氫吡嗪-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(192 mg，0.34 mmol)：LCMS-ESI$^+$：$C_{22}H_{28}BrF_3N_4O_5$，計算值：565.3 (M^+)；實測值：565.2 / 567.2 ($M+H^+$)。

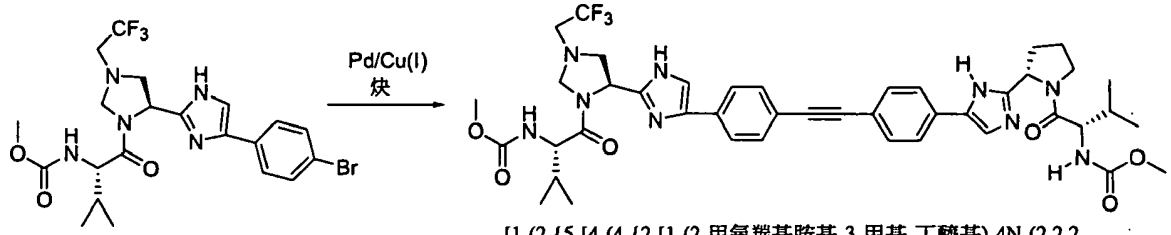
{1-[2-[4-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(2,2,2-三氟乙基)-六氫吡嗪-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將{1-[2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-(2,2,2-三氟乙基)-六氫吡嗪-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(192 mg

，0.34 mmol)溶於間二甲苯(2 mL)並且於135℃下，予以加熱。添加固體乙酸銨(128 mg，1.66 mmol)並且於135℃下，攪拌該反應液。110分鐘後，將該反應液冷卻至室溫並且於真空中，將揮發物去除。經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯(含10%甲醇)／己烷)，將粗製物純化，產生產物{1-[2-[4-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(2,2,2-三氟乙基)-六氫吡嗪-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(98.7 mg，0.181 mmol)：LCMS-ESI$^+$：$C_{22}H_{27}BrF_3N_5O_3$，計算值：546.4 (M^+)；實測值：546.0／548.2 ($M+H^+$)。

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-六氫吡嗪-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：於氬氣氛下，將{1-[2-[4-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(2,2,2-三氟乙基)-六氫吡嗪-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(98.7 mg，0.181 mmol)與(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(71.2 mg，0.181 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(21.5 mg，0.018 mmol)併合。添加DMF(經氬氣脫氣)，接著添加三乙胺(181 mg，1.8 mmol)及碘化銅(I)(3.5 mg，0.018 mmol)。於80℃下加熱該混合物。20分鐘後，於真空中，將揮發物去除，並且經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯(含10%甲醇)／己烷)，將該粗製物半純化，且經由RP-HPLC(洗提劑：水／乙腈(含0.1%三氟乙酸))，予以進一步純化，產生產物[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基

)-4-(2,2,2-三氟乙基)-六氫吡嗪-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(12.4 mg)：LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{52}F_3N_9O_6$，計算值：859.9 (M^+)；實測值：860.5 ($M+H^+$)；^{1}H-NMR：300 MHz, (甲醇-d_4) δ：7.91-7.68 (m, 10H), 6.06 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.23 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.85 (m,1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.15-3.02 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.29-2.01 (m, 5H), 1.07-0.83 (m, 12H)。

實施例CF



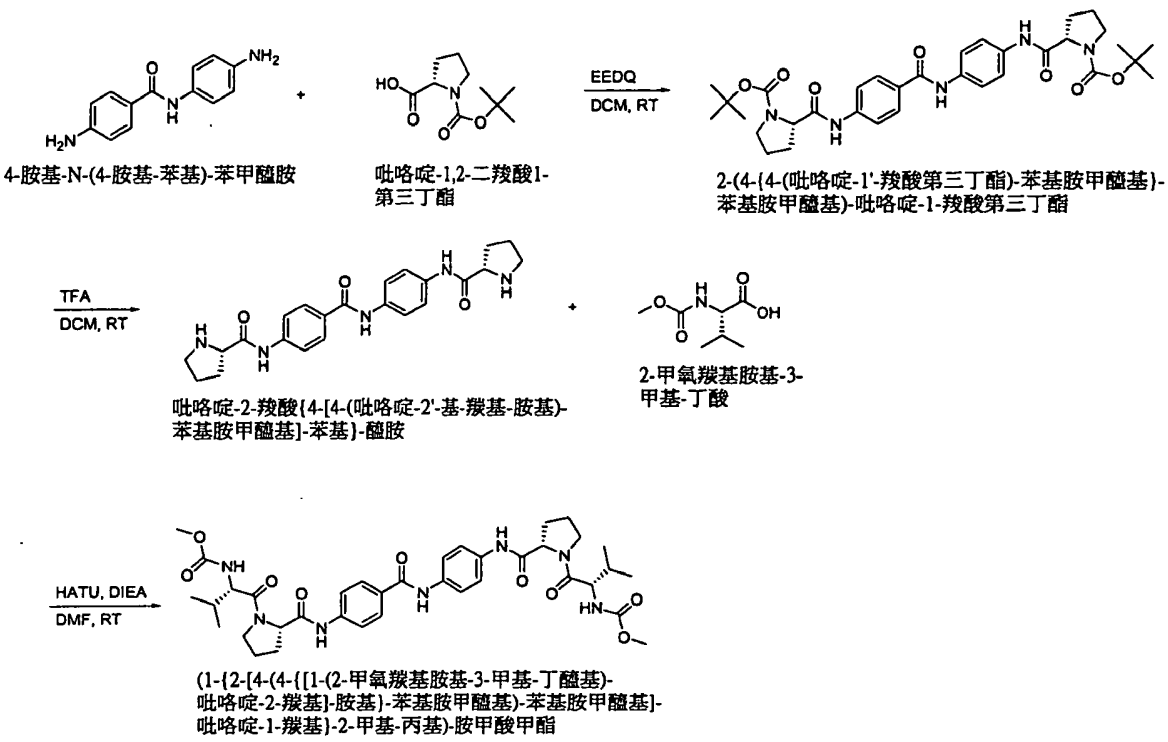
{1-[4-(4-溴苯基)-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1',2',4',5'-四氫-1H-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4N-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4N-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：於氬氣氛下，將{1-[4-(4-溴苯基)-1'-(2,2,2-三氟乙基)-1',2',4',5'-四氫-1*H*-[2,4']二咪唑基-3'-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(55.0 mg，0.103 mmol)與(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(37.5 mg，0.095 mmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (7.0 mg，0.010 mmol)併合。添加DMF(2.0

mL，經氬氣脫氣)，接著添加三乙胺(104 mg，1.03 mmol)及碘化銅(I)(1.9 mg，0.01 mmol)。於80℃下加熱該混合物。240分鐘後，於真空中，將揮發物去除，並且經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯(含10%甲醇)／己烷)，將該粗製物半純化，且經由RP-HPLC(洗提劑：水／乙腈(含0.1%三氟乙酸))，予以進一步純化，產生產物[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4N-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(4.9 mg)：LCMS-ESI$^+$：$C_{43}H_{50}F_3N_9O_6$，計算值：845.9 (M^+)；實測值：846.4 ($M+H^+$)；^{1}H-NMR：300 MHz，(甲醇-d_4) δ：7.91-7.68 (m, 10H), 5.35 (dd, J=6.3, 6.3Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.76 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.23 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.09 (m,1H), 4.00 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.65-3.42 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.29-2.06 (m, 5H), 0.99-0.88 (m, 12H)。

實施例CG



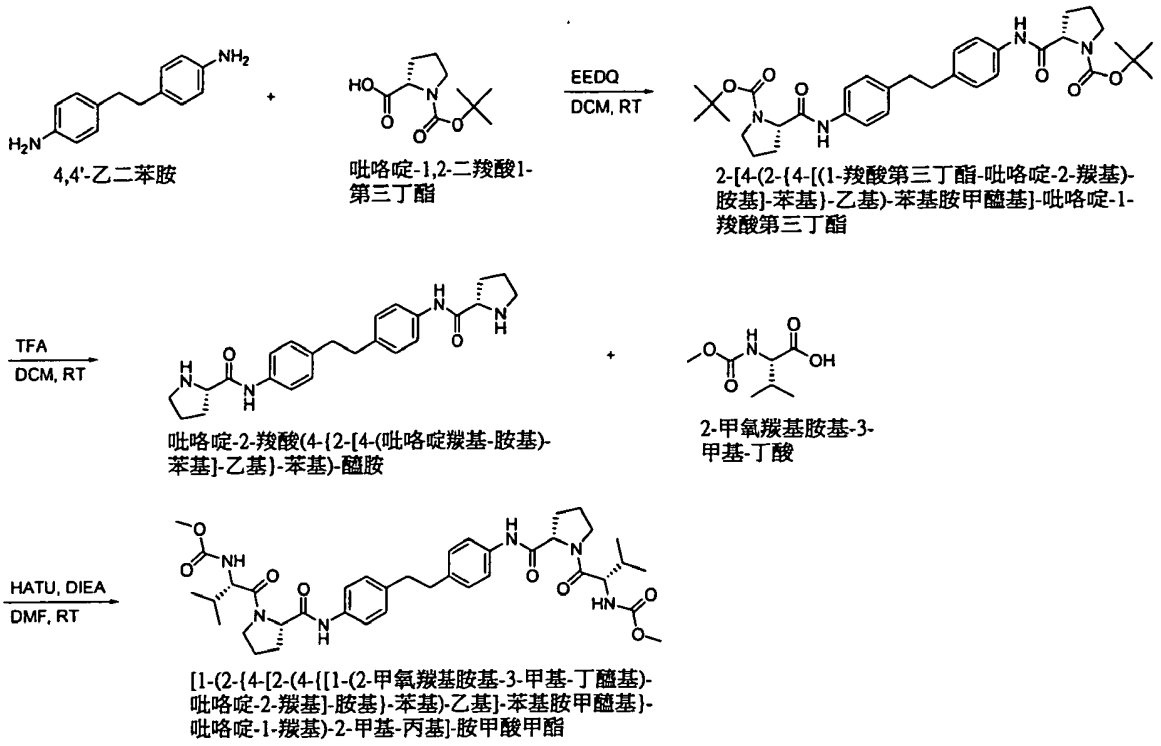
2-(4-{4-(吡咯啶-1'-羧酸第三丁酯)-苯基胺甲醯基}-苯基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將4-胺基-N-(4-胺基-苯基)-苯甲醯胺(3.00 g)及吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(6.55 g)溶於DCM(90 mL)，並且添加1-乙氧羰基-1,2-二氫喹啉(7.88 g)。於周溫下，將該反應混合物攪拌17小時，並且於真空中進行蒸發。將產生的油狀物溶於乙酸乙酯，形成一沉澱物，藉由真空過濾法，予以收集並且於真空中進行乾燥，得到呈白色固體的2-(4-{4-(吡咯啶-1'-羧酸第三丁酯)-苯基胺甲醯基}-苯基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(7.64 g，93%)。

吡咯啶-2-羧酸{4-[4-(吡咯啶-2'-基-羰基-胺基)-苯基胺甲醯基]-苯基}-醯胺：將2-(4-{4-(吡咯啶-1'-羧酸第三丁酯)-苯基胺甲醯基}-苯基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(2.01 g)溶於DCM(46 mL)，並且添加三氟乙酸(6 mL)。於周溫下，將該反應混合物攪拌3.5小時並且於真空中，

進行蒸發。將產生的固體溶於DCM並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以萃取二次。利用真空過濾法，收集產生的固體，用乙酸乙酯清洗，並且於真空中進行乾燥，得到呈白色固體的吡咯啶-2-羧酸{4-[4-(吡咯啶-2'-基-羰基-胺基)-苯基胺甲醯基]-苯基}-醯胺(1.18 g，87%)。

1-{2-[4-(4-{[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-苯基胺甲醯基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將吡咯啶-2-羧酸{4-[4-(吡咯啶-2'-基-羰基-胺基)-苯基胺甲醯基]-苯基}-醯胺(0.305 g)、2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.277 g)、以及HATU(0.621 g)溶於無水DMF(8 mL)，並且添加二異丙基乙基胺(0.496 mL)。於周溫下，將該反應混合物攪拌1小時，並且於真空中進行蒸發。將產生的油狀物溶於DCM，並且藉由層析法(0-20%乙酸乙酯：己烷)，進行純化，得到呈白色固體的(1-{2-[4-(4-{[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-苯基胺甲醯基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.324 g，58%)：^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：10.3 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 7.9 (d, J=9.9, 2H), 7.7 (m, 4H), 7.5 (d, J=9.9, 2H), 7.3 (d, J=9.9, 2H), 4.5 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.5 (s, 6H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 8H), 0.9 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 736 $[M+H]^+$。

實施例CH



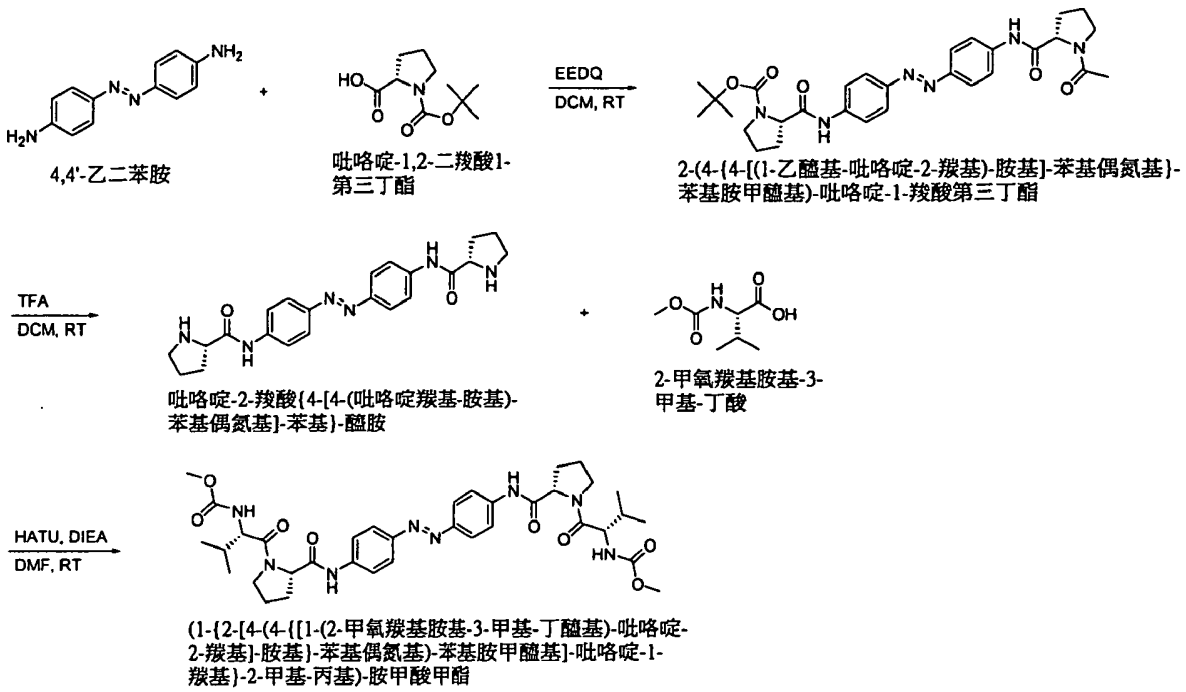
2-[4-(2-{4-[(1-羧酸第三丁酯-吡咯啶-2-羰基)-胺基]-苯基}-乙基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將4,4'-乙二苯胺(2.98 g)及吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(7.09 g)溶於DCM(90 mL)，並且添加1-乙氧羰基-1,2-二氫喹啉(8.38 g)。於周溫下，將該反應混合物攪拌3小時並且於真空中蒸發。將產生的油狀物溶於乙酸乙酯，有一沉澱物形成，藉由真空過濾法，收集該沉澱物並且於真空中進行乾燥，得到呈白色固體的2-[4-(2-{4-[(1-羧酸第三丁酯-吡咯啶-2-羰基)-胺基]-苯基}-乙基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(8.30 g，97%)。

吡咯啶-2-羧酸(4-{2-[4-(吡咯啶羰基-胺基)-苯基]-乙基}-苯基)-醯胺：將2-[4-(2-{4-[(1-羧酸第三丁酯-吡咯啶-2-羰基)-胺基]-苯基}-乙基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(3.01 g)溶於DCM(45 mL)，並且添加三氟乙酸(15 mL)。於周溫下，將該反應混合物攪拌4小時，並且於真空

中進行蒸發。將產生的固體溶於DCM並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以萃取二次。藉由真空過濾法收集固體，用乙酸乙酯予以清洗，並且於真空中進行乾燥，得到呈淺灰色固體的吡咯啶-2-羧酸(4-{2-[4-(吡咯啶羰基-胺基)-苯基]-乙基}-苯基)-醯胺(1.86 g，93%)。

[1-(2-{4-[2-(4-{[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-苯基)-乙基]-苯基胺甲醯基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將吡咯啶-2-羧酸(4-{2-[4-(吡咯啶羰基-胺基)-苯基]-乙基}-苯基)-醯胺(0.299 g)、2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.296 g)、以及HATU(0.648 g)溶於無水DMF(5 mL)，並且添加二異丙基乙基胺(0.513 mL)。於周溫下，將該反應混合物攪拌1小時，並且於真空中予以蒸發。將產生的油狀物溶於DCM並且藉由層析法(0-100%乙酸乙酯：己烷)進行純化，得到呈白色固體的[1-(2-{4-[2-(4-{[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-苯基)-乙基]-苯基胺甲醯基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.254 g，48%)：^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：9.9 (s, 2H), 8.2 (broad s, 2H), 7.4 (d, J=9.9, 4H), 7.3 (d, J=9.9, 2H), 7.1 (d, J=9.9, 4H), 4.4 (m, 2H), 4.0 (t, J=7.5, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.6 (m, 8H), 3.5 (s, 6H), 3.1 (m, 8H), 2.8 (s, 4H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (m, 8H), 0.9 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 721 $[M+H]^+$。

實施例CI



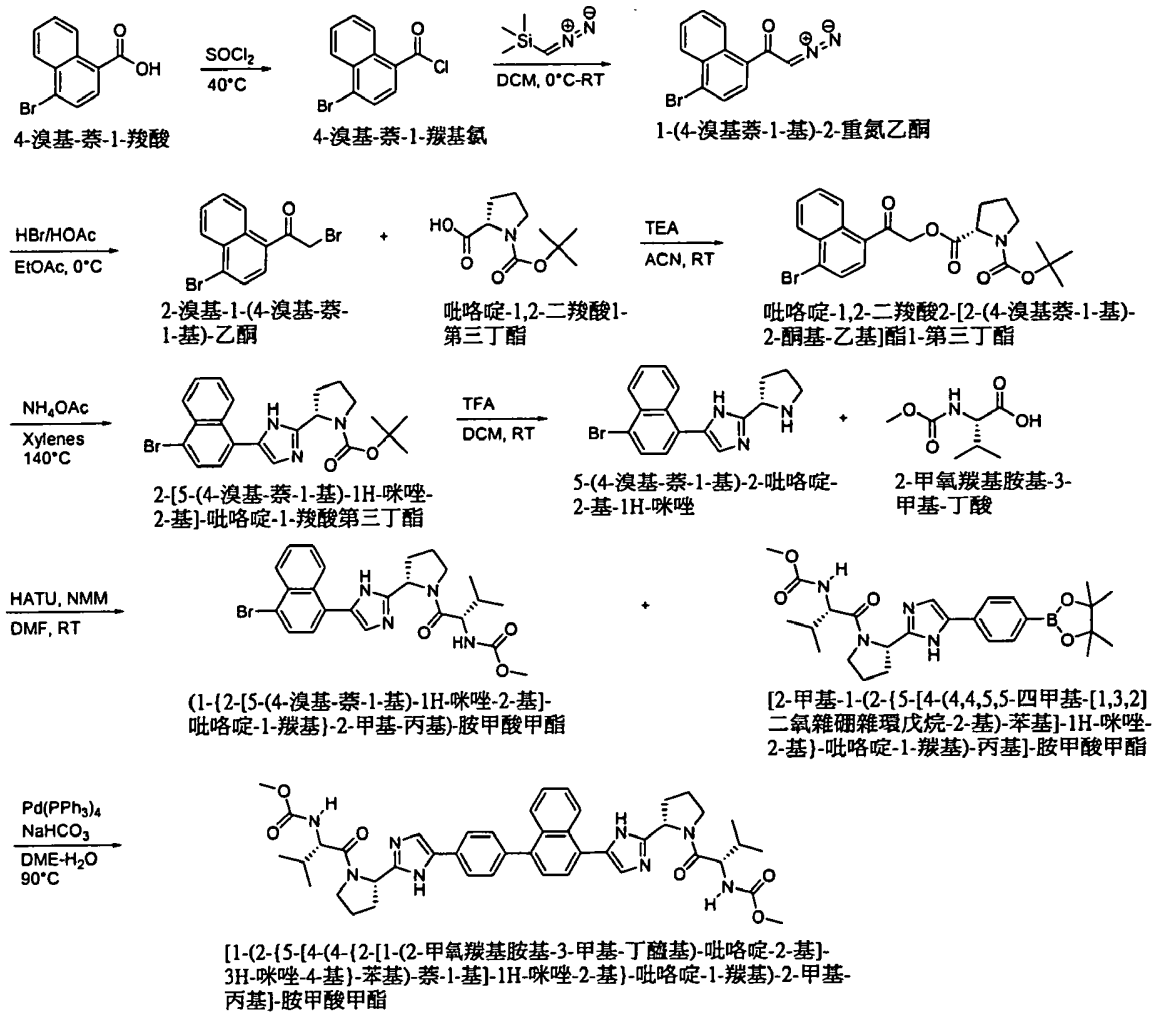
2-(4-{4-[(1-乙醯基-吡咯啶-2-羰基)-胺基]-苯基偶氮基}-苯基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將4-(4-胺基苯基偶氮基)-苯基胺(3.02 g)及吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(7.00 g)溶於DCM(90 mL)並且添加1-乙氧羰基-1,2-二氫喹啉(8.45 g)。於周溫下，將該反應混合物攪拌19小時並且於真空中進行蒸發。將產生的油狀物溶於乙酸乙酯，有一沉澱物形成，藉由真空過濾法予以收集並且於真空中進行乾燥，得到呈棕色固體的2-(4-{4-[(1-乙醯基-吡咯啶-2-羰基)-胺基]-苯基偶氮基}-苯基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(9.28 g)。

吡咯啶-2-羧酸{4-[4-(吡咯啶羰基-胺基)-苯基偶氮基]-苯基}-醯胺：將2-(4-{4-[(1-乙醯基-吡咯啶-2-羰基)-胺基]-苯基偶氮基}-苯基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(9.28 g，粗製的)溶於DCM(75 mL)並且添加三氟乙酸(25 mL)。於周溫下，將該反應混合物攪拌3小時並且於真空中蒸發

。將產生的固體溶於DCM並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以萃取二次。於真空中，將該溶液蒸發，得到呈紅色固體的吡咯啶-2-羧酸{4-[4-(吡咯啶羰基-胺基)-苯基偶氮基]-苯基}-醯胺(6.18 g，粗製的)。

(1-{2-[4-(4-{[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-苯基偶氮基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將吡咯啶-2-羧酸{4-[4-(吡咯啶羰基-胺基)-苯基偶氮基]-苯基}-醯胺(0.302 g)、2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.284g)、及HATU(0.643 g)溶於無水DMF(5 mL)，並且添加N-甲基嗎福啉(0.324 mL)。於周溫下，將該反應混合物攪拌2小時並且於真空中進行蒸發。將產生的油狀物溶於DCM並且藉由層析法(0-100%乙酸乙酯：己烷)予以純化，得到呈黃色固體的(1-{2-[4-(4-{[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-苯基偶氮基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.158 g，30%)：^{1}H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 10.4 (s, 2H), 7.8.(m, 8H), 7.4 (d, J=9.9, 2H), 4.5 (m, 2H), 4.0 (t, J=7.5, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.6 (m, 8H), 3.5 (s, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 8H), 0.9 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 721 $[M+H]^+$。

實施例CJ



4-溴基-萘-1-羧酸

4-溴基-萘-1-羰基氯

1-(4-溴基萘-1-基)-2-重氮乙酮

2-溴基-1-(4-溴基-萘-1-基)-乙酮

吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯

吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴基萘-1-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯

2-[5-(4-溴基-萘-1-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

5-(4-溴基-萘-1-基)-2-吡咯啶-2-基-1H-咪唑

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

(1-{2-[5-(4-溴基-萘-1-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-1-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

4-溴基-萘-1-羰基氯：將4-溴基萘-1-羧酸(9.80 g)懸浮於亞磺醯氯(80 mL)並且於40℃下，予以攪拌16小時並且於真空中蒸發。將產生的固體溶於DCM(20 mL)並且於真空中予以蒸發，得到呈白色固體的4-溴基萘-1-羰基氯(13.8 g，粗製的)。

1-(4-溴基萘-1-基)-2-重氮乙酮：將4-溴基-萘-1-羰基氯(13.8 g)溶於二氯甲烷(130 mL)並且予以冷卻至0℃。添加TMS重氮甲烷溶液(40 mL，2M，於DCM中)，並且移除冰浴。將該反應混合物攪拌18小時，並且於真空中予以蒸發，得到呈棕色油狀物的1-(4-溴基萘-1-基)-2-重氮乙酮(13.8 g，粗製的)。

2-溴基-1-(4-溴基-萘-1-基)-乙酮：將1-(4-溴基萘-1-基)-2-重氮乙酮(13.8 g)溶於乙酸乙酯(200 mL)，並且於0℃下，添加氫溴酸溶液(8.4 mL，5.7 M，於乙酸中)。將反應混合物攪拌15分鐘，添加碳酸氫鈉溶液(100 mL)，並且將該混合物攪拌10分鐘。用碳酸氫鈉溶液(50 mL)萃取該乙酸乙酯溶液二次，用鹽水(50 mL)萃取一次，並且於真空中進行蒸發。將產生的油狀物溶於DCM並且藉由層析法(0-20%乙酸乙酯：己烷)予以純化，得到呈淺棕色固體的2-溴基-1-(4-溴基-萘-1-基)-乙酮(6.67 g，51%)。

吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴基萘-1-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯：將吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(4.58 g)溶於乙腈(65 mL)，並且添加三乙胺(3.09 mL)。添加2-溴基-1-(4-溴基-萘-1-基)-乙酮(6.60 g)於乙腈(35 mL)所形成的溶液。將該反應混合物攪拌90分鐘並且於真空中進行蒸發。將產生的油狀物溶於DCM(50 mL)，用水(20 mL)予以萃取一次，並且用碳酸氫鈉溶液(20 mL)萃取一次，並且於真空中，予以蒸發爲濃縮的液體。藉由層析法(0-50%乙酸乙酯：己烷)，將該溶液純化，得到呈淺棕色固體的吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴基萘-1-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(8.95 g，95%)。

2-[5-(4-溴基-萘-1-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴基萘-1-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(8.80 g)及乙酸銨(7.51 g)懸浮於二甲苯。於140℃下，將該反應混合物攪拌15小時，並且

於真空中予以蒸發。將產生的固體溶於乙酸乙酯(50 mL)並且用水(20 mL)予以萃取二次，用鹽水(20 mL)萃取一次。將產生的油狀物溶於DCM，藉由層析法(0-50%乙酸乙酯：己烷)予以純化，並且於真空中進行蒸發，得到呈淺棕色固體的2-[5-(4-溴基-萘-1-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(4.34 g，52%)。

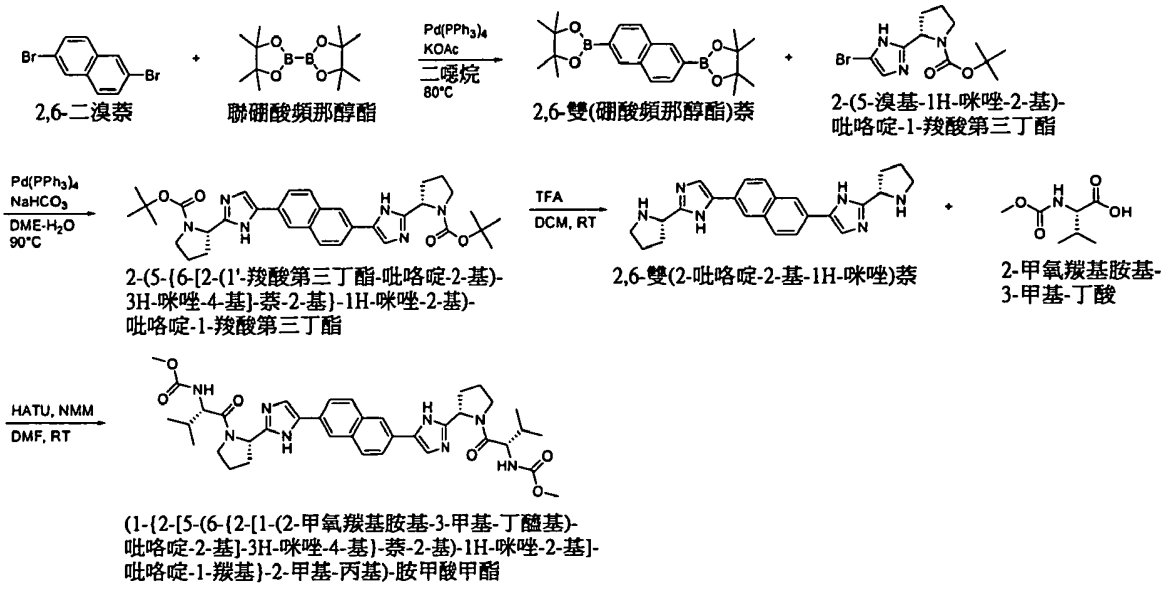
5-(4-溴基-萘-1-基)-2-吡咯啶-2-基-1*H*-咪唑：將2-[5-(4-溴基-萘-1-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.00 g)溶於DCM(12 mL)，並且添加三氟乙酸(4 mL)。於周溫下，將該反應混合物攪拌3小時，並且於真空中進行蒸發。將產生的固體溶於DCM(10 mL)並且用飽和的碳酸氫鈉溶液(30 mL)予以萃取藉由真空過濾法，收集到固體，用DCM清洗並且於真空中予以乾燥，得到呈灰白色固體的5-(4-溴基-萘-1-基)-2-吡咯啶-2-基-1*H*-咪唑(0.940 g，粗製的)。

(1-{2-[5-(4-溴基-萘-1-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將5-(4-溴基-萘-1-基)-2-吡咯啶-2-基-1*H*-咪唑(0.925 g)、2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.441 g)、以及HATU(1.00 g)溶於無水DMF(15 mL)，並且添加N-甲基嗎福啉(0.497 mL)。於周溫下，將該反應混合物攪拌30分鐘，並且於真空中進行蒸發。將產生的油狀物溶於DCM，藉由層析法(0-100%乙酸乙酯：己烷)予以純化，並且於真空中蒸發，得到呈灰白色固體的(1-{2-[5-(4-溴基-萘-1-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基

}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.814 g，72%)。

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-1-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將(1-{2-[5-(4-溴基-萘-1-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.115g)、[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(0.111 g)、以及碳酸氫鈉(0.0623 g)溶於1,2-二甲氧基乙烷(3 mL)與水(1 mL)的混合物中。用氮，對該溶液進行脫氣，並且添加$Pd(PPh_3)_4$(0.0114 g)。於85℃下，將該反應混合物攪拌16小時，並且於真空中進行蒸發。將產生的固體溶於乙酸乙酯(10 mL)並且用水(10 mL)予以萃取二次，並且用鹽水(10 mL)萃取一次。將該溶液蒸發，將其溶於DMF中，藉由逆相HPLC(5-70%乙腈：水)進行純化，並且予以冷凍乾燥，得到呈白色固體的[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-1-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.037 g，21%)：^{1}H-NMR：300 MHz，($CHCl_3$-d_1) δ：8.9 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 5.8 (m, 2H), 5.3 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.0 (m, 4H), 3.6 (s, 6H), 2.4 (m, 6H), 2.0 (m, 6H), 0.8 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 789 $[M+H]^+$。

實施例CJ-1



2,6-雙(硼酸頻那醇酯)萘：將2,6-二溴基萘(10.2 g)、聯硼酸頻那醇酯(37.3 g)、以及乙酸鉀(18.0 g)溶於1,4-二噁烷(250 mL)，並且用氮，對該溶液進行脫氣。添加$Pd(PPh_3)_4$ (3.13 g)，並且於80℃下，將該反應混合物攪拌20小時。對該懸浮液進行真空過濾，並且用乙酸乙酯清洗固體，得到呈黃色固體的2,6-雙(硼酸頻那醇酯)萘(7.71 g，58%)。

2-(5-{6-[2-(1'-羧酸第三丁酯-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2,6-雙(硼酸頻那醇酯)萘(0.501 g)、2-(5-溴基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.885 g)、以及碳酸氫鈉(0.562 g)溶於1,2-二甲氧基乙烷二氯甲烷(15 mL)及水(5 mL)的混合物中。用氮，對該溶液進行脫氣，並且添加$Pd(PPh_3)_4$(0.0935 g)。於90℃下，將該反應混合物攪拌16小時，並且於真空中蒸發。將產生的固體溶於DCM(20

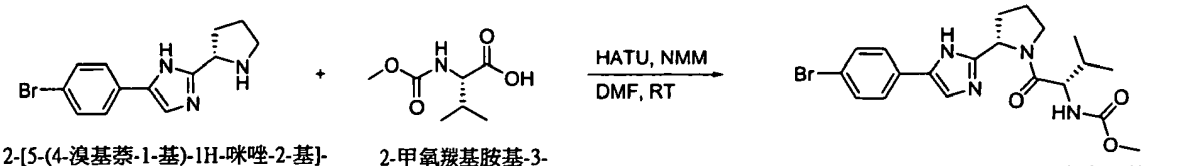
mL)並且用水萃取二次，用鹽水萃取一次。將該溶液蒸發，令其自乙酸乙酯再結晶析出，並且於真空中予以乾燥，得到呈白色固體的2-(5-{6-[2-(1'-羧酸第三丁酯-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.365 g，46%)。

2,6-雙(2-吡咯啶-2-基-1*H*-咪唑)萘：將2-(5-{6-[2-(1'-羧酸第三丁酯-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.365 g)溶於二氯甲烷(3 mL)，並且添加三氟乙酸(1 mL)。於周溫下，將該反應混合物攪拌27小時，將其加熱至40℃，歷時3小時，並且於真空中蒸發。將產生的固體溶於DCM(10 mL)並且用飽和的碳酸氫鈉溶液(30 mL)萃取。藉由真空過濾法，收集到一固體，用DCM予以清洗，並且於真空中進行乾燥，得到呈黃色固體的2,6-雙(2-吡咯啶-2-基-1*H*-咪唑)萘(0.180 g，74%)。

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將2,6-雙(2-吡咯啶-2-基-1*H*-咪唑)萘(0.170 g)、2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(0.168 g)、以及HATU(0.378 g)溶於無水DMF(3 mL)，並且添加N-甲基嗎福啉(0.188 mL)。於周溫下，將該反應混合物攪拌30分鐘，並且於真空中蒸發。將產生的油狀物溶於DMF，藉由逆相HPLC(5-70%乙腈：水)予以純化，並且進行冷凍乾燥，得到呈白色固體的(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲

氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.051 g，17%)：^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：8.3 (s, 2H), 8.1 (s, 2H), 8.0 (m, 4H), 7.3 (d, J=11.2, 2H), 5.1 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.9 (m, 4H), 3.5 (s, 6H), 2.4 (m, 1H), 2.0 (m, 5H), 0.8 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 713 $[M+H]^+$。

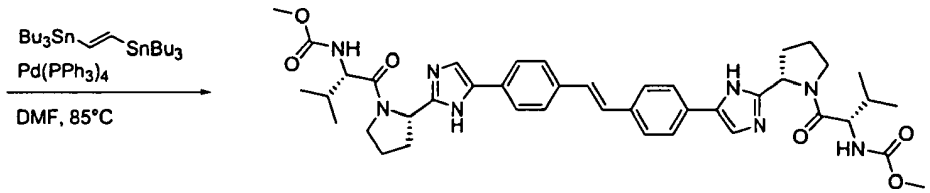
實施例CK



2-[5-(4-溴基萘-1-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

(1-{2-[5-(4-溴基萘-1-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



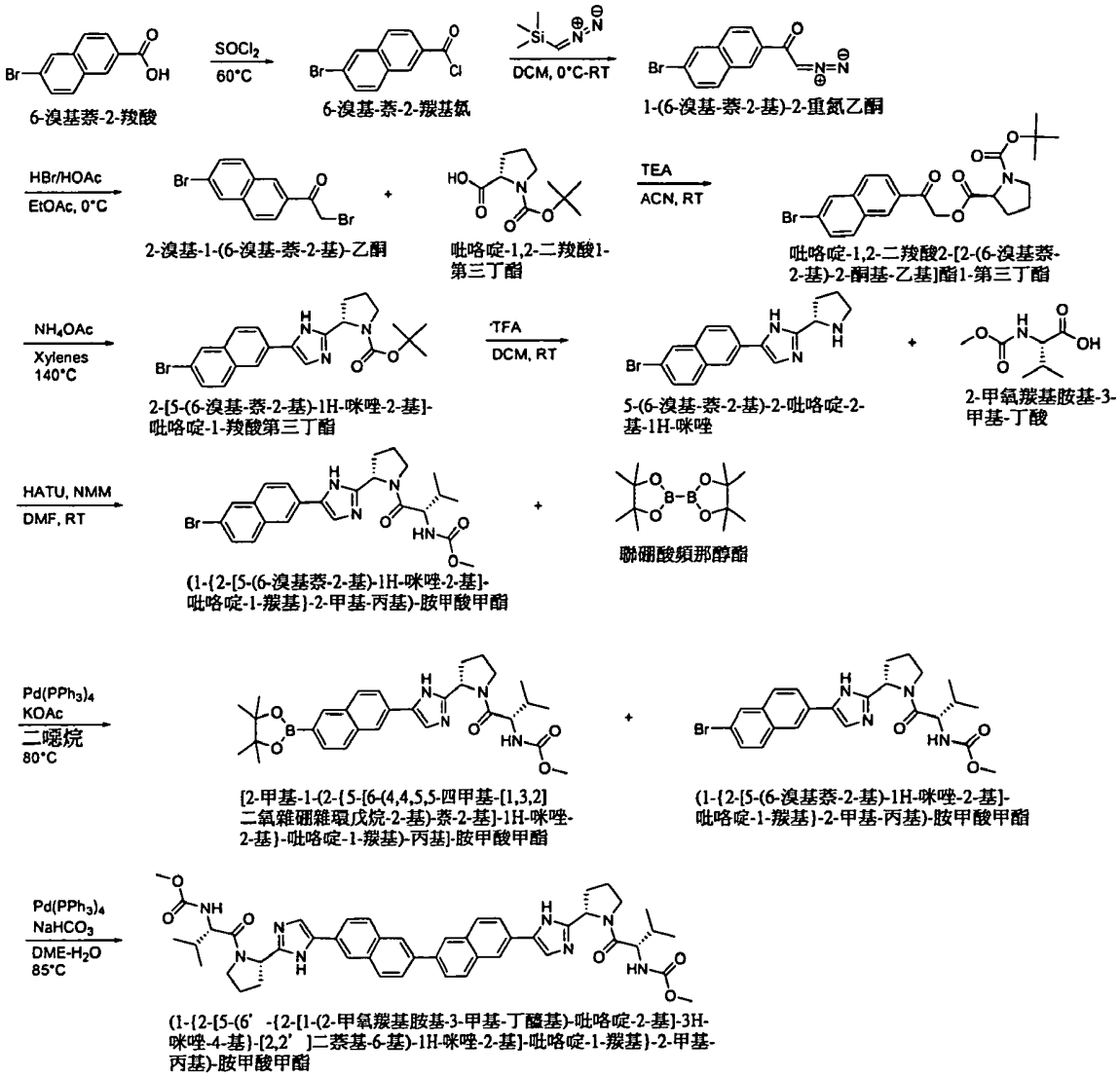
{1-[2-(5-{4-[2-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-乙烯基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4-溴基萘-1-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將2-[5-(4-溴基萘-1-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(3.80 g)、2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(2.57 g)、及HATU(5.88 g)溶於無水DMF(85 mL)，並且添加N-甲基嗎福啉(2.86 mL)。於周溫下，將該反應混合物攪拌22小時，並且於真空中蒸發。將產生的油狀物溶於二氯甲烷，藉由層析法(0-50%乙酸乙酯：己烷)純化，並且於真空中蒸發，得到呈淺棕色固體的

(1-{2-[5-(4-溴基萘-1-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(6.10 g，粗製的)。

{1-[2-(5-{4-[2-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-乙烯基]-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將(1-{2-[5-(4-溴基萘-1-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(1.01 g)溶於無水DMF(13 mL)，並且添加(E)-雙(三丁基錫烷基)乙烯(0.585 mL)。用氮，對該溶液進行脫氣，並且添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.0401 g)。於85℃下，將該反應混合物攪拌17小時，並且於真空中蒸發。將產生的固體溶於DMF，藉由逆相HPLC(5-70%乙腈：水)予以純化，並且進行冷凍乾燥，得到呈白色固體的{1-[2-(5-{4-[2-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-乙烯基]-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(25 mg，1.5%)：^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：8.0 (s, 2H), 7.8 (m, 8H), 7.4 (s, 2H), 7.3 (d, J=9.9, 2H), 5.1 (t, J=6.9, 2H), 4.1 (t, J=6.9, 2H), 3.8 (m, 4H), 3.8 (m, 2H), 3.5 (s, 6H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 6H), 0.8 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 765 $[M+H]^+$。

實施例CL



6-溴基-萘-2-羰基氯：將6-溴基萘-2-羧酸(25.1 g)懸浮於亞磺醯氯(200 mL)，於60℃下攪拌16小時，並且於真空中蒸發。將產生的固體溶於二氯甲烷(50 mL)並且於真空中蒸發，得到呈白色固體的6-溴基萘-2-羰基氯(27.0 g，粗製的)。

1-(6-溴基-萘-2-基)-2-重氮乙酮：將6-溴基萘-2-羰基氯(27.0 g，粗製的)溶於二氯甲烷(330 mL)並且予以冷卻至0℃。添加TMS重氮甲烷溶液(100 mL，2M，於DCM中)，並且將冰浴移除。將該反應混合物攪拌16小時，並且於真空中蒸發，得到呈橘色固體的1-(6-溴基-萘-2-基)-2-重

氮乙酮(34.7 g，粗製的)。

2-溴基-1-(6-溴基-萘-2-基)-乙酮：將1-(6-溴基-萘-2-基)-2-重氮乙酮(34.7 g)溶於乙酸乙酯(500 mL)，並且於0℃下，添加氫溴酸溶液(21.1 mL，5.7M，於乙酸中)。將反應混合物攪拌3小時，添加碳酸氫鈉溶液(200 mL)，並且將該混合物攪拌10分鐘。用碳酸氫鈉溶液(50 mL)萃取該乙酸乙酯溶液二次，用鹽水(50 mL)萃取一次，並且於真空中蒸發，得到呈淺棕色固體的2-溴基-1-(6-溴基-萘-2-基)-乙酮(33.0 g，粗製的)。

吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(6-溴基萘-2-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯：將吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(24.0 g)溶於乙腈(330 mL)，並且添加三乙胺(15.6 mL)。添加2-溴基-1-(6-溴基-萘-2-基)-乙酮(33.0 g)於乙腈(170 mL)所形成的溶液。將該反應混合物攪拌3天，並且於真空中蒸發。將產生的油狀物溶於二氯甲烷(100 mL)，用水(50 mL)及碳酸氫鈉溶液(50 mL)予以萃取，並且令其於真空中蒸發爲一濃縮的液體。藉由層析法(0-30%乙酸乙酯：己烷)，將該溶液純化，並且令其於真空中蒸發，得到呈淺棕色固體的吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(6-溴基萘-2-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(39.2 g，84%)。

2-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(6-溴基萘-2-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(39.0 g)以及乙酸銨(40.1 g)懸浮於二甲苯(420 mL)。於140℃下，將該反應混合物攪拌15

小時並且令其於真空中進行蒸發。將產生的固體溶於二氯甲烷(300 mL)，用水(50 mL)予以萃取二次、用鹽水(50 mL)萃取一次，並且於真空中蒸發，得到呈灰白色固體的2-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(30.3 g，81%)。

5-(6-溴基-萘-2-基)-2-吡咯啶-2-基-1*H*-咪唑：將2-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(5.03 g)溶於二氯甲烷(75 mL)，並且添加三氟乙酸(25 mL)。於周溫下，將該反應混合物攪拌5小時，並且於真空中蒸發。將產生的固體溶於二氯甲烷(50 mL)並且用飽和的碳酸氫鈉溶液(50 mL)予以萃取。藉由真空過濾法，收集固體，用二氯甲烷予以清洗，並且於真空中乾燥，得到呈灰白色固體的5-(6-溴基-萘-2-基)-2-吡咯啶-2-基-1*H*-咪唑(98%)。

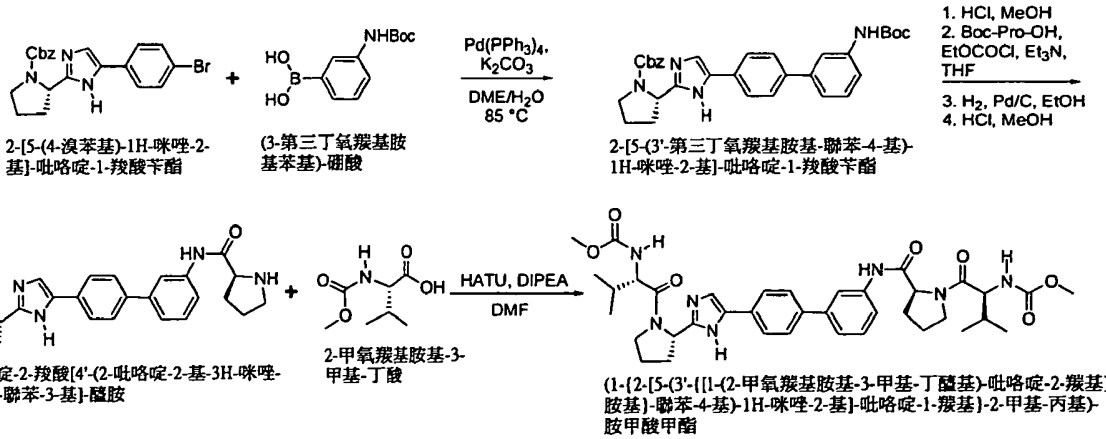
(1-{2-[5-(6-溴基萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將5-(6-溴基-萘-2-基)-2-吡咯啶-2-基-1*H*-咪唑(3.80 g)、2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(2.21 g)、以及HATU(5.06 g)溶於無水DMF(75 mL)，並且添加N-甲基嗎福啉(2.68 mL)。於周溫下，將該反應混合物攪拌16小時並且於真空中蒸發。將產生的油狀物溶於二氯甲烷，藉由層析法(0-100%乙酸乙酯：己烷)予以純化，並且於真空中蒸發，得到呈灰白色固體的(1-{2-[5-(6-溴基萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.814 g，72%)。

[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯：將(1-{2-[5-(6-溴基萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(3.02 g)、聯硼酸頻那醇酯(3.18 g)、以及乙酸鉀(1.52 g)溶於1,4-二噁烷(40 mL)，並且用氮，對該溶液進行脫氣。添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.285 g)，並且於80℃下，將該反應混合物攪拌20小時，並且於真空中蒸發。將產生的固體溶於二氯甲烷(50 mL)，用飽和的碳酸氫鈉溶液(50 mL)予以萃取，並且於真空中蒸發。將產生的油狀物溶於二氯甲烷，藉由層析法(0-10%異丙醇：二氯甲烷)進行純化，並且於真空中蒸發，得到呈黃色固體的[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(3.65 g，粗製的)。

(1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-[2,2']二萘基-6-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將(1-{2-[5-(6-溴基萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.174 g)、[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(0.202 g)、及碳酸氫鈉(0.108 g)溶於1,2-二甲氧基乙烷(6 mL)與水(2 mL)的混合物中。用氮，對該溶液進行脫氣，並且添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.0176 g)。於85℃下，將該反應混合物攪拌

16小時並且於真空中蒸發。將產生的固體溶於乙酸乙酯(10 mL)並且用水(10 mL)萃取二次，用鹽水萃取一次(10 mL)。將該溶液蒸發，將其溶於DMF，藉由逆相HPLC(5-70%乙腈：水)進行純化，並且進行冷凍乾燥，得到呈白色固體的(1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-[2,2']二萘基-6-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.050 g，16%)：^{1}H-NMR：300 MHz, (MeOH-d_4) δ：8.3 (m, 4H), 8.1 (m, 6H), 8.0 (s, 2H), 7.8 (d, J=9.4, 2H), 5.3 (m, 2H), 4.3 (d, J=9.0, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.7 (s, 6H), 2.6 (m, 2H), 2.2 (m, 6H), 0.9 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 839 $[M+H]^+$。

實施例CM



2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸苄酯

(3-第三丁氧羰基胺基苯基)-硼酸

2-[5-(3'-第三丁氧羰基胺基-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸苄酯

吡咯啶-2-羧酸[4'-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-聯苯-3-基]-醯胺

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

(1-{2-[5-(3'-{[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-[5-(3'-第三丁氧羰基胺基-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸苄酯：將2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸苄酯(2.14 g，5.01 mmol)、(3-第三丁氧羰基胺基苯基)-硼酸(1.19 g，5.01 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(289 mg，0.251 mmol)及碳酸鉀(5.5 mL之2M水溶液，11.02 mmol)

與1,2-二甲氧基乙烷(20 mL)併合。在通入N_2的同時，將該懸浮液攪拌24分鐘。安裝回流冷凝器，並且將該懸浮液加熱至85℃，歷時17小時。然後將其冷卻，用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用水及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(25%至50%乙酸乙酯／己烷)，將粗製的產物純化，得到2-[5-(3'-第三丁氧羰基胺基-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸苄酯(1.73 g，64%)。

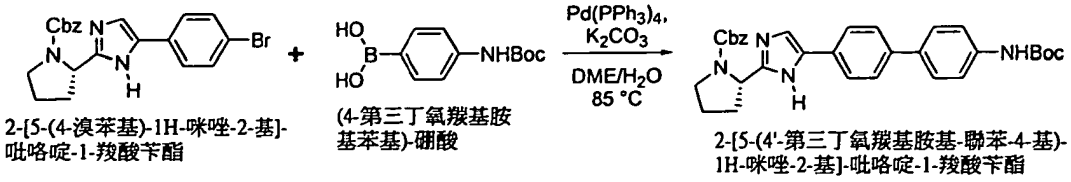
吡咯啶-2-羧酸[4'-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-3-基]-醯胺：將2-[5-(3'-第三丁氧羰基胺基-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸苄酯(1.75 g，3.25 mmol)溶於甲醇(40 mL)並且添加濃HCl(2 mL)。於50℃下，將該溶液攪拌19小時，然後予以濃縮至10 mL的體積，將其倒入飽和的碳酸氫鈉(60 mL)。用30 mL二氯甲烷萃取有機相三次。令合併的有機相經硫酸鈉乾燥並且予以濃縮。將一部份所產生的殘留物(515 mg，1.17 mmol)溶於THF(2 mL)。於另一燒瓶中，將氯甲酸乙酯(0.134 mL，1.41 mmol)逐滴地添加至Boc-Pro-OH(303 mg，1.41 mmol)及三乙胺(0.197 mL，1.41 mmol)於THF(4 mL)所形成之已攪拌過的0℃溶液中。10分鐘後，藉由套管，添加該聯苯化合物的溶液，接著用2 mL THF淋洗。添加後，將該混合物溫熱至室溫。70分鐘後，用乙酸乙酯(60 mL)稀釋該混合物並且用水及鹽水予以清洗。令有機相經硫酸鈉乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(25%至50%乙酸乙酯／己烷)，

將殘留物純化，得到Boc-Pro化合物(470 mg，63%)。將該物質溶於乙醇(40 mL)並且添加10% Pd／C(300 mg)，然後將燒瓶密封並且安裝含有氫氣的氣囊。將一通氣針置於隔膜內30秒，讓氫通入該溶液。13小時後，令該混合物過濾通過矽藻土並且予以濃縮。將一部分該殘留物(177 mg，0.353 mmol)溶於甲醇(20 mL)並且添加濃HCl(2 mL)。於60℃下攪拌該混合物，然後予以濃縮，得到吡咯啶-2-羧酸[4'-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-3-基]-醯胺(142 mg，100%)。

(1-{2-[5-(3'-{[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將吡咯啶-2-羧酸[4'-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-3-基]-醯胺(142 mg，0.353 mmol)、2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(124 mg，0.706 mmol)及HATU(295 mg，0.777 mmol)懸浮於DMF(7 mL)中並且予以冷卻至0℃，然後添加DIPEA(0.615 mL，3.53 mmol)。80分鐘後，將該混合物溫熱至室溫，然後予以過濾並且藉由逆相製備HPLC予以純化，得到(1-{2-[5-(3'-{[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(50 mg，20%)：^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) 10.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.80-7.56 (m, 3H), 7.41-7.29 (m, 4H), 5.90 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.82 (m, 3H), 3.64 (m, 2H),

3.54 (m, 6H), 2.18 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 6H), 0.96-0.82 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 716 $[M+H]^+$。

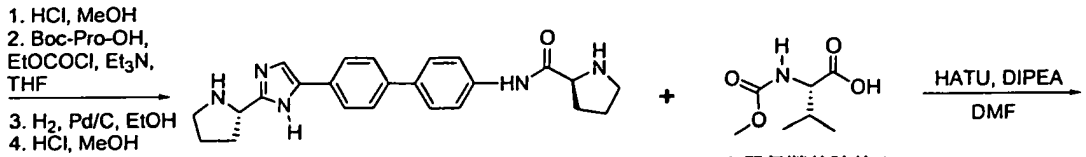
實施例CN



2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸苄酯

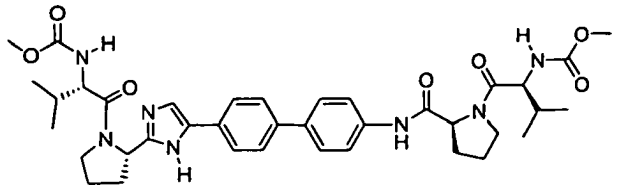
(4-第三丁氧羰基胺基苯基)-硼酸

2-[5-(4'-第三丁氧羰基胺基-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸苄酯



吡咯啶-2-羧酸[4'-(2-吡咯啶-2-基-3H-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-醯胺

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



(1-{2-[5-(4'-{[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-[5-(4'-第三丁氧羰基胺基-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸苄酯：將2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸苄酯(2.31 g，5.42 mmol)、(4-第三丁氧羰基胺基苯基)-硼酸(1.28 g，5.42 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(313 mg，0.271 mmol)及碳酸鉀(6 mL之2M水溶液，11.92 mmol)與1,2-二甲氧基乙烷(20 mL)併合。在通入N_2的同時，將該懸浮液攪拌14分鐘。安裝回流冷凝器，並且將該懸浮液加熱至85℃，歷時15小時。將其冷卻，用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(25%至50%乙酸乙酯／己烷)，

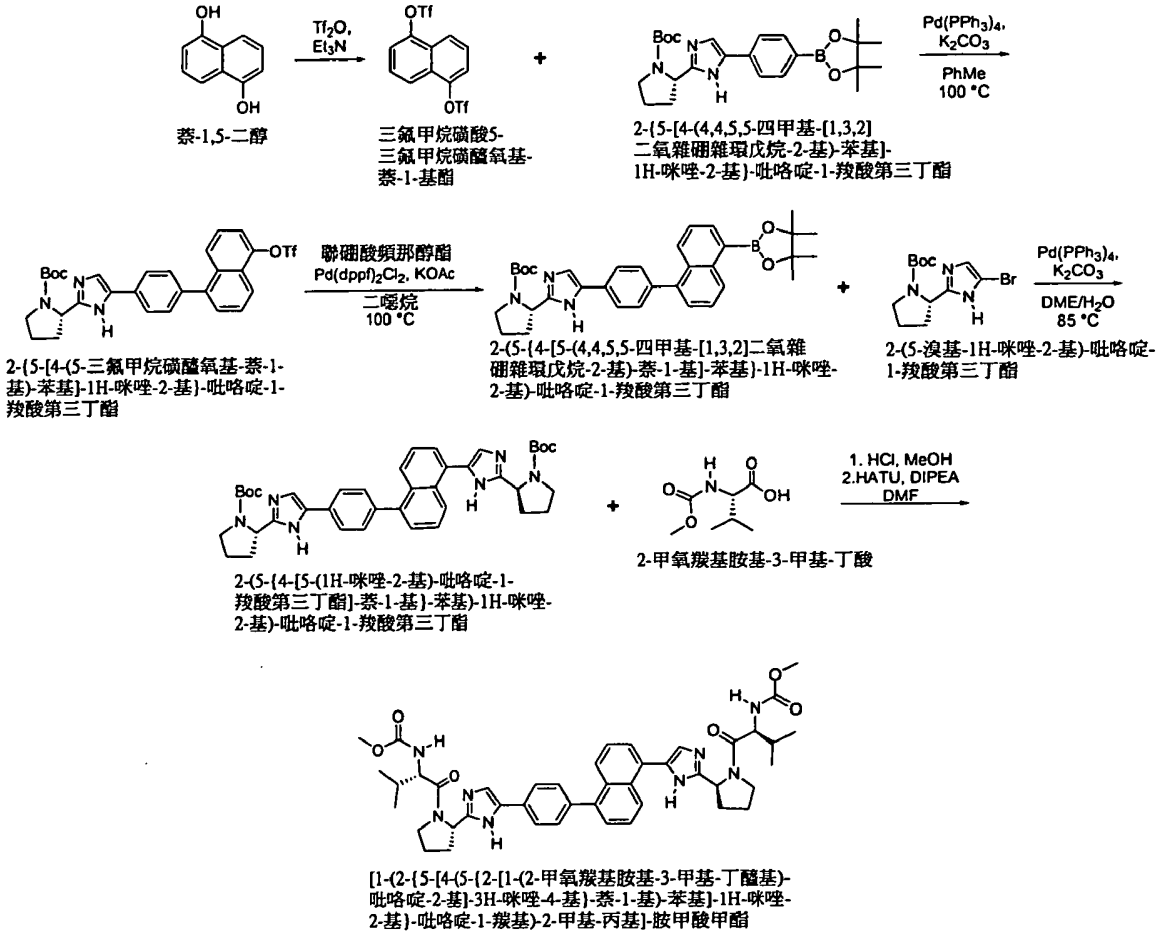
將粗製的產物純化，得到2-[5-(4'-第三丁氧羰基胺基-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸苄酯(1.20 g，41%)。

吡咯啶-2-羧酸[4'-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-醯胺：將2-[5-(4'-第三丁氧羰基胺基-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸苄酯(1.75 g，3.25 mmol)溶於甲醇(40 mL)並且添加濃HCl(2 mL)。於50℃下，將該溶液攪拌19小時，然後，予以濃縮至10 mL的體積，將其倒入飽和的碳酸氫鈉(60 mL)。用30 mL二氯甲烷萃取有機相三次。令合併的有機相經硫酸鈉乾燥並且予以濃縮。將一部分所產生的殘留物(963 mg，2.20 mmol)溶於THF(4 mL)。於另外的燒瓶中，將氯甲酸乙酯(0.231 mL，2.24 mmol)逐滴地添加至Boc-Pro-OH(568 mg，2.64 mmol)及三乙胺(0.368 mL，2.69 mmol)於THF(6 mL)所形成之已攪拌過的0℃溶液中。10分鐘後，藉由套管，添加該聯苯化合物的溶液，接著用2 mL THF淋洗。添加後，將該混合物溫熱至室溫。70分鐘後，用乙酸乙酯(60 mL)稀釋該混合物並且用水及鹽水予以清洗。令有機相經硫酸鈉乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(25%至50%乙酸乙酯／己烷)，將殘留物純化，得到Boc-Pro化合物(470 mg，63%)。將該物質溶於乙醇(40 mL)並且添加10% Pd／C(300 mg)，接著將燒瓶密封並且安裝含有氫的氣囊。將一通氣針置於隔膜內30秒，讓氫氣通入該溶液。14小時後，令該混合物過濾通過矽藻土並且予以濃縮。將一部分該殘留物

(169 mg，0.337 mmol)溶於甲醇(20 mL)並且添加濃HCl(2 mL)。在60℃下攪拌該混合物，然後，予以濃縮，得到吡咯啶-2-羧酸[4'-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-醯胺(135 mg，100%)。

(1-{2-[5-(4'-{[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將吡咯啶-2-羧酸[4'-(2-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-聯苯-4-基]-醯胺(135 mg，0.337 mmol)、2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(118 mg，0.674 mmol)以及HATU(282 mg，0.741 mmol)懸浮於DMF(6 mL)並且予以冷卻至0℃，然後，添加DIPEA(0.470 mL，2.70 mmol)。60分鐘後，將該混合物溫熱至室溫，予以過濾並且藉由逆相製備HPLC進行純化，得到(1-{2-[5-(4'-{[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(136 mg，56%)。^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) 10.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 7.70 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 7.30 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.16-1.84 (m, 10H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, 6.5 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)；MS (ESI) *m/z* 716 $[M+H]^+$。

實施例CO



三氟甲烷磺酸5-三氟甲烷磺醯氧基-萘-1-基酯：將萘-1,5-二醇(1 g，6.25 mmol)溶於二氯甲烷(25 mL)，並且添加三乙胺(2.6 mL，18.73 mmol)及三氟甲烷磺酸酐(1.58 mL，9.86 mmol)。攪拌16小時後，令該混合物經乙酸乙酯(250 mL)稀釋，並且用水、飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水予以清洗。令有機相經硫酸鈉乾燥，予以濃縮並且藉由二氧化矽管柱層析法(0%至10%乙酸乙酯／己烷)純化，得到三氟甲烷磺酸5-三氟甲烷磺醯氧基-萘-1-基酯(957 mg，48%)。

2-{5-[4-(5-三氟甲烷磺醯氧基-萘-1-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-{5-[4-(4,4,5,5-四

甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.30 g，2.96 mmol)、三氟甲烷磺酸5-三氟甲烷磺醯氧基-萘-1-基酯(982 mg，2.31 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (134 mg，0.116 mmol)及碳酸鉀(639 mg，4.62 mmol)懸浮於甲苯中。使用氮進行脫氣28分鐘後，將該攪拌過的懸浮液加熱至100℃，歷時18小時。然後，將該反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(250 mL)予以稀釋，用水、鹽水清洗，令其經硫酸鎂乾燥，並且進行濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(0%至60%乙酸乙酯／己烷)，將所產生的殘留物純化，得到2-{5-[4-(5-三氟甲烷磺醯氧基-萘-1-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.09g，80%)。

2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-1-基]-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-{5-[4-(5-三氟甲烷磺醯氧基-萘-1-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(468 mg，0.796 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(202 mg，0.796 mmol)、$Pd(dppf)_2Cl_2$ (29 mg，0.0398 mmol)及乙酸鉀(234 mg，2.39 mmol)懸浮於二噁烷(4 mL)並且予以加熱至100℃，歷時90分鐘。冷卻至室溫後，令該反應混合物經乙酸乙酯(100 mL)稀釋，並且用水及鹽水予以清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(40%至60%乙酸乙酯／己烷)，將所產生的殘留物純化，得到2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-

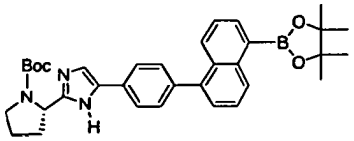
1-基]-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(450 mg，100%)。

2-(5-{4-[5-(1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯]-萘-1-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-1-基]-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(159 mg，0.281 mmol)、2-(5-溴基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(178 mg，0.562 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (65 mg，0.0562 mmol)及K_2CO_3 (0.281 mL的2 M水溶液，0.562 mmol)與1,2-二甲氧基乙烷(3 mL)併合並且用起泡的N_2予以脫氣12分鐘。然後，將該混合物加熱至85℃，歷時22小時，然後，予以冷卻至室溫，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋並且用水及鹽水清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(80%至100%乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到2-(5-{4-[5-(1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯]-萘-1-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(42 mg，22%)。

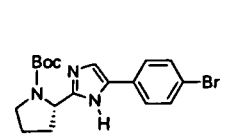
[1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-1-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將2-(5-{4-[5-(1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯]-萘-1-基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(41 mg，0.0607 mmol)溶於甲醇(5 mL)並且添加濃HCl(1 mL)。於60℃下，將該混合物攪拌2小時，然後予以冷卻並且濃縮。

將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(32 mg，0.182 mmol)、HATU(51 mg，0.133 mmol)及DMF(2 mL)添加至該殘留物中。將該混合物冷卻至0℃並且添加DIPEA (0.063 mL，0.364 mmol)。30分鐘後，添加水(1 mL)並且將該混合物過濾並且藉由逆相製備HPLC予以純化，得到[1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-1-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(17.6 mg，38%)。^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.72-7.57 (m, 6H), 7.16 (m, 1H), 5.28 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.11 (m, 3H), 3.86 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.30-2.04 (m, 8H), 0.95-0.89 (m, 12H)，MS (ESI) *m/z* 789 $[M+H]^+$。

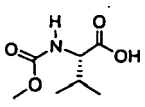
實施例CP



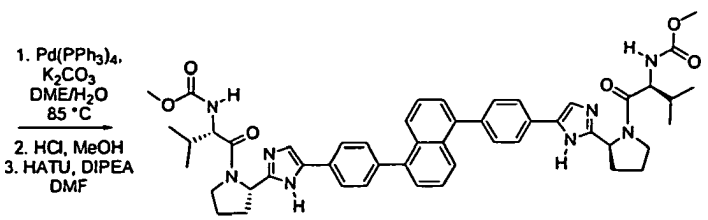
2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-1-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-甲氧羰基-3-甲基-丁酸



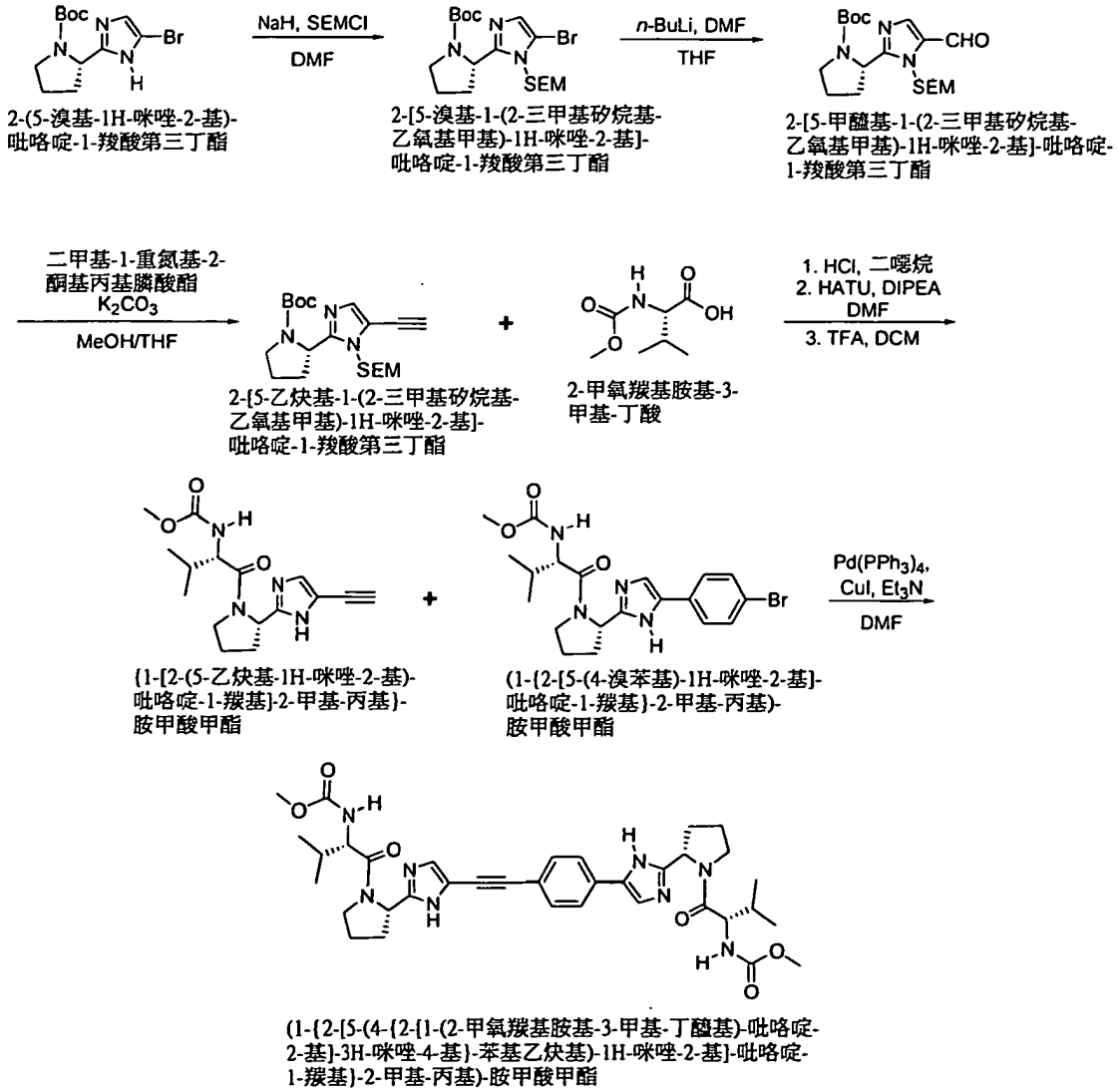
{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-1-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-1-基]-苯基}-

1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-1-基]-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(98 mg，0.173 mmol)、2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(102 mg，0.260 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(40 mg，0.035 mmol)及碳酸鉀(0.173 mL之2M水溶液，0.346 mmol)懸浮於1,2-二甲氧基乙烷中。對該混合物進行脫氣10分鐘，然後，予以加熱至85℃，歷時4小時。將該物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(50 mL)予以稀釋，用水及鹽水清洗，令其經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(80%至100%乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-1-基]-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(28 mg，22%)。將該鈴木反應產物溶於甲醇(5 mL)並且用濃HCl(1 mL)予以處理。將該混合物加熱至60℃，歷時100分鐘，然後予以冷卻及濃縮。將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(20 mg，0.112 mmol)、HATU (31 mg，0.0821 mmol)及DMF (2 mL)添加至該殘留物。將該已攪拌過的混合物冷卻至0℃，然後添加DIPEA (0.033 mL，0.187 mmol)。50分鐘後，用1 mL水稀釋該反應混合物，並且藉由逆相製備HPLC予以純化，得到{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-1-基]-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙

基}-胺甲酸甲酯(12 mg，38%)。^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) 7.89-7.87 (m, 4H), 7.80-7.78 (m, 4H), 7.49-7.41 (m, 8H), 5.22 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.40-2.19 (m, 6H), 2.11-2.03 (m, 4H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)；MS (ESI) m/z 865 $[M+H]^+$。

實施例CQ



2-[5-溴基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-(5-溴基-1*H*-咪唑-2-基

)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(4 g，12.65 mmol)溶於DMF並且予以冷卻至0℃。添加NaH(658 mg之60%礦油分散液，16.45 mmol)，並且在添加SEMCl(2.7 mL，15.18 mmol)之前，予以熟化13分鐘，並且令其溫熱至室溫。16小時後，用水淬熄該反應液，用乙酸乙酯(300 mL)予以稀釋並且用水及鹽水清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮。藉由矽膠管柱層析法(10%至30%乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到2-[5-溴基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(4.67 g，83%)。

2-[5-甲醯基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-[5-溴基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(3.804 g，8.52 mmol)溶於THF(42 mL)並且予以冷卻至-78℃。於3分鐘期間，逐滴添加正丁基鋰(3.4 mL之2.5M己烷溶液，8.52 mmol)。65分鐘後，添加DMF(4 mL)並且將該反應混合物溫熱至室溫。於室溫下攪拌75分鐘後，添加飽和的氯化銨水溶液(50 mL)並且將燒瓶內的整個內容物倒入飽和的含水碳酸氫鈉中。用乙醚萃取水相三次。令合併的有機層經硫酸鎂乾燥，予以濃縮並且藉由二氧化矽管柱層析法(30%至70%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到2-[5-甲醯基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.50 g，45%)。

2-[5-乙炔基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪

唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-[5-甲醯基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.625 g，4.11 mmol)及二甲基-1-重氮基-2-酮基丙基膦酸酯(1.056 g，5.50 mmol)溶於1：1甲醇／THF(10 mL)中，並且添加碳酸鉀(1.14 g，8.25 mmol)。攪拌200分鐘後，添加更多的碳酸鉀(1.14 g，8.25 mmol)。45分鐘後，將該反應混合物倒入100 mL 1：1水／飽和的含水碳酸氫鈉中。用乙醚萃取水相三次。令合併的有機相經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(20%至45%乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到2-[5-乙炔基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.234 g，77%)。

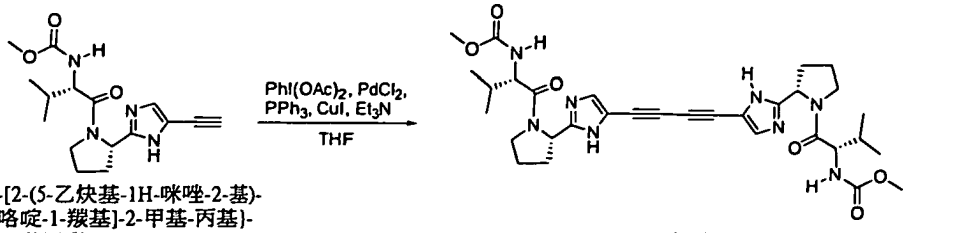
{1-[2-(5-乙炔基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將2-[5-乙炔基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.002 g，2.56 mmol)溶於二噁烷(5 mL)並且添加4M HCl(於二噁烷中，5 mL)。將該反應混合物攪拌3小時並且予以濃縮。將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(561 mg，3.20 mmol)、HATU (1.22 g，3.20 mmol)以及DMF (15 mL)添加至該殘留物中。將該攪拌過的反應混合物冷卻至0℃並且添加DIPEA(2.23 mL，12.8 mmol)。攪拌3小時後，用乙酸乙酯稀釋該反應混合物，並且用碳酸氫鈉的飽和水溶液及鹽水予以清洗。令合併的有機層經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(40%至75%乙酸乙酯／己烷)

，將粗製的殘留物純化，得到偶合的產物(741 mg，65%(歷經二個步驟))。將該物質溶於二氯甲烷(10 mL)並且添加三氟乙酸(5 mL)。將該攪拌過的反應混合物加熱至回流4小時，然後，予以冷卻至室溫，並且將其倒入碳酸氫鈉的飽和水溶液中。用二氯甲烷萃取水相三次。令合併的有機層經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(0%至10%甲醇／DMC)，將粗製的殘留物純化，得到{1-[2-(5-乙炔基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(525 mg，100%)。

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將{1-[2-(5-乙炔基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(46 mg，0.144 mmol)、(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(78 mg，0.173 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (17 mg，0.0144 mmol)、CuI (5 mg，0.0288 mmol)以及三乙胺(0.200 mL，1.44 mmol)懸浮DMF(1.5 mL)中。於80℃下，將該反應混合物攪拌2小時，然後添加1 mL水，並且藉由逆相製備HPLC，將該混合物純化，得到(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(24 mg，24%)。^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) 7.65 (d, *J* = 8.2 hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.2 hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H),

6.98 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 2H), 4.01-3.79 (m, 4H), 3.66 (s, 6H), 2.37-2.00 (m, 10H), 0.99-0.89 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 687 $[M+H]^+$。

實施例CR



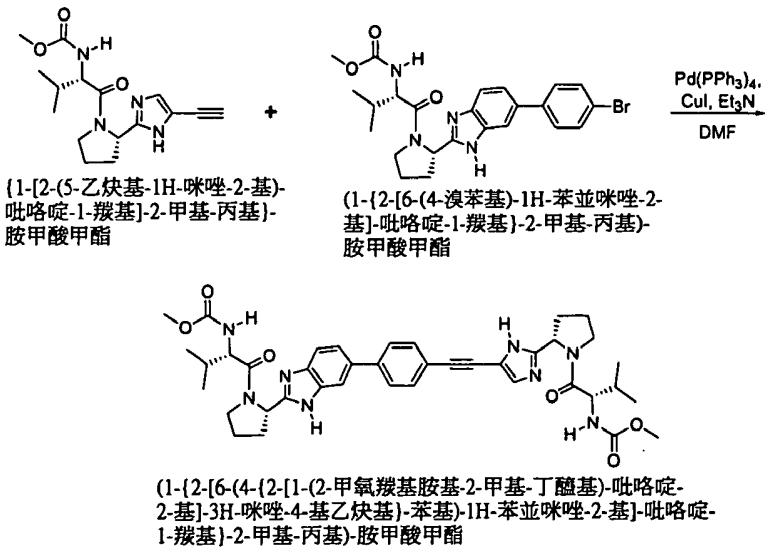
{1-[2-(5-乙炔基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-丁-1,3-二炔基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-丁-1,3-二炔基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將三乙胺(0.270 mL，1.92 mmol)添加至{1-[2-(5-乙炔基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(61 mg，0.192 mmol)、$PhI(OAc)_2$ (247 mg，0.766 mmol)、$PdCl_2$ (7mg，0.0389 mmol)、PPh_3 (30 mg, 0.115 mmol)及CuI (7 mg，0.0389 mmol)於THF (2 mL)所形成的混合物中。50分鐘後，將該反應混合物過濾，予以濃縮並且藉由逆相製備HPLC進行純化，得到(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-丁-1,3-二炔基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(3 mg，5%)。^1H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) 7.33 (s, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.07 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 2.31-1.98 (m,

10H), 1.02-0.87 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 635 $[M+H]^+$。

實施例CS



{1-[2-(5-乙炔基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

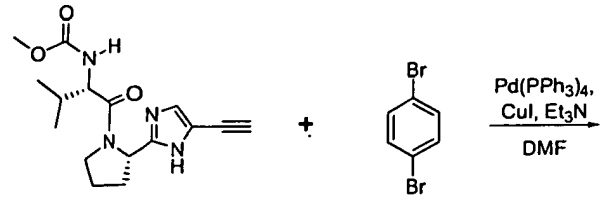
(1-{2-[6-(4-溴苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基乙炔基)-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

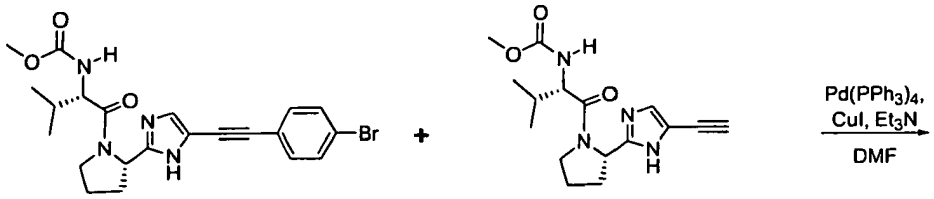
(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基乙炔基}-苯基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將{1-[2-(5-乙炔基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(62 mg，0.195 mmol)、(1-{2-[6-(4-溴苯基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(73 mg，0.146 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (11 mg，0.00975 mmol)、CuI (4 mg，0.0195 mmol)及三乙胺(0.271 mL，1.95 mmol)懸浮於DMF(2 mL)中。於80℃下，將該反應混合物攪拌3小時，然後，添加1 mL水並且藉由逆相製備HPLC，將該混合物純化，得到(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-2-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基乙炔基}-苯基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(12 mg，11%)。^1H NMR (MeOH-d4, 400

MHz) 7.66-7.64 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 2H), 4.04-3.82 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.43-2.01 (m, 10H), 0.99-0.87 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 737 $[M+H]^+$。

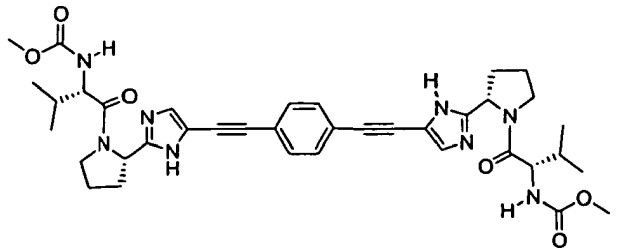
實施例CT



{1-[2-(5-乙炔基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯　　1,4-二溴基苯



(1-{2-[5-(4-溴苯基乙炔基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯　　{1-[2-(5-乙炔基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯



(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基乙炔基}-苯基乙炔基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

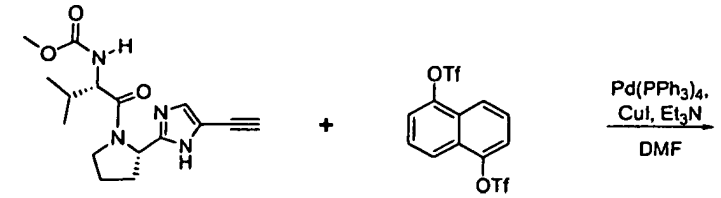
(1-{2-[5-(4-溴苯基乙炔基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將{1-[2-(5-乙炔基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(57 mg，0.179 mmol)、1,4-二溴基苯(211 mg，0.895 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (10 mg，0.00895 mmol)、CuI (3 mg，0.0179

mmol)及三乙胺(0.249 mL，1.79 mmol)懸浮於DMF(2 mL)中，並且用氮，對該混合物進行脫氣10分鐘。於80℃下，將該反應混合物攪拌70分鐘，然後，用20 mL乙酸乙酯予以稀釋並且用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗。用硫酸鎂，將有機相乾燥，並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(0%至5%甲醇／DCM)，將粗製殘留物純化，得到(1-{2-[5-(4-溴苯基乙炔基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(43 mg，51%)。

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基乙炔基}-苯基乙炔基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將{1-[2-(5-乙炔基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(49 mg，0.154 mmol)、(1-{2-[5-(4-溴苯基乙炔基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(43 mg，0.0908 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (10 mg，0.00908 mmol)、CuI (2 mg，0.00908 mmol)及三乙胺(0.127 mL，0.908 mmol)懸浮於DMF(2 mL)並且用氮，對該混合物進行脫氣10分鐘。於80℃下，將該反應混合物攪拌4小時，然後，予以冷卻至室溫。添加甲酸(0.1 mL)及水(1 mL)，並且藉由逆相製備HPLC，將該混合物純化，得到(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基乙炔基}-苯基乙炔基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(11 mg，17%)。^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) 7.46 (d, *J* = 3.9 Hz,

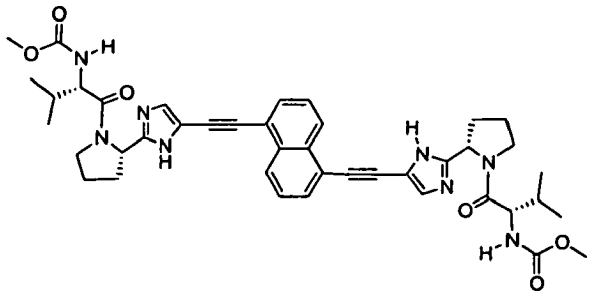
4H), 7.25 (s, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.10 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 2.32-2.00 (m, 10H), 0.98-0.88 (m, 12H); MS (ESI) m/z 711 $[M+H]^+$。

實施例CU



{1-[2-(5-乙炔基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

三氟甲烷磺酸5-三氟甲烷磺醯氧基萘-1-基酯

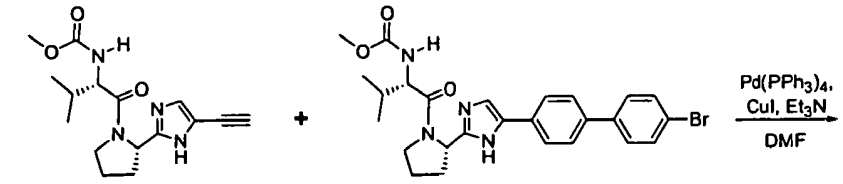


(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基乙炔基}-萘-1-基乙炔基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基乙炔基}-萘-1-基乙炔基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將{1-[2-(5-乙炔基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(98 mg，0.207 mmol)、三氟甲烷磺酸5-三氟甲烷磺醯氧基萘-1-基酯(29 mg，0.0683 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (12 mg，0.0104 mmol)、CuI (2 mg，0.0104 mmol)及三乙胺(0.144 mL，1.04 mmol)懸浮於DMF(2 mL)並且用氮，對該混合物進行脫氣10分鐘。於80℃下，將該

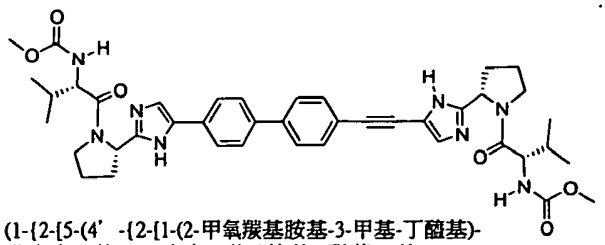
反應混合物攪拌90分鐘，然後，予以冷卻至室溫。添加甲酸(0.1 mL)及水(1 mL)，並且藉由逆相製備HPLC，將該混合物純化，得到(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基乙炔基}-萘-1-基乙炔基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(30 mg，58%)。^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) 8.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.33-1.98 (m, 10H), 0.97-0.87 (m, 12H)，MS (ESI) *m/z* 761 $[M+H]^+$。

實施例CV



{1-[2-(5-乙炔基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4'-溴基-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

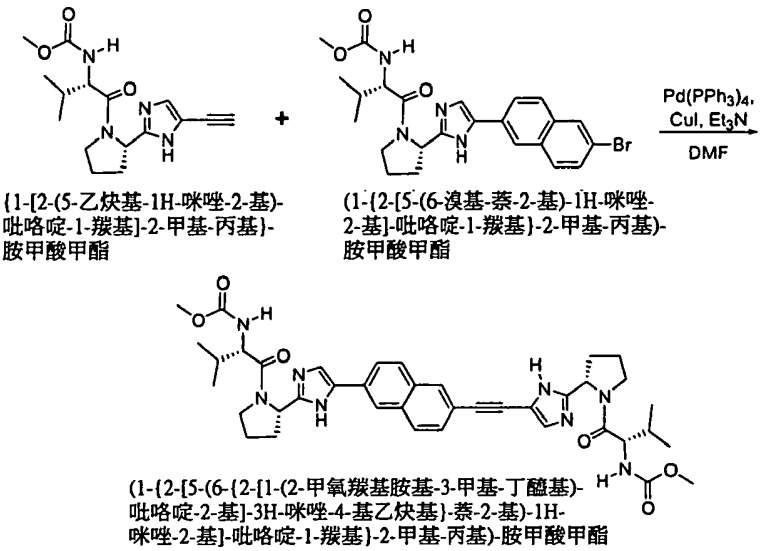


(1-{2-[5-(4' -{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基乙炔基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基乙炔基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將{1-

[2-(5-乙炔基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(44 mg，0.138 mmol)、(1-{2-[5-(4'-溴基-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(67 mg，0.128 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (15 mg，0.0128 mmol)、CuI (2 mg，0.0128 mmol)及三乙胺(0.180 mL，1.28 mmol)懸浮於DMF(2 mL)中，並且用氮，對該混合物進行脫氣10分鐘。於80℃下，將該反應混合物攪拌15小時，然後，予以冷卻至室溫。添加甲酸(0.1 mL)及水(1 mL)，並且藉由逆相製備HPLC，將該混合物純化，得到(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基乙炔基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(12 mg，12%)。^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66-7.64 (m, 4 H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 2H), 4.01-3.80 (m, 4H), 3.65 (s, 6H), 2.37-2.01 (m, 10H), 1.00-0.88 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 763 $[M+H]^+$。

實施例CW



{1-[2-(5-乙炔基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

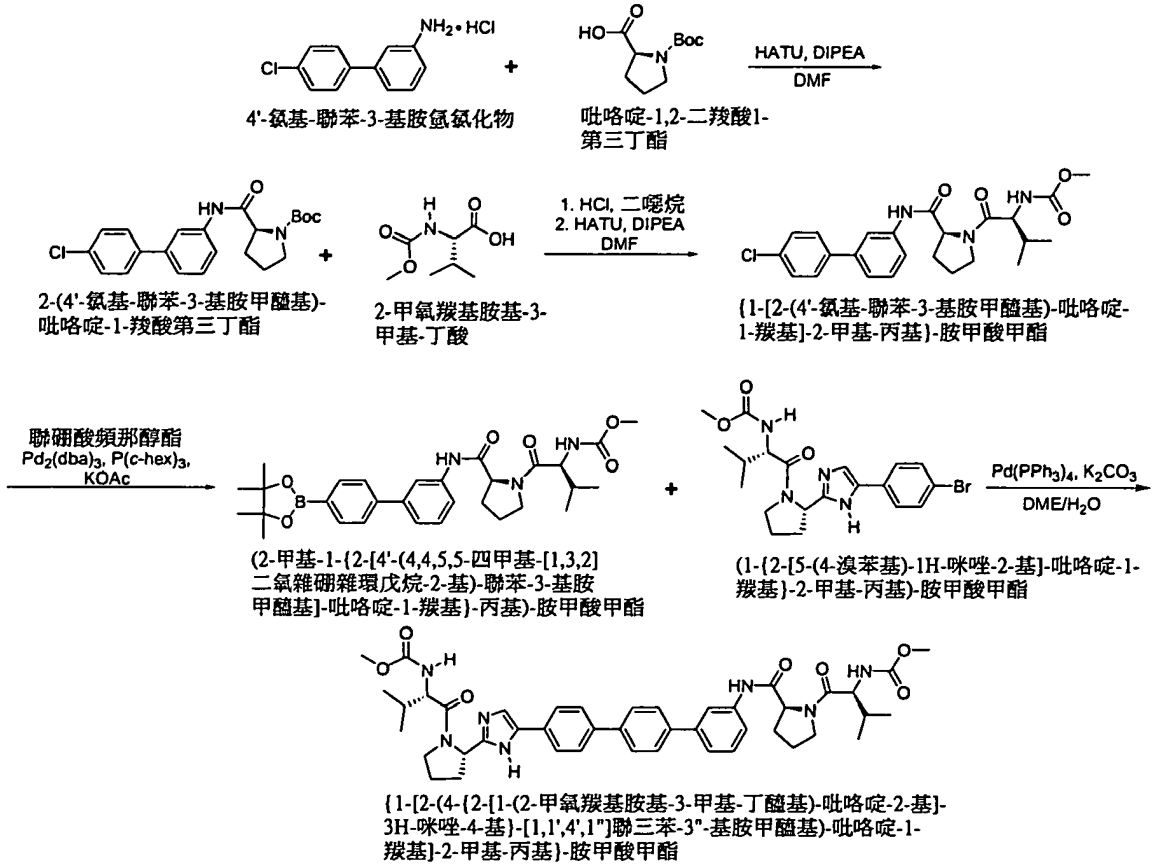
(1-{2-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基乙炔基}-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基乙炔基}-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將{1-[2-(5-乙炔基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(53 mg，0.166 mmol)、(1-{2-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(100 mg，0.200 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (19 mg，0.0166 mmol)、CuI (3 mg，0.0166 mmol)及三乙胺(0.230 mL, 1.66 mmol)懸浮於DMF(2 mL)，並且用氮，對該混合物進行脫氣10分鐘。於80℃下，將該反應混合物攪拌1小時，然後予以冷卻至室溫。添加甲酸(0.1 mL)及水(1 mL)，並且藉由逆相製備HPLC，將該混合物純化，得到(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基乙炔基}-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(24 mg，20%)。(DMSO-d6, 400 MHz) 12.00-11.85 (m, 2H), 7.99-7.83 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (m, 2H),

5.10 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.15-1.97 (m, 10H), 0.94-0.81 (m, 12H) ; MS (ESI) *m/z* 737 $[M+H]^+$。

實施例CX



2-(4'-氨基-聯苯-3-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將4'-氨基-聯苯-3-基胺氫氯化物(1 g，4.16 mmol)、吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(1.08 g，5.00 mmol)及HATU(2.06 g，5.41 mmol)懸浮於DMF(20 mL)中，並且添加DIPEA(2.20 mL，12.5 mmol)。將該混合物攪拌16小時，然後添加乙酸乙酯(250 mL)並且用水及鹽水予以清洗。令有機層經硫酸鎂乾燥，並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(25%至45%乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純

化，得到2-(4'-氯基-聯苯-3-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.66g，99%)。

{1-[2-(4'-氯基-聯苯-3-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將2-(4'-氯基-聯苯-3-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.66 g，4.14 mmol)溶於甲醇(20 mL)並且添加濃HCl(4 mL)。於50℃下，將該混合物攪拌80分鐘，然後予以冷卻及濃縮。用2-甲氧羰基-3-甲基-丁酸(870 mg，4.97 mmol)及HATU (2.05 g，5.38 mmol)處理產生的殘留物，並且納入DMF(20 mL)中。將該混合物冷卻至0℃並且添加DIPEA (3.60 mL，20.7 mmol)。100分鐘後，用乙酸乙酯(250 mL)稀釋該反應混合物並且用水及鹽水予以清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(50%至80%乙酸乙酯／己烷)，將產生的殘留物純化，得到{1-[2-(4'-氯基-聯苯-3-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(1.83 g，96%(歷經二個步驟))。

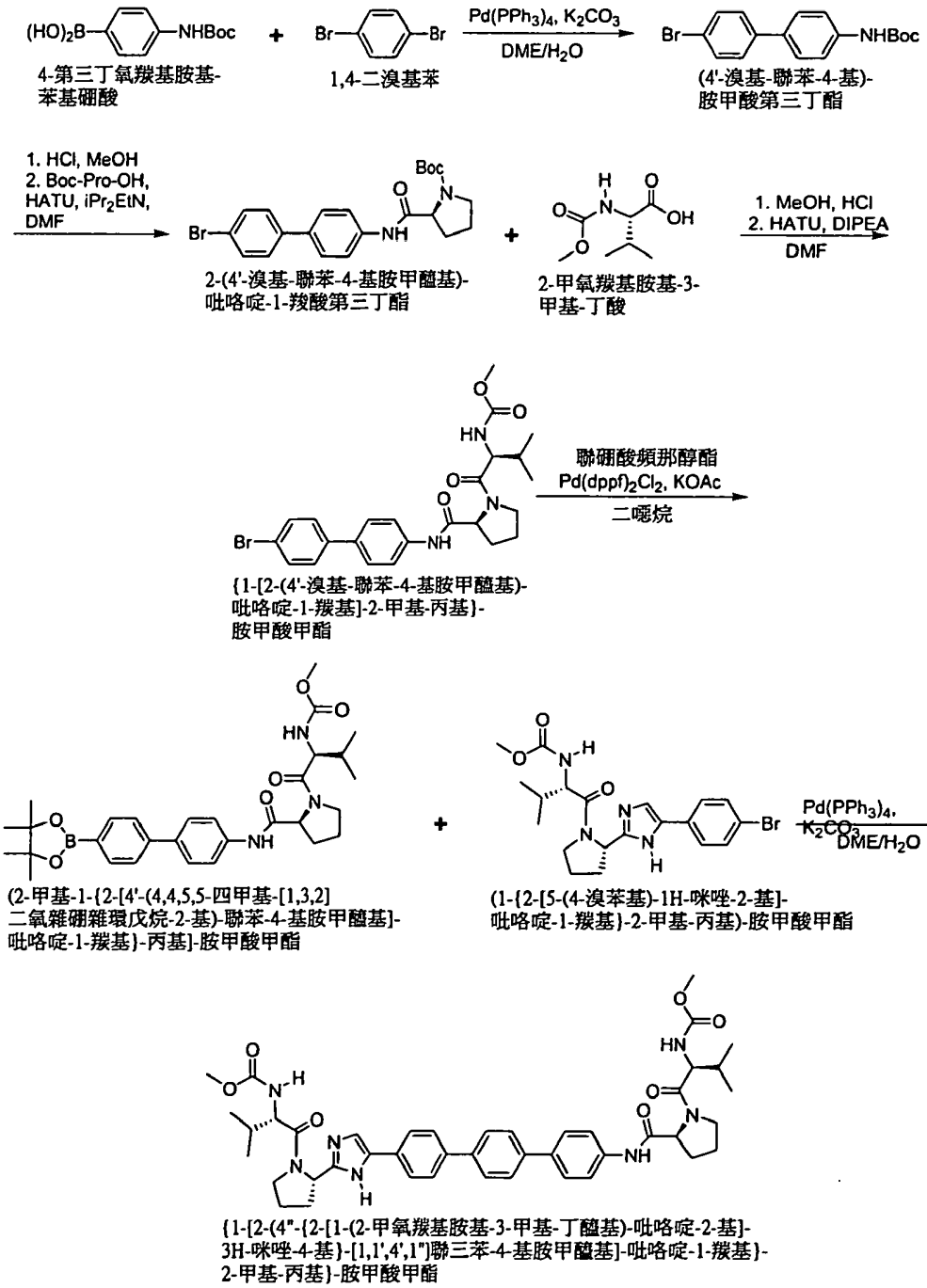
(2-甲基-1-{2-[4'-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-聯苯-3-基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯：將{1-[2-(4'-氯基-聯苯-3-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(409 mg，0.893 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(249 mg，0.982 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (20 mg，0.0223 mmol)、參(環己基)膦(30 mg，0.107 mmol)及乙酸鉀(131 mg，1.34 mmol)懸浮於二噁烷(5 mL)中，並且用氮，進行脫氣4分鐘。將該攪拌過的懸

浮液加熱至80℃，歷時14小時，然後，予以冷卻至室溫，用乙酸乙酯(250 mL)予以稀釋，並且用水及鹽水清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(55%至85%乙酸乙酯／己烷)，將產生的殘留物純化，得到(2-甲基-1-{2-[4'-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-聯苯-3-基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯(491 mg，100%)。

{1-[2-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-[1,1',4',1"]聯三苯-3"-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：令(2-甲基-1-{2-[4'-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-聯苯-3-基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯(135 mg，0.246 mmol)、(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(110 mg，0.246 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (14 mg，0.0123 mmol)及2M碳酸鉀水溶液(0.246 mL，0.492 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(2.5 mL)中進行脫氣13分鐘。將該攪拌過的懸浮液加熱至85℃，歷時3小時，然後予以濃縮，納入DMF／水中，並且藉由逆相製備HPLC，予以純化，得到{1-[2-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-[1,1',4',1"]聯三苯-3"-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(10 mg，5%)。(MeOH-d4, 400 MHz) 7.90 (s, 1H), 7.82-7.66 (m, 8H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.02-3.73 (m,

4H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.36-2.02 (m, 10H), 1.15-0.88 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 792 $[M+H]^+$。

實施例CY



(4'-溴基-聯苯-4-基)胺甲酸第三丁酯：令4-第三丁氧羰基胺基-苯基硼酸(500 mg，2.11 mmol)、1,4-二溴基苯(2.00 g，8.44 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (122 mg，0.106 mmol)及

2M碳酸鉀水溶液(4.2 mL，8.44 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(20 mL)中進行脫氣10分鐘。將該攪拌過的懸浮液加熱至80℃，歷時3小時，然後，用乙酸乙酯(60 mL)予以稀釋並且用水及鹽水清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(0%至20%乙酸乙酯／己烷)，將產生的殘留物純化，得到(4'-溴基-聯苯-4-基)胺甲酸第三丁酯(430 mg，59%)。

2-(4'-溴基-聯苯-4-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將(4'-溴基-聯苯-4-基)胺甲酸第三丁酯(407 mg，1.17 mmol)溶於甲醇(10 mL)並且添加濃HCl(2 mL)。於60℃下，將該溶液攪拌1小時，然後，予以濃縮。用Boc-Pro-OH(302 mg，1.40 mmol)及HATU (578 mg，1.52 mmol)處理產生的殘留物，並且將其懸浮於DMF(6 mL)中。添加DIPEA(1.02 mL，5.85 mmol)，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌4小時，然後，用乙酸乙酯(200 mL)予以稀釋，並且用水及鹽水清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(30%至55%乙酸乙酯／己烷)，將產生的殘留物純化，得到2-(4'-溴基-聯苯-4-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(496 mg，95%(歷經二個步驟))。

{1-[2-(4'-溴基-聯苯-4-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將2-(4'-溴基-聯苯-4-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(496 mg，1.11 mmol)溶於甲醇並且添加濃HCl(2 mL)。於60℃下，將該溶液攪拌30分鐘，然後，予以濃縮。用2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

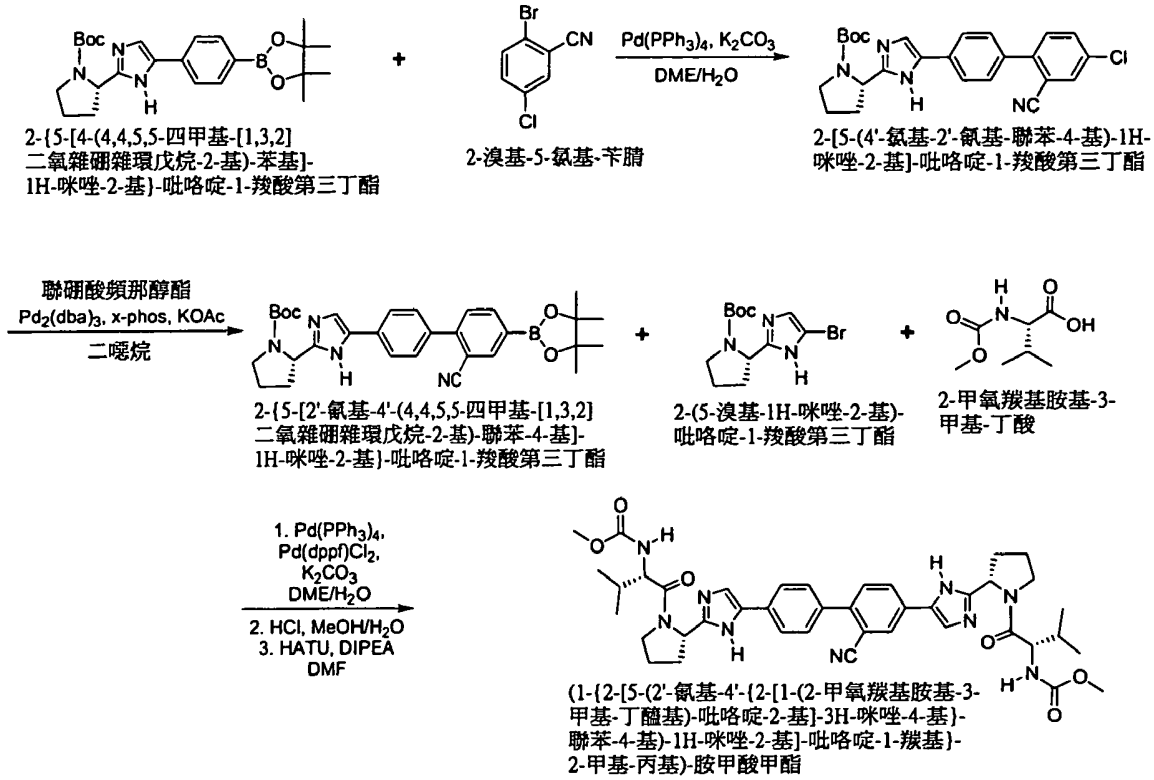
(233 mg，1.33 mmol)、HATU (549 mg，1.44 mmol)及DMF (10 mL)處理產生的殘留物。在該混合物冷卻至0℃後，添加DIPEA (0.970 mL，5.55 mmol)。將該反應混合物攪拌5小時，然後，用乙酸乙酯(150 mL)予以稀釋並且用水及鹽水清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(70%至90%乙酸乙酯／己烷)，將產生的殘留物純化，得到{1-[2-(4'-溴基-聯苯-4-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(520 mg，93%(歷經二個步驟))。

(2-甲基-1-{2-[4'-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-聯苯-4-基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基]-胺甲酸甲酯：將{1-[2-(4'-溴基-聯苯-4-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(154 mg，0.307 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(156 mg，0.613 mmol)、$Pd(dppf)_2Cl_2$ (11 mg，0.0154 mmol)及乙酸鉀(90 mg，1.21 mmol)懸浮於二噁烷並且予以脫氣15分鐘。將該攪拌過的反應混合物加熱至100℃，歷時2小時，然後，予以冷卻至室溫，用乙酸乙酯(100 mL)予以稀釋，並且用水及鹽水清洗。令有機相經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析(70%至90%乙酸乙酯／己烷)，將產生的殘留物純化，得到(2-甲基-1-{2-[4'-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-聯苯-4-基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基]-胺甲酸甲酯(127 mg，75%)。

{1-[2-(4"-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡

咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-[1,1',4',1"]聯三苯-4-基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：令(2-甲基-1-{2-[4'-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-聯苯-4-基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基]-胺甲酸甲酯(102 mg，0.227 mmol)、(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(125 mg，0.227 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (13 mg，0.0114 mmol)及2M碳酸鉀水溶液(0.227 mL，0.454 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(2 mL)中進行脫氣15分鐘。將該攪拌過的懸浮液加熱至85℃，歷時4小時，然後，予以濃縮、納入DMF／水中並且藉由逆相製備HPLC，予以純化，得到{1-[2-(4"-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-[1,1',4',1"]聯三苯-4-基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(49 mg, 27%)。(DMSO-d6, 400 MHz) 11.78 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.82-7.67 (m, 11H), 7.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.81 (m, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.17-1.88 (m, 10H), 0.97-0.85 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 792 $[M+H]^+$。

實施例CZ



2-[5-(4'-氯基-2'-氰基-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(2 g，4.55 mmol)、2-溴基-5-氯基-苄腈(985 mg，4.55 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (263 mg，0.228 mmol)及2 M碳酸鉀水溶液(4.6 mL，9.2 mmol)懸浮於1,2-二甲氧基乙烷(20 mL)並且進行脫氣10分鐘將該已攪拌過的反應混合物加熱至85℃，歷時21小時，然後，將其倒入飽和的碳酸氫鈉水溶液中(250 mL)。用乙酸乙酯萃取水相三次並且令合併的有機層經硫酸鎂乾燥，並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(65%至90%乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到2-[5-(4'-氯基-2'-氰基-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.65 g，81%)。

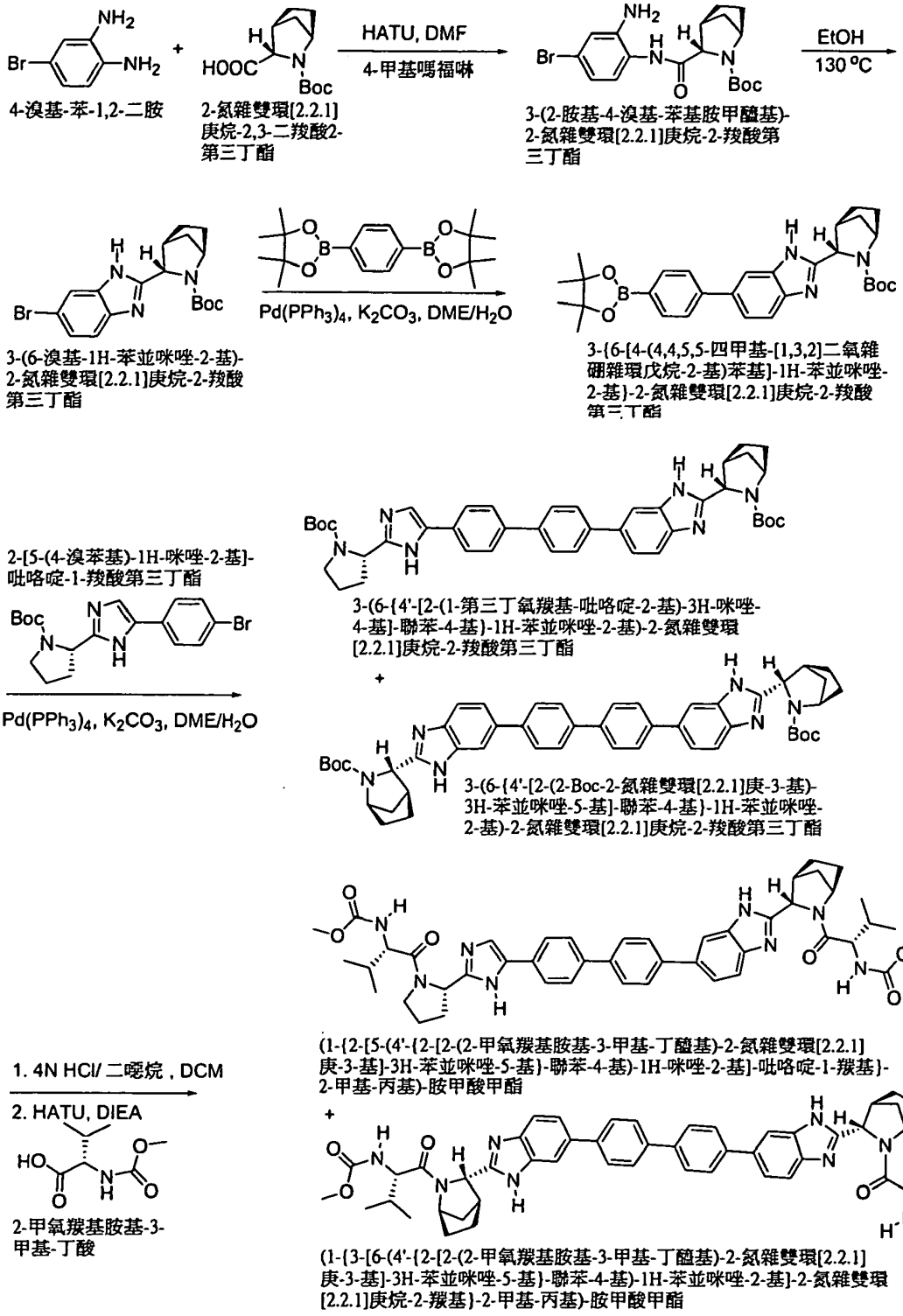
2-{5-[2'-氰基-4'-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜

環戊烷-2-基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-[5-(4'-氯基-2'-氰基-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.68 g，3.74 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(1.43 g，5.61 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (86 mg，0.0935 mmol)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(214 mg，0.449 mmol)及乙酸鉀(1.10 g，11.22 mmol)懸浮於二噁烷(20 mL)並且用氮，進行脫氣10分鐘。將該攪拌過的反應混合物加熱至90℃，歷時15小時，然後予以冷卻並且令其過濾通過二氧化矽床，用乙酸乙酯洗提，直到所有想要的產物皆移出爲止。將液體濃縮並且藉由二氧化矽管柱層析法(55%至80%乙酸乙酯／己烷)，將產生的殘留物純化，得到2-{5-[2'-氰基-4'-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.57 g，78%)。

(1-{2-[5-(2'-氰基-4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將2-{5-[2'-氰基-4'-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.60 g，2.96 mmol)、2-(5-溴基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(935 mg，2.96 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (171 mg，0.148 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (121 mg，0.148 mmol)以及2 M碳酸鉀水溶液(3 mL，6 mmol)懸浮於1,2-二甲氧基乙烷，並且進行脫氣11分鐘。將該已攪拌過的反應混合物加熱至

85℃，歷時100分鐘，然後，將其倒入飽和的碳酸氫鈉水溶液(200 mL)並且用乙酸乙酯萃取三次。令合併的有機層經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮。藉由二氧化矽管柱層析法(5%至10%甲醇／DCM)，將粗製的殘留物純化，得到鈴木偶合產物(438 mg，23%)。用4M HCl(4 mL，於二噁烷中)，處理該物質(174 mg，0.268 mmol)。因溶解度差，所以添加2 mL二氯甲烷以及4 mL DMF。攪拌40分鐘後，將該混合物濃縮。用2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(103 mg，0.590 mmol)、HATU (255 mg，0.670 mmol)及DMF (5 mL)處理該粗製的殘留物，並且予以冷卻至0℃。添加DIPEA (0.470 mL，2.68 mmol)，並且將該反應混合物攪拌4小時，然後，將其倒入飽和的碳酸氫鈉水溶液(200 mL)並且用乙酸乙酯萃取三次。令合併的有機層經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮。將該粗製殘留物納入DMF及水中，並且藉由逆相製備HPLC，予以純化，得到(1-{2-[5-(2'-氰基-4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(75 mg，37%)。(MeOH-d4, 400 MHz) 8.19-7.35 (m, 11H), 5.18 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.03-4.86 (m, 4H), 3.65 (s, 6H), 2.37-2.00 (m, 10H), 1.00-0.90 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 764 $[M+H]^+$。

實施例DA及DB



3-(2-胺基-4-溴基-苯基胺甲醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：將HATU (0.543g，1.05當量)添加至2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯(0.327 g，1.36 mmol，1當量)、4-溴基-苯-1,2-二胺(0.507 g，2.71 mmol，2當量)、及4-甲基嗎福啉(0.299 mL，2當量)於10

mL DMF所形成的溶液中。於室溫下，將該反應混合物攪拌1小時，然後，予以濃縮。用乙酸乙酯稀釋該反應混合物，並且用稀釋的碳酸氫鈉水溶液及鹽水予以清洗。將有機層濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20%至80%乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到位相異構物3-(2-胺基-4-溴基-苯基胺甲醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯的混合物。

3-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：將前述位相異構物3-(2-胺基-4-溴基-苯基胺甲醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯的混合物溶於乙醇，並且於密封試管內，將其加熱至130℃，歷時一整夜，並且於170℃下，持續加熱3天。LC-MS顯示所要的產物以及Boc裂解產物(約1：1比例)。將該混合物濃縮並且溶於DCM中。添加二碳酸二第三丁酯(0.6 當量)，並且於室溫下，將該反應液攪拌一整夜將該反應混合物濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至80%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到呈橘色泡沫狀物的3-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(0.383 g，72%)。

3-{6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：於氬氣氛下，將3-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(264 mg，0.673 mmol)、苯-1,4-二硼酸二頻那醇酯(5當量，3.36 g，

6.95 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(5%，39 mg)以及2M碳酸鉀水溶液(3當量，1.01 mL)於5 mL DME所形成的混合物加熱至90℃，歷時4小時。將該反應混合物冷卻並且令其稀釋於乙酸乙酯中，用飽和的碳酸氫鈉溶液清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至60%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到3-{6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(295 mg，產率85%)。LCMS-ESI$^-$：$C_{30}H_{38}BN_3O_4$，計算值：515.45；實測值：516.1 ($M+H^+$)。

3-(6-{4'-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯以及3-(6-{4'-[2-(2-Boc-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-聯苯-4-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：於氬氣氛中，將2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(295 mg，0.573 mmol，1當量)、3-{6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(269 mg，0.687 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(5%，33 mg)以及2M碳酸鉀水溶液(5當量，1.43 mL)於5 mL DME所形成之混合物加熱至90℃一整夜。將該反應混合物冷卻並且將其溶於乙酸乙酯，用飽和的碳酸氫鈉溶液清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，50至100%乙酸

乙酯／己烷)進行純化，得到3-(6-{4'-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(163 mg，產率40%)，以及少量的副產物3-(6-{4'-[2-(2-Boc-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-聯苯-4-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯。3-(6-{4'-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯的LCMS-ESI⁻：$C_{42}H_{48}N_6O_4$，計算值：700.87；實測值：701.1 ($M+H^+$)。

(1-{2-[5-(4'-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DA)以及(1-{3-[6-(4'-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-聯苯-4-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DB)：將4N HCl(於二噁烷中，3 mL)，添加至3-(6-{4'-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯以及3-(6-{4'-[2-(2-Boc-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-聯苯-4-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(163 mg，0.233 mmol，於3 mL DCM中)，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌2小時

。將該反應混合物濃縮並且於真空中，予以乾燥一整夜。將殘留物溶於DMF(3 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(2.1當量，85 mg)、4-甲基嗎福啉(6當量，0.15 mL)添加至該溶液中，接著添加HATU(2當量，181 mg)。於0℃下，將該反應混合物攪拌50分鐘。將該反應混合物溶於乙酸乙酯並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC(GEMINI，5至100% MeCN/H_2O+0.1% TFA)予以純化。將產物冷凍乾燥，得到(1-{2-[5-(4'-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DA) (102 mg)，以及副產物(1-{3-[6-(4'-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-聯苯-4-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DB) (10.6 mg)。

實施例DA：^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.13 (s, 1H), 7.95-7.80 (m, 12H), 7.40-7.20 (m, 2H), 5.18-5.10 (m, 1H), 4.76(m, 1H), 4.55(m,1H), 4.20-4.10 (m, 3H), 3.92-3.78 (m, 3H), 3.55(d, 6H), 2.76 (m, 1H), 2.40-1.55 (m, 10H), 0.95-0.78 (m, 12 H)。

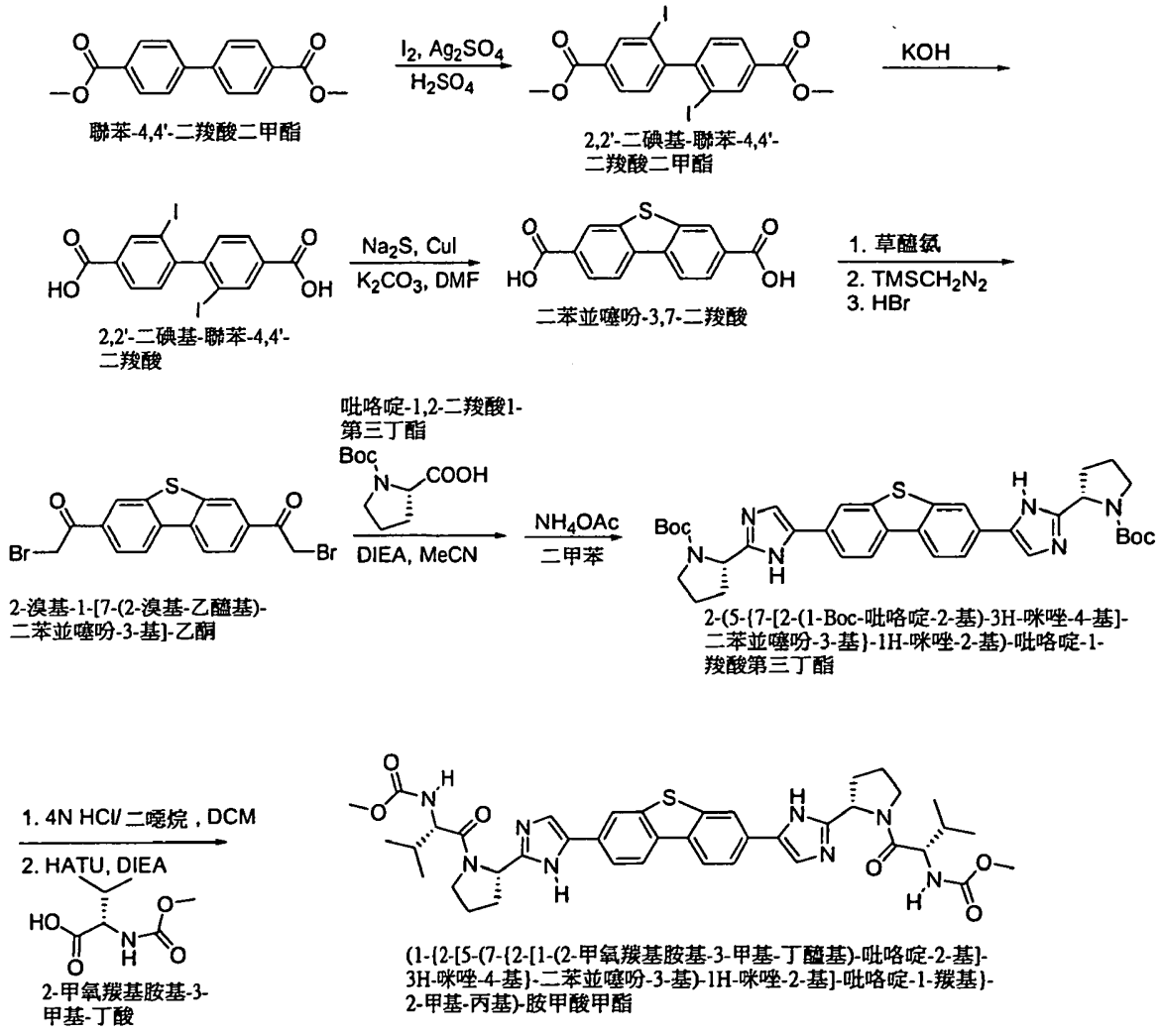
LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{54}N_8O_6$，計算值：814.97；實測值：815.4 ($M+H^+$)。

實施例DB (副產物)：^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6)

δ：7.95-7.72 (m, 14H), 7.38-7.24 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.55(m, 2H), 4.24-4.16 (m, 3H), 3.55(d, 6H), 2.76 (m, 2H), 2.40-1.55 (m, 9H), 0.95-0.78 (m, 12 H)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{52}H_{58}N_8O_6$，計算值：891.07；實測值：891.4 ($M+H^+$)。

實施例DC



2,2'-二碘基-聯苯-4,4'-二羧酸二甲酯：在激烈攪拌的同時，將聯苯-4,4'-二羧酸二甲酯(5 g，18.5 mmol)及硫酸銀(17 g，54.5 mmol)溶於60 mL濃硫酸中。逐份地添加碘(11 g，43.4 mmol)，產生一紫色溶液，於室溫下，將其攪

拌1小時。將該反應混合物加熱至80℃，歷時一整夜。將該反應混合物冷卻，將其倒入冰水及硫代硫酸鈉溶液中。有棕色固體形成，將其過濾並且令其於真空、80℃下乾燥。採用索氏萃取法(Soxhlet extraction)，用甲醇，以二批次萃取該棕色固體。收集得晶體並且予以乾燥，得到呈黃色固體的2,2'-二碘基-聯苯-4,4'-二羧酸二甲酯(5.7 g，59%)。

2,2'-二碘基-聯苯-4,4'-二羧酸：將2,2'-二碘基-聯苯-4,4'-二羧酸二甲酯(3.24 g，6.21 mmol)溶於20 mL THF中並且添加KOH (1.02g，2.5當量)，接著添加5 mL水。於室溫下，將該反應液攪拌一整夜。將該反應液加熱至50℃，歷時7小時。令該反應液冷卻至室溫。藉由旋轉蒸發器，將有機溶劑去除。用濃HCl，將水層酸化，產生一淡白色固體。過濾出該固體並且於真空中進行乾燥一整夜，得到產物2,2'-二碘基-聯苯-4,4'-二羧酸(2.74 g，產率89%)。

二苯並噻吩-3,7-二羧酸：將2,2'-二碘基-聯苯-4,4'-二羧酸(450 mg，0.912 mmol，1當量)及碳酸鉀(189 mg，1.5當量)於5 mL DMF所形成的混合物加熱至100℃，產生一紅棕色混合物。添加硫化鈉(36 mg，0.5當量)以及碘化銅(I)(17 mg，0.1當量)並且在緩慢的氬氣流下，將該反應混合物加熱至150℃。先後添加CuI(100 mg)及硫化鈉(100 mg)。將該反應液維持在150℃下一整夜。用25 mL水稀釋該反應混合物並且添加活性碳(10 g)。將該混合物回流10分鐘，然後，令其過濾通過矽藻土充填物，進入6N

HCl(50 mL)中，並且用水予以清洗。有固體形成，將其冷卻至室溫並且予以過濾、清洗及乾燥，得到二苯並噻吩-3,7-二羧酸(179 mg，72%)。

2-溴基-1-[7-(2-溴基-乙醯基)-二苯並噻吩-3-基]-乙酮：於室溫下，將二苯並噻吩-3,7-二羧酸(179 mg，0.644 mmol)、草醯氯(0.56 mL，6.44 mmol)以及一滴DMF於6 mL DCM所形成的混合物攪拌一整夜。將產生的渾濁黃色溶液濃縮並且令其與甲苯共蒸發。將產生的殘留物懸浮於6 mL DCM並且予以冷卻至0℃。將TMS重氮甲烷(1 ml，3當量)逐滴地添加至該反應混合物中。於0℃下，將該反應液攪拌1小時，然後，將其溫熱至室溫一整夜。將該混合物濃縮，得到一棕色固體。將該固體懸浮於5 mL 乙酸乙酯中並且在0℃下用5.7 M HBr(於乙酸中，0.28 mL，2.5當量)予以處理。於2小時期間，令該混合物溫熱至室溫。然後，於室溫下攪拌1小時。添加固體碳酸氫鈉並且予以攪拌30分鐘。用碳酸氫鈉溶液稀釋該混合物，並且用乙酸乙酯萃取三次。將有機層濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至80%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到不純產物2-溴基-1-[7-(2-溴基-乙醯基)-二苯並噻吩-3-基]-乙酮。

2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並噻吩-3-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：

於室溫下，將前述不純2-溴基-1-[7-(2-溴基-乙醯基)-二苯並噻吩-3-基]-乙酮、吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(2.1當量)及DIEA (2.07 當量)於5 mL乙腈所形成的混合物

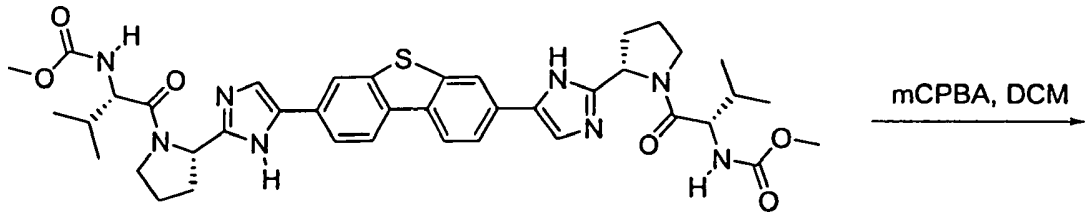
攪拌一整夜。將該反應混合物濃縮並且用乙酸乙酯予以稀釋，用鹽水予以清洗，令其經硫酸鎂乾燥，並且予以濃縮。將產生的殘留物溶於1.5 mL二甲苯並且添加乙酸銨(65 mg，15當量)。將該反應液加熱至110℃，歷時2天。用乙酸乙酯稀釋該混合物，並且用飽和的碳酸氫鈉水溶液予以清洗。有機層濃縮並且藉由製備逆相HPLC(GEMINI，5至100% MeCN/H_2O+0.1% TFA)，予以純化。將產物冷凍乾燥，得到2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並噻吩-3-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(12.4 mg)。LCMS-ESI$^-$：$C_{36}H_{42}N_6O_4S$，計算值：654.82；實測值：655.0 ($M+H^+$)。

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-二苯並噻吩-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DC)：將4N HCl(於二噁烷中，1 mL)添加至2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並噻吩-3-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(12.4 mg，0.014 mmol)，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌1小時。將該反應混合物濃縮並且於真空中進行乾燥一整夜。將產生的殘留物溶於DMF(1 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(2.08當量，5.1 mg)、4-甲基嗎福啉(6當量，9.2 μL)添加至該溶液中，接著添加HATU (2.04當量，10.9 mg)。於0℃下，將反應混合物攪拌90分鐘。用乙酸乙酯稀釋該反應混合物，並且用飽和的碳酸氫鈉水溶液予以清洗。將有機

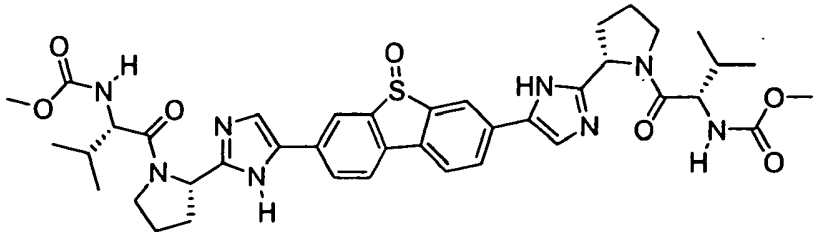
層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC(GEMINI，5至100% MeCN/H_2O+0.1% TFA)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-二苯並噻吩-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DC) (8.1 mg，58%)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ：8.41-8.25 (m, 4H), 7.92-7.78 (m, 4H), 5.22(m, 2H), 4.22(m, 2H), 4.08(m,2H), 3.86 (m, 2H), 3.62 (d, 6H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.30-1.92 (m, 8H), 0.97-0.82 (m, 12 H)。LCMS-ESI$^+$：$C_{40}H_{48}N_8O_6S$，計算值：768.92；實測值：769.3 ($M+H^+$)。

實施例DD



(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-二苯並噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



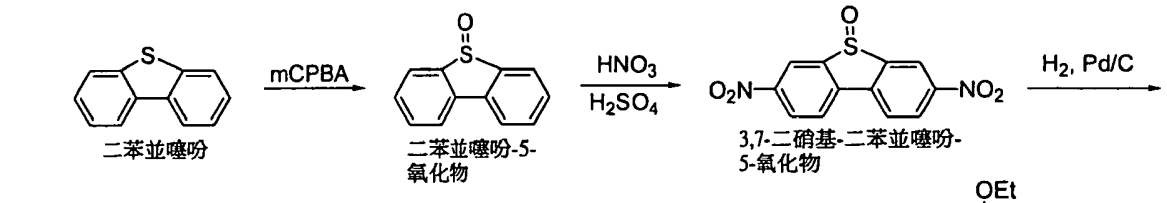
(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-5-酮基-5H-5λ^4-二苯並噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-

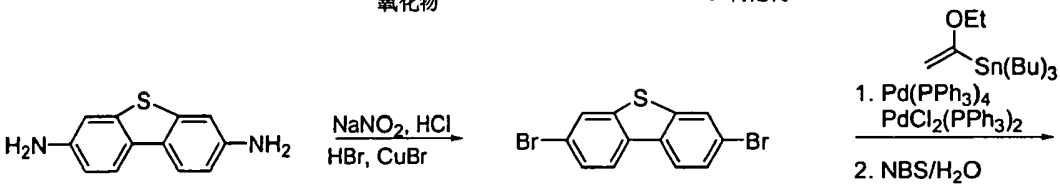
吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-5-酮基-5*H*-5λ⁴-二苯並噻吩-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DD)：將(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-二苯並噻吩-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.0041 mmol，4 mg)溶於1 mL DCM，並且予以冷卻至-40℃。添加mCPBA(0.4 mg，0.9當量)。於-40℃下，將該反應混合物攪拌2小時，並且於2小時期間，予以溫熱至0℃，然後，予以溫熱至室溫一整夜。用乙酸乙酯稀釋該反應混合物，並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮，並且藉由製備逆相HPLC(GEMINI，5至100% ACN/H_2O+0.1% TFA)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到呈黃色粉末的(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-5-酮基-5*H*-5λ⁴-二苯並噻吩-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DD) (0.6 mg)。

^{1}H-NMR：300 MHz，(CD_3OD-d_4) δ：8.36 (m, 2H), 8.18-7.90 (m, 6H), 5.22(m, 2H), 4.19(m, 2H), 4.05(m,2H), 3.84(m, 2H), 3.61 (d, 6H), 2.56-1.96 (m, 10H), 0.97-0.84 (m, 12 H)。LCMS-ESI⁺：$C_{40}H_{48}N_8O_6S$，計算值：768.92；實測值：769.3 ($M+H^+$)。

實施例DE

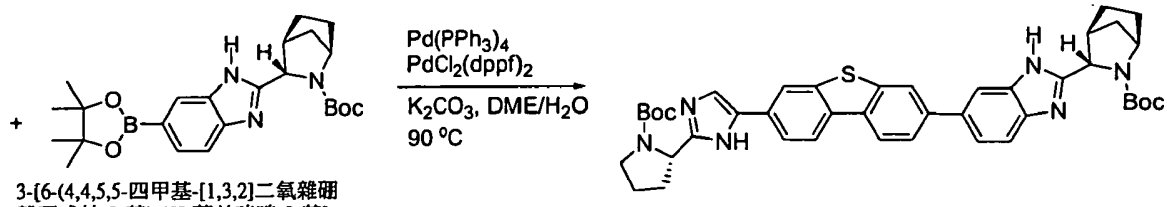


二苯並噻吩　二苯並噻吩-5-氧化物　3,7-二硝基-二苯並噻吩-5-氧化物

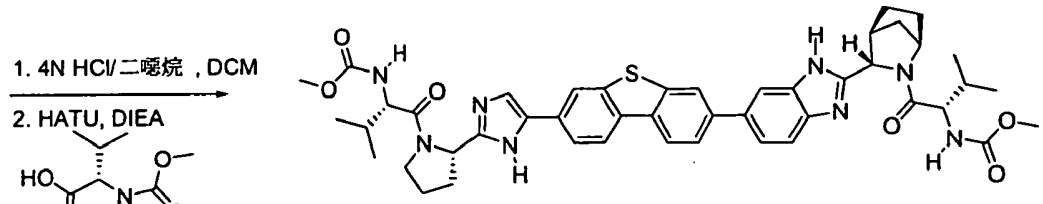


二苯並噻吩-3,7-二胺　3,7-二溴基-二苯並噻吩

吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-二苯並噻吩-3-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯　2-[5-(7-溴基-二苯並噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



3-{6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯　3-(6-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-二苯並噻吩-3-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯



2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸　(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-二苯並噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

二苯並噻吩-5-氧化物：於30分鐘期間，將mCPBA (8.27 g，36.9 mmol)於71 mL氯仿所形成的溶液，逐滴添加至二苯並噻吩於89 mL氯仿所形成之在-35℃下的溶液中。於-35℃下，將該反應混合物攪拌1小時，然後，將其溫熱至室溫。用飽和的碳酸氫鈉水溶液淬熄該反應液。用飽

和的碳酸氫鈉水溶液清洗有機層二次並且令其經硫酸鎂乾燥，予以濃縮，產生一灰白色的固體。將該固體溶於回流中的乙醇，並且予以緩慢地冷卻至室溫，產生呈白色晶狀固體的二苯並噻吩-5-氧化物(5.65g，76%)。LCMS-ESI⁻：$C_{12}H_8OS$，計算值：200.26；實測值：200.9 ($M+H^+$)。

3,7-二硝基-二苯並噻吩-5-氧化物：將二苯並噻吩-5-氧化物(5.34 g，26.7 mmol)於濃硫酸(120 mL)所形成的溶液冷卻至6℃。緩慢地添加硝酸(108 mL)，使得內部溫度停留在10℃。於10℃下，將該反應液攪拌30分鐘，然後，於30分鐘期間，將其溫熱至室溫。將該反應混合物倒入冰中，有沉澱物形成。用水清洗該沉澱物並且予以乾燥，得到呈黃色固體的3,7-二硝基-二苯並噻吩-5-氧化物(7.8 g，仍含有某些水及無機物)。

二苯並噻吩-3,7-二胺：於45 psi下，在乙醇中(每一批次250 mL)，用載於碳上的10%Pd(各批次0.46 g)，將二批次的前述固體3,7-二硝基-二苯並噻吩-5-氧化物氫化2小時。將該二批料合併並且過濾通過矽藻土，得到一橘色溶液。將氯化氫通入該溶液，有沉澱物形成(在pH 1時)。過濾出該沉澱物並且用少量乙醇予以清洗，並且於真空中進行乾燥，得到呈橘色固體的二苯並噻吩-3,7-二胺(2.46 g)。LCMS-ESI⁻：$C_{12}H_{10}N_2S$，計算值：214.29；實測值：215.0 ($M+H^+$)。

3,7-二溴基-二苯並噻吩：將二苯並噻吩-3,7-二胺(2.46 g，8.57 mmol)於水(16 mL)及濃HCl(4.3 mL)所形成

的懸浮液冷卻至5℃(內部溫度)。逐滴添加亞硝酸鈉(1.54 g，25.67 mmol)於水(5 mL)所形成的溶液，讓內部溫度不超過10℃。1小時後，將該反應混合物倒入CuBr (1.8 g，12.55 mmol)於48% HBr (18 mL)所形成的溶液中。用水(100 mL)將該混合物轉移至1L三頸燒瓶，並且予以回流2小時。將該反應混合物冷卻並且將其倒入冰水混合物中。有沉澱物形成，藉由過濾法收集，予以乾燥並且藉由快速管柱層析法(矽膠，0至10%甲醇／乙酸乙酯)進行純化，得到呈白色固體的3,7-二溴基-二苯並噻吩(1.6 g，55%)。

吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-二苯並噻吩-3-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯：將[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵茂]二氯鈀(II) (3%，69 mg，0.098 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(3%，113 mg，0.098 mmol)，添加至3,7-二溴基-二苯並噻吩(1.12 g，3.27 mmol)與三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(1.2當量，1.33 mL)於25 mL二噁烷所形成的混合物中。於氬氣氛下，將該反應液加熱至80℃一整夜。將該反應液冷卻至室溫。先後添加8 mL水以及NBS(1當量，699 mg)。於室溫下，將該反應液攪拌1小時。用乙酸乙酯稀釋該反應混合物並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且於真空中予以乾燥，得到一殘留物，將其用於下一個步驟。

將該殘留物溶於20 mL無水DMF。添加Boc-L-Pro-OH (4當量，2.815 g)，接著添加DIEA (3.5當量，1.60 mL，於20 mL MeCN中)，並且逐滴添加15 mL DMF。於室溫下

，將該反應液攪拌一整夜。用乙酸乙酯稀釋該反應粗製物並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，0至5%乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-二苯並噻吩-3-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(593 mg，產率33%)及雙產物。LCMS-ESI⁻：$C_{24}H_{24}BrNO_5S$，計算值：518.42，實測值：541.9($M+Na^+$)。

2-[5-(7-溴基-二苯並噻吩-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將10 mL二甲苯添加至吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-二苯並噻吩-3-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(514 mg，0.99 mmol)與乙酸銨(20當量，1.53 g)的混合物中。於微波中、140℃下，將該混合物加熱60分鐘。用乙酸乙酯稀釋該混合物並且用飽和的碳酸氫鈉水溶液予以清洗。將有機層濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至80%乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到2-[5-(7-溴基-二苯並噻吩-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(391 mg，產率79%)。LCMS-ESI⁻：$C_{24}H_{24}BrN_3O_2S$，計算值：498.44；實測值：499.9($M+Na^+$)。

3-(6-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並噻吩-3-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：於氬氣氛下，將2-[5-(7-溴基-二苯並噻吩-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(300 mg，0.48 mmol，1當量)、3-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮

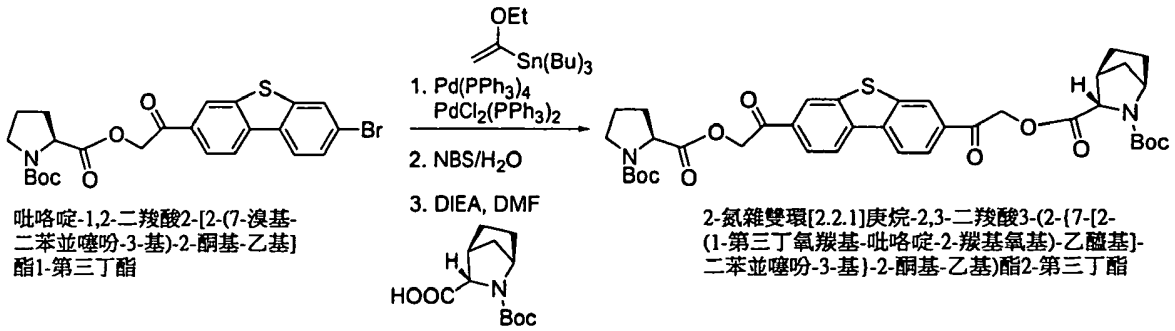
雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(1.1當量，530 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵茂]二氯鈀(II)(3%，12 mg)、肆(三苯基膦)鈀(3%，17 mg)及2N碳酸鉀水溶液(3.3當量，0.8 mL)於2 mL DME所形成的混合物加熱至80℃，歷時5小時。將該反應混合物冷卻，用乙酸乙酯予以稀釋並且用飽和的碳酸氫鈉溶液清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到呈黃色泡沫狀物的3-(6-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並噻吩-3-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(245 mg，產率70%)。LCMS-ESI⁻：$C_{42}H_{46}N_6O_4S$，計算值：730.92；實測值：731.2($M+H^+$)。

(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-二苯並噻吩-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DE)：將4N HCl(於二噁烷中，3 mL)添加至3-(6-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並噻吩-3-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(141 mg，0.194 mmol，於3 mL DCM中)。於室溫下，將該反應混合物攪拌1小時。將該反應混合物濃縮並且於真空中，予以乾燥一整夜。將產生的殘留物溶於DMF(4 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(2.08當量，71 mg)、4-甲基嗎福啉(6當量，0.12 mL)添加至該溶液，接著添加HATU (2.04當量，150 mg)。

於0℃下，將該反應混合物攪拌30分鐘。將該反應混合物稀釋於乙酸乙酯中，並且用飽和的碳酸氫鈉溶液清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且先後藉由快速管柱層析法(矽膠，0至20%甲醇／乙酸乙酯)以及製備逆相HPLC(GEMINI，5至100% ACN/H_2O+0.1% TFA)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-二苯並噻吩-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DE) (121 mg，59%)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：8.60-8.40 (m, 4H), 8.16(m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.90(m, 2H), 7.76(m, 1H), 7.33 (m, 2H), 5.15(m, 1H), 4.76(m,1H), 4.56(d, 1H), 4.22-4.08(m, 3H), 3.85(m, 2H), 3.55 (d, 6H), 2.76(m,1H), 2.30-1.50 (m, 9H), 0.96-0.75 (m, 12 H)。^{19}F-NMR：300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ：-112.88。LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{52}N_8O_6S$，計算值：845.02；實測值：845.4 ($M+H^+$)。

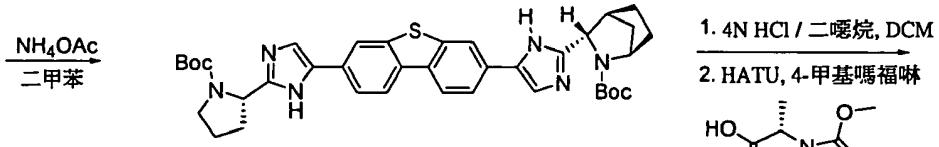
實施例DF



吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-二苯並噻吩-3-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯

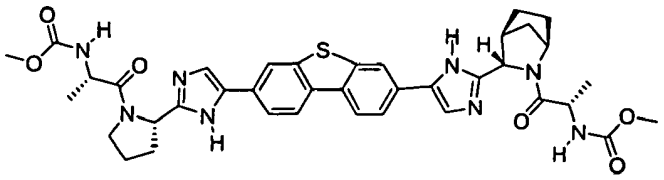
2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰基氧基)-乙醯基]-二苯並噻吩-3-基}-2-酮基-乙基)酯2-第三丁酯

2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯



3-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-二苯並噻吩-3-基}-1H-咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-丙酸



(2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-二苯並噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-基}-1-甲基-2-酮基-乙基)-胺甲酸甲酯

2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰基氧基)-乙醯基]-二苯並噻吩-3-基}-2-酮基-乙基)酯2-第三丁酯：

將[1,1'-雙(三苯基膦基)鐵茂]二氯鈀(II)(3%，14 mg，0.02 mmol)以及肆(三苯基膦)鈀(3%，23 mg，0.02 mmol)，添加至吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-二苯並噻吩-3-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(345 mg，0.665 mmol)與三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(1.2當量，0.269 mL)於5 mL二噁烷所形成的混合物中。於氬氣氛中，將該反應液加熱至80℃，歷時4小時。將該反應液冷卻至室溫。先後添加1.5 mL水以及NBS(1當量，142 mg)。於室溫下，將該反應

液攪拌1小時。用乙酸乙酯稀釋該反應混合物，並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且於真空中乾燥，得到一殘留物，將其用於下一個步驟。

將該殘留物溶於4 mL無水DMF中。添加2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯(2當量，321 mg，1.33 mmol)，接著添加TEA(2.2當量，204 mg，於4 mL乙腈中)，且逐滴添加3 mL DMF。於室溫下，將該反應液攪拌一整夜。用乙酸乙酯稀釋該反應粗製物，並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，0至50%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到呈黃色殘留物之2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰基氧基)-乙醯基]-二苯並噻吩-3-基}-2-酮基-乙基)酯2-第三丁酯(92.5 mg，產率19%)。LCMS-ESI$^-$：$C_{38}H_{44}N_2O_{10}S$，計算值：720.83；實測值：743.2 ($M+Na^+$)。

3-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並噻吩-3-基}-1*H*-咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：將3 mL二甲苯添加至2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰基氧基)-乙醯基]-二苯並噻吩-3-基}-2-酮基-乙基)酯2-第三丁酯(92.5 mg，0.128 mmol)及乙酸銨(20當量，198 mg)中。於微波、140℃下，將該混合物加熱60分鐘。用乙酸乙酯稀釋該混合物並且用飽和的碳酸氫鈉水溶液予

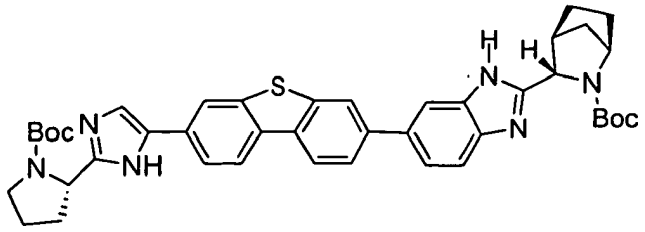
以清洗。將有機層濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至80%乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到3-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並噻吩-3-基}-1*H*-咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(62 mg，產率71%)。LCMS-ESI⁻：$C_{38}H_{44}N_6O_4S$，計算值：680.86；實測值：681.2 ($M+H^+$)。

(2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-二苯並噻吩-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-基}-1-甲基-2-酮基-乙基)-胺甲酸甲酯(實施例DF)：將4N HCl(於二噁烷中，1 mL)添加至3-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並噻吩-3-基}-1*H*-咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(62 mg，0.091 mmol，於2 mL DCM中)。於室溫下，將該反應混合物攪拌1小時。將該反應混合物濃縮並且於真空中，予以乾燥一整夜。將產生的殘留物溶於DMF(2 mL)並且將2-甲氧羰基氧基-丙酸(2.08當量，28 mg)、4-甲基嗎福啉(6當量，0.06 mL)添加至該溶液中，接著添加HATU (2.04當量，71 mg)。於0℃下，將反應混合物攪拌30分鐘。用乙酸乙酯稀釋該反應混合物並且用飽和的碳酸氫鈉水溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且先後藉由快速層析法(矽膠，0至20%甲醇／乙酸乙酯)以及製備逆相HPLC (GEMINI，5至100% ACN/H_2O+0.1% TFA)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到(2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-

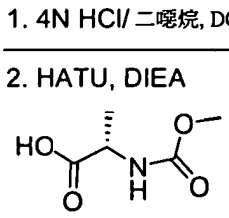
4-基}-二苯並噻吩-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-基}-1-甲基-2-酮基-乙基)-胺甲酸甲酯(實施例DF) (52.7 mg，60%)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：8.60-8.40 (m, 4H), 8.12(m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.92(m, 2H), 7.57-7.40 (m, 2H), 5.15(m, 1H), 4.70 (m,1H), 4.50-4.30(m, 3H), 3.54 (d, 6H), 2.76(m,1H), 2.42-1.50 (m, 6H), 1.30 -1.10 (m, 12 H)。LCMS-ESI$^+$：$C_{42}H_{44}N_8O_6S$，計算值：738.86；實測值：739.3 ($M+H^+$)。

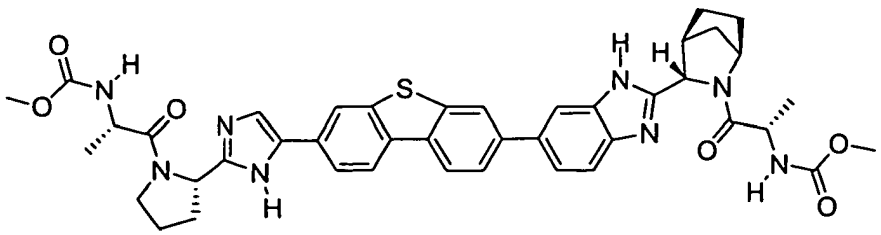
實施例DG



3-(6-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-二苯並噻吩-3-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯



2-甲氧羰基胺基-丙酸



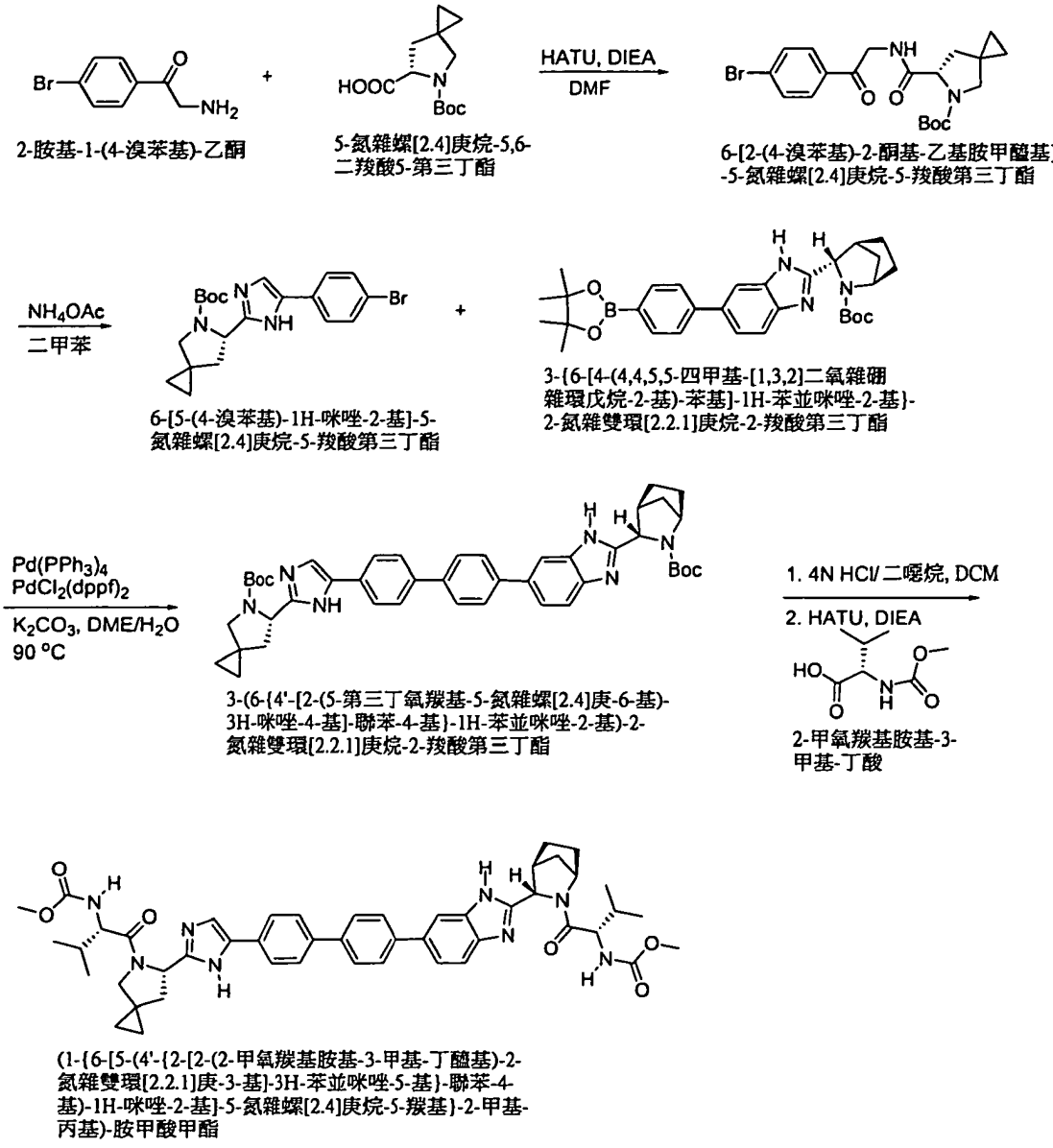
(2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-二苯並噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-基}-1-甲基-2-酮基-乙基)-胺甲酸甲酯

(2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-二苯並噻吩-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-基}-1-甲基-2-酮基-乙基)-胺甲酸

甲酯(實施例DG)：將4N HCl(於二噁烷中，2 mL)添加至3-(6-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並噻吩-3-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(103 mg，0.141 mmol，於3 mL DCM中)。於室溫下，將該反應混合物攪拌1小時。將該反應混合物濃縮並且於真空中，予以乾燥一整夜。將產生的殘留物溶於DMF(2 mL)，並且將2-甲氧羰基胺基-丙酸(2.08當量，43 mg)、4-甲基嗎福啉(6當量，0.093 mL)添加至該溶液中，接著添加HATU (2.04當量，109 mg)。在0℃下，將該反應混合物攪拌30分鐘。用乙酸乙酯稀釋該反應混合物並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且先後藉由快速層析法(矽膠，0至20%甲醇／乙酸乙酯)以及製備逆相HPLC (GEMINI，5至100% ACN/H_2O+0.1% TFA)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到(2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-二苯並噻吩-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-基}-1-甲基-2-酮基-乙基)-胺甲酸甲酯(實施例DG) (91.3 mg，80%)。

^{1}H-NMR：300 MHz，(DMSO-d_6) δ：8.60-8.52 (m, 2H), 8.44(m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.05(m, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.56-7.42(m, 2H), 5.15(m, 1H), 4.70 (m,1H), 4.50-4.30(m, 3H), 3.54 (d, 6H), 2.76(m,1H), 2.42-1.50 (m, 12H), 1.30 -1.10 (m, 6 H)。LCMS-ESI$^+$：$C_{42}H_{44}N_8O_6S$，計算值：788.91；實測值：789.4 ($M+H^+$)。

實施例DH



2-胺基-1-(4-溴苯基)-乙酮

5-氮雜螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-第三丁酯

6-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯

6-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯

3-{6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1H-苯並咪唑-2-基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

3-(6-{4'-[2-(5-第三丁氧羰基-5-氮雜螺[2.4]庚-6-基)-3H-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

(1-{6-[5-(4'-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

6-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯：令5-氮雜螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-第三丁酯(350 mg，1.45 mmol)與HATU (551 mg，1.45 mmol)混合於DMF (5 mL)中，並且於室溫下，將該混合物攪拌30分鐘。添加2-胺基-1-(4-溴苯基)-乙酮雙HCl鹽(416 mg，1.45 mmol，於2 mL DMF中)，接著於0℃下，逐滴添加DIEA (3.5當量，0.88 mL)。於0℃下，將該反應液攪拌

40分鐘。將該反應混合物稀釋於乙酸乙酯中，並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到6-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯(424 mg，67%)。LCMS-ESI⁻：$C_{20}H_{25}BrN_2O_4$，計算值：437.33；實測值：460.1 ($M+Na^+$)。

6-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯：將15 mL二甲苯添加至6-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯(424 mg，0.97 mmol)及乙酸銨(20當量，1.5 g)。於微波、140℃下，將該混合物加熱60分鐘。用乙酸乙酯稀釋該混合物並且用飽和的碳酸氫鈉水溶液予以清洗。將有機層濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至80%乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到6-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯(249 mg，產率61%)。LCMS-ESI⁻：$C_{20}H_{24}BrN_3O_2$，計算值：418.33；實測值：418 ($M+H^+$)。

3-(6-{4'-[2-(5-第三丁氧羰基-5-氮雜螺[2.4]庚-6-基)-3*H*-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：於氬氣氛中，將6-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羧酸第三丁酯(101 mg，0.243 mmol，1當量)、3-{6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-苯並咪唑-2-基

}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(150 mg，0.291 mmol，1.2當量)、肆(三苯基膦)鈀(5%，17 mg)及2M碳酸鉀溶液(5當量，0.73 mL)於1.5 mL DME所形成的混合物加熱至90℃一整夜。將該反應混合物冷卻並且將其溶於乙酸乙酯，用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，50至100%乙酸乙酯／己烷)純化，得到3-(6-{4'-[2-(5-第三丁氧羰基-5-氮雜螺[2.4]庚-6-基)-3*H*-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(53 mg，產率26%)。LCMS-ESI$^-$：$C_{44}H_{50}N_6O_4$，計算值：726.91；實測值：727.2 ($M+H^+$)。

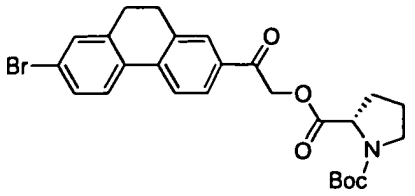
(1-{6-[5-(4'-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DH)：將4N HCl (於二噁烷中，2 mL)添加至3-(6-{4'-[2-(5-第三丁氧羰基-5-氮雜螺[2.4]庚-6-基)-3*H*-咪唑-4-基]-聯苯-4-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(53 mg，0.073 mmol，於2 mL DCM中)，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌2小時。將該反應混合物濃縮並且於真空中予以乾燥一整夜。將產生的殘留物溶於DMF(1 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(2.1當量，26.6 mg)、4-甲基嗎福啉(6當量，0.048 mL)添加至該溶液中，接著添加HATU (2當量，56 mg)。於0℃下，將該反應混合物攪拌50分鐘。將該反應混合物

溶於乙酸乙酯，並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)，進行濃縮並且藉由製備逆相HPLC(GEMINI，5至100% ACN/H_2O+0.1% TFA)純化。將產物冷凍乾燥，得到(1-{6-[5-(4'-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DH) (41.6 mg，53%)。

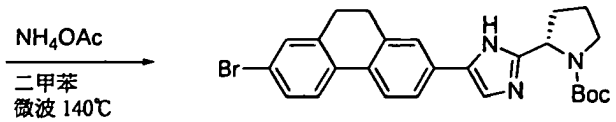
^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：8.13 (s, 1H), 7.95-7.80 (m, 9H), 7.69 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.76(m, 1H), 4.55(m,1H), 4.20-3.80 (m, 3H), 3.55(d, 6H), 2.74 (m, 2H), 2.40-1.55 (m, 10H), 0.95-0.65 (m, 12 H)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{54}N_8O_6$，計算值：841.01；實測值：841.5 ($M+H^+$)。

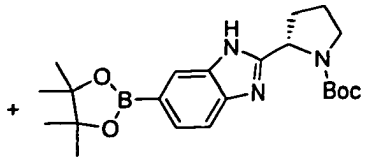
實施例DI



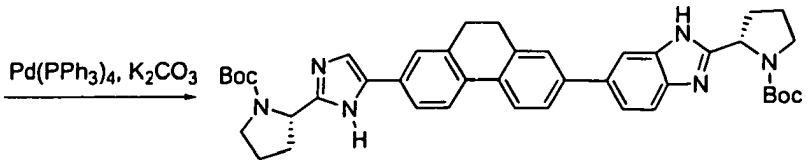
吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-9,10-二氫菲-2-基)-2-酮基-乙基]酯-1-第三丁酯



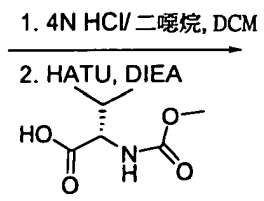
2-[5-(7-溴基-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



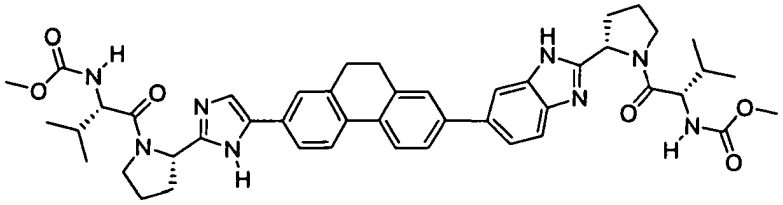
2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-[5-(7-溴基-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將10 mL二甲苯及10 mL DME添加至吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-9,10二氫菲-2-基)-2-酮基-乙基]酯-1-第三丁酯(480 mg，0.935 mmol)及乙酸銨(20當量，1.44 g)的混合物中。於微波、140℃下，將該混合物加熱90分鐘。用乙酸乙酯稀釋該混合物並且用飽和的碳酸氫鈉水溶液予以清洗。將有機層濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至80%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到2-[5-(7-溴基-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(246 mg，產率53%)。LCMS-ESI⁻：$C_{26}H_{28}BrN_3O_2$，計算值：494.42；實測值：495.5 ($M+H^+$)。

2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-[5-(7-溴基-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(246 mg，0.497 mmol)、2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1當量，206 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵茂]二氯鈀(II)(5%，20 mg)、肆(三苯基膦)鈀(5%，29 mg)及乙酸鉀(2 當量，137 mg)於5 mL DME及1 mL水所形成的混合物加熱至80℃，歷時100分鐘。將該反應混合物冷卻，用乙酸乙酯稀釋並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)，予以純化，得到2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(220 mg，產率63%)。LCMS-ESI$^-$：$C_{42}H_{48}N_6O_4$，計算值：700.87；實測值：701.1($M+H^+$)。

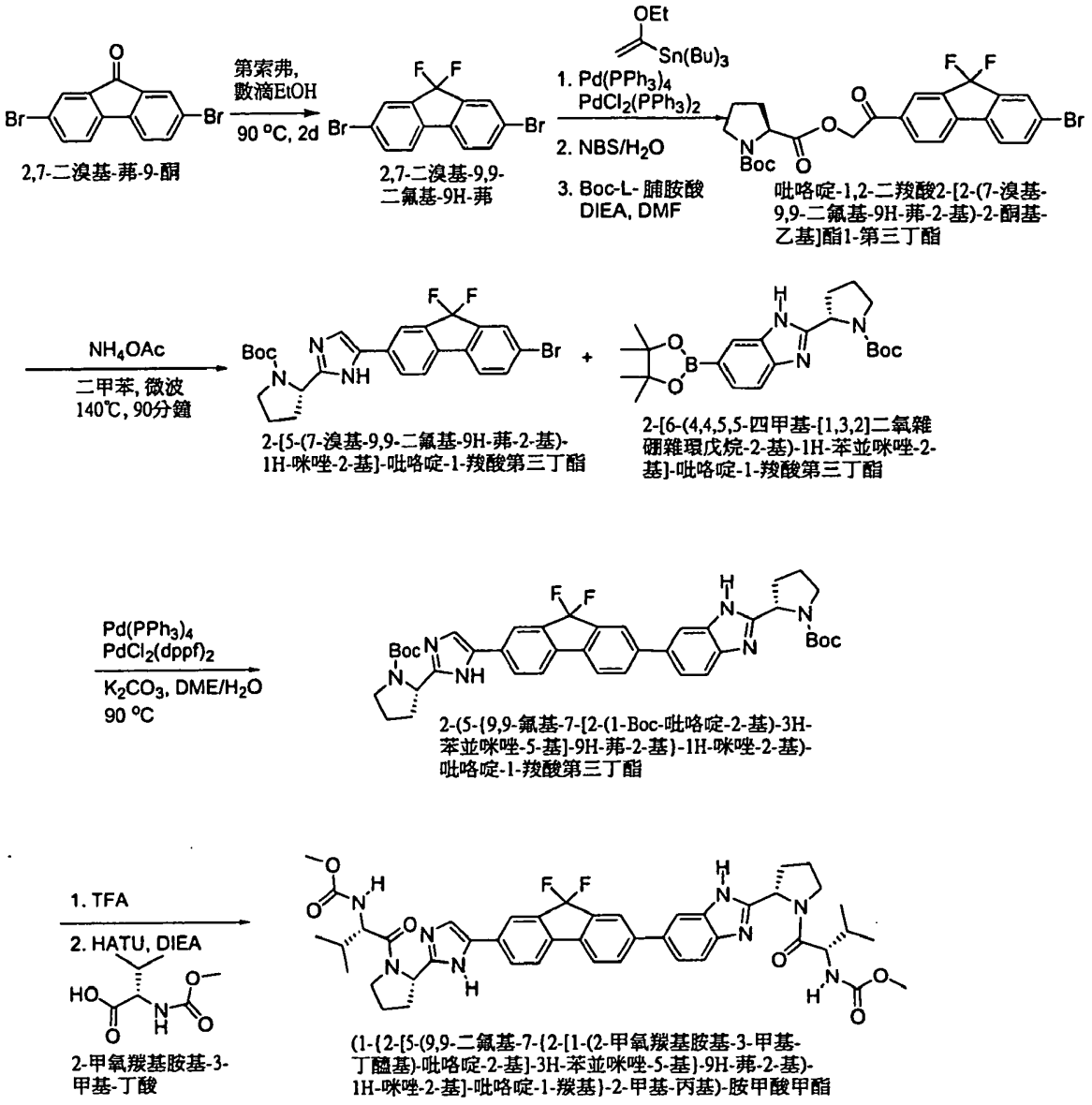
(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DI)：將4N HCl(於二噁烷中，2 mL)添加至2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(220 mg，0.314 mmol，於1 mL DCM中)，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌4小時。將該反應混合物濃縮並且於真空中，

予以乾燥一整夜。將產生的殘留物溶於DMF(3 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(2.1當量，116 mg)、二異丙基乙基胺(5當量，270 μL)添加至該溶液中，接著添加HATU(2當量，239 mg)。於0℃下，將該反應混合物攪拌30分鐘。將該反應混合物溶於乙酸乙酯，並且用稀釋的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC (GEMINI，5至100% ACN/H_2O+0.1% TFA)予以純化。將產物冷凍乾燥，得到(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DI) (115 mg，45%)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 8.02-7.95 (m, 3H), 7.95-7.80 (m, 3H), 7.66-7.62 (m, 4H), 5.40-5.23(m, 2H), 4.22(m, 2H), 4.16(m,2H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.00(s, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.40-2.18 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{54}N_8O_6$，計算值：814.97；實測值：815.4 ($M+H^+$)。

實施例DJ



2,7-二溴基-9,9-二氟基-9*H*-茀：將第索弗(deoxofluor)(三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫，12 mL)添加至2,7-二溴基-茀-9-酮(3 g，8.87 mmol)，接著添加2滴乙醇。將該反應混合物加熱至90℃。藉由分析HPLC及TLC(於純己烷中)，監視反應的進展。與起始物相較之下，產物更爲非極性的。2天後，反應完成。將該反應混合物冷卻，倒入冰水中並且藉由飽和的碳酸氫鈉溶液予以中和，然後，用乙酸乙酯萃取並且用飽和的碳酸氫鈉溶液萃取二次。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，0至

20%乙酸乙酯／己烷)純化，得到2,7-二溴基-9,9-二氟基-9*H*-芴(3.1 g，產率97%)。

^{1}H-NMR：300 MHz, ($CDCl_3$) δ：7.76 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.42 (d, 2H)。F-NMR：300 MHz, ($CDCl_3$) δ：-111.57。

吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-9,9-二氟基-9*H*-芴-2-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯：將[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵茂]二氯鈀(II)(5%，82 mg)及肆(三苯基膦)鈀(5%，115 mg)，添加至2,7-二溴基-9,9-二氟基-9*H*-芴(720 mg，3 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(1當量，0.677 mL)於12 mL二噁烷所形成的混合物中。於氬氣氛中，將該反應液加熱至70℃，歷時4小時。將該反應液冷卻至室溫。先後添加3 mL水以及NBS(1當量，356 mg)。於室溫下，將該反應液攪拌一整夜。將反應混合物溶於乙酸乙酯並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮。將殘留物溶於15 mL無水DMF。先後添加Boc-L-Pro-OH (4 當量，1.72 g)及DIEA (3.5當量，1.22 mL，於5 mL MeCN中)，並且逐滴添加5 mL DMF。於室溫下，將該反應液攪拌3小時。用乙酸乙酯稀釋反應粗製物，並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-9,9-二氟基-9*H*-芴-2-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(363 mg，產率34%)。LCMS-ESI$^-$：$C_{25}H_{24}BrF_2NO_5$，計算值：536.36；

實測值：560.0($M+Na^+$)，535.9 (M-H)。

2-[5-(7-溴基-9,9-二氟基-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將10 mL二甲苯添加至吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-9,9-二氟基-9*H*-茀-2-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(363 mg，0.677 mmol)與乙酸銨(20當量，1.04 g)的混合物中。於微波、140℃下，將該混合物加熱90分鐘。用乙酸乙酯稀釋該混合物並且用飽和的碳酸氫鈉水溶液予以清洗。將有機層濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至80%乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到2-[5-(7-溴基-9,9-二氟基-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(324 mg，產率81%)。LCMS-ESI^-：$C_{25}H_{24}BrF_2N_3O_2$，計算值：516.38；實測值：517.9 ($M+H^+$)。

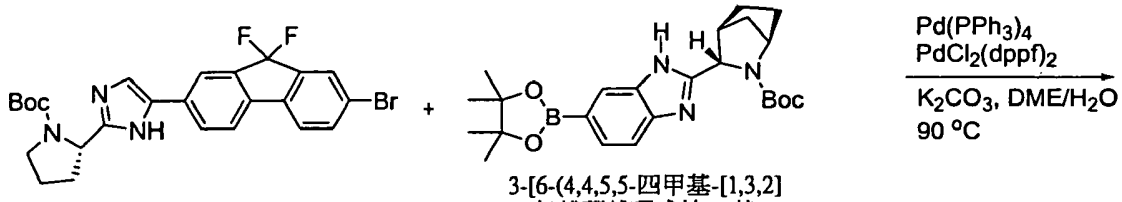
2-(5-{9,9-氟基-7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-9*H*-茀-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-[5-(7-溴基-9,9-二氟基-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(137 mg，0.265 mmol)、2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1當量，110 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵茂]二氯鈀(II)(5%，11 mg)、肆(三苯基膦)鈀(5%，16 mg)及碳酸鉀(2當量，73 mg)於4 mL DME及2 mL水所形成的混合物加熱至90℃，歷時2小時。將該反應混合物冷卻並且溶於乙酸乙酯，用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由

快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到2-(5-{9,9-氟基-7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-9*H*-茀-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(83 mg，產率43%)。LCMS-ESI⁻：$C_{41}H_{44}F_2N_6O_4$，計算值：722.82；實測值：723.1($M+H^+$)。

(1-{2-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DJ)：將TFA(2 mL)添加至2-(5-{9,9-氟基-7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-9*H*-茀-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(83 mg，0.115 mmol)，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌4小時。將該反應混合物濃縮並且於真空中，予以乾燥一整夜。將殘留物溶於DMF(3 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(2當量，40 mg)、二異丙基乙基胺(6當量，120μL)添加至該溶液中，接著添加HATU(2當量，88 mg)。於0℃下，將該反應混合物攪拌30分鐘。將該反應混合物溶於乙酸乙酯並且用飽和的碳酸氫鈉溶液清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC (GEMINI，5至100% ACN/H_2O+0.1% TFA)予以純化。將產物冷凍乾燥，得到(1-{2-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DJ) (37 mg, 39%)。

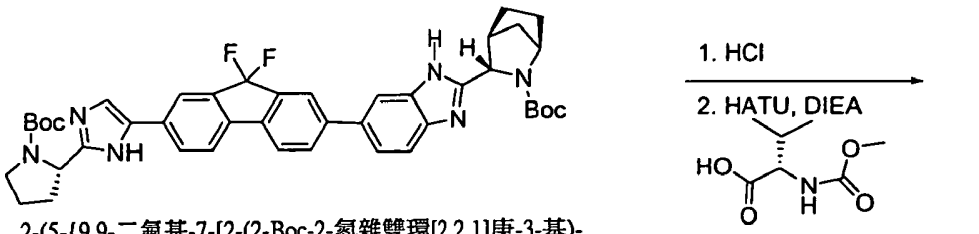
^{1}H-NMR：300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ：8.05-7.82 (m, 9H), 5.40-5.22(m, 2H), 4.22(m, 2H), 4.16(m,2H), 4.00-3.82 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.42-2.18 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H)。^{19}F-NMR：300 MHz，(CD_3OD-d_4)δ：-112.88。LCMS-ESI$^+$：$C_{45}H_{50}F_2N_8O_6$，計算值：836.93；實測值：837.3 ($M+H^+$)。

實施例DK



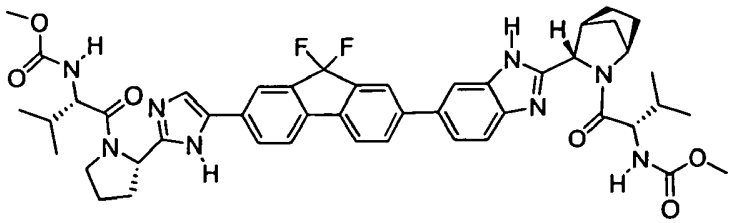
2-[5-(7-溴基-9,9-二氟基-9H-茀-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

3-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯



2-(5-{9,9-二氟基-7-[2-(2-Boc-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-9H-茀-2-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



(1-{2-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-9H-茀-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-(5-{9,9-二氟基-7-[2-(2-Boc-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-9*H*-茀-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於氬氣氛下，將2-[5-(7-溴基-9,9-二

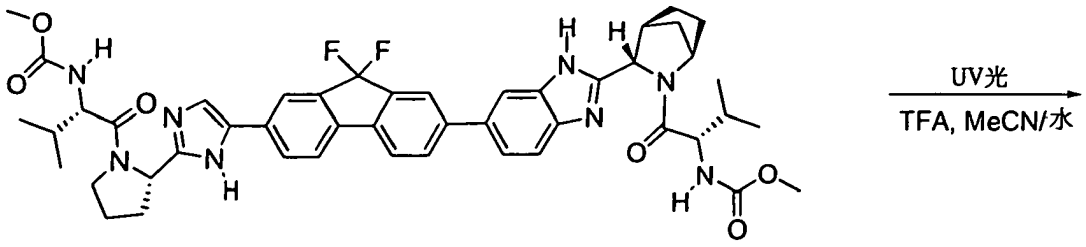
氟基-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(324 mg，0.627 mmol)、3-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(1.1當量，304 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵茂]二氯鈀(II)(3%，15 mg)、肆(三苯基膦)鈀(3%，22 mg)及碳酸鉀(3.3當量，285 mg)於10 mL DME及3 mL水所形成的混合物加熱至90℃，歷時3小時。將該反應混合物冷卻、用乙酸乙酯予以稀釋，並且用飽和的碳酸氫鈉溶液清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到2-(5-{9,9-二氟基-7-[2-(2-Boc-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-9*H*-茀-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(361 mg，產率77%)。LCMS-ESI⁻：$C_{43}H_{46}F_2N_6O_4$，計算值：748.86；實測值：749.2($M+H^+$)。

(1-{2-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DK)：將4N HCl(於二噁烷中，2 mL)添加至2-(5-{9,9-二氟基-7-[2-(2-Boc-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-9*H*-茀-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(361 mg，0.482 mmol)，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌4小時。將該反應混合物濃縮並且於真空中予以乾燥一整夜。將該殘留物溶於

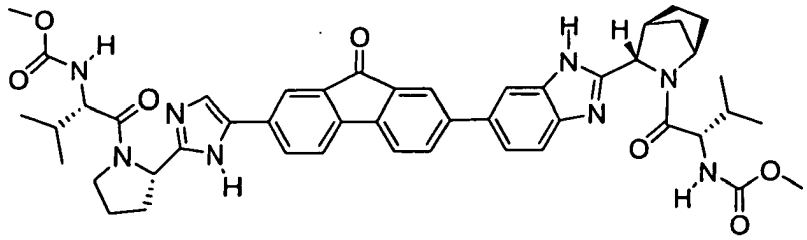
DMF(5 mL)並且將2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁酸(2當量，169 mg)、二異丙基乙基胺(6當量，0.5 mL)添加至該溶液，接著添加HATU (2當量，367 mg)。於0℃下，將該反應混合物攪拌30分鐘。將該反應混合物溶於乙酸乙酯並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且先後藉由藉由快速管柱層析法(矽膠，0至20%甲醇／乙酸乙酯)以及製備逆相HPLC (GEMINI，5至100% ACN/H_2O+0.1% TFA)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到(1-{2-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9*H*-芴-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(285 mg，59%)。

^{1}H-NMR：300 MHz，(CD_3OD-d_4) δ：8.05-7.82 (m, 9H), 5.40-5.22(m, 2H), 4.72(m,1H), 4.39(d, 1H), 4.239d, 1H), 4.17(m, 1H), 3.91(m, 2H), 3.62 (d, 6H), 2.98(m,1H), 2.58 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 4H), 2.18-1.92(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.09-0.85 (m, 12 H)。^{19}F-NMR：300 MHz，(CD_3OD-d_4) δ：-112.88。LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{52}F_2N_8O_6$，計算值：862.96；實測值：863.5 ($M+H^+$)。

實施例DL



(1-{2-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-9H-茀-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



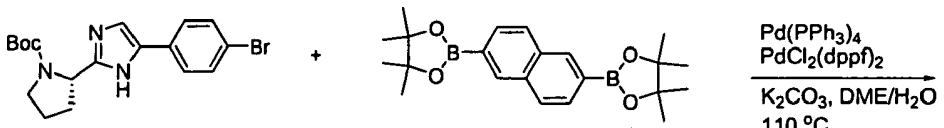
(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-9-酮基-9H-茀-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9-酮基-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DL)：將(1-{2-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(10 mg)溶於乙腈(1 mL)及水(1 mL)。添加1滴TFA。於室溫下，用長波長的UV光處理該混合物2小時。將該反應粗製物濃縮並且藉由製備逆相HPLC (GEMINI，5至100% ACN/H_2O+0.1% TFA)進行純化。將產物冷凍乾燥，得到(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9-酮基-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DL) (3.7

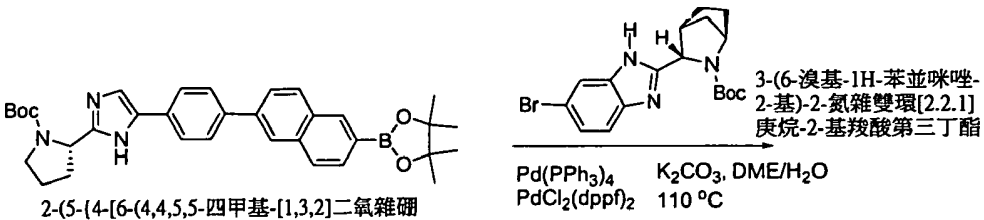
mg)。

^{1}H-NMR：300 MHz，(CD_3OD-d_4) δ：8.05-7.82 (m, 9H), 5.27(m, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.37(d,1H), 4.23(d, 1H), 4.19(m, 1H), 3.91(m, 2H), 3.62 (d, 6H), 2.98(m,1H), 2.58 (m, 2H), 2.37-2.18 (m, 4H), 2.18-1.92(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.09-0.85 (m, 12 H)。LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{52}F_2N_8O_6$，計算值：840.97；實測值：841.6 ($M+H^+$)。

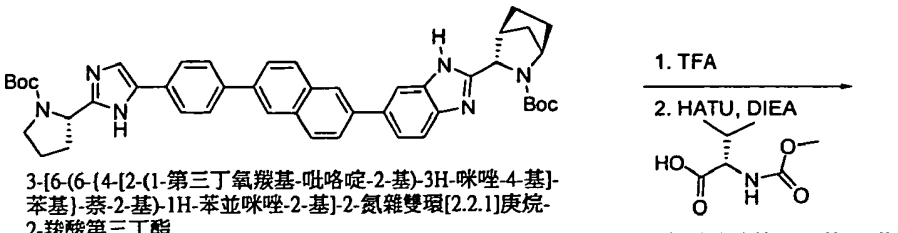
實施例DM



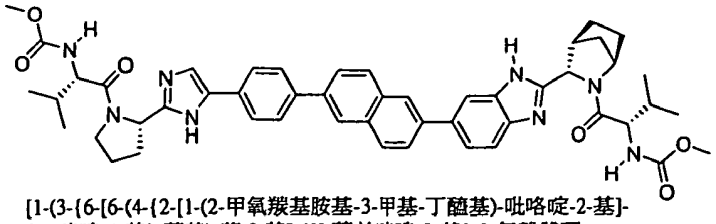
2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯　　萘-2,6-二硼酸二頻那醇酯



2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-苯基}-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯　　3-(6-溴基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基羧酸第三丁酯



3-[6-(6-{4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-苯基}-萘-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯　　2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



[1-(3-{6-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-苯並咪唑-2-基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-

2-基)-萘-2-基]-苯基}-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於氬氣氛下，將2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.079 g，2.737 mmol)、萘-2,6-二硼酸二頻那醇酯(5當量，5.2 g，13.68 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵茂]二氯鈀(II)(5%，96 mg)、肆(三苯基膦)鈀(5%，158 mg)以及碳酸鉀(5當量，757 mg)於40 mL DME及10 mL水所形成的混合物加熱至110℃，歷時2小時。將該反應混合物冷卻、用乙酸乙酯予以稀釋並且用飽和的碳酸氫鈉溶液清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-苯基}-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(730 mg，產率47%)。LCMS-ESI⁻：$C_{34}H_{40}BN_3O_4$，計算值：565.51；實測值：566.1 ($M+H^+$)。

3-[6-(6-{4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-萘-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：於氬氣氛中，將2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-苯基}-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(216 mg，0.382 mmol)、3-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基羧酸第三丁酯(1當量，150 mg，0.382 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵茂]二氯鈀(II)(5%，16 mg)、肆(三苯基膦)鈀(5%，22 mg)以及碳酸鉀(2當量，106 mg)於4 mL DME及1 mL水所形成的混合物加熱至90℃，歷

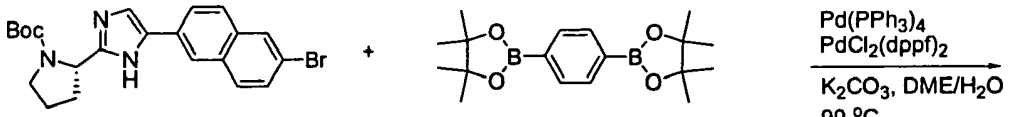
時5小時。將該反應混合物冷卻且稀釋於乙酸乙酯中，用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到3-[6-(6-{4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-萘-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(100 mg，產率35%)。LCMS-ESI⁻：$C_{46}H_{50}N_6O_4$，計算值：750.93；實測值：751.2 ($M+H^+$)。

[1-(3-{6-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例DM)：將TFA(2 mL)添加至3-[6-(6-{4-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-萘-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(100 mg，0.133 mmol)，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌2小時。將該反應混合物濃縮並且於真空中，予以乾燥一整夜。將殘留物溶於DMF (2 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(2當量，47 mg)、二異丙基乙基胺(6當量，0.14 mL)添加至該溶液中，接著添加HATU (2當量，101 mg)。於0℃下，將該反應混合物攪拌30分鐘。用乙酸乙酯稀釋該反應混合物，並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC (GEMINI，5至100% ACN/H_2O+0.1% TFA)予以純化。將產物冷凍乾燥，得到[1-(3-{6-[6-(4-{2-[1-(2-甲

氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例DM) (19.7 mg, 17%)。

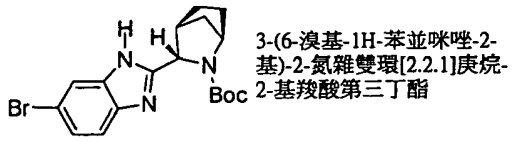
^{1}H-NMR：300 MHz，(CD_3OD-d_4) δ：8.13-7.82 (m, 14H), 5.40-5.22(m, 2H), 4.98(m,1H), 4.72(m, 1H), 4.38(d, 1H), 4.22(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.66(d, 6H), 2.98(m,1H), 2.58 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 4H), 2.18-1.92(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.09-0.85 (m, 12 H)。LCMS-ESI$^+$：$C_{50}H_{56}N_8O_6$，計算值：865.03；實測值：866.3 ($M+H^+$)。

實施例DN

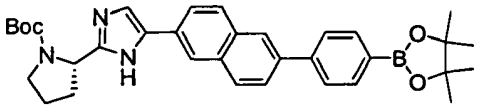


2-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

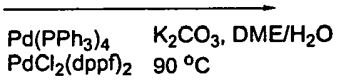
苯-1,4-二硼酸二頻那醇酯

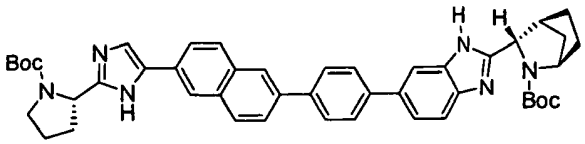


3-(6-溴基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基羧酸第三丁酯

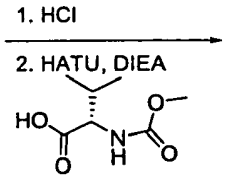


2-(5-{6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-萘-2-基}-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

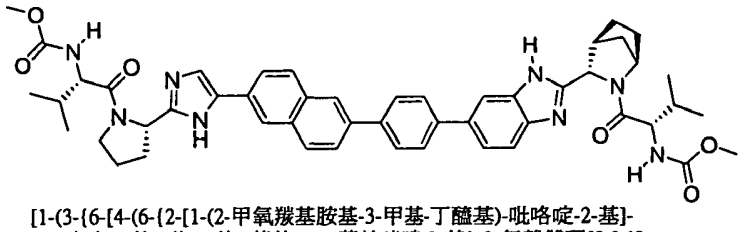




3-[6-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯



2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



[1-(3-{6-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-苯並咪唑-2-基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

2-(5-{6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於氬氣氛下，將2-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(615 mg，1.39 mmol)、苯-1,4-二硼酸二頻那醇酯(5當量，2.3 g，6.95 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵茂]二氯鈀(II)(5%，57 mg)、肆(三苯基膦)鈀(5%，80 mg)以及碳酸鉀(3當量，576 mg)於20 mL DME及10 mL水所形成的混合物加熱至90℃，歷時1小時。將該反應混合物冷卻並且稀釋於乙酸乙酯中，用飽和

的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到2-(5-{6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(488 mg，產率62%)。LCMS-ESI⁻：$C_{34}H_{40}BN_3O_4$，計算值：565.51；實測值：566.2 ($M+H^+$)。

3-[6-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：於氬氣氛中，將2-(5-{6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-萘-2-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(248 mg，0.438 mmol，1.1當量)、3-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基羧酸第三丁酯(1當量，156 mg，0.399 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵苹]二氯鈀(II)(3%，10 mg)、肆(三苯基膦)鈀(3%，14 mg)以及碳酸鉀(3.3當量，182 mg)於4 mL DME及2 mL水所形成的混合物加熱至90℃，歷時1小時。將該反應混合物冷卻並且稀釋於乙酸乙酯中，用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由快速管柱層析法(矽膠，20至100%乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到3-[6-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(178 mg，產率59%)。LCMS-ESI⁻：$C_{46}H_{50}N_6O_4$，計算值

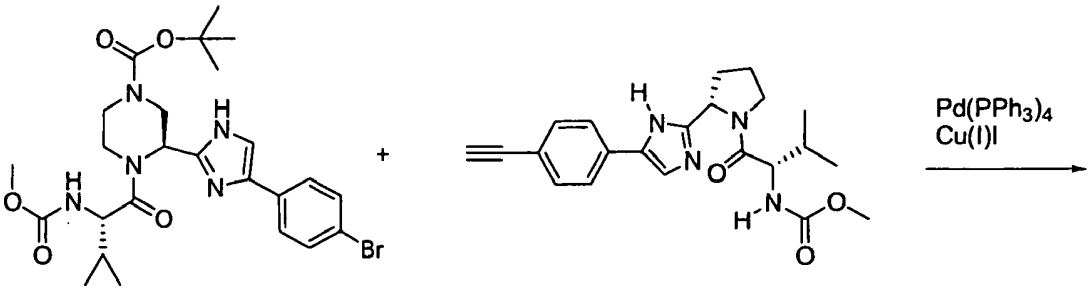
：750.93；實測值：751.3 ($M+H^+$)。

[1-(3-{6-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例DN)：將4N HCl(於二噁烷中，1 mL)添加至3-[6-(4-{6-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-萘-2-基}-苯基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(100 mg，0.133 mmol，於2 mL DCM中)，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌3小時。將該反應混合物濃縮並且於真空中，予以乾燥一整夜。將殘留物溶於DMF(2 mL)並且將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(2當量，83 mg)、二異丙基乙基胺 (6當量，0.25 mL)添加至該溶液，接著添加HATU (2當量，180 mg)。於0℃下，將該混合物攪拌30分鐘。將該反應混合物溶於乙酸乙酯並且用飽和的碳酸氫鈉溶液予以清洗。將有機層乾燥(硫酸鎂)、濃縮並且藉由製備逆相HPLC (GEMINI，5至100% ACN/H_2O+0.1% TFA)予以純化。將產物冷凍乾燥，得到[1-(3-{6-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例DN) (102 mg，50%)。

^{1}H-NMR：300 MHz，(CD_3OD-d_4) δ：8.13-7.82 (m, 14H), 5.40-5.22(m, 2H), 4.98(m,1H), 4.72(m, 1H), 4.38(d, 1H), 4.22(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.66(d, 6H),

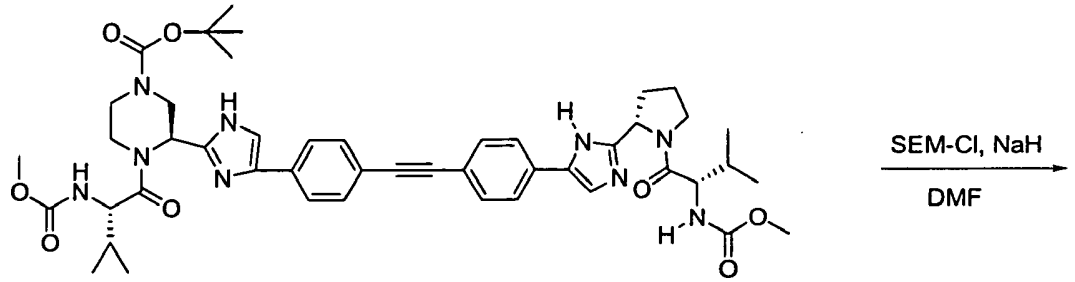
2.98(m,1H), 2.58 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 4H), 2.18-1.92(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.09-0.85 (m, 12 H)。LCMS-ESI$^+$：$C_{50}H_{56}N_8O_6$，計算值：865.03；實測值：866.4 (M+H$^+$)。

實施例DO

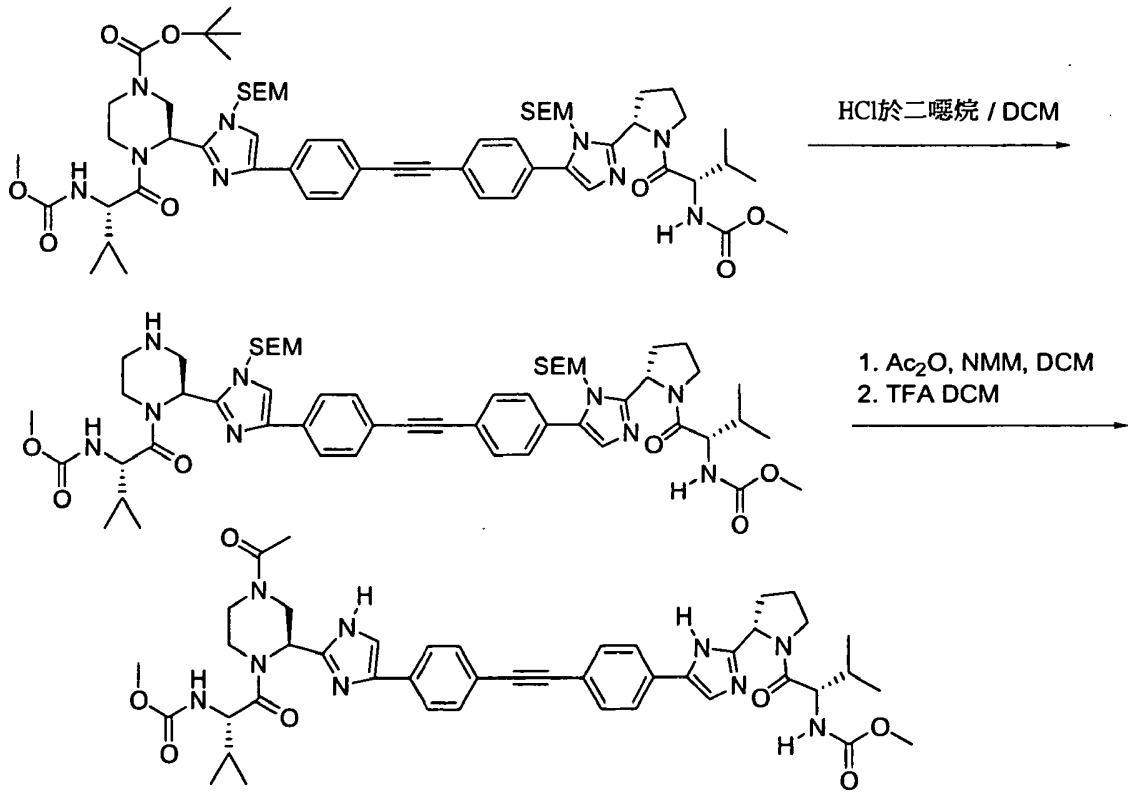


3-[4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯

(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯



[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-乙醯基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-2-基]-1H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-

4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯：於氬氣氛中，將3-[4-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯(600 mg，1.06 mmol)與(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(503 mg，1.27 mmo)及$Pd(PPh_3)_4$ (122 mg，0.106 mmol)併合。添加DMF(經氬氣脫氣)，接著添加三乙胺(1.47 mL，10.6 mmol)及碘化銅(I)(20.0 mg，0.106 mmol)。於80℃下加熱該混合物。20分鐘後，於真空中將揮發物移除並且經由在矽膠上進行的層析法(洗提劑：乙酸乙酯(含10%甲醇)／己烷)，將粗製物半純化，得到產物4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯(542 mg)。LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{59}N_9O_8$，計算值：878.0 (M^+)；實測值：878.5 ($M+H^+$)。

經SEM保護的咪唑中間物：將4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-六氫吡嗪-1-羧酸第三丁酯(512 mg，0.586 mmol)溶於DMF(10 mL)。於0℃下，添加氫化鈉(60%，於礦油中，56 mg)，接著添加SEM-Cl(0.217 mL)。2小時後，於真空中，將溶劑移除，並且令粗製物分溶於DCM及水。將有機層乾燥並且藉由快速層析法(於矽膠上)，將該粗

製物純化，得到591 mg經SEM保護的咪唑產物。

LCMS-ESI$^+$：$C_{59}H_{87}N_9O_{10}Si_2$，計算值：1138.6 ($M^+$)；實測值：1138.7 ($M+H^+$)。

去Boc的六氫吡嗪物質：於室溫下，將前述經SEM保護的咪唑化合物溶於DCM(2.5 mL)。添加HCl(4M，於二噁烷中，5 mL)，並且持續於室溫下攪拌產生的懸浮液。60分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除並且在未進一步純化的情況下，將該粗製物用於下一個反應。

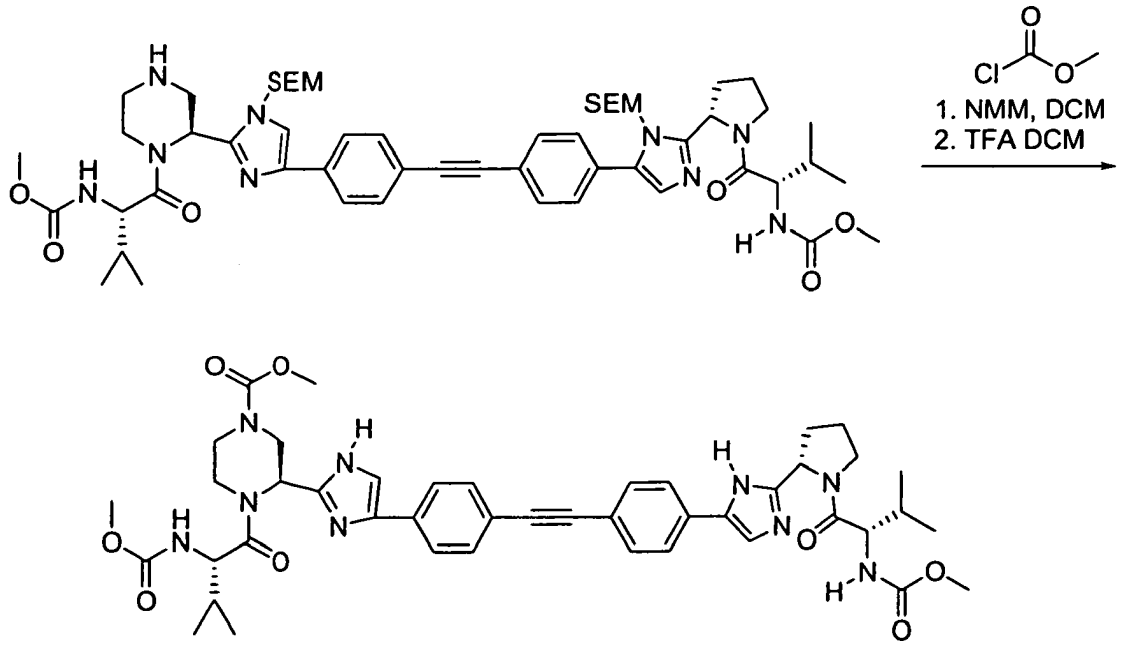
[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-乙醯基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例DO)：於室溫下，將前述去Boc的六氫吡嗪化合物(139 mg，0.129 mmol)溶於含有0.057 mL NMM的DCM(3 mL)中。添加乙酸酐(0.0183 mL)並且於室溫下持續攪拌。60分鐘後，於真空中，將所有的揮發物移除，並且將粗製物溶於DCM(5 mL)與TFA(5 mL)的混合物中。於室溫下，持續攪拌。16小時後，於真空中，將揮發物移除並且藉由RP-HPLC(洗提劑：水／乙腈(含0.1%TFA))，將該物質純化。將含有產物的級份合併並且予以冷凍乾燥，得到產物：呈TFA鹽的[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-乙醯基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例DO) (15.7 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{53}N_9O_7$，計算值：819.9 (M^+)；實

測值：820.4 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：8.07 (m, 2 H), 7.91-7.68 (m, 10H), 7.28 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.23 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.85 (m,1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.15-3.02 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.29-2.01 (m, 5H), 1.07-0.83 (m, 12H) ppm。

實施例DP



4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-六氫吡嗪-1-羧酸甲酯

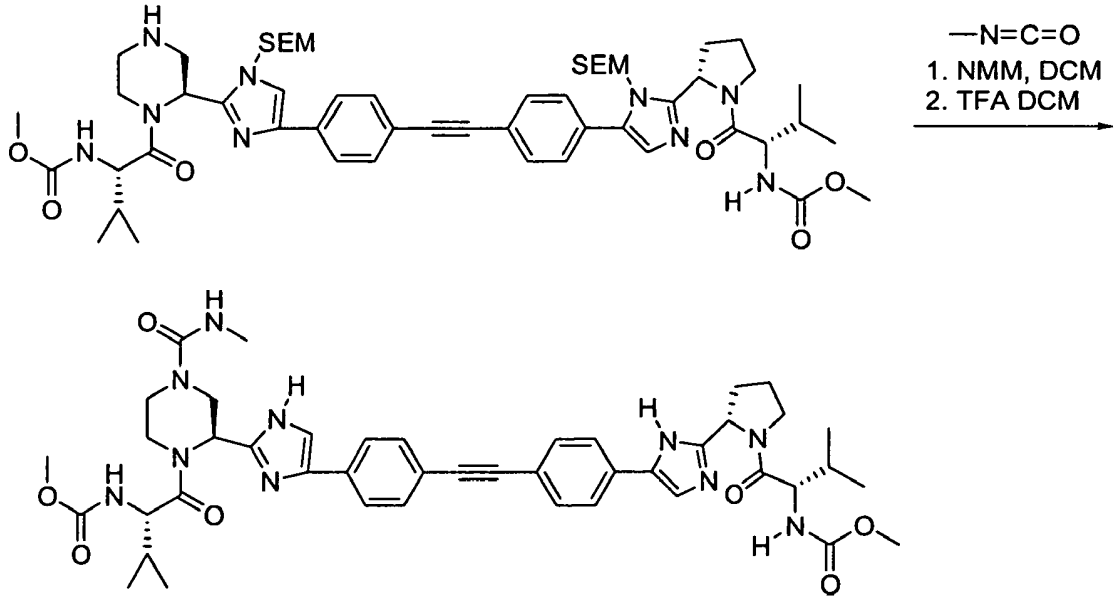
4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-六氫吡嗪-1-羧酸甲酯(實施例DP)：其係依照與[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-乙醯基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯

啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例DO)類似的方式，用氯甲酸甲酯取代乙酸酐，而製備得的。

LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{53}N_9O_8$，計算值：835.4 (M^+)；實測值：835.9 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz，(dmso-d_6) δ：8.08 (m, 1 H), 7.76-7.54 (m, 10H), 7.30 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.95-3.75 (m, 4H), 3.50 (m, 9H), 2.29 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 4H), 0.87-0.68 (m, 12H) ppm。

實施例DQ



[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-甲基胺甲醯基-六氫吡嗪-2-基]-1H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

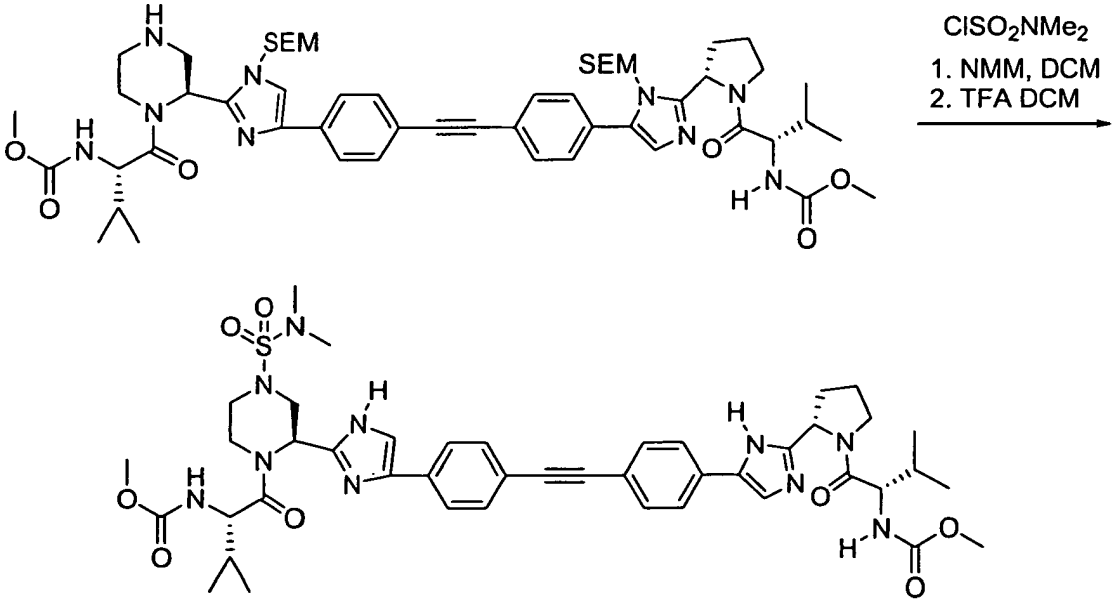
[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-甲基胺甲醯基-六氫吡嗪-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例DQ)：其係依照與[1-(2-{5-[4-(4-{2-

[4-乙醯基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例DO)類似的方式，用異氰酸基甲烷取代乙酸酐，製備得的。

LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{54}N_{10}O_7$，計算值：834.9 (M^+)；實測值：835.4 (M^+)。

^{1}H-NMR：300 MHz，(dmso-d_6) δ：8.08 (m, 1 H), 7.77-7.36 (m, 10H), 7.36-7.24 (m, 2H), 5.51 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.95-3.75 (m, 4H), 3.52-3.48 (m, 9H), 2.34 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 4H), 0.90-0.78 (m, 12H) ppm。

實施例DR



[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-二甲基胺磺醯基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-2-基]-1H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

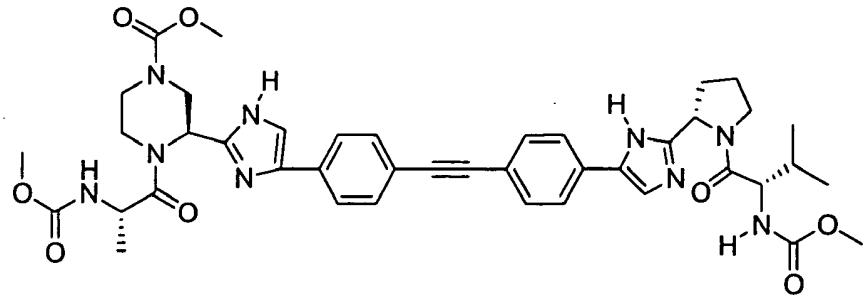
[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-二甲基胺磺醯基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基

乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例DR)：其係依照與[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-乙醯基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-六氫吡嗪-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例DO)類似的方式，用N,N-二甲基硫醯基醯胺基氯取代乙酸酐，製備得的。

LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{56}N_{10}O_8S$，計算值：885.0 (M^+)；實測值：885.4 (M^+)。

^{1}H-NMR：300 MHz，(dmso-d_6) δ：8.05 (m, 1 H), 7.91-7.52 (m, 10H), 7.32-7.28 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.39-4.06 (m, 4H), 3.95-3.75 (m, 4H), 3.52-3.48 (m, 6H), 2.86 -46 (m, 6H), 2.12-1.95 (m, 4H), 0.94-0.76 (m, 12H) ppm。

實施例DS



3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-4-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-六氫吡嗪-1-羧酸甲酯

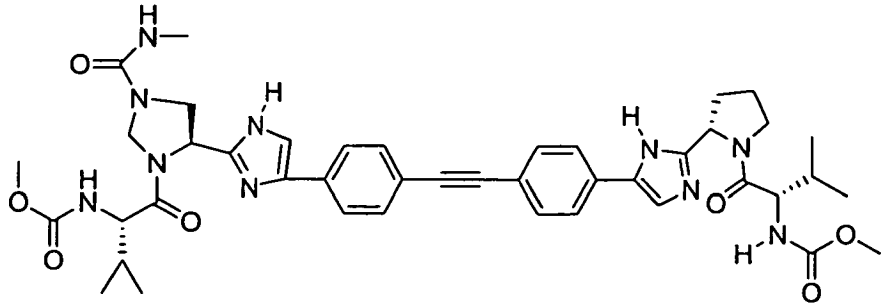
3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-4-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-六氫吡嗪-1-羧酸甲酯(實

施例DS)係依照與4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-六氫吡嗪-1-羧酸甲酯(實施例DP)類似的方式，用對應之丙胺酸衍生的胺甲酸酯取代纈胺酸衍生的胺甲酸酯，製備得的。

LCMS-ESI$^+$：$C_{40}H_{49}N_9O_8$，計算值：783.8 (M^+)；實測值：784.3 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz，(dmso-d_6) δ：8.08 (m, 1 H), 7.95-7.80 (m, 10H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 5H), 3.50-3.30 (m, 9H), 2.29 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 4H), 1.21 (m, 3H) 0.81-0.75 (m, 6H) ppm。

實施例DT



(1-{2-[5-(4-{4-[3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-1'-甲基胺甲醯基-2',3',4',5'-四氫-1H,1'H-[2,4']二咪唑-4-基]-苯基乙炔基}-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

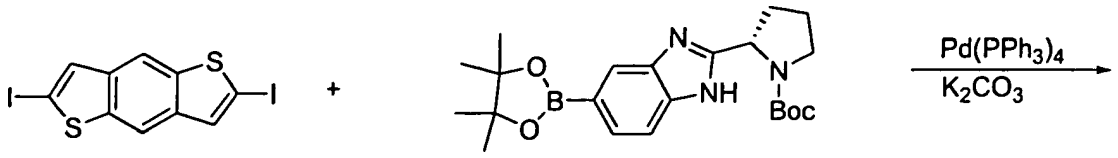
(1-{2-[5-(4-{4-[3'-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-1'-甲基胺甲醯基-2',3',4',5'-四氫-1*H*,1'*H*-[2,4']二咪唑-4-基]-苯基乙炔基}-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DT) 係依照與[1-(2-{5-[4-

(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-4-甲基胺甲醯基-六氫吡嗪-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例DQ)類似的方式，採用實施例BU及DO的方法，用對應的4-胺基-吡咯啶衍生物取代六氫吡嗪羧酸，製備得的。

LCMS-ESI$^+$：$C_{43}H_{52}N_{10}O_7$，計算值：820.9 (M^+)；實測值：821.4 (M^+)。

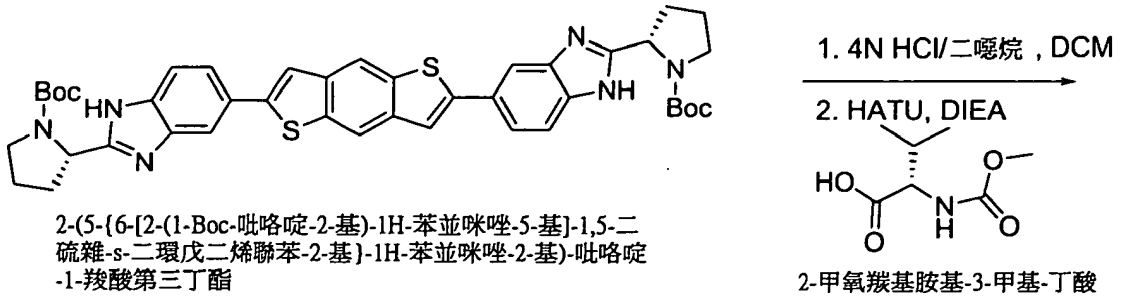
^{1}H-NMR：300 MHz，(dmso-d_6) δ：8.05 (m, 1 H), 7.91 (s, 1H), 7.77-7.50 (m, 10H) 7.32 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.21 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.51 (s, 6H), 2.57 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 4H), 0.94-0.77 (m, 12H) ppm。

實施例DU



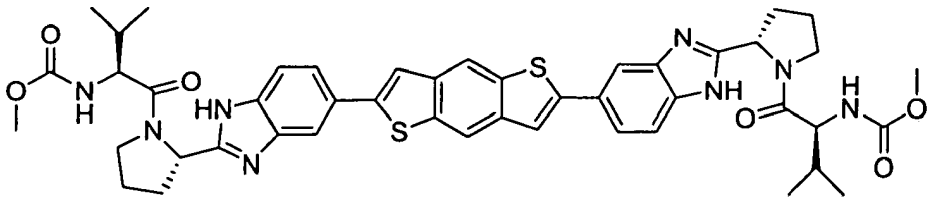
2,6-二碘基-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯聯苯

2-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



2-(5-{6-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-1H-苯並咪唑-5-基]-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯聯苯-2-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-苯並咪唑-5-基}-1,5-二硫雜-s-二環戊二烯聯苯-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-(5-{6-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯並咪唑-5-基]-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯聯苯-2-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於氬氣氛中，將2,6-二碘基-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯聯苯(117 mg，0.263 mmol)、2-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(109 mg，0.263 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (9.1 mg)、K_2CO_3 (69 mg，0.52 mmol)溶於甲苯(5 mL)／水(1 mL)。於130℃下(微波)，將該混合物加熱30分鐘，並且於140℃下加熱30分鐘。於真空中，將所有的揮發物去除，並且經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯

／己烷)進行純化，得到產物2-(5-{6-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯並咪唑-5-基]-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯聯苯-2-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(36.3 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{42}H_{44}S_2N_6O_4$，計算值：760.3 (M^+)；實測值：761.3 ($M+H^+$)。

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯並咪唑-5-基}-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯聯苯-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DU)：將2-(5-{6-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-1*H*-苯並咪唑-5-基]-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯聯苯-2-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(36 mg)溶於DCM(3 mL)，添加HCl(於二噁烷中，4M，4 mL)，並且於室溫下持續攪拌。20分鐘後，於真空中，將所有的揮發物移除。在未進一步純化的情況下，將粗製物用於下一個步驟。

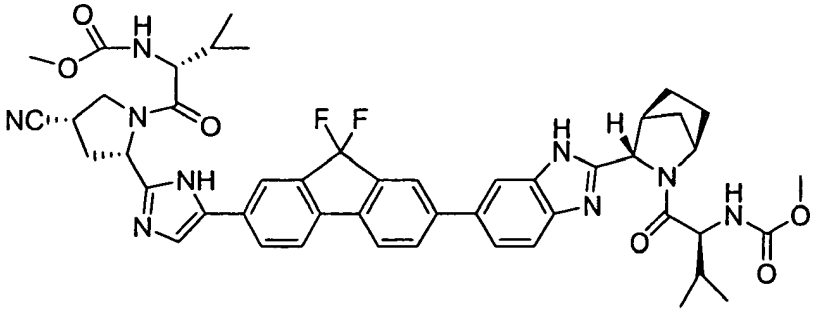
將前述粗製物溶於DMF(3 mL)，並且添加NMM(0.025 mL)。添加2-(*L*)-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(17 mg，0.094 mmol)、HATU (36 mg，0.094 mmol)及NMM (0.025 mL)於DMF (1 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。20分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該反應液並且用飽和的碳酸氫鈉水溶液、氯化鋰水溶液(5%)、鹽水予以清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾且於真空中移除溶劑，得到粗製物，藉由RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈(含 0.1% TFA))予以純化，

產生產物(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-苯並咪唑-5-基}-1,5-二硫雜-*s*-二環戊二烯聯苯-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(3.8 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{50}N_8O_6S_2$，計算值：875.1 (M^+)；實測值：875.4 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz，(dmso-d_6) δ：8.41 (s, 2 H), 7.94-7.91 (m, 4H), 7.73-7.67 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 5.19 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.51 (s, 6H), 2.31-1.82 (m, 10H), 0.94-0.77 (m, 12H) ppm。

實施例DV



(1-{3-[6-(7-{2-[4-氰基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-9,9-二氟基-9H-茀-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{3-[6-(7-{2-[4-氰基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,9-二氟基-9*H*-茀-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DV)係依照與(1-{2-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實

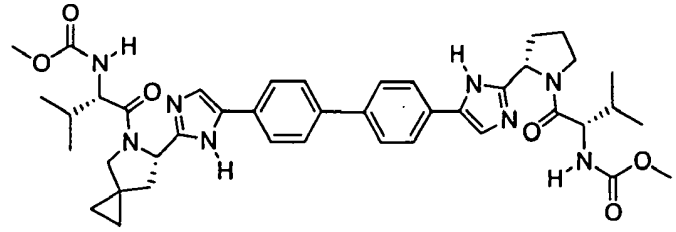
施例DK)類似的方式，用對應的4-氰基-脯胺酸衍生物取代該脯胺酸衍生物，製備得的。

LCMS-ESI$^+$：$C_{48}H_{51}F_2N_9O_6$，計算值：887.9 (M^+)；實測值：888.3 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz，(dmso-d_6) δ：8.10-7.95 (m, 8H), 7.70 (s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H) 4.52 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (m,1H), 3.74 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.03-1.72 (m, 6H), 1.54 (m, 2H), 0.94-0.77 (m, 15H) ppm。

^{19}F-NMR：282 MHz，(dmso-d_6) δ：-108.6 ppm [-74.3 ppm TFA]。

實施例DW



(1-{6-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

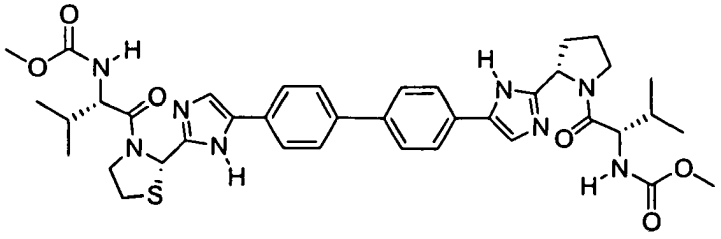
(1-{6-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DW) 係依照與(1-{2-[5-(4'-{2-[2-羥基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-乙基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-

1*H*-咪唑-2-]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯類似的方式，用對應的4-環丙基-脯胺酸衍生物取代噁唑啶衍生的羧酸並且將HCl(於二噁烷)用於Boc保護，而製備得的。

LCMS-ESI$^+$：$C_{42}H_{52}N_8O_6$，計算值：764.9 (M^+)；實測值：765.3 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz，(dmso-d_6) δ：8.08 (m, 2 H), 7.91-7.84 (m, 10H) 7.33 (m, 2H), 5.23 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.40 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 4H), 0.94-0.80 (m, 12H), 0.63 (m, 4H) ppm。

實施例DX



(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-噻唑啶-3-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

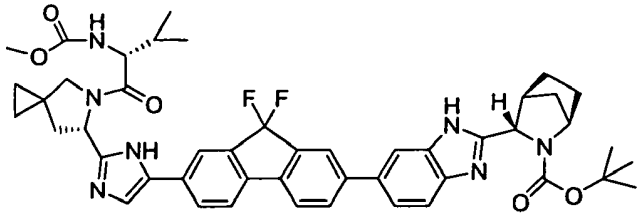
(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-噻唑啶-3-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DX)係依照與(1-{6-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例DW)類似的方式，用對應的噻唑啶衍生物取代該環丙基

脯胺酸羧酸，而製備得的。

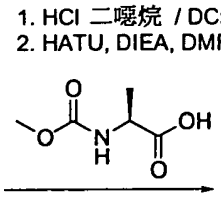
LCMS-ESI$^+$：$C_{39}H_{48}N_8O_6S$，計算值：756.9 (M^+)；實測值：757.0 (M^+)。

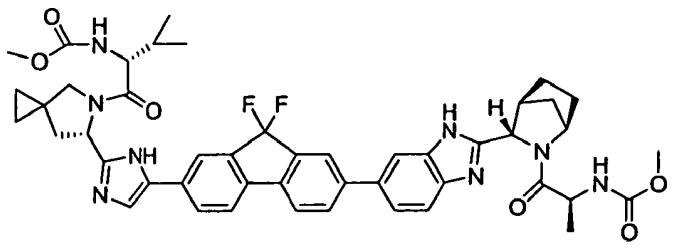
^{1}H-NMR：300 MHz，(dmso-d_6) δ：8.06 (m, 2 H), 7.86-7.70 (m, 10H), 7.45 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 3.56 (s, 6H), 3.30 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 5H), 0.94-0.75 (m, 12H) ppm。

實施例DY



3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-9H-芴-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯





(1-{6-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-9H-芴-2-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{6-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9*H*-芴-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：

將3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-

丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9*H*-芴-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(57.6 mg，0.068 mmol)溶於DCM(1 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，1 mL)，並且於室溫下持續攪拌。45分鐘後，於真空中，將所有的揮發物移除。在未進一步純化的情況下，將該粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(1.0 mL)，並且添加DIEA (26.4 mg，0.204 mmol)。添加2-(*L*)甲氧羰基胺基-丙酸(9.95 mg，0.068 mmol)、HATU (25.9 mg，0.068 mmol)及DIEA (8.8 mg，0.068 mmol)於DMF (1 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。45分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該反應液並且用碳酸氫鈉水溶液、氯化鋰水溶液(5%)、鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾且在真空中移除溶劑，得到粗製產物，藉由RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈+0.1% TFA)予以純化，得到產物：呈TFA鹽的(1-{6-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9*H*-芴-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(25.4 mg)。

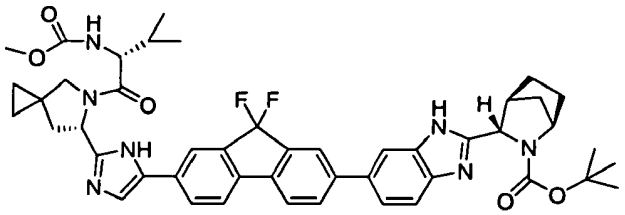
LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{50}F_2N_8O_6$，計算值：860.9 (M^+)；實測值：861.8 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz，(dmso-d_6) δ：8.20-7.99 (m, 8H), 7.73 (s, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 5.24 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H) 4.50 (s, 1H), 4.41 (m,1H), 4.02 (m, 1H), 3.85 (m,1H), 3.74 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.77 (m,

1H), 2.25 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.25 (d, J= 7.8 Hz, 3H), 0.94-0.77 (m, 9H) 0.63 (m, 4H) ppm。

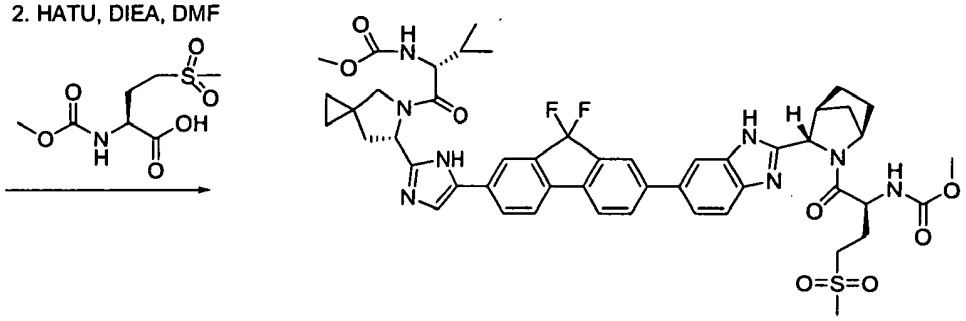
^{19}F-NMR：282 MHz，(dmso-d_6) δ：-109.1 ppm [-74.8 ppm TFA]。

實施例DZ



3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-9H-茀-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

1. HCl 二噁烷 / DCM
2. HATU, DIEA, DMF



(1-{6-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-4-甲基磺醯基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-9H-茀-2-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{6-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-4-甲基磺醯基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：

將3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9*H*-茀-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第

三丁酯(55.6 mg，0.067 mmol)溶於DCM(1 mL)並且添加HCl(於二噁烷，4M，1 mL)，並且於室溫下持續攪拌。30分鐘後，於真空中移除所有的揮發物。在未進一步純化的情況下，將該粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF (1.0 mL)並且添加DIEA (25.8 mg，0.201 mmol)。添加2-(*L*)甲氧羰基胺基-4-甲基-磺醯基-丁酸(15.9 mg，0.067 mmol)、HATU (25.4 mg，0.067 mmol)及DIEA (8.6 mg，0.067 mmol)於DMF (1 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。20分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該反應液並且用碳酸氫鈉水溶液、氯化鋰水溶液(5%)、鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾且在真空中移除溶劑，得到粗製產物，藉由RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈+0.1% TFA)予以純化，得到產物：呈TFA鹽的(1-{6-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-4-甲基磺醯基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(23 mg)。

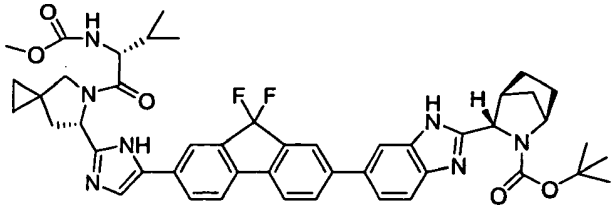
LCMS-ESI$^+$：$C_{49}H_{54}F_2N_8O_8S$，計算值：953.1 (M^+)；實測值：954.0 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz，(dmso-d_6) δ：8.20-7.99 (m, 8H), 7.77 (s, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.25 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H) 4.56 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.88 (m,1H), 3.72 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.25 (m,

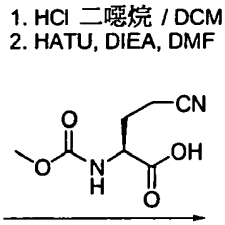
2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 0.94-0.77 (m, 9H) 0.63 (m, 4H) ppm。

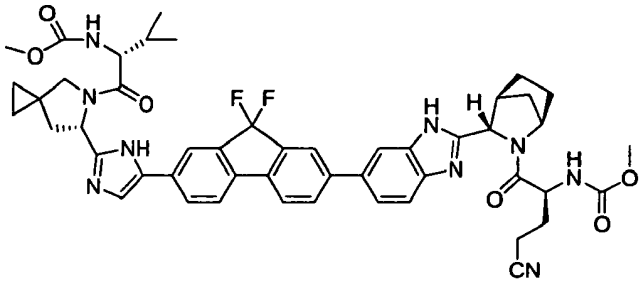
^{19}F-NMR：282 MHz，(dmso-d_6) δ：-109.1 ppm [-74.8 ppm TFA]。

實施例EA



3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-9H-芴-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯





(3-氰基-1-{3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-9H-芴-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯

(3-氰基-1-{3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9*H*-芴-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯：

將3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9*H*-芴-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(61.9 mg，0.074 mmol)溶於DCM(1 mL)並且添加HCl(於二噁烷中，4M，1 mL)，並且持續在室溫下攪拌。

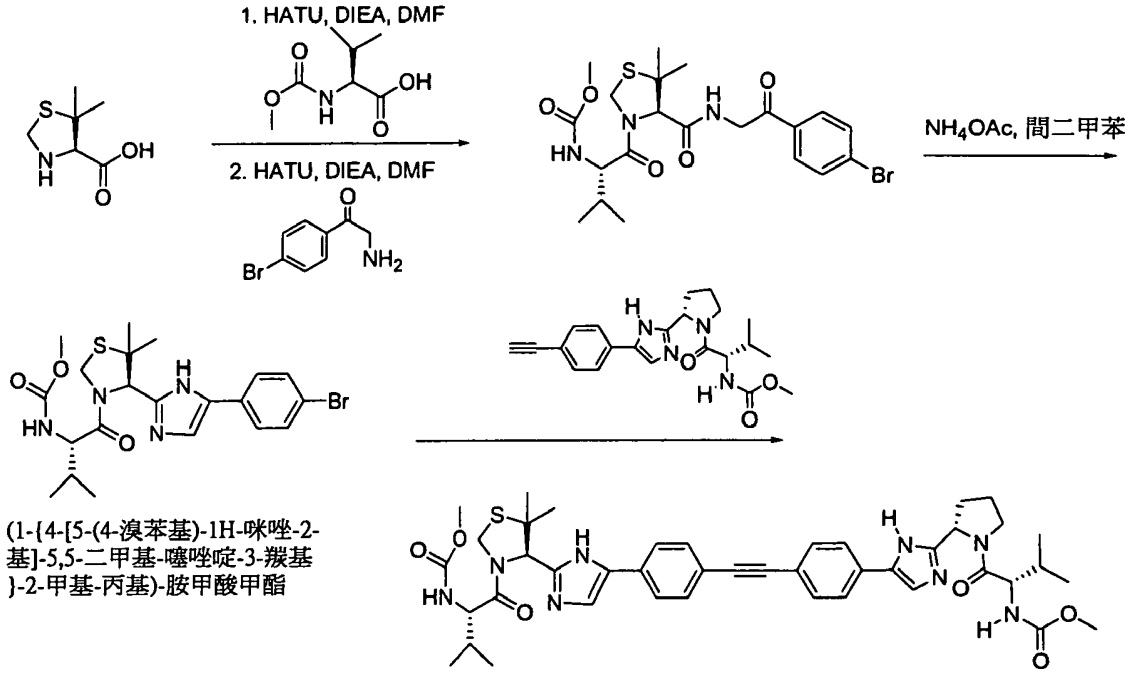
30分鐘後，於真空中，將所有的揮發物移除。在未進一步純化的情況下，將該粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF (1.0 mL)並且添加DIEA (28.5 mg，0.186 mmol)。添加2-(*L*)甲氧羰基胺基-3-氰基-丁酸(13.8 mg，0.074 mmol)、HATU (28.3 mg，0.074 mmol) 及DIEA (9.5 mg，0.074 mmol)於DMF (0.5 mL)所形成的溶液。於室溫下，攪拌該反應液。30分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該反應液並且用碳酸氫鈉水溶液，氯化鋰水溶液(5%)、鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾且在真空中移除溶劑，得到粗製產物，藉由RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈+0.1% TFA)予以純化，得到產物：呈TFA鹽的(3-氰基-1-{3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9*H*-芴-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯(33.1 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{49}H_{51}F_2N_9O_6$，計算值：899.9 (M^+)；實測值：900.4 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz，(dmso-d_6) δ：8.20-7.99 (m, 8H), 7.76 (s, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 5.25 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H) 4.55 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.86 (m,1H), 3.74 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 4H), 1.54 (m, 1H), 0.94-0.77 (m, 9H) 0.63 (m, 4H) ppm。

^{19}F-NMR：282 MHz，(dmso-d_6) δ：-109.1 ppm [-74.7 ppm TFA]。

實施例EB



(1-{4-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5,5-二甲基-噻唑啶-3-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

[1-(4-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-5,5-二甲基-噻唑啶-3-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

(1-{4-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5,5-二甲基-噻唑啶-3-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：

於室溫下，將5,5-二甲基-噻唑啶-4-羧酸(1.1 g，6.91 mmol)及DIEA(891 mg，691 mmol)，以在DMF(5 mL)所形成之懸浮液形式，添加至*N*-(甲基胺甲醯基)(*L*)-纈胺酸(1.21 g，6.91 mmol)、HATU (2.26g，6.91 mmol)及DIEA (891 mg，6.91 mmol)之預混合溶液中。20分鐘後，添加另外的HATU (2.26g，6.91 mmol)及DIEA (891 mg，6.91 mmol)，並且持續在室溫下的攪拌。5分鐘後，添加胺基-(4'溴基)苯乙酮氫氯酸鹽(1.72 g，6.91 mmol)及DIEA (891

mg，6.91 mmol)於DMF (3 mL)所形成的懸浮液。持續室溫下的攪拌。10分鐘後，於真空中，將所有的揮發物移除並且將粗製物納入乙酸乙酯。用含水氫氯酸(0.1 M)、氯化鋰水溶液(5%)、飽和的碳酸氫鈉水溶液、鹽水清洗有機層，並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑，得到粗製物。經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到產物(3.46 g，6.73 mmol)。LCMS-ESI$^+$：$C_{21}H_{28}BrN_3O_5S$，計算值：514.3 (M^+)；實測值：515.4 / 513.4 ($M+H^+$)。

將前面步驟的產物(1.04 mg，1.94 mmol)溶於間二甲苯(9.0 mL)並且於135℃下，予以加熱。添加固體乙酸胺(700 mg，9.07 mmol)並且於135℃下，攪拌該反應液。240分鐘後，將該反應液冷卻至室溫並且於真空中，將揮發物去除。經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)，將該粗製物純化，得到產物：(1-{4-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5,5-二甲基-噻唑啶-3-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(190 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{21}H_{28}BrN_4O_3S$，計算值：495.4 (M^+)；實測值：496.4 / 494.4 ($M+H^+$)。

[1-(4-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5,5-二甲基-噻唑啶-3-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：

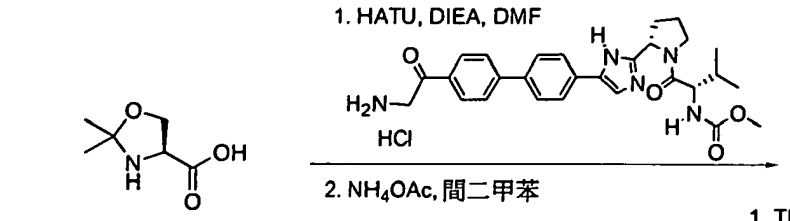
於氬氣氛中，將(1-{4-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5,5-二甲基-噻唑啶-3-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(83

mg，0.167 mmol)與(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(66.0 mg，0.167 mmol)以及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (11.7 mg，0.017 mmol)併合。添加DMF(2.0 mL，經氬氣脫氣)，接著添加三乙胺(168 mg，1.67 mmol)及碘化銅(I)(3.2 mg，0.017 mmol)。於80℃下，加熱該混合物。20小時後，於真空中，將揮發物去除並且經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯(含10%甲醇)／己烷)，將粗製物半純化，並且經由RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈(含0.1% TFA))，予以進一步純化，得到產物：呈TFA鹽的[1-(4-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-5,5-二甲基-噻唑啶-3-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(32.1 mg)。

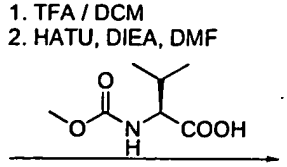
LCMS-ESI$^+$：$C_{43}H_{52}N_8O_6S$，計算值：808.9 (M^+)；實測值：809.9 ($M+H^+$).

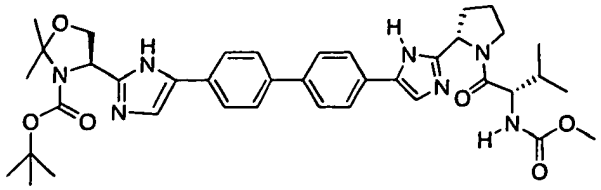
^{1}H-NMR：300 MHz，(dmso-d_6) δ：8.09 (m, 2H), 7.83-7.69 (m, 12H), 7.56 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.12 (m, 2H), 5.01 (m, 1H) 4.01 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.92-0.76 (m, 12H) ppm。

實施例EC

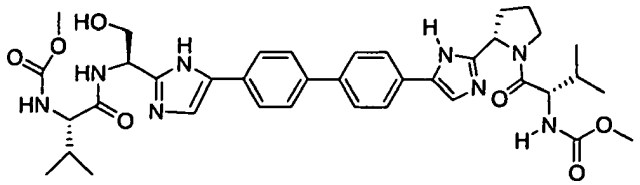


2,2-二甲基-噁唑啶-4-羧酸





4-[5-[4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-2,2-二甲基-噁唑啶-3-羧酸第三丁酯



(1-{2-[5-(4'-{2-[2-羥基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-乙基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

4-[5-[4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-2,2-二甲基-噁唑啶-3-羧酸第三丁酯：

將2,2-二甲基-噁唑啶-4-羧酸(350 mg，1.02 mmol)溶於DMF (2.5 mL)並且添加HATU (387 mg，0.102 mmol)及DIEA (129.0 mg，1.02 mmol)。在室溫下，將該反應液攪拌5分鐘，然後，添加[1-(2-{5-[4'-(2-胺基-乙醯基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯氫氯酸鹽(503 mg，1.0 mmol)以及DIEA (129.0 mg，1.02 mmol)。持續在室溫下的攪拌。18小時後，於真空中，移除所有的揮發物並且經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)，將粗製物純化，得到產物(323 mg)。將該物溶於間二甲苯(5.0 mL)並且於135℃下，予以加熱。添加固體乙酸銨(280 mg，3.63 mmol)並且於135℃下，攪拌該

反應液。180分鐘後，將該反應液冷卻至室溫並且於真空中，移除揮發物。經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)，將粗製物純化，得到產物：4-[5-[4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-2,2-二甲基-噁唑啶-3-羧酸第三丁酯(123 mg，0.172 mmol)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{39}H_{49}N_7O_6$，計算值：711.8 (M^+)；實測值：712.7 ($M+H^+$)。

(1-{2-[5-(4'-{2-[2-羥基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-乙基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：

將4-[5-[4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-2,2-二甲基-噁唑啶-3-羧酸第三丁酯(61 mg，0.086 mmol)溶於DCM (1 mL)，添加TFA(4M，0.2 mL)並且於0℃下，持續攪拌。30分鐘後，於真空中，移除所有的揮發物。在未進一步純化的情況下，將該粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF (1.5 mL)並且添加DIEA (33.0 mg，0.255 mmol)。添加2-(*L*)甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(15.2 mg，0.086 mmol)、HATU (32.5 mg，0.086 mmol)及DIEA (11.0 mg，0.086 mmol)於DMF (0.5 mL)所形成的溶液。於室溫下，攪拌該反應液。20分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該反應液並且用碳酸氫鈉水溶液、氯化鋰水溶液(5%)、鹽水予以清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾且於真空中移除溶劑，

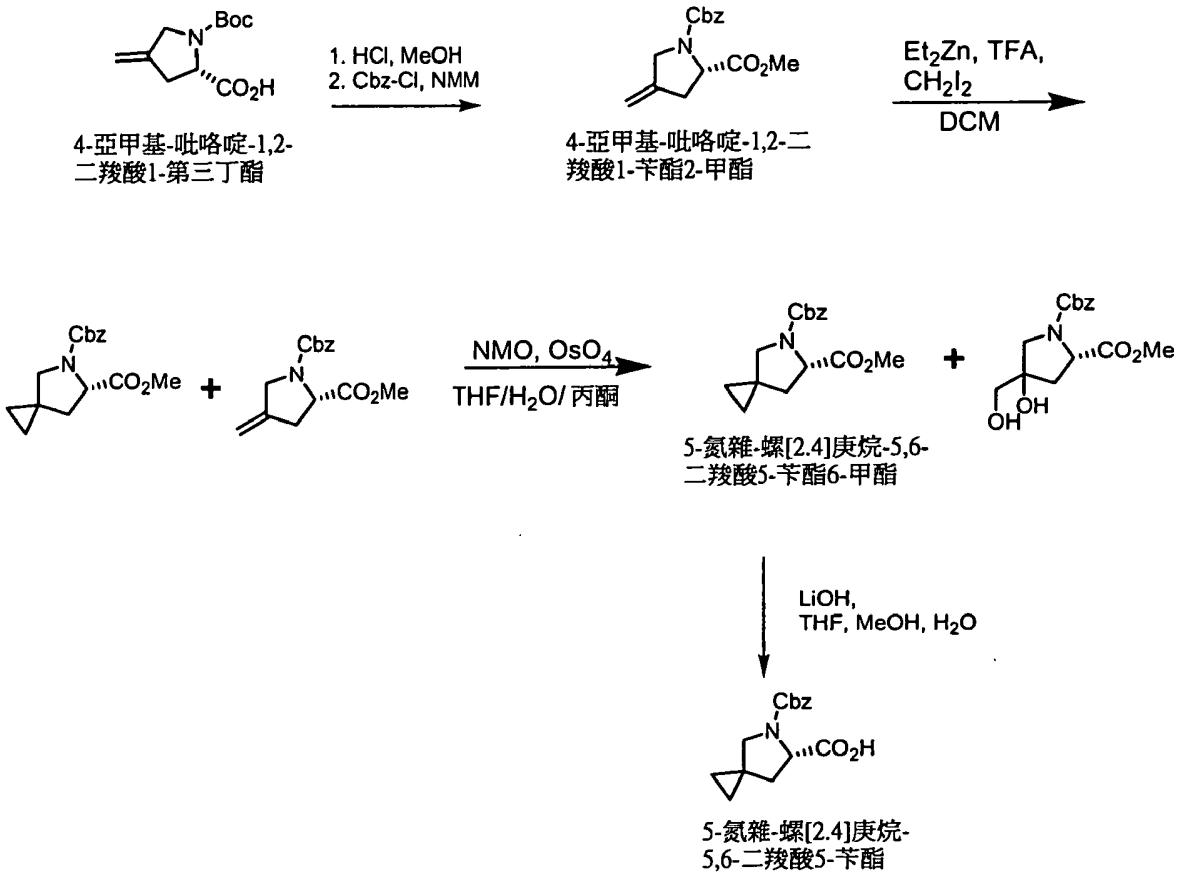
得到粗製物，藉由RP-HPLC (洗提劑：水／乙腈(含 0.1% TFA))予以純化，產生產物：呈TFA鹽的(1-{2-[5-(4'-{2-[2-羥基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-乙基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(11.2 mg)。

LCMS-ESI$^+$：$C_{38}H_{48}N_8O_7$，計算值：728.8 (M^+)；實測值：729.7 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz，(dmso-d_6) δ：8.62 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.95-7.86 (m, 8H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.78 (s, 1H) 4.13 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 5H), 0.88-0.75 (m, 12H) ppm。

實施例ED

中間物5-氮雜-螺[2.4]庚烷5,6-二羧酸5-苄酯6-甲酯的製備



4-亞甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯

4-亞甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-苄酯2-甲酯

5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯6-甲酯

5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯

4-亞甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-苄酯2-甲酯：

於室溫下，將4-亞甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(10.0 g，44 mmol)溶於甲醇(75 mL)並且添加HCl(4M，於二噁烷中，75 mL)。在室溫下，持續攪拌4小時。於真空中，將所有的揮發物移除，得到一米白色固體。將該粗製物懸浮於DCM(100 mL)並且添加N-甲基嗎福啉(13.3 g，132 mmol)。將該混合物冷卻至0℃，並且在攪拌的同時，添加氯甲酸苄酯(8.26 g，48.4 mmol)。30分鐘後，令該反應液溫熱至室溫並且用水及含水HCl(1M)予以清洗。令該溶液經硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑，得到粗製產物，藉由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)，予以純化，得到產物(10.2 g)。LCMS-ESI$^+$：$C_{15}H_{17}NO_4$，計算值：275.3 (M^+)；實測值：276.4 ($M+H^+$)。

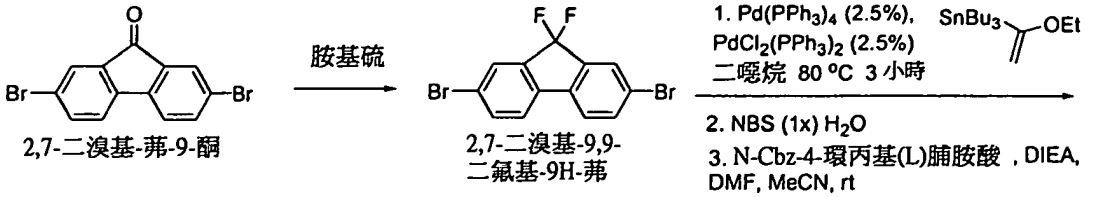
5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸苄酯：將氮氣入口連接器及250 mL的加料漏斗安裝於經烘箱乾燥的三頸圓底燒瓶。將攪拌棒、二氯甲烷(120 mL)以及二乙基鋅(1.0 M，於己烷中，118 mL，118 mmol)裝入該燒瓶內，然後於冰浴中，將其冷卻至0℃。將二氯甲烷(40 mL)及三氟乙酸(9.1 mL，118 mmol)裝入加料漏斗內。在該二乙基鋅溶液冷卻至0℃後(約25分鐘)，在20分鐘期間，將該三氟乙酸溶液逐滴添加至該已攪拌過的反應混合物中。於0℃下攪拌了另外20分鐘後，於4分鐘期間，緩慢地添加二碘基甲烷(9.5 mL，118 mmol)。在另外的20分鐘後，藉由套管，添加4-亞甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-苄酯2-甲酯(8.10 g，29.4 mmol)(於30 mL二氯甲烷中)。然後用另外10 mL二氯甲烷淋洗該含有4-亞甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-苄酯2-甲酯的燒瓶，並且藉由套管，將該溶液亦移轉於該反應混合物內。令該反應混合物溫熱至室溫，並且予以攪拌110小時(約5天)，然後，用飽和的含水氯化銨(~150 mL)，淬熄試劑。將燒瓶的內容物緩慢地倒入含有飽和碳酸氫鈉水溶液(~800 mL)的2L分液漏斗中。用300 mL乙酸乙酯萃取水相三次。令合併的有機物經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮，得到粗製物。將該粗製物溶於3：1：1 THF／水／丙酮(165 mL)，然後用*N*-甲基嗎福啉-*N*-氧化物(3.45 g，29.4 mmol)及四氧化鋨(4重量%，於水中，5 mL，0.818 mmol)予以處理。於室溫下攪拌7小時後，用1M含水硫代硫酸鈉(~100 mL)淬熄試劑。然後，將該燒瓶的內容物倒入含有水(~300

mL)的1L分液漏斗內。用300 mL二氯甲烷萃取水相三次。令合併的有機物經硫酸鎂乾燥並且予以濃縮。藉由矽膠管柱層析法(5%至45%乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到呈澄清油狀物的5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯6-甲酯(5.54g, 19.15 mmol，65%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.36-7.29 (m, 5H), 5.21-5.04 (m, 2H), 4.56-4.47 (m, 1H), 3.75 (s, 1.5H), 3.60 (m, 1.5H), 03.51-3.37 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 0.64-0.51 (m, 4H)。

5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯：

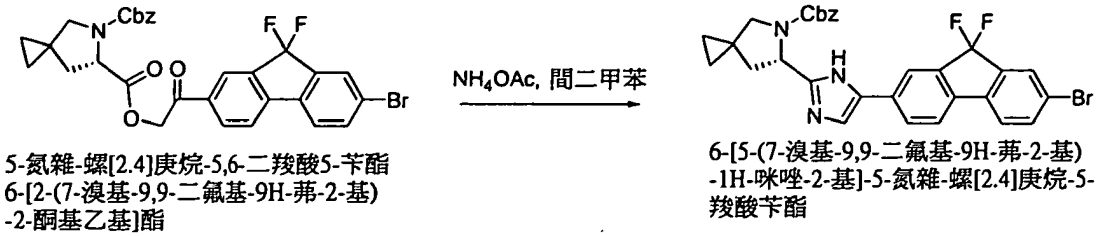
將5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯6-甲酯(244 mg，0.840 mmol)溶於THF(2.0 mL)／甲醇(1.5 mL)。添加氯化鋰水溶液(35.5 mg，0.84 mmol)並且持續於室溫下攪拌。3小時後，用含水HCl(1M)中和該反應液並且於真空中，將有機溶劑移除。用水及乙酸乙酯稀釋該粗製混合物並且收集有機層。於真空中，將所有揮發物移除並且於未進一步純化的情況下，使用該粗製酸。LCMS-ESI$^+$：$C_{15}H_{17}NO_4$，計算值：275.3 (M^+)；實測值：276.3 ($M+H^+$)。

實施例ED'



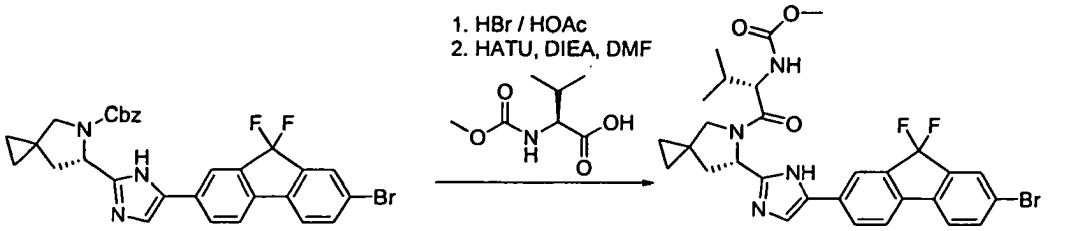
2,7-二溴基-芴-9-酮

2,7-二溴基-9,9-二氟基-9H-芴

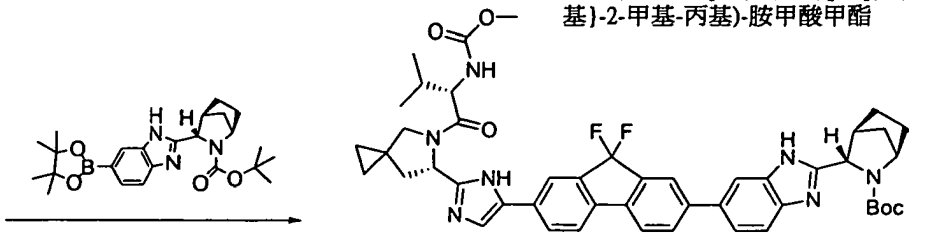


5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯 6-[2-(7-溴基-9,9-二氟基-9H-芴-2-基)-2-酮基乙基]酯

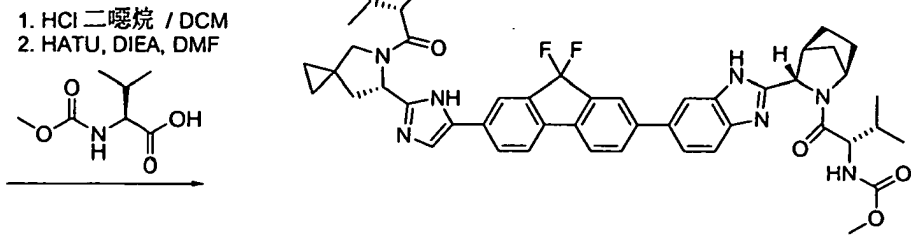
6-[5-(7-溴基-9,9-二氟基-9H-芴-2-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯



(1-{6-[5-(7-溴基-9,9-二氟基-9H-芴-2-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-9H-芴-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯



(1-{3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-9H-芴-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2,7-二溴基-9,9-二氟基-9*H*-芴：於室溫下，將2,7-二溴基-芴-9-酮(4.0 g，11.8 mmol)懸浮於三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫(12 mL)，並且添加乙醇(4滴)。於90℃的溫度下，將該已攪拌過的懸浮液加熱24小時(注意：強烈不鼓

勵在如前文所述之高溫下使用三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫，因爲可能發生快速且猛烈的放熱)。將該反應液冷卻至室溫並且將其倒入含有碳酸氫鈉的冰上。經由過濾，收集產生的固體。將該粗製物納入乙酸乙酯並且用含水HCl(1M)及鹽水予以清洗。令該溶液經硫酸鈉乾燥。過濾並且將溶劑蒸發，得到粗製產物，藉由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)，予以純化，得到2,7-二溴基-9,9-二氟基-9*H*-芴(3.2 g)。^{19}F-NMR：282 MHz, (dmso-d_6) δ：-111.6 ppm。該物在用於下一個步驟之前，以在乙酸乙酯中之溶液的形式，曝露於炭。

5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯6-[2-(7-溴基-9,9-二氟基-9*H*-芴-2-基)-2-酮基乙基]酯：於氬氣氛下，將2,7-二溴基-9,9-二氟基-9*H*-芴(372 mg，1.04 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (30.0 mg，0.026 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (18.2 mg，0.026 mmol)及$As(PPh_3)_3$ (5.0 mg)溶於二噁烷(10 mL)。添加乙氧基乙烯基-三丁基錫(376.4 mg，1.04 mmol)。於85℃下(油浴)，將該混合物加熱140分鐘。將該反應液冷卻至室溫。添加*N*-溴基琥珀醯亞胺(177 mg，1.0 mmol)，接著添加水(2 mL)。在室溫下，將該反應液攪拌3小時，然後，在真空中，將大部分的二噁烷去除。用乙酸乙酯稀釋該粗製的反應混合物並且用水予以清洗。於真空中，將所有的揮發物去除。添加甲苯，再次於真空中，將所有的揮發物去除。於室溫下，將該粗製物溶於二甲基甲醯胺/ 乙腈 (2 mL，1：1)。添加*N*-Cbz-4-環丙基(*L*)脯胺酸(0.84

mmol)及DIEA(268 mg，2.08 mmol)於乙腈(2 mL)所形成的溶液，並且於室溫下持續攪拌。14小時後，於真空中，將大部分的乙腈移除並且用乙酸乙酯稀釋該粗製的反應混合物。用含水HCl(1M)、氯化鋰水溶液(5%)、鹽水清洗該混合物，並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾並且將溶劑蒸發，得到粗製的反應產物，經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)進行純化，得到產物5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯6-[2-(7-溴基-9,9-二氟基-9*H*-芴-2-基)-2-酮基乙基]酯(176 mg)。LCMS-ESI$^+$：$C_{30}H_{24}BrF_2NO_5$，計算值：596.4 (M^+)；實測值：595.2/ 597.2 ($M+H^+$)。

6-[5-(7-溴基-9,9-二氟基-9*H*-芴-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯：將5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯6-[2-(7-溴基-9,9-二氟基-9*H*-芴-2-基)-2-酮基乙基]酯(172 mg，0.293 mmol)溶於間二甲苯(6.0 mL)。添加乙酸銨(226 mg，2.93 mmol)並且於140℃、微波條件下，將該反應液攪拌60分鐘。將該反應液冷卻至室溫並且於真空中，將所有的揮發物去除。經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)，將粗製物純化，得到產物6-[5-(7-溴基-9,9-二氟基-9*H*-芴-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯(80.3 mg)。LCMS-ESI$^+$：$C_{30}H_{24}BrF_2N_3O_2$，計算值：576.4 (M^+)；實測值：575.2／577.2 ($M+H^+$)。

(1-{6-[5-(7-溴基-9,9-二氟基-9*H*-芴-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲

酯：將6-[5-(7-溴基-9,9-二氟基-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯(800 mg，1.38 mmol)溶於二氯甲烷(15 mL)，添加HBr(於乙酸中，37%，2 mL)，並且於室溫下持續攪拌。180分鐘後，用己烷稀釋該懸浮液並且經由過濾法，收集固體，用己烷清洗，並且令其受到真空的處理。在未進一步純化的情況下，將該粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(4.0mL)並且添加DIEA(356 mg，2.76 mmol)。添加2-(*L*)-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(242 mg，1.38 mmol)、HATU (524 mg，1.38 mmol)及DIEA (178 mg，1.38 mmol)於DMF (1 mL)所形成的溶液。於室溫下攪拌該反應液。50分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該反應液並且用碳酸氫鹽水溶液、氯化鋰水溶液(5%)、鹽水清洗並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾並且於真空中去除溶劑，得到粗製物，藉由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到稍微不純的產物，(1-{6-[5-(7-溴基-9,9-二氟基-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(878 mg)。LCMS-ESI$^+$：$C_{29}H_{29}BrF_2N_4O_3$，計算值：599.5 (M^+)；實測值：598.5／600.5 ($M+H^+$)。

3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9*H*-茀-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：於氬氣氛下，將(1-{6-[5-(7-溴基-9,9-二氟基-9*H*-茀-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲

基-丙基)-胺甲酸甲酯(840 mg，1.4 mmol)、3-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(615 mg，1.4 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (161 mg，0.14 mmol)、碳酸鉀(579 mg，4.2 mmol)溶於DME(15 mL)／水(3 mL)中。於85-90℃下(油浴)，將該混合物加熱120分鐘。120分鐘後，添加另外的硼酸酯(61 mg，0.14 mmol)並且持續攪拌。3小時後，將該反應液冷卻至室溫。於真空中，將大多數的DME去除並且用乙酸乙酯稀釋粗製的反應混合物。用鹽水清洗該混合物並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾並且將溶劑蒸發，得到粗製的反應產物，經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯／己烷)予以純化，得到產物，3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9*H*-芴-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(878 mg)。LCMS-ESI$^+$：$C_{47}H_{51}F_2N_7O_5$，計算值：831.9 (M^+)；實測值：832.7 ($M+H^+$)。

(1-{3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9*H*-芴-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：

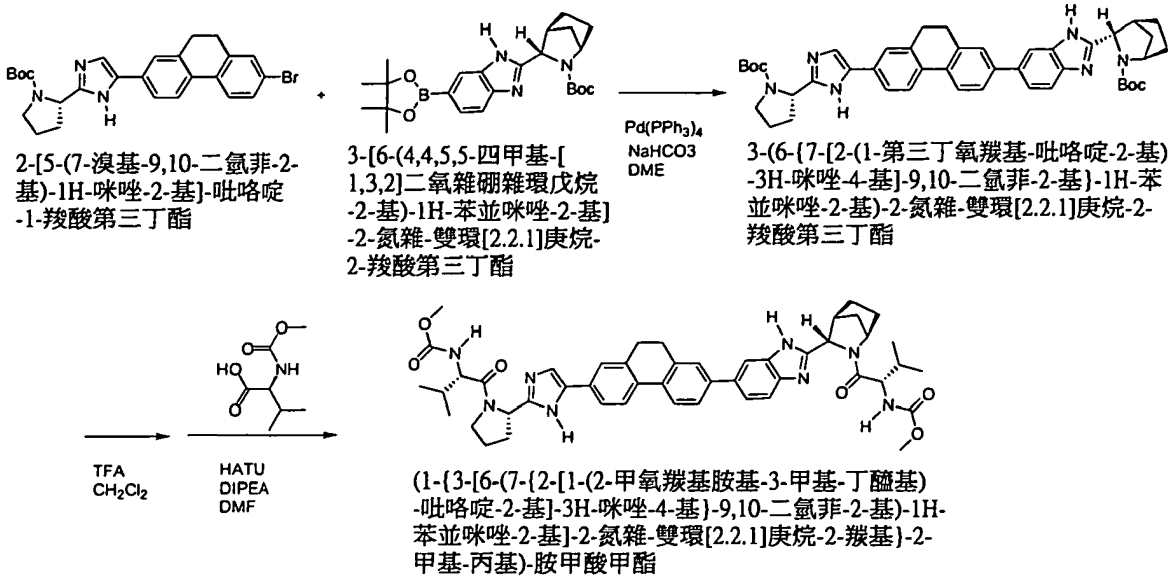
將3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9*H*-芴-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第

三丁酯(115 mg，0.138 mmol)溶於DCM(2 mL)，添加HCl(於二噁烷中，4M，2 mL)，並且於室溫下持續攪拌。20分鐘後，於真空中，將所有的揮發物去除。在未進一步純化的情況下，將該粗製物用於下一個步驟。將該粗製物溶於DMF(1.5 mL)並且添加DIEA(53.4 mg，0.414 mmol)。添加2-(*L*)-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(24.2 mg，0.138 mmol)、HATU (52.4 mg，0.138 mmol)及DIEA (17.8 mg，0.138 mmol)於DMF (1 mL)所形成的溶液。於室溫下，攪拌該反應液。20分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該反應液，用碳酸氫鹽水溶液、氯化鋰水溶液(5%)、鹽水予以清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。過濾並且於真空中將溶劑移除，得到粗製物，藉由RP-HPLC (洗提劑：水／甲腈+0.1%三氟乙酸)予以純化，得到產物，(1-{3-[6-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9*H*-茀-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(76 mg)。LCMS-ESI$^+$：$C_{49}H_{54}F_2N_8O_6$，計算值：888.9 (M^+)；實測值：890.0 ($M+H^+$)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (dmso-d_6) δ：8.20-7.99 (m, 8H), 7.73 (s, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 5.25 (dd, J=7.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H) 4.54 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.87 (m,1H), 3.74 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 0.94-0.77 (m, 15H) 0.63 (m, 4H)

ppm。^{19}F-NMR：282 MHz，(dmso-d_6) δ：-109.1 ppm [-74.8 ppm 三氟乙酸]。

實施例EE



2-[5-(7-溴基-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

3-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

3-(6-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1H-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

(1-{3-[6-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

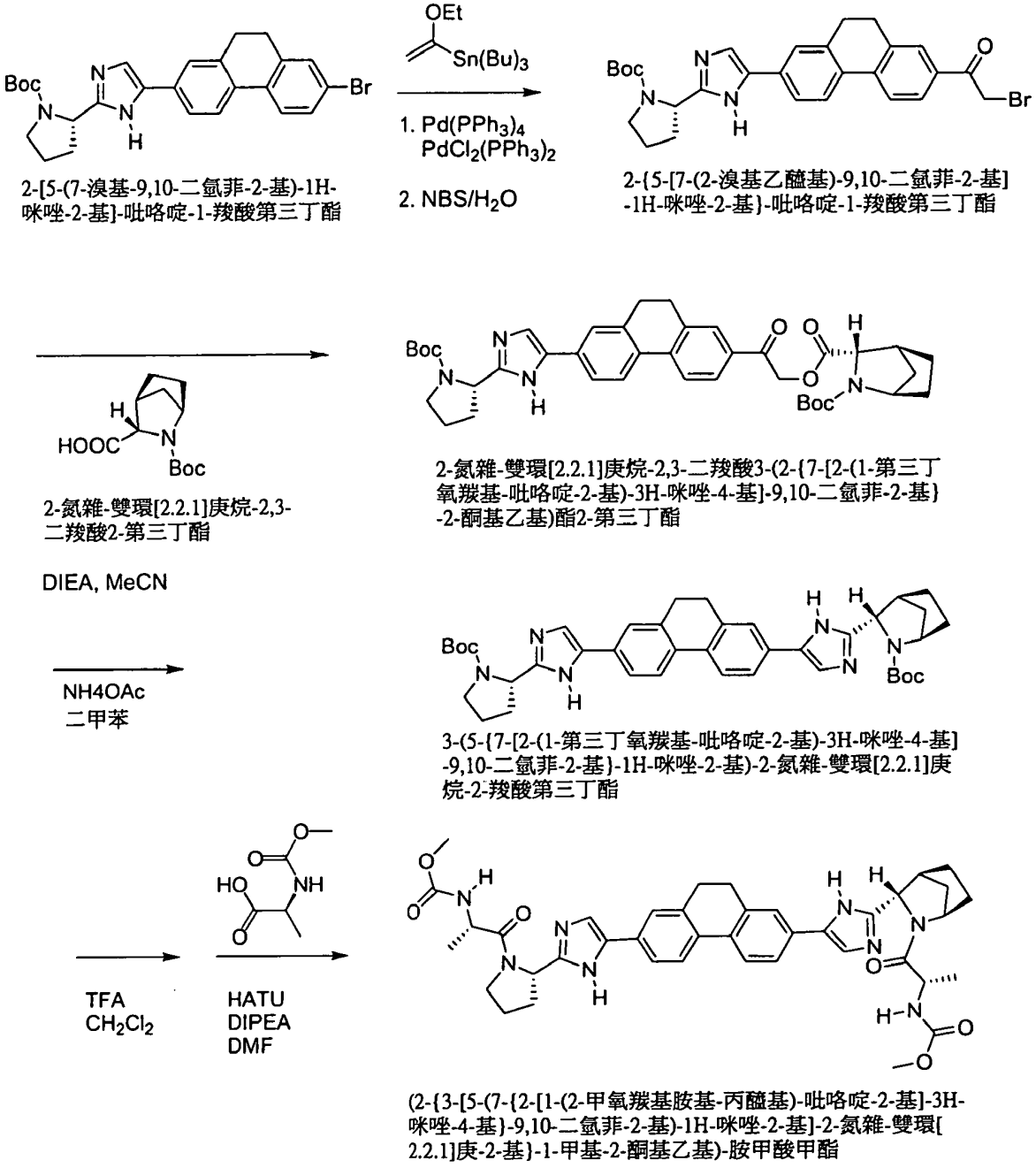
3-(6-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：將$Pd(Ph_3)_4$ (20 mg，0.017 mmol)添加至2-[5-(7-溴基-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(173 mg，0.35 mmol)、3-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(154 mg，0.35 mmol)、碳酸氫鈉(103 mg，1.22 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(5 mL)及水(1 mL)所形成的混合物中。用氮沖洗該反應混合物，於80℃下，予以加熱16小時，然後，於真空中，將揮發性成分去除。將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾

燥，進行過濾並並且於真空中濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈白色固體的3-(6-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯 (150 mg，59%)。m/z 727.4 $(M+H)^+$。

(1-{3-[6-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(2 mL，過量)添加至3-(6-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(135 mg，0.19 mmol)於二氯甲烷(6 mL)所形成的溶液中。於周溫下，將該混合物攪拌2小時，並且於減壓下濃縮。用乙醚處理殘留物，以去除過量的三氟乙酸。將所得到的白色固體溶於DMF(5 mL)，將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(65 mg，0.37 mmol)、HATU(156 mg，0.41 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.32 mL，1.86 mmol)添加至該溶液中。於周溫下，將該混合物攪拌2小時，然後，於真空中，將揮發性成分移除。將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用1N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於真空中進行濃縮。藉由HPLC，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈三氟乙酸鹽的(1-{3-[6-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡

咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(57 mg，36%)。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05-7.60 (m, 10H), 5.25 (t, 1H), 4.40-4.05 (m, 3H), 3.95-3.60 (m, 8H), 3.10-2.90 (m 6H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.40-1.70 (m, 11H), 1.05-0.90 (m, 12H)；m/z 839.2 $(M+H)^+$。

實施例EF



2-[5-(7-溴基-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-{5-[7-(2-溴基乙醯基)-9,10-二氫菲-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯

2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-2-酮基乙基)酯2-第三丁酯

3-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1H-咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

(2-{3-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-1-甲基-2-酮基乙基)-胺甲酸甲酯

2-{5-[7-(2-溴基乙醯基)-9,10-二氫菲-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將$Pd(Ph_3)_4$ (15 mg，0.015 mmol)及$PdCl_2(Ph_3)_2$ (10 mg，0.015 mmol)添加至2-[5-(7-溴基-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(180 mg，0.37 mmol)以及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(0.15 mL，0.44 mmol)於5 mL二噁烷所形成的混合物中

。用氮沖洗該反應混合物，於80℃下，予以加熱16小時，然後令其冷卻至周溫。添加水(1.5 mL)及NBS(78 mg，0.44 mmol)並且於室溫下，將該混合物攪拌40分鐘，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。用水及鹽水清洗，經硫酸鈉乾燥，進行過濾及真空中濃縮。所得到的殘留物在未進一步純化的情況下，進行至下一個步驟的反應。

2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-2-酮基乙基)酯2-第三丁酯：將2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯(167 mg，0.69 mmol)與DIPEA(0.11 mL，0.67 mmol)的混合物，添加至2-{5-[7-(2-溴基乙醯基)-9,10-二氫菲-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.37 mmol，粗製的)於乙腈(5 mL)所形成的溶液中。於室溫下，將該混合物攪拌16小時，然後，用乙酸乙酯(100 mL)予以稀釋。用碳酸氫鈉溶液及水清洗有機層，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，得到所要的產物，呈棕色固體之2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-2-酮基乙基)酯2-第三丁酯(132 mg，51%(歷經二步驟))。m/z 697.2 $(M+H)^+$。

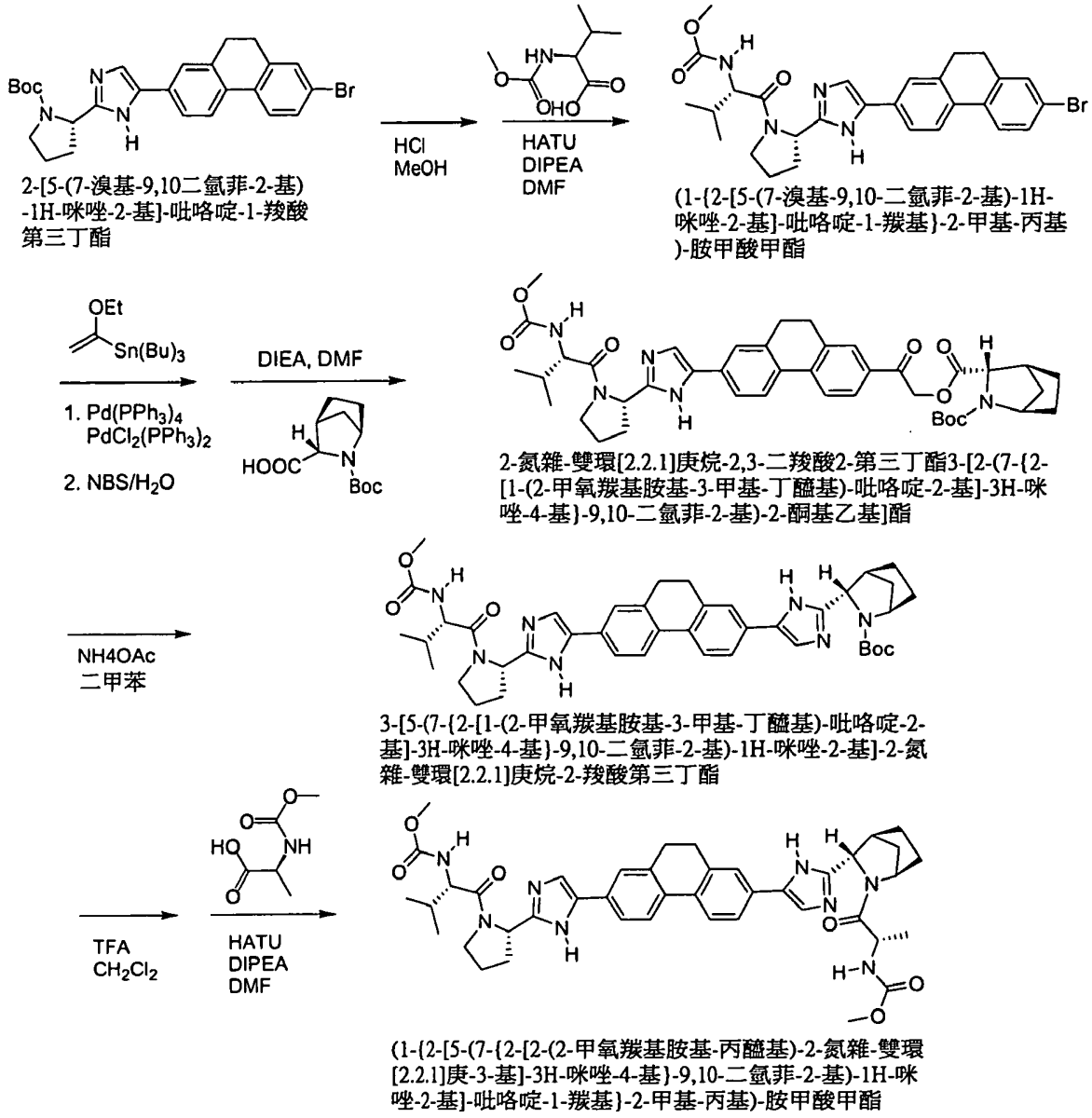
3-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：於密封試管內，140℃、微

波條件下，將2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-2-酮基乙基)酯2-第三丁酯(132 mg，0.19 mmol)以及乙酸銨(292 mg，3.8 mmol)於二甲苯(10 mL)所形成的混合物加熱1.5小時。於真空中，將揮發性成分去除，並且將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，得到所要的產物，呈白色固體之3-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(36 mg，28%)。m/z 677.4 $(M+H)^+$。

(2-{3-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-1-甲基-2-酮基乙基)-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(2 mL，過量)添加至3-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(36 mg，0.053 mmol)於二氯甲烷(6 mL)所形成的溶液中。於周溫下，將該混合物攪拌2小時並且於減壓下進行濃縮。用乙醚處理殘留物，以去除過量的三氟乙酸。將所得到的白色固體溶於DMF(5 mL)，將2-甲氧羰基胺基-丙酸(17 mg，0.12 mmol)、HATU(50 mg，0.13 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.09 mL，0.53 mmol)添加至該溶液中。於周溫

下，將該混合物攪拌2小時，然後於真空中，將揮發性成分移除。將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用1N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由HPLC，將所得到的殘留物純化，得到所要的產物，呈三氟乙酸鹽之(2-{3-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-1-甲基-2-酮基乙基)-胺甲酸甲酯(5.5 mg，14%)。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05-7.60 (m, 8H), 5.35-5.25 (m, 1H), 4.65-4.40 (m, 3H), 4.05-3.80 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 7H), 3.00 (s, 4H), 2.87 (s, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.30-1.70 (m, 9H), 1.45-1.20 (m, 6H)；m/z 735.3 $(M+H)^+$。

實施例EG



2-[5-(7-溴基-9,10二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

(1-{2-[5-(7-溴基-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯3-[2-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-2-酮基乙基]酯

3-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(7-溴基-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將4.0M HCl溶液(於二噁烷中，2 mL，過量)添加至2-[5-(7-溴基-9,10二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(187 mg，0.38 mmol)於甲醇(5 mL)所形成的溶液中。於50℃下，將該混合物攪拌3小時，並且於減壓下進行濃縮。用乙醚處理殘留物，以去除過量的HCl。將所得到的白色固體溶於DMF(5 mL)，將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(70 mg，

0.40 mmol)、HATU(173 mg，0.46 mmol)及*N,N*-二異丙基乙基胺(0.66 mL，3.8 mmol)添加至該溶液中。於周溫下，將該混合物攪拌2小時，然後於真空中，將揮發性成分移除。將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用1N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈油狀物的(1-{2-[5-(7-溴基-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(200 mg，95%)。m/z 551.2, 553.2 $(M+H)^+$。

2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯3-[2-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-2-酮基乙基]酯：將$Pd(Ph_3)_4$ (15 mg，0.015 mmol)及$PdCl_2(Ph_3)_2$ (10 mg，0.015 mmol)添加至(1-{2-[5-(7-溴基-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(200 mg，0.37 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(0.15 mL，0.44 mmol)於5 mL二噁烷所形成的混合物中。用氮沖洗該反應混合物，於80℃下，予以加熱16小時，然後，令其冷卻至周溫。添加水(1.5 mL)及NBS(78 mg，0.44 mmol)並且於室溫下，將該混合物攪拌40分鐘，然後，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。用水及鹽水清洗，經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。將所得到的殘留物溶於乙腈(3 mL)。於其中，添加2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯(167 mg，0.69 mmol)及DIPEA (0.11 mL，0.67

mmol)於2 mL乙腈所形成的溶液。於室溫下，將該混合物攪拌16小時，然後，用乙酸乙酯(100 mL)予以稀釋。用碳酸氫鈉溶液及水清洗有機層，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈棕色油狀物的2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯3-[2-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-2-酮基乙基]酯(130 mg，47%(歷經二步驟))。m/z 754.3 $(M+H)^+$。

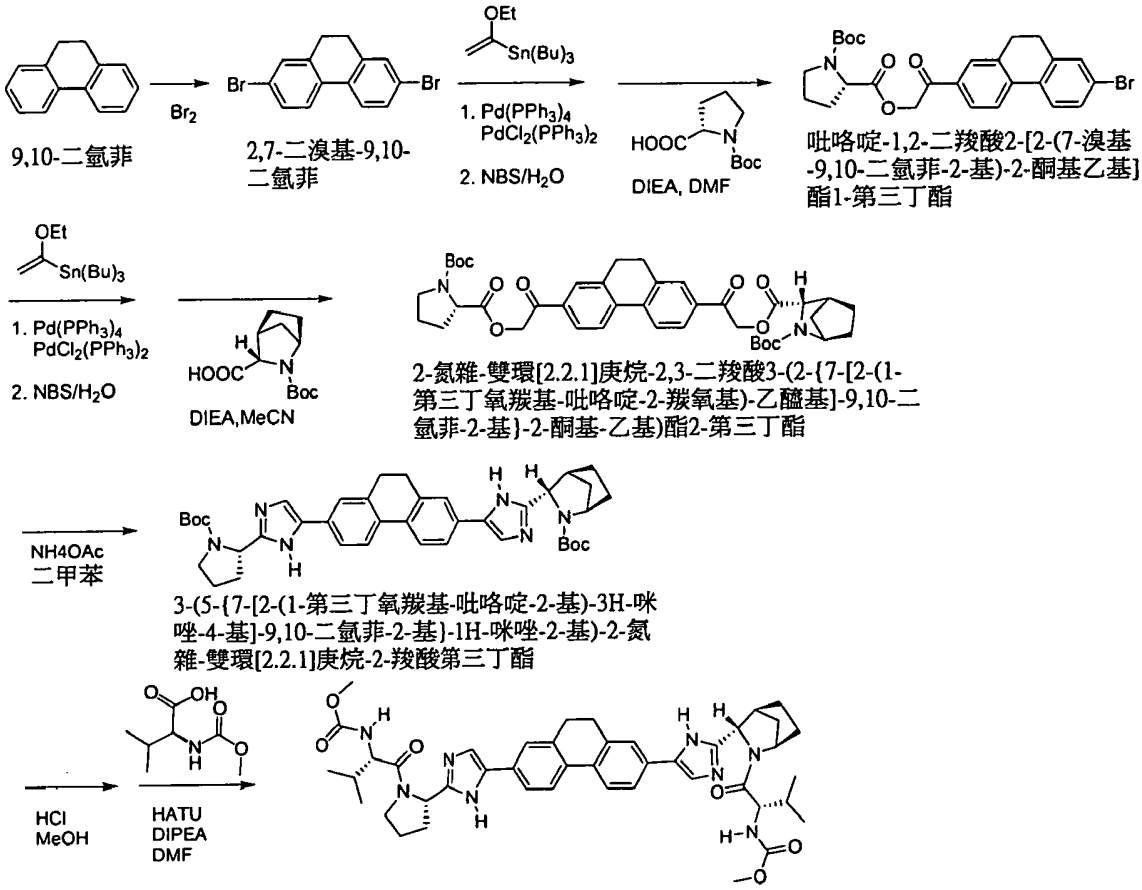
3-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：於密封試管內，在140℃、微波的條件下，將2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯3-[2-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-2-酮基乙基]酯(130 mg，0.17 mmol)及乙酸胺(292 mg，3.8 mmol)於二甲苯(10 mL)所形成的混合物加熱1.5小時。於真空中，將揮發性成分去除，並且將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈白色固體的3-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(38 mg，28%)

。m/z 734.4 $(M+H)^+$。

(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(2 mL，過量)添加至3-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(38 mg，0.052 mmol)於二氯甲烷(6 mL)所形成的溶液中。於周溫下，將該混合物攪拌2小時並且於減壓下進行濃縮。用乙醚處理殘留物，以去除過量的三氟乙酸。將所得到的白色固體溶於DMF(5 mL)，將2-甲氧羰基胺基-丙酸(9 mg，0.06 mmol)、HATU(30 mg，0.08 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.09 mL，0.53 mmol)添加至該溶液中。於周溫下，將該混合物攪拌2小時，然後於真空中，將揮發性成分移除。將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用1N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由HPLC，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈三氟乙酸鹽之(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(15 mg，39%)。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.10-7.60 (m, 8H), 5.35-5.25 (m, 1H), 4.70-4.45 (m, 3H), 4.30-3.80 (m, 3H), 3.67 (s, 6H), 2.70-1.60 (m, 12H), 1.41 (d, 3H), 1.05-0.80

(m, 6H)；m/z 763.3 $(M+H)^+$。

實施例EH



2,7-二溴基-9,10-二氫菲：將溴(6.13 mL，119.3 mmol)緩慢地添加9,10-二氫-菲(10 g，55.5 mmol)於磷酸三甲酯(100 mL)所形成的溶液中。於室溫下，將該混合物攪拌18小時，並且於真空中濃縮。令殘留物自氯仿結晶析出，而得到產物，呈白色晶體的2,7-二溴基-9,10-二氫菲(9.45g，51%)。

吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-9,10-二氫菲-2-基)-2-酮基乙基]酯1-第三丁酯：將$Pd(Ph_3)_4$ (347 mg，0.3 mmol)

及 $PdCl_2(Ph_3)_2$ (210 mg，0.3 mmol)添加至2,7-二溴基-9,10-二氫菲(2.5 g，7.4 mmol)與三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(2.5 mL，7.4 mmol)於70 mL二噁烷所形成的混合物中。用氮沖洗該反應混合物，於80℃下，予以加熱16小時，然後，令其冷卻至周溫。添加水(20 mL)及NBS(1.39 g，7.8 mmol)並且於室溫下，將該混合物攪拌40分鐘，然後，用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。用水及鹽水清洗，經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。將所得到的殘留物懸浮於乙腈(70 mL)。於其中，添加吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(3.2 g，14.9 mmol)及DIPEA (2.4 mL，14.1 mmol)於20 mL乙腈所形成的溶液。於室溫下，將該混合物攪拌16小時，然後，用乙酸乙酯(300 mL)予以稀釋。用碳酸氫鈉溶液及水清洗有機層，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈白色固體的吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-9,10-二氫菲-2-基)-2-酮基乙基]酯1-第三丁酯(1.76 g，46%(歷經二步驟))。m/z 514.2, 516.2 $(M+H)^+$。

2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基]-9,10-二氫菲-2-基}-2-酮基-乙基)酯2-第三丁酯：將 $Pd(Ph_3)_4$ (37 mg，0.03 mmol)及 $PdCl_2(Ph_3)_2$ (22 mg，0.03 mmol)添加至吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-9,10-二氫菲-2-基)-2-酮基乙基]酯1-第三丁酯(410 mg，0.8 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(0.32 mL，0.96 mmol)於8 mL二噁烷所形成的混合物中

。用氮沖洗該反應混合物，於80℃下，予以加熱16小時，然後，令其冷卻至周溫。添加水(2 mL)及NBS(171 mg，0.96 mmol)並且於室溫下，將該混合物攪拌40分鐘，然後，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。用水及鹽水清洗，經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。將所得到的殘留物的半量溶於乙腈(5 mL)。於其中，添加2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯(100 mg，0.41 mmol)及DIPEA(0.068 mL，0.39 mmol)於2 mL乙腈所形成的溶液。於室溫下，將該混合物攪拌16小時，然後，用乙酸乙酯(100 mL)予以稀釋。用碳酸氫鈉溶液及水清洗有機層，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈白色固體的2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基]-9,10-二氫菲-2-基}-2-酮基-乙基)酯2-第三丁酯(171 mg，60%(歷經二步驟))。m/z 717.2 $(M+H)^+$。

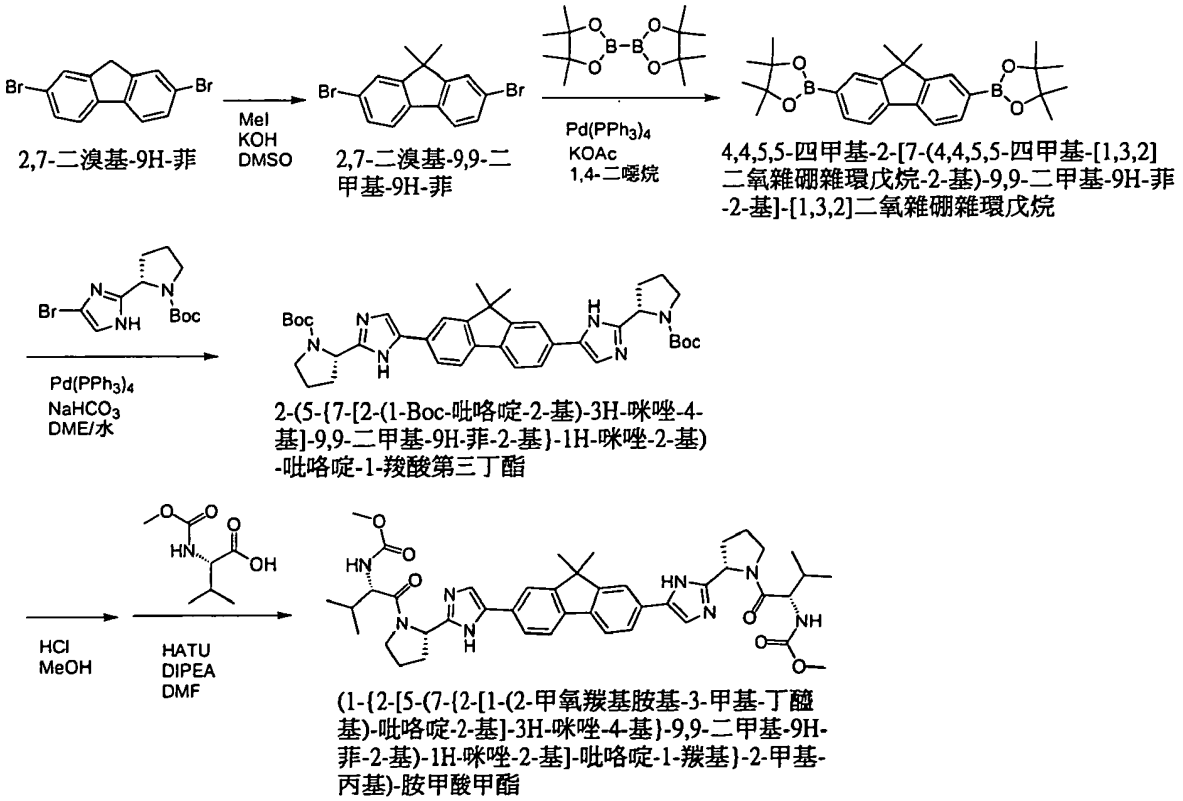
3-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：於密封試管內，在140℃、微波的條件下，將2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基]-9,10-二氫菲-2-基}-2-酮基-乙基)酯2-第三丁酯(171 mg，0.24 mmol)及乙酸胺(800 mg，10.2 mmol)於二甲苯(5 mL)所形成的混合物加熱1.5小時。於真空中，將揮發性成分

移除，並且將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈白色固體之3-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(100 mg，62%)。m/z 677.9 $(M+H)^+$。

(1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將4.0M HCl溶液(於二噁烷中，2 mL，過量)添加至3-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-9,10-二氫菲-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(100 mg，0.15 mmol)於甲醇(5 mL)所形成的溶液中。於50℃下，將該混合物攪拌3小時，並且於減壓下進行濃縮。用乙醚處理殘留物，以去除過量的HCl。將所得到的白色固體溶於DMF(5 mL)，將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(54 mg，0.31 mmol)、HATU(141 mg，0.37 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.2 mL，1.2 mmol)添加至該溶液中。於周溫下，將該混合物攪拌2小時，然後於真空中，將揮發性成分移除。將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用1N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由HPLC，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈三氟乙酸鹽

之(1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,10-二氫菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(67 mg，57%)。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05-7.65 (m, 8H), 5.35-5.20 (m, 1H), 4.40-4.05 (m, 3H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.67 (d, 6H), 3.05-2.80 (m, 5H), 2.70-2.50 (m, 1H), 2.40-1.60 (m, 13H), 1.10-0.85 (m, 12H)；m/z 791.3 $(M+H)^+$。

實施例EI



2,7-二溴基-9,9-二甲基-9*H*-菲：將甲基碘(0.42 mL，6.8 mmol)添加至2,7-二溴基-9*H*-菲(1.0 g，3.1 mmol)、碘化鉀(50 mg，0.3 mmol)及氫氧化鉀(750 mg，13.3 mmol)

於DMSO所形成之已攪拌過的溶液中。於室溫下，將該混合物攪拌16小時，然後，用乙酸乙酯(100 mL)予以稀釋。用水及鹽水清洗有機層，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈白色固體的2,7-二溴基-9,9-二甲基-9*H*-菲(1.1 g，100%)。

4,4,5,5-四甲基-2-[7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-9,9-二甲基-9*H*-菲-2-基]-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷：將$Pd(PPh_3)_4$ (347 mg，0.3 mmol)添加至含有2,7-二溴基-9,9-二甲基-9*H*-菲(1.0 g，2.9 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(2.9 g, 11.6 mmol)、乙酸鉀(1.4 g，14.5 mmol)與1,4-二噁烷(30 ml)之混合物的燒瓶中。用氮沖洗該反應混合物，於80℃下，予以加熱16小時，然後，於真空中，將揮發性成分移除。將殘留物溶於乙酸乙酯(300 mL)，用水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈白色固體的4,4,5,5-四甲基-2-[7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-9,9-二甲基-9*H*-菲-2-基]-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷(0.8 g，62%)。

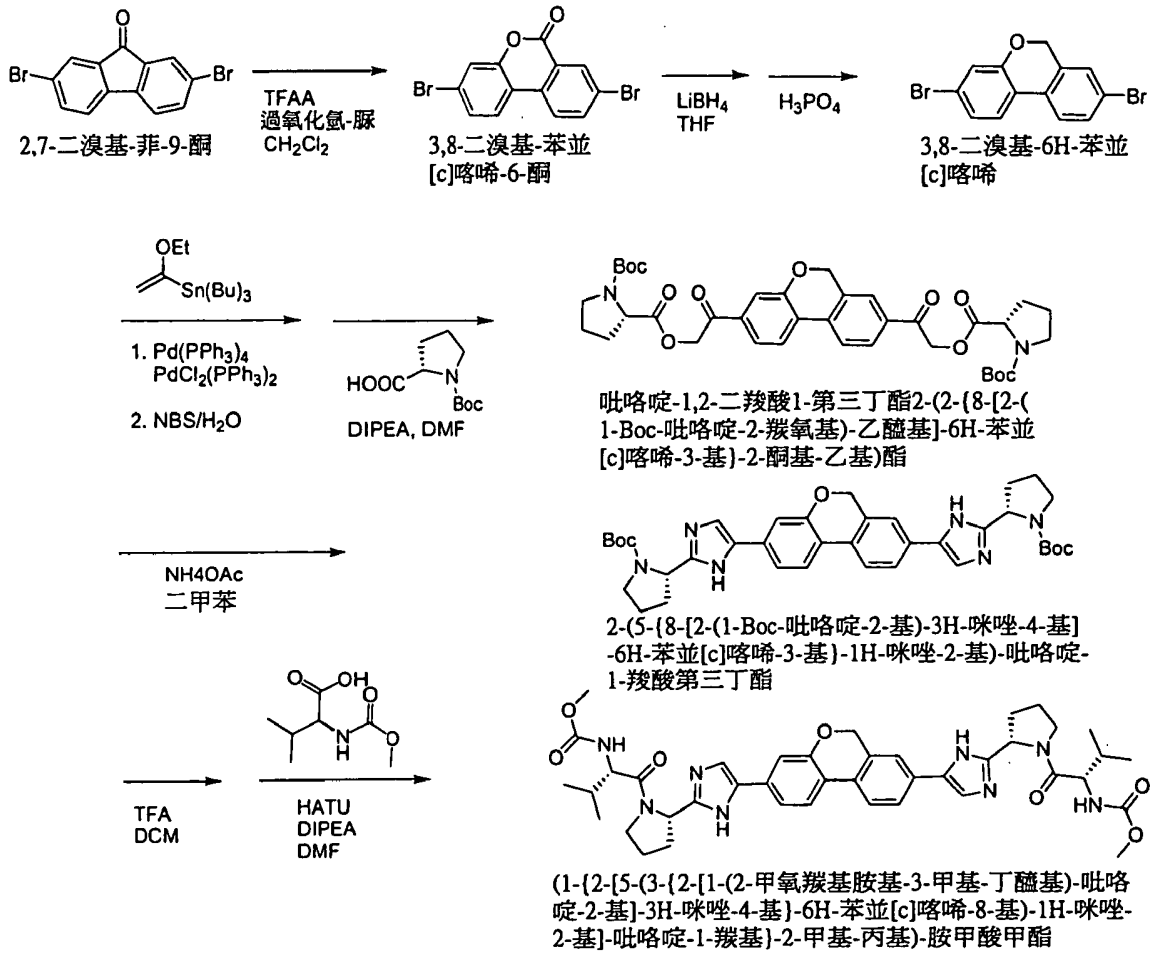
2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-9,9-二甲基-9*H*-菲-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將$Pd(Ph_3)_4$ (55 mg，0.05 mmol)添加至4,4,5,5-四甲基-2-[7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-9,9-二甲基-9*H*-菲-2-基]-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷(205 mg

，0.48 mmol)、2-(4-溴基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(309 mg，0.98 mmol)、碳酸氫鈉(282 mg，3.4 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(8 mL)及水(1 mL)所形成的混合物中。用氮沖洗該反應混合物，於80℃下，予以加熱16小時，然後，於真空中，將揮發性成分移除。將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由HPLC，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈三氟乙酸鹽的2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-9,9-二甲基-9*H*-菲-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(45 mg，14%)。m/z 665.4 $(M+H)^+$。

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,9-二甲基-9*H*-菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將4.0 M HCl溶液(於二噁烷中，1 mL，過量)添加至2-(5-{7-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-9,9-二甲基-9*H*-菲-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(45 mg，0.07 mmol)於甲醇(5 mL)所形成的溶液中。於50℃下，將該混合物攪拌3小時並且於減壓下進行濃縮。用乙醚處理殘留物，以去除過量的HCl。將所得到的白色固體溶於DMF(5 mL)，將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(25 mg，0.14 mmol)、HATU(65 mg，0.17 mmol)及*N,N*-二異丙基乙基胺(0.09 mL，0.54 mmol)添加至該溶液中。於周溫下，將該混合物攪拌2小時，然後於真空中，將揮發性成分移除。

將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用1N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由HPLC，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈三氟乙酸鹽的(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-9,9-二甲基-9*H*-菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(15 mg，28%)。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05-7.70 (m, 8H), 5.35-5.20 (m, 2H), 4.30-3.80 (m, 6H), 3.67 (s, 6H), 2.65-2.00 (m, 10H), 1.61 (s, 6H), 1.05-0.85 (m, 12H)；m/z 779.4 $(M+H)^+$。

實施例EJ



3,8-二溴基-苯並[*c*]喀啡-6-酮：將2,7-二溴基-菲-9-酮(3.3 g，10 mmol)及過氧化氫-脲(1.4 g，15 mL)於二氯甲烷(50 mL)所形成的懸浮液逐滴添加至TFAA(2.1 mL，3.15 mmol)於二氯甲烷(5 mL)所形成的溶液中。於室溫下，將該混合物攪拌48小時，添加第二份的過氧化氫-脲，並且於室溫下，持續攪拌另外的72小時。將該混合物過濾，用水(50 mL)萃取有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。將溶劑去除後，於80℃下，令殘留物與2N NaOH一起加熱10分鐘，進行過濾，並且用乙醚萃取冷卻的濾液。用2N HCl，將水相酸化並且用乙酸乙酯(200 mL)予以萃取。將HCl(2 mL之4M溶液)添加至乙酸乙酯萃出液並且予以加熱2小時。於

真空中，將溶劑去除，令殘留物自乙酸乙酯／乙醇再結晶析出，而得到最終產物，呈白色固體之3,8-二溴基-苯並[*c*]喀唏-6-酮(1.5 g，40%)。

3,8-二溴基-6*H*-苯並[*c*]喀唏：將$LiBH_4$於THF中之2M溶液(3.7 mL，7.4 mmol)添加至3,8-二溴基-苯並[*c*]喀唏-6-酮(650 mg，1.85 mmol)於THF(20 mL)所形成的溶液。於室溫下，將該混合物攪拌3小時。用氯化銨溶液緩慢地予以淬熄。用乙酸乙酯萃取該混合物，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。將所得到的殘留物懸浮於85%磷酸(20 mL)，並且於160℃下，予以加熱4小時。用乙酸乙酯萃取該混合物，用水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈白色固體的3,8-二溴基-6*H*-苯並[*c*]喀唏(539 mg，86%)。

吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-(2-{8-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基]-6*H*-苯並[*c*]喀唏-3-基}-2-酮基-乙基)酯：將$Pd(PPh_3)_4$ (74 mg，0.064 mmol)及$PdCl_2(Ph_3)_2$ (45 mg，0.064 mmol)添加至3,8-二溴基-6*H*-苯並[*c*]喀唏(539 mg，1.6 mmol)與三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(1.2 mL，3.5 mmol)於20 mL二噁烷所形成的混合物中。用氮沖洗該反應混合物，於80℃下，予以加熱16小時，然後，令其冷卻至周溫。添加水(7 mL)及NBS(623 mg，3.5 mmol)並且於室溫下，將該混合物攪拌40分鐘，然後，用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。過濾出固體並且分開存放。用水及鹽水清洗乙

酸乙酯層，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。將所得到的殘留物與之前收集得的固體合併，將其懸浮於乙腈(20 mL)及DMF(10 mL)中。於其中，添加吡咯啶1,2-二羧酸1-第三丁酯(1.6 g，7.4 mmol)及DIPEA (1.2 mL，7.1 mmol)於5 mL乙腈所形成的溶液。於室溫下，將該混合物攪拌16小時，然後，用乙酸乙酯(300 mL)予以稀釋。用碳酸氫鈉溶液及水清洗有機層，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈白色固體之吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-(2-{8-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基]-6*H*-苯並[*c*]喀唏-3-基}-2-酮基-乙基)酯(602 mg，54%(歷經二步驟))。m/z 715.2 $(M+Na)^+$。

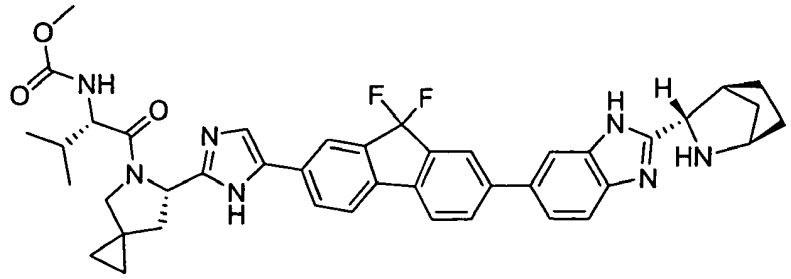
2-(5-{8-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-6*H*-苯並[*c*]喀唏-3-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於密封試管內，在140℃、微波條件下，將吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-(2-{8-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基]-6*H*-苯並[*c*]喀唏-3-基}-2-酮基-乙基)酯(168 mg，0.24 mmol)以及乙酸銨(374 mg，4.8 mmol)於二甲苯(10 mL)所形成的混合物加熱1.5小時。於真空中，將揮發性成分移除，並且將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由快速層析法，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈白色固體之2-(5-{8-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-6*H*-苯並[*c*]喀唏-3-基}-1*H*-咪唑-

2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(100 mg，64%)。m/z 653.4 $(M+H)^+$。

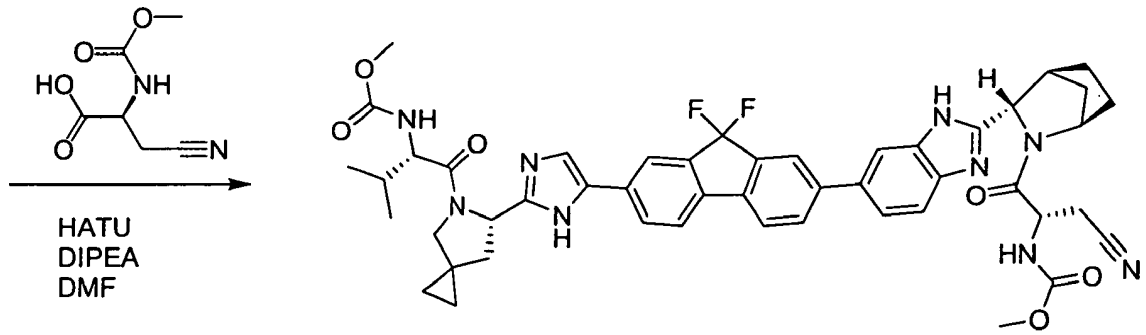
(1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-6*H*-苯並[*c*]喀唏-8-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(2.5 mL，過量)添加至2-(5-{8-[2-(1-Boc-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-6*H*-苯並[*c*]喀唏-3-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(300 mg，0.46 mmol)於二氯甲烷(10 mL)所形成的溶液中。於周溫下，將該混合物攪拌2小時並且於減壓下進行濃縮。用乙醚處理殘留物，以去除過量的三氟乙酸。將所得到的白色固體溶於DMF(10 mL)，將2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(161 mg，0.92 mmol)、HATU(437 mg，1.2 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.64 mL，3.7 mmol)添加至該溶液中。於周溫下，將該混合物攪拌2小時，然後於真空中，將揮發性成分移除。將殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用1N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由HPLC，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈三氟乙酸鹽之(1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-6*H*-苯並[*c*]喀唏-8-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(130 mg，37%)。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.80-7.20 (m, 8H), 5.40-5.05 (m, 4H), 4.65-3.80 (m, 6H), 3.75-3.40 (m, 6H), 2.40-1.90 (m, 10H), 1.05-0.80 (m, 12H)；

m/z 767.3 $(M+H)^+$。

實施例EK



{1-[6-(5-{7-[2-(2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-9,9-二氟基-9H-菲-2-基}-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

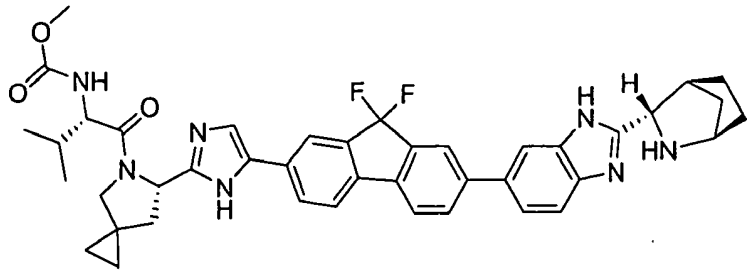


(1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-氰基-2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-9,9-二氟基-9H-菲-2-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

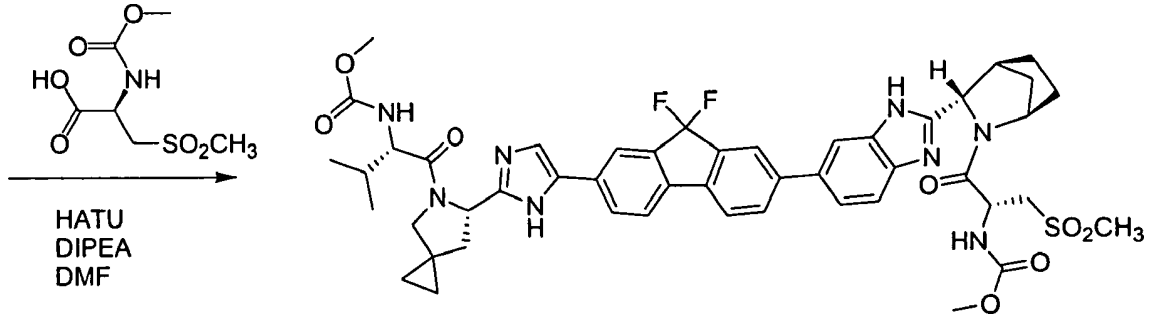
(1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-氰基-2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9,9-二氟基-9*H*-菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將3-氰基-2-甲氧羰基胺基-丙酸(8 mg，0.045 mmol)、HATU (20 mg，0.052 mmol)以及 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.051 mL，0.3 mmol)，添加至{1-[6-(5-{7-[2-(2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-9,9-二氟基-9*H*-菲-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(30 mg，

0.037 mmol)於DMF(2 mL)所形成的溶液中。於周溫下，將該混合物攪拌2小時，然後於真空中，將揮發性成分移除。將殘留物溶於乙酸乙酯(50 mL)，用1N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由HPLC，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈三氟乙酸鹽之(1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-氰基-2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9,9-二氟基-9*H*-菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(18 mg，54%)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30-7.70 (m, 10H), 7.45-7.30 (m, 1H), 5.26 (t, 1H), 5.00-4.80 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.10-3.70 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.00-2.65 (m, 4H), 2.30-1.10 (m, 12H), 1.00-0.60 (m, 8H)；m/z 886.4 $(M+H)^+$。

實施例EL



{1-[6-(5-{7-[2-(2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-9,9-二氟基-9H-菲-2-基}-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

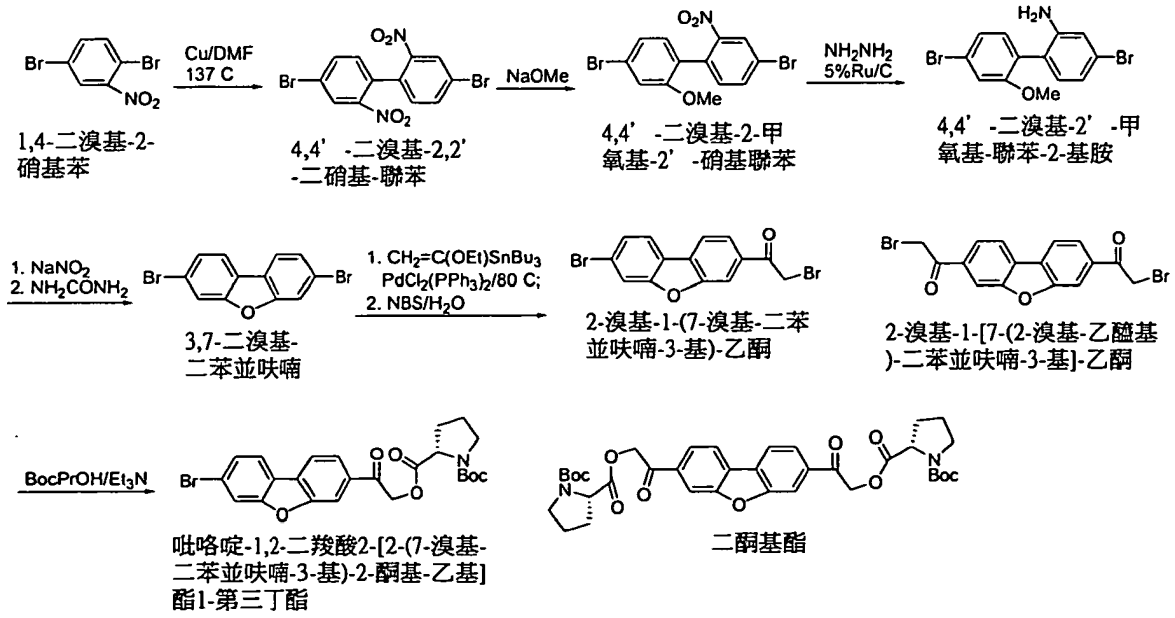


(1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-甲烷磺醯基-2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-9,9-二氟基-9H-菲-2-基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-甲烷磺醯基-2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9,9-二氟基-9*H*-菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將3-甲烷磺醯基-2-甲氧羰基胺基-丙酸(8 mg，0.045 mmol)、HATU(20 mg，0.052 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.051 mL，0.3 mmol)，添加至{1-[6-(5-{7-[2-(2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-9,9-二氟基-9*H*-菲-2-基}-1*H*-咪唑-2-基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(30 mg，0.037 mmol)於DMF(2 mL)所形成的溶液中。於周溫下，將該混合物攪拌2小時，然後於真空中，將揮發性成分移除。將殘留物溶於乙酸乙酯(50 mL)，用1N氫氧

化鈉溶液、水及鹽水清洗，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。藉由HPLC，將所得到的殘留物純化，而得到所要的產物，呈三氟乙酸鹽之(1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-甲烷磺醯基-2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9,9-二氟基-9*H*-菲-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(18 mg，54%)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30-7.70 (m, 10H), 7.40-7.30 (m, 1H), 5.26 (t, 1H), 5.00-4.80 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.10-3.70 (m, 5H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.00-2.65 (m, 4H), 2.30-1.10 (m, 12H), 1.00-0.60 (m, 10H)；m/z 939.4 $(M+H)^+$。

實施例EM



1,4-二溴基-2-硝基苯：此化合物係購自Sigma-Aldrich

Co。

4,4'-二溴基-2,2'-二硝基-聯苯：於137℃下，將1,4-二溴基-2-硝基苯(25 g，89 mmol)及銅粉(12.5 g，197 mmol)於DMF(150 mL)所形成的混合物加熱2小時。將該混合物冷卻至25℃，並且用水淬熄。用乙酸乙酯(2x)萃取該混合物。用水及鹽水清洗合併的有機溶液並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(己烷／乙酸乙酯)進行純化，得到4,4'-二溴基-2,2'-二硝基-聯苯(13.6 g)。

4,4'-二溴基-2-甲氧基-2'-硝基聯苯：將甲氧鈉於甲醇所形成的溶液(4.4 M，4.5 ml，19.8 mmol)添加至4,4'-二溴基-2,2'-二硝基-聯苯(6.58 g，16.5 mmol)於DMF(50 mL)所形成之在0℃下的溶液中。於25℃下，將該混合物攪拌12小時並且將其倒入冰-水(140 ml)。用乙酸乙酯(2x)萃取該混合物。用水及鹽水清洗合併的有機相並且令其經硫酸鈉乾燥。於減壓下進行濃縮，得到一灰白色固體。自乙腈／甲醇再結晶析出，得到呈白色固體之4,4'-二溴基-2-甲氧基-2'-硝基聯苯(3.76 g)。

4,4'-二溴基-2'-甲氧基-聯苯-2-基胺：將肼(4.6 ml，59 mmol)於乙醇(5 ml)所形成的溶液逐滴添加至4,4'-二溴基-2-甲氧基-2'-硝基聯苯(3.76 g，9.8 mmol)以及5% 釕／碳(400 mg)於乙醇(37 ml)所形成之在65-70℃下的懸浮液中。將該混合物回流7小時並且令其過濾通過矽藻土濾片。用乙醇清洗矽藻土濾片。於減壓下，將合併的溶液濃縮。與乙醇、乙酸乙酯及二氯甲烷共蒸發，得到呈黃色固體

之4,4'-二溴基-2'-甲氧基-聯苯-2-基胺(3.5 g)。

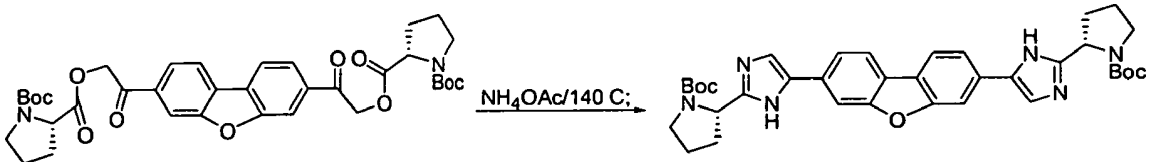
3,7-二溴基-二苯並呋喃：緩慢地將$NaNO_2$(682 mg，9.8 mmol)於水(9 ml)所形成的溶液，添加至4,4'-二溴基-2'-甲氧基-聯苯-2-基胺(3.5 g，9.8 mmol)於硫酸(2.4 g)及水(8.5 ml)所形成之在0℃下的懸浮液中。於0℃下，將該混合物攪拌2小時。添加脲(1.2 g，20 mmol)並且將該混合物攪拌12小時。用水稀釋該混合物並且於70℃下，予以加熱24小時。將該混合物冷卻至25℃並且予以過濾。令收集的固體自苯／甲醇再結晶析出，得到3,7-二溴基-二苯並呋喃(2.27 g)。

2-溴基-1-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-乙酮以及2-溴基-1-[7-(2-溴基-乙醯基)-二苯並呋喃-3-基]-乙酮：將$PdCl_2(PPh_3)_2$ (90 mg)以及Pd(PPh3)4 (90 mg)添加至3,7-二溴基-二苯並呋喃(972 mg，3 mmol)以及三丁基(乙氧基乙烯基)錫烷(1.22 ml，3.6 mmol)於二噁烷(20 ml)所形成的溶液中。於80℃下，將該混合物加熱16小時並且予以冷卻至0℃。添加水(7 ml)，接著在5分鐘期間，緩慢地添加NBS(641 mg，3.6 mmol)。於0℃下，將該混合物攪拌另外的40分鐘，並且於減壓下將溶劑移除。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水予以清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。於減壓下濃縮，得到2-溴基-1-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-乙酮以及2-溴基-1-[7-(2-溴基-乙醯基)-二苯並呋喃-3-基]-乙酮的混合物，其係直接用於下一個步驟。

吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-2-

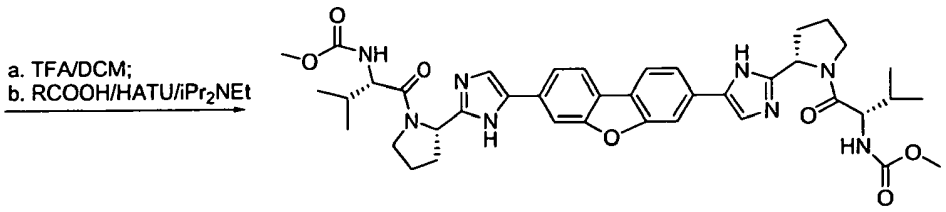
酮基-乙基]酯1-第三丁酯以及二酮基酯：2-溴基-1-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-乙酮以及2-溴基-1-[7-(2-溴基-乙醯基)-二苯並呋喃-3-基]-乙酮於DMF(20 mL)所形成的溶液，添加至(s)Boc-PrOH(2.58 g，12 mmol)及三乙胺(1.46 ml，10.5 mmol)於乙腈(20 ml)／DMF(15 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌10小時，並且將溶劑蒸發。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用0.5 N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(己烷／乙酸乙酯)進行純化，得到吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(630 mg)以及二酮基酯(620 mg)。

實施例EN



二酮基酯

3,7-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-二苯並呋喃



(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-二苯並呋喃-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

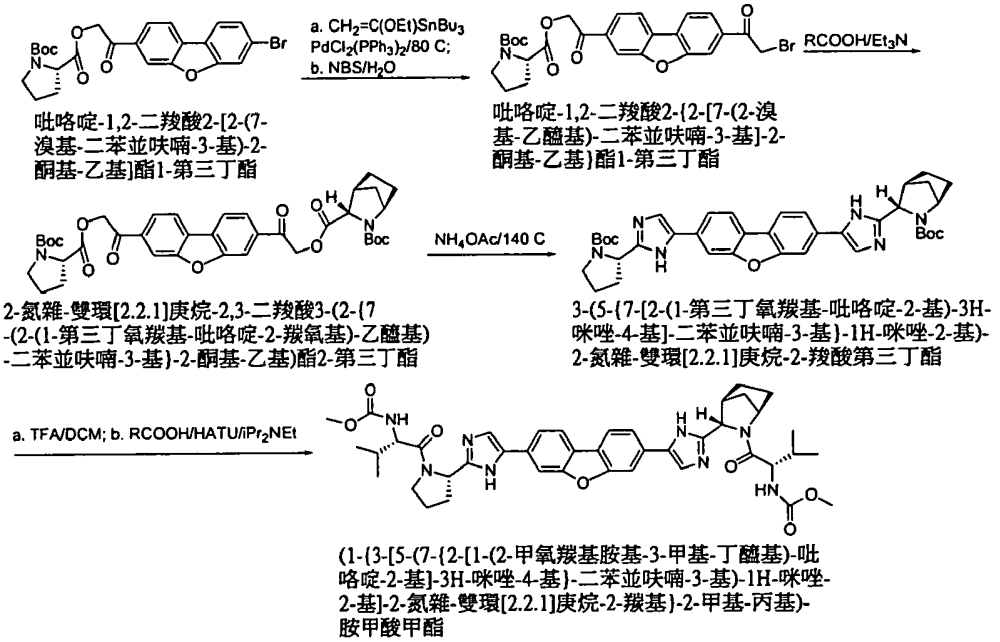
3,7-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並呋喃：於140℃、微波下，將二酮基酯(600 mg，0.89 mmol)及乙酸銨(1.72 g)於二甲苯(10 ml)所形成的混合物加熱80分鐘。用水淬熄該混合物，並且用乙酸乙酯

萃取。用水及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(二氯甲烷／乙酸乙酯)進行純化，得到3,7-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並呋喃(330 mg)。m/z：639.1 (M+1)，637.3 (M-1)，320.0 (M+2)/2。

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-二苯並呋喃-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(2 ml)添加至3,7-雙-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並呋喃(330 mg，0.51 mmol)於二氯甲烷(4 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌60分鐘，並且於減壓下，將溶劑及試劑去除。用乙腈及水稀釋該混合物，並且予以冷凍乾燥，得到棕色的粉末。先後將HATU (407 mg，1.07 mmol)及二異丙基乙基胺(0.9 ml，5.1 mmol)，添加至前述粉末(0.51 mmol)及MeOCO-Val-OH (179 mg，1.02 mmol)於DMF (15 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌60分鐘並且予以蒸發，然後，用乙酸乙酯稀釋。用1N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗有機層，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由HPLC (0.1%三氟乙酸／乙腈／0.1%三氟乙酸／水)進行純化，得到(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-二苯並呋喃-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(130 mg)。m/z：753.4 (M+1), 751.3 (M-1), 377.3 (M+2)/2。^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.23

(2 H, d, J=7.9 Hz), 8.0 (2 H, s), 7.98 (2 H, s), 7.78 (2 H, d, J=7.9 Hz), 5.27 (2 H, m), 4.24 (2 H, d, J=7.0 Hz), 4.15 (2 H, m), 3.90 (2 H, m), 3.67 (6 H, s), 2.60 (2 H, m), 2.35-2.0 (8 H, m), 1.0-0.8 (12 H, m)。

實施例EO



吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯

吡咯啶-1,2-二羧酸2-{2-[7-(2-溴基-乙醯基)-二苯並呋喃-3-基]-2-酮基-乙基}酯1-第三丁酯

2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{7-(2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基)-二苯並呋喃-3-基}-2-酮基-乙基)酯2-第三丁酯

3-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-咪唑-4-基]-二苯並呋喃-3-基}-1H-咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

(1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-二苯並呋喃-3-基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

吡咯啶-1,2-二羧酸2-{2-[7-(2-溴基-乙醯基)-二苯並呋喃-3-基]-2-酮基-乙基}酯1-第三丁酯：將$PdCl_2(PPh_3)_2$ (15 mg)添加至吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(250 mg，0.5 mmol)及三丁基(乙氧基乙烯基)錫烷(188 μl，0.55 mmol)於二噁烷(3.3 ml)所形成的溶液中。於80℃下，將該混合物加熱16小時，並且令其冷卻至0℃。添加水(1.1 mL)，然後，於5分鐘期間，緩慢添加NBS(98 mg，0.55 mmol)。於0℃下，將該混合物攪拌另外的40分鐘，並且於減壓下去除溶劑。用乙

酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(己烷／乙酸乙酯)進行純化，得到吡咯啶-1,2-二羧酸2-{2-[7-(2-溴基-乙醯基)-二苯並呋喃-3-基]-2-酮基-乙基}酯1-第三丁酯(205 mg)。

2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{7-(2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基)-二苯並呋喃-3-基}-2-酮基-乙基)酯2-第三丁酯：將吡咯啶-1,2-二羧酸2-{2-[7-(2-溴基-乙醯基)-二苯並呋喃-3-基]-2-酮基-乙基}酯1-第三丁酯(200 mg，0.37 mmol)於DMF(6 ml)所形成的溶液，添加至2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯(155 mg，0.64 mmol)及三乙胺(77 μl，0.55 mmol)於乙腈(3 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌10小時，並且將溶劑蒸發。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮得到2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{7-(2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基)-二苯並呋喃-3-基}-2-酮基-乙基)酯2-第三丁酯(243 mg)。m/z：703.3 (M-1)，727.2 (M+Na)。

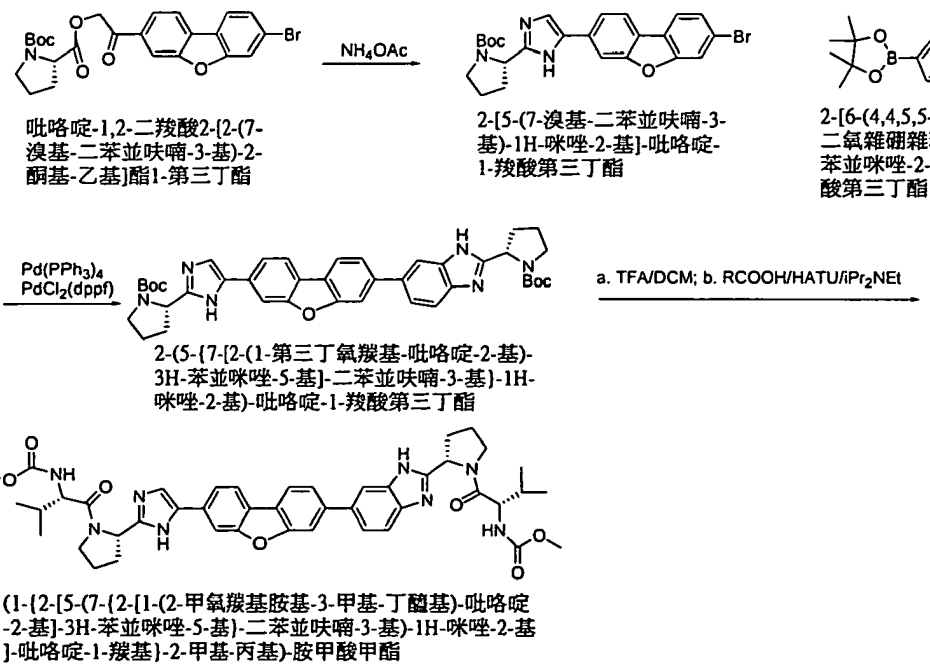
3-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並呋喃-3-基}-1*H*-咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：於140℃、微波下，將2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-(2-{7-(2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-羰氧基)-乙醯基)-二苯並呋喃-3-基}-2-酮基-乙基)酯2-第三丁酯(243 mg)及乙酸銨(860 mg，11 mmol)於二甲苯(5 ml)所形成的混合物加熱80分鐘。用水淬熄該

混合物，並且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水清洗有機相，並且用硫酸鈉予以乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(二氯甲烷／乙酸乙酯)進行純化，得到3-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並呋喃-3-基}-1*H*-咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(170 mg)。m/z: 665.0 (M+1)，663.4 (M-1)，333.0 (M+2)/2。

(1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-二苯並呋喃-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(3 ml)添加至3-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-咪唑-4-基]-二苯並呋喃-3-基}-1*H*-咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(170 mg)於二氯甲烷(6 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌60分鐘，並且於減壓下，將溶劑及試劑去除。用乙腈及水稀釋該混合物，並且予以冷凍乾燥，得到棕色的粉末。先後將HATU (204 mg，0.54 mmol)及二異丙基乙基胺(0.45 ml，2.56 mmol)，添加至前述粉末(0.256 mmol)及MeOCO-Val-OH (90 mg，0.51 mmol)於DMF (7.5 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌90分鐘並且用乙酸乙酯稀釋。用1N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由HPLC (0.1%三氟乙酸／乙腈／0.1%三氟乙酸／水)進行純化，得到(1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-二苯並呋

喃-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(127 mg)。m/z：779.3 (M+1), 777.3 (M-1), 390.2 (M+2)/2。^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.23 (2 H, d, J=8.2 Hz), 8.03 (2 H, s), 7.98 (2 H, m), 7.88 (2 H, d, J=8.2 Hz), 5.25 (1 H, m), 4.85 (1 H, m), 4.33 (1 H, d, J=6.1 Hz), 4.24 (1 H, d, J=7.0 Hz), 4.15 (1 H, m), 3.88 (1 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.67 (3 H, s), 3.45 (1 H, m), 2.89 (1 H, m), 2.60 (1 H, m), 2.35-1.6 (11 H, m), 1.05-0.8 (12 H, m)。

實施例EP



吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯

2-[5-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3H-苯並咪唑-5-基]-二苯並呋喃-3-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-二苯並呋喃-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-[5-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於140℃、微波下，將吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(200 mg)以及乙酸銨(860 mg，11 mmol)於二甲苯(5

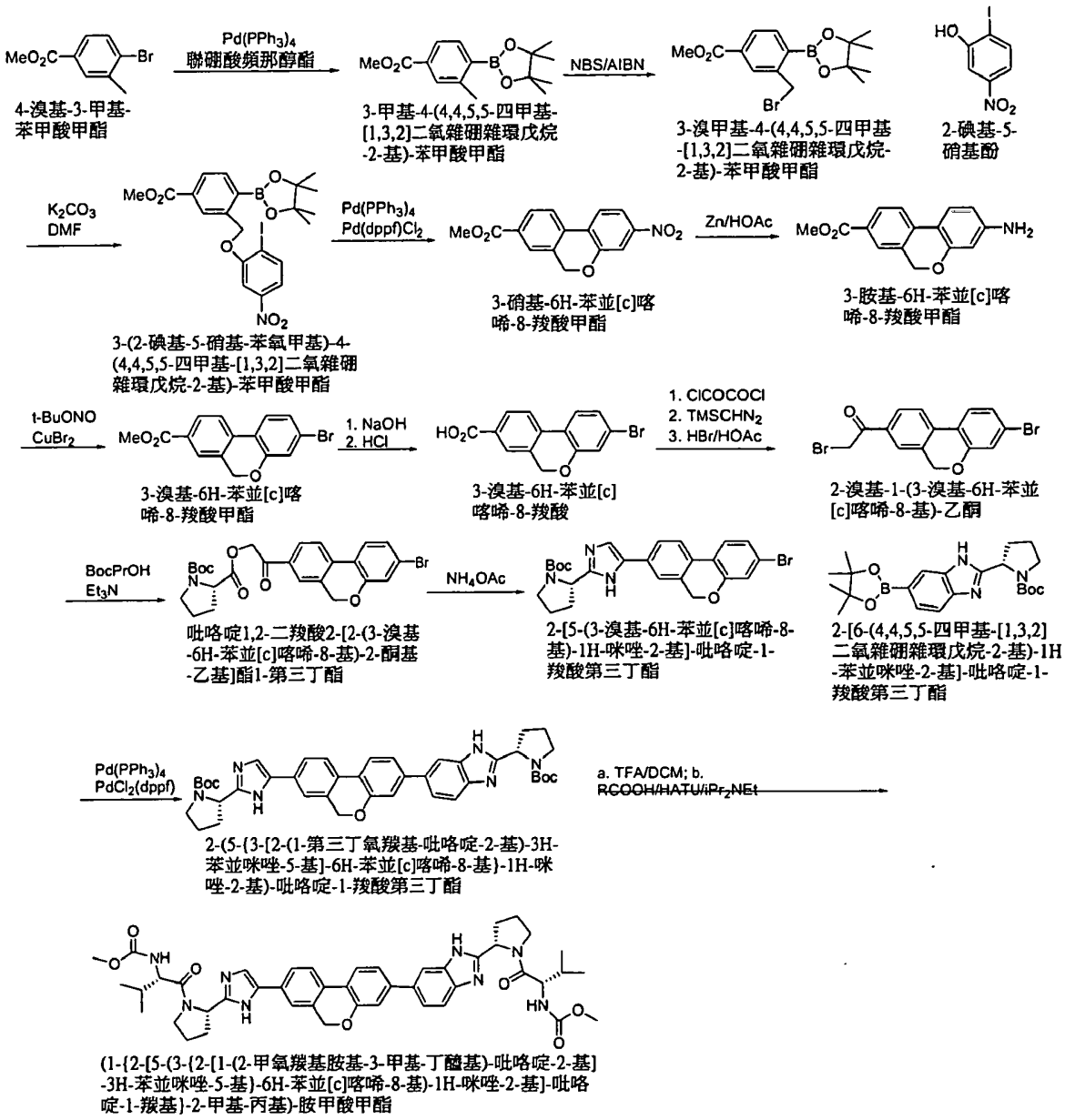
ml)所形成的混合物加熱80分鐘。用水淬熄該混合物，並且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水清洗有機相，並且用硫酸鈉予以乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(二氯甲烷／乙酸乙酯)進行純化，得到2-[5-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(124 mg)。m/z：481.9 (M+1)，480.2 (M-1)。

2-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-二苯並呋喃-3-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：先後將碳酸鉀(72 mg，0.52 mmol)，以及$Pd(PPh_3)_4$ (15 mg)與$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (15 mg)，添加至2-[5-(7-溴基-二苯並呋喃-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(124 mg，0.26 mmol)以及2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(107 mg，0.26 mmol)於DME(2.25 ml)及水(0.75 ml)所形成的溶液中。於90℃下，將該混合物加熱6小時。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(乙酸乙酯)進行純化，得到2-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-二苯並呋喃-3-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(83 mg)。m/z：689.1 (M+1), 687.3 (M-1), 345.0 (M+2)/2。

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-二苯並呋喃-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將

三氟乙酸(2 ml)添加至2-(5-{7-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-二苯並呋喃-3-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(82 mg，0.12 mmol)於二氯甲烷(4 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌60分鐘，並且於減壓下，將溶劑及試劑去除。用乙腈及水稀釋該混合物，並且予以冷凍乾燥，得到棕色的粉末。先後將HATU(95 mg，0.25 mmol)及二異丙基乙基胺(0.21 ml，1.2 mmol)，添加至前述粉末(0.12 mmol)及MeOCO-Val-OH (42 mg，0.24 mmol)於DMF (3.5 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌90分鐘並且用乙酸乙酯稀釋。用1N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由HPLC (0.1%三氟乙酸／乙腈／0.1%三氟乙酸／水)進行純化，得到(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-二苯並呋喃-3-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(79 mg)。m/z：803.4 (M+1)，801.1 (M-1)，402.2 (M+2)/2。^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.25 (2 H, m)，8.1-7.9 (5 H, m)，7.9-7.75 (3 H, m)，5.4-5.2 (2 H, m)，4.25 (2 H, m)，4.2-3.8 (4 H, m)，3.67 (6 H, s)，2.60 (2 H, m)，2.4-2.0 (8 H, m)，1.05-0.8 (12 H, m)。

實施例EQ



4-溴基-3-甲基-苯甲酸甲酯：此化學藥品係購自Sigma-Aldrich Co.。

3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯：先後將乙酸鉀(5.0 g，51 mmol)以及$Pd(PPh_3)_4$ (924 mg)添加至4-溴基-3-甲基-苯甲酸甲酯(4.56 g，20 mmol)及聯硼酸頻那醇酯(10.2 g，40 mmol)於1,4-二噁烷(160 ml)所形成的溶液中。於80℃下，將該混合物加熱16小時。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水清洗，

並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(己烷／乙酸乙酯)進行純化，得到3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯(4.8 g)。

3-溴甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯：在80℃下，將3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯(3.71 g，13.4 mmol)、NBS (2.39 g，13.4 mmol)、及AIBN (235 mg)於四氯化碳(20 ml)所形成的溶液加熱14小時。將該混合物冷卻至25℃，並且予以過濾，用四氯化碳清洗。於減壓下，將該溶液濃縮，並且用乙酸乙酯予以稀釋。用水及鹽水清洗該溶液並且用硫酸鈉予以乾燥。濃縮得到3-溴甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯(4.9 g)。

3-(2-碘基-5-硝基-苯氧甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯：在75℃下，將3-溴甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯(3.63 g，10.3 mmol)、2-碘基-5-硝基酚(2.72 g，10.3 mmol)、及碳酸鉀(2.26 g，16.4 mmol)於DMF(21 ml)所形成的混合物加熱3小時。將該混合物冷卻至25℃，並且於減壓下，將DMF移除。用乙酸乙酯稀釋該混合物，並且用0.5N HCl予以酸化至pH=4。添加更多的水(水的總體積100 ml)，並且將混合物攪拌5分鐘。將混合物過濾並且用水清洗。收集固體並且於減壓下，予以乾燥。得到呈固體之3-(2-碘基-5-硝基-苯氧甲基)-4-(4,4,5,5-四甲

基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯(1.8 g)。

3-硝基-6*H*-苯並[*c*]喀唏-8-羧酸甲酯：先後將碳酸鉀(1.26g，15 mmol)，以及$Pd(PPh_3)_4$ (250 mg)與$Pd(dppf)Cl_2$ (250 mg)添加至3-(2-碘基-5-硝基-苯氧甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯(2.7 g，5 mmol)於1,2-二甲氧基醚(75 ml)及水(25 ml)所形成的溶液中。於80℃下，將該混合物加熱16小時。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(二氯甲烷／己烷)進行純化，得到3-硝基-6*H*-苯並[*c*]喀唏-8-羧酸甲酯(690 mg)。

3-胺基-6*H*-苯並[*c*]喀唏-8-羧酸甲酯：將乙酸(10 ml)添加至3-硝基-6*H*-苯並[*c*]喀唏-8-羧酸甲酯(690 mg)於THF／DMF(5 ml／5 ml)所形成的溶液中，接著緩慢添加鋅(800 mg)。將該混合物攪拌12小時，並且於減壓下，將溶劑移除。用乙酸乙酯稀釋該混合物，並且添加0.2 N氫氧化鈉溶液，直到pH=10爲止。分離出有機層並且用水及鹽水清洗，用硫酸鈉予以乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(二氯甲烷／乙酸乙酯)純化，得到3-胺基-6*H*-苯並[*c*]喀唏-8-羧酸甲酯(300 mg)。

3-溴基-6*H*-苯並[*c*]喀唏-8-羧酸甲酯：將3-胺基-6*H*-苯並[*c*]喀唏-8-羧酸甲酯(300 mg，1.18 mmol)於乙腈(5 ml)所形成的懸浮液，逐滴地添加至溴化銅(II)(315 mg，1.42 mmol)以及亞硝酸第三丁酯(233 μl，1.77 mmol)於乙腈(4 ml)所形成之在65℃下的溶液中。於65℃下，將該混合物

加熱3小時。濃縮且藉由快速管柱層析法(二氯甲烷／乙酸乙酯)純化，得到3-溴基-6*H*-苯並[*c*]喹啉-8-羧酸甲酯(160 mg)。

3-溴基-6*H*-苯並[*c*]喹啉-8-羧酸：於50℃下，將3-溴基-6*H*-苯並[*c*]喹啉-8-羧酸甲酯(160 mg，0.5 mmol)及氫氧化鈉(1.0 N，1 ml，1 mmol)於THF／甲醇(2 ml／2 ml)所形成的溶液加熱3小時。將該混合物冷卻至25℃，並且用2N HCl(0.6 ml)予以酸化。於減壓下，將溶劑去除。用乙腈及水稀釋該混合物，並且予以冷凍乾燥，得到呈棕色粉末的3-溴基-6*H*-苯並[*c*]喹啉-8-羧酸。

2-溴基-1-(3-溴基-6*H*-苯並[*c*]喹啉-8-基)-乙酮：將草醯氯於二氯甲烷所形成的溶液(2.0 N，5 ml，10 mmol)添加至3-溴基-6*H*-苯並[*c*]喹啉-8-羧酸(0.5 mmol)。於45℃下，將該混合物加熱2小時，並且予以冷卻至25℃。於減壓下，將過量的試劑及溶劑去除並且與甲苯共蒸發。將三甲基矽烷基重氮甲烷(2.0 N，0.75 ml，1.5 mmol)逐滴地添加至前述殘留物於二氯甲烷(5 ml)所形成之在0℃下的溶液中。於25℃下，將該混合物攪拌12小時並且予以濃縮。將殘留物溶於乙酸乙酯並且予以冷卻至0℃。將HBr／乙酸(0.28 ml，1.5 mmol)逐滴地添加至前述溶液中。於25℃下，將該混合物攪拌1小時。添加固體碳酸氫鈉並且將該混合物攪拌30分鐘。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮得到2-溴基-1-(3-溴基-6*H*-苯並[*c*]喹啉-8-基)-乙酮，其在未純化的情況下，用

於下一個步驟。

吡咯啶1,2-二羧酸2-[2-(3-溴基-6*H*-苯並[*c*]喹啉-8-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯：將2-溴基-1-(3-溴基-6*H*-苯並[*c*]喹啉-8-基)-乙酮(0.5 mmol)於DMF(10 ml)所形成的溶液，添加至(s)Boc-PrOH (1.07 g，5 mmol)及三乙胺(0.63 ml，4.5 mmol)於乙腈(20 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌10小時，並且將溶劑蒸發。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用0.5 N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮得到吡咯啶1,2-二羧酸2-[2-(3-溴基-6*H*-苯並[*c*]喹啉-8-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯，其在未進一步純化的情況下，用於下一個步驟。

2-[5-(3-溴基-6*H*-苯並[*c*]喹啉-8-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：於140℃、微波下，將吡咯啶1,2-二羧酸2-[2-(3-溴基-6*H*-苯並[*c*]喹啉-8-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(0.5 mmol)及乙酸銨(860 mg，11 mmol)於二甲苯(5 ml)所形成的混合物加熱80分鐘。用水淬熄該混合物，並且用乙酸乙酯予以萃取。用水及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由HPLC(0.1%三氟乙酸／乙腈／0.1%三氟乙酸／水)進行純化，得到2-[5-(3-溴基-6*H*-苯並[*c*]喹啉-8-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(8 mg)。m/z：496.0 (M+1)，494.1 (M-1)。

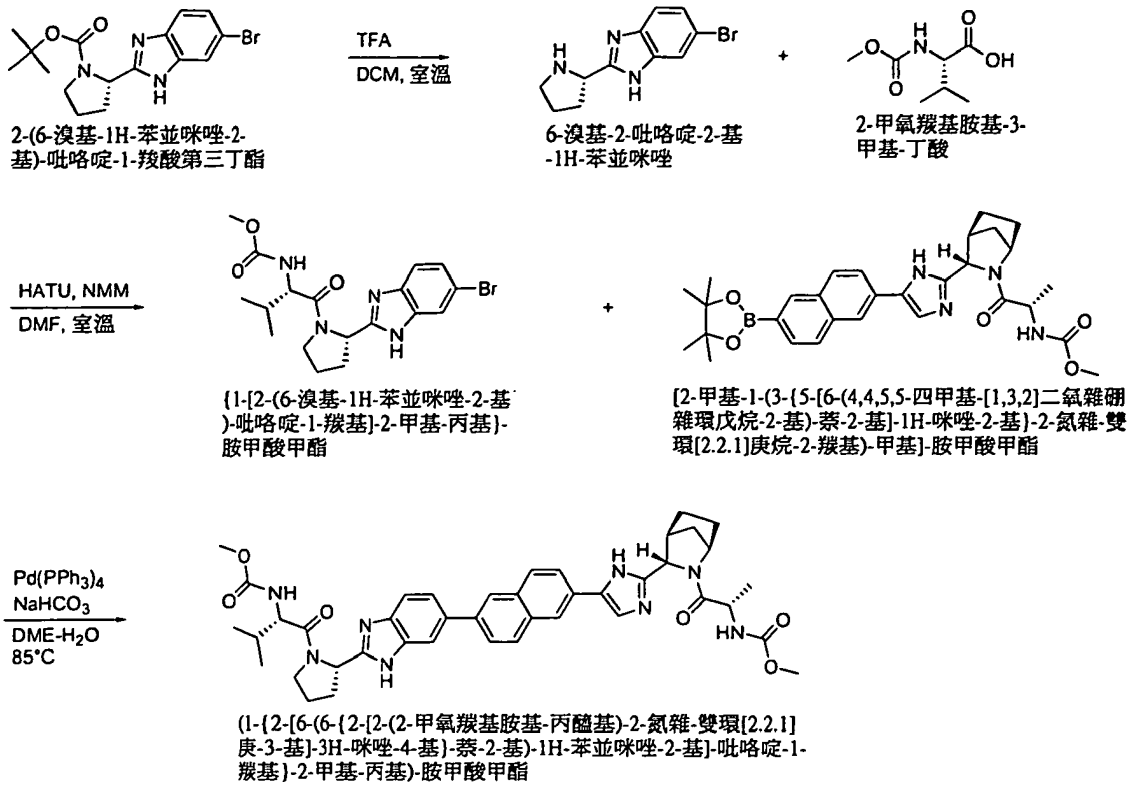
2-(5-{3-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-6*H*-苯並[*c*]喹啉-8-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：先後將碳酸鉀(10 mg，0.07 mmol)，以及

$Pd(PPh_3)_4$ (2 mg)與$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (2 mg)，添加至2-[5-(3-溴基-6*H*-苯並[*c*]喀唏-8-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(9 mg，0.02 mmol)及2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(9.6 mg，0.02 mmol)於DME(0.75 ml)及水(0.25 ml)所形成的溶液中。於90℃下，將該混合物加熱6小時。用乙酸乙酯稀釋該混合物，用水及鹽水清洗，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由快速管柱層析法(乙酸乙酯)進行純化，得到2-(5-{3-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-6*H*-苯並[*c*]喀唏-8-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(4.2 mg)。m/z：729.2 (M+1), 727.3 (M-1), 365.2 (M+2)/2。

(1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-6*H*-苯並[*c*]喀唏-8-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將三氟乙酸(1 ml)添加至2-(5-{3-[2-(1-第三丁氧羰基-吡咯啶-2-基)-3*H*-苯並咪唑-5-基]-6*H*-苯並[*c*]喀唏-8-基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(4.2 mg，0.006 mmol)於二氯甲烷(2 ml)所形成的溶液中。將該混合物攪拌60分鐘，並且於減壓下，將溶劑及試劑去除。用乙腈及水稀釋該混合物，並且予以冷凍乾燥，得到棕色的粉末。先後將HATU (4.6 mg，0.012 mmol)及二異丙基乙基胺(10 μl，0.058 mmol)，添加至前述粉末(0.006 mmol)及MeOCO-Val-OH (2 mg，0.012 mmol)於DMF (1 ml)所形成的溶液中

。將該混合物攪拌90分鐘並且用乙酸乙酯稀釋。用1N氫氧化鈉溶液、水及鹽水清洗有機相，並且令其經硫酸鈉乾燥。濃縮且藉由HPLC (0.1%三氟乙酸／乙腈／0.1%三氟乙酸／水)進行純化，得到(1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-6*H*-苯並[*c*]喀唏-8-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(2.5 mg)。m/z：(M+1), (M-1), (M+2)/2. ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.07-7.7 (7 H, m), 7.62 (1 H, s), 7.45 (1 H, m), 7.38 (1 H, s), 5.25 (4 H, m), 4.35 (1 H, m), 4.22 (1 H, m), 4.15 (2 H, m), 3.85 (2 H, m), 3.65 (6 H, m), 2.98 (1 H, s), 2.6 (1 H, m), 2.3-1.7 (8 H, m), 1.05-0.85 (12 H, m)。

實施例ER



2-(6-溴基-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

6-溴基-2-吡咯啶-2-基-1H-苯並咪唑

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸

{1-[2-(6-溴基-1H-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

[2-甲基-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-甲基]-胺甲酸甲酯

(1-{2-[6-(6-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

6-溴基-2-吡咯啶-2-基-1*H*-苯並咪唑：藉由與(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯相同的方法進行製備，但是用2-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯作爲受質。得到120 mg淡黃色固體(產率66%)。

{1-[2-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：藉由與(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯相同的方法進行製備，但是用6-溴基-2-吡咯啶-2-基-1*H*-苯並咪唑作爲受質。將193 mg粗製固體用於下一個步驟。

[2-甲基-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-甲基]-胺甲酸甲酯：此化合物係藉由

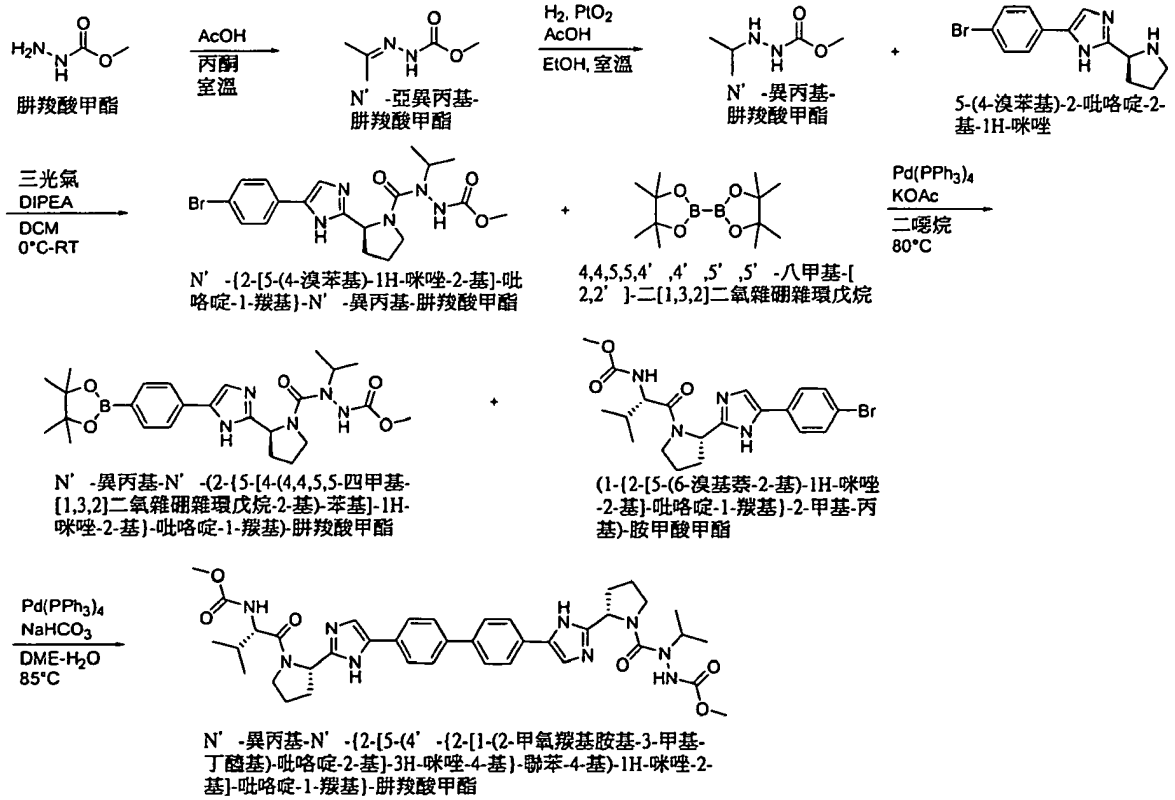
與用於[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯者相同的程序製備得的，但是用2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯取代吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯，並且用2-甲氧羰基胺基-丙酸取代2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸。

(1-{2-[6-(6-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：將{1-[2-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(0.193 g)、[2-甲基-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-甲基]-胺甲酸甲酯(0.241 g)、以及碳酸氫鈉(0.123 g)溶於1,2-二甲氧基乙烷(6 mL)及水(2 mL)的混合物中。用氮對該溶液進行脫氣，並且添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.0219 g)。於85℃下，將該反應混合物攪拌2天並且於真空中蒸發。將得到的固體溶於乙酸乙酯(15 mL)並且用水(10 mL)萃取二次，且用鹽水(10 mL)萃取一次。令產生的油狀物進行矽膠層析(使用40 g ISCO管柱以及0至5% 甲醇：二氯甲烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑移除。將油狀物溶於DMF，藉由逆相HPLC(5至70% 乙腈：水)純化，並且進行冷凍乾燥，得到呈白色固體的(1-{2-[6-(6-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基

}-萘-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.039 g，12%)。

^{1}H-NMR：300 MHz, (DMSO-d_6) δ：11.8 (s, 1H), 8.2 (d, *J*=27 Hz, 2H), 7.9 (m, 4H), 7.6 (m, 3H), 7.3 (m, 2H), 5.3 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.5 (s, 6H), 2.5 (s, 6H), 2.8 (m, 1H), 2.1 (m, 4H), 2.0 (m, 4H), 0.9 (m, 12H)；MS (ESI)：*m/z* 763 $[M+H]^+$。

實施例ES



N'-亞異丙基-肼羧酸甲酯：將肼羧酸甲酯(5.01 g)溶於丙酮(28 mL)，並且添加乙酸(0.0636 mL)。於室溫下，將該反應混合物攪拌24小時。添加水(50 mL)，並且用二氯甲烷(50 mL)萃取該混合物三次，於真空中蒸發，得到*N'*-

亞異丙基-肼羧酸甲酯(6.45 g，89%)。

N'-異丙基-肼羧酸甲酯：將*N'*-亞異丙基-肼羧酸甲酯(6.45 g)溶於乙醇(50 mL)及乙酸(50 mL)中。添加PtO_2(0.231 g)，並且於室溫下、氫氣氛中，將該反應液攪拌22小時。於真空中，將該混合物蒸發，得到呈白色固體之*N'*-異丙基-肼羧酸甲酯(5.08 g，77%)。

N'-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-*N'*-異丙基-肼羧酸甲酯：將三光氣(1.05 g)溶於二氯甲烷(17 mL)並且於0℃下，予以攪拌。將*N'*-異丙基-肼羧酸甲酯(1.00 g)及DIPEA(1.5 mL)溶於二氯甲烷(25 mL)，並且將其添加至該三光氣溶液中，並且攪拌10分鐘。添加5-(4-溴苯基)-2-吡咯啶-2-基-1*H*-咪唑(2.65 g)。於室溫下，將該反應液攪拌1小時並且用水(10 mL)萃取二次，用鹽水(10 mL)萃取一次，並且於真空中蒸發。令產生的油狀物進行矽膠層析(使用40 g ISCO管柱以及0至100% 乙酸乙酯：己烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於真空中，將溶劑去除，得到*N'*-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-*N'*-異丙基-肼羧酸甲酯(533 mg，16%)。

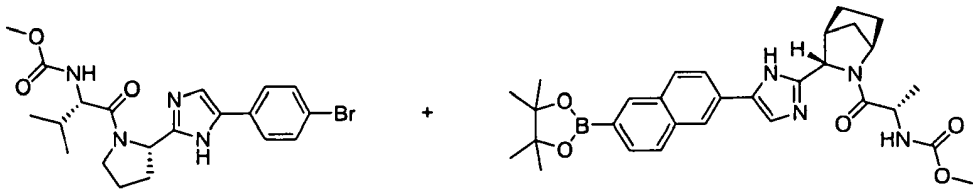
N'-異丙基-*N'*-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-肼羧酸甲酯：將*N'*-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-*N'*-異丙基-肼羧酸甲酯(0.533 g)、4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']-二[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷(0.644 g)、乙酸鉀(0.309 g)溶於二噁烷(8 mL)。用氮

氣對該溶液進行脫氣，添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.0562 g)，並且於80℃下，將該反應液攪拌2天。藉由真空過濾法，將固體移出，並且於真空中，將溶劑去除。令產生的油狀物進行矽膠層析(使用40 g ISCO管柱以及0至5% 甲醇：二氯甲烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於真空中，將溶劑去除，得到呈黃色固體的*N'*-異丙基-*N'*-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-胼羧酸甲酯(0.564 g，96%)。

N'-異丙基-*N'*-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-胼羧酸甲酯：將*N'*-異丙基-*N'*-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-胼羧酸甲酯(0.295 g)、(1-{2-[5-(6-溴基苯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.280 g)、及碳酸氫鈉溶於DME(9 mL)及水(3 mL)中。用氮對該溶液進行脫氣，並且添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.0282 g)，於85℃下，將該反應液攪拌19小時。於真空中，將溶劑移除。將得到的固體溶於DMF，藉由逆相HPLC(5至70%乙腈：水)進行純化二次，並且進行冷凍乾燥，得到呈白色固體的*N'*-異丙基-*N'*-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-胼羧酸甲酯(0.017 g，4%)。

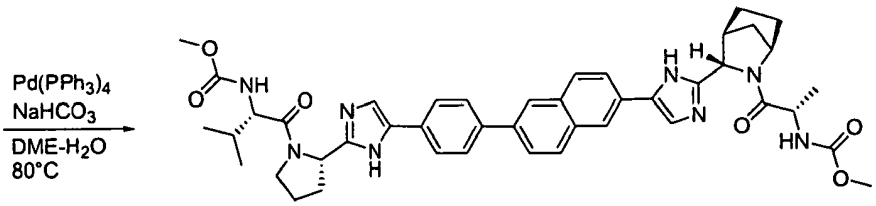
^{1}H-NMR：300 MHz, (CH_3OH-d_4) δ：7.9 (m, 12H), 5.3 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.2 (d, *J*=7 Hz, 2H), 4.1 (m, 1H), 3.9 (m, 4H), 3.6 (m, 6H), 3.3 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.0 (m, 8H), 1.1 (m, 6H), 0.9 (m, 6H)；MS (ESI)：*m/z* 740 $[M+H]^+$。

實施例ET



(1-{2-[5-(6-溴基萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

[2-甲基-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-甲基]-胺甲酸甲酯



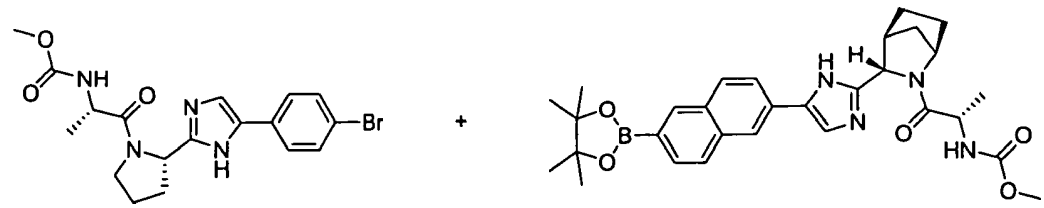
[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基]-胺甲酸甲酯

[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基]-胺甲酸甲酯：將(1-{2-[5-(6-溴基萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.226 g)、[2-甲基-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-甲基]-胺甲酸甲酯(0.297 g)、以及碳酸氫鈉(0.154 g)溶於1,2-

二甲氧基乙烷(9 mL)及水(3 mL)的混合物中。用氮氣對該溶液進行脫氣，並且添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.0263 g)。於80℃下，將該反應混合物攪拌19小時，並且於真空中進行蒸發。將固體溶於二氯甲烷(15 mL)並且用水(10 mL)萃取二次，用鹽水(10 mL)萃取一次。令產生的油狀物進行矽膠層析(使用40 g ISCO管柱以及0至5% 甲醇：二氯甲烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑去除。將油狀物溶於DMF，藉由逆相HPLC(5至70%乙腈：水)純化，並且進行冷凍乾燥，得到呈白色固體之[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基]-胺甲酸甲酯(0.138 g，32%)。

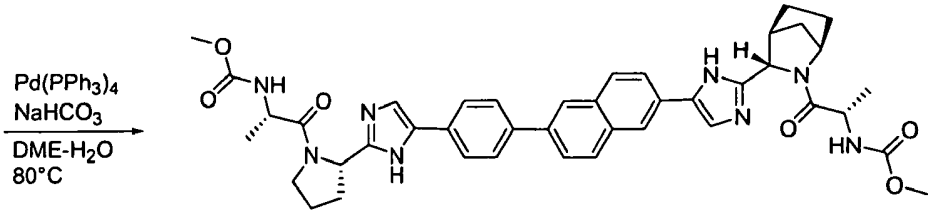
^{1}H-NMR：300 MHz, (CH_3OH-d_4) δ：8.3 (d, *J*=9 Hz, 2H), 8.1 (m, 2H), 8.0 (m, 4H), 7.9 (m, 4H), 5.3 (t, *J*=7 Hz, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.5 (m, 2H), 4.2 (d, *J*=7 Hz, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.6 (s, 6H), 3.3 (s, 2H), 2.9 (s, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.0 (m, 8H), 1.8 (m, 1H), 1.4 (d, *J*=7 Hz, 3H), 0.9 (m, 6H)；MS (ESI)：*m/z* 787 $[M+H]^+$。

實施例EU



(2-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-基}-1-甲基-2-酮基-乙基)-胺甲酸甲酯

[2-甲基-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-甲基]-胺甲酸甲酯



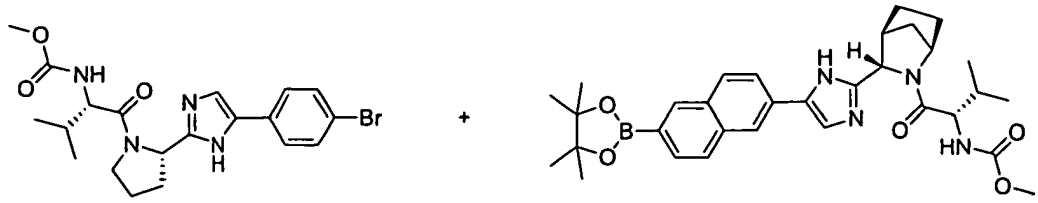
[2-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基)-1-甲基-2-酮基-乙基]-胺甲酸甲酯

[2-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基)-1-甲基-2-酮基-乙基]-胺甲酸甲酯：將(2-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-基}-1-甲基-2-酮基-乙基)-胺甲酸甲酯(0.241 g)、[2-甲基-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-甲基]-胺甲酸甲酯(0.303 g)、以及碳酸氫鈉(0.164 g)溶於1,2-二甲氧基乙烷(9 mL)與水(3 mL)的混合物中。用氮氣對該溶液進行脫氣，並且添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.0263 g)。於80℃下，將該反應混合物攪拌19小時，並且於真空中進行蒸發。將固體溶於二氯甲烷(15 mL)並且用水(10 mL)萃取二次，用鹽水(10 mL)萃取一次。令產生的油狀物進行矽膠層析(使用40 g ISCO管柱以及0至5% 甲醇：二氯甲烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑去

除。將油狀物溶於二甲基甲醯胺，藉由逆相HPLC(5至70%乙腈：水)純化，並且進行冷凍乾燥，得到呈白色固體之[2-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基)-1-甲基-2-酮基-乙基]-胺甲酸甲酯(0.159 g，38%)。

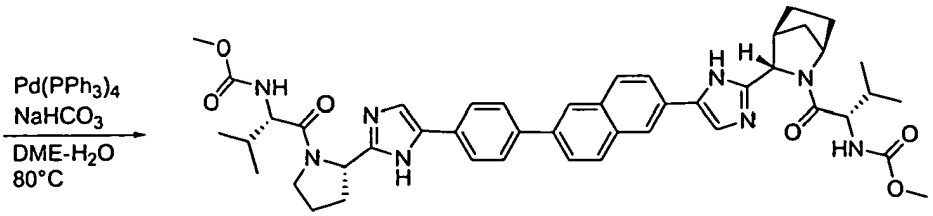
^{1}H-NMR：300 MHz, (CH_3OH-d_4) δ：8.3 (d, *J*=9 Hz, 2H), 8.1 (m, 2H), 8.0 (m, 4H), 7.9 (m, 4H), 5.3 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.5 (m, 4H), 4.0 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.7 (d, *J*=7 Hz, 6H), 3.3 (m, 2H), 2.9 (s, 1H), 2.8 (s, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.0 (m, 8H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (m, 6H)；MS (ESI)：*m/z* 759 $[M+H]^+$。

實施例EV



(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

[2-甲基-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯



[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼

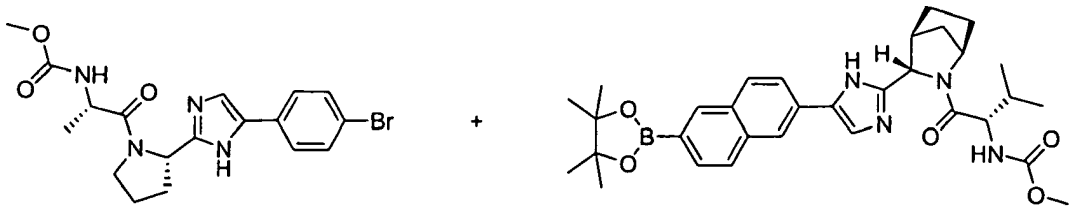
雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯：此化合物係使用與[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯所用者相同的程序製備得的，但是用2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯取代實施例CL中所記載的吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯。

[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(0.251 g)、[2-甲基-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(0.301 g)、以及碳酸氫鈉(0.162 g)溶於1,2-二甲氧基乙烷(9 mL)與水(3 mL)的混合物中。用氮氣對該溶液進行脫氣，並且添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.0254 g)。於80℃下，將該反應混合物攪拌21小時，並且於真空中進行蒸發。將固體溶於二氯甲烷(20 mL)並且用水(10 mL)萃取二次，用鹽水(10 mL)萃取一次。令產生的油狀物進行矽膠層析(使用40 g ISCO管柱以及0至5% 甲醇：二氯甲烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑去除。將油狀物溶於二甲基甲醯胺，藉由逆相HPLC(5至70%乙腈：水)純化，並且進行冷凍乾燥，得到呈白色固體之[1-(3-

{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.187 g，44%)。

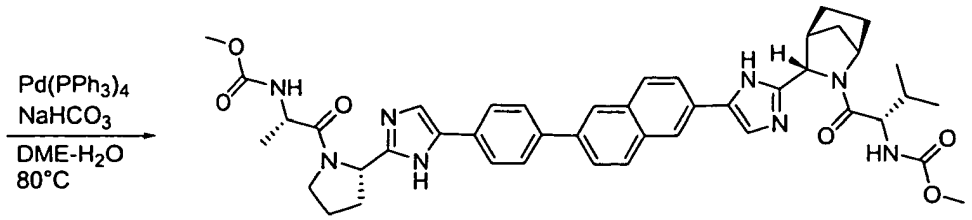
^{1}H-NMR：300 MHz，(CH_3OH-d_4) δ：8.3 (d, *J*=9 Hz, 2H), 8.1 (m, 2H), 8.0 (m, 4H), 7.9 (m, 4H), 5.3 (m, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.7 (d, *J*=7 Hz, 6H), 3.3 (m, 2H), 2.9 (s, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.1 (m, 8H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (m, 12H)；MS (ESI)：*m/z* 815 $[M+H]^+$。

實施例EW



(2-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-基}-1-甲基-2-酮基-乙基)-胺甲酸甲酯

[2-甲基-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯



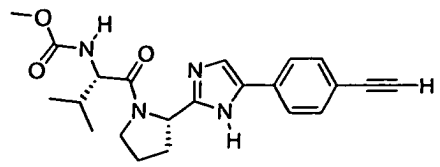
{1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

：將(2-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-基}-1-甲基-2-酮基-乙基)-胺甲酸甲酯(0.235 g)、[2-甲基-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(0.310 g)、以及碳酸氫鈉(0.145 g)溶於1,2-二甲氧基乙烷(9 mL)與水(3 mL)的混合物中。用氮氣對該溶液進行脫氣，並且添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.0260 g)。於80℃下，將該反應混合物攪拌24小時，並且於真空中進行蒸發。將固體溶於二氯甲烷(20 mL)並且用水(10 mL)萃取二次，用鹽水(10 mL)萃取一次。令產生的油狀物進行矽膠層析(使用40 g ISCO管柱以及0至5% 甲醇：二氯甲烷之洗提劑)。將含有產物的級份合併並且於減壓下，將溶劑去除。將油狀物溶於二甲基甲醯胺，藉由逆相HPLC(5至70%乙腈：水)純化，並且進行冷凍乾燥，得到呈白色固體之[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(0.150 g，36%)。

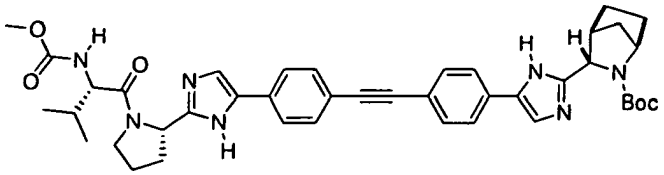
^{1}H-NMR：300 MHz, (CH_3OH-d_1) δ：8.3 (d, *J*=9 Hz, 2H), 8.1 (m, 2H), 8.0 (m, 4H), 7.9 (m, 4H), 5.3 (m, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.5 (m, 1H), 4.3 (d, *J*=7 Hz, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.7 (d, *J*=7 Hz, 6H), 3.3 (s, 6H), 2.9 (s, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m, 8H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.3 (d, *J*=7 Hz, 3H)1.0 (m, 6H)；MS (ESI)：*m/z* 787 $[M+H]^+$。

實施例EX



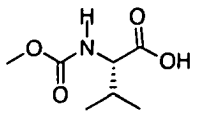
(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

Pd(PPh3)4, CuI, Et3N,
3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯
DMF, 80 °C

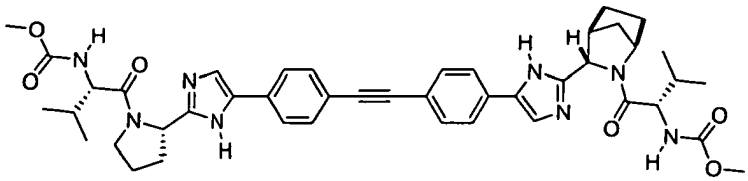


3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

1) HCl, 二噁烷
2) HATU, NMM, DMF



2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



[1-(3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

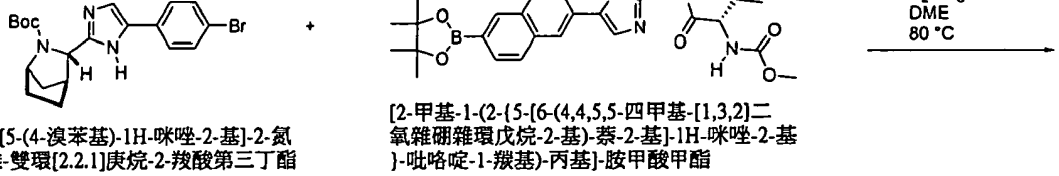
3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：用氮氣，對(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(500 mg，1.27 mmol)、3-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(530 mg，1.27 mmol)、以及三乙胺(531 mL，3.81 mmol)於二甲基甲醯胺(6.4 mL)所形成的溶液進行脫氣20分鐘。將$Pd(PPh_3)_4$ (150 mg，0.13 mmol)及CuI (25 mg，0.13 mmol)添加至該經過脫氣的溶液中。將耐壓燒瓶

密封，然後，於80℃下加熱一整夜。冷卻至室溫後，用乙酸淬熄該反應液並且先後藉由逆相製備HPLC (10-70% 乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)以及矽膠層析法(0-10% 甲醇-乙酸乙酯梯度)進行純化，得到3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯 (500 mg，0.68 mmol，產率54%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{42}H_{50}N_7O_5$，計算值：732.4 ($M+H^+$)；實測值：732.2 ($M+H^+$)。

[1-(3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，250 mL)添加至3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(150 mg，0.20 mmol，於2 mL二噁烷中)。將該懸浮液攪拌2小時，然後，予以濃縮，得到粗製胺的氫氯酸鹽。將*N*-甲基嗎福啉(330 mL，0.30 mmol)添加至該粗製胺(於4 mL二甲基甲醯胺中)。在所有的物質溶解後，添加2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(53 mg，0.30 mmol)及HATU (76 mg，0.20 mmol)。將該反應液攪拌一整夜後，用乙酸予以淬熄，然後藉由逆相製備HPLC (5-45% 乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)進行純化，得到標題化合物，[1-(3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-

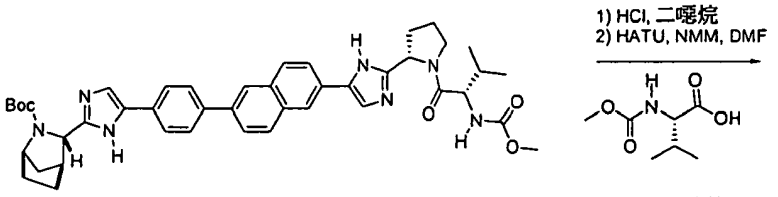
甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(83 mg，0.11 mmol，產率53%)。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：7.59-7.55 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.16 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 5H), 1.54 (d, 2H), 1.00-0.887 (m, 12H). LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{53}N_8O_6$，計算值：789.4 ($M+H^+$)；實測值：789.5 ($M+H^+$)。

實施例EY



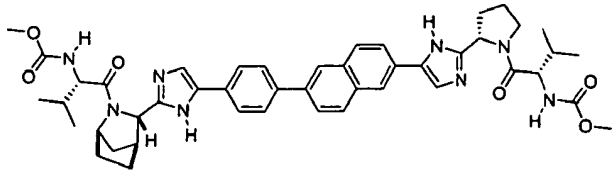
3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯



3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸



[1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

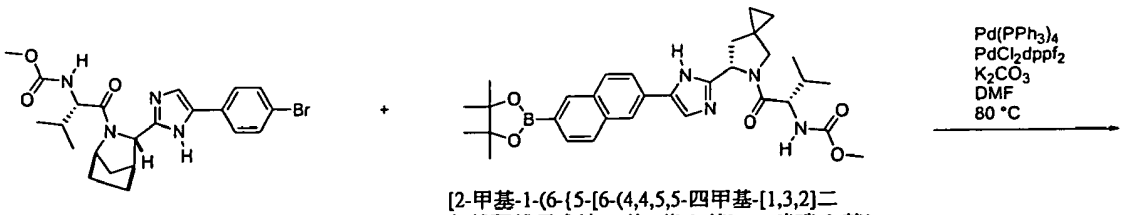
3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯：用氮氣，對[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(500 mg，0.92 mmol)、3-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(383 mg，0.92 mmol)以及含水碳酸鉀(920 μl之2M溶液，1.84 mmol)於DME (9 mL)所形成的溶液進行脫氣20分鐘。將$Pd(PPh_3)_4$ (106 mg，0.092 mmol)及$PdCl_2dppf$ (75 mg, 0.092 mmol)添加至該經過脫氣的溶液中，然後，於80℃下，將該反應液加熱一整夜。冷卻至室溫後，用乙酸淬熄該

反應液，予以過濾，然後進行濃縮。藉由逆相製備HPLC (5-50% 乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)，將粗製產物純化，得到3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(112 mg，0.15 mmol，產率16%)。LCMS-ESI$^+$：$C_{44}H_{52}N_7O_5$，計算值：758.4 ($M+H^+$)；實測值：758.0 ($M+H^+$)。

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：將4N HCl(於二噁烷中，1 mL)添加至3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(60 mg，0.092 mmol，於3 mL二噁烷中)。將該懸浮液攪拌一整夜，然後予以濃縮，得到該粗製胺的氫氯酸鹽，藉由逆相製備HPLC (5-45% 乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)予以純化，並且進行濃縮。將該甲酸酯溶於甲醇，然後，令其通過離子交換管柱(StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP SE)，而得到自由胺(30 mg，0.046 mmol，58%)。將*N*-甲基嗎福啉(10 mL，0.092 mmol)添加至該胺(30 mg，0.046 mmol，於1 mL二甲基甲醯胺中)。在所有的物質皆溶解後，添加2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(12 mg，0.068 mmol)及HATU (19 mg，0.051 mmol)。將該反應液攪拌3小時後，用乙酸予以淬熄，然後

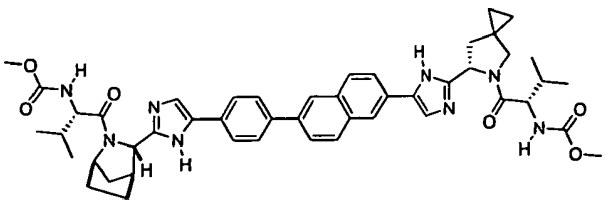
，藉由逆相製備HPLC (5至45% 乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)進行純化，得到 [1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(29 mg，0.036 mmol，產率77%)。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ：8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.63-7.58 (m, 4H), 7.52 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.17 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64 (s, 6H), 2.90 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.30-2.1.82 (m, 9H), 1.55 (d, 2H), 1.02-0.87 (m, 12H)。LCMS-ESI$^+$：$C_{46}H_{55}N_8O_6$，計算值：815.3 ($M+H^+$)；實測值：815.4 ($M+H^+$)。

實施例EZ



(1-{3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

[2-甲基-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯



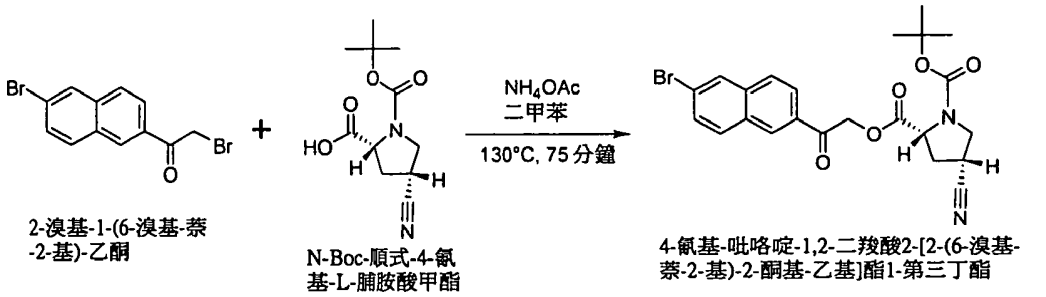
[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基

)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：用氮氣，對(1-{3-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(151 mg，0.32 mmol)、[2-甲基-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯(200 mg，0.35 mmol)及含水碳酸鉀(438 μl之2M溶液，0.88 mmol)於DME (4 mL)所形成的溶液進行脫氣20分鐘。將$Pd(PPh_3)_4$ (40 mg，0.035 mmol)添加至該經過脫氣的溶液中，然後，於80℃下，將該反應液加熱一整夜。冷卻至室溫後，用乙酸淬熄該反應液，予以過濾，然後進行濃縮。藉由逆相製備 HPLC (5-50% 乙腈-水；0.1% 甲酸調節劑)，將粗製的產物純化，得到[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(40 mg，0.047 mmol，產率14%)。^{1}H-NMR：400 MHz, ($DMSO-d_6$) δ：11.75 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.93-7.74 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.52-4.50 (m, 2H), 4.16 (t, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.32-1.41 (m, 10H), 1.01-0.57 (m, 16H)。LCMS-ESI$^+$：$C_{48}H_{57}N_8O_6$，計算值：841.4

(M+H$^+$)；實測值：842.1 (M+H$^+$)。

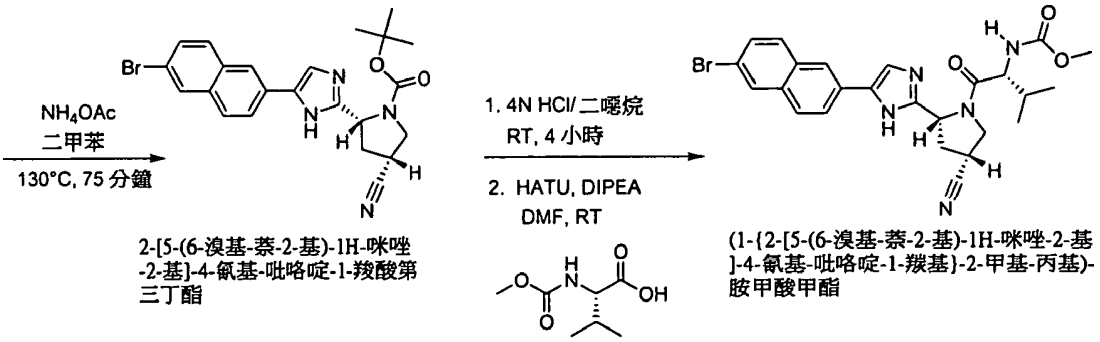
實施例FA及FB



2-溴基-1-(6-溴基-萘-2-基)-乙酮

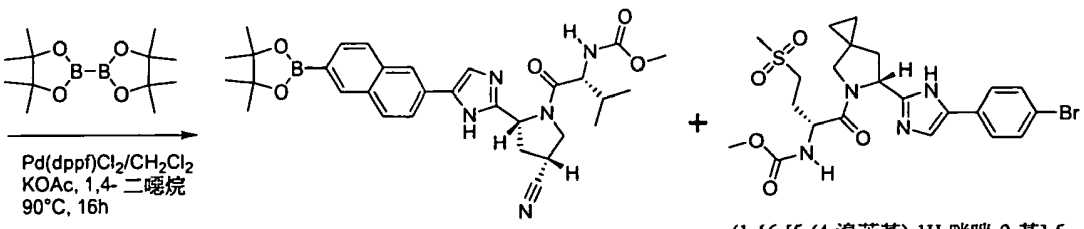
N-Boc-順式-4-氰基-L-脯胺酸甲酯

4-氰基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(6-溴基-萘-2-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯



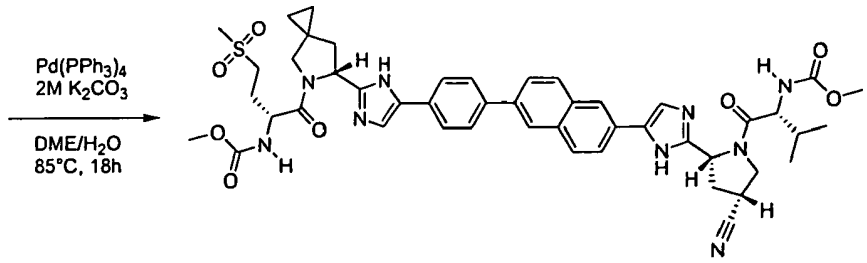
2-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

(1-{2-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯



[1-(4-氰基-2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

(1-{6-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-3-甲烷磺醯基-丙基)-胺甲酸甲酯



[1-(4-氰基-2-{5-[6-(4-{2-[5-(4-甲烷磺醯基-2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

4-氰基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(6-溴基-萘-2-基)-2-酮

基-乙基]酯1-第三丁酯：標題化合物係根據用於製備實施例CL中之吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(6-溴基-萘-2-基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯的方法，用N-Boc-順式-4-氰基-L-脯胺酸甲酯取代吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯，而製備得的(643 mg，67%)。

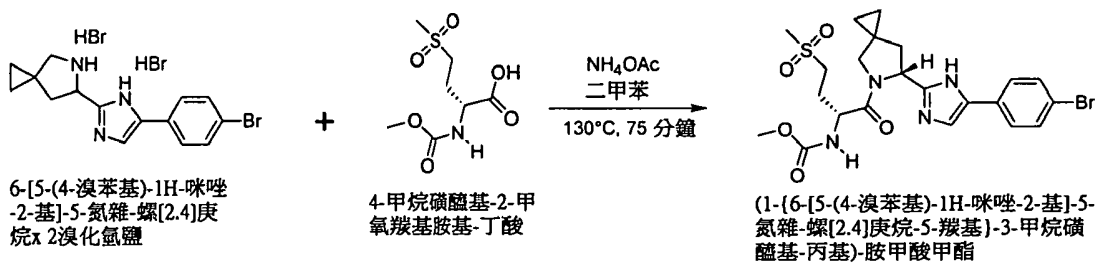
2-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：標題化合物係根據用於製備實施例CL中之2-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯的方法，將反應溫度改爲130℃並且將反應時間改爲75分鐘，而製備得的(396 mg，64%)；MS (ESI) *m/z* 468.99 $[M+H]^+$。

(1-{2-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備實施例BS中之(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-噻嗯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯以及1-{2-[5-(8-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-噻嗯-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的方法，用5當量之二異丙基乙基胺取代N-甲基嗎福啉，而製備得的(430 mg，97%)；MS (ESI) *m/z* 525.94 $[M+H]^+$。

[1-(4-氰基-2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：

標題化合物係根據用於製備實施例CL之2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯的方法，用N-Boc-4-氰基-脯胺酸取代N-Boc脯胺酸，而製備得的(407 mg，87%)；MS (ESI) *m/z* 572.46 $[M+H]^+$。

(1-{6-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-3-甲烷磺醯基-丙基)-胺甲酸甲酯：



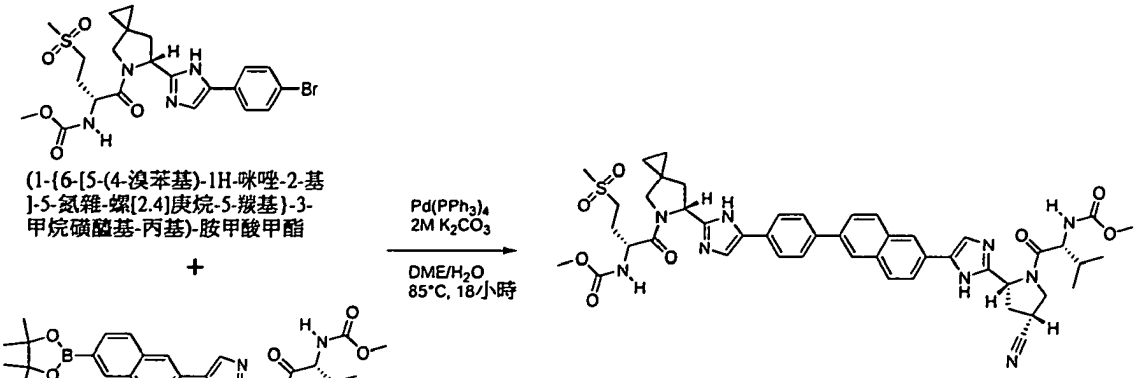
6-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷x 2溴化氫鹽

4-甲烷磺醯基-2-甲氧羰基胺基-丁酸

(1-{6-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-3-甲烷磺醯基-丙基)-胺甲酸甲酯

標題化合物係根據用於製備實施例CK中之(1-{2-[5-(4-溴基萘-1-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的方法，用5當量之二異丙基乙基胺取代N-甲基嗎福啉，而製備得的(99%)。

實施例FA：[1-(4-氰基-2-{5-[6-(4-{2-[5-(4-甲烷磺醯基-2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯



(1-{6-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-3-甲烷磺醯基-丙基)-胺甲酸甲酯

+

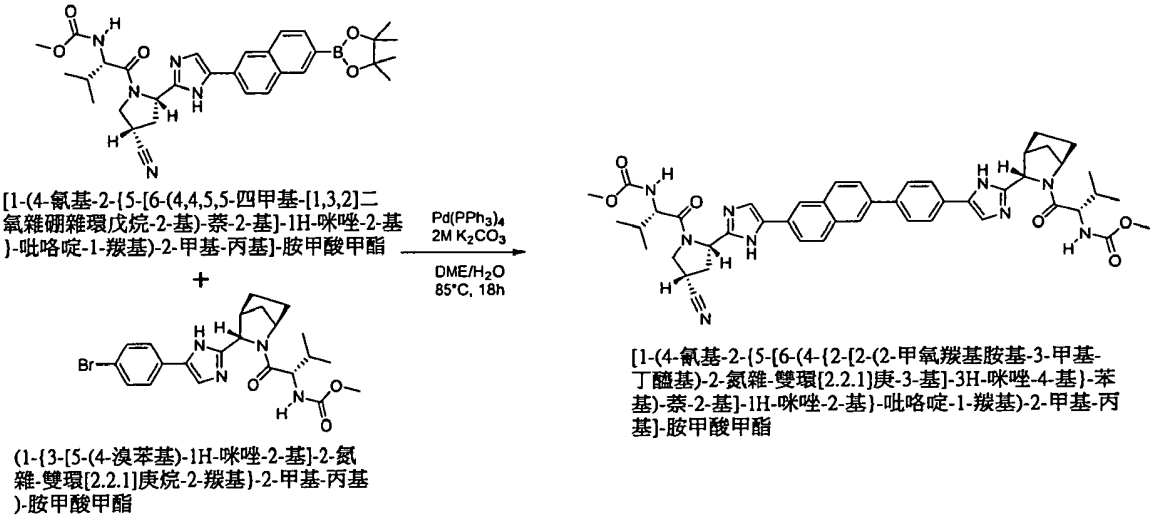
[1-(4-氰基-2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(4-氰基-2-{5-[6-(4-{2-[5-(4-甲烷磺醯基-2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

標題化合物係根據用於製備實施例CL中之(1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-[2,2']聯萘-6-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的方法，製備得的(30%)：^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 8.14 (s, 2H), 8.09 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.85-7.78 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.33 (dd, *J*=5.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 5.21 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.63-4.58 (m, 2H), 4.17-4.13 (m, 1H), 4.05 (t, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.65 (d, *J*=5.2 Hz, 6H), 3.48-3.42 (m, 3H), 3.21 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.14-1.92 (m, 4H), 0.98-0.87 (m, 7H), 0.79-0.59 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* 904.58 $[M+H]^+$。

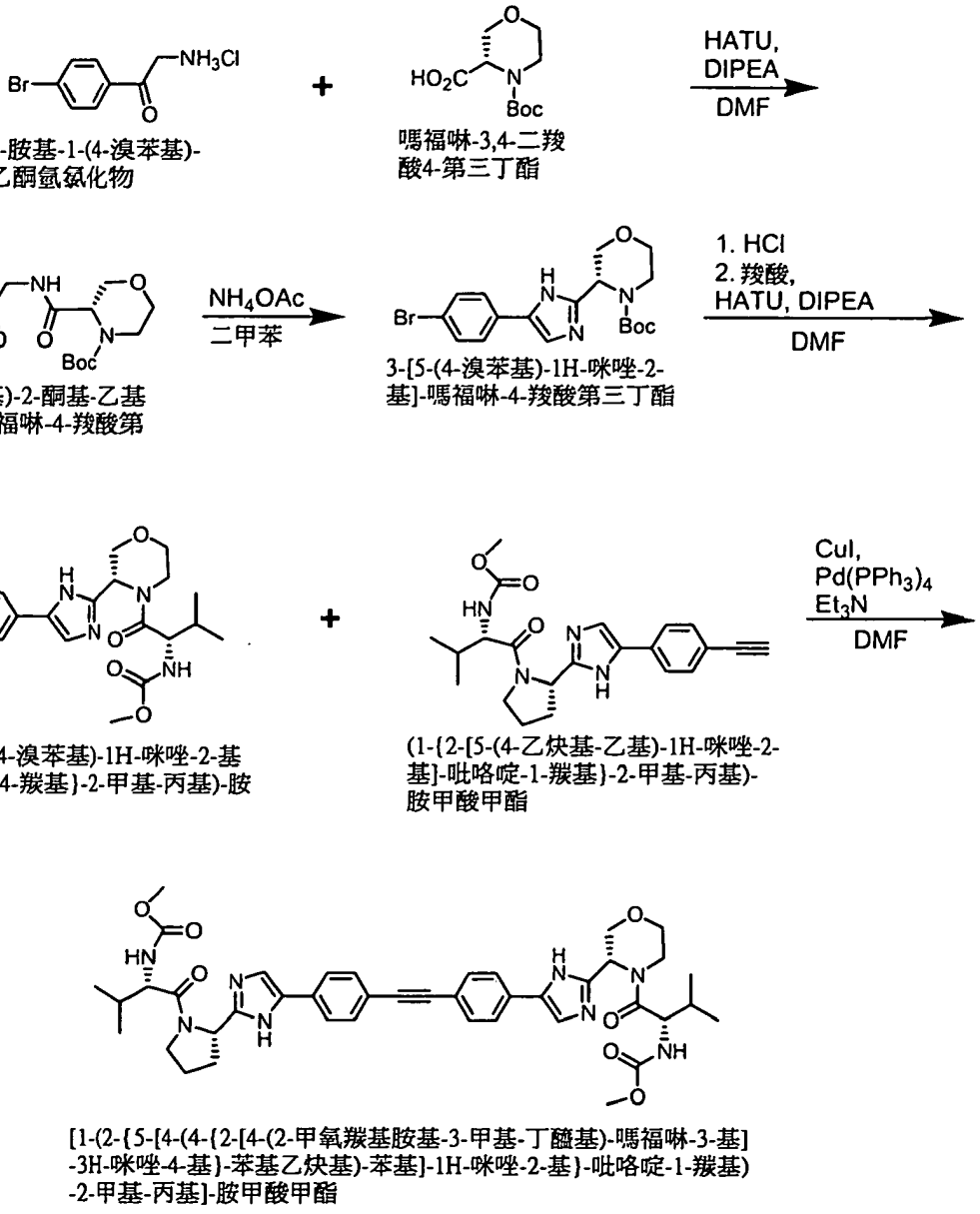
實施例FB：[1-(4-氰基-2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-

3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：



標題化合物係根據用於製備實施例CL中之(1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-[2,2']聯萘-6-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的方法，製備得的(35%)：^{1}H-NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (dd, *J*=2 Hz, 8.4 Hz, 2H), 7.85-7.76 (m, 6H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.21 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.62-4.55 (m, 2H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.16 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.05 (t, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.65 (d, *J*=5.6 Hz, 4H), 3.51 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.29 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 4H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 0.971-0.86 (m, 8H)。MS (ESI) *m/z* 840.64 $[M+H]^+$。

實施例FC



2-胺基-1-(4-溴苯基)-乙酮氫氯化物

嗎福啉-3,4-二羧酸4-第三丁酯

3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-嗎福啉-4-羧酸第三丁酯

3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-嗎福啉-4-羧酸第三丁酯

(1-{3-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-嗎福啉-4-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4-乙炔基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-嗎福啉-3-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-嗎福啉-4-羧酸第三丁酯：標題化合物係根據用於製備3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(實施例AE)的方法，用嗎福啉-3,4-二羧酸4-第三丁酯取代2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯，而製備得的。

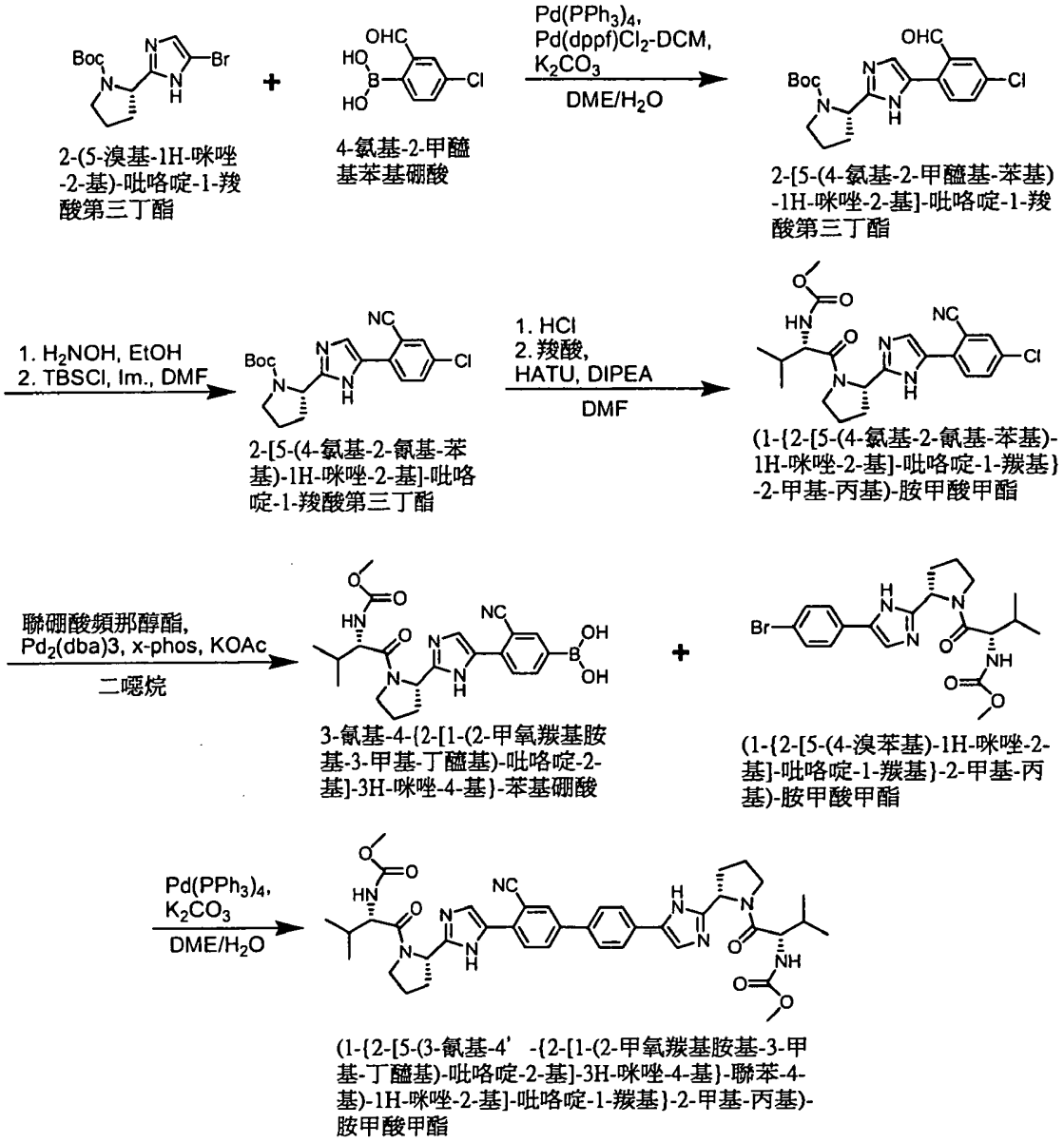
3-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-嗎福啉-4-羧酸第三丁酯：標題化合物係根據用於製備3-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(實施例AS)的方法，用3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-嗎福啉-4-羧酸第三丁酯取代3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯，而製備得的。

(1-{3-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-嗎福啉-4-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備{1-[2-(4'-溴基-聯苯-4-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(實施例CY)的方法，用3-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-嗎福啉-4-羧酸第三丁酯取代2-(4'-溴基-聯苯-4-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，而製備得的。

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-嗎福啉-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基乙炔基}-苯基乙炔基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例CT)的方法，用(1-{3-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-嗎福啉-4-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯取代(1-{2-[5-(4-溴基-苯基乙炔基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯，而製備得的。^{1}H-

NMR：400 MHz, ($DMSO-d_6$) δ 12.05 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 2H), 4.42-4.34 (m, 2H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 3H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.56 (d, J=7.6 Hz, 5H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.2-2.07 (m, 3H), 2.01-1.90 (m, 4H), 1.02-1.00 (d, J=6.4 Hz, 2H), 0.953-0.837 (m, 12H)；MS (ESI) m/z 779 $[M+H]^+$。

實施例FD



2-(5-溴基-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

4-氯基-2-甲醯基苯基硼酸

2-[5-(4-氯基-2-甲醯基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-[5-(4-氯基-2-氰基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

(1-{2-[5-(4-氯基-2-氰基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

3-氰基-4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基硼酸

(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(3-氰基-4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

2-[5-(4-氯基-2-甲醯基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-(5-溴基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(2.00 g，6.32 mmol)、4-氯基-2-甲醯基-苯基硼酸(1.17 g，6.32 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (365 mg，0.316 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$-二氯甲烷(258 mg，0.316 mmol)、碳酸鉀(2 M，6.3 mL，12.6 mmol)以及DME (30 mL)併合於一圓底燒瓶中。通入氮氣，對該已攪拌過的懸浮液進行脫氣10分鐘，然後，予以加熱至85℃。4小時後，將該反應

混合物倒入飽和的含水碳酸氫鈉中。用乙酸乙酯萃取水相三次並且令合併的有機物經硫酸鎂乾燥，予以過濾並且於減壓中濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(25%至75% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製殘留物純化，得到2-[5-(4-氯基-2-甲醯基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.85 g，78%)。

2-[5-(4-氯基-2-氰基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將2-[5-(4-氯基-2-甲醯基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(985 mg，2.62 mmol)溶於乙醇(20 mL)並且添加羥基胺(50重量%，於水中，642 μL，10.48 mmol)。於室溫下攪拌15小時後，將該溶液濃縮。將TBSCl (474 mg，3.14 mmol)、咪唑(357 mg，5.24 mmol)以及二甲基甲醯胺(10 mL)添加至該粗製的肟中。於120℃下，將該反應混合物攪拌80分鐘，在該時點，添加更多的TBSCl (237 mg，1.58 mmol)以及咪唑(177 mg，2.60 mmol)。於120℃下，將該反應混合物攪拌另外的17小時，然後予以冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋。用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗有機相，然後，令其經硫酸鎂乾燥，予以過濾並且於減壓下濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(25%至50% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到標題化合物，2-[5-(4-氯基-2-氰基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(500 mg，51%)。

(1-{2-[5-(4-氯基-2-氰基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據

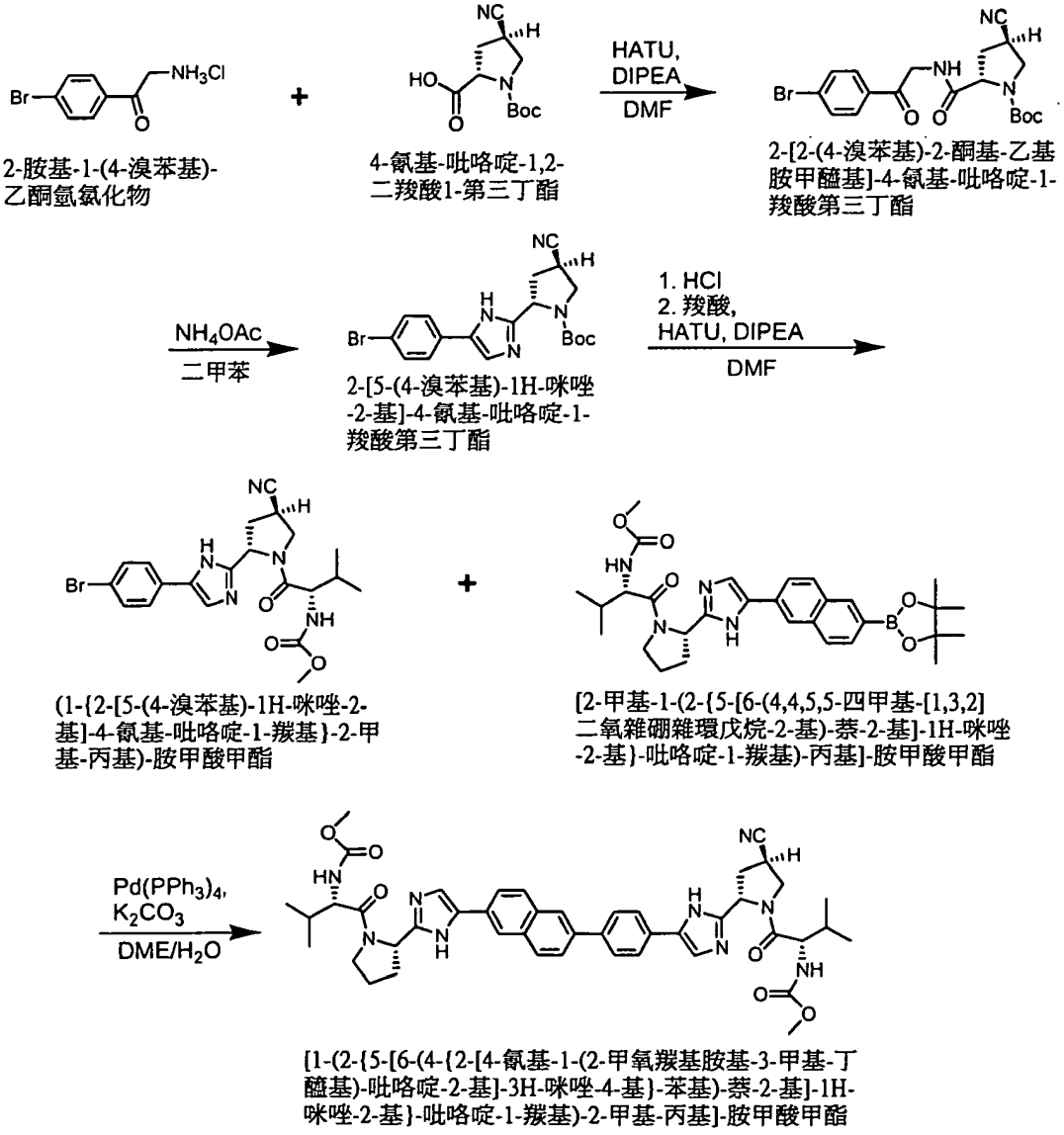
用於製備{1-[2-(4'-氯基-聯苯-3-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(實施例CX)的方法，用2-[5-(4-氯基-2-氰基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯取代2-(4'-氯基-聯苯-3-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，而製備得。

3-氰基-4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基硼酸：標題化合物係根據用於製備2-{5-[2'-氰基-4'-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-聯苯-4-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(實施例CZ)的方法，用(1-{2-[5-(4-氯基-2-氰基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯取代2-[5-(4'-氯基-2'-氰基-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，而製備得的。

(1-{2-[5-(3-氰基-4'-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例AZ)的方法，用3-氰基-4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基硼酸，取代[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯，而製備得的。^{1}H-NMR：400

MHz, (DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 8.13-8.04 (m, 2H), 7.85-7.75 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (dd, J= 3.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 5.13-5.10 (m, 2H)；MS (ESI) *m/z* 764 $[M+H]^+$。

實施例FE



2-胺基-1-(4-溴苯基)-乙酮氫氯化物

4-氰基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯

2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-氰基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：標題化合物係根據用於製備3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(實施例AE)的方法，用4-氰基-吡咯啶-1,2-

二羧酸1-第三丁酯取代2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯，而製備得的。

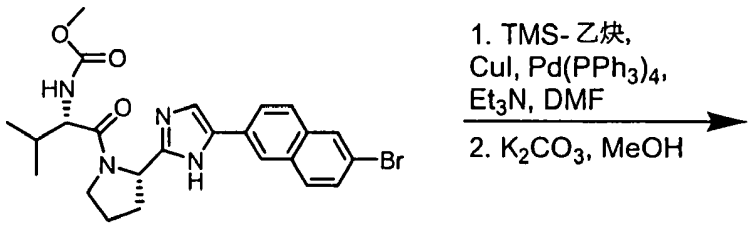
2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：標題化合物係根據用於製備3-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(實施例AS)的方法，用2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯取代3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯，而製備得。

(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備{1-[2-(4'-氯基-聯苯-3-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(實施例CX)的方法，用2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯取代2-(4'-氯基-聯苯-3-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，而製備得。

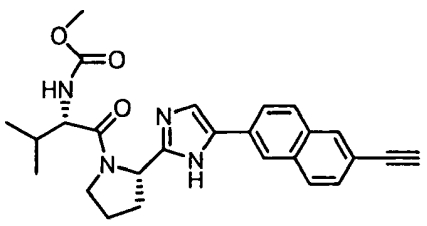
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-氰基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例AZ)的方法，用(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺

甲酸甲酯，取代[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯，而製備得的。^{1}H-NMR：400 MHz, (DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.92-7.77 (m, 6H), 7.62 (m, 2H), 7.44 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0, 1H), 5.24 (t, J=5.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J=4.0, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.09-4.0 (m, 4H), 3.89-3.83 (m, 4H), 3.56 (d, J=5.6 Hz, 6H), 2.17 (brs, 2H), 2.06-1.90 (m, 4H), 0.95-0.84 (m, 14H)；MS (ESI) *m/z* 814 $[M+H]^+$。

實施例FF

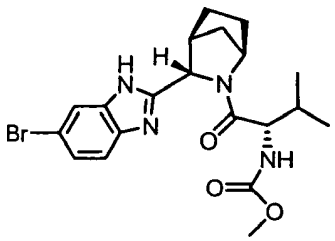


(1-{2-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

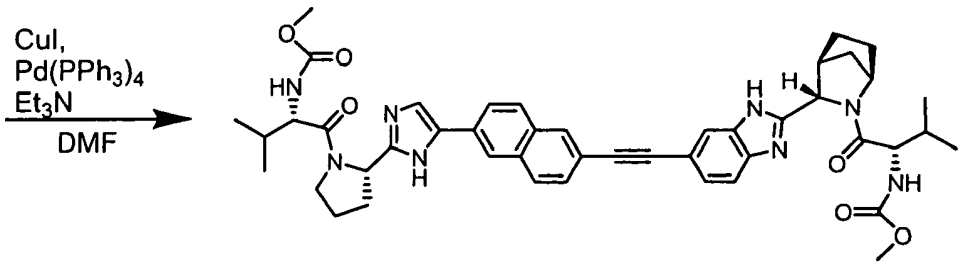


(1-{2-[5-(6-乙炔基-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

+



{1-[3-(6-溴基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯

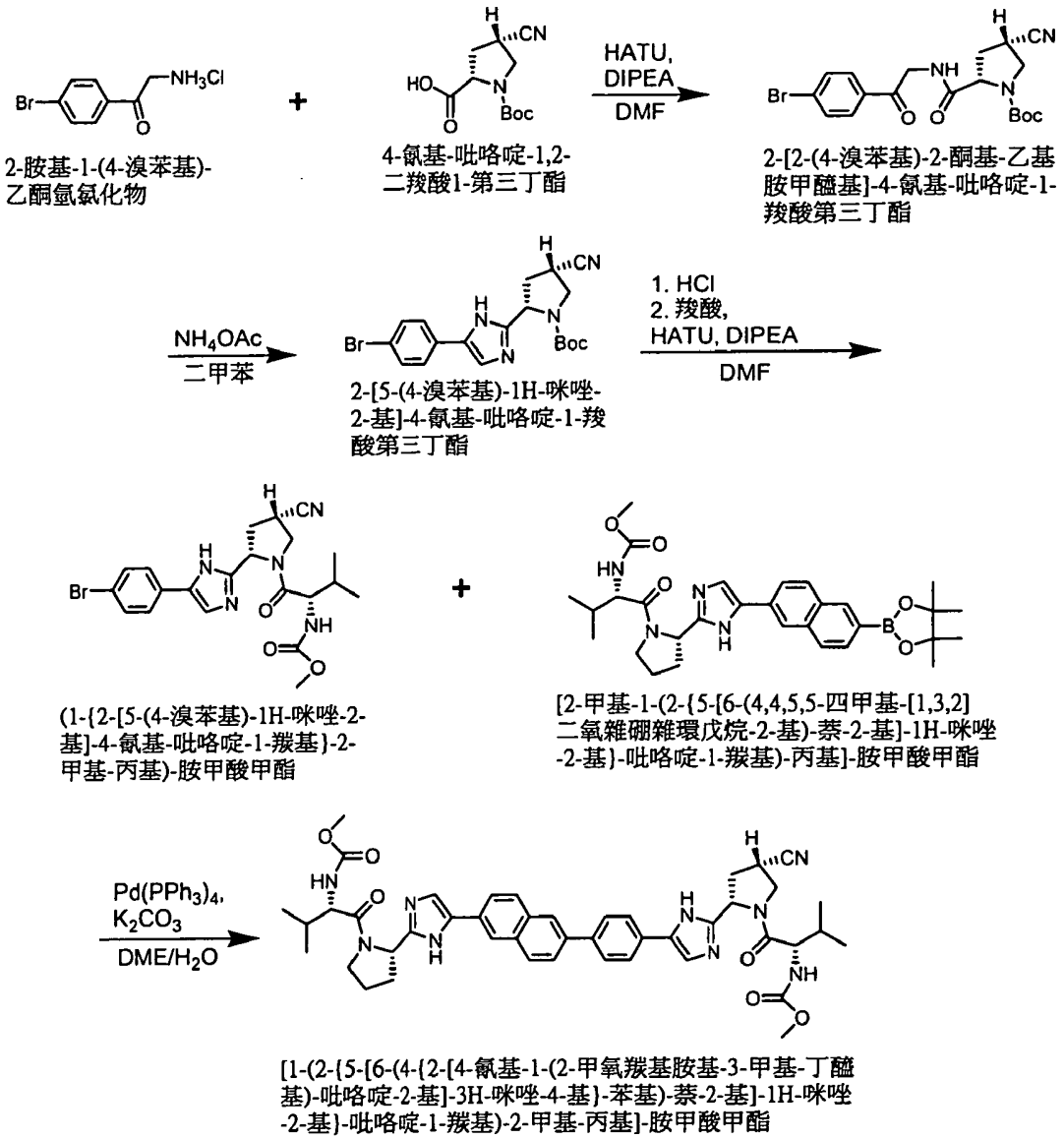


(1-{2-[5-(6-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-苯並咪唑-5-基乙炔基}-萘-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(6-乙炔基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於由(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯製備(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的方法(實施例AY)，用(1-{2-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯取代(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯，而製備得。

(1-{2-[5-(6-{2-[2-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基乙炔基}-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基乙炔基}-苯基乙炔基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例CT)的方法，用{1-[3-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯取代(1-{2-[5-(4-溴苯基乙炔基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯，並且用(1-{2-[5-(6-乙炔基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯取代{1-[2-(5-乙炔基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯，而製備得的。NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ：8.19-8.11 (m, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.86-7.71 (m, 3H), 7.57-7.39 (m, 3H), 7.02-6.99 (m, 1H)；MS (ESI) *m/z* 813 $[M+H]^+$。

實施例FG



2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：標題化合物係根據用於製備3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(實施例AE)的方法，用4-氰基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯取代2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2-第三丁酯，而製備得的。

2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：標題化合物係根據用於製備3-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(

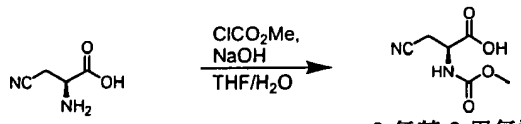
實施例AS)的方法，用2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯取代3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯，而製備得的。

(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備{1-[2-(4'-氯基-聯苯-3-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(實施例CX)的方法，用2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯取代2-(4'-氯基-聯苯-3-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，而製備得。

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-氰基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例AZ)的方法，用(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯，取代[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯，而製備得的。NMR (甲醇-d4, 400 MHz) δ：8.12-8.03 (m, 2H), 7.89-7.74 (m, 6H), 7.48-7.36 (m, 2H), 5.20 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.28-

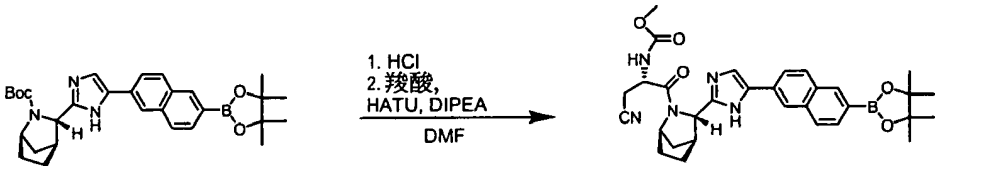
3.88 (m, 6H), 3.66 (s, 6H), 2.86 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.40-2.19 (m, 3H), 2.11-1.97 (m, 3H), 1.00-0.88 (m, 12H) ; MS (ESI) *m/z* 814 $[M+H]^+$。

實施例FH



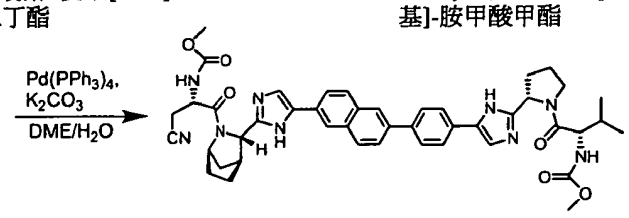
2-胺基-3-氰基-丙酸

3-氰基-2-甲氧羰基胺基-丙酸



3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

[2-氰基-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-乙基]-胺甲酸甲酯



[1-(2-{5-[4-(6-{2-[2-(3-氰基-2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3H-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

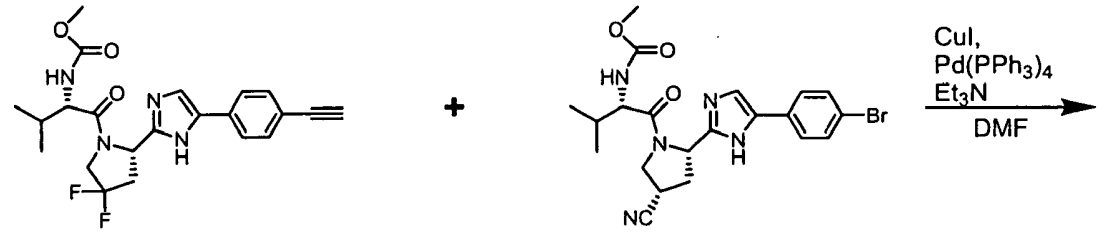
3-氰基-2-甲氧羰基胺基-丙酸：將氯甲酸甲酯(0.81 mL，10.51 mmol)逐滴地添加至2-胺基-3-氰基-丙酸(1.00g，8.76 mmol)及氫氧化鈉(5 N，於水中，4.2 mL，21.0 mmol)於THF (20 mL)所形成之已攪拌過的懸浮液中。於室溫下攪拌7小時後，將該反應混合物倒入10% HCl中並且用乙醚萃取水相三次。令合併的有機物經硫酸鎂乾燥，予以過濾並且濃縮，得到3-氰基-2-甲氧羰基胺基-丙酸(295 mg，20%)。

[2-氰基-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-乙基]-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備{1-[2-(4'-氯基-聯苯-3-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(實施例CX)的方法，用3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯取代2-(4'-氯基-聯苯-3-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，並且用3-氰基-2-甲氧羰基胺基-丙酸取代2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸，而製備得。

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[2-(3-氰基-2-甲氧羰基胺基-丙醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚-3-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例AZ)的方法，用[2-氰基-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-乙基]-胺甲酸甲酯，取代[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯，而製備得的。^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ：8.24-8.18 (m, 2H), 7.99-7.79 (m, 6H), 7.63-7.54 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.84 (m,

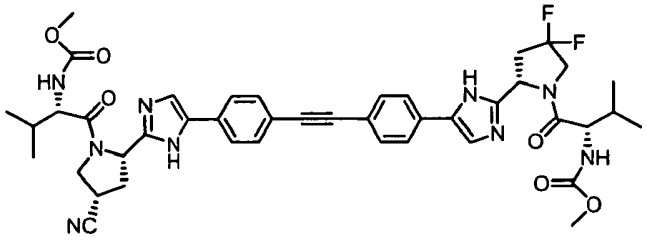
1H), 4.53 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.16-1.42 (m, 9H), 0.91-0.87 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 812 $[M+H]^+$。

實施例FI



(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-4,4-二氟基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

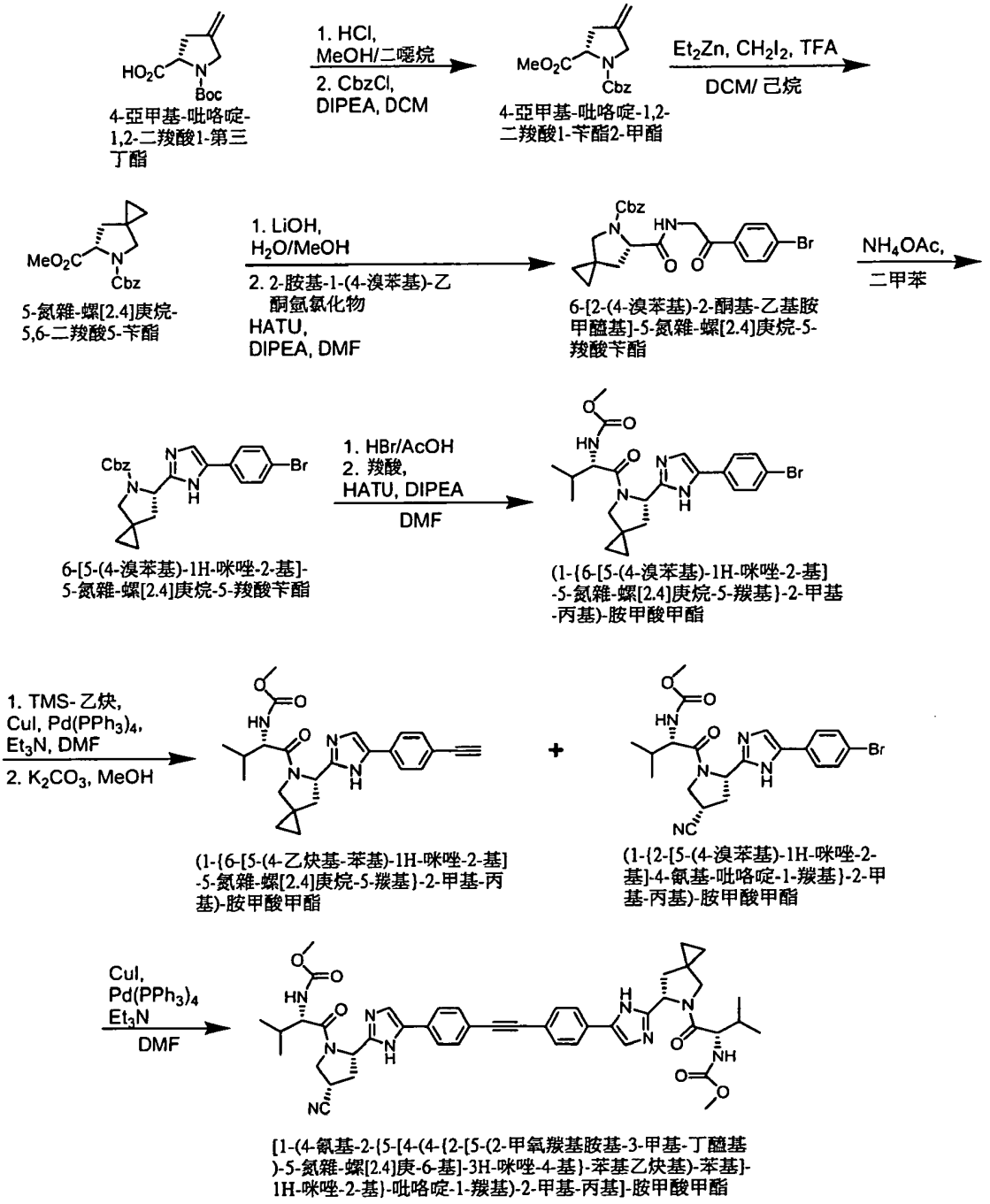


[1-(4-氰基-2-{5-[4-(4-{2-[4,4-二氟基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

[1-(4-氰基-2-{5-[4-(4-{2-[4,4-二氟基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-二氟基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例AB1)的方法，用(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡

咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯取代(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(400 mg，0.89 mmol)，並且用(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4,4-二氟基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯取代(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯，而製備得的。^{1}H NMR (甲醇-d4, 400 MHz) δ：7.71-7.61 (m, 4H) 7.46-7.34 (m, 4H), 5.30 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.20-3.94 (m, 5H), 3.61 (s, 6H), 3.47-3.40 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 2H), 0.96-0.83 (m, 12H)；MS (ESI) *m/z* 824 $[M+H]^+$。

實施例FJ



4-亞甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-苄酯2-甲酯：將4-亞甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(12.00 g，52.80 mmol)溶於甲醇(200 mL)並且用4.0 M HCl／二噁烷(50 mL)予以處理。於室溫下攪拌3.5小時後，於減壓下，將該反應混合物濃縮。將粗製的殘留物溶於二氯甲烷(200 mL)並且用DIPEA(22 mL，127 mmol)及BnOCOCl (9.64 mL，63.4

mmol)予以處理。於室溫下攪拌1小時後，將該反應混合物倒入水中。用二氯甲烷萃取水層三次。令合併的有機物經硫酸鎂乾燥，予以過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(10%至25% 乙酸乙酯／己烷)，將殘留物純化，得到4-亞甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-苄酯2-甲酯(8.20 g，56%)。

5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯：將二乙基鋅(1.0 M，於己烷中，118 mL，118 mmol)添加至三頸圓底瓶，其中含有攪拌棒、二氯甲烷(120 mL)且裝備有添加漏斗以及氬氣入口接頭。將該溶液冷卻至0℃，然後，藉由添加漏斗，於22分鐘期間，逐滴添加三氟乙酸(9.5 mL，118 mmol，於40 mL二氯甲烷中)。於添加完成20分鐘後，在4分鐘期間，緩慢添加CH_2I_2。添加完成20分鐘後，藉由套管，添加4-亞甲基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-苄酯2-甲酯(8.10 g，29.4 mmol，於30 mL二氯甲烷中)，接著用二氯甲烷(10 mL)淋洗。10分鐘後，將該反應混合物溫熱至室溫並且予以攪拌110小時。藉由添加100 mL飽和含水氯化銨，將反應液淬熄。將燒瓶內的整個內容物倒入飽和的含水碳酸氫鈉中並且用乙酸乙酯萃取水相三次。令合併的有機物經硫酸鎂乾燥，予以過濾及濃縮。將殘留物溶於THF(100 mL)、丙酮(33 mL)及水(33 mL)中，並且接連添加*N*-甲基嗎福啉-*N*-氧化物(3.45 g，29.41 mmol)以及四氧化鋨(4重量%，於水中，5 mL，0.818 mmol)。於室溫下，將該反應混合物攪拌7小時，然後，用100 mL飽和的含水硫代硫酸鈉予以淬熄。將燒瓶之整個內容物倒入水中並且

用二氯甲烷萃取水層三次。令合併的有機物經硫酸鎂乾燥，予以過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(10%至25%乙酸乙酯／己烷)，將產生的殘留物純化，得到5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯(5.54 g，65%)。

6-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯：將5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯(361 mg，1.25 mmol)溶於甲醇(10 mL)並且添加氫氧化鋰(1M，於水中，5 mL，5 mmol)。於室溫下攪拌15小時後，將該反應混合物倒入10% HCl中並且用二氯甲烷萃取水相三次。令合併的有機物經硫酸鎂乾燥，予以過濾及濃縮。用2-胺基-1-(4-溴苯基)-乙酮氫氯化物(344 mg，1.38 mmol)、HATU (525 mg，1.38 mmol)及DMF (14 mL)處理殘留物。於0℃下，將該懸浮液攪拌21分鐘，然後逐滴添加DIPEA (0.72 mL，4.1 mmol)。添加之後，立即將該反應混合物溫熱至室溫。40分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該混合物。用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗有機層，然後令其經硫酸鎂乾燥，予以過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(30%至50% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製的殘留物純化，得到6-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯(589 mg，100%)。

6-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯：標題化合物係根據用於製備3-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(實施例AS)的方法，用6-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯

基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯取代3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯，而製備得的。

(1-{6-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：先後用二氯甲烷(5 mL)及HBr (33重量%，於乙酸中，5 mL)處理 6-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯(478 mg，1.04 mmol)。於室溫下，將該混合物攪拌160分鐘，於減壓下進行濃縮，然後與甲苯共蒸發二次，以去除過量的乙酸。用2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(274 mg，1.56 mmol)、HATU (435 mg，1.14 mmol)及二甲基甲醯胺(10 mL)處理該粗製殘留物。將該已攪拌過的混合物冷卻至0℃，並且添加DIPEA (0.91 mL，5.2 mmol)，然後，溫熱至室溫。1小時後，用乙酸乙酯稀釋該反應混合物並且用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水予以清洗。令有機層經硫酸鎂乾燥，予以過濾及濃縮，並且藉由氧化矽管柱層析法(75% 至100% 乙酸乙酯／己烷)，將粗製殘留物純化，得到(1-{6-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(297 mg，60%)。

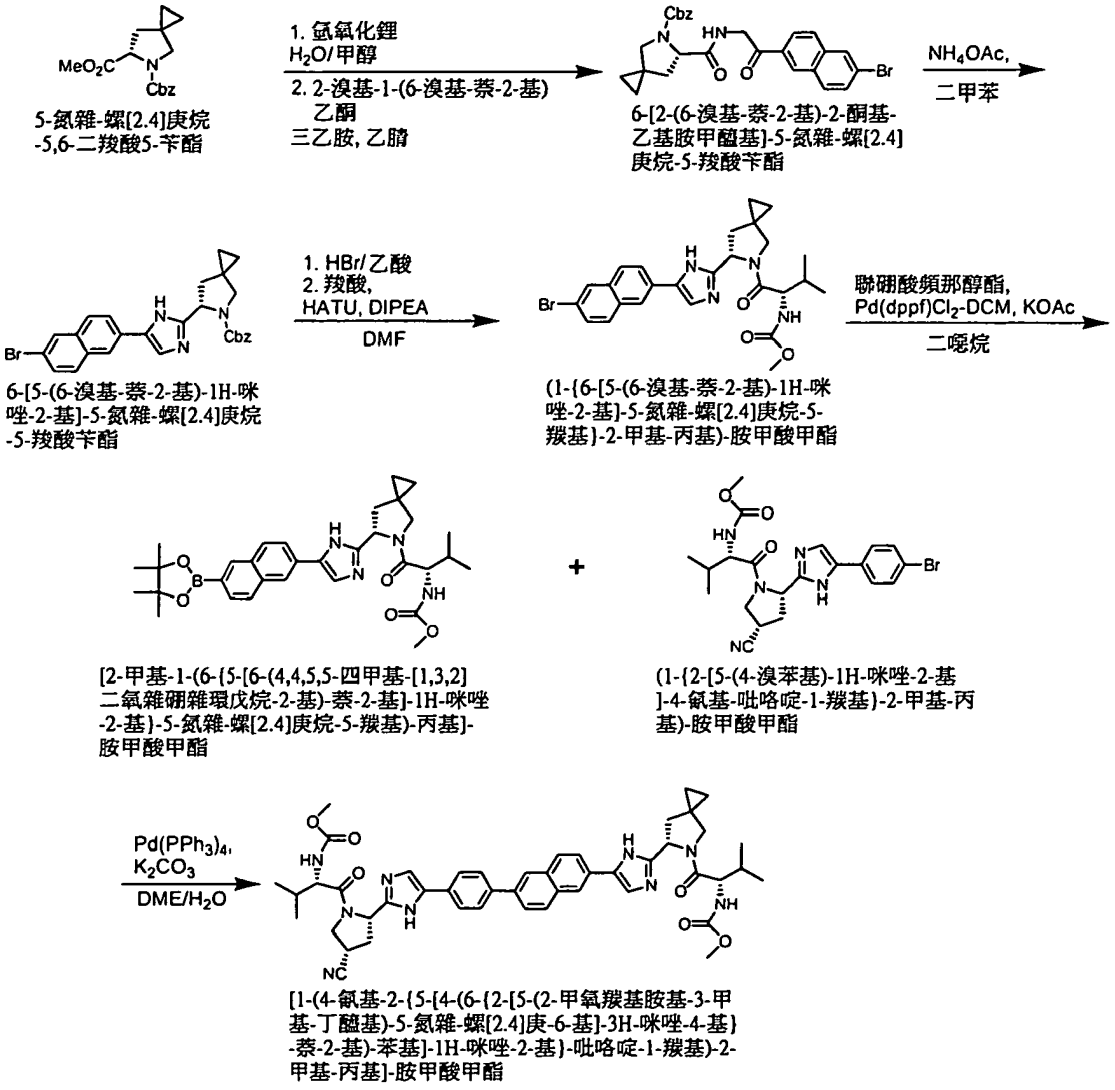
(1-{6-[5-(4-乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於由(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯製備(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-

胺甲酸甲酯的方法(實施例AY)，用(1-{6-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯取代(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯，而製備得。

[1-(4-氰基-2-{5-[4-(4-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-二氟基-1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基乙炔基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例AB1)的方法，用(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯取代(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯(400 mg，0.89 mmol)，並且用(1-{6-[5-(4-乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯取代(1-{2-[5-(4-乙炔基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4,4-二氟基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯，而製備得的。^{1}H NMR (甲醇-d4, 400 MHz) δ：7.78-7.66 (m, 4H), 7.52-7.37 (m, 4H), 5.29 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.50-3.42 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 3H), 1.01-0.87 (m, 12H),

0.82-0.63 (m, 4H)；MS (ESI) *m/z* 814 $[M+H]^+$。

實施例FK



6-[2-(6-溴基-萘-2-基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯：將5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯(2.217 g，7.66 mmol)溶於甲醇(30 mL)並且添加氫氧化鋰(1M，於水中，15 mL，15 mmol)。於室溫下攪拌15小時後，將該反應混合物倒入10% HCl中並且用二氯甲烷，將水相萃取三次。令合併的有機物經硫酸鎂乾燥，進

行過濾及濃縮。用乙腈(40 mL)、三乙胺(1.2 mL，8.4 mmol)及2-溴基-1-(6-溴基萘-2-基)-乙酮處理殘留物並且於室溫下，將該混合物攪拌20小時，然後，令其過濾通過矽藻土並且予以濃縮。將產生的油狀物溶於最少量的二氯甲烷並且添加乙酸乙酯(30 mL)，使得產物沉澱析出。將混合物冷卻至0℃，然後，將固體濾出並且用乙酸乙酯予以淋洗，得到乾淨的產物(4.00 g，100%)。

6-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯：標題化合物係根據用於製備3-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(實施例AS)的方法，用6-[2-(6-溴基-萘-2-基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯取代3-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯，而製備得的。

(1-{6-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備(1-{6-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯的方法，用6-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯取代實施例FJ之6-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基胺甲醯基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯，而製備得的。

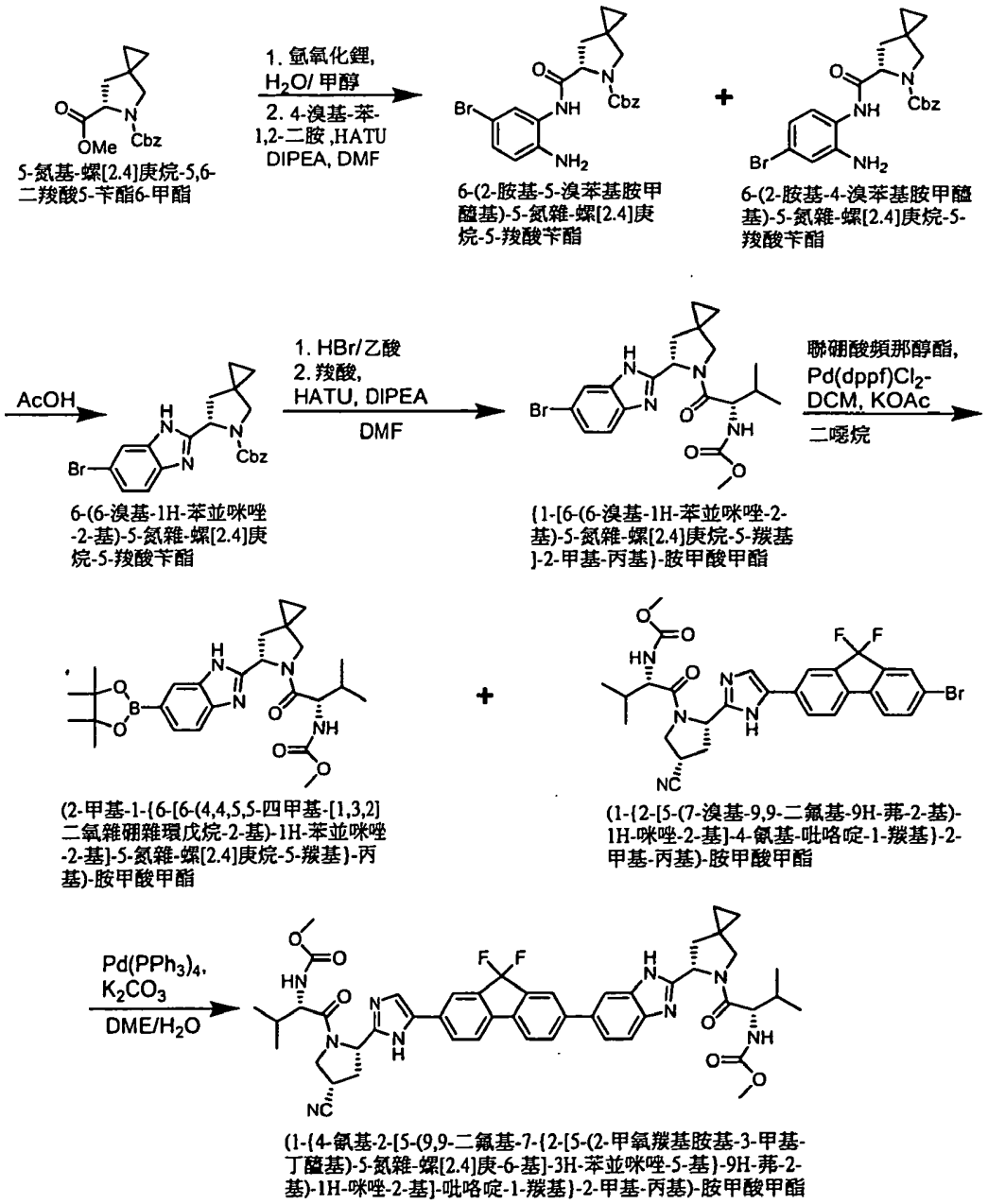
[2-甲基-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚

烷-5-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備甲基-1-{2-[4'-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-聯苯-4-基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯(實施例CY)的方法，用(1-{6-[5-(6-溴基-萘-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯取代{1-[2-(4'-溴基-聯苯-4-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯，而製備得的。

[1-(4-氰基-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-咪唑-4-基}-萘-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例AZ)的方法，用(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯取代(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯，並且用[2-甲基-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯取代[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯，而製備得的。^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ：8.20-8.10 (m, 2H), 7.90-7.68 (m, 6H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H),

5.18 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.04-3.69 (m, 6H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.30 (s, 6H), 2.71 (m, 1H), 2.40-1.90 (m, 5H), 0.90-0.79 (m, 12H), 0.70-0.54 (m, 4H)；MS (ESI) *m/z* 841 $[M+H]^+$。

實施例FL



6-(2-胺基-5-溴苯基胺甲醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-

羧酸苄酯以及6-(2-胺基-4-溴苯基胺甲醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯：將5-氮基-螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸5-苄酯6-甲酯(987 mg，3.41 mmol)溶於乙醇(10 mL)並且添加氫氧化鋰(1M，於水中，5 mL，5 mmol)。於50℃下攪拌2小時後，將該反應混合物倒入10% HCl中並且用二氯甲烷萃取水相三次。令合併的有機物經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。用4-溴基-苯-1,2-二胺(1.60 g，8.53 mmol)、HATU (1.43 g，3.75 mmol)及DMF (17 mL)處理殘留物，然後，予以冷卻至0℃。添加DIPEA (0.712 mL，4.09 mmol)，並且讓該反應混合物歷經一整夜，緩慢地溫熱至室溫。然後，用乙酸乙酯稀釋該反應混合物，並且用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水清洗有機層，然後，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法，將粗製物純化，得到6-(2-胺基-5-溴苯基胺甲醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯以及6-(2-胺基-4-溴苯基胺甲醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯的混合物(1.47 g，97%)。

6-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯：將6-(2-胺基-5-溴苯基胺甲醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯與6-(2-胺基-4-溴苯基胺甲醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯之混合物(1.446 g，3.25 mmol)溶於乙酸(20 mL)並且於40℃下，將該反應混合物攪拌18小時，然後，於減壓下濃縮。將殘留物溶於乙酸乙酯並且用飽和的含水碳酸氫鈉予以清洗。用乙酸乙酯萃取水層二次並且令合併的有機物經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃

縮，得到6-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯(1.385 g，100%)。

{1-[6-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯：將6-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羧酸苄酯(301 mg，0.706 mmol)溶於二氯甲烷(10 mL)並且添加HBr (33重量%，於乙酸中，5 mL)。2小時後，將該反應混合物濃縮並且將其置於高真空中。令殘留物與甲苯及甲醇共蒸發，然後再次與甲苯及甲醇共蒸發，並且將其置於高真空中。用2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(130 mg，0.741 mmol)、HATU (282 mg，0.741 mmol)及DMF (7 mL)處理殘留物。將該反應混合物冷卻至0℃，然後添加DIPEA (0.615 mL，3.53 mmol)，之後，將其溫熱至室溫。30分鐘後，用乙酸乙酯稀釋該反應混合物並且用飽和的含水碳酸氫鈉及鹽水，清洗有機相，然後，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮。藉由氧化矽管柱層析法(50%至80%乙酸乙酯／己烷)，將粗製殘留物純化，得到{1-[6-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(238 mg，75%)。

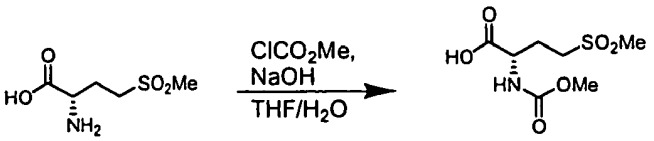
(2-甲基-1-{6-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備甲基-1-{2-[4'-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-聯苯-4-基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯(實

施例CY)的方法，用{1-[6-(6-溴基-1*H*-苯並咪唑-2-基)-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯取代{1-[2-(4'-溴基-聯苯-4-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯，而製備得的。

(1-{4-氰基-2-[5-(9,9-二氟基-7-{2-[5-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-5-氮雜-螺[2.4]庚-6-基]-3*H*-苯並咪唑-5-基}-9*H*-芴-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例AZ)的方法，用(1-{2-[5-(7-溴基-9,9-二氟基-9*H*-芴-2-基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯取代(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯，並且用(2-甲基-1-{6-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-苯並咪唑-2-基]-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基}-丙基)-胺甲酸甲酯取代[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯，而製備得的。^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ：8.07-7.55 (m, 9H), 7.34 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.08-3.87 (m, 6H), 3.63-3.54 (m, 9H), 3.41-3.28 (m, 4H), 2.73 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 0.93-0.83 (m, 12H), 0.74-0.57

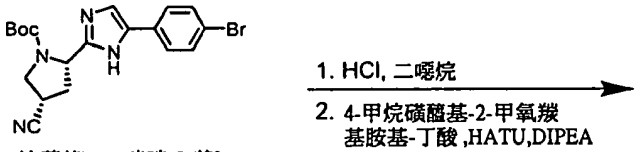
(m, 4H)；MS (ESI) *m/z* 889 $[M+H]^+$。

實施例FM

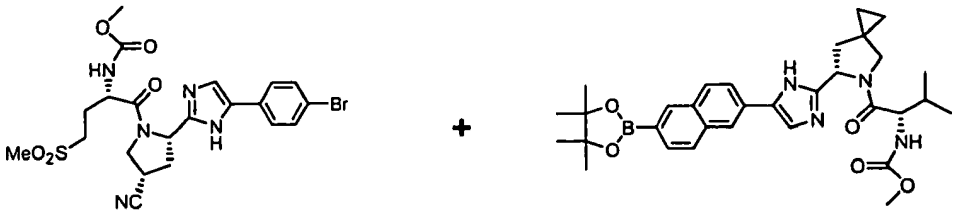


2-胺基-4-甲烷磺醯基-丁酸

4-甲烷磺醯基-2-甲氧羰基胺基-丁酸

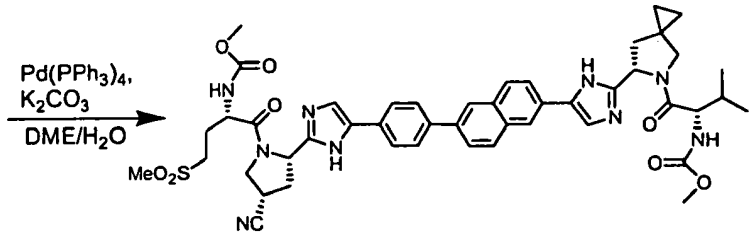


2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羰基}-3-甲烷磺醯基-丙基)-胺甲酸甲酯

[2-甲基-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯



[1-(6-{5-[6-(4-{2-[4-氰基-1-(4-甲烷磺醯基-2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1H-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯

4-甲烷磺醯基-2-甲氧羰基胺基-丁酸：將氯甲酸甲酯(2.6 mL，33 mmol)逐滴地添加至2-胺基-4-甲烷磺醯基-丁酸(5.03 g，27.8 mmol)及氫氧化鈉(5N，於水中，13.3 mL，66.6 mmol)於THF(50 mL)所形成的懸浮液中。於室溫下攪拌9小時後，添加另外的氯甲酸甲酯(5.2 mL，66.6

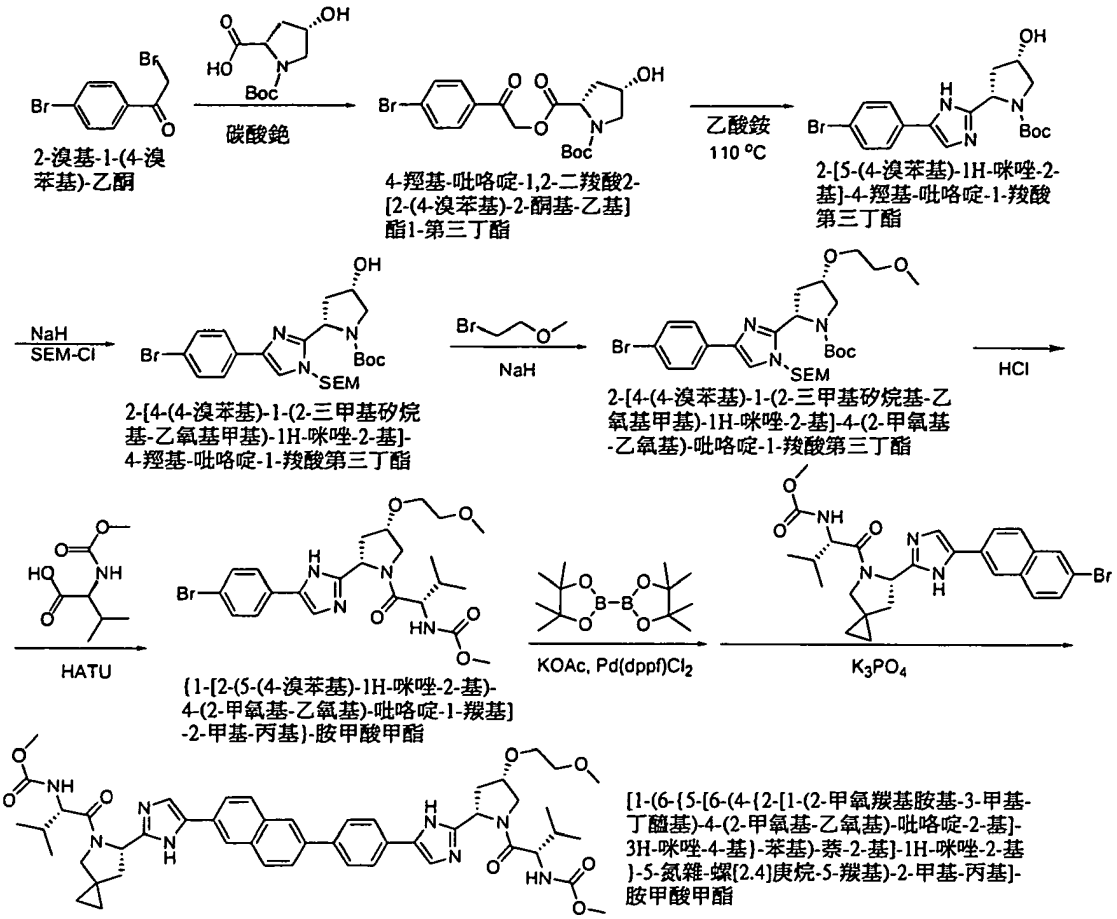
mmol)以及氫氧化鈉(5 N，於水中，30 mL，150 mmol)。在另外的14小時之後，將該反應混合物倒入水中。用二氯甲烷清洗水相二次，然後，用10% HCl，予以酸化至pH 1。用乙酸乙酯萃取酸化的水相三次。令合併的有機物經硫酸鎂乾燥，進行過濾及濃縮，得到4-甲烷磺醯基-2-甲氧羰基胺基-丁酸(970 mg，15%)。

(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羰基}-3-甲烷磺醯基-丙基)-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備{1-[2-(4'-氯基-聯苯-3-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸甲酯(實施例CX)的方法，用2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯取代2-(4'-氯基-聯苯-3-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，並且用4-甲烷磺醯基-2-甲氧羰基胺基-丁酸取代2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁酸，而製備得的。

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[4-氰基-1-(4-甲烷磺醯基-2-甲氧羰基胺基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯：標題化合物係根據用於製備[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-甲氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺甲酸甲酯(實施例AZ)的方法，用(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-氰基-吡咯啶-1-羰基}-3-甲烷磺醯基-丙基)-胺甲酸甲酯取代(1-{2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺甲酸甲酯

，並且用[2-甲基-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-5-氮雜-螺[2.4]庚烷-5-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯取代[2-甲基-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-萘-2-基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺甲酸甲酯，而製備得的。^{1}H NMR (甲醇-d4, 400 MHz) δ：8.09-8.07 (m, 2H), 7.92-7.22 (m, 8H), 7.42-7.38 (m, 2H), 5.33 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.21 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 3.95 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.83 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.55-3.49 (m, 3H), 3.19-3.15 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.89-2.03 (m, 10 H), 1.03-0.64 (m, 14H)；MS (ESI) *m/z* 904 $[M+H]^+$。

實施例FN



4-羥基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯：將4-羥基-吡咯啶-1,2-二羧酸1-第三丁酯(5.0 g)溶於甲醇(87 mL)，並且添加碳酸銫(3.5 g)(於56 mL水中)。將該混合物攪拌10分鐘並且於真空中進行蒸發。將得到的固體溶於DMF(100 mL)，並且添加2-溴基-1-(4-溴苯基)-乙酮(6.0 g)。將反應混合物攪拌3小時，並且於真空中予以蒸發。將該粗製固體用於下一個步驟。

2-[5-(4-溴苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-羥基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯：將粗製的4-羥基-吡咯啶-1,2-二羧酸2-[2-(4-溴苯基)-2-酮基-乙基]酯1-第三丁酯(10.8 g)以及乙酸銨(13.3 g)懸浮於甲苯(80 mL)。於110℃下，將該反應混合物攪拌80分鐘，並且於減壓下進行蒸發，將產生的殘留物

861658

公告本

發明專利說明書

（本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：099115093

C07D 403/04, 403/14, 405/14 (2006.01)

※申請日：099 年 05 月 12 日　※IPC 分類：A61K 31/4178, 31/439 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

一、發明名稱：（中文／英文）

抗病毒化合物

Antiviral compounds

二、中文發明摘要：

本發明係關於抗病毒化合物、含有如是化合物的組成物、以及包括如是化合物之投藥的治療方法，還有用於製備如是化合物的方法及中間物。

三、英文發明摘要：

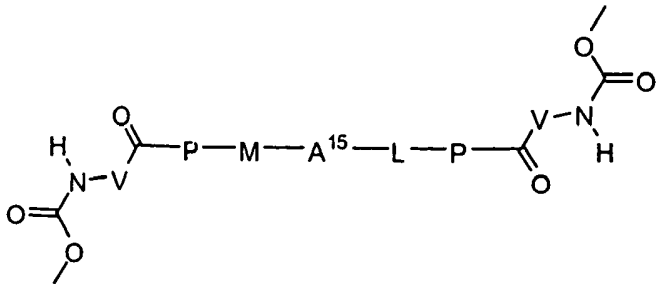
The invention is related to anti-viral compounds, compositions containing such compounds, and therapeutic methods that include the administration of such compounds, as well as to processes and intermediates useful for preparing such compounds.

四、指定代表圖：

（一）本案指定代表圖為：無

（二）本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

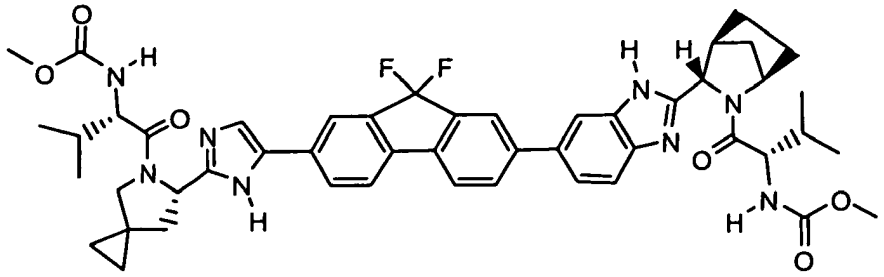


第 099115093 號 民國 103 年 6 月 10 日修正

103年6月10日修(更)正本

七、申請專利範圍：

1.一種下式所示之化合物：



。

2.一種藥學組成物，其包含申請專利範圍第1項之化合物；以及藥學上可接受的載體。

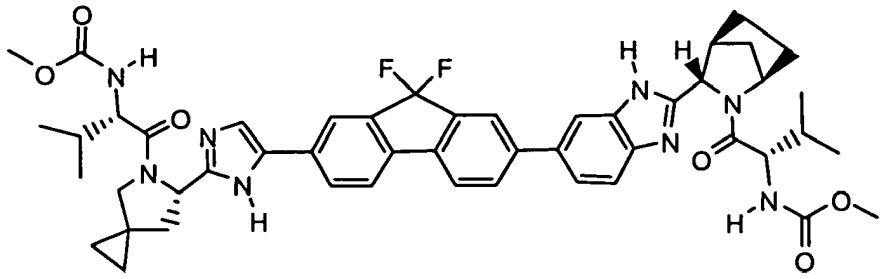
3.如申請專利範圍第2項之藥學組成物，其另包含NS5B聚合酶抑制劑。

4.如申請專利範圍第1項之化合物，其係用於C型肝炎的預防或治療處置。

5.如申請專利範圍第2或3項之藥學組成物，其係用於C型肝炎的預防或治療處置。

6.一種申請專利範圍第1項之化合物的用途，其係供製造用於治療C型肝炎的藥劑。

7.一種下式所示之化合物：



或其藥學上可接受之鹽類。