I874645

(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 I874645 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：110115268 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 04 月 28 日

(51)Int. Cl.： ***C07D487/04 (2006.01)*** ***A61K31/5025 (2006.01)***
A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/04/30 美國 63/017,682

(71)申請人：比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
比利時

(72)發明人：高伯格 史提芬 GOLDBERG, STEVEN (US)；古門 大衛 KUMMER, DAVID (US)；凱斯 約翰 KEITH, JOHN J (US)；伍德斯 克瑞格 WOODS, CRAIG (US)；羅雷爾 提姆西 RHORER, TIMOTHY (US)；坦尼斯 維吉尼亞 TANIS, VIRGINIA (US)；馬汀 康納 MARTIN, CONNOR (US)；梅杜那 史提芬 MEDUNA, STEVEN (US)；麥卡佛 斯特凡 MCCARVER, STEFAN (US)；凡迪斯 亞歷山大 VALDES, ALEXANDER (US)；洛斯科特 史提芬 LOSKOT, STEVEN (US)；貝海納 道格拉斯 BEHENNA, DOUGLAS (US)；羅維拉 亞歷山大 ROVIRA, ALEXANDER (US)；德克胡特 夏綠蒂 DECKHUT, CHARLOTTE (US)；薛 曉華 XUE, XIAOHUA (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

WO 2014/039595A1 WO 2017/087590A1

WO 2019/138017A1

審查人員：唐韶璞

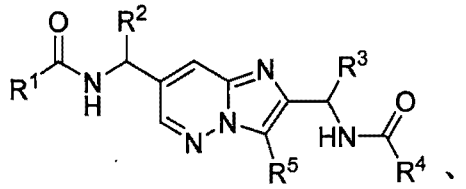
申請專利範圍項數：40 項 圖式數：0 共 811 頁

(54)名稱

作為 IL-17 調節劑之咪唑并嗒𠯿類

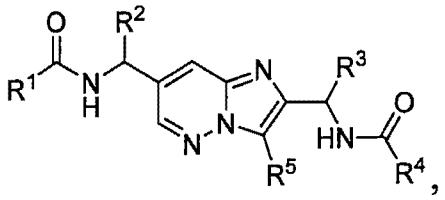
(57)摘要

本申請案揭示具有下式之化合物：



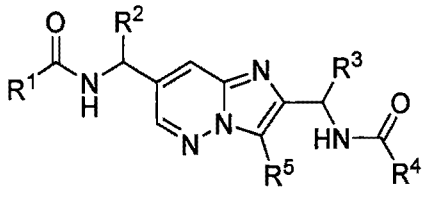
或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R^1、R^2、R^3、R^4 和 R^5 係定義於本說明書中，以及用於治療及/或改善 IL-17 媒介的症候群、病症及/或疾病之本文所揭示的化合物之製造和使用方法。

The present application discloses compounds having the following formula:



or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^1, R^2, R^3, $R^4$and $R^5$are defined in the specification, as well as methods of making and using the compounds disclosed herein for treating or ameliorating an IL-17 mediated syndrome, disorder and/or disease.

特徵化學式：



(I)

I874645

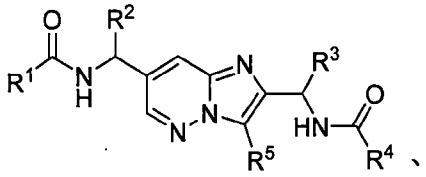
【發明摘要】

【中文發明名稱】作為IL-17調節劑之咪唑并嗒呯類

【英文發明名稱】IMIDAZOPYRIDAZINES AS MODULATORS OF IL-17

【中文】

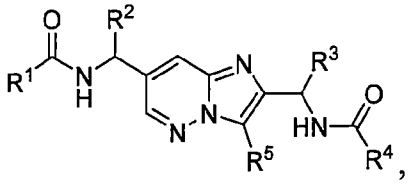
本申請案揭示具有下式之化合物：



或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R^1、R^2、R^3、R^4和 R^5係定義於本說明書中，以及用於治療及/或改善 IL-17 媒介的症候群、病症及/或疾病之本文所揭示的化合物之製造和使用方法。

【英文】

The present application discloses compounds having the following formula:

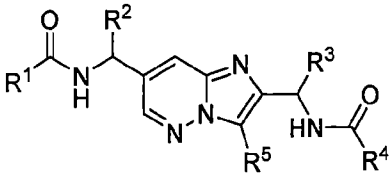


or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are defined in the specification, as well as methods of making and using the compounds disclosed herein for treating or ameliorating an IL-17 mediated syndrome, disorder and/or disease.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】作為IL-17調節劑之咪唑并嗒哄類

【英文發明名稱】IMIDAZOPYRIDAZINES AS MODULATORS OF IL-17

相關申請案之交互參照

【0001】 本申請根據 35 U.S.C. § 119(e)主張 2020 年 4 月 30 日提交之美國臨時申請案第 63/017,682 號之權益，其揭示以全文引用之方式併入本文。

以電子方式提交之序列表的參照

【0002】 本申請案含有序列表，其係經由 EFS-Web 以 ASCII 格式化序列表用電子方式提交，檔名"JBI6306WOPCT1 之序列表.txt"，創建日期為 2020 年 4 月 22 日且具有 5KB 之大小。經由 EFS-WEB 提交之序列表為說明書的一部分，並以其全文引用之方式併入本文中。

【技術領域】

領域

【0003】 本文揭示咪唑并嗒哄化合物、及其醫藥組成物，其調節介白素-17A。本文亦揭示該等化合物之治療用途，例如，用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病。

【先前技術】

背景

【0004】 介白素-17 ("IL-17")(亦稱為 IL-17A 和 CTLA8)主要由 CD4+ Th17 細胞產生，且也由其他免疫細胞(諸如 CD8+ T 細胞、γδ T 細胞、NK 細胞、NKT 細胞和先天淋巴細胞(ILC))產生。IL-17A 與 IL-17F 以同二聚體(A/A)或異二聚體(A/F)一起存在，並透過與二聚體受體複合物 IL-17RA 和 IL-17RC 結合發出信號。IL-17RA 普遍以特別高的濃度(level)由造血細胞類型表現，而 IL-17RC 優先由非造血細胞表

現(Gaffen, S. Structure and signaling in the IL-17 receptor family. Nat. Rev. Immunol. 2009, 9, 556–567)。IL-17A/IL-17R 傳訊藉由 IL-17RA 觸發 NF-kB、C/EBP 和 MAPK 路徑透過 ACT1–TRAF6–TRAF4 而誘導從頭(de novo)基因轉錄。也可透過 ACT1–TRAF2–TRAF5 複合物穩定目標 mRNA 轉錄本(Amatya N. et al., Trends in Immunology, 2017, 38, 310-322)。IL-17A 刺激募集並活化淋巴細胞至損傷或發炎的部位並維持促炎狀態之發炎介質(包括 IL-6、IL-8、G-CSF、TNF-α、和 IL-1β)的釋放。

【0005】 如下所論述，臨床前和臨床數據已經證明IL-17A在多種自身免疫和發炎疾病中的重要病理作用。

【0006】 關於乾癬：IL-17A mRNA 及/或蛋白質濃度(level)在乾癬患者之病變皮膚和血液中升高且與疾病嚴重程度相關。IL-17A 與其他細胞激素(諸如 TNFα、IFNγ 或 IL-22)協同直接作用於角質細胞上，觸發皮膚中的自我放大發炎反應並導致乾癬斑塊的形成。利用抗體至 IL-17A 或 IL-23 而阻斷 IL-17A 導致大多數乾癬患者的分子和臨床疾病特徵完全逆轉，顯示出產生 IL-17A 和 IL-17 之 T 細胞在乾癬的免疫發病機制中之重要作用。(Hawkes et al., Psoriasis Pathogenesis and the Development of Novel, Targeted Immune Therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017, 140(3): 645–653)。IL-17 單株抗體諸如蘇金單抗(secukinumab)、伊克珠單抗(ixekizumab)、和布羅達魯單抗(brodalumab)的開發和批准及彼等對乾癬的轉變功效已證明 IL-17A 為用於乾癬治療的有效目標(Blauvelt A. and Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018, 55(3):379-390)。

【0007】 關於乾癬性關節炎(PsA)：IL-17A 透過 NFκB 活化而與 PsA 機制上(mechanistically)相關，該 NFκB 活化觸發幾個包括核因子 κB 配體的受體活化劑(RANKL)之 PsA 相關基因的轉錄。RANKL 觸發破骨細胞前驅細胞分化為活化的破

骨細胞，導致 PsA 中的骨吸收和隨後的關節畸形(Adamopoulos I. and Mellins E. Nature reviews Rheumatology 2015; 11:189-94)。PsA 關節富含 IL-17+CD8+ T 細胞，且此 T 細胞亞群的濃度(level)與疾病活動性相關(Menon B. et al., Arthritis & Rheumatology 2014; 66: 1272-81)。相較於骨關節炎患者，從 PsA 患者中分離的滑膜成纖維細胞也含有升高的 IL-17R 表現並分泌增加的離體(*ex vivo*) IL-6、CXCL8 和 MMP3。蘇金單抗(secukinumab)和伊克珠單抗(ixekizumab)都是 FDA 批准用於 PsA 的藥物。在匹配調整的間接比較分析中，在活性 PsA 患者中，與 TNFα 抗體相比，蘇金單抗(secukinumab)與較高 ACR 20/50/70 反應率相關(Mease P. et al., Eur. J. Rheumatol. 2019 Jul 1;6(3):113-121; Strand V. et al., J. Comp. Eff. Res. 2019, 8(7):497-510; Nash P. et al., Rheumatol. Ther. 2018, 5(1):99-122)。在最近的一項頭對頭研究中，在達到同時改善罹患 PsA 且對習用合成的緩解疾病的抗風濕藥物反應不足之患者的關節和皮膚疾病(ACR50 和 PASI100)方面，伊克珠單抗(ixekizumab)優於阿達木單抗(adalimumab)(Mease、P. et al. Ann Rheum Diss 2020；79：123-131)。藉由達到相同的目標，考慮到小分子通常具有更好的組織滲透性，IL-17A 小分子抑制劑化合物可發揮與生物製劑相似或更好的功效。

【0008】 關於類風濕性關節炎(RA)：IIL-17A 已被認為對類風濕性關節炎的進展至關重要。"IL-17 識別為促炎性 T 細胞衍生的細胞激素，及其在類風濕關節中的豐度，提供迄今為止最強的候選機制，T 細胞透過該機制可捕獲和定位類風濕性關節炎中的巨噬細胞效應子功能"，Stamp, L. et al., Immunol. Cell Biol. 2004, 82(1): 1-9。再者，在類風濕性關節炎中，IL-17A 局部作用於滑膜細胞和成骨細胞，導致滑膜炎和關節破壞。Robert 和 Miossec 已提議使用滑膜活體組織切片及/或生物標誌物來精確識別對 IL-17A 抑制有反應的患者。他們的工作得出的結論是，現在 RA 的精準醫療開發中應考慮 IL-17 抑制劑。(Robert M. and Miossec P., Front. Med., 2019, 5:364)

【0009】 關於關節黏連性脊椎炎(AS)：各種研究已報告在AS 血液樣品中IL-17A和Th17以及其他產生IL-17的細胞升高(Wendling D. et al., Joint Bone Spine. 2007;74:304–305; Shen H. et al., Arthritis Rheum. 2009;60(6):1647–56; Zhang L. et al., PLoS One. 2012;7(4):e31000; Jansen D. et al., Rheumatology (Oxford). 2015 Apr; 54(4) : 728–735)。AS脊柱的原位分析顯示脊椎之小面(椎骨關節突的(zygapophyseal))關節骨中產生IL-17A 的細胞增加(Appel H. et al., Arthritis Res. Ther. 2011;13(3):R95)。兩種先進的 IL-17A中和抗體，FDA批准用於AS的蘇金單抗(secukinumab)和伊克珠單抗(ixekizumab)已證明即使在抗 TNF不足的反應者中優於安慰劑的療效。相比之下，抗IL-23 p40和p19生物製劑未能證明有利效果(Deodhar A. et al., Arthritis Rheumatol. 2019, 71(2):258-270; Baeten D. et al., Ann. Rheum. Dis. 2018,77(9):1295–1302)，指示AS中沿IL-23/IL-17路徑的差異基礎機制及提供強有力的證據以支持繼續開發 IL-17A 抑制劑。

【0010】 關於化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)(HS)：報導HS患者皮膚病變中產生IL-17和IL-17之T輔助細胞增加及分子蛋白質體學和基因表現數據指示在HS病變中IL-23/Th17路徑上調(Schlapbach C. et al., J. Am. Acad. Dermatol. 2011;65(4):790; Kelly G. et al., British J. Dermatol. 2015 Dec;173(6):1431-9; Moran B. et al., J. Invest. Dermatol. 2017;137(11):2389; Thomi R. et al., JAMA Dermatol. 2018;154(5):592)。在一項使用蘇金單抗(secukinumab)的開放標籤前導試驗中，9名中度至重度HS患者中有7名(78%)達到HiSCR (Prussick L. et al.、British J. Dermatol. 2019 Sep；181(3)：609-611)，且正在進行更多在HS中使用抗IL-17 mAb的臨床試驗。

【0011】 關於大疱性類天疱瘡(BP)：IL-17在BP患者的水皰液和病灶周圍皮膚中升高 (Le Jan S. et al., J. Invest. Dermatol. 2014;134 (12):2908-2917.; Chakievska L. J Autoimmun. 2019, 96:104-112)。BP患者的外顯子組測序揭示三分之一患者中在12個IL-17相關基因的突變，提供IL-17路徑與BP之間的遺傳聯結(Chakievska L. J

Autoimmun. 2019, 96:104-112)。在實驗性小鼠BP中，IL-17A-/-小鼠受到保護，及在野生型中，抗IL-17A 治療顯著減少皮膚病變(Chakievska L. J Autoimmun. 2019、96：104-112)。未接受過治療和難治性BP患者的伊克珠單抗(ixekizumab)第2期正在進行中 (NCT03099538)。

【0012】 關於異位性皮膚炎(AD)：發現IL-17在AD患者的末梢血液和病變中升高，及Th17細胞浸潤在急性病變比慢性病變中更明顯，表明其在AD急性期中的作用(Koga C. et al., J. Invest. Dermatol. 2008, 128, 2625–2630)。來自烏斯替單抗(ustekinumab)第II期的分子譜(Molecular profile)分析表明在AD中IL-23/Th17/IL-17路徑之可能貢獻(Khattri S. et al., Exp. Dermatol. 2017 Jan;26(1):28-35)。

【0013】 關於白斑症：許多白斑症患者的研究證明循環和病變中Th17細胞之頻率增加和IL-17濃度(level)較高，其與疾病持續時間、程度和活動性呈正相關(Singh R. et al., Autoimmun. Rev 2016, Apr;15(4):397-404)。小鼠研究證明脫色與較多IL-17表現/分泌相關，其調節白斑病的發展 (Eby J. et al., Pigment Cell & Melanoma Res. 2014, Nov;27(6):1075-85)。

【0014】 關於多發性硬化症(MS)：在PBMC、腦脊液(CSF) 以及來自MS患者的腦部病變和細胞中IL-17表現增加(Lock, C. et al., Nat. Med. 2002, 8: 500–508; Matusevicius, D. et al., Mult. Scler. 1999, 5: 101–104; Tzartos, J. et al., Am. J. Pathol. 2008, 172: 146–155)。產生IL-17的T細胞富集於主動性MS病變中(Tzartos, J. et al., Am. J. Pathol. 2008, 172: 146–155; Willing A. et al., J. Immunol. 2018, 200(3):974-982)。IL-17A濃度(level)在復發緩解型MS (RRMS)患者的CSF中升高且與CSF/血清白蛋白商數(衡量血腦障壁(BBB)功能障礙的測量)(與體外數據一起)相關，IL-17A與IL-6的組合降低BBB 細胞株中緊密連接相關基因的表現並破壞單層完整性，突出了靶向IL-17A在保存RRMS中之BBB完整性的潛在重要性(Setiadi AF et al., J Neuroimmunol. 2019, 332:147-154)。蘇金單抗(secukinumab)在MS患者的概念驗

證研究中得出有希望的第一個結果(Havrdová, E. et al., J. Neurol. 2016, 263: 1287–1295)。

【0015】 關於氣喘：在氣喘患者的肺、痰、支氣管肺泡灌洗液和血清中IL-17表現增加、氣道高反應性的嚴重程度與IL-17表現濃度(level)呈正相關(Chakir J. et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2003,111(6):1293-8)。據報導，IL-17在氣喘氣道中增加並誘發人支氣管成纖維細胞產生細胞激素(Molet S. et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2001, 108(3):430-8)。在慢性小鼠氣喘模式中抗IL-17抗體調節氣道反應性、發炎、組織重塑和氧化壓力(oxidative stress)(Camargo LdN. et al., Front Immunol. 2018; 8:1835; dos Santos T. et al., Front. Physiol. 2018, 9:1183)。

【0016】 關於慢性阻塞性肺病(COPD)：相較於目前沒有COPD的吸煙者和健康個體，在COPD患者中觀察到Th17細胞增加，且發現Th17細胞與肺功能之間呈逆相關(Vargas-Rojas M. et al., Respir. Med. 2011 Nov; 105(11):1648-54)。在三項最近的人類COPD研究中，在支氣管上皮中顯示較高的IL-17標簽表現(signature expression)之基因表現譜(gene expression profile)係與對吸入皮質類固醇缺乏反應有關，表明有可受益於IL-17抑制劑治療之COPD亞族(Christenson S. et al., J. Clin. Invest. 2019;129(1):169–181)。

【0017】 關於葡萄膜炎(Uveitis)：IL-17促進發炎介質從視網膜色素上皮細胞株中釋放、破壞視網膜色素上皮屏障功能(Chen Y. et al., PLoS One. 2011;6:e18139)。在葡萄膜炎患者的血清或眼房液中IL-17濃度(level)升高(El-Asrar A. et al., Clin. Immunol. 2011; 139(2):177-84; Jawad S. et al., Ocul. Immunol. Inflamm. 2013; 21(6):434-9; Kuiper J. et al., Am. J. Ophthalmol. 2011;152(2):177-182.)。在大鼠中抗IL-17抗體延遲眼部發炎的發作且顯著抑制實驗性自身免疫性葡萄膜炎的發展(Zhang R. et al., Curr. Eye Res. 2009 Apr;34(4):297-303)。來自葡萄膜炎皮下(sc)蘇金單抗(secukinumab)第3期試驗的次要功療效數據的分析表明蘇金單抗(secukinumab)

在減少伴隨免疫抑制藥物的使用方面的有利效果(Dick A. et al., Ophthalmology 2013; 120(4):777-87)。後來在葡萄膜炎之靜脈注射蘇金單抗的研究證明比sc給藥更有效，表明為了療效需要最佳暴露並確認IL-17A抑制的治療潛力(Letko E. et al., Ophthalmology 2015, 122(5), 939-948)。據報導，阻斷IL-23/IL-17路徑的烏斯替單抗(ustekinumab)也成功治療了一名患有嚴重併發乾癬和PsA且對習用免疫抑制劑沒有反應的非感染性葡萄膜炎患者(Mugheddu C. et al., Dermatol. Ther. 2017 Sep;30(5);e12527.)。

【0018】 關於多發性骨髓瘤(MM)：相較於健康個體，MM患者以及晚期患者的IL-17A血清濃度(level)顯著較高(Lemancewicz D. et al.、Med. Sci. Monit. 2012；18(1)：BR54–BR59)。相較於同種型對照小鼠，在小鼠首次檢測到腫瘤後，以人類骨髓瘤的SCIDhu模式每週投予蘇金單抗(secukinumab)經4週，導致腫瘤生長之顯著抑制並減少骨損傷(Prabhala R. et al., Leukemia. 2016 February; 30(2): 379–389)。

【0019】 關於全身性紅斑狼瘡(SLE)：在SLE患者中觀察到IL-17之血清或血漿濃度(level)增加、在末梢血液中產生IL-17之T細胞的擴增、及Th17細胞在靶器官如腎臟中的浸潤(Wong C. et al., Lupus. 2000;9(8):589–593; Wong C. et al., Clinical Immunology. 2008;127(3):385–393; Zhao X-F. et al., Mol. Biol. Rep. 2010 Jan;37(1):81-5; Chen X. et al., J. Clin. Immunol. 2010 Mar;30(2):221-5; Xing Q. et al., Rheumatol. Int. 2012 Apr; 32(4):949-58)。在包括靜止期的SLE患者中觀察到Th17細胞和調節T(Treg)細胞之間的不平衡(Ma J. et al., Clin. Rheumatol. 2010;29(11):1251–1258; Dolff S. et al., Clin. Immunol. 2011, 141(2):197-204)。使用腺病毒之過表現IL-17A增強狼瘡性腎炎的嚴重程度，而使用中和抗體之IL-17A阻斷導致狼瘡性腎炎的嚴重程度降低(Wen, Z. et al., PLoS One. 2013, 8: e58161)。在一項2 期研究中，烏斯替單抗(ustekinumab)(阻斷IL-23/IL-17路徑的抗-IL-12/23 p40單株抗體)已證明對SLE患者有效(van Vollenhoven R. et al., Lancet 2018; 392: 1330–39)。人類表現研究、

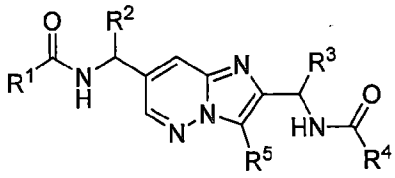
動物模型和臨床試驗指示IL-17阻斷可成為SLE之有希望的治療策略(Koga T. et al., Expert Rev. Clin. Immunol. 2019, 15 (6) 629-637)。

【0020】 總之，動物和人類研究已顯示IL-17A在上述所論述的多種疾病及/或病況的發病機制中起關鍵作用。在患者中IL-17A中和抗體的轉化功效已經證明靶向IL-17A的重要性。雖然目前還沒有口服小分子IL-17A抑制劑進入後期臨床試驗，但因彼等的開發可為許多無法獲得生物製劑的患者拓寬治療選擇而發現彼等為引人注目的領域。此外，安全且有效的小分子IL-17A抑制劑可為患者帶來顯著利益，諸如合宜的劑量方案和節省成本，進而可提供有效的長期疾病管理。因此，需要新的小分子 IL-17A 調節劑(例如，抑制劑)。

【發明內容】

概述

【0021】 本申請案揭示一種式I化合物：



(I) 、

或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 為-$C_{(1-6)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、或具有 1 至 2 個氮原子的 5-至 6-員雜環基；

其中該-$C_{(1-6)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{1a}基團取代；

其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至六個 R^{1b}基團取代；及

其中該 5-至 6-員雜環基係未經取代或經一至三個 R^{1c}基團取代；

R^2 為 H、-$C_{(3-5)}$環烷基、或-$C_{(1-4)}$烷基；其中該-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{2a}基團取代；

R^{1a}、R^{1b} 和 R^{2a} 各自獨立地為氟、-$C_{(3-5)}$環烷基、-CN、-OH、-$OC_{(1-3)}$烷基或-$OC_{(3-4)}$環烷基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基和-$OC_{(3-4)}$環烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

各 R^{1c} 獨立地為-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或-$C_{(1-4)}$烷基，其係未經取代或經一至六個氟原子取代；

R^3 為-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(3-6)}$烷基或-$C_{(1-2)}$烷基-O-$C_{(1-3)}$烷基，其中該-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(3-6)}$烷基和-$C_{(1-2)}$烷基-O-$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至五個各自獨立地選自下列之 R^{3a} 基團取代：氟、-CH_3 -CHF_2、-CF_3、OH 和=O；

R^4 為-$C_{(3-6)}$環烷基、苯基、或具有 1 至 4 個選自 N、O、和 S 之雜原子的 5-至 6-員雜芳基；

其中該 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至三個各自獨立地選自下列之 R^{4a} 基團取代：鹵素、-$OC_{(1-3)}$烷基、和-$C_{(1-4)}$烷基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基、和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

或者，連接至同一個環原子之二個 R^{4a} 基團可與彼等所連接之原子組合以形成 $C_{(3-6)}$環烷基；

其中該苯基係未經取代或經一至三個各自獨立地選自下列之 R^{4b} 基團取代：鹵素、-CN、-$C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$C_{(1-4)}$烷基和具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代，及其中該雜環係未經取代或經 1 個側氧基取代；

其中該 5-至 6-員雜芳基係未經取代或經一或二個 R^{4c} 基團取代；

各 R^{4c} 獨立地為鹵素、-CN、-OH、-N(R^{4c1})(R^{4c2})、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、或具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基和雜環基係未經取代或經一至六個 R^{4d} 基團取代；

或者，連接至相鄰環原子之二個 R^{4c} 基團可組合以形成 $C_{(4-6)}$環烷基；

各 R^{4d} 獨立地為氟、-CN、-OH、側氧基、-$C_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-$N(R^{4d1})(R^{4d2})$、-$C_{(0-2)}$烷基-$N(C_{(1-4)}$烷基$)C(O)(C_{(1-4)}$烷基$)$或具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該-$C_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(3-4)}$環烷基和雜環基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

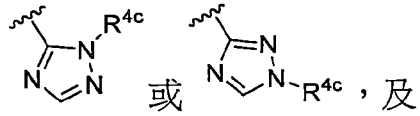
R^{4c1}、R^{4c2}、R^{4d1} 和 R^{4d2} 各自獨立地為 H 或–$C_{(1-3)}$烷基，其中該–$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至六個選自氟和氯之基團取代；

或者 R^{4d1} 和 R^{4d2} 可與彼等所連接之原子組合以形成具有 1 至 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子的 3 至 6 員雜環基，其中該雜環基係未經取代或經 1 至 4 個氟原子取代；及

R^5 為氫或鹵素；

其中

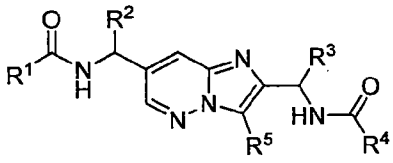
當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為


或

當 R^4 為經取代之 6-員雜芳基時，經取代之雜芳基在對位未經取代。

本申請案亦揭示一種式 I'化合物。所有式 I 化合物為式 I'化合物。一些式 I'化合物為式 I 化合物。

因此，本文揭示一種式 I'化合物：


(I')、

或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 為-$C_{(1-6)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-環丙基-$C_{(1-3)}$全氟烷基、或具有 1 至 2 個氮原子的 5-至 6-員雜環基；

其中該-$C_{(1-6)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{1a} 基團取代；

其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至六個 R^{1b} 基團取代；及

其中該 5-至 6-員雜環基係未經取代或經一至三個 R^{1c} 基團取代；

R^2 為 H、-$C_{(3-5)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、或具有 1 至 2 個氧原子的 6-員雜環；其中該-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{2a} 基團取代；及其中該-$C_{(3-5)}$環烷基係未經取代或經-CN 取代；

R^{1a}、R^{1b} 和 R^{2a} 各自獨立地為氟、-$C_{(3-5)}$環烷基、-CN、-OH、-$OC_{(1-3)}$烷基或-$OC_{(3-4)}$環烷基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基和-$OC_{(3-4)}$環烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

各 R^{1c} 獨立地為-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或-$C_{(1-4)}$烷基，其係未經取代或經一至六個氟原子取代；

R^3 為-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(3-6)}$烷基或-$C_{(1-2)}$烷基-O-$C_{(1-3)}$烷基，其中該-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(3-6)}$烷基和-$C_{(1-2)}$烷基-O-$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至五個各自獨立地選自下列之 R^{3a} 基團取代：氟、-CH_3 -CHF_2、-CF_3、OH 和=O；

R^4 為-$C_{(3-6)}$環烷基、苯基、或具有 1 至 4 個選自 N、O、和 S 之雜原子的 5 至 6-員雜芳基；

其中該 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至三個各自獨立地選自下列之 R^{4a} 基團取代：鹵素、-$OC_{(1-3)}$烷基、和-$C_{(1-4)}$烷基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基、和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

或者，連接至同一個環原子之二個 R^{4a} 基團可與彼等所連接之原子組合以形成 $C_{(3-6)}$環烷基；

其中該苯基係未經取代或經一至三個各自獨立地選自下列之 R^{4b} 基團取代：鹵素、-CN、-$C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$C_{(1-4)}$烷基和具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟

原子取代，及其中該雜環係未經取代或經 1 個側氧基取代；

其中該 5-至 6-員雜芳基係未經取代或經一或二個 R^{4c} 基團取代；

各 R^{4c} 獨立地為鹵素、-CN、-OH、-N(R^{4c1})(R^{4c2})、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、或具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基和雜環基係未經取代或經一至六個 R^{4d} 基團取代；

或者，連接至相鄰環原子之二個 R^{4c} 基團可組合以形成 $C_{(4-6)}$環烷基；

各 R^{4d} 獨立地為氟、-CN、-OH、側氧基、-$C_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-N(R^{4d1})(R^{4d2})、-$C_{(0-2)}$烷基-N($C_{(1-4)}$烷基)C(O)($C_{(1-4)}$烷基)或具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3-至 6-員雜環基，其中該-$C_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(3-4)}$環烷基和雜環基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

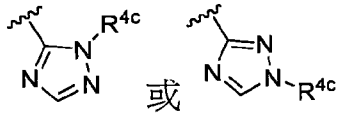
R^{4c1}、R^{4c2}、R^{4d1} 和 R^{4d2} 各自獨立地為 H 或–$C_{(1-3)}$烷基，其中該–$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至六個選自氟和氯之基團取代 ；

或者 R^{4d1} 和 R^{4d2} 可組合與彼等所連接之原子以形成具有 1 至 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子的 3-至 6-員雜環基，其中該雜環基係未經取代或經 1 至 4 個氟原子取代；及

R^5 為氫或鹵素；

其中：

當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為



或

，及

當R^4為經取代之6-員雜芳基時，經取代之雜芳基在對位未經取代。

【0022】 在一些實施態樣中，本文揭示一種醫藥組成物，其包含式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽、和醫藥上可接受的載體。

【0023】 本文亦揭示一種用於治療及/或改善IL-17A媒介的發炎症候群、病

症、或疾病(例如，乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎等)之方法，其包含將治療有效量的式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體。

【0024】 在一些實施態樣中，本文揭示治療有效量的式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽之用途，其係用於治療及/或改善IL-17A媒介的發炎症候群、病症、或疾病(例如，乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎等)。

【0025】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽之用途，其係用於製造用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病(例如，乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎等)的藥物。

【0026】 在一些實施態樣中，本文提供本文所揭示的方法和中間物，其可用於製備式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0027】 在一些實施態樣中，本文揭示一種醫藥組成物，其包含式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽、和醫藥上可接受的載體。

【0028】 本文亦揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病(例如，乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎等)之方法，其包含將治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體。

【0029】 在一些實施態樣中，本文揭示治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽之用途，其係用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病(例如，乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎等)。

【0030】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽之用途，其係用於製造用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病(例如，乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、等等)

的藥物。

【0031】 在一些實施態樣中，本文提供本文所揭示的方法和中間物，其可用於製備式I'化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0032】 揭示亦提供一種如本文所述之化合物或方法。

詳細說明

定義

【0033】 在背景和整個說明書中引用或描述各種刊物、論文和專利；這些參考文獻中的各個均以其全文引用方式併入本文中。已經包括在本說明書中的文件、法令、材料、裝置、物件等等的論述是為了提供本發明的背景之目的。該論述並不承認任何或所有這些事項形成與揭示或主張的任何發明相關的先前技術的一部分。

【0034】 除非另有定義，否則本文使用的所有技術和科學術語具有與本發明所屬領域的普通技術人員通常理解者相同的意義。另外，本文使用的某些術語具有如說明書中闡述的意義。在本文中引用的所有專利、公開的專利申請案和出版物均以引用方式併入，就像在本文中完全闡述一樣。

【0035】 必須注意的是，如本文和所附申請專利範圍中所用，單數形式"一(a、an)"和"該"包括複數引用，除非上下文另有明確規定。

【0036】 為了幫助本申請案的讀者，已將說明分成各種段落或章節，或針對本申請案之各種實施態樣。這些分隔不應被視為是將來段落或章節或實施態樣的實質與另一段落或章節或實施態樣的實質分離。相反地，熟習該項技術者將理解本說明具有廣泛的應用並且涵蓋可設想的各種章節、段落、及文句之所有組合。任何任何實施態樣之論述僅意指為例示性且不意欲表明本揭示之範疇(包括申請專利範圍)限於這些實例。

【0037】 關於本發明之方法的術語"投予"意指一種用於藉由使用本揭示化

合物、或其醫藥上可接受的鹽、其組成物、或其藥物來治療性或預防性地預防、治療及/或改善如本文所述的症候群、病症或疾病之方法。該等方法包括在治療過程中的不同時間或以組合治療同時或依次投予治療有效量的本揭示化合物、或其醫藥上可接受的鹽、其組成物、或其藥物。

【0038】 術語"個體"係指患者，其可為動物，較佳為哺乳動物，最佳為人，其將以或已經以根據本申請案的實施態樣之方法進行治療。哺乳動物的實例包括(但不限於)牛、馬、羊、豬、貓、狗、小鼠、大鼠、兔、天竺鼠、非人類靈長類動物(NHPs)諸如猴子或猿、人類等，更佳為人。

【0039】 術語"治療有效量"或"有效量"意指研究人員、獸醫、醫生、或其他臨床醫生所尋找之在組織系統、動物或人中引發生物學或醫學反應的活性化合物或藥劑的量，其包括預防、治療或改善待治療的症候群、病症或疾病之症狀。

【0040】 如本文所用，"IL-17"或"IL-17A"係指介白素 17A，其也命名為 L17、CTLA8、CTLA-8。介白素 17A 為一種促炎細胞激素。此細胞激素係由一組免疫細胞反應刺激產生。人 IL-17 的例示性胺基酸序列係以 GenBank 登錄號 NP_002181.1 表示，其可由諸如 GenBank 登錄號 NM_002190.3 的核酸序列編碼。

【0041】 術語"調節劑"如本文所用係指可結合至 IL-17 的任何藥劑或分子，包括小分子化合物。

【0042】 如本文所用，術語"組成物"意欲涵蓋包含特定量的特定成分之產物，以及由特定量的特定成分之組合直接或間接產生的任何產物。

【0043】 如本文所用，任何疾病、病況、症候群或病症之術語"治療(treat、treating 或 treatment)"在一實施態樣中係指改善疾病、病況、症候群或病症 (即，減緩或遏制或減少疾病或其至少一種臨床症狀的發展)。在另一實施態樣中樣，"治療(treat、treating 或 treatment)"係指減輕或改善至少一種與疾病、病況、症候群或病症相關或導致的生理或生化參數，包括彼等患者可能無法辨別者。在另一實施態樣

中樣，“治療(treat、treating 或 treatment)”係指身體上(例如可辨別症狀的穩定)、生理上(例如身體參數的穩定)或兩者調節疾病、病況、症候群或病症。在又一實施態樣中，“治療(treat、treating 或 treatment)”係指預防或延遲疾病、病況、症候群或病症的發作或發展或進展。

【0044】 如本文所用，術語“QD” 意指每天一次。

【0045】 如本文所用，術語“BID”意指每天兩次。

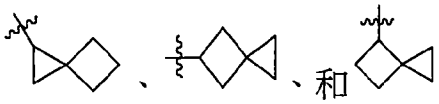
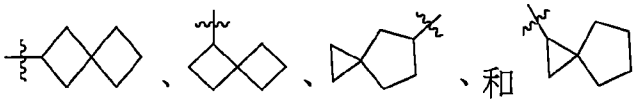
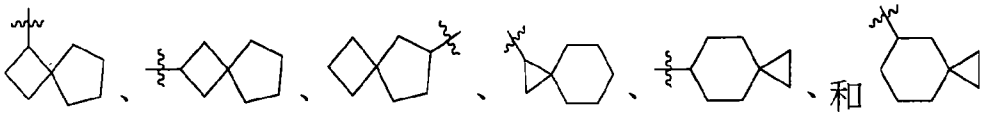
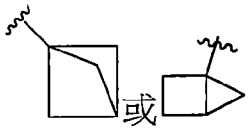
【0046】 術語“烷基”為直鏈或支鏈飽和烴。例如，可具有 1 至 12 個碳原子(即，(C_1-C_{12})烷基)或 1 至 6 個碳原子(即，(C_1-C_6)烷基)之烷基。烷基的實例包括(但不限於)甲基(Me、-CH_3)、乙基(Et、-CH_2CH_3)、1-丙基(n-Pr、正丙基、-$CH_2CH_2CH_3$)、異丙基(i-Pr、i-丙基、-$CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n-bu、正丁基、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-丁基(s-bu、s-丁基、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、三級丁基(t-bu、t-丁基、-$CH(CH_3)_3$)、1-戊基(n-戊基、-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基(-$CH(CH_3)$ $CH_2CH_2CH_3$)、1-己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、庚基(-$(CH_2)_6CH_3$)、辛基(-$(CH_2)_7CH_3$)、2,2,4-三甲基戊基(-$CH_2C(CH_3)_2CH_2CH(CH_3)_2$)、壬基(-$(CH_2)_8CH_3$)、癸基(-$(CH_2)_9CH_3$)、十一基(-$(CH_2)_{10}CH_3$)，及十二基(-$(CH_2)_{11}CH_3$)。任何烷基可未經取代或經取代。

【0047】 術語“$C_{(a-b)}$”(其中 a 和 b 係指指定碳原子數的整數)係指烷基、烯基、炔基、烷氧基或環烷基或係指其中烷基以含有從 a 至 b 個碳原子(含)的前綴字根出現的基團之烷基部分。例如，$C_{(1-4)}$表示含有 1、2、3 或 4 個碳原子的基團。

【0048】 術語“全氟烷基”係指如本文所定義之烷基，其中所有碳–氫鍵已置換為碳–氟鍵。例如，全氟烷基可具有 1 至 6 個碳原子(即，(C_{1-6})全氟烷基)或 1 至 3 個碳原子(即，(C_{1-3})全氟烷基)。全氟烷基的實例包括(但不限於)三氟甲基(-CF_3)、五氟乙基(-CF_2CF_3)、七氟丙基(-$CF_2CF_2CF_3$)、和七氟異丙基(-$CF(CF_3)_2$)。

【0049】 術語“雜環”或“雜環基”係指在環中具有至少一個碳以外的原子之

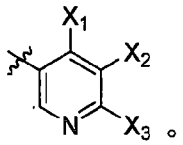
單一飽和或部分不飽和的環，其中該原子係選自由下列所組成之群組：氧、氮和硫。例示性雜環類包括(但不限於)氧呾基、氮吭基、氮呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌咿基、嗎啉基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、和硫嗎啉基。

【0050】 術語“環烷基”係指具有 3 至 8 個碳原子(即，$C_{(3-8)}$環烷基)，及較佳為具有 3 至 6 個碳原子(即，$C_{(3-6)}$環烷基)之飽和或部分不飽和的所有碳環系統，其中該環烷基環系統具有單環或螺環或雙環形式之多環。例示性環烷基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、和環辛基。除非說明書中另有特別說明，環烷基可未經取代或經取代。一些環烷基可呈螺環烷基存在，其中二個環烷基環係透過過單一碳原子稠合；例如而非限制，螺戊基的實例為 ；例如而非限制，螺己基的實例包括  ；例如而非限制，環庚基的實例包括  ；例如而非限制，環辛基的實例包括  。除非說明書中另有特別說明，否則螺環烷基可未經取代或經取代。雙環環烷基環系統也包括  或。

【0051】 術語“雜芳基”係指在環中具有至少一個碳以外的原子之單芳族環，其中該原子係選自由下列所組成之群組：氧、氮和硫。術語“雜芳基”包括從 1 至 6 個碳原子和 1 至 4 個選自由氧、氮和硫所組成群組之雜原子的單芳族環。例示性雜芳基環系統包括但不限於吡啶基、嘧啶基、吡咿基、嗒咿基、嘧啶基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、異噁唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、或呋喃基。

【0052】 術語“鄰”、“間”、和“對”具有該項技術所理解之意義且在本文中用

以表示在苯基或 6-員雜芳基環上之取代基相對於環的連接點之位置。例如，下述結構係描述為具有在鄰位具有 X_1 取代基、在間位具有 X_2 取代基、和在對位具有 X_3 取代基之 3-吡啶基：。



【0053】 術語“鹵素”係指溴基(-Br)、氯基(-Cl)、氟基(-F)或碘基(-I)。

【0054】 在本文所揭示的化合物具有至少一個立體中心的情況下，彼等因此可以鏡像異構物或非鏡像異構物存在。應理解，所有該等異構物及其混合物都包含在本發明的範圍內。

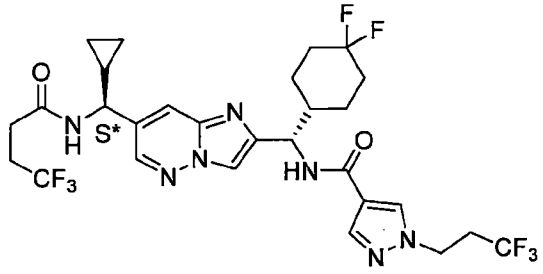
【0055】 “非鏡像異構物”為具有至少兩個不對稱原子但彼此不是鏡像的立體異構物。

【0056】 “鏡像異構物”為彼此為不可重疊的鏡像之立體異構物對。“外消旋”混合物為鏡像異構物對之 1：1 混合物。鏡像異構物之“消旋(scalemic)”混合物為比例不是 1：1 之鏡像異構物的混合物。

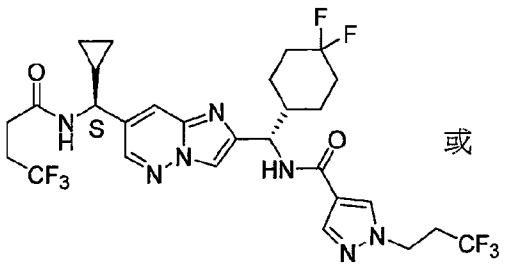
【0057】 在製備根據本發明化合物之方法導致立體異構體混合物的情況下，這些異構物可藉由習用技術例如製備型層析法分離。化合物可製備為外消旋形式、消旋混合物，或者個別鏡像異構物可藉由特異性合成或藉由解析來製備。化合物可(例如)藉由標準技術解析成彼等的組分鏡像異構物，諸如藉由與旋光酸(諸如(-)-二-對甲苯甲醯基-D-酒石酸)及/或(+)-二-對甲苯甲醯基-L-酒石酸)之鹽形成，接著分結晶及游離鹼再生而形成非鏡像異構物對。化合物也可藉由形成非鏡像異構物酯類或醯胺類，接著層析分離和移除手性助劑而解析。或者，化合物可藉由使用手性管柱瓶 HPLC 或 SFC 解析。在一些情況下，可存在化合物的旋轉異構物，其可藉由導致 ^{1}H NMR 光譜中的複雜多重峰和峰積分之 ^{1}H NMR 觀察到。

【0058】 絕對立體化學係根據 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系統指定。其絕對組態

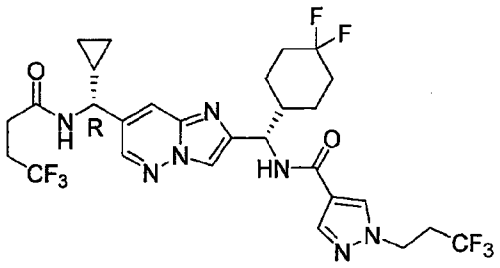
為已知的手性中心係以前綴 R 和 S 標記，由標準順序規則程序指定，且在必要時在適當位置之前(Pure & Appl. Chem. 45、1976、11–30)。某些實例含有描述或標記為(R*)或(S*)之化學結構。當(R*)或(S*)用於化合物的名稱或化合物的化學表示中時，意欲表達該化合物為在立體中心的純單一異構物；然而，尚未建立該立體中心的絕對組態。因此，指定為(R*)之化合物係指在立體中心具有(R)或(S)之絕對組態的純單一異構物之化合物，及指定為(S*)之化合物係指在立體中心具有(R)或(S)之絕對組態的純單一異構物之化合物。例如，N-((S)-(7-((S*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺：



，係指其為下列任一者之化合物：



或



。

【0059】 假不對稱立體中心以與手性中心相同的方式處理，但以小寫符號 r 或 s 給出(Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1982, 21, 567–583)。

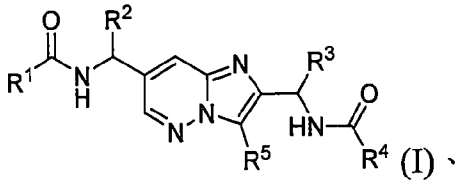
【0060】 在製備本文揭示之化合物的任何方法期間，保護任何相關分子上的敏感或反應性基團可能是必要的及/或合乎需要的。此可利用習用保護基來達成，諸如彼等在 Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973；及 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 中所述者。可使用該項技術已知的方法在合宜的後續階段移除

保護基團。

【0061】 此外，意欲在本發明的範圍內，任何元素(特別是當提及關於本揭示的化合物或或其醫藥上可接受的鹽時)應包括該元素的所有同位素和同位素混合物，無論是天然存在或合成製造，以天然豐度或以同位素富集形式。例如，提及氫在其範圍內包括 ^{1}H、^{2}H (即，氘或 D)，及 ^{3}H (即，氚或 T)。在一些實施態樣中，本文所述之化合物包括 ^{2}H (即，氘)同位素。舉例來說，表示為-$C_{(1-6)}$烷基的基團不僅包括-CH_3，還包括 CD_3；不僅 CH_2CH_3，還包括 CD_2CD_3、等等。類似地，提及碳和氧在其範圍內分別包括 ^{12}C、^{13}C 和 ^{14}C 和 ^{15}O 和 ^{16}O 和 ^{17}O 和 ^{18}O。同位素可為放射性或非放射性。揭示之放射性標記化合物可包括選自包含下列群組之放射性同位素：^{3}H、^{11}C、^{18}F、^{35}S、^{122}I、^{123}I、^{125}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br 和 ^{82}Br。較佳地，放射性同位素係選自下列之群組：^{3}H、^{11}C 和 ^{18}F。

揭示之化合物

【0062】 本申請案揭示一種式 I 化合物：



(I)、

或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 為-$C_{(1-6)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、或具有 1 至 2 個氮原子的 5-至 6-員雜環基；

其中該-$C_{(1-6)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{1a} 基團取代；

其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至六個 R^{1b} 基團取代；

及

其中該 5-至 6-員雜環基係未經取代或經一至三個 R^{1c} 基團取代；

R^2 為 H、-$C_{(3-5)}$環烷基、或-$C_{(1-4)}$烷基；其中該-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{2a} 基團取代；

R^{1a}、R^{1b}和 R^{2a}各自獨立地為氟、-$C_{(3-5)}$環烷基、-CN、-OH、-$OC_{(1-3)}$烷基或-$OC_{(3-4)}$環烷基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基和-$OC_{(3-4)}$環烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

各 R^{1c}獨立地為-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或-$C_{(1-4)}$烷基，其係未經取代或經一至六個氟原子取代；

R^3為-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(3-6)}$烷基或-$C_{(1-2)}$烷基-O-$C_{(1-3)}$烷基，其中該-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(3-6)}$烷基和-$C_{(1-2)}$烷基-O-$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至五個各自獨立地選自下列之 R^{3a}基團取代：氟、-CH_3 -CHF_2、-CF_3、OH和=O；

R^4為-$C_{(3-6)}$環烷基、苯基、或具有 1 至 4 個選自 N、O、和 S 之雜原子的 5 至 6-員雜芳基；

其中該 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至三個各自獨立地選自下列之 R^{4a}基團取代：鹵素、-$OC_{(1-3)}$烷基、和-$C_{(1-4)}$烷基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基、和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

或者，連接至同一個環原子之二個 R^{4a}基團可與彼等所連接之原子組合以形成 $C_{(3-6)}$環烷基；

其中該苯基係未經取代或經一至三個各自獨立地選自下列之 R^{4b}基團取代：鹵素、-CN、-$C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$C_{(1-4)}$烷基和具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3-至 6-員雜環基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代，及其中該雜環係未經取代或經 1 個側氧基取代；

其中該 5-至 6-員雜芳基係未經取代或經一或二個 R^{4c}基團取代；

各 R^{4c}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-N(R^{4c1})(R^{4c2})、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、或具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3-至 6-員雜環基，其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷

基和雜環基係未經取代或經一至六個 R^{4d} 基團取代；

或者，連接至相鄰環原子之二個 R^{4c} 基團可組合以形成 $C_{(4-6)}$ 環烷基；

各 R^{4d} 獨立地為氟、-CN、-OH、側氧基、-$C_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-$N(R^{4d1})(R^{4d2})$、-$C_{(0-2)}$烷基-$N(C_{(1-4)}$烷基$)C(O)(C_{(1-4)}$烷基)或具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該-$C_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(3-4)}$環烷基和雜環基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

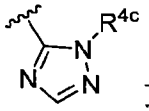
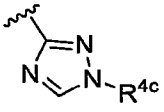
R^{4c1}、R^{4c2}、R^{4d1} 和 R^{4d2} 各自獨立地為 H 或–$C_{(1-3)}$烷基，其中該–$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至六個選自氟和氯之基團取代；

或者 R^{4d1} 和 R^{4d2} 可與彼等所連接之原子組合以形成具有 1 至 3 個選自 N、O、和 S 之雜原子的 3 至 6 員雜環基，其中該雜環基係未經取代或經 1 至 4 個氟原子取代；及

R^5 為氫或鹵素；

其中

當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為


或

，及

當 R^4 為經取代之 6-員雜芳基，該經取代之雜芳基在對位未經取代。

【0063】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 為-$C_{(1-6)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、或哌啶基；

其中該-$C_{(1-6)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{1a} 基團取代；

其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至六個 R^{1b} 基團取代；及

其中該哌啶基係未經取代或經一至三個 R^{1c} 基團取代；

R^{1a} 和 R^{1b} 各自獨立地為-OH、-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或氟；

各 R^{1c} 獨立地為-$C_{(1-2)}$烷基，其係未經取代或經一至三個氟原子取代；

R^2為H、-$C_{(3-5)}$環烷基、或-$C_{(1-4)}$烷基；

R^3為-$C_{(5-6)}$環烷基，其係未經取代或經一至二個氟原子取代；

R^4為-$C_{(3-4)}$環烷基、苯基、或具有1至4個選自N、O、和S之雜原子的5-員雜芳基；

其中該$C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至三個各自獨立地選自下列之R^{4a}基團取代：鹵素和$C_{(1-4)}$烷基，其係未經取代或經一至三個氟原子取代；

或者，連接至同一個環原子之二個R^{4a}基團可與彼等所連接之原子組合以形成$C_{(3-6)}$環烷基；

其中該苯基係未經取代或經一或二個各自獨立地選自下列之R^{4b}基團取代：鹵素、-CN、-$C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、$C_{(1-4)}$烷基、和具有1至2個選自N和O之雜原子的3至6-員雜環基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代，及其中該雜環係未經取代或經1個側氧基取代；

其中該5-員雜芳基係未經取代或經一或二個R^{4c}基團取代；

各R^{4c}獨立地為鹵素、-CN、-$C_{(0-2)}$烷基$C_{(3-6)}$環烷基、-$OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、或具有1至2個選自N和O之雜原子的3至6-員雜環基，其中該-$C_{(0-2)}$烷基$C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基和雜環基係未經取代或經一至六個R^{4d}基團取代；

各R^{4d}獨立地為氟、-CN、側氧基、-$C_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-N(R^{4d1})(R^{4d2})、或-$C_{(0-2)}$烷基-N($C_{(1-4)}$烷基)C(O)($C_{(1-4)}$烷基)，其中該-$C_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基和-$OC_{(3-4)}$環烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

R^{4d1}和R^{4d2}各自獨立地為H或–$C_{(1-3)}$烷基，其中該–$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至六個選自氟和氯之基團取代；

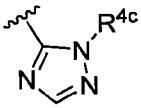
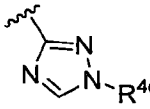
或者R^{4d1}和R^{4d2}可與彼等所連接之原子組合以形成具有1至3個選自N、O、和S之雜原子的3至6員雜環基，其中該雜環基係未經取代或經1至4個氟

原子取代；及

R^5為氫或氟；

其中

當R^4為1,2,4-三唑基時，則R^4為


或

。

【0064】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1為-$C_{(1-6)}$烷基、-$CH_2C_{(3-6)}$環烷基、或哌啶基，

其中該-$C_{(1-6)}$烷基係未經取代或經一至六個R^{1a}基團取代；

其中該-$CH_2C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至四個氟原子取代；及

其中該哌啶基係未經取代或經-$C_{(1-2)}$烷基取代，該$C_{(1-2)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代)；

各R^{1a}獨立地為-OH、-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或氟；

R^2為H、-$C_{(3-5)}$環烷基、或-$C_{(1-3)}$烷基；

R^3為環己基，其係未經取代或經一至二個氟原子取代；

R^4為-$C_{(3-4)}$環烷基、螺戊基、螺己基、螺庚基、螺辛基、苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、異噁唑基、三唑基、咪唑基、或噻二唑基；

其中該-$C_{(3-4)}$環烷基係未經取代或經一至三個選自下列之基團取代：鹵素，及$C_{(1-2)}$烷基，其係未經取代或經一至三個氟原子取代；

其中該苯基、吡啶基、嘧啶基、和吡咔基係未經取代或經一或二個選自下列之基團取代：鹵素和$C_{(1-2)}$烷基，其係未經取代或經一至三個氟原子取代；

其中該吡唑基、噁唑基、噁二唑基、異噁唑基、三唑基、咪唑基、和噻二唑

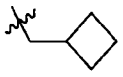
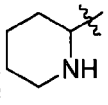
基係經一或二個 R^{4c} 基團取代；

各 R^{4c} 獨立地為-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、或-$C_{(1-4)}$烷基，其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至四個 R^{4d} 基團取代；

各 R^{4d} 獨立地為-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或氟；及

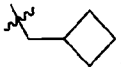
R^5 為氫或氟。

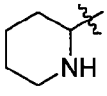
【0065】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 為-$C_{(3-5)}$烷基、  、或 

；

其中該-$C_{(3-5)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{1a} 基團取代；

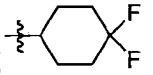
其中該  係未經取代或經一至四個氟原子取代；及

其中該 

係未經取代或經-$C_{(1-2)}$烷基取代，該-$C_{(1-2)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

各 R^{1a} 獨立地為-OH 或氟；

R^2 為 H、環丙基、甲基、或異丙基；

R^3 為環己基、或 

；

R^4 為環丙基、螺戊基、螺己基、苯基、吡啶基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、咪唑基、或 1,2,3-噻二唑基；

其中該環丙基係未經取代或經一至三個選自下列之基團取代：氟和 $C_{(1-2)}$烷基，其係未經取代或經一至三個氟原子取代；

其中該苯基和吡啶基係未經取代或經一至二個選自下列之基團取代：氯和 $C_{(1-2)}$烷基，其係未經取代或經一至三個氟原子取代；

其中該 1,2,3-噻二唑基係未經取代或經 $C_{(1-3)}$烷基取代，其中該 $C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

其中該吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、和咪唑基係未經取代或係經一或二個 R^{4c} 基團取代；

各 R^{4c} 獨立地為-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基、或-$C_{(1-4)}$烷基，其中該-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至四個 R^{4d} 基團取代；

各 R^{4d} 獨立地為-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或氟；及

R^5 為氫或氟。

【0066】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 為-$C_{(1-6)}$烷基、-$CH_2C_{(3-6)}$環烷基、或哌啶基，

其中該-$C_{(1-6)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{1a} 基團取代；

其中該-$CH_2C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至四個氟原子取代；及

其中該哌啶基係未經取代或經-$C_{(1-2)}$烷基取代，該-$C_{(1-2)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

各 R^{1a} 獨立地為-OH、-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或氟；

R^2 為 H、-$C_{(3-5)}$環烷基、或-$C_{(1-3)}$烷基；

R^3 為環己基，其係未經取代或經一至二個氟原子取代；

R^4 為-$C_{(3-4)}$環烷基、螺戊基、螺己基、螺庚基、螺辛基、苯基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、異噁唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基或噻二唑基；其中該-$C_{(3-4)}$環烷基係未經取代或經一至三個選自下列之基團取代：鹵素，及 $C_{(1-2)}$烷基，其係未經取代或經一至三個氟原子取代；

其中該苯基係未經取代或經一或二個選自下列之基團取代：鹵素、-CN、-$C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、$C_{(1-4)}$烷基、和具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代，及其中

該雜環係未經取代或經 1 個側氧基取代；

其中該吡唑基、噁唑基、噁二唑基、異噁唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基和噻二唑基係經一或二個 R^{4c} 基團取代；

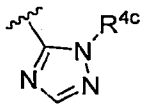
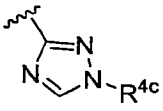
各 R^{4c} 獨立地為鹵素、-CN、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、或具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基和雜環基係未經取代或經一至四個 R^{4d} 基團取代；

各 R^{4d} 獨立地為-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或氟；及

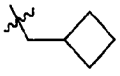
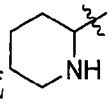
R^5 為氫或氟；

其中

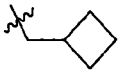
當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為

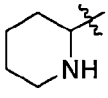

或

。

【0067】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 為-$C_{(3-5)}$烷基、  、或  ；

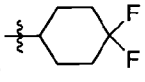
其中該-$C_{(3-5)}$烷基係經一至六個 R^{1a} 基團取代；

其中該  係經二個氟原子取代；及

其中該  係經-CF_3 取代；

各 R^{1a} 獨立地為-OH 或氟；

R^2 為 H、環丙基、甲基、或異丙基；

R^3 為環己基、或  ；

R^4 為環丙基、螺戊基、螺己基、苯基、吡啶基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三

唑基、咪唑基、或 1,2,3-噻二唑基；

其中該環丙基係經一至二個選自下列之基團取代：氟和 $C_{(1)}$烷基，其係未經取代或經三個氟原子取代；

其中該苯基係未經取代或經-氯、或-$C_{(1-2)}$烷基取代；

其中該吡啶基係經 $C_{(1-2)}$烷基取代，該 $C_{(1-2)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

其中該 1,2,3-噻二唑基係經 $C_{(2-3)}$烷基取代；

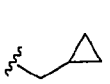
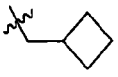
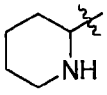
其中該吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、和咪唑基係經一或二個 R^{4c} 基團取代；

各 R^{4c} 獨立地為-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基、或-$C_{(1-3)}$烷基，其中該-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至四個 R^{4d} 基團取代；

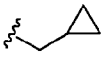
各 R^{4d} 獨立地為-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或氟；及

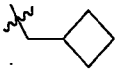
R^5 為氫。

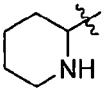
【0068】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 為-$C_{(3-5)}$烷基、  、  、或  ；

其中該-$C_{(3-5)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{1a} 基團取代；

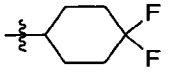
其中該  係未經取代或經一至四個氟原子取代；

其中該  係未經取代或經一至四個氟原子取代；及

其中該  係未經取代或經-$C_{(1-2)}$烷基取代，該-$C_{(1-2)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

各 R^{1a} 獨立地為-OH 或氟；

R^2 為 H、甲基、異丙基或環丙基；

R^3 為環己基或  ；

R^4 為環丙基、螺戊基、螺己基、苯基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,5-噁二唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-噻二唑基或1,2,5-噻二唑基；

其中該環丙基係未經取代或經一至三個選自下列之基團取代：氟和 $C_{(1-2)}$烷基，其係未經取代或經一至三個氟原子取代；

其中該苯基係未經取代或經一至二個選自下列之基團取代：氯和 $C_{(1-2)}$烷基，其係未經取代或經一至三個氟原子取代；

其中該 1,2,3-噻二唑基係未經取代或經 $C_{(1-3)}$烷基取代，其中該 $C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

其中該吡唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,5-噁二唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、或 1,2,5-噻二唑基係未經取代或係經一或二個 R^{4c} 基團取代；

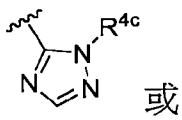
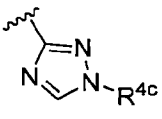
各 R^{4c} 獨立地為-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基、或-$C_{(1-4)}$烷基，其中該-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至四個 R^{4d} 基團取代；

各 R^{4d} 獨立地為-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或氟；及

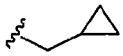
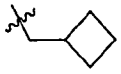
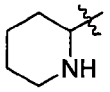
R^5 為氫或氟；

其中

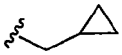
當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為

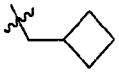
 或  。

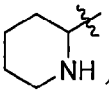
【0069】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1為-$C_{(3-5)}$烷基、  、  、或  ；

其中該-$C_{(3-5)}$烷基係經一至六個R^{1a}基團取代；

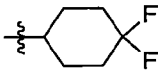
其中該  係未經取代或經一至二個氟原子取代；

其中該  係經二個氟原子取代；及

其中該  係經-CF_3取代；

各R^{1a}獨立地為-OH或氟；

R^2為H、甲基、異丙基或環丙基；

R^3為環己基或  ；

R^4為環丙基、螺戊基、螺己基、苯基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、1,2,3-噻二唑基或1,2,5-噻二唑基；

其中該環丙基係經一至二個選自下列之基團取代：氟和 $C_{(1)}$烷基，其係未經取代或經三個氟原子取代；

其中該苯基係未經取代或經-氯、或-$C_{(1-2)}$烷基取代；

其中該1,2,3-噻二唑基和1,2,5-噻二唑基係經$C_{(2-3)}$烷基取代；

其中該吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基和咪唑基係經一或二個R^{4c}基團取代；

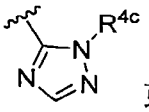
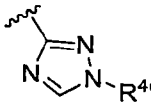
各R^{4c}獨立地為-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3-4)}$環烷基、或-$C_{(1-3)}$烷基，其中該-$C_{(0-1)}$烷基$C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至四個R^{4d}基團取代；

各R^{4d}獨立地為-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或氟；及

R^5為氫；

其中

當R^4為1,2,4-三唑基時，則R^4為


或

。

【0070】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 為–$C_{(3-6)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、或具有 1 至 2 個氮原子之 6-員雜環基；

其中該–$C_{(1-6)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{1a}基團取代；

其中該–$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至三個 R^{1b}基團取代；及

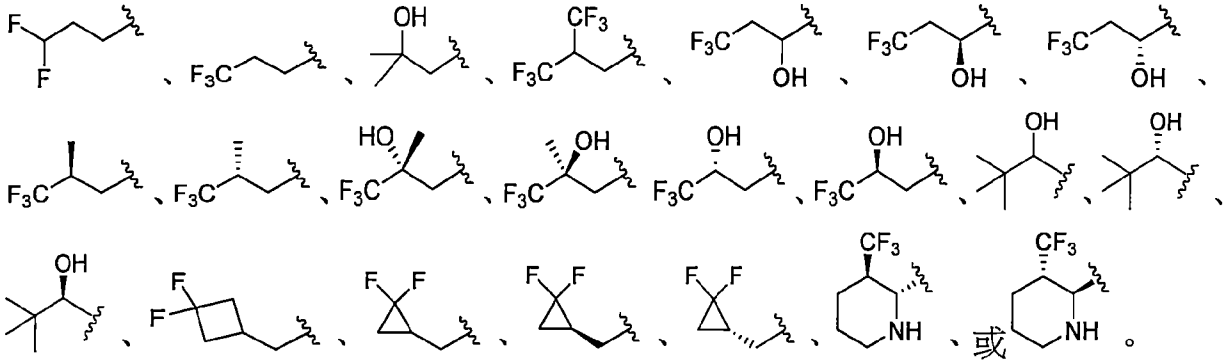
其中該 6-員雜環基係經一個 R^{1c}基團取代；

各 R^{1a}獨立地為氟或–OH；

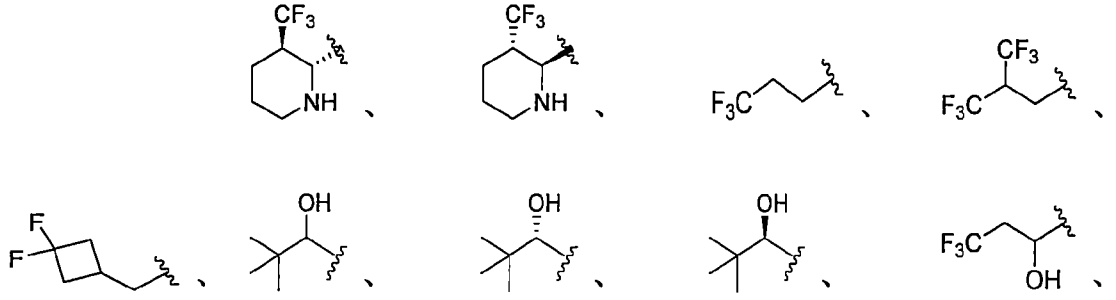
各 R^{1b}獨立地為氟；

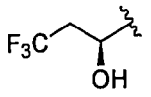
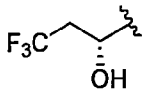
R^{1c} 為–$C_{(1-4)}$烷基，其係經一至三個氟原子取代。

【0071】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為：

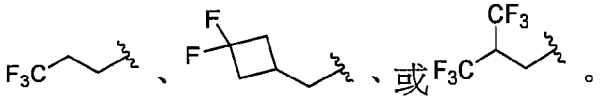

或
。

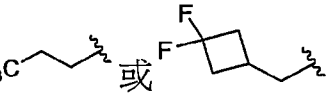
【0072】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為：

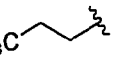


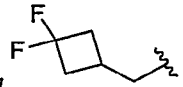

、或

。

【0073】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為：


。

【0074】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為  或。

【0075】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為  。

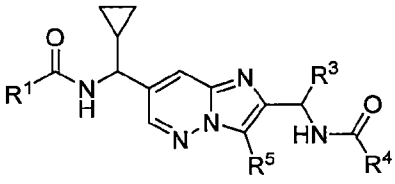
【0076】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為  。

【0077】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為 H、甲基、異丙基或環丙基。

【0078】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為 H 或環丙基。在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為 H。在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為環丙基。

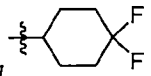
【0079】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為未經取代之環丙基。

【0080】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 Ia 化合物：

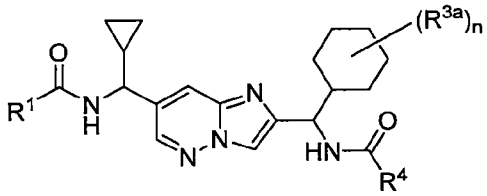


(Ia) 。

【0081】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^3 為-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基，其係未經取代或經一至二個氟原子取代。在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^3 為環己基，其係未經取代或經一至二個氟原子取代。

【0082】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^3 為  。

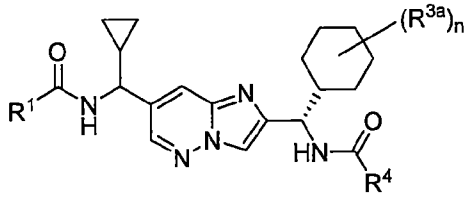
【0083】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 或 IA 化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其為式 Ib 化合物：



(Ib) 、

其中 R^{3a} 為氟及 n 為 0、1 或 2。

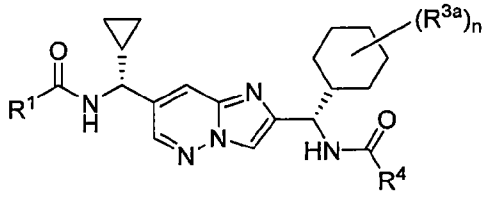
【0084】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I、Ia 或 Ib 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 Ib-1 化合物：



(Ib-1) 、

其中 R^{3a} 為氟及 n 為 2。

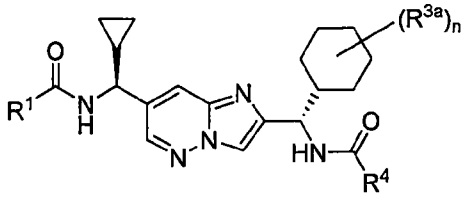
【0085】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I、Ia、Ib 或 Ib-1 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 Ib-2a 化合物：



(Ib-2a) 、

其中 R^{3a} 為氟及 n 為 2。

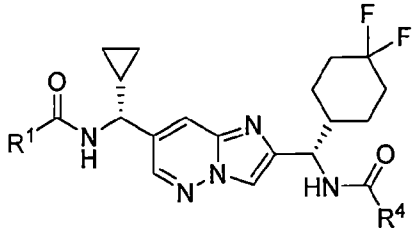
【0086】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I、Ia、Ib 或 Ib-1 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 Ib-2b 化合物：



(Ib-2b) 、

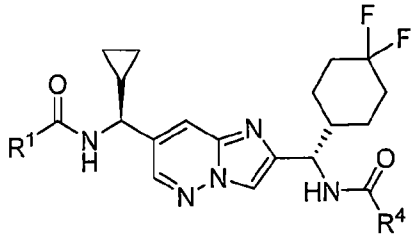
其中 R^{3a} 為氟及 n 為 2。

【0087】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I、Ia、Ib、Ib-1、或 Ib-2a 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 Ib-3a 化合物：

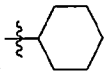


(Ib-3a) 。

【0088】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I、Ia、Ib、Ib-1、或 Ib-2b 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 Ib-3b 化合物：



(Ib-3b) 。

【0089】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^3 為  。

【0090】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 為-$C_{(3-6)}$環烷基，其係未經取代或經一至三個 R^{4a} 基團取代；及

各 R^{4a} 係獨立地選自鹵素、-$OC_{(1-3)}$烷基、和-$C_{(1-4)}$烷基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基、和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

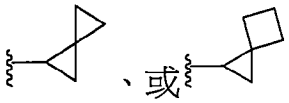
或者，連接至同一個環原子之二個 R^{4a} 基團可與彼等所連接之原子組合以形成 $C_{(3-6)}$環烷基。

【0091】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中各 R^{4a} 基團為氟、甲基、或-CF_3、或連接至同一個環原子之二個 R^{4a} 基團可與彼等所連接之原子組合以形成環丙基、環丁基或環戊基。

【0092】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為環丙基，其係未經取代或經一至三個選自下列之基團取代：氟、CH_3、和 CF_3。

【0093】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為環丙基，其係未經取代或經一至二個選自下列之基團取代：氟、CH_3、和 CF_3。

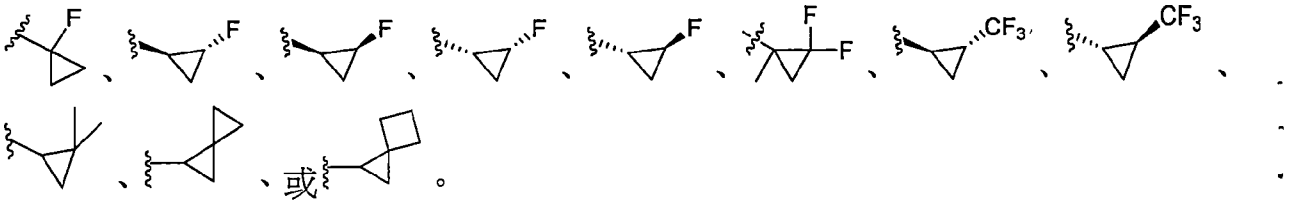
【0094】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為


、或

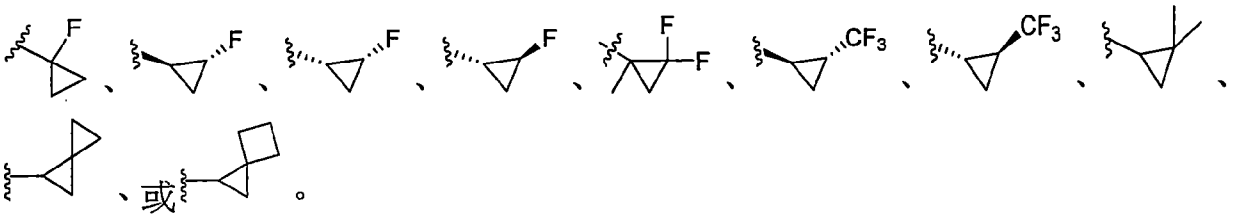
。

【0095】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為螺環。在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為螺戊基或螺己基。

【0096】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：



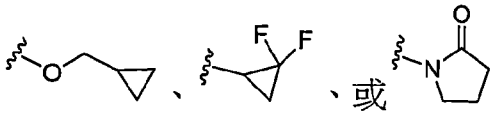
【0097】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：



【0098】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 為苯基，其係未經取代或經一至二個 R^{4b} 基團取代；及

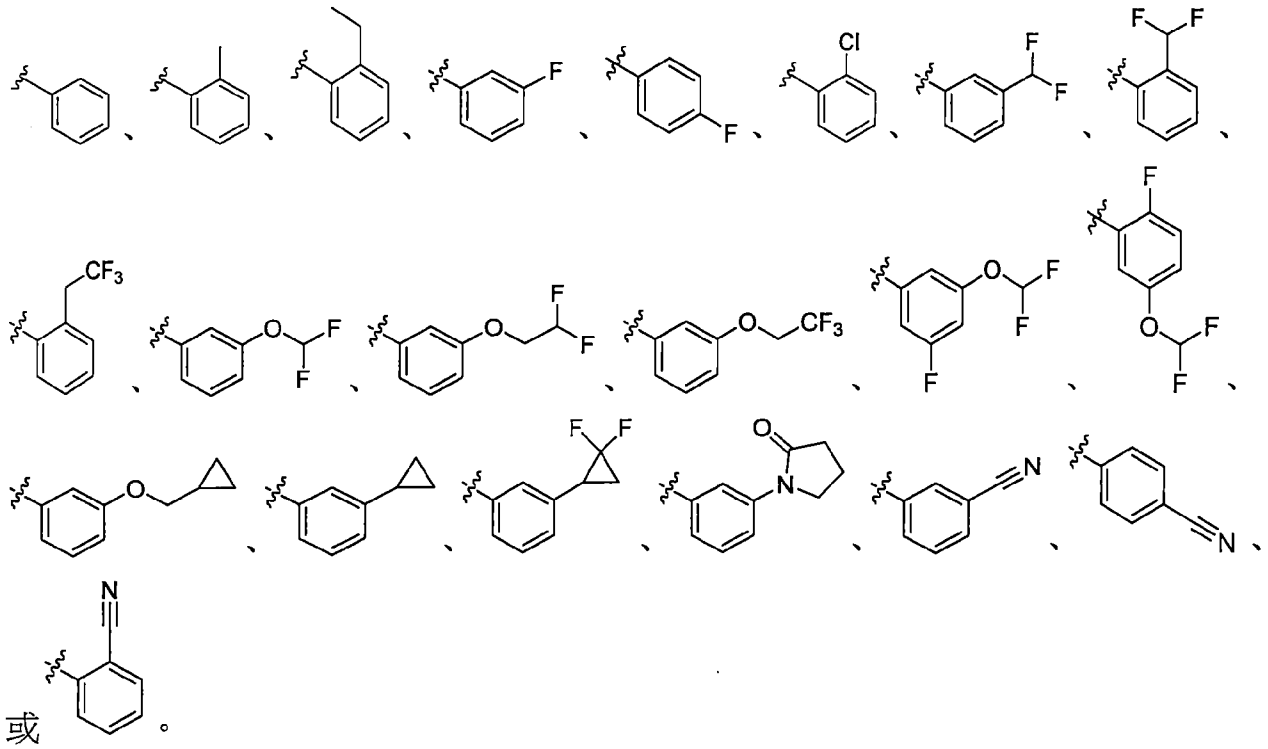
各 R^{4b} 係獨立地選自氯、氟、-CN、環丙基、-OCH_2-環丙基、-$OC_{(1-2)}$烷基、-$C_{(1-2)}$烷基和吡咯啶-2-酮，其中該環丙基、-$OC_{(1-2)}$烷基、和 $C_{(1-2)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代。

【0099】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中各 R^{4b} 基團獨立地為 H、氟、氯、-CN、甲基、乙基、-CHF_2、-CH_2CF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2CHF_2、-OCH_2CF_3、環丙基、  。

【0100】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為苯基，其係未經取代或經鹵素(例如，氯)、-CH_3、或-CH_2CH_3 取代。

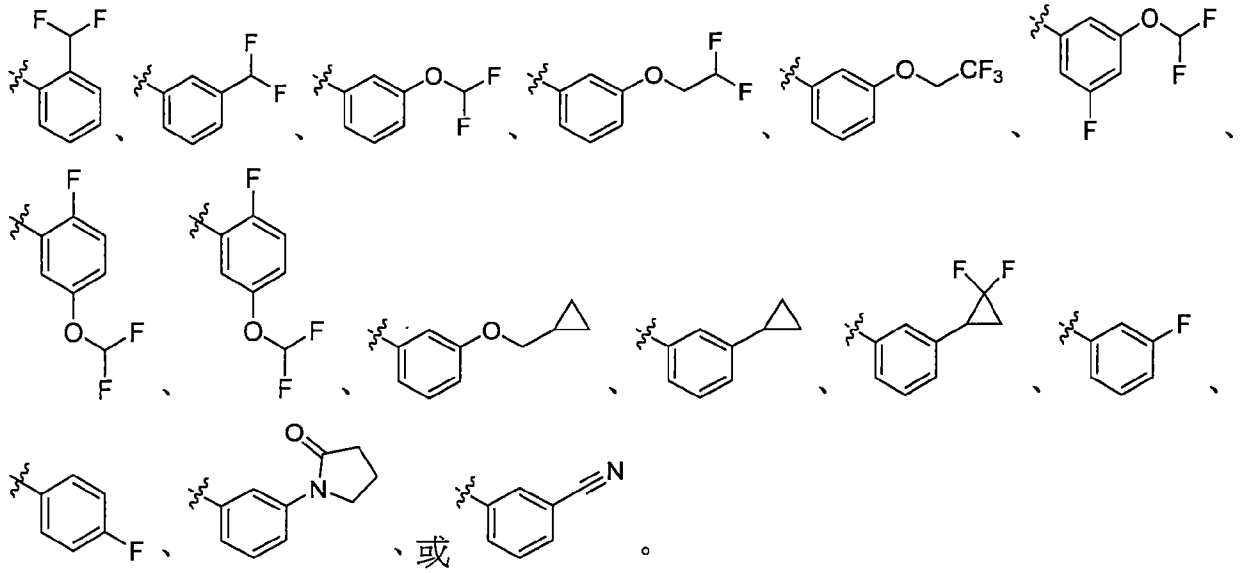
【0101】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為苯基，其係未經取代或經氯、-CH_3、或-CH_2CH_3 取代。

【0102】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：



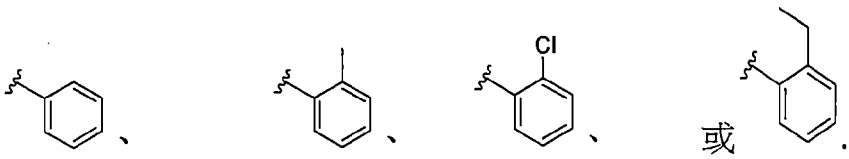
或。

【0103】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：



、或。

【0104】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：



或

【0105】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 為具有 1 至 4 個選自 N、O、和 S 之雜原子的 5 至 6-員雜芳基，其係經一或二個 R^{4c} 基團取代；

各 R^{4c} 獨立地為鹵素、-CN、$-C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、$-OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、$-C_{(1-4)}$烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基、或具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該$-C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、$-C_{(1-4)}$烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基和雜環基係未經取代或經一至六個 R^{4d} 基團取代；

或者，二個連接至相鄰環原子之 R^{4c} 基團可組合以形成 $C_{(4-6)}$環烷基；

各 R^{4d} 獨立地為氟、-CN、側氧基、$-C_{(1-3)}$烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基、$-OC_{(3-4)}$環烷基、$-C_{(0-2)}$烷基-$N(R^{4d1})(R^{4d2})$、或$-C_{(0-2)}$烷基-$N(C_{(1-4)}$烷基$)C(O)(C_{(1-4)}$烷基)，其中該$-C_{(1-3)}$烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基和$-OC_{(3-4)}$環烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；及

R^{4d1} 和 R^{4d2} 各自獨立地為 H 或$-C_{(1-3)}$烷基，其中該$-C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至六個選自氟和氯之基團取代；

或者 R^{4d1} 和 R^{4d2} 可與彼等所連接之原子組合以形成具有 1 至 3 個選自 N、O、和 S 之雜原子的 3 至 6 員雜環基，其中該雜環基係未經取代或經 1 至 4 個氟原子取代；

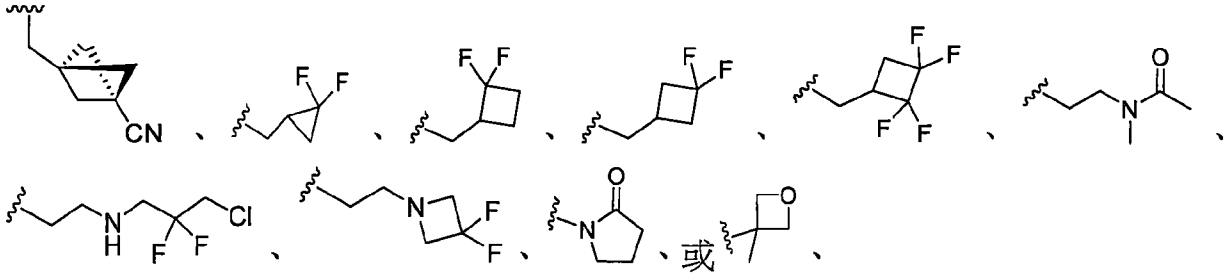
其中

當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為 1H-1,2,4-三唑基，及

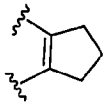
當 R^4 為 6-員雜芳基時，該雜芳基在對位未經取代。

在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

各 R^{4c} 獨立地為氟、-CN、甲基、乙基、異丙基、$-CD_2CD_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CF_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH(CH_3)CF_3$、$-CH(CH_2F)_2$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCHF_2$、$-CH_2CH_2OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、環丙基、環丁基、環戊基、$-CH_2$-環丙基、-O-環丙基、-O-環丁基、



或者連接至相鄰環原子之二個 R^{4c} 基團可組合以形成基團：

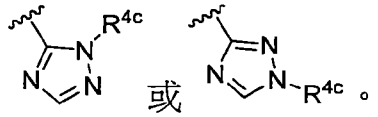


。

【0106】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 為具有從 1 至 4 個選自 N、O 和 S 的雜原子之 5 員雜芳基環，其係經一或二個 R^{4c} 基團取代，

其中當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為

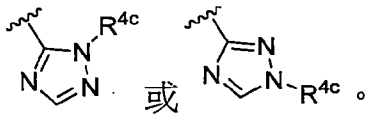


。

【0107】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 為吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基或噻二唑基，其係經一或二個 R^{4c} 基團取代，

其中當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為

 或 。

【0108】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為吡咯基、吡唑基、咪唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、四唑基、呋喃基、噁唑基、異噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基或 1,3,4-噻二唑基，其係經一或二個 R^{4c} 基團取代。

【0109】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為吡唑基、咪唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,5-噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-噻二唑基、或 1,2,5-噻二唑基，其係經一或二個 R^{4c} 基團取代。

【0110】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 為噁唑基、異噁唑基或噁二唑基，其係經一或二個 R^{4c} 基團取代，

其中各 R^{4c} 獨立地為 $C_{(3-5)}$環烷基、-$C_{(1-3)}$烷基或

，

其中該 $C_{(3-5)}$環烷基和-$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經–OCH_3、或一至三個氟原子取代。

【0111】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^4 為噁唑基、異噁唑基、或噻二唑基(例如，1,2,3-噻二唑基)，其係經一或二個 R^{4c} 基團取代，

其中各 R^{4c} 獨立地為環丙基或-$C_{(1-3)}$烷基，其中該環丙基和-$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代。

【0112】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為

異噁唑基，其係經一或二個各自獨立地為下列之 R^{4c} 基團取代：甲基、乙基、異丙基、-CF_3、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2-OCH_3、環丙基、環戊基、或

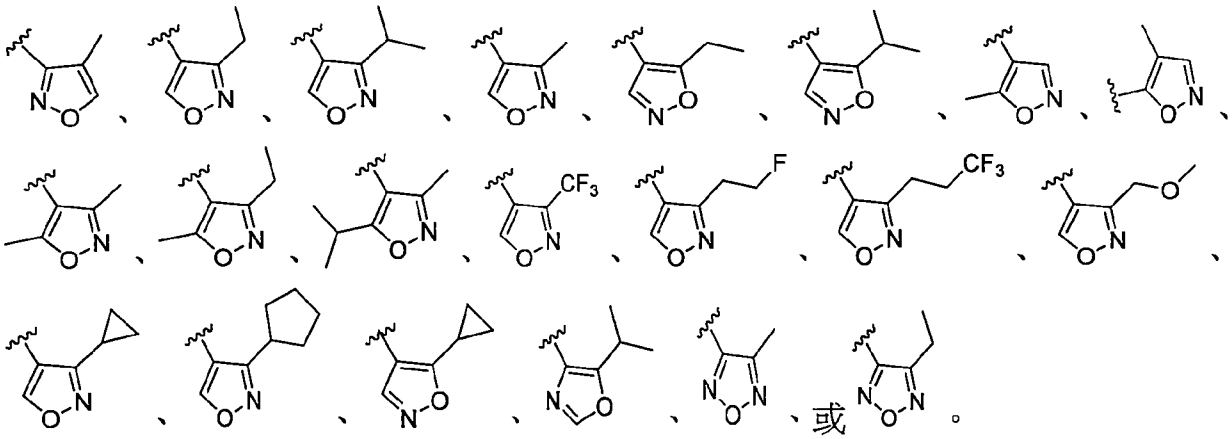
、

經一個異丙基取代之噁唑基、或

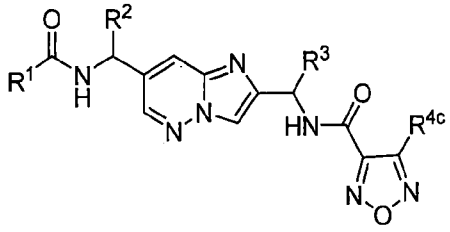
經一個甲基或乙基取代之噁二唑基。

【0113】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為經一個-$C_{(1-3)}$烷基取代之噁二唑基。

【0114】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：

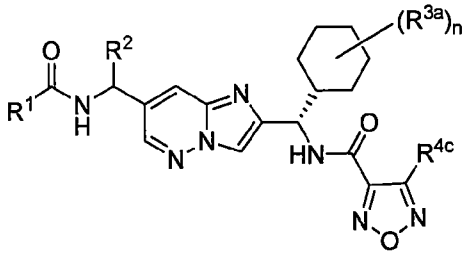

、或。

【0115】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 Ic 化合物：



(Ic) 。

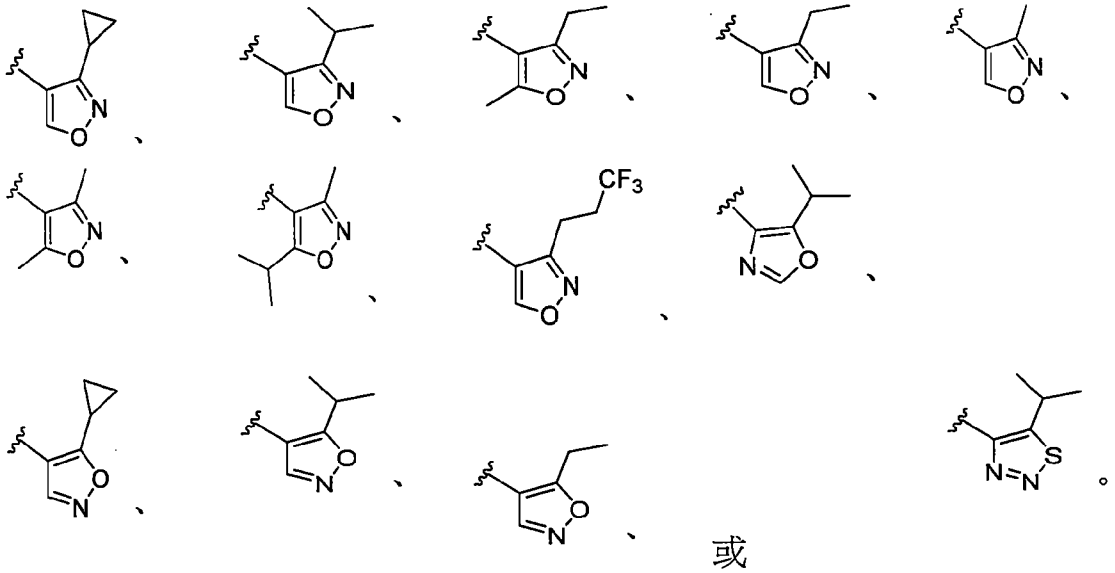
【0116】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 Ic-1 化合物：



(Ic-1)

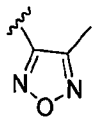
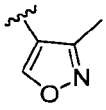
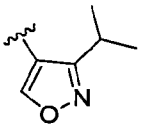
其中 R^{3a} 為氟及 n 為 2。

【0117】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：



或

【0118】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：

 、  、或  。

【0119】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4為吡唑基或咪唑基，其係未經取代或經一或二個R^{4c}基團取代，

其中各R^{4c}獨立地為氟或-$C_{(1-3)}$烷基，其係未經取代或經一至三個選自下列之基團取代：-CHF_2、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3和氟。

【0120】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中R^4為吡唑基或咪唑基，其係未經取代或經一或二個R^{4c}基團取代，其中各R^{4c}獨立地為-$C_{(1-3)}$烷基，其係未經取代或經一至三個選自下列之基團取代：-CHF_2、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3和氟。

【0121】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中R^4為吡唑基或咪唑基，其係經一或二個R^{4c}基團取代，其中各R^{4c}獨立地為-$C_{(1-3)}$烷基，其係未經取代或經一至三個選自下列之基團取代：-CHF_2、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3和氟。

【0122】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中R^4為

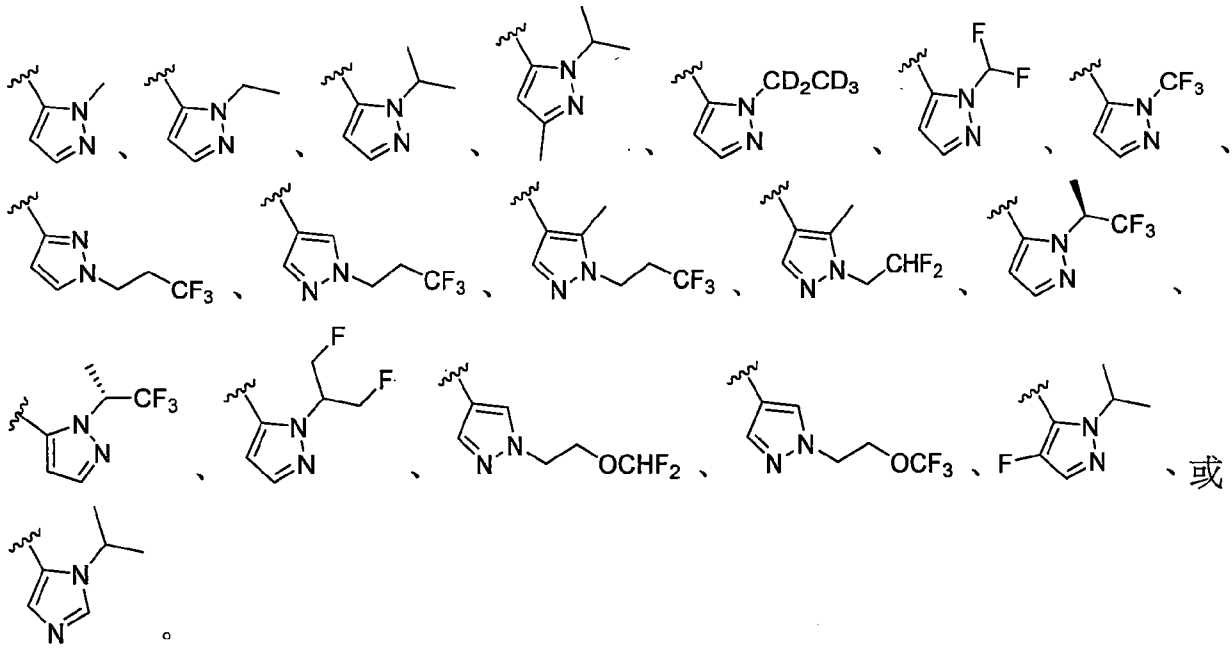
吡唑基，其經一或二個各自獨立為下列之 R^{4c} 基團取代：甲基、乙基、異丙基、-CD_2CD_3、氟、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-$CH(CH_3)CF_3$、-$CH(CH_2F)_2$、-$CH_2CH_2OCHF_2$、或-$CH_2CH_2OCF_3$，或

經一個異丙基取代之咪唑基。

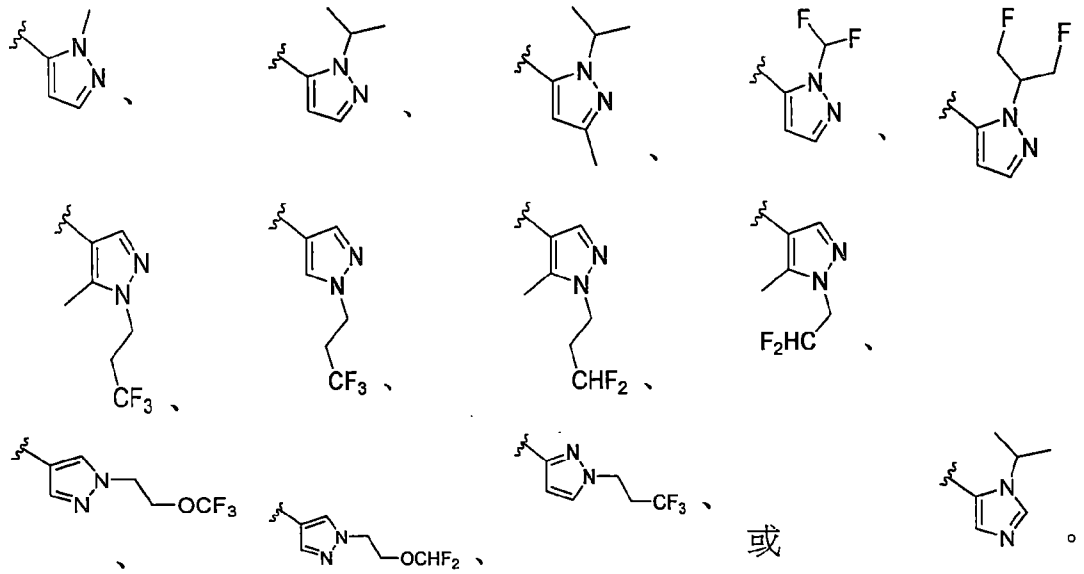
【0123】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中R^4為經一個-$C_{(1-3)}$烷基取代之吡唑基。

【0124】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受

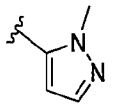
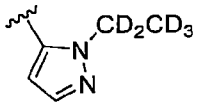
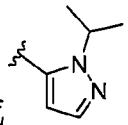
的鹽，其中 R^4 為：

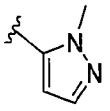


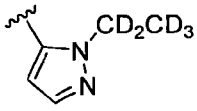
【0125】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：

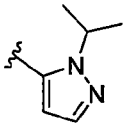


【0126】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：

 、  、  或。

【0127】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為  。

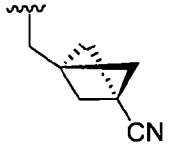
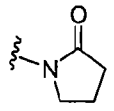
【0128】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為  。

【0129】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為  。

【0130】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

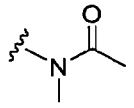
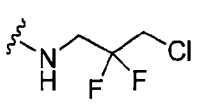
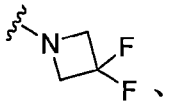
R^4 為三唑基，其係未經取代或經一或二個 R^{4c} 基團取代；

各 R^{4c} 獨立地為-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(1-3)}$烷基、

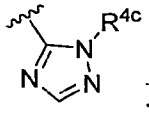
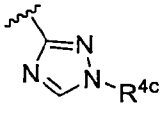
 、  、或 ，

其中該-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至四個 R^{4d} 基團取代；及

各 R^{4d} 獨立地為-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、氟、

 、  、或  、

其中當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為

 或  。

或者，當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為 1H-1,2,4-三唑基。

【0131】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^4 為三唑基，其係未經取代或經一或二個 R^{4c} 基團取代，其中：

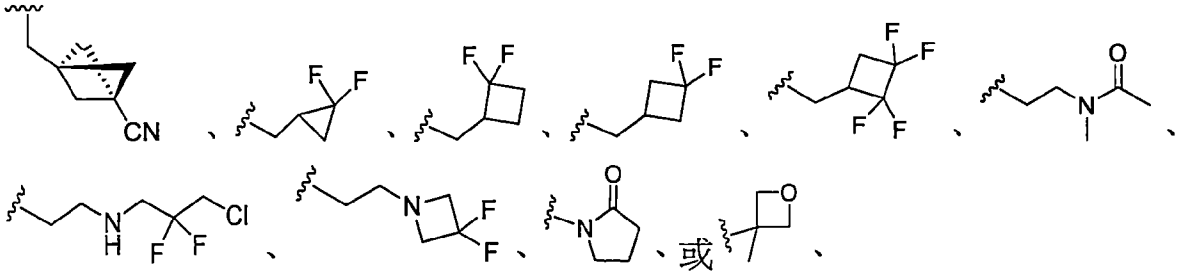
各 R^{4c} 獨立地為-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基、或-$C_{(1-3)}$烷基，其中該-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至四個 R^{4d} 基團取代；及

各 R^{4d} 獨立地為-OCH_3、-OCF_3、或-$OCHF_2$、或氟。

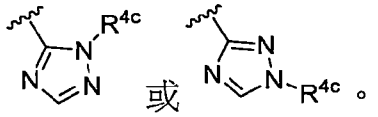
【0132】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 為三唑基，其係未經取代或經一或二個 R^{4c} 基團取代；及

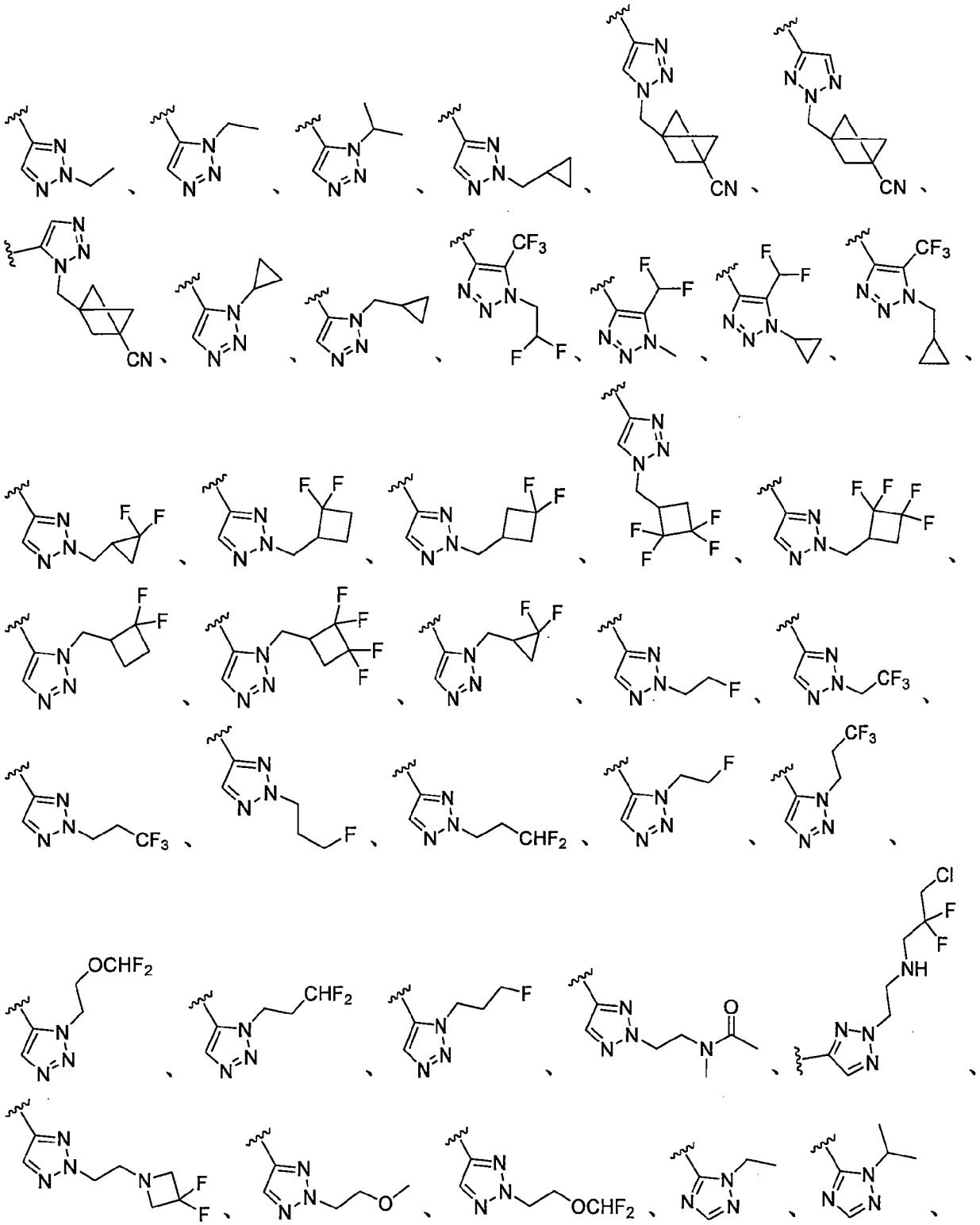
各 R^{4c} 獨立地為甲基、乙基、異丙基、-$CH_2CH_2OCH_3$、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-$CH_2CH_2CH_2F$、-$CH_2CH_2CHF_2$、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH_2CH_2OCHF_2$、-$CH_2CH_2OCF_3$、環丙基、-CH_2-環丙基、

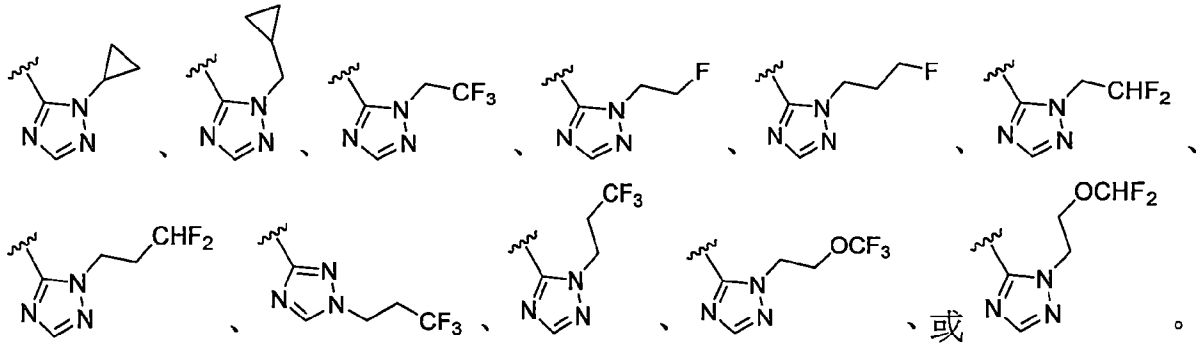


其中當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為

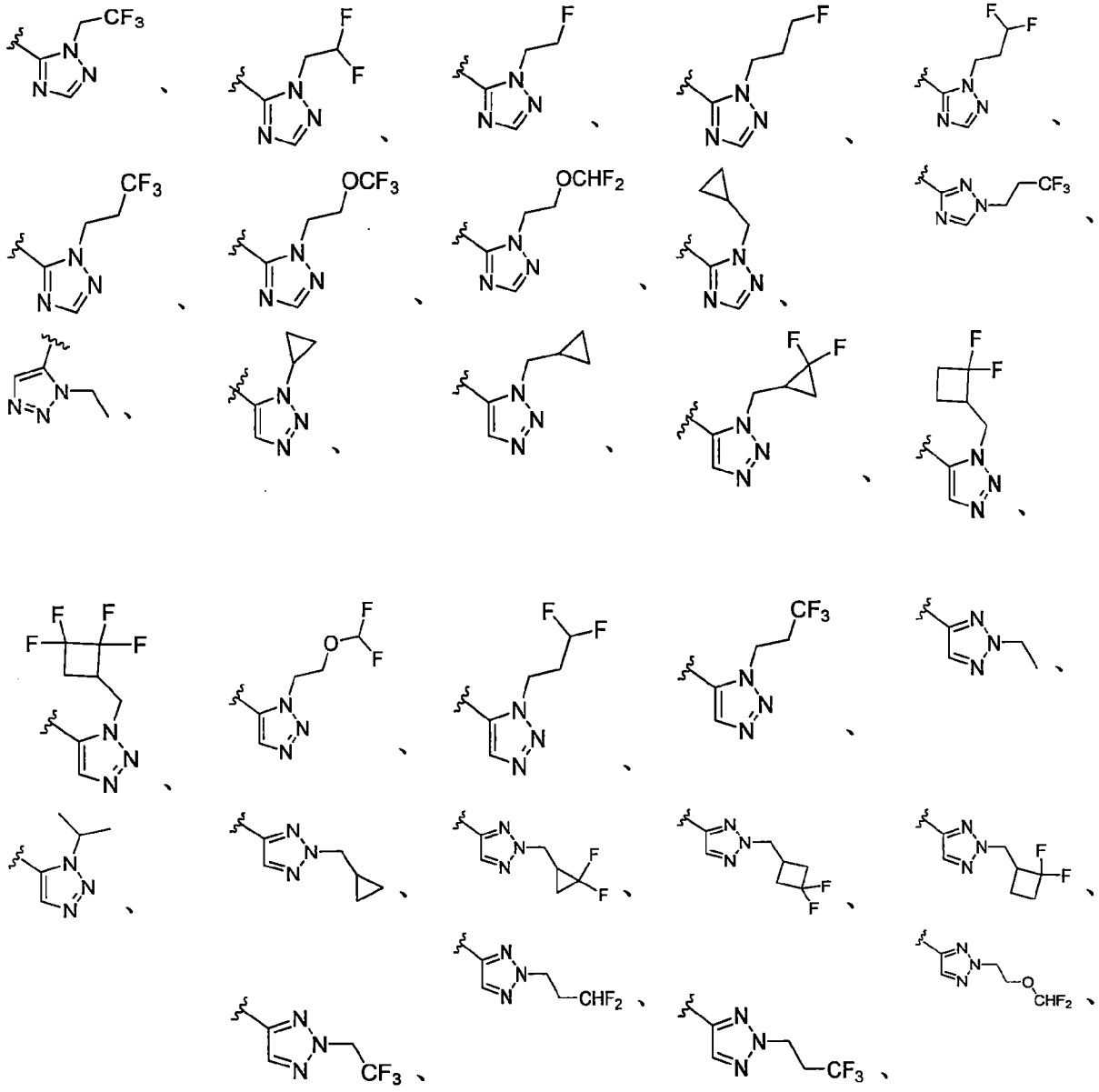


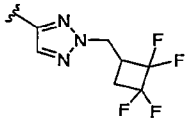
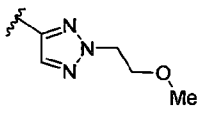
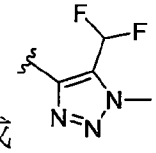
【0133】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：





【0134】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：

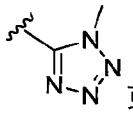
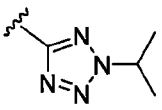



、

、

或
。

【0135】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為經-$C_{(1-4)}$烷基取代之四唑基。

【0136】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為經甲基或異丙基取代之四唑基。

【0137】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：


或

。

【0138】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為噻吩基、噻唑基、異噻唑基或噻二唑基，各自經-$C_{(1-3)}$烷基、或-$C_{(3-6)}$環烷基取代。

【0139】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為噻吩基、噻唑基、異噻唑基或噻二唑基，各自經甲基、異丙基或環丙基取代。

【0140】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為

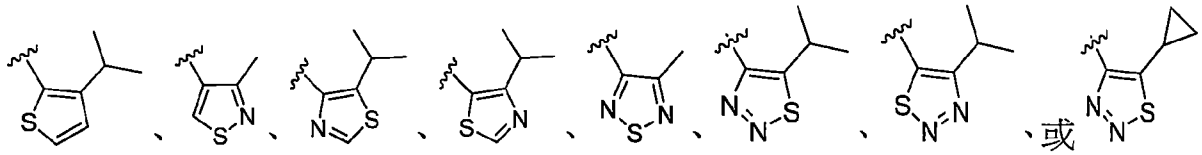
經異丙基取代之噻吩基、

經甲基取代之異噻唑基、

經異丙基取代之噻唑基、或

經甲基、異丙基或環丙基取代之噻二唑基。

【0141】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：



【0142】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

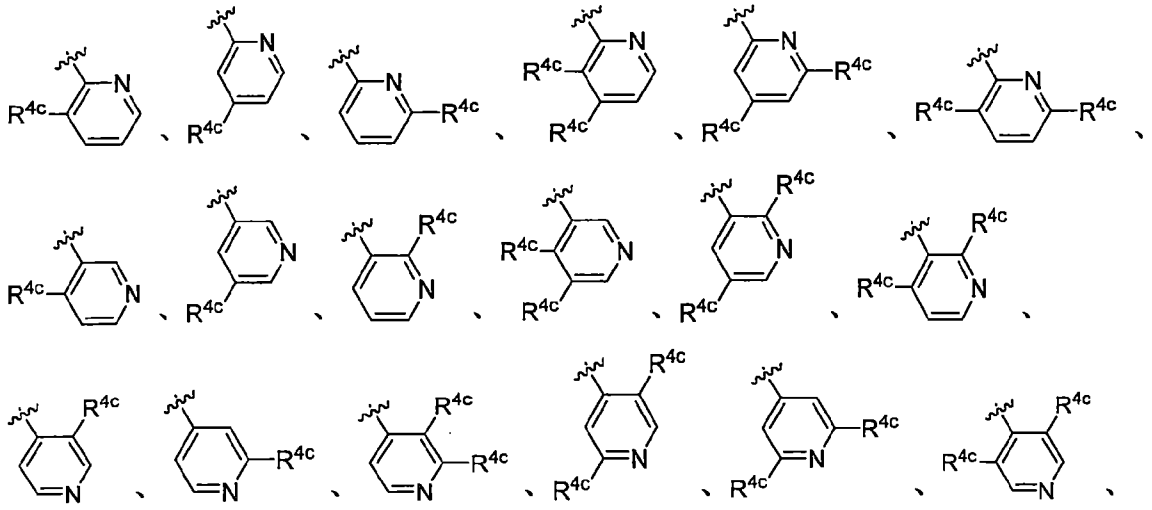
R^4 為具有 1 至 2 個選自 N 的雜原子之 6-員雜芳基，其係經一或二個 R^{4c} 基團取代；及

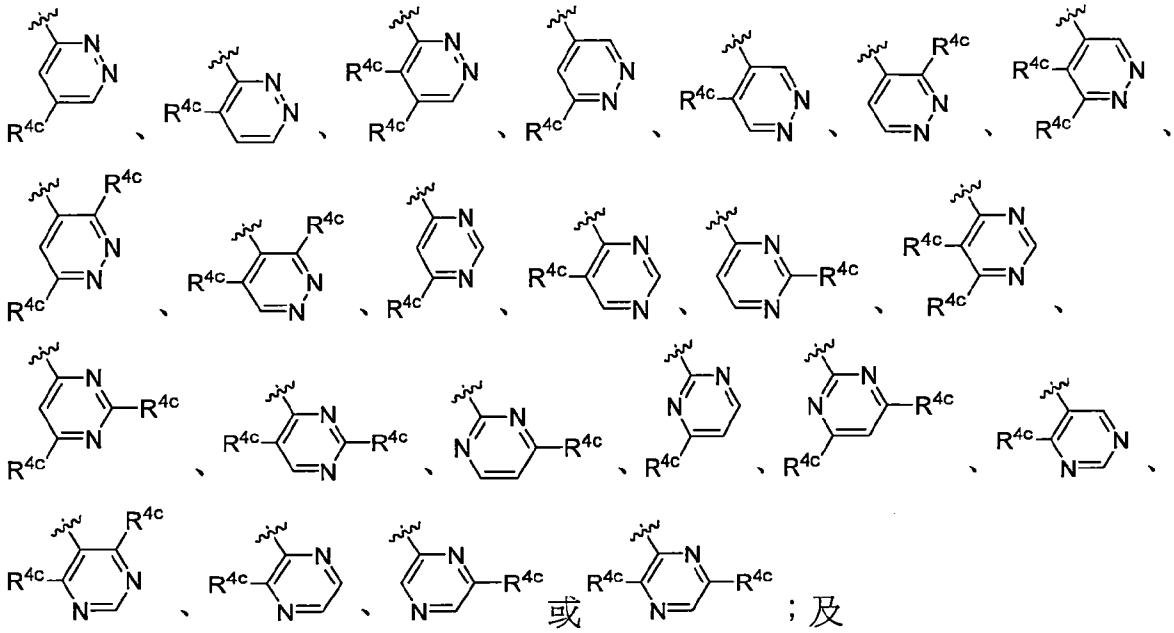
各 R^{4c} 基團獨立地為氟、-CN、吡咯啶-2-酮、$C_{(3-4)}$環烷基、$-OC_{(3-4)}$環烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基、或 $C_{(1-3)}$烷基，其中該$-OC_{(1-3)}$烷基、和 $C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經$-OCH_3$、或一至三個氟原子取代，

或者，連接至相鄰環原子之二個 R^{4c} 基團可組合以形成 $C_{(4-6)}$環烷基；

其中該雜芳基在對位未經取代。

【0143】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中當 R^4 為經取代之 6-員雜芳基時，則 R^4 為





各 R^{4c}基團獨立地為氟、-CN、吡咯啶-2-酮、$C_{(3-4)}$環烷基、$-OC_{(3-4)}$環烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基、或 $C_{(1-3)}$烷基，其中該$-OC_{(1-3)}$烷基、和 $C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經$-OCH_3$、或一至三個氟原子取代，

或者，連接至相鄰環原子之二個 R^{4c}基團可組合以形成 $C_{(4-6)}$環烷基。

【0144】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4為吡啶基、嗒咔基、嘧啶基、或吡咔基，其係經一或二個 R^{4c}基團取代；及

各 R^{4c}基團獨立地為氟、-CN、吡咯啶-2-酮、$C_{(3-4)}$環烷基、$-OC_{(3-4)}$環烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基、或 $C_{(1-3)}$烷基，其中該$-OC_{(1-3)}$烷基、和 $C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經$-OCH_3$、或一至三個氟原子取代；

或者，連接至相鄰環原子之二個 R^{4c}基團可組合以形成 $C_{(4-6)}$環烷基；

其中該雜芳基在對位未經取代。

【0145】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4為吡啶基，其係未經取代或經 1 至 2 個 R^{4c}基團取代；及

各 R^{4c}基團獨立地為氟、-CN、吡咯啶-2-酮、$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、或 $C_{(1-3)}$烷基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基、和 $C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經-OCH_3、或一至三個氟原子取代；

或者，連接至相鄰環原子之二個 R^{4c}基團可組合以形成 $C_{(4-6)}$環烷基；

其中該吡啶基在對位未經取代。

【0146】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4為未經取代或經 $C_{(1-2)}$烷基取代之吡啶基，該 $C_{(1-2)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代，其中該吡啶基在對位未經取代。在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4為係未經取代或經 $C_{(1-2)}$烷基取代，該 $C_{(1-2)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代之吡啶基。

【0147】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

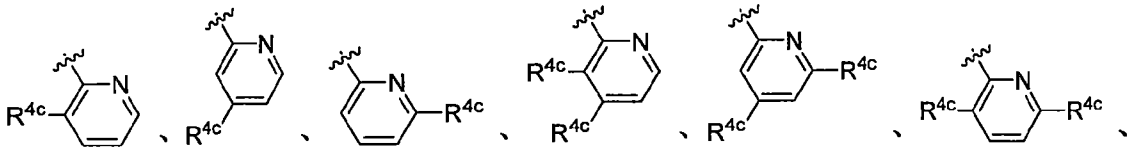
R^4為未經取代或經 1 至 2 個 R^{4c}基團取代之吡啶基；及

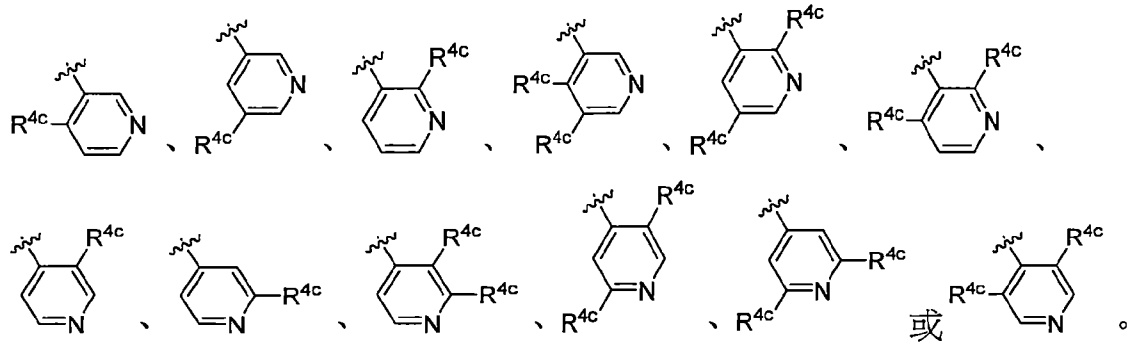
各 R^{4c}基團獨立地為氟、-CN、吡咯啶-2-酮、環丙基、環丁基、-O-環丙基、-O-環丁基、-OMe、-OEt、-O-異丙基、-$OCHF_2$、-OCH_2CHF_2、-OCH_2CF_3、甲基、乙基、異丙基、-CH_2-OCH_3、-CHF_2、-CF_3、-$C(CH_3)F_2$、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、或-$CH_2CH_2CHF_2$；

或者，連接至相鄰環原子之二個 R^{4c}基團可組合以形成環戊基、

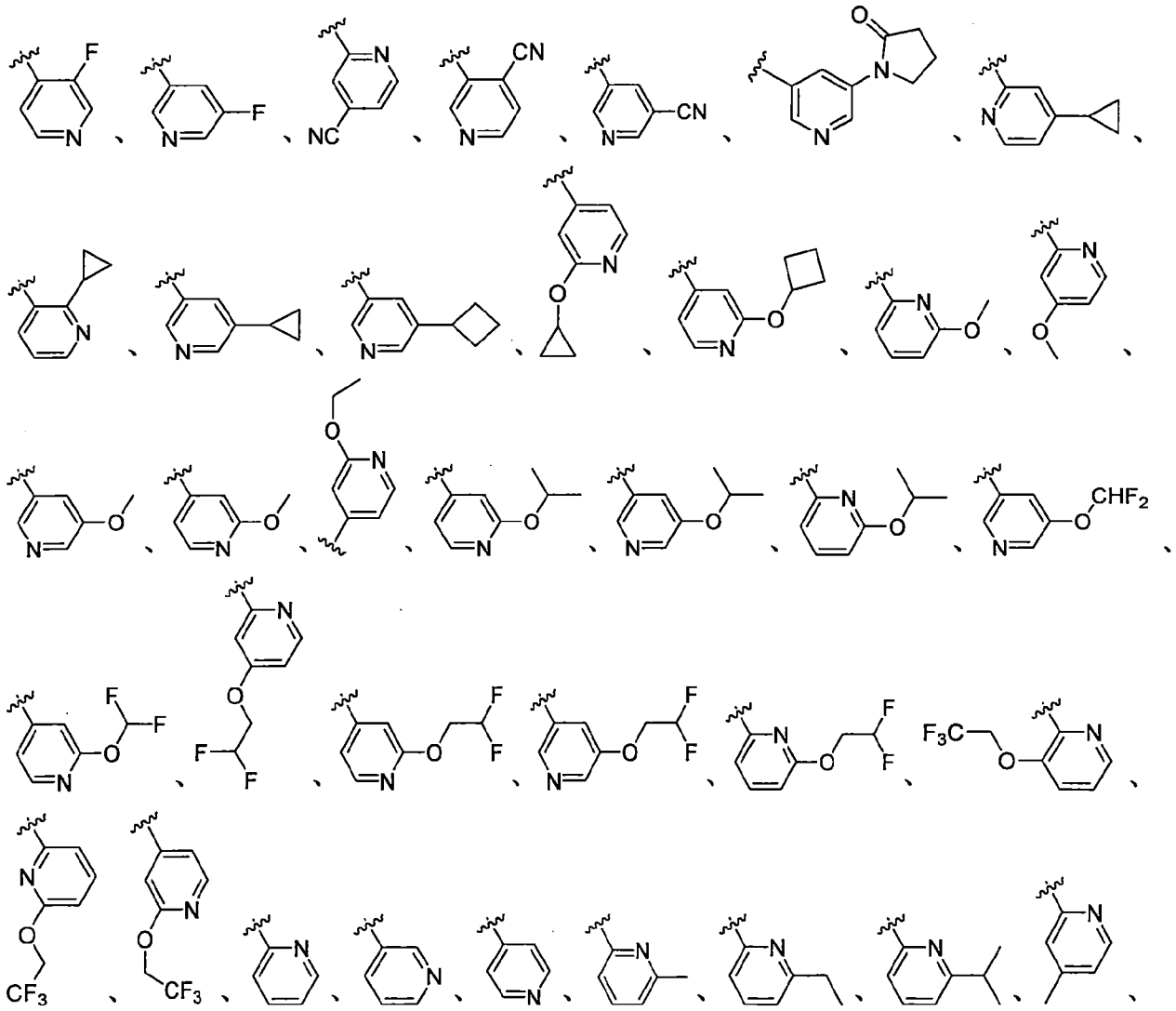
其中該吡啶基在對位未經取代。

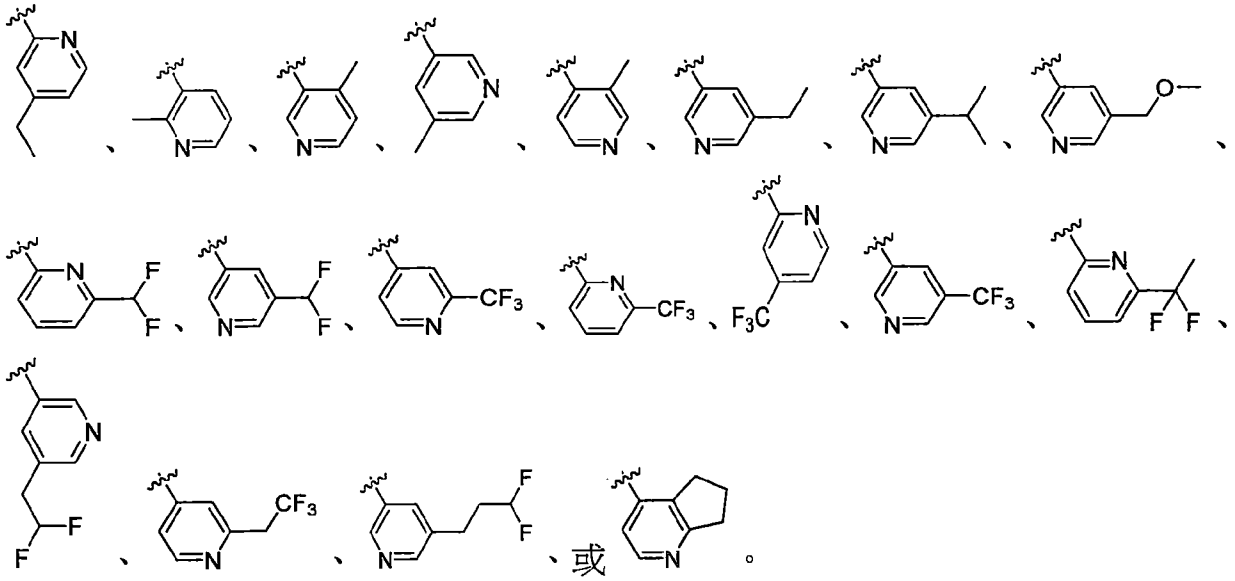
【0148】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中當 R^4為經取代之 6-員雜芳基，則 R^4為：





【0149】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：





【0150】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 為嗒咔基、嘧啶基、或吡咔基，其中各自係未經取代或經一或二個 R^{4c} 基團取代；

各 R^{4c} 係獨立地選自-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基和-$C_{(1-4)}$烷基，其中該-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代，

其中該嗒咔基、嘧啶基和吡咔基在對位未經取代。

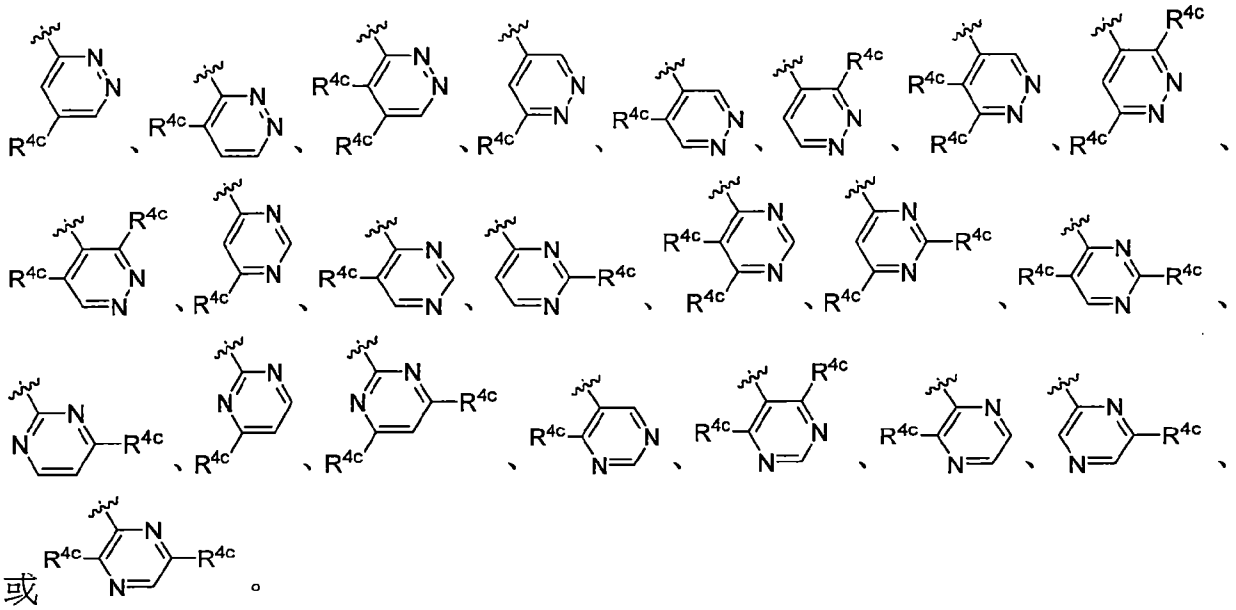
【0151】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 為嗒咔基、嘧啶基、或吡咔基，其中各自係未經取代或經一或二個 R^{4c} 基團取代；及

各 R^{4c} 係獨立地選自甲基、異丙基、-OMe、環丙基、-CHF_2、和-CF_3，

其中該嗒咔基、嘧啶基和吡咔基在對位未經取代。

【0152】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中當 R^4 為經取代之 6-員雜芳基皖時，則 R^4 為：



【0153】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：

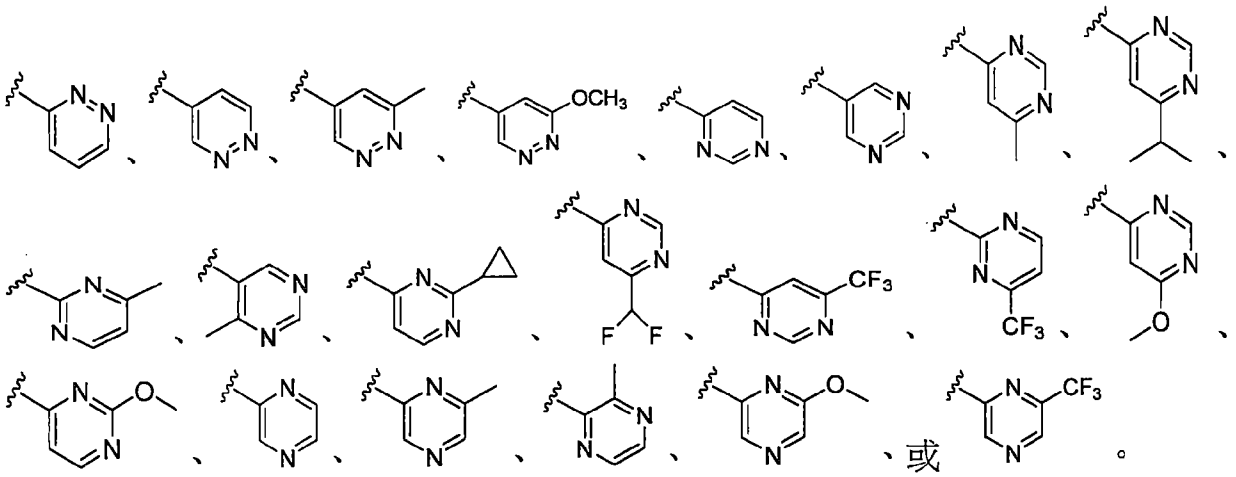
未經取代或經-OCH_3 或-CH_3 取代之嗒咿基、

未經取代或經甲基、異丙基、-OCH_3、或環丙基取代之嘧啶基，其中該甲基係未經取代或經一至三個氟原子取代、或

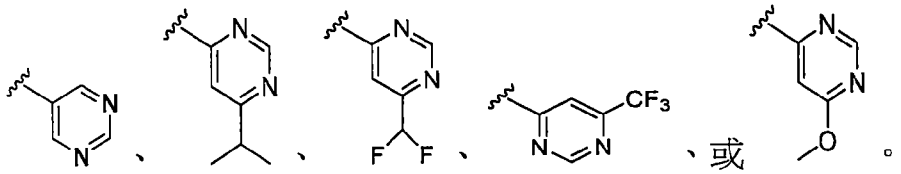
未經取代或經-OCH_3、-CH_3、或-CF_3 取代之吡咿基，

其中該嗒咿基、嘧啶基和吡咿基在對位未經取代。

【0154】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：



【0155】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中R^4為：



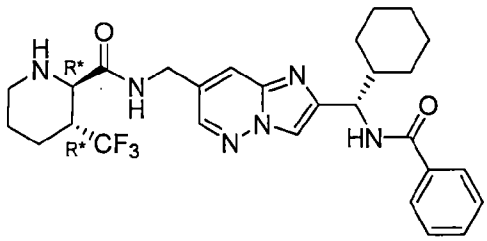
【0156】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：R^5為氫或鹵素。

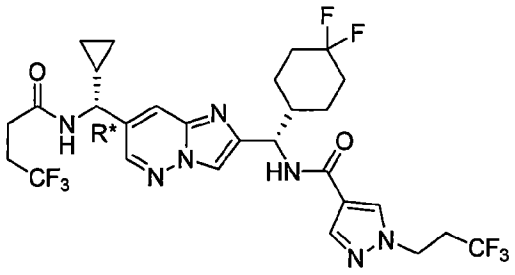
【0157】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：R^5為氫或氟。

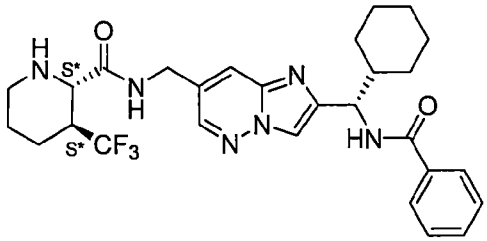
【0158】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：R^5為氫。

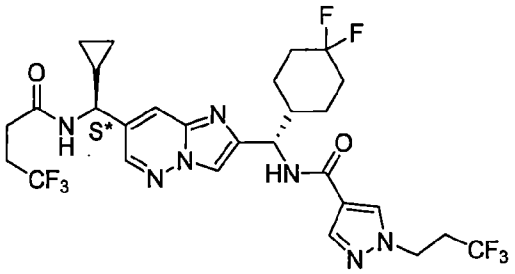
【0159】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：R^5為鹵素。在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：R^5為氟。

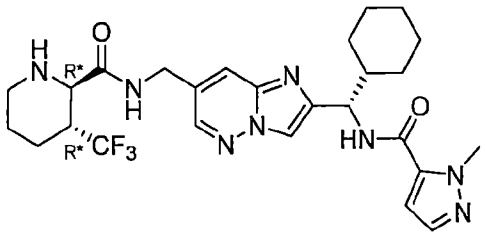
表 1A

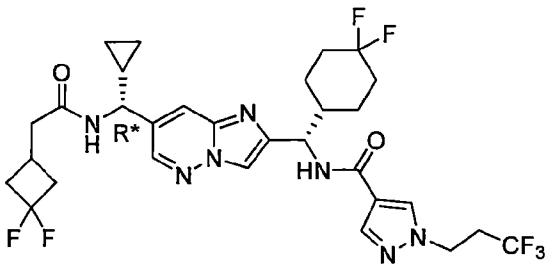


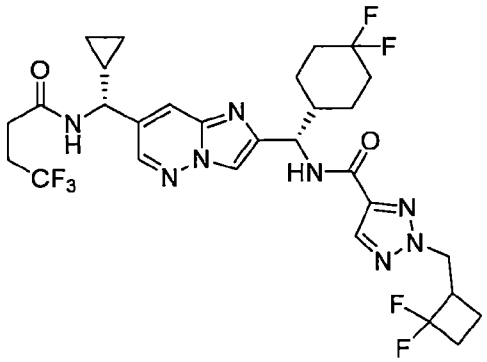


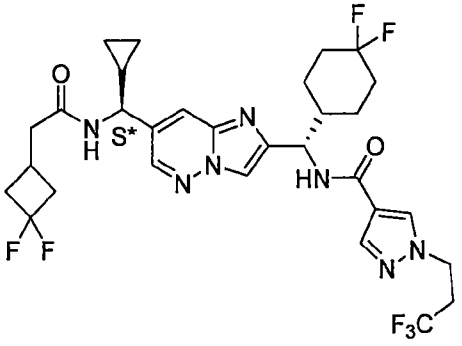


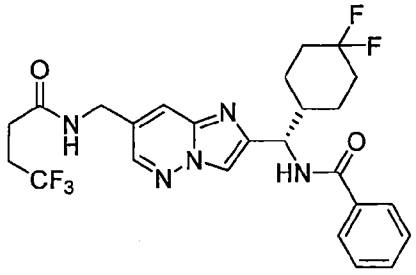


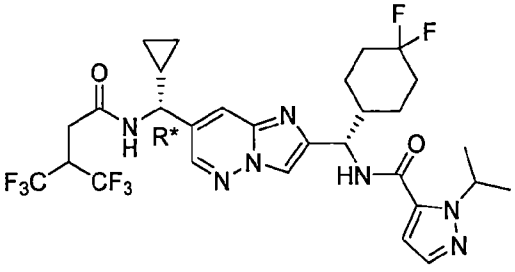


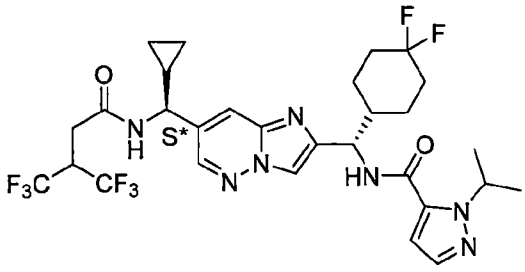


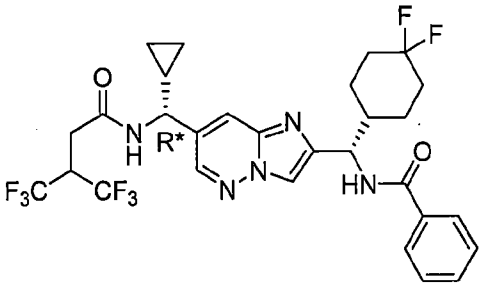


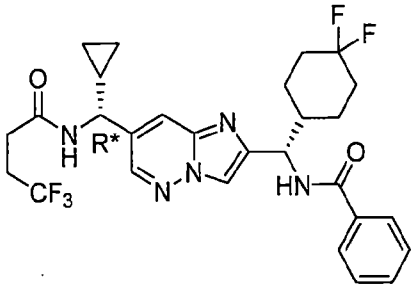


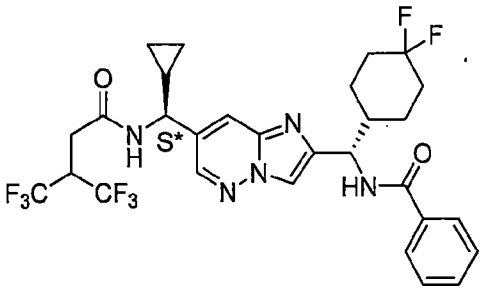


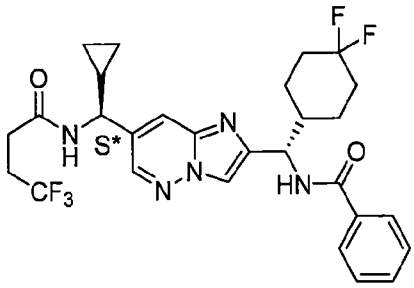


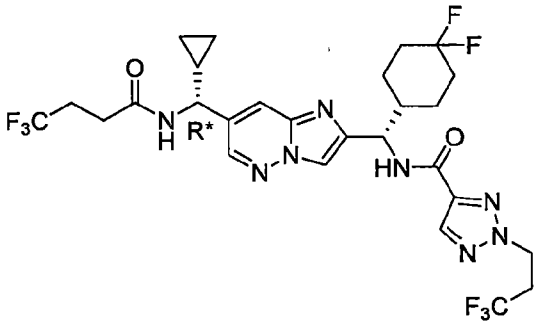


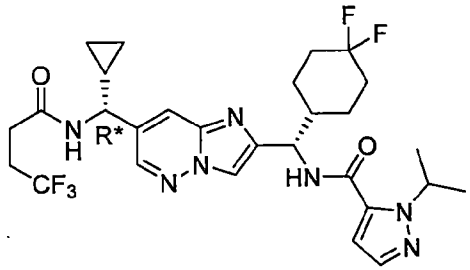


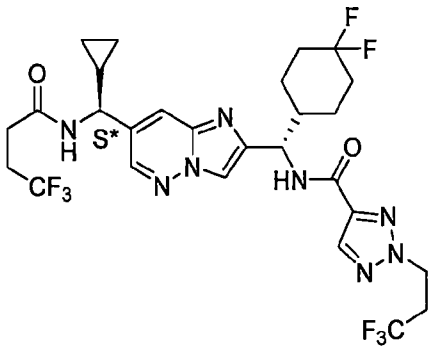


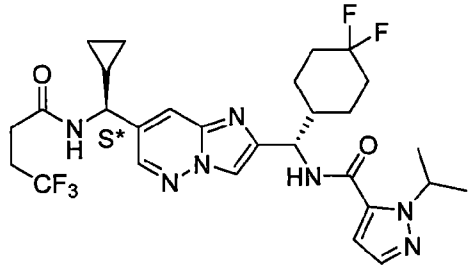


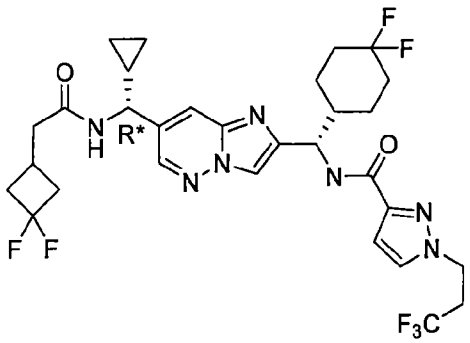


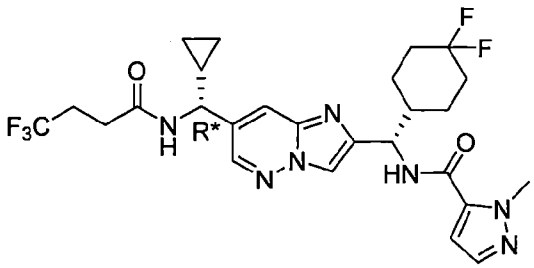


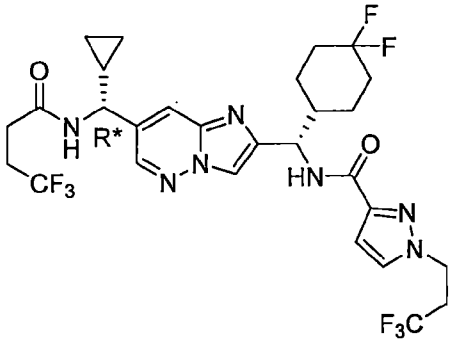


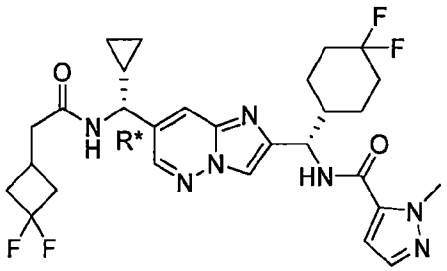


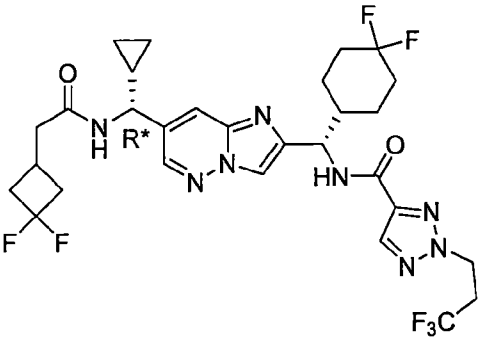












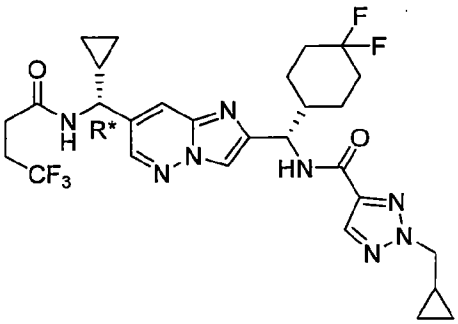
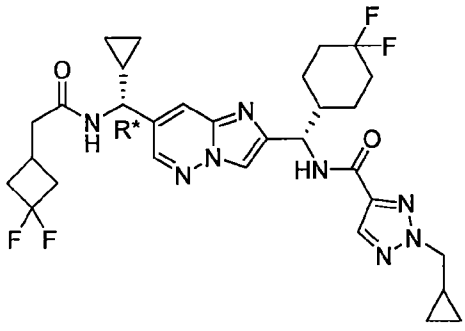
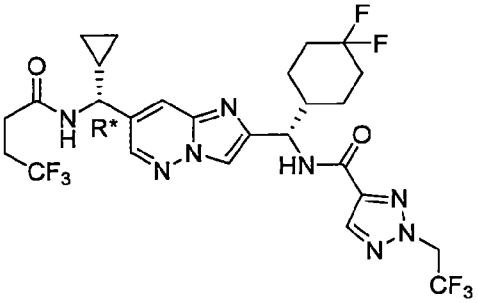
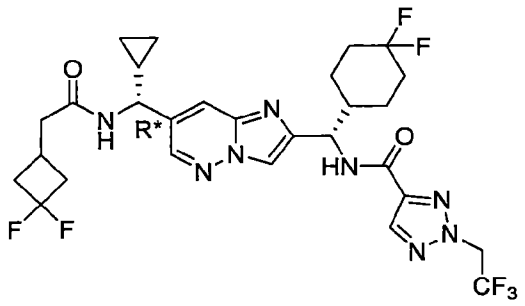
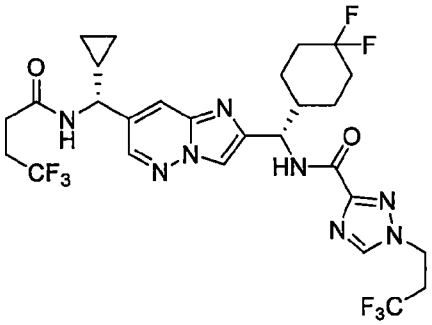


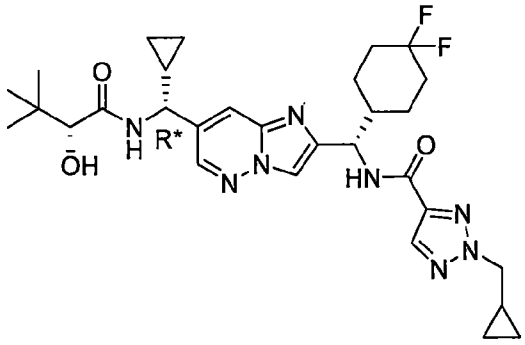
表 1B

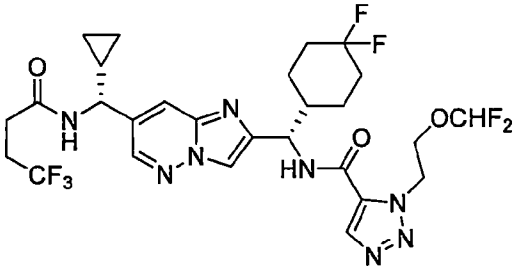


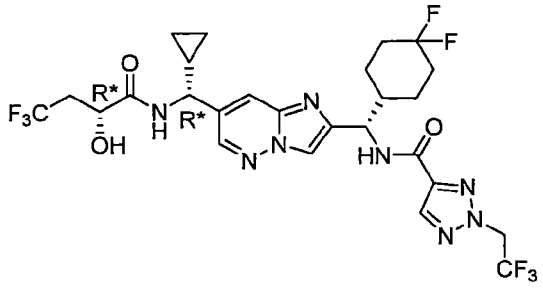


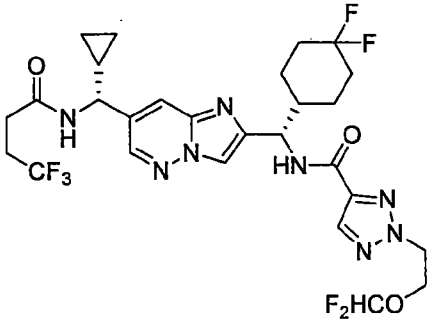


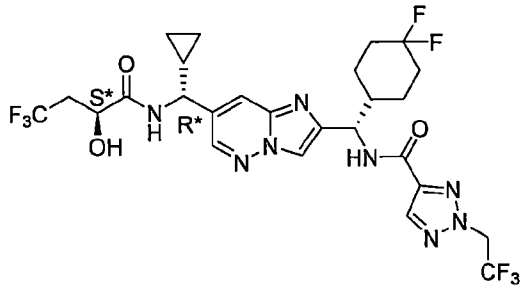


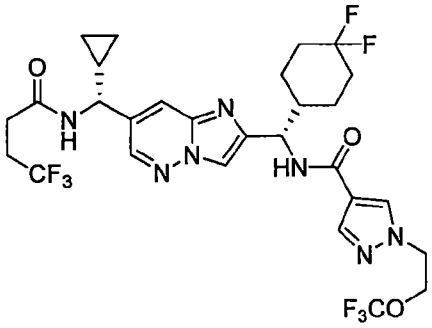


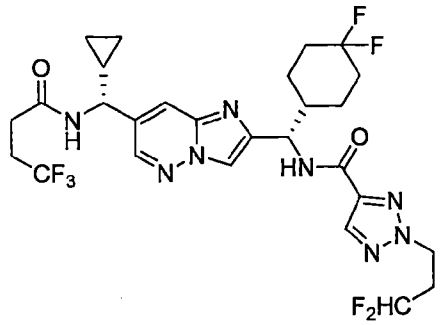


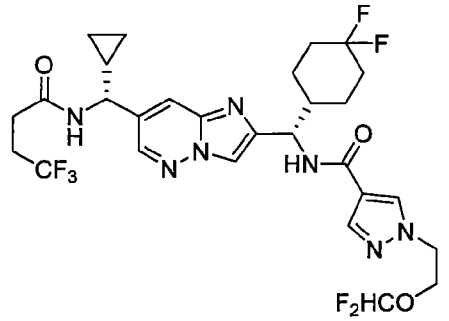


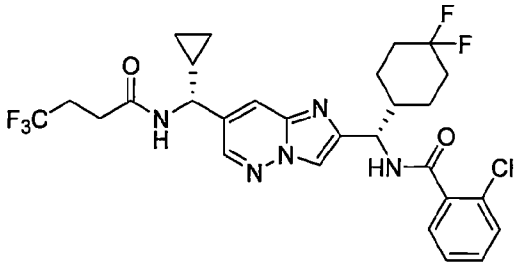


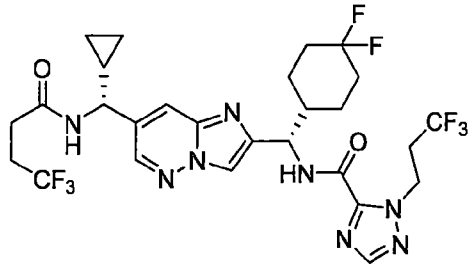


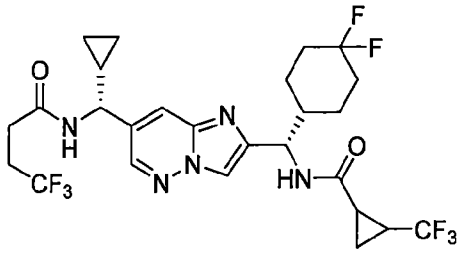


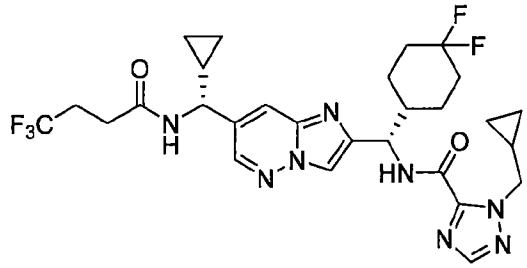


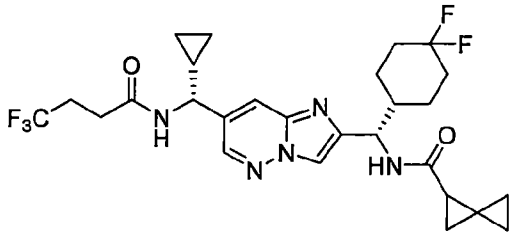


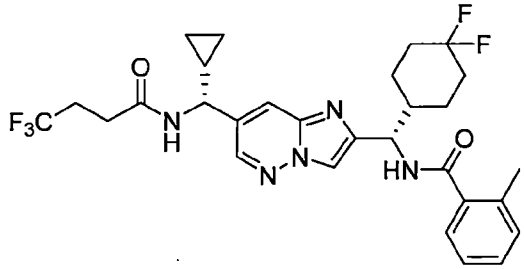


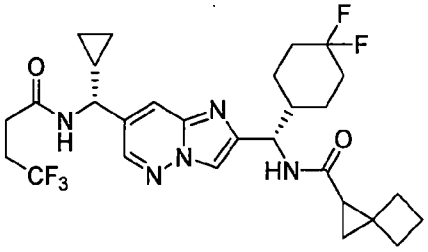


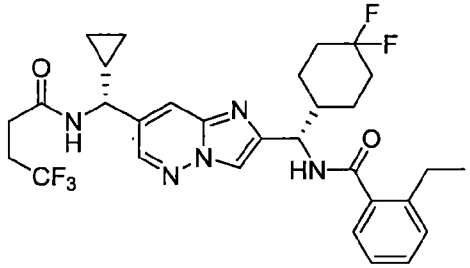


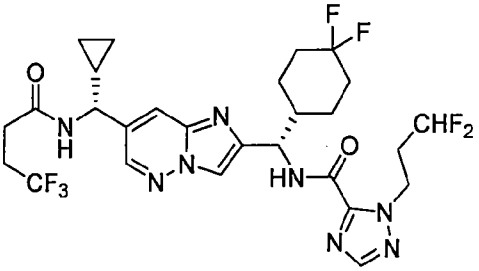


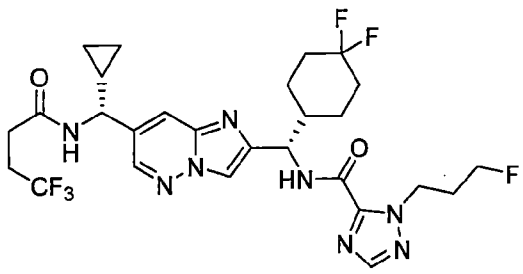


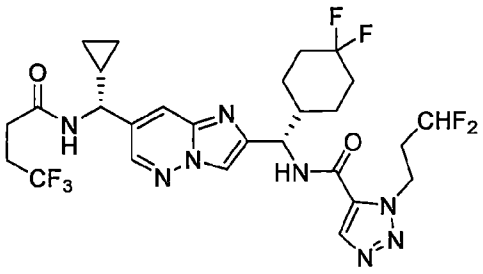


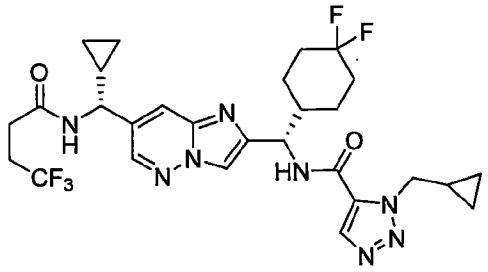












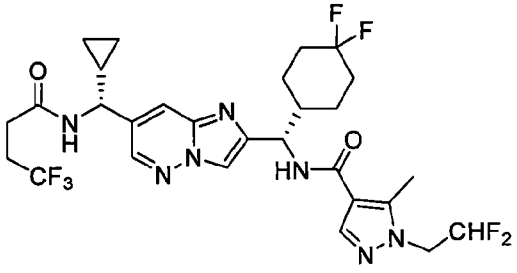
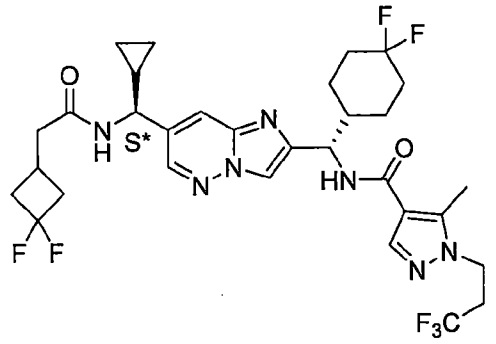
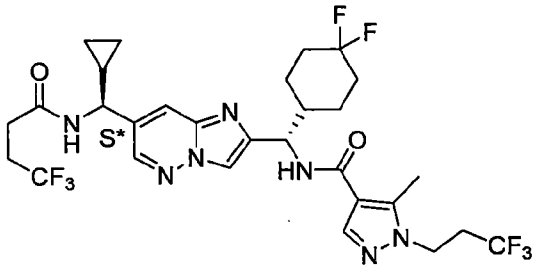
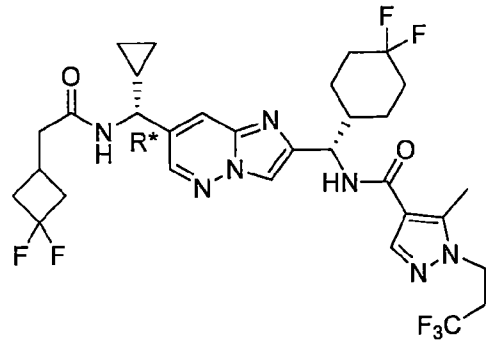
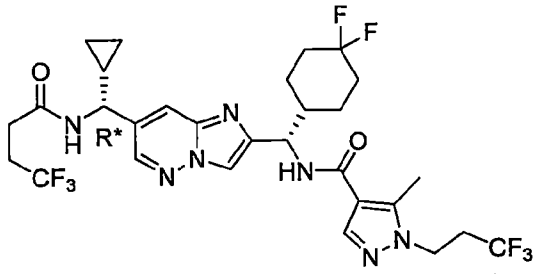


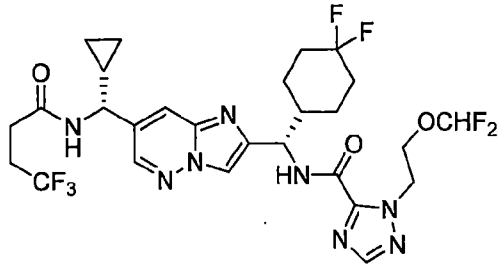
表 1C

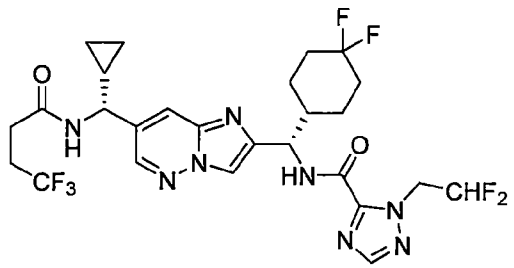


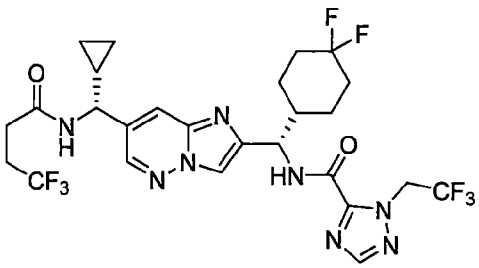


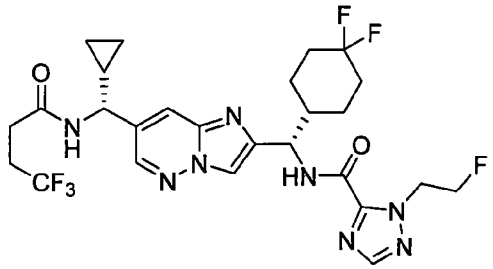


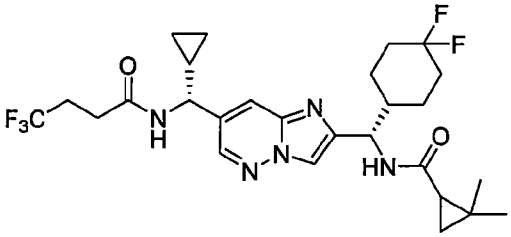


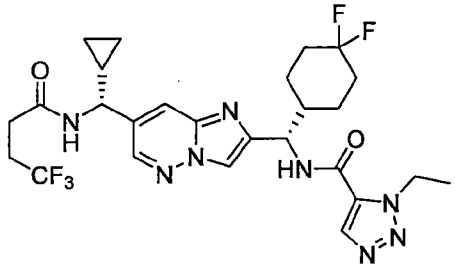


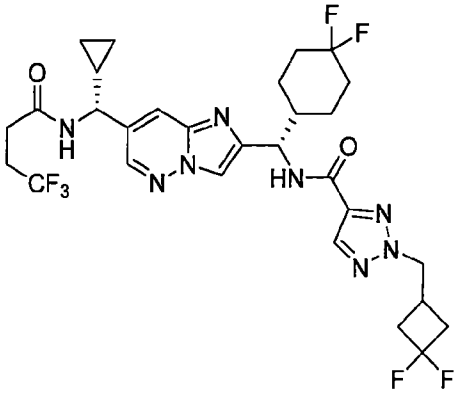


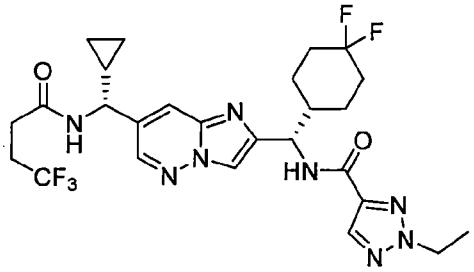


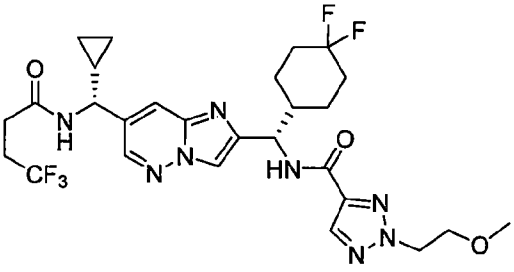


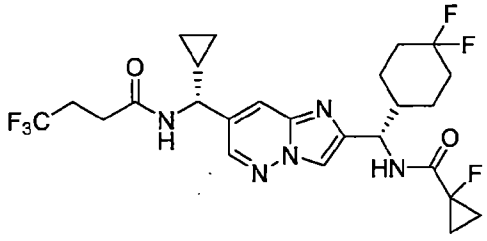


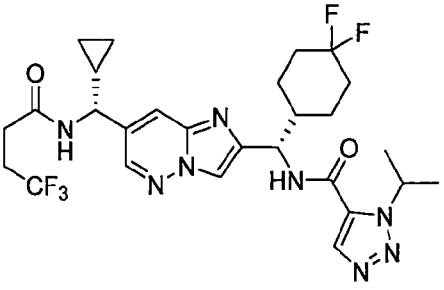


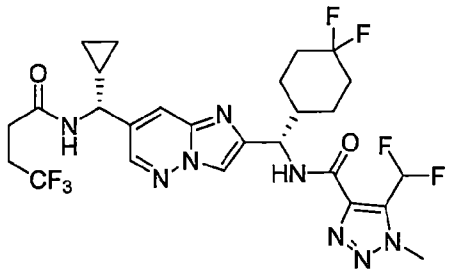


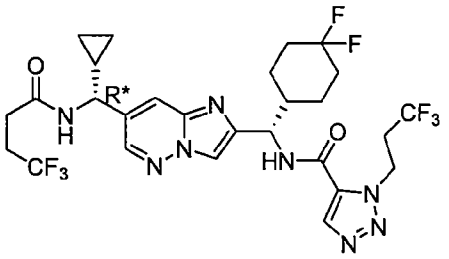


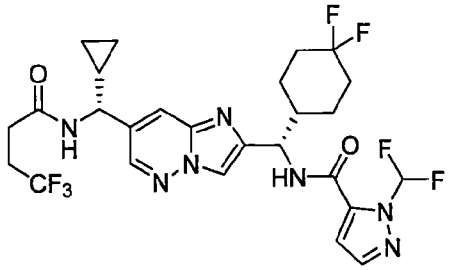


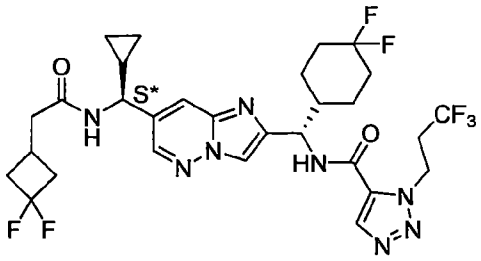


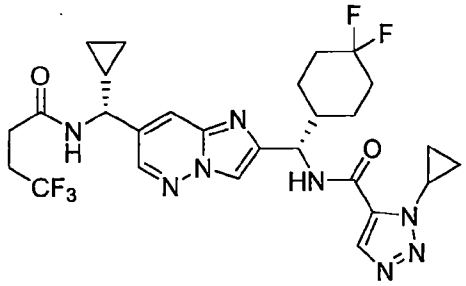


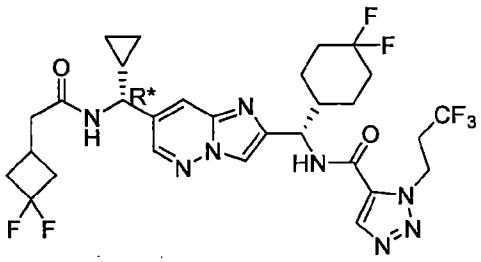


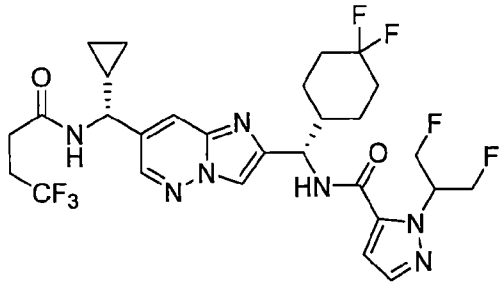


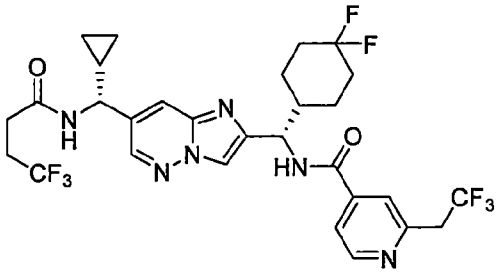


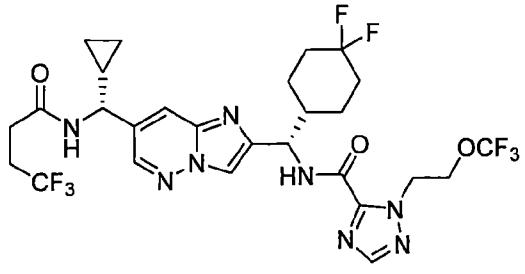












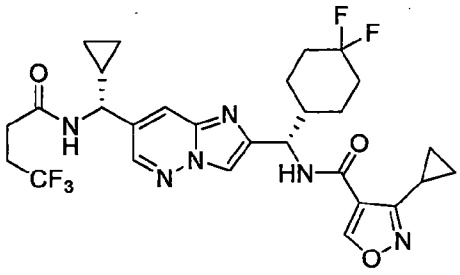
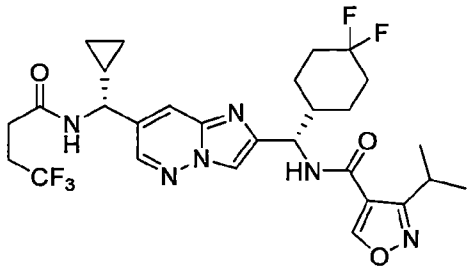
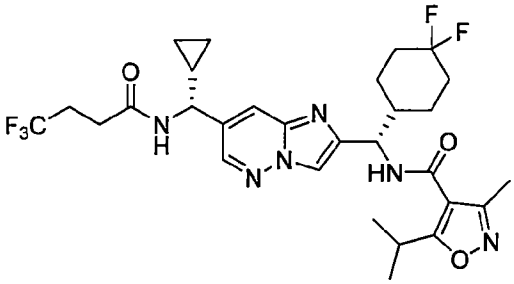
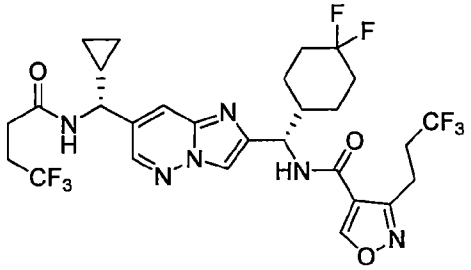
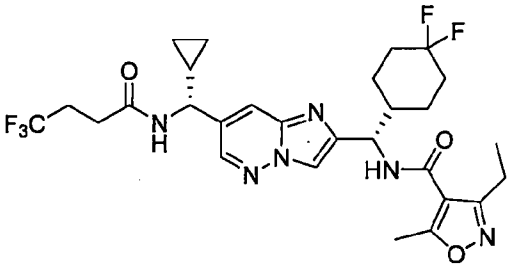


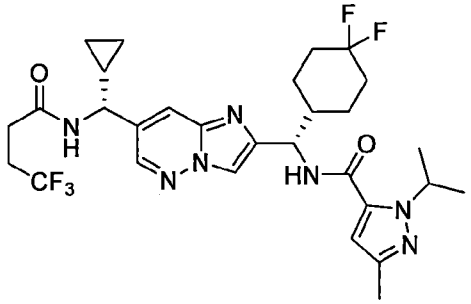
表 1D

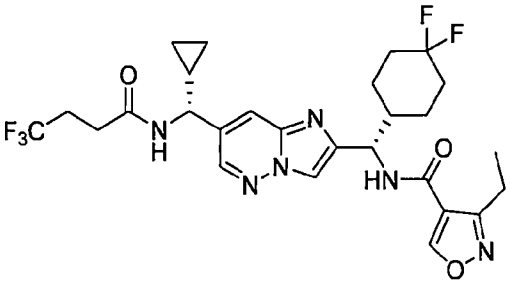


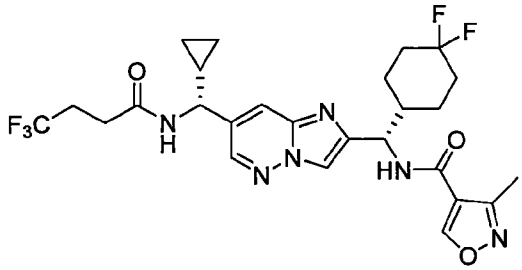


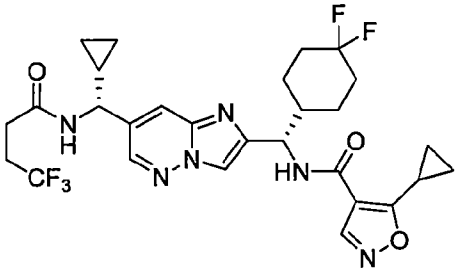


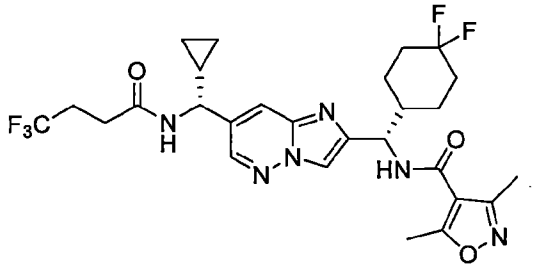


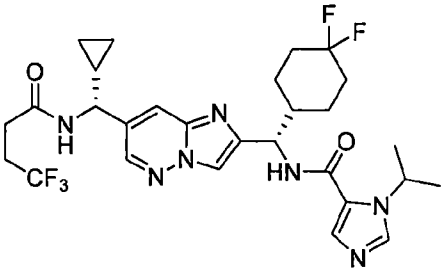


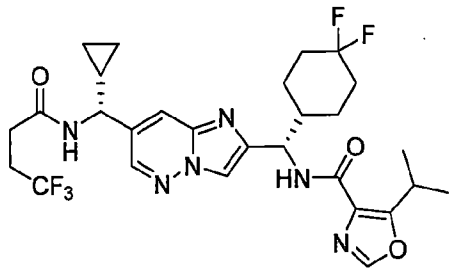


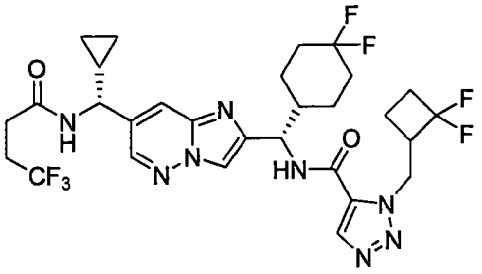


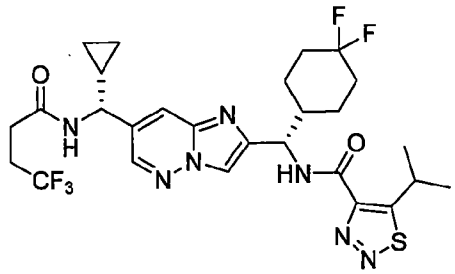


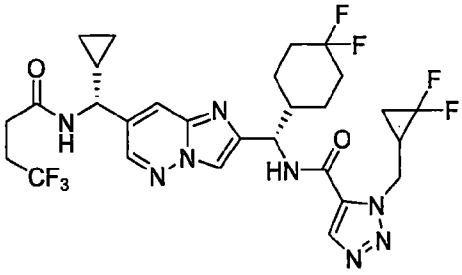


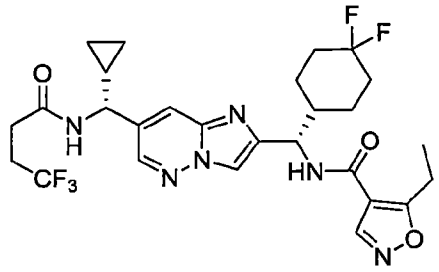


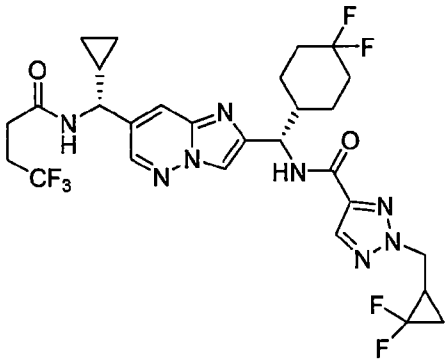


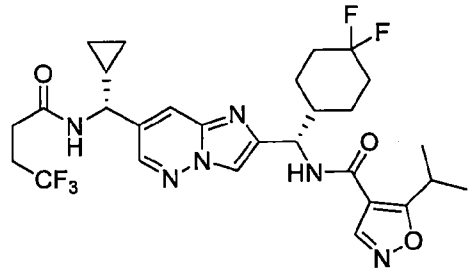


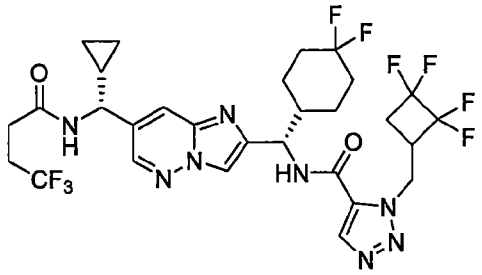


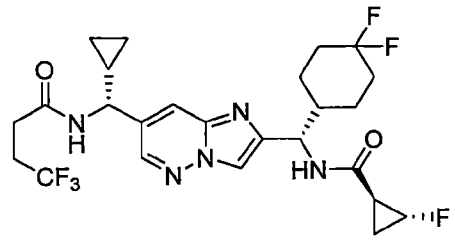


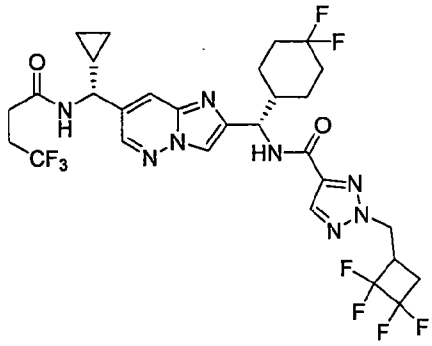


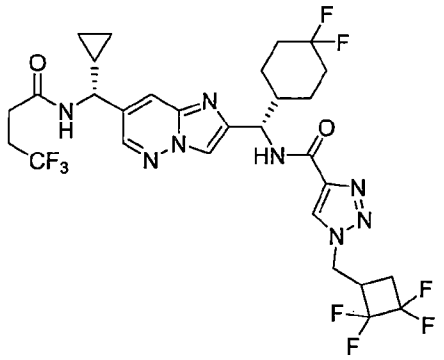


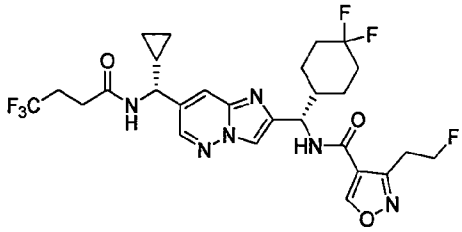


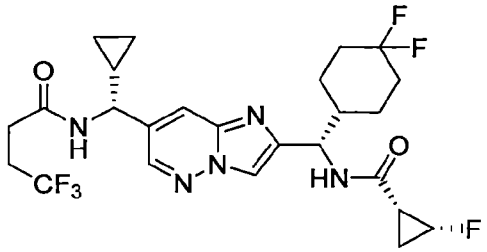


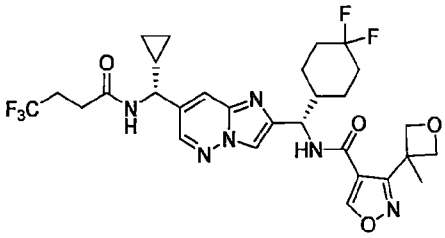












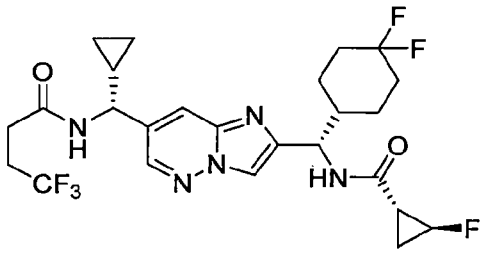
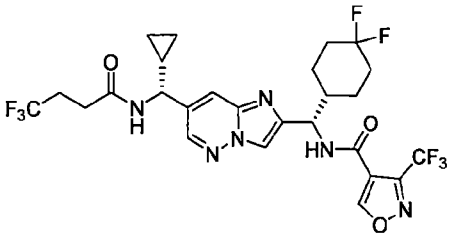
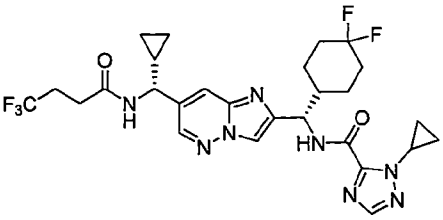
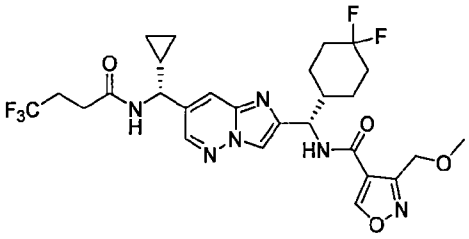
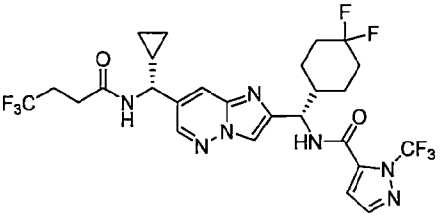


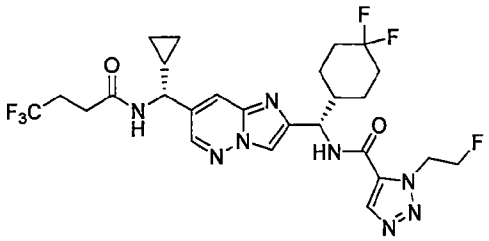
表 1E

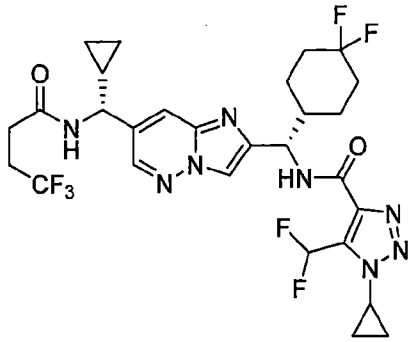


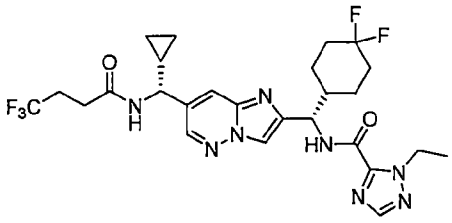


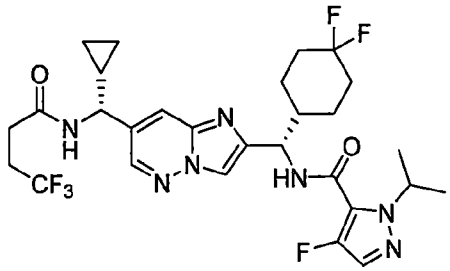


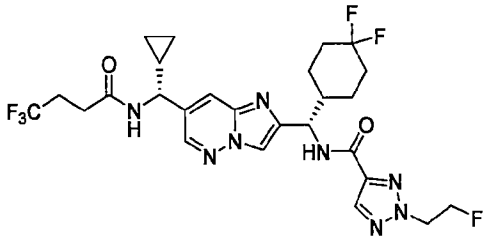


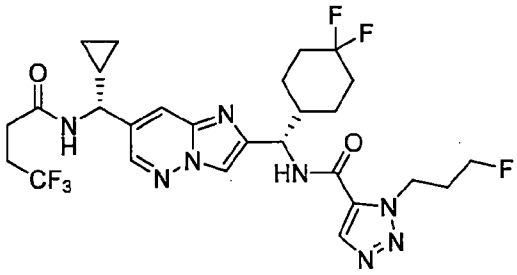


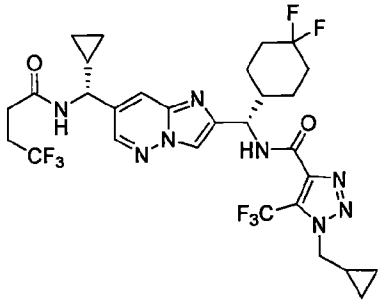


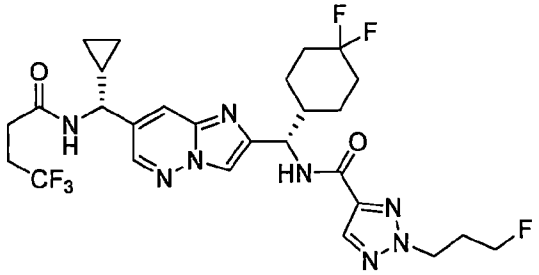


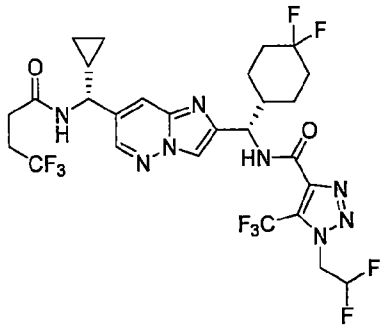


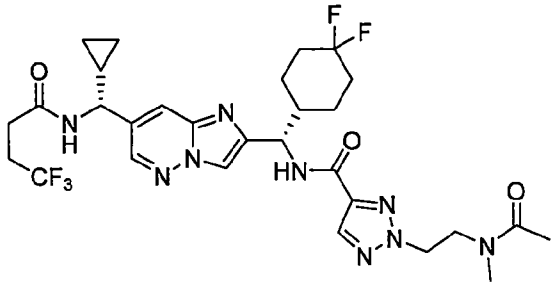


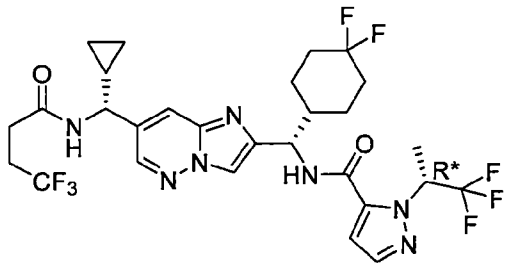


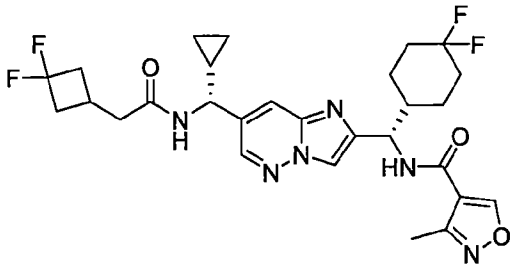


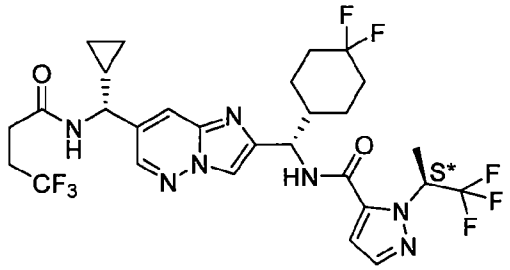


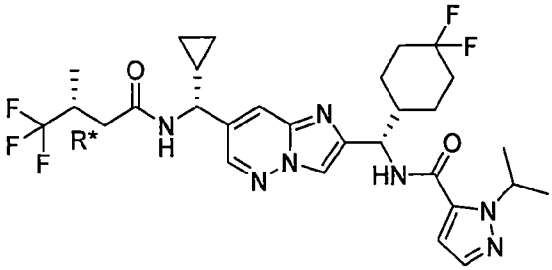


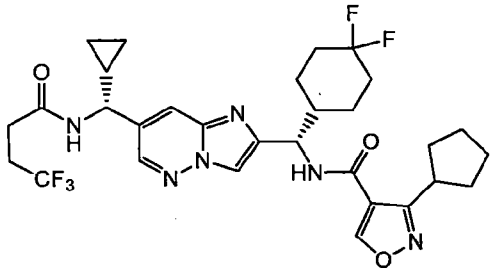


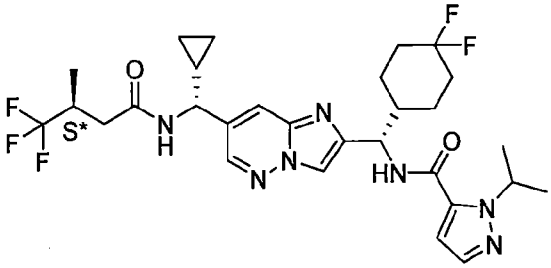


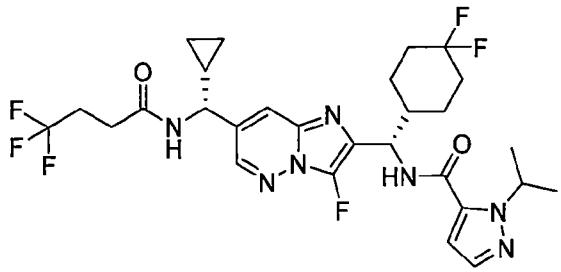


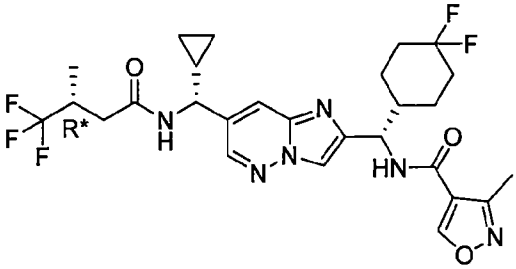


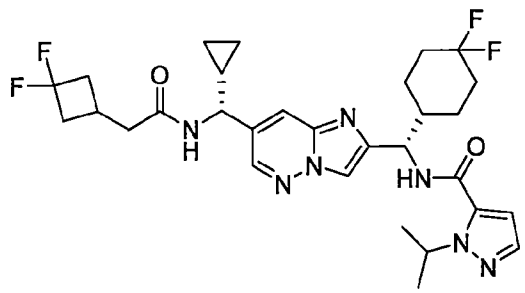


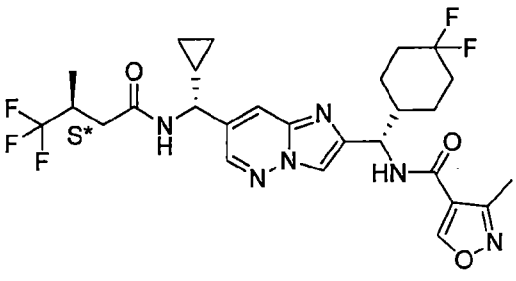












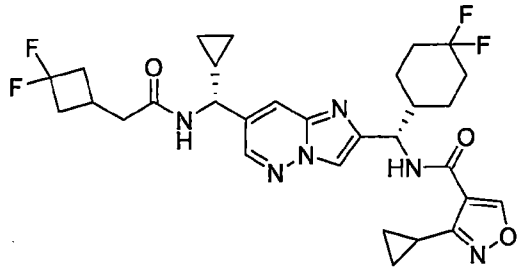
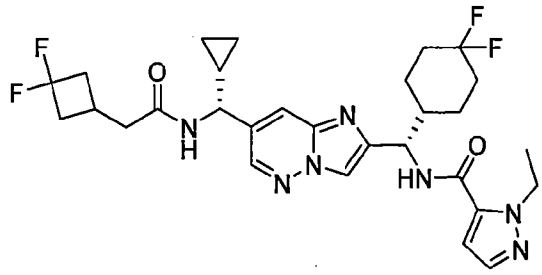
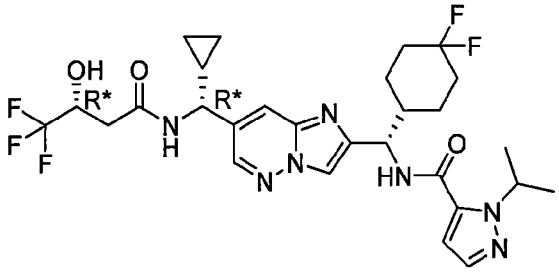
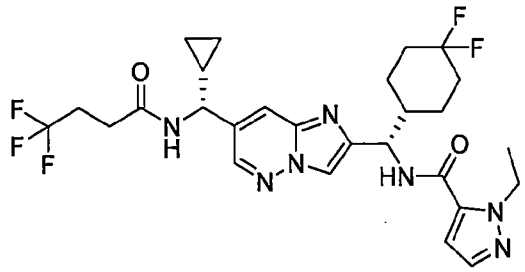
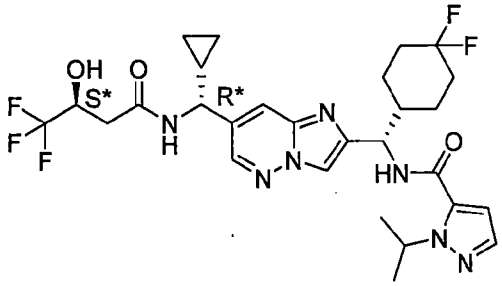


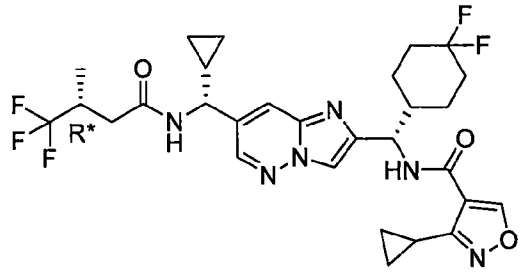
表 1F

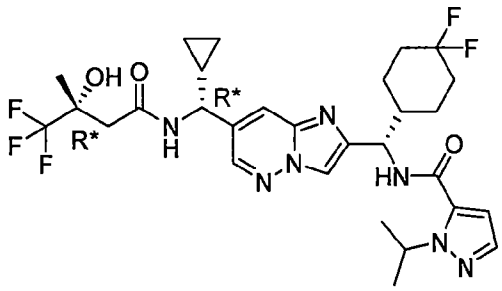


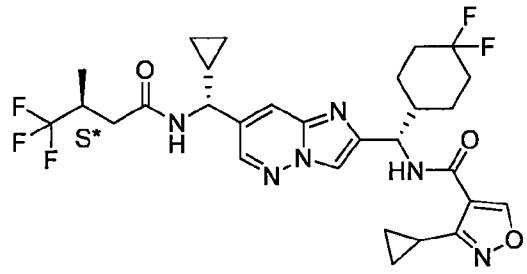


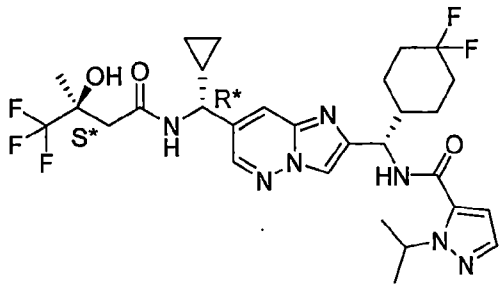


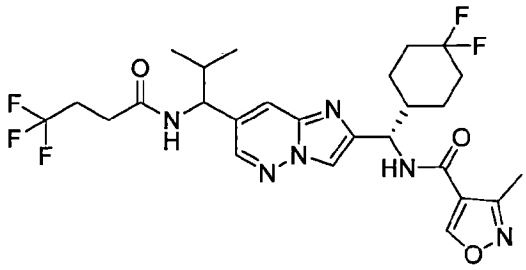


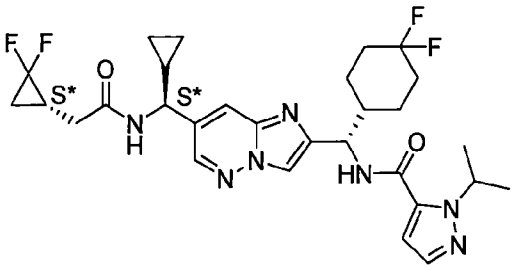


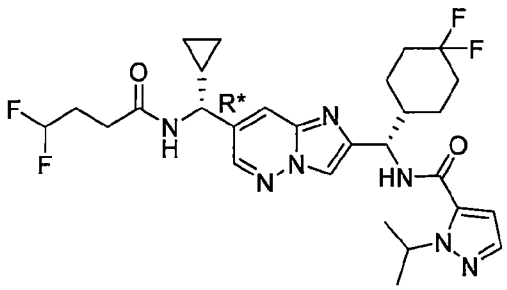


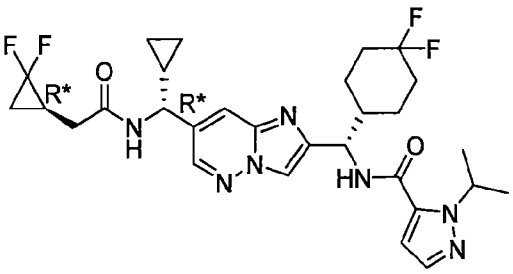


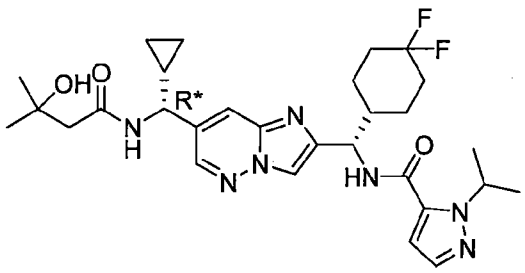


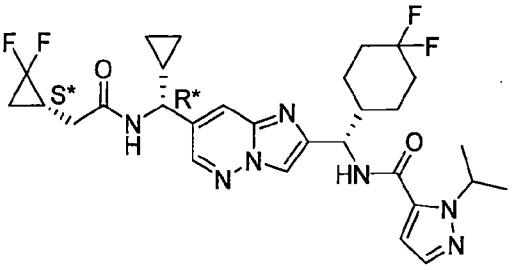


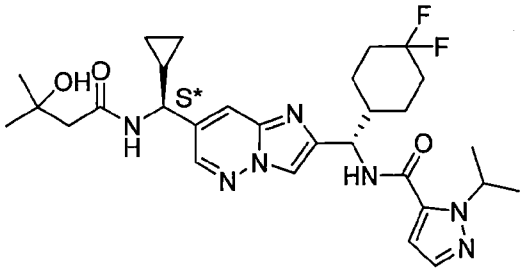


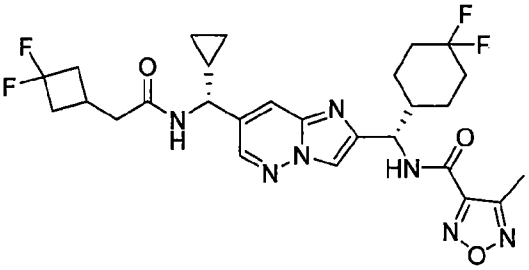


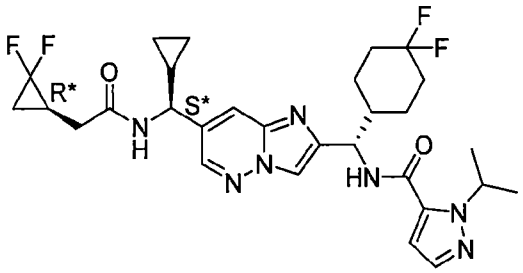


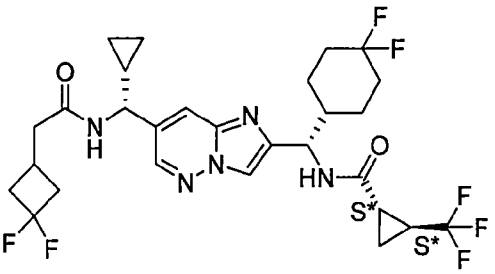


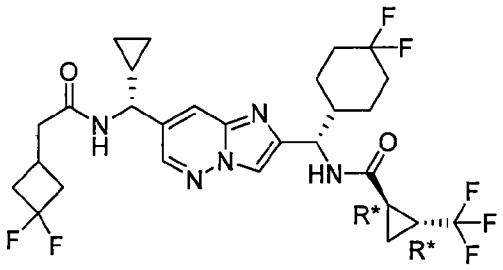


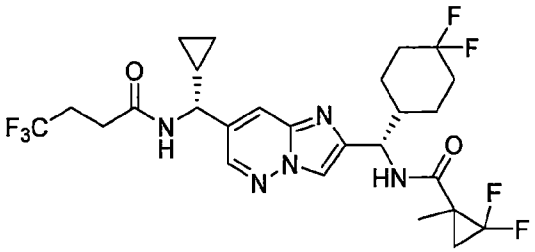


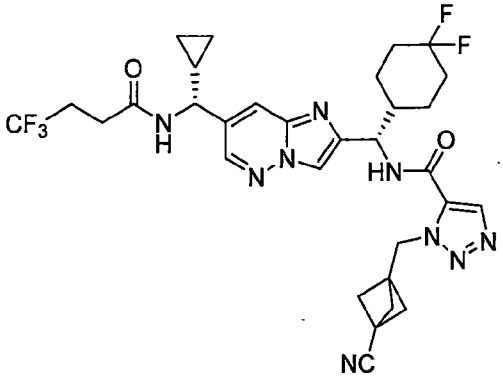


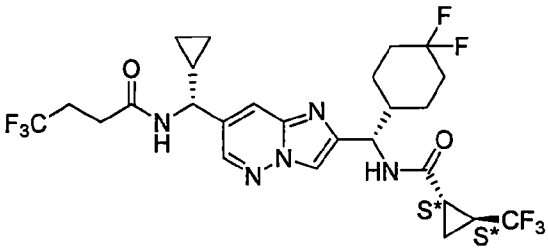


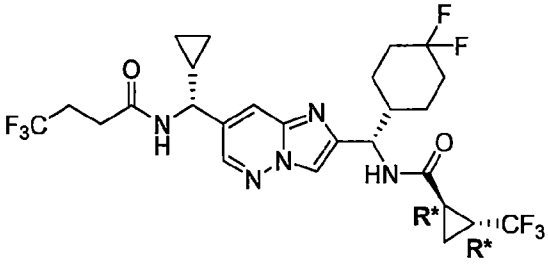


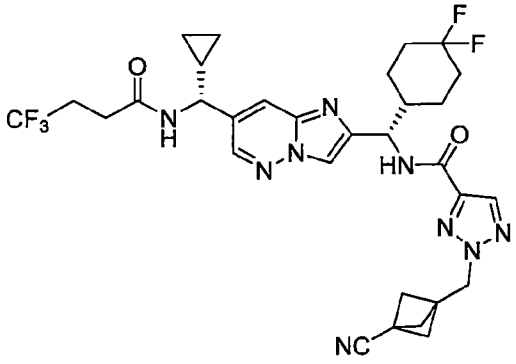












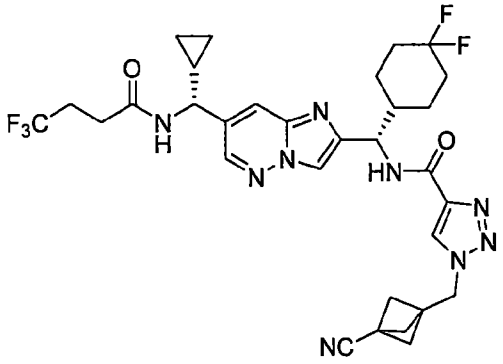
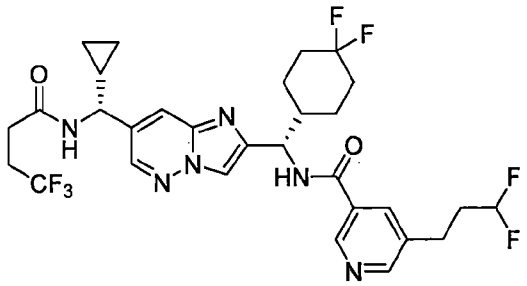
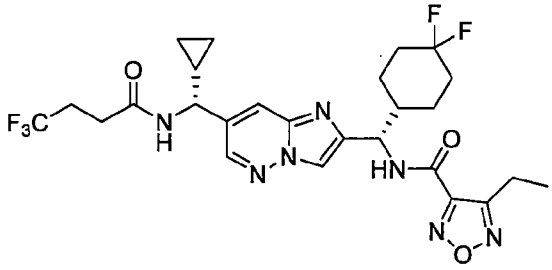
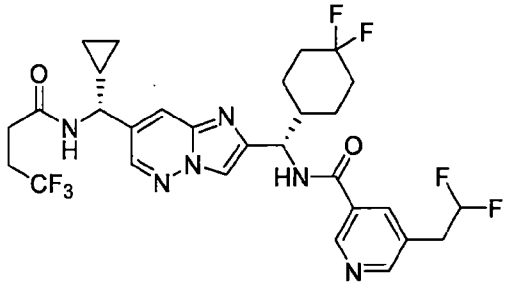
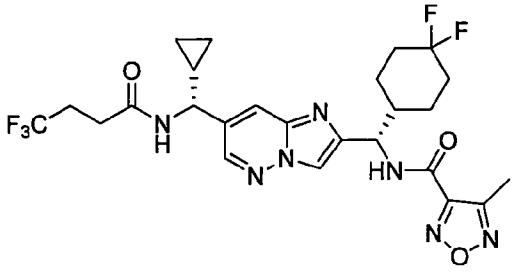


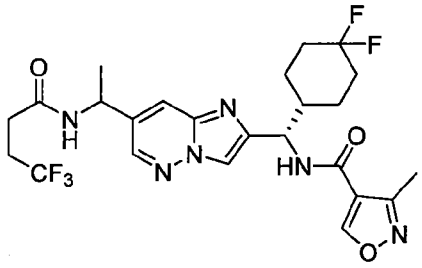
表 1G

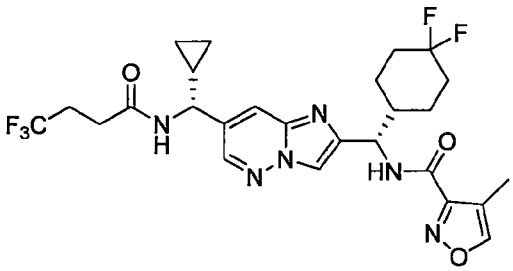


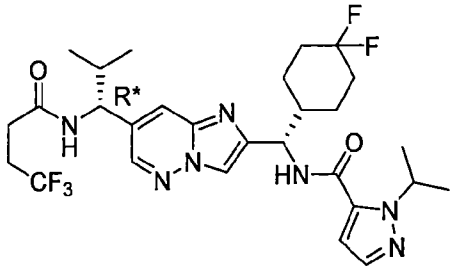


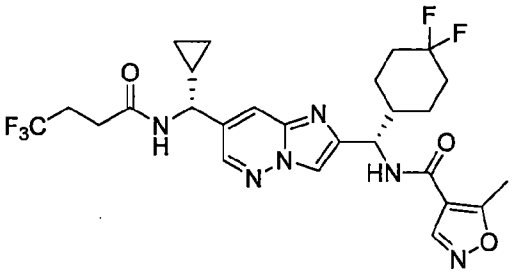


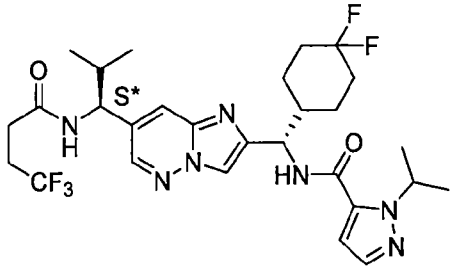


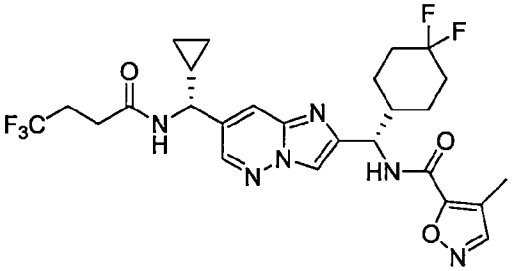


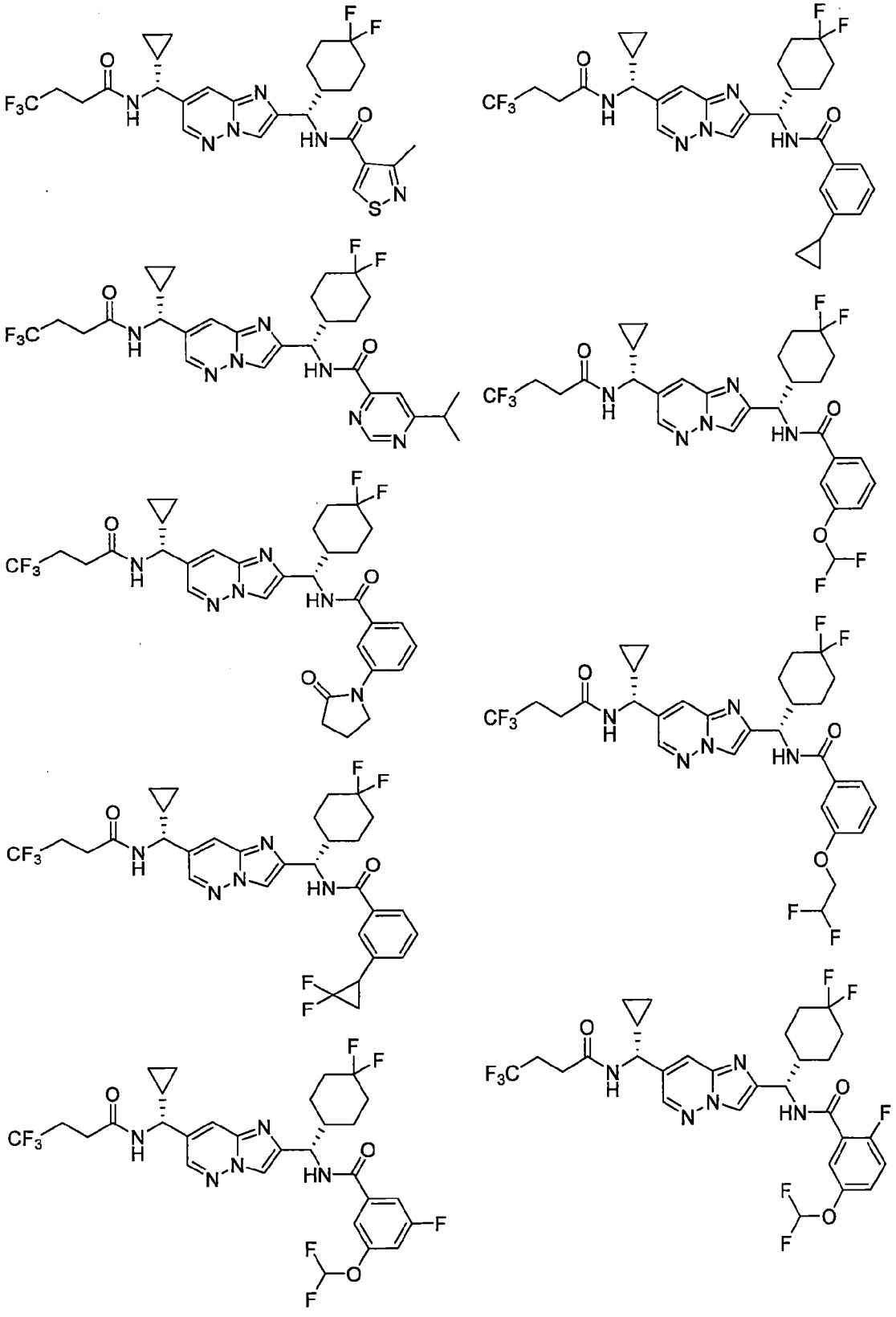


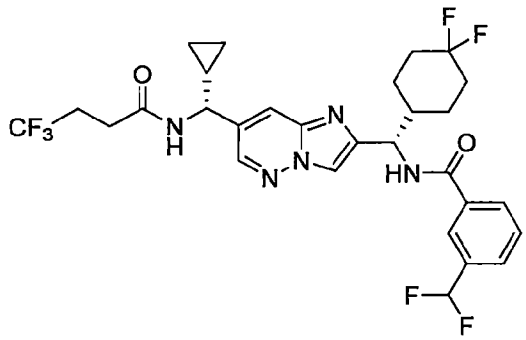


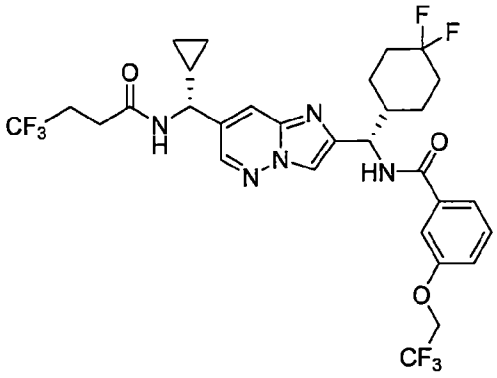


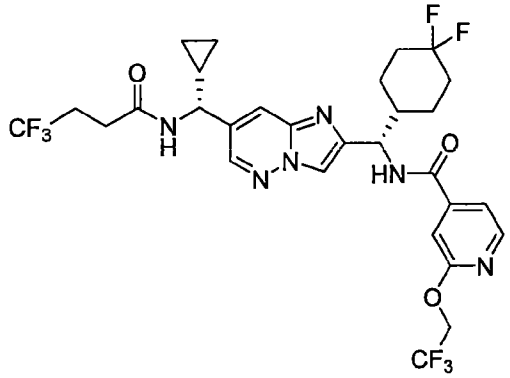


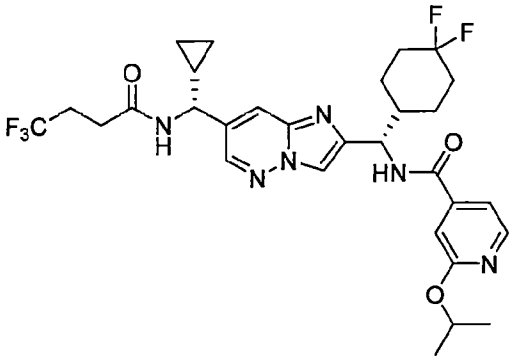


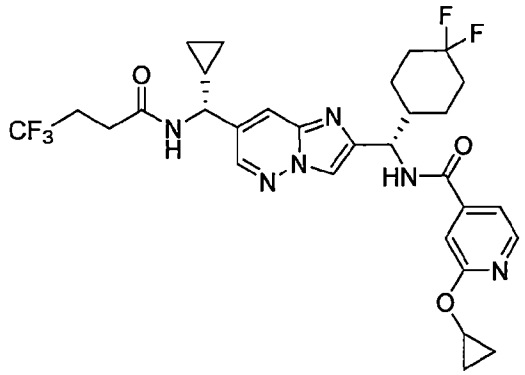












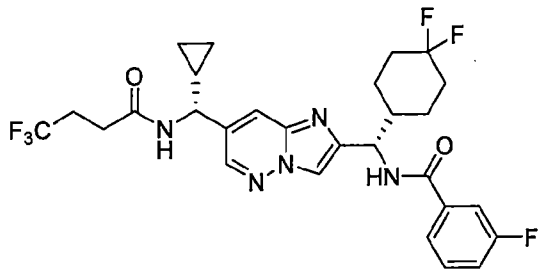
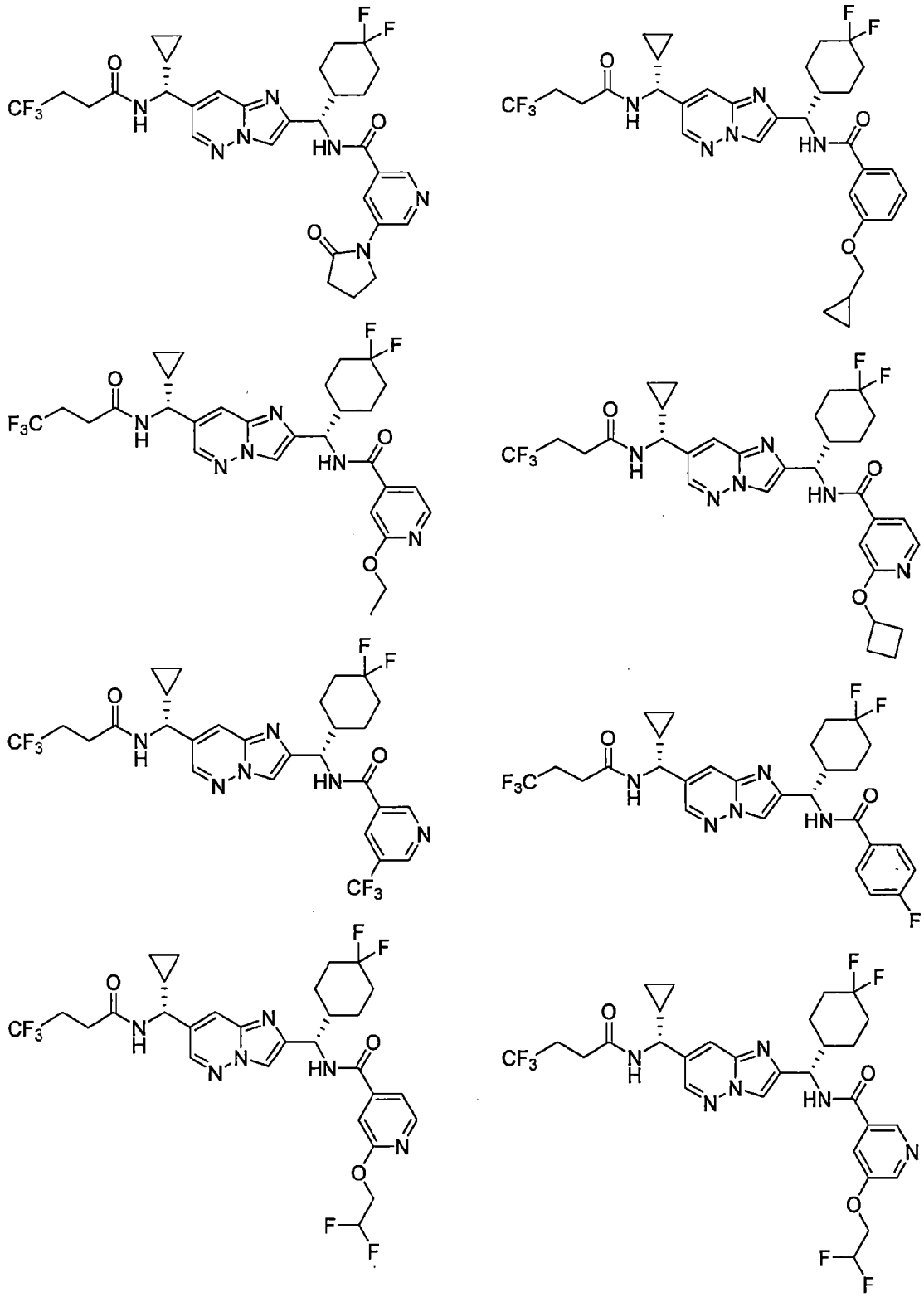
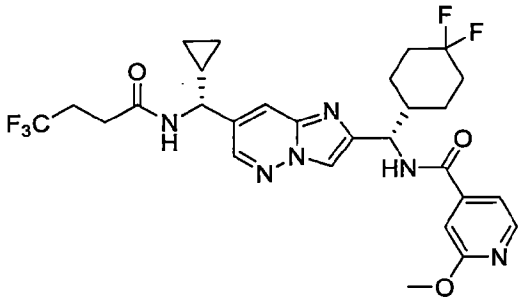
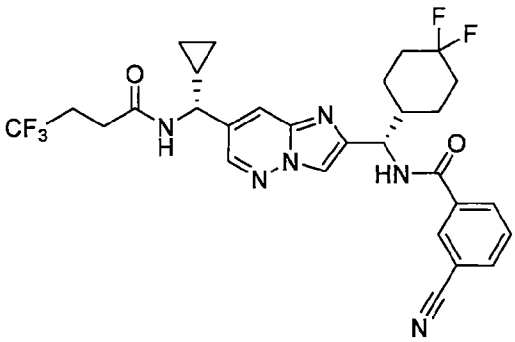
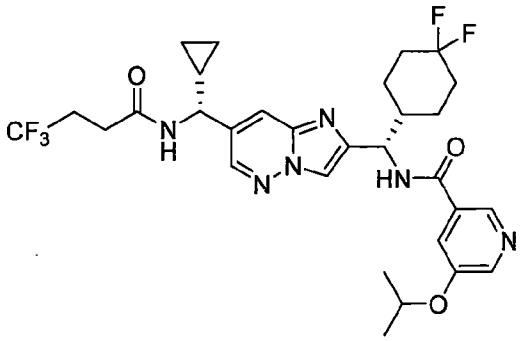


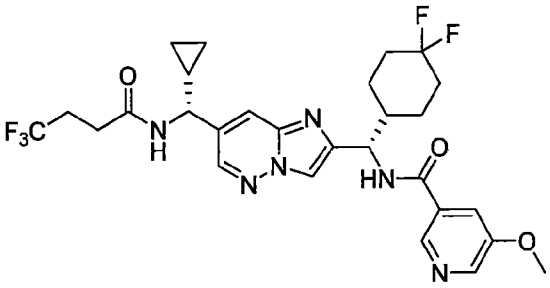
表 1H

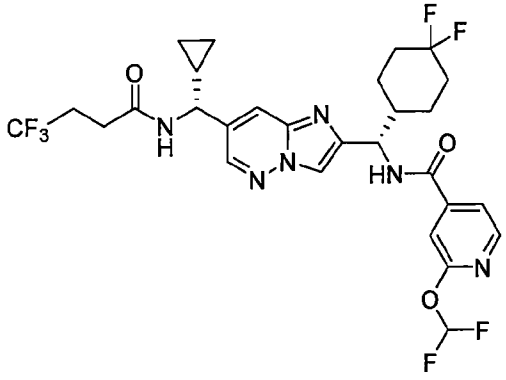


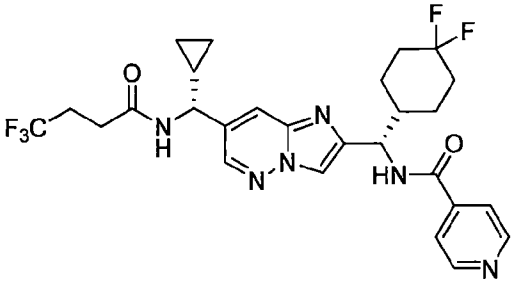


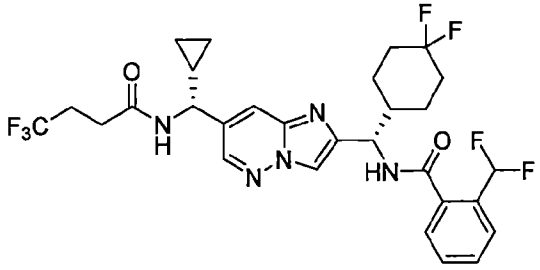


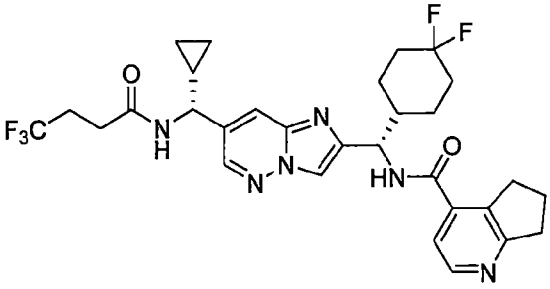


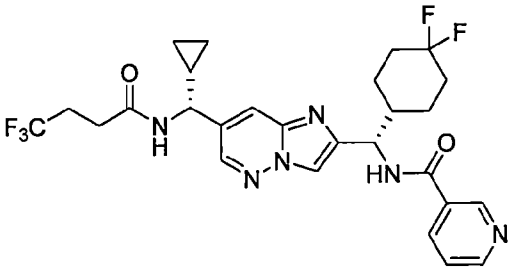


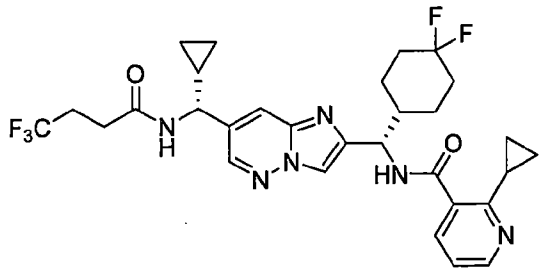


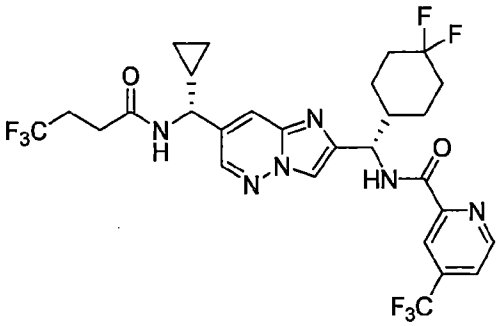


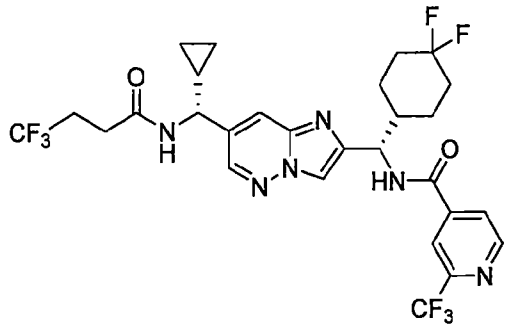


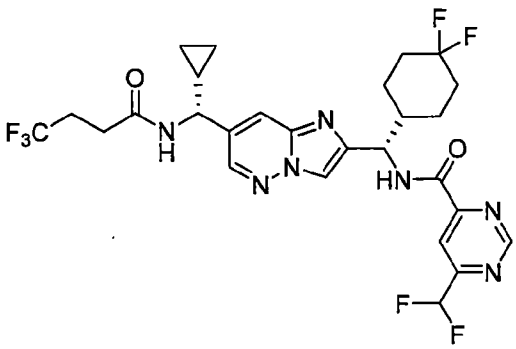


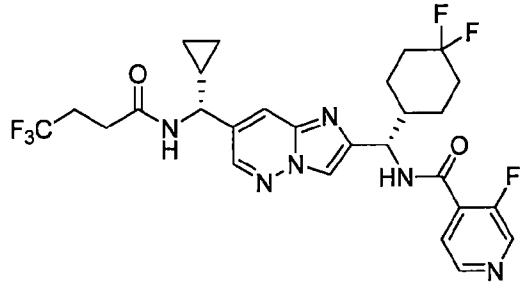


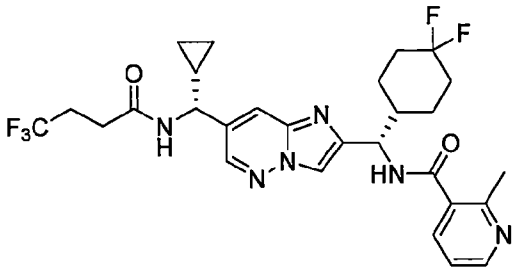


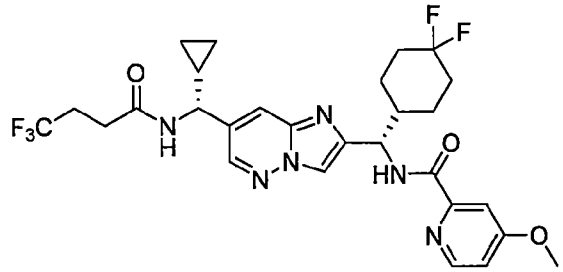












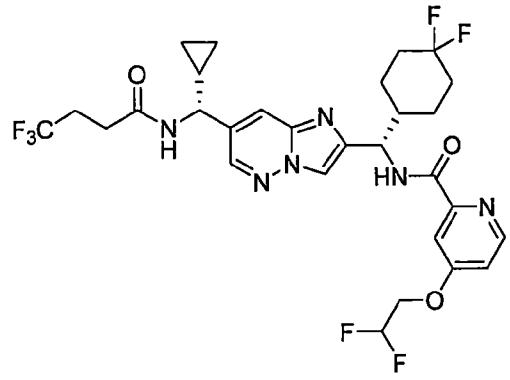
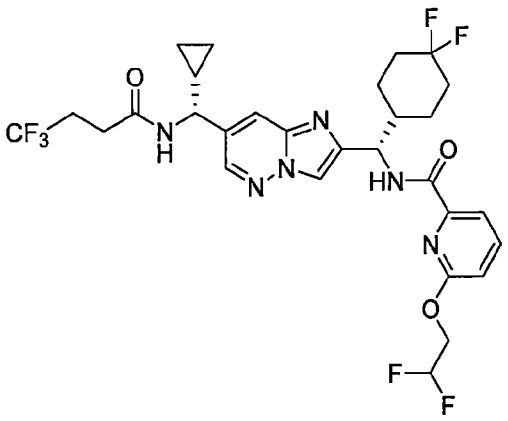
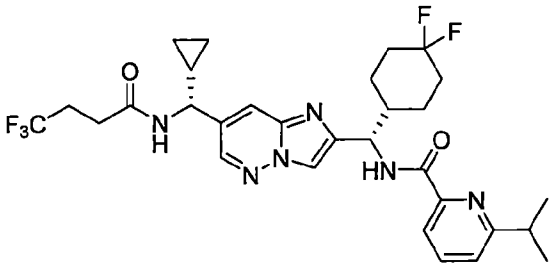
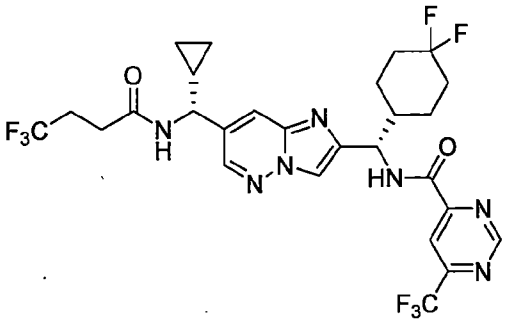
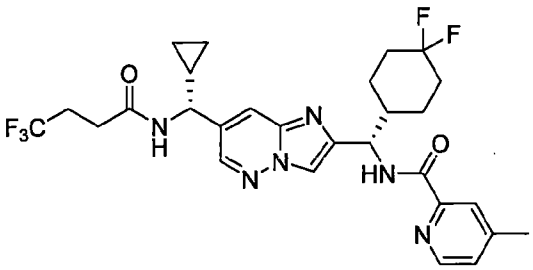


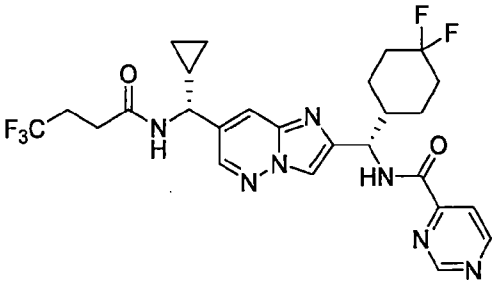
表 1I

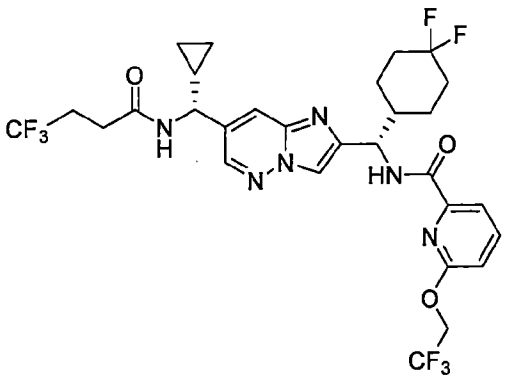


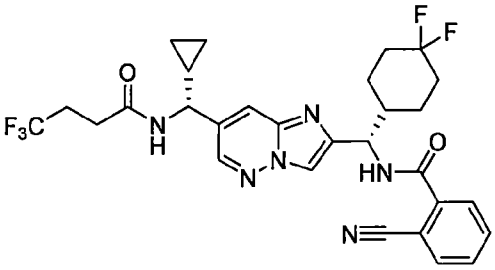


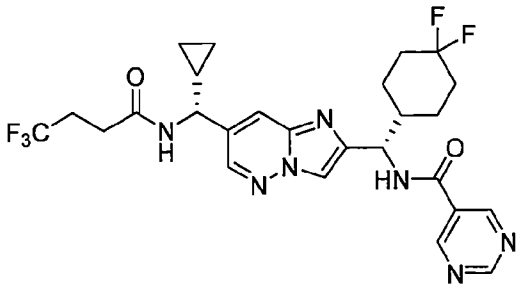


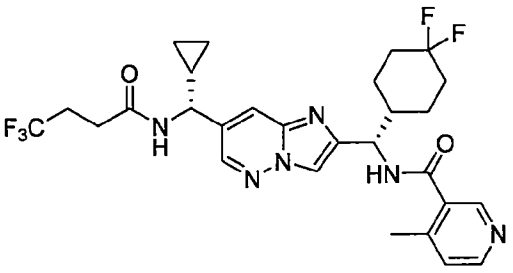


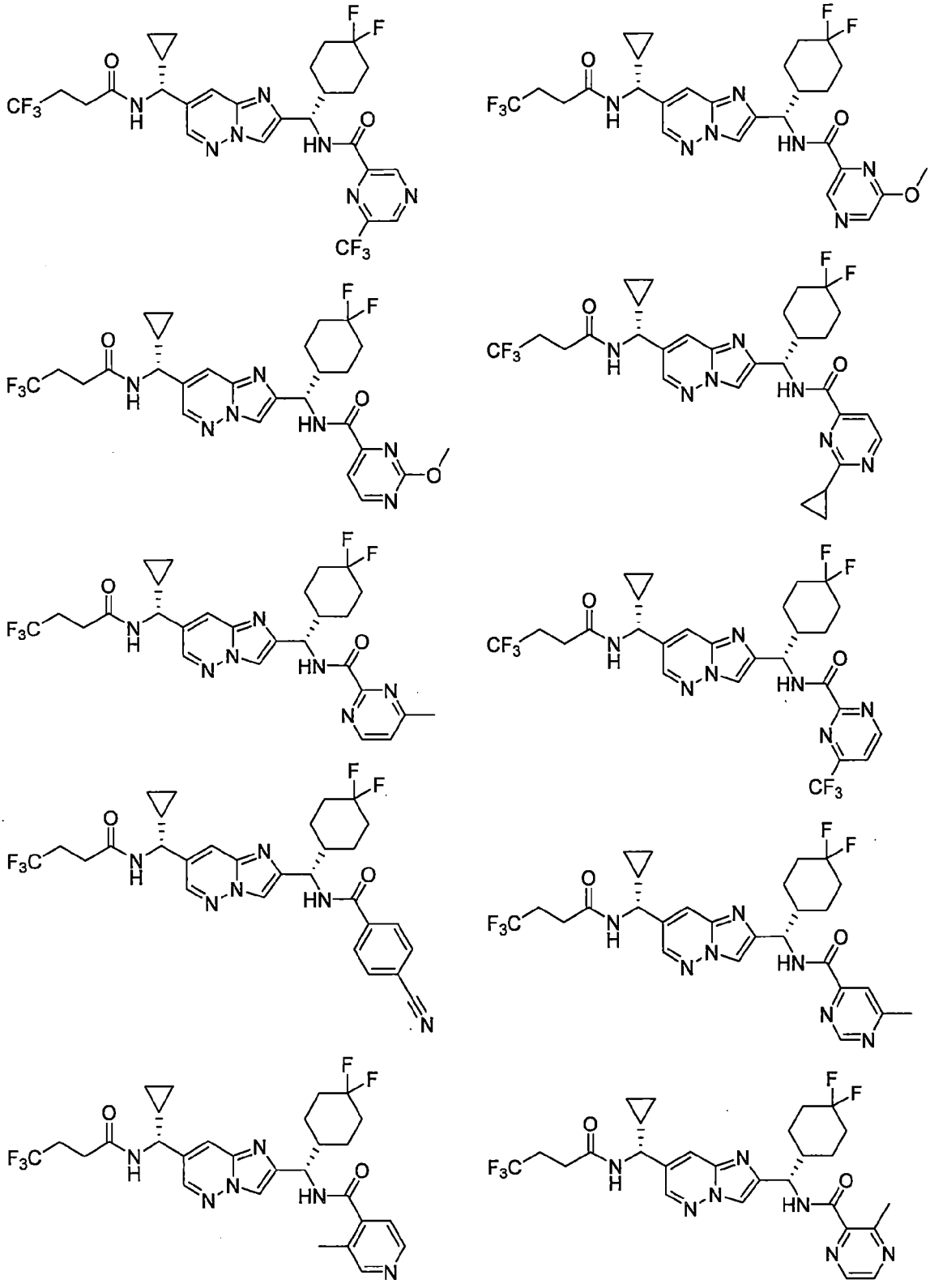


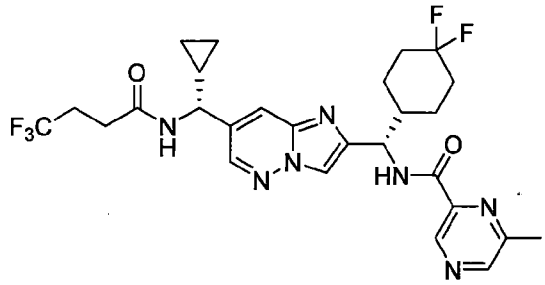


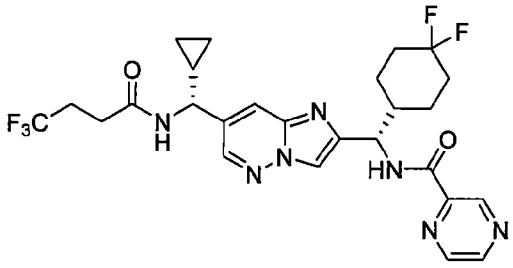


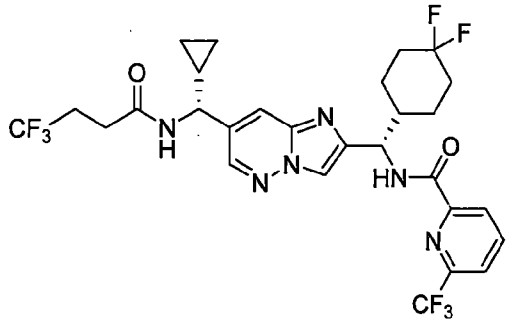


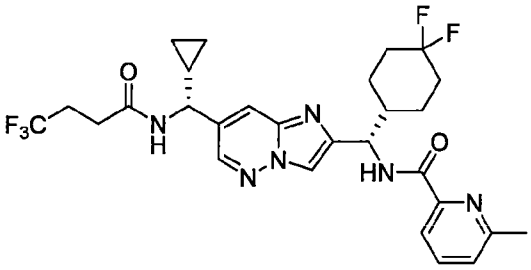


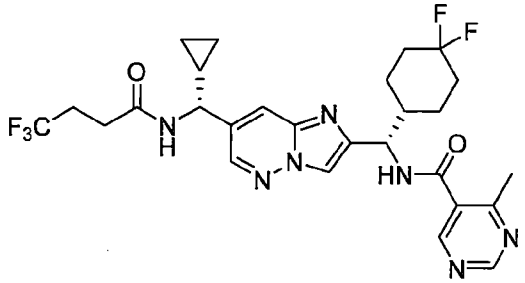












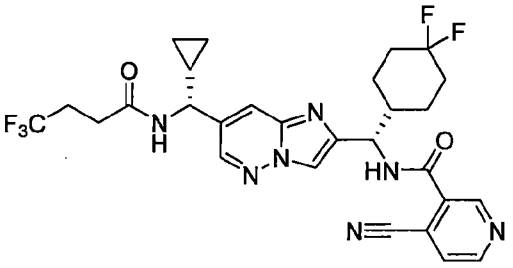
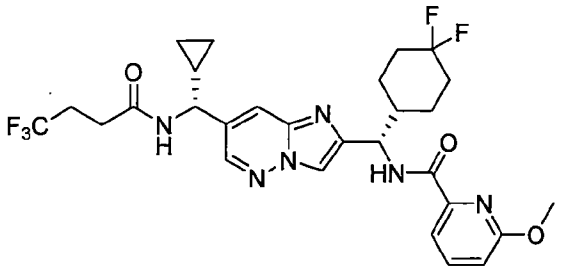
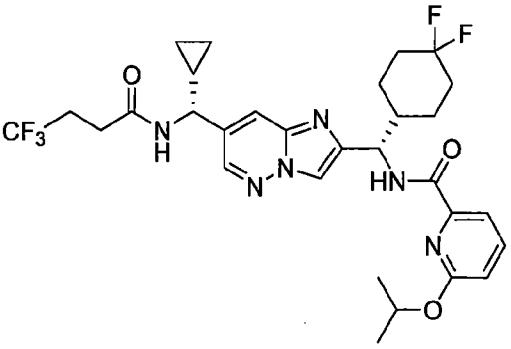
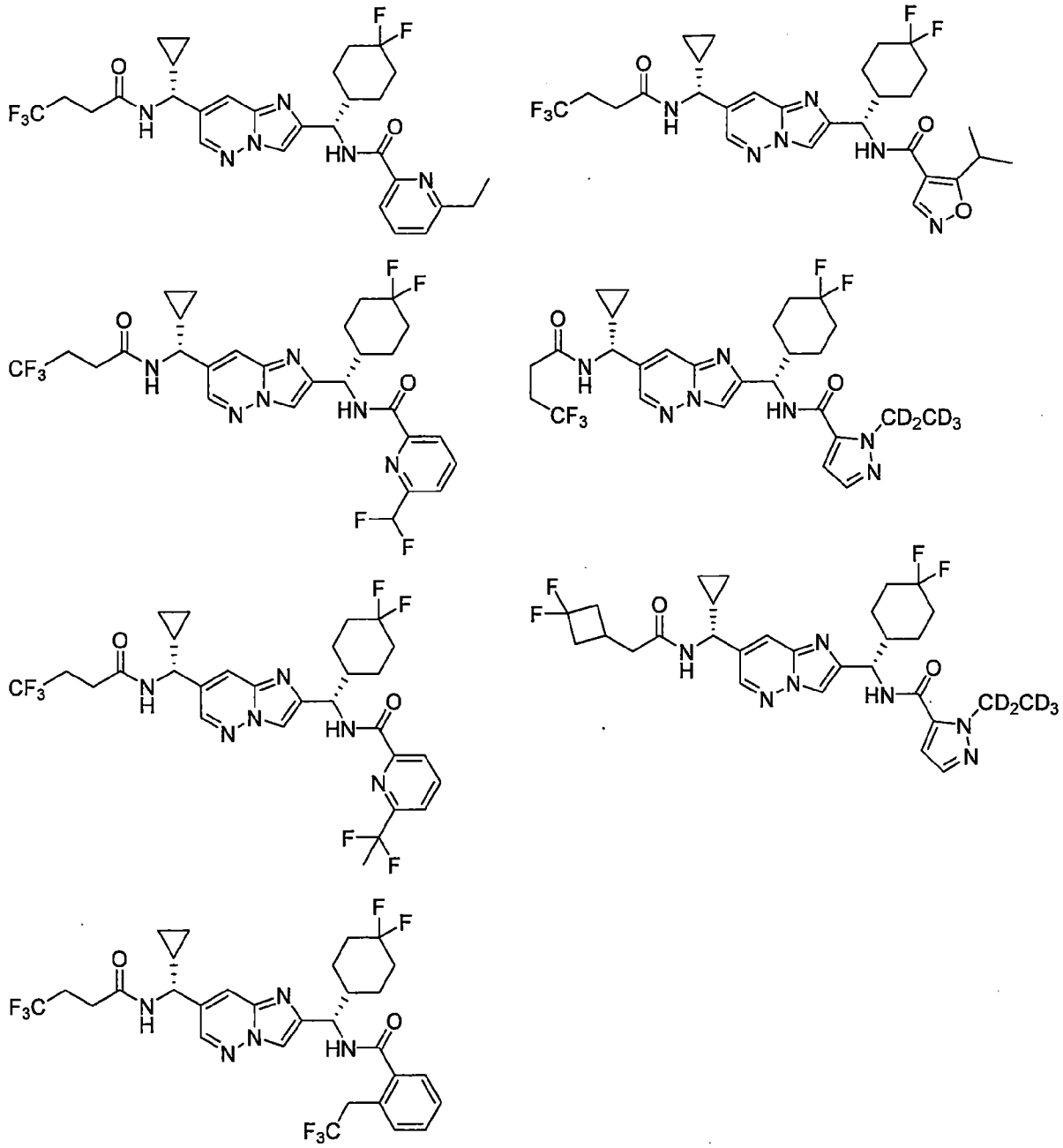


表 1J



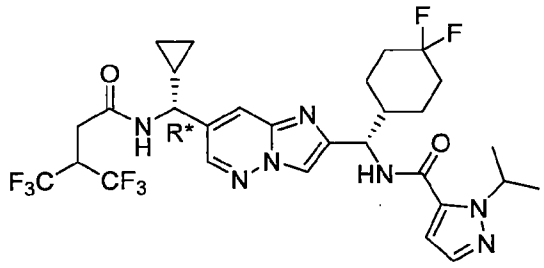


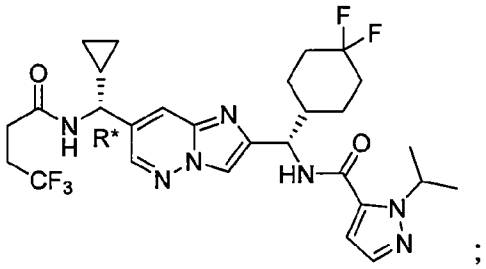


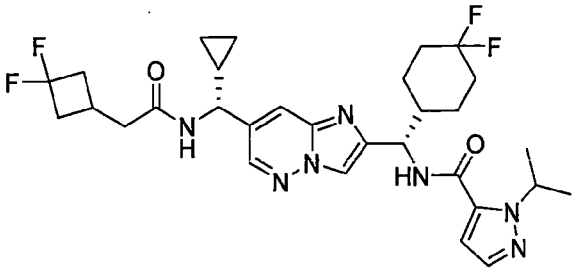
【0160】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其選自由表 1A、表 1B、表 1C、表 1D、表 1E、表 1F、表 1G、表 1H、表 1I 和表 1J 中的化合物所組成之群組。

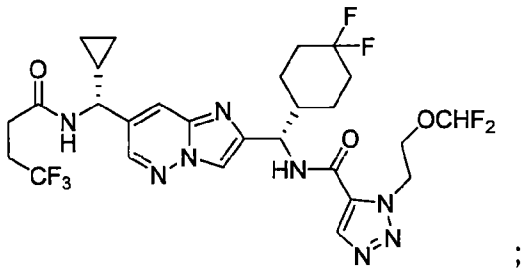
【0161】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物、或其醫藥上可

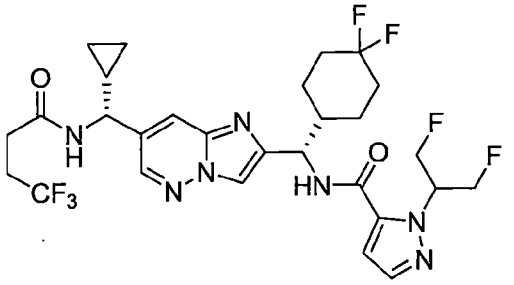
接受的鹽，其選自由下列所組成之群組：

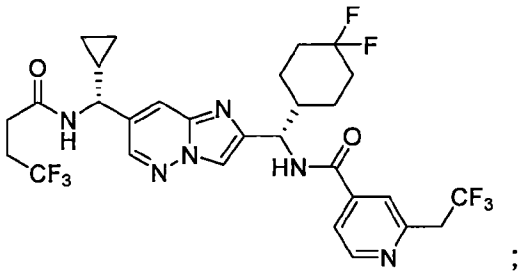

；

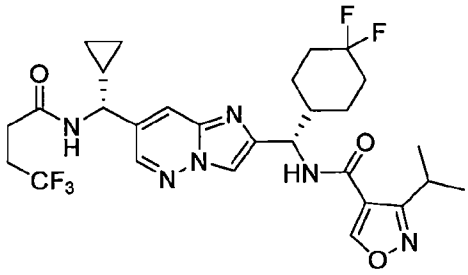

；

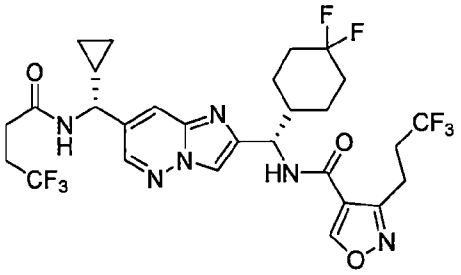

；

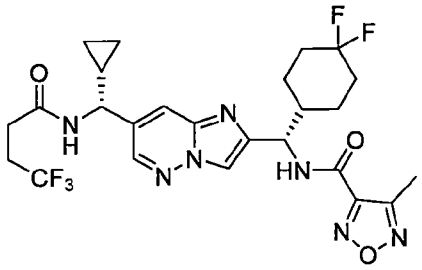

；

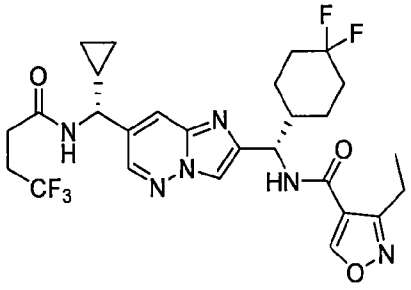

；

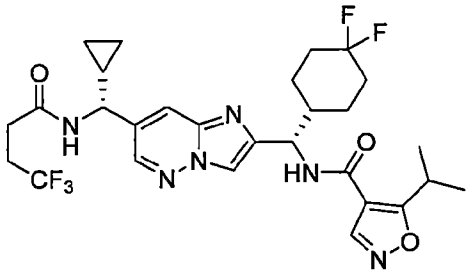

；


；


；

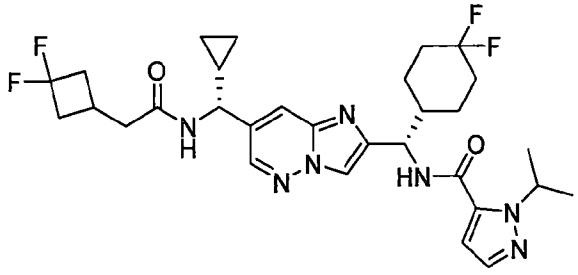

；


；及



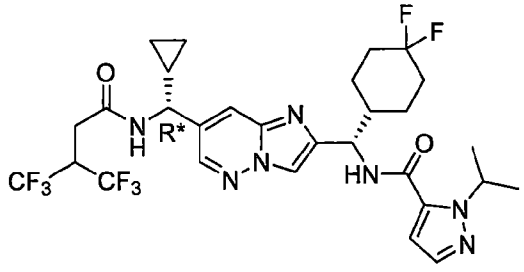
。

【0162】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物，其為



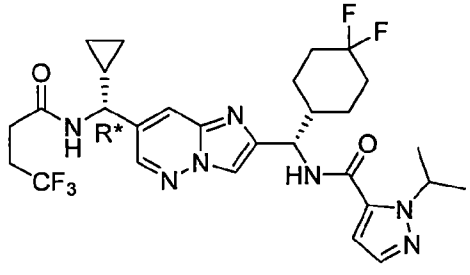
或其醫藥上可接受的鹽。

【0163】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物，其為



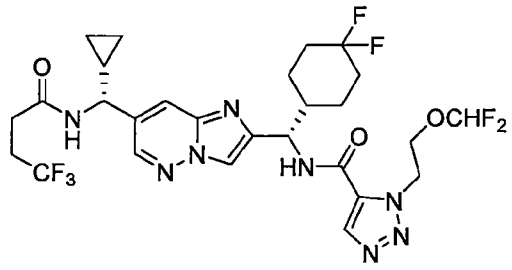
或其醫藥上可接受的鹽。

【0164】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物，其為



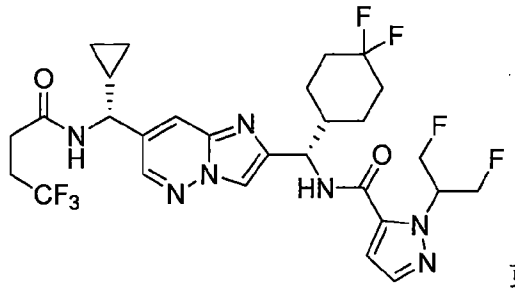
或其醫藥上可接受的鹽。

【0165】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物，其為



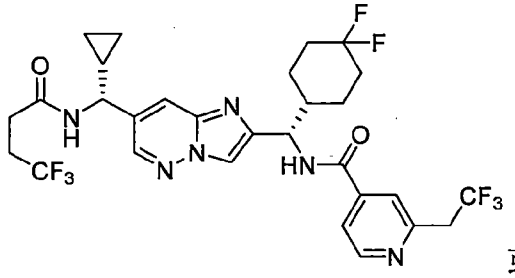
或其醫藥上可接受的鹽。

【0166】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物，其為



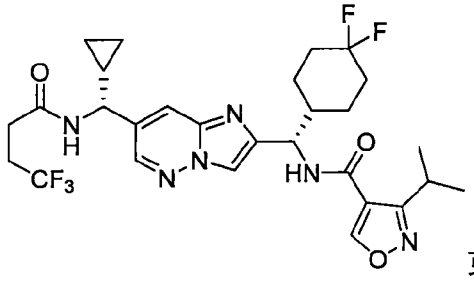
或其醫藥上可接受的鹽。

【0167】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物，其為



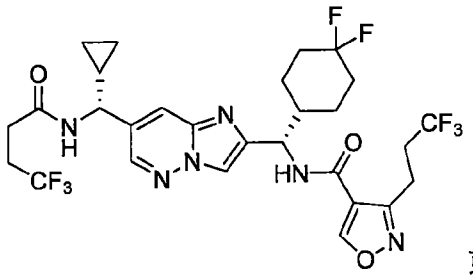
或其醫藥上可接受的鹽。

【0168】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物，其為



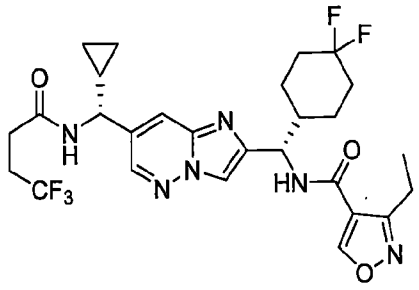
或其醫藥上可接受的鹽。

【0169】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物，其為



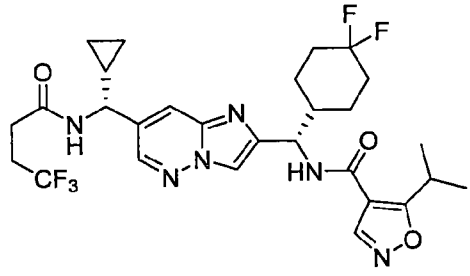
或其醫藥上可接受的鹽。

【0170】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物，其為



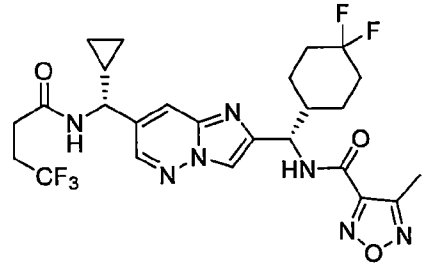
或其醫藥上可接受的鹽。

【0171】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物，其為



或其醫藥上可接受的鹽。

【0172】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I 化合物，其為



或其醫藥上可接受的鹽。

【0173】 在一些實施態樣中，本文揭示一種醫藥組成物，其包含式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽、和醫藥上可接受的載體。在一些實施態樣中，

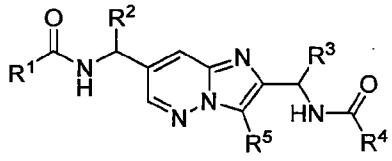
醫藥組成物係調配用於口服投予(例如，錠劑或膠囊)。

【0174】 在一些實施態樣中，本文揭示一種醫藥組成物，其藉由混合式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽、和醫藥上可接受的載體製造。

【0175】 在一些實施態樣中，本文揭示一種製造醫藥組成物之方法，其包含混合式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽、和醫藥上可接受的載體。

【0176】 本申請案亦揭示式I'化合物。所有式I化合物為式I'化合物。一些式I'化合物為式I化合物。

【0177】 因此，本文揭示一種式I'化合物：



(I')，

或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1為-$C_{(1-6)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-環丙基-$C_{(1-3)}$全氟烷基、或具有1至2個氮原子的5-至6-員雜環基；

其中該-$C_{(1-6)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{1a}基團取代；

其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至六個 R^{1b}基團取代；及

其中該5-至6-員雜環基係未經取代或經一至三個 R^{1c}基團取代；、

R^2為H、-$C_{(3-5)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、或具有1至2個氧原子的6-員雜環；其中該-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{2a}基團取代；及其中該-$C_{(3-5)}$環烷基係未經取代或經-CN取代；

R^{1a}、R^{1b}和 R^{2a}各自獨立地為氟、-$C_{(3-5)}$環烷基、-CN、-OH、-$OC_{(1-3)}$烷基或-$OC_{(3-4)}$環烷基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基和-$OC_{(3-4)}$環烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

各 R^{1c}獨立地為-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或-$C_{(1-4)}$烷基，其係未經取代或經一

至六個氟原子取代；

R^3為-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(3-6)}$烷基或-$C_{(1-2)}$烷基-O-$C_{(1-3)}$烷基，其中該-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(3-6)}$烷基和-$C_{(1-2)}$烷基-O-$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至五個各自獨立地選自下列之 R^{3a}基團取代：氟、-CH_3 -CHF_2、-CF_3、OH 和 =O；

R^4為-$C_{(3-6)}$環烷基、苯基、或具有 1 至 4 個選自 N、O、和 S 之雜原子的 5 至 6-員雜芳基；

其中該 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至三個各自獨立地選自下列之 R^{4a}基團取代：鹵素、-$OC_{(1-3)}$烷基、和-$C_{(1-4)}$烷基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基、和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

或者，連接至同一個環原子之二個 R^{4a}基團可與彼等所連接之原子組合以形成 $C_{(3-6)}$環烷基；

其中該苯基係未經取代或經一至三個各自獨立地選自下列之 R^{4b}基團取代：鹵素、-CN、-$C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$C_{(1-4)}$烷基和具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代，及其中該雜環係未經取代或經 1 個側氧基取代；

其中該 5-至 6-員雜芳基係未經取代或經一或二個 R^{4c}基團取代；

各 R^{4c}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-N(R^{4c1})(R^{4c2})、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、或具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基和雜環基係未經取代或經一至六個 R^{4d}基團取代；

或者，連接至相鄰環原子之二個 R^{4c}基團可組合以形成 $C_{(4-6)}$環烷基；

各 R^{4d} 獨立地為氟、-CN、-OH、側氧基、-$C_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-$N(R^{4d1})(R^{4d2})$、-$C_{(0-2)}$烷基-$N(C_{(1-4)}$烷基$)C(O)(C_{(1-4)}$烷基$)$或具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3-至 6-員雜環基，其中該-$C_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(3-4)}$環烷基和雜環基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

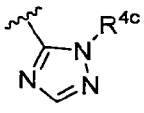
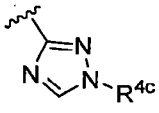
R^{4c1}、R^{4c2}、R^{4d1} 和 R^{4d2} 各自獨立地為 H 或–$C_{(1-3)}$烷基，其中該–$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至六個選自氟和氯之基團取代；

或者 R^{4d1} 和 R^{4d2} 可與彼等所連接之原子組合以形成具有 1 至 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子的 3-至 6-員雜環基，其中該雜環基係未經取代或經 1 至 4 個氟原子取代；及

R^5 為氫或鹵素；

其中：

當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為


或

，及

當 R^4 為經取代之 6-員雜芳基時，則經取代之雜芳基在對位未經取代。

【0178】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 為-$C_{(1-6)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-環丙基-$C_{(1-3)}$全氟烷基、吡咯啶基或哌啶基；

其中該-$C_{(1-6)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{1a} 基團取代；

其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至六個 R^{1b} 基團取代；及

其中該哌啶基和吡咯啶基係未經取代或經一至三個 R^{1c} 基團取代；

R^{1a}和R^{1b}各自獨立地為-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、或氟；

各R^{1c}獨立地為$-C_{(1-2)}$烷基，其係未經取代或經一至三個氟原子取代；

R^2為H、$-C_{(3-5)}$環烷基、$-C_{(1-4)}$烷基或具有1至2個氧原子的6-員雜環；其中該$-C_{(3-5)}$環烷基係未經取代或經-CN取代；

R^3為$-C_{(5-6)}$環烷基，其係未經取代或經一至二個氟原子取代；

R^4為$-C_{(3-4)}$環烷基、苯基、或具有1至4個選自N、O、和S之雜原子的5-員雜芳基；

其中該$C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至三個各自獨立地選自下列之R^{4a}基團取代：鹵素和$C_{(1-4)}$烷基，其係未經取代或經一至三個氟原子取代；

或者，連接至同一個環原子之二個R^{4a}基團可與彼等所連接之原子組合以形成$C_{(3-6)}$環烷基；

其中該苯基係未經取代或經一或二個各自獨立地選自下列之R^{4b}基團取代：鹵素、-CN、$-C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、$-OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基、$C_{(1-4)}$烷基、和具有1至2個選自N和O之雜原子的3至6-員雜環基，其中該$-OC_{(1-3)}$烷基、$-C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基和$-C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代，及其中該雜環係未經取代或經1個側氧基取代；

其中該5-員雜芳基係未經取代或經一或二個R^{4c}基團取代；

各R^{4c}獨立地為鹵素、-CN、$-C_{(0-2)}$烷基$C_{(3-6)}$環烷基、$-OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、$-C_{(1-4)}$烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基、或具有1至2個選自N和O之雜原子的3至6-員雜環基，其中該$-C_{(0-2)}$烷基$C_{(3-6)}$環烷基、$-C_{(1-4)}$烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基和雜環基係未經取代或經一至六個R^{4d}基團取代；

各R^{4d}獨立地為氟、-CN、側氧基、$-C_{(1-3)}$烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基、$-OC_{(3-4)}$環烷基、$-C_{(0-2)}$烷基-$N(R^{4d1})(R^{4d2})$、或$-C_{(0-2)}$烷基-N($C_{(1-4)}$烷基)C(O)($C_{(1-4)}$烷基)，其中

該-$C_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基和-$OC_{(3-4)}$環烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

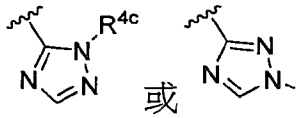
R^{4d1}和R^{4d2}各自獨立地為H或–$C_{(1-3)}$烷基，其中該–$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至六個選自氟和氯之基團取代；

或者R^{4d1}和R^{4d2}可與彼等所連接之原子組合以形成具有1至3個選自N、O、和S之雜原子的3至6員雜環基，其中該雜環基係未經取代或經1至4個氟原子取代；及

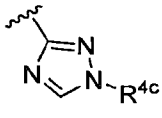
R^5為氫或氟；

其中

當R^4為1,2,4-三唑基時，則R^4為



或



。

【0179】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1為-$C_{(1-6)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基$C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-環丙基-$C_{(1-3)}$全氟烷基、吡咯啶基、或哌啶基；

其中該-$C_{(1-6)}$烷基係未經取代或經一至六個R^{1a}基團取代；

其中該-$C_{(0-2)}$烷基$C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至六個R^{1b}基團取代；及

其中該吡咯啶基和哌啶基係未經取代或經一至三個R^{1c}基團取代；

R^{1a}和R^{1b}各自獨立地為-OH、-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或氟；

各R^{1c}獨立地為-$C_{(1-2)}$烷基，其係未經取代或經一至三個氟原子取代；

R^2為H、-$C_{(3-5)}$環烷基、或-$C_{(1-4)}$烷基；其中該-$C_{(3-5)}$環烷基係未經取代或經-CN取代；

R^3為-$C_{(5-6)}$環烷基，其係未經取代或經一至二個氟原子取代；

R^4為-$C_{(3-4)}$環烷基、苯基、或具有 1 至 4 個選自 N、O、和 S 之雜原子的 5-員雜芳基；

其中該 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至三個各自獨立地選自下列之 R^{4a} 基團取代：鹵素和 $C_{(1-4)}$烷基，其係未經取代或經一至三個氟原子取代；

或者，連接至同一個環原子之二個 R^{4a} 基團可與彼等所連接之原子組合以形成 $C_{(3-6)}$環烷基；

其中該苯基係未經取代或經一或二個各自獨立地選自下列之 R^{4b} 基團取代：鹵素、-CN、-$C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、$C_{(1-4)}$烷基、和具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代，及其中該雜環係未經取代或經 1 個側氧基取代；

其中該 5-員雜芳基係未經取代或經一或二個 R^{4c} 基團取代；

各 R^{4c} 獨立地為鹵素、-CN、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、或具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基和雜環基係未經取代或經一至六個 R^{4d} 基團取代；

各 R^{4d} 獨立地為氟、-CN、側氧基、-$C_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-N(R^{4d1})(R^{4d2})、或-$C_{(0-2)}$烷基-N($C_{(1-4)}$烷基)C(O)($C_{(1-4)}$烷基)，其中該-$C_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基和-$OC_{(3-4)}$環烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

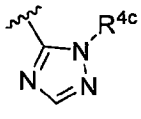
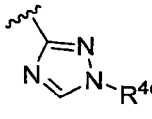
R^{4d1}和 R^{4d2} 各自獨立地為 H 或–$C_{(1-3)}$烷基，其中該–$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至六個選自氟和氯之基團取代 ；

或者R^{4d1}和R^{4d2}可與彼等所連接之原子組合以形成具有1至3個選自N、O、和S之雜原子的3至6員雜環基，其中該雜環基係未經取代或經1至4個氟原子取代；及

R^5為氫或氟；

其中

當R^4為1,2,4-三唑基時，則R^4為


或

。

【0180】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1為-$C_{(1-6)}$烷基、-$C_{(1-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-環丙基-CF_3、吡咯啶基、或哌啶基：

其中該-$C_{(1-6)}$烷基係未經取代或經一至六個R^{1a}基團取代；

其中該-$C_{(1-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至四個氟原子取代；及

其中該吡咯啶基和哌啶基係未經取代或經-$C_{(1-2)}$烷基取代，該-$C_{(1-2)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

各R^{1a}獨立地為-OH、-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或氟；

R^2為H、-$C_{(3-5)}$環烷基、或-$C_{(1-3)}$烷基；其中該-$C_{(3-5)}$環烷基係未經取代或經-CN取代；

R^3為環己基，其係未經取代或經一至二個氟原子取代；

R^4為-$C_{(3-4)}$環烷基、螺戊基、螺己基、螺庚基、螺辛基、苯基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、異噁唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基或噻二唑基；其中該-$C_{(3-4)}$環烷基係未經取代或經一至三

個選自下列之基團取代：鹵素，及 $C_{(1-2)}$烷基，其係未經取代或經一至三個氟原子取代；

其中該苯基係未經取代或經一或二個選自下列之基團取代：鹵素、-CN、$-C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、$-OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基、$C_{(1-4)}$烷基、和具有1至2個選自N和O之雜原子的3至6-員雜環基，其中該$-OC_{(1-3)}$烷基、$-C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基和$-C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代，及其中該雜環係未經取代或經 1 個側氧基取代；

其中該吡唑基、噁唑基、噁二唑基、異噁唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基和噻二唑基係經一或二個 R^{4c} 基團取代；

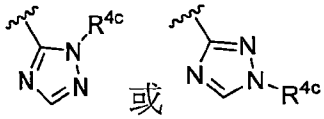
各 R^{4c} 獨立地為鹵素、-CN、$-C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、$-OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、$-C_{(1-4)}$烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基、或具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該$-C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、$-C_{(1-4)}$烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基和雜環基係未經取代或經一至四個 R^{4d} 基團取代；

各 R^{4d} 獨立地為$-OCH_3$、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、或氟；及

R^5 為氫或氟；

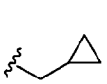
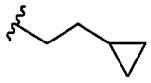
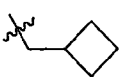
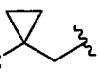
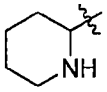
其中

當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為

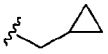

或

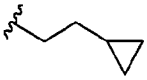
。

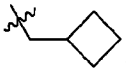
【0181】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

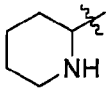
R^1 為-$C_{(3-5)}$烷基、  、  、  、  、或  ；

其中該-$C_{(3-5)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{1a} 基團取代；

其中該  係未經取代或經一至四個氟原子取代；

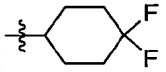
其中該  係未經取代或經一至四個氟原子取代；

其中該  係未經取代或經一至四個氟原子取代；及

其中該  係未經取代或經-$C_{(1-2)}$烷基取代，該-$C_{(1-2)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

各 R^{1a} 獨立地為-OH 或氟；

R^2 為 H、甲基、異丙基、環丙基、或環丁基；其中該環丙基和環丁基係未經取代或經-CN 取代；

R^3 為環己基或  ；

R^4 為環丙基、螺戊基、螺己基、苯基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,5-噁二唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-噻二唑基或 1,2,5-噻二唑基；

其中該環丙基係未經取代或經一至三個選自下列之基團取代：氟和 $C_{(1-2)}$ 烷基，其係未經取代或經一至三個氟原子取代；

其中該苯基係未經取代或經一至二個選自下列之基團取代：氯和 $C_{(1-2)}$ 烷基，其係未經取代或經一至三個氟原子取代；

其中該 1,2,3-噻二唑基係未經取代或經 $C_{(1-3)}$烷基取代，其中該 $C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

其中該吡唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,5-噁二唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、或 1,2,5-噻二唑基係未經取代或係經一或二個 R^{4c} 基團取代；

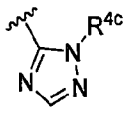
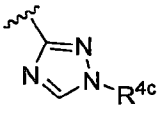
各 R^{4c} 獨立地為-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基、或-$C_{(1-4)}$烷基，其中該-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至四個 R^{4d} 基團取代；

各 R^{4d} 獨立地為-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或氟；及

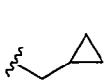
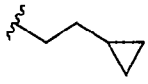
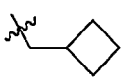
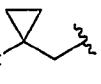
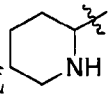
R^5 為氫或氟；

其中

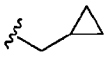
當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為

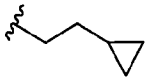

或

。

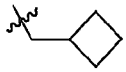
【0182】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

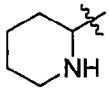
R^1 為-$C_{(3-5)}$烷基、  、  、  、  、  、或；

其中該-$C_{(3-5)}$烷基係經一至六個 R^{1a} 基團取代；

其中該  係未經取代或經一至二個氟原子取代；

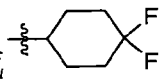
其中該  係未經取代或經一至四個氟原子取代；

其中該  係經二個氟原子取代；及

其中該  係經-CF_3 取代；

各 R^{1a} 獨立地為-OH 或氟；

R^2 為 H、甲基、異丙基、環丙基、或環丁基；其中該環丙基和環丁基係未經取代或經-CN 取代；

R^3 為環己基或  ；

R^4 為環丙基、螺戊基、螺己基、苯基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,5-噁

二唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、1,2,3-噻二唑基或1,2,5-噻二唑基；

其中該環丙基係經一至二個選自下列之基團取代：氟和 $C_{(1)}$烷基，其係未經取代或經三個氟原子取代；

其中該苯基係未經取代或經-氯、或-$C_{(1-2)}$烷基取代；

其中該 1,2,3-噻二唑基和 1,2,5-噻二唑基係經取代 $C_{(2-3)}$烷基；

其中該吡唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,5-噁二唑基、三唑基、四唑基和咪唑基係經一或二個 R^{4c}基團取代；

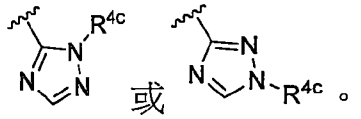
各 R^{4c}獨立地為-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基、或-$C_{(1-3)}$烷基，其中該-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至四個 R^{4d}基團取代；

各 R^{4d}獨立地為-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或氟；及

R^5為氫；

其中

當 R^4為 1,2,4-三唑基時，則 R^4為



。

【0183】 上述關於式 I 化合物之所有實施態樣以關於式 I'化合物之引用方式併入本文。因此，適用於式 I 之變數 R^1、R^2、R^3、R^4、及/或 R^5的任何定義也適用於式 I'。式 I'化合物的某些實施態樣也提供於下文。

【0184】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1為-$C_{(1-6)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-環丙基-$C_{(1-3)}$全氟烷基、吡咯啶基、或哌啶基；

其中該-$C_{(1-6)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{1a}基團取代；

其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至六個 R^{1b} 基團取代；及

其中該吡咯啶基和哌啶基係未經取代或經一至三個 R^{1c} 基團取代。

【0185】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 為-$C_{(1-6)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-CH_2-環丙基-$C_{(1-3)}$全氟烷基、吡咯啶基或哌啶基；

其中該-$C_{(1-6)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{1a} 基團取代；

其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至六個 R^{1b} 基團取代；及

其中該吡咯啶基和哌啶基係未經取代或經一至三個 R^{1c} 基團取代。

【0186】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 為–$C_{(3-6)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-環丙基-$C_{(1-3)}$全氟烷基、吡咯啶基、或哌啶基；

其中該–$C_{(1-6)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{1a} 基團取代；

其中該–$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至四個 R^{1b} 基團取代；及

其中該吡咯啶基和哌啶基係經一個 R^{1c} 基團取代；

各 R^{1a} 獨立地為氟、-CN、–OH、-$OC_{(1-3)}$烷基、或-$OC_{(3-4)}$環烷基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基和-$OC_{(3-4)}$環烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

各 R^{1b} 獨立地為氟；

R^{1c} 為–$C_{(1-4)}$烷基，其係經一至三個氟原子取代。

【0187】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 為–$C_{(3-6)}$烷基、-$C_{(1-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、或-$C_{(1-2)}$烷基-環丙基-CF_3；

其中該–$C_{(1-6)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{1a} 基團取代；

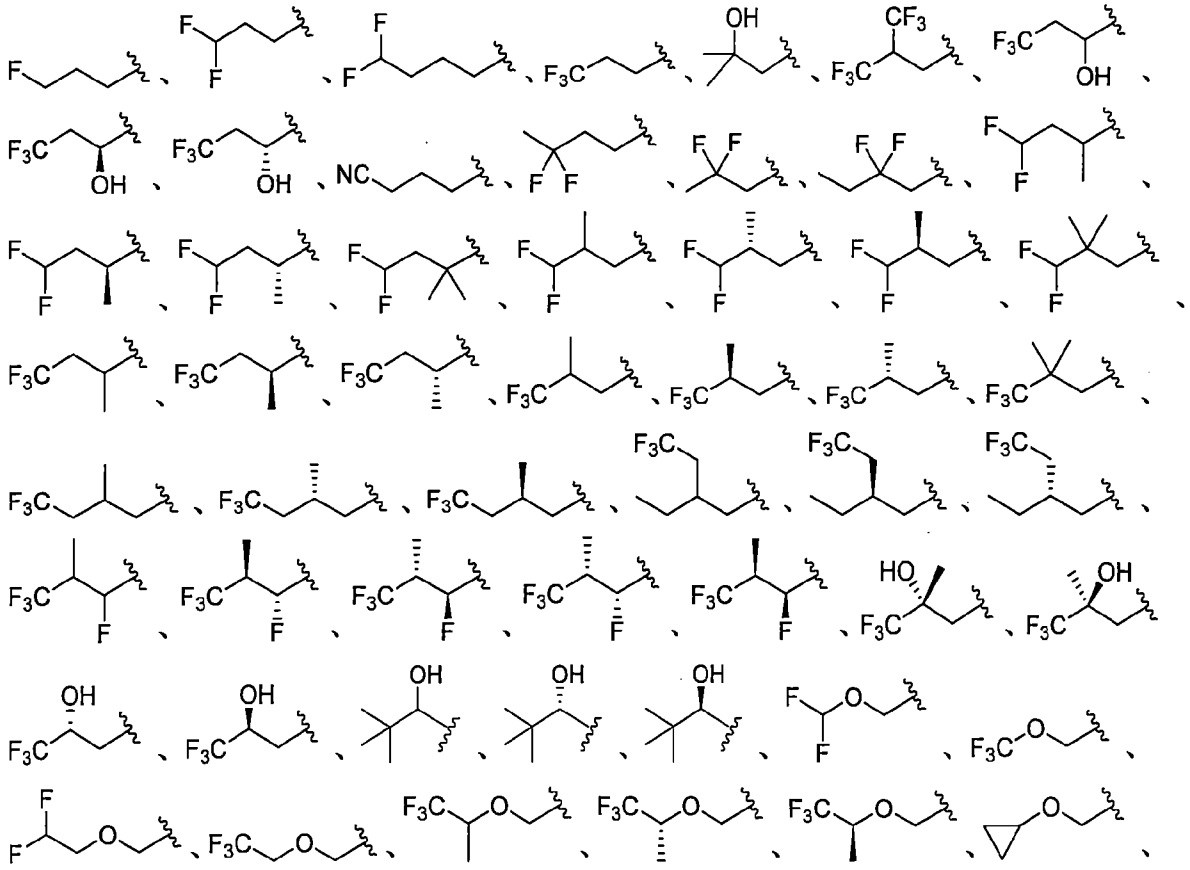
其中該-$C_{(1-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一或二個 R^{1b} 基團取代；

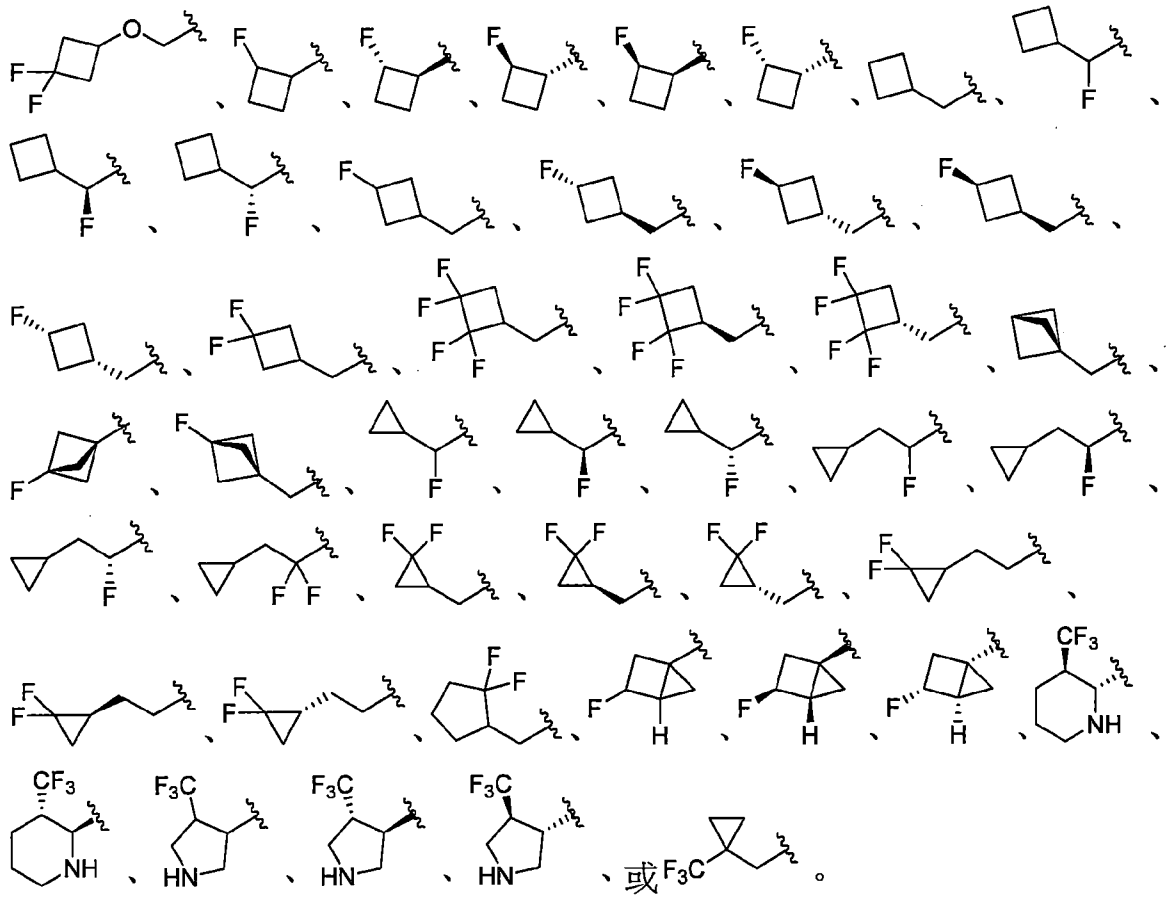
各 R^{1a} 獨立地為氟；

各 R^{1b} 獨立地為氟。

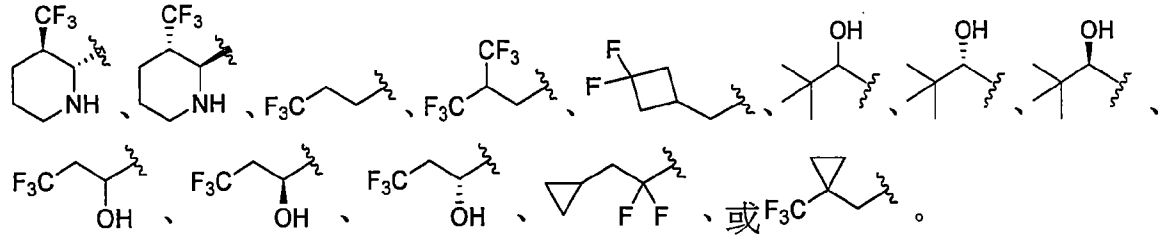
【0188】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基，其係未經取代或經一至三個 R^{1b} 基團取代，其中各 R^{1b} 獨立地為氟。在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為-$CH_2C_{(3-6)}$環烷基，其係未經取代或經一至三個 R^{1b} 基團取代，其中各 R^{1b} 獨立地為氟。

【0189】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為：

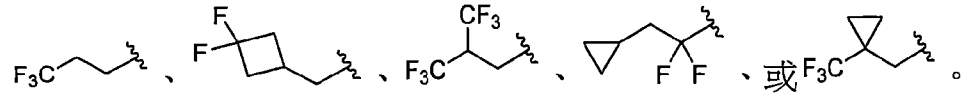




【0190】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為：

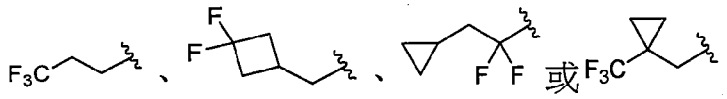


【0191】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為：

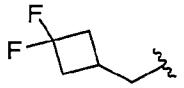


【0192】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可

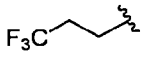
接受的鹽，其中 R^1 為：



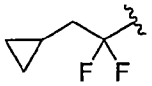
【0193】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為：



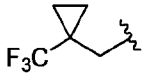
【0194】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為：



【0195】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為



【0196】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為：



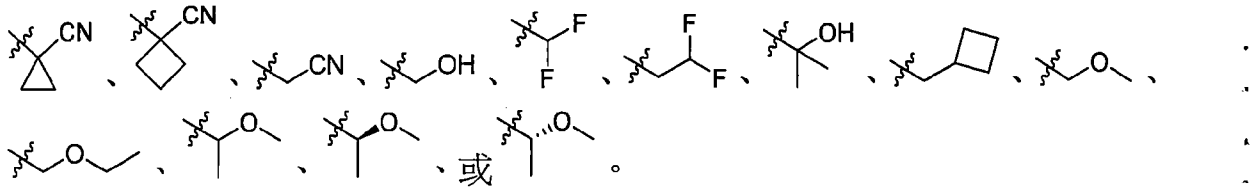
【0197】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為 H、環丙基、環丁基、$-C_{(1-3)}$烷基、或四氫哌喃，

其中該環丙基和環丁基係未經取代或經-CN 取代；

其中該$-C_{(1-3)}$烷基係經取代一至三個 R^{2a} 基團；及

其中各 R^{2a} 獨立地為氟、$-C_{(3-4)}$環烷基、-CN、-OH、或$-OC_{(1-3)}$烷基。

【0198】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為 H、甲基、乙基、異丙基、三氟甲基、環丙基、環丁基、四氫哌喃基、

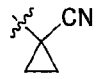


【0199】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為 H、甲基、異丙基、環丙基、環丁基、或四氫哌喃；其中該環丙基和環丁基係未經取代或經-CN 取代。

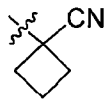
【0200】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為 H、甲基、異丙基、環丙基、或環丁基；其中該環丙基和環丁基係未經取代或經-CN 取代。

【0201】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為環丙基或環丁基，其中該環丙基和環丁基係未經取代或經-CN 取代。

【0202】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為未經取代之環丙基。在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為經-CN 取代之環丙基。在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為：

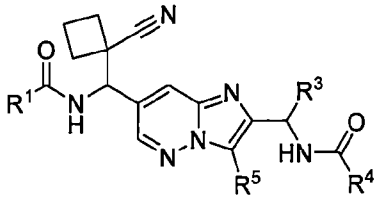


【0203】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為未經取代之環丁基。在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為經-CN 取代之環丁基。在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為：



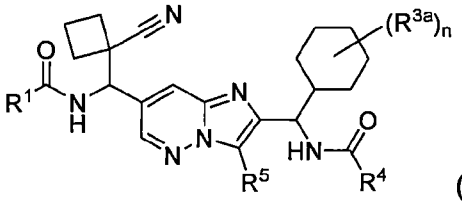
。

【0204】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'a 化合物：



(I'a)。

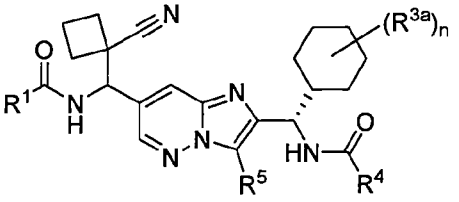
【0205】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'b 化合物：



(I'b)、

其中 R^{3a} 為氟及 n 為 0、1 或 2。在一些實施態樣中，R^{3a} 為氟及 n 為 2。

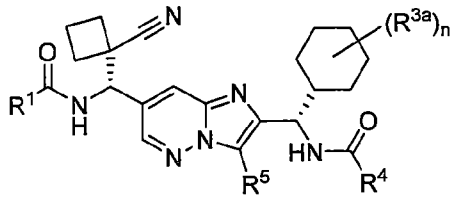
【0206】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'b-1 化合物：



(I'b-1)、

其中 R^{3a} 為氟及 n 為 2。

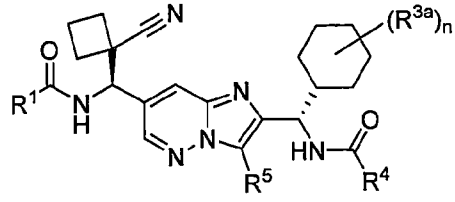
【0207】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'b-2a 化合物：



(I'b-2a)、

其中 R^{3a} 為氟及 n 為 2。

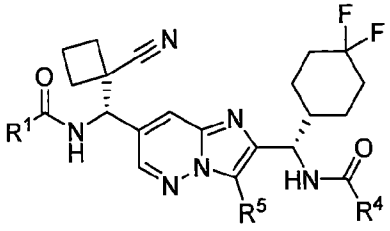
【0208】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'b-2b 化合物：



(I'b-2b)、

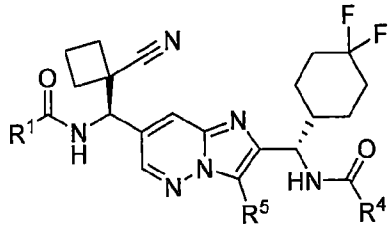
其中 R^{3a} 為氟及 n 為 2。

【0209】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'b-3a 化合物：



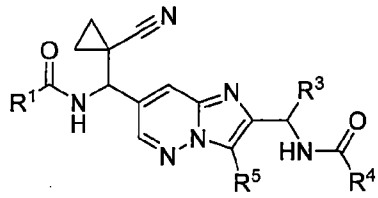
(I'b-3a)。

【0210】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'b-3b 化合物：



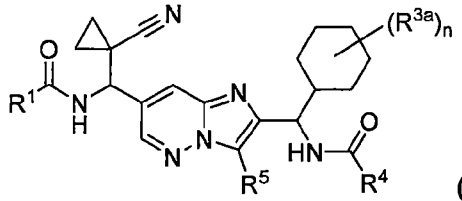
(I'b-3b)。

【0211】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'c 化合物：



(I'c)。

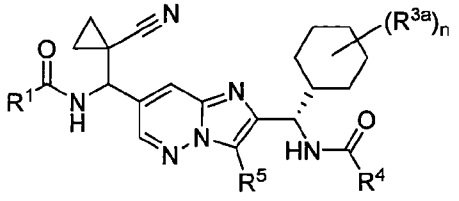
【0212】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'd 化合物：



(I'd)、

其中 R^{3a} 為氟及 n 為 0、1 或 2。在一些實施態樣中，R^{3a} 為氟及 n 為 2。

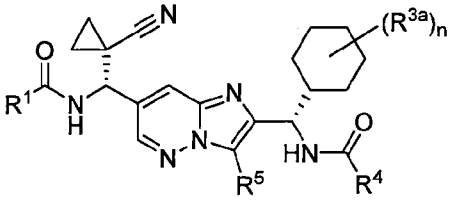
【0213】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'd-1 化合物：



(I'd-1)、

其中 R^{3a} 為氟及 n 為 2。

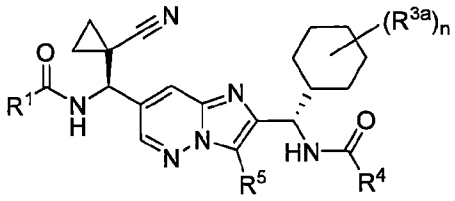
【0214】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'd-2a 化合物：



(I'd-2a)、

其中 R^{3a} 為氟及 n 為 2。

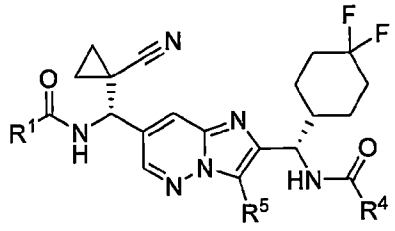
【0215】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'd-2b 化合物：



(I'd-2b)、

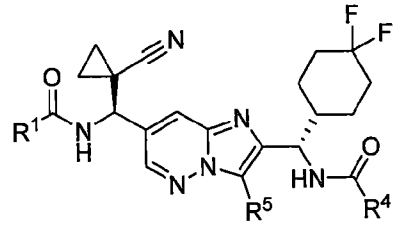
其中 R^{3a} 為氟及 n 為 2。

【0216】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'd-3a 化合物：



(I'd-3a)。

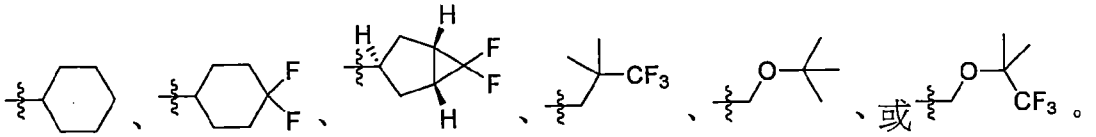
【0217】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'd-3b 化合物：

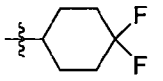


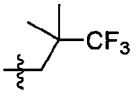
(I'd-3b)。

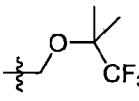
【0218】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^3 為 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(3-6)}$烷基或-CH_2-O-$C_{(1-3)}$烷基，其中該 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(3-6)}$烷基和-CH_2-O-$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至三個各自獨立地選自下列之 R^{3a} 基團取代：氟、-CH_3、和-CF_3。

【0219】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^3 為：

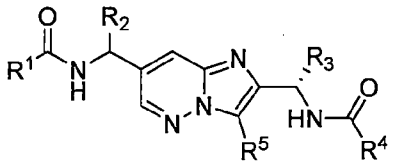


【0220】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^3 為  。

【0221】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^3 為  。

【0222】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^3 為  。

【0223】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'e 化合物：



(I'e)。

【0224】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 為-$C_{(3-6)}$環烷基，其係未經取代或經一至三個 R^{4a} 基團取代；及

各 R^{4a} 係獨立地選自氟和-$C_{(1-4)}$烷基，其中該-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

或者，連接至同一個環原子之二個 R^{4a} 基團可與彼等所連接之原子組合以形成 $C_{(3-6)}$環烷基。

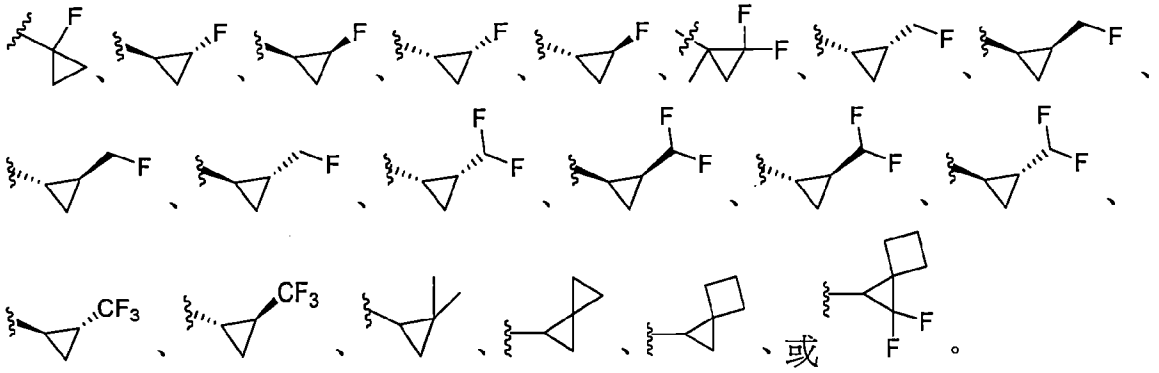
【0225】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 為-$C_{(3-6)}$環烷基，其係未經取代或經一至三個 R^{4a} 基團取代；及

各 R^{4a} 係獨立地選自氟、CH_3、CH_2F、CF_2H、和 CF_3；

或者，連接至同一個環原子之二個 R^{4a} 基團可與彼等所連接之原子組合以形成環丙基、環丁基、或環戊基。

【0226】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：



【0227】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 為具有 1 至 4 個選自 N、O、和 S 之雜原子的 5 至 6-員雜芳基，其係經一或二個 R^{4c} 基團取代；

各 R^{4c} 獨立地為鹵素、-CN、$-NH_2$、$-N(CH_3)_2$、$-C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、$-OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、$-C_{(1-4)}$烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基、或具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該$-C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、$-C_{(1-4)}$烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基和雜環基係未經取代或經一至六個 R^{4d} 基團取代；

或者，連接至相鄰環原子之二個 R^{4c} 基團可組合以形成 $C_{(4-6)}$環烷基；

各 R^{4d} 獨立地為氟、-CN、-OH、側氧基、$-C_{(1-3)}$烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基、$-OC_{(3-4)}$環烷基、$-C_{(0-2)}$烷基-$N(R^{4d1})(R^{4d2})$、$-C_{(0-2)}$烷基-$N(C_{(1-4)}$烷基$)C(O)(C_{(1-4)}$烷基)、或具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3-至 6-員雜環基，其中該$-C_{(1-3)}$烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基、$-OC_{(3-4)}$環烷基、和雜環基係未經取代或經一至三個氟原

子取代；及

R^{4d1}和R^{4d2}各自獨立地為H或–$C_{(1-3)}$烷基，其中該–$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至六個選自氟和氯之基團取代；

或者R^{4d1}和R^{4d2}可與彼等所連接之原子組合以形成具有1至3個選自N、O、和S之雜原子的3至6員雜環基，其中該雜環基係未經取代或經1至4個氟原子取代；

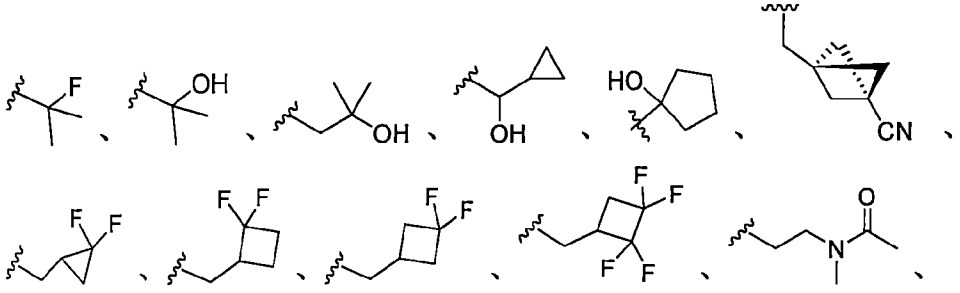
其中

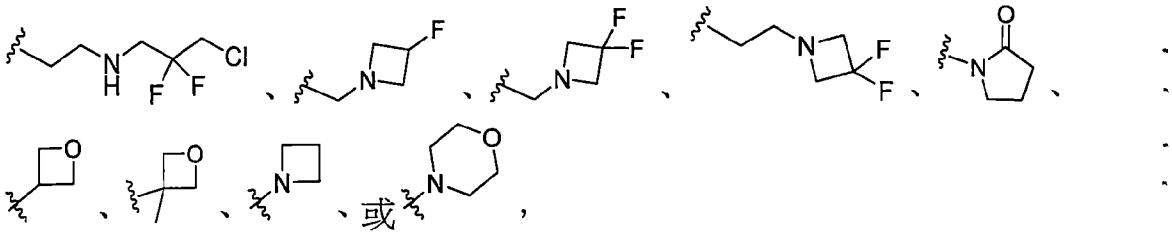
當R^4為1,2,4-三唑基時，則R^4為1H-1,2,4-三唑基，及

當R^4為6-員雜芳基時，雜芳基在對位未經取代。

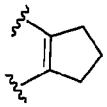
【0228】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

各 R^{4c} 獨立地為氟、-CN、-OH、-NH_2、-$N(CH_3)_2$、甲基、乙基、異丙基、-CD_3、-CD_2CD_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OC(CH_3)_3$、$CH(CH_3)OH$、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-CF_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_2F$、-$CH_2CH_2CHF_2$、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH(CH_3)CHF_2$、-$CH(CH_3)CF_3$、-$CH(CH_2F)_2$、-$CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CF_2CH_3$、-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2OCHF_2$、-$CH_2CH_2OCF_3$、-CH_2OCHF_2、-$OCHF_2$、-OCH_2CHF_2、-OCH_2CH_2F、-OCH_2CF_3、環丙基、環丁基、環戊基、-CH_2-環丙基、-O-環丙基、-O-環丁基、





或者連接至相鄰環原子之二個 R^{4c} 基團可組合以形成基團：

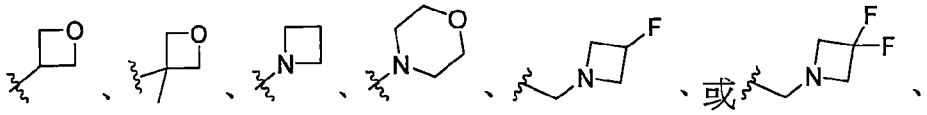


。

【0229】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 為喔唑基、異喔唑基或喔二唑基，其係經一或二個 R^{4c} 基團取代，

其中各 R^{4c} 獨立地為-OH、$-NH_2$、$-N(CH_3)_2$、$-C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-5)}$環烷基、$-OC_{(3-4)}$環烷基、$-C_{(1-3)}$烷基、$-OC_{(1-3)}$烷基、



其中該$-C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-5)}$環烷基、$-C_{(1-3)}$烷基、和$-OC_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至三個選自下列之基團取代：-OH、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-CH_3$，及氟。

【0230】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^4 為喔唑基、異喔唑基、或喔二唑基(例如，1,2,5-喔二唑基)，其係未經取代或經一或二個 R^{4c} 基團取代，

其中各 R^{4c} 獨立地為環丙基、$-C_{(1-3)}$烷基、或$-OC_{(1-3)}$烷基，其中該環丙基、$-C_{(1-3)}$烷基、和$-OC_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代。

【0231】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為

異喔唑基，其係經一或二個各自獨立為下列之 R^{4c} 基團取代：甲基、乙基、

異丙基、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2OCH_3$、環丙基、環戊基、或

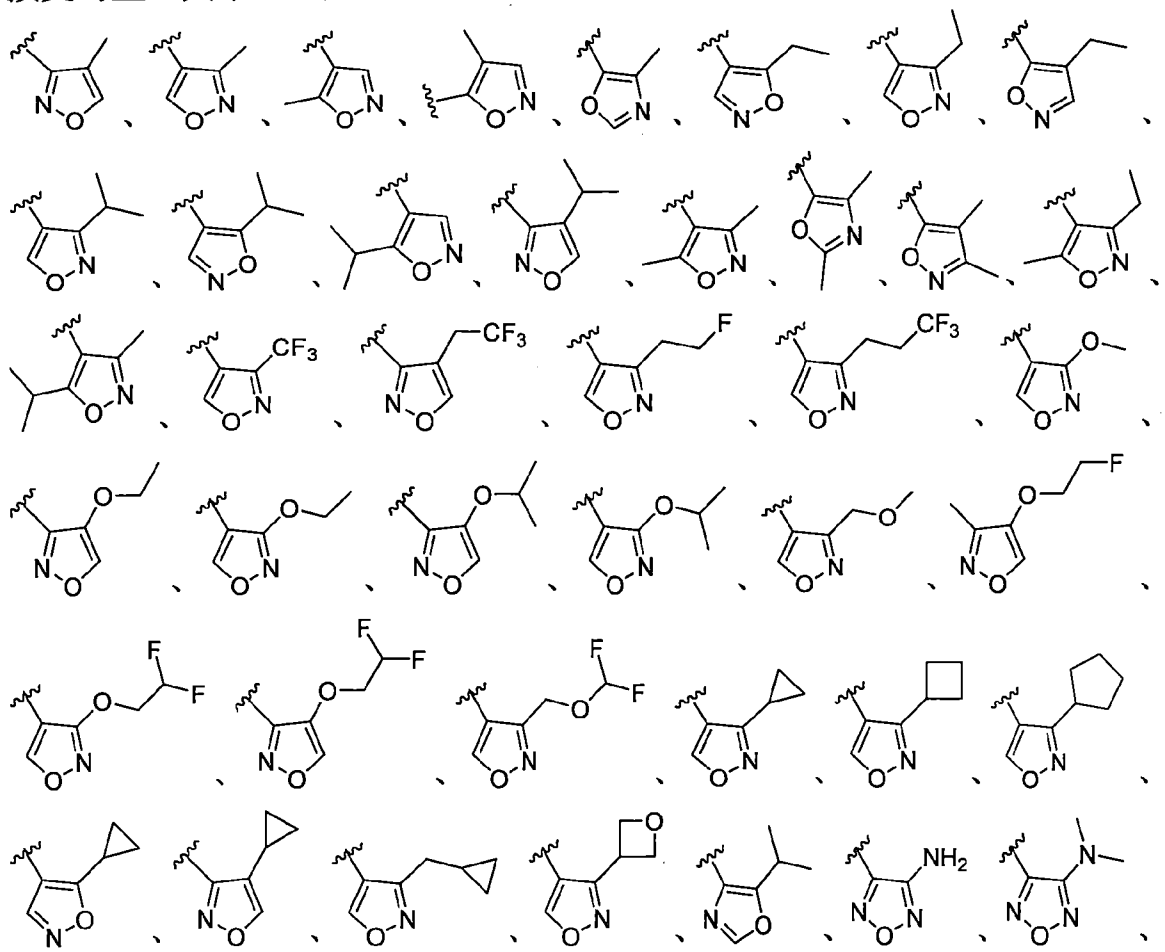
，

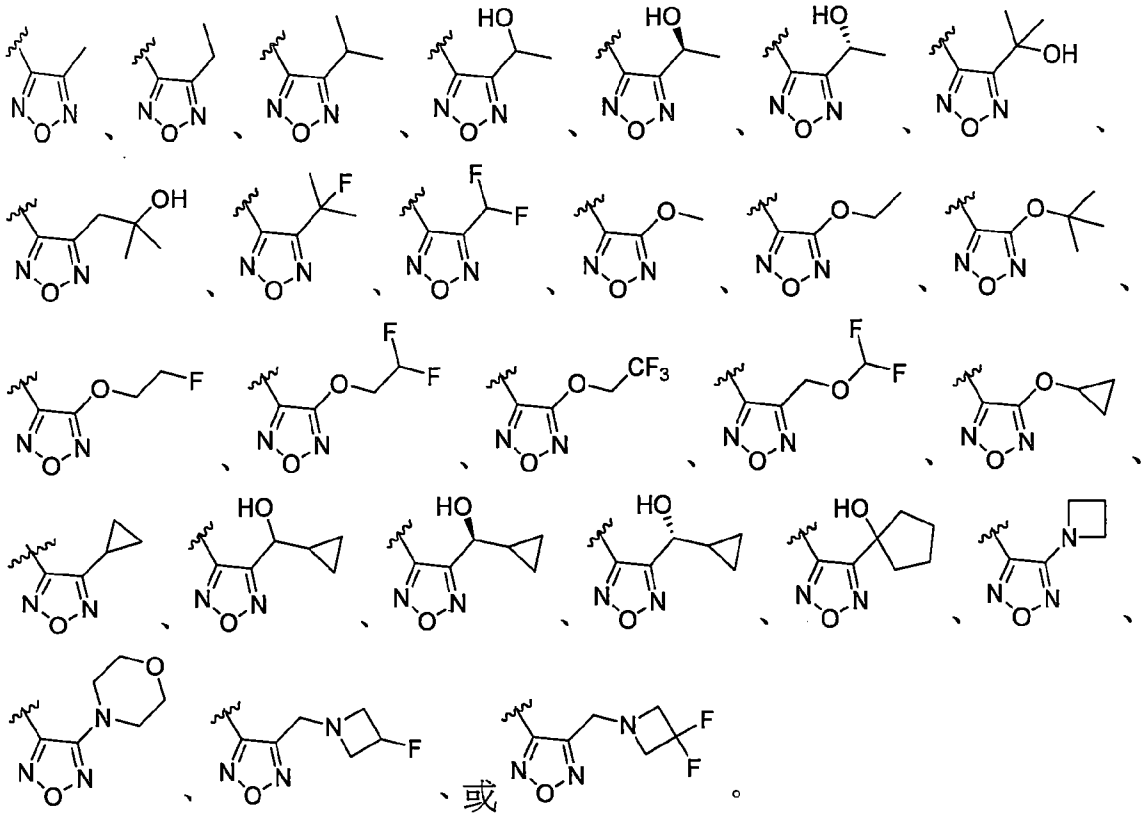
經一個異丙基取代之噁唑基、或

經一個甲基、乙基、$-OCH_2CHF_2$、或環丙基取代之噁二唑基。

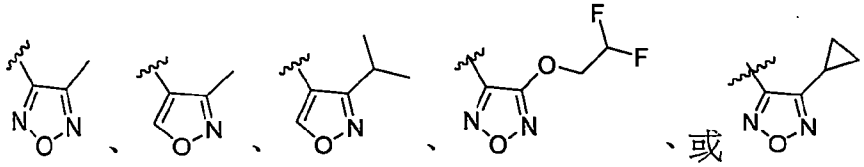
【0232】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為經環丙基取代之 1,2,5-噁二唑基。

【0233】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：

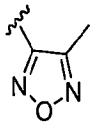




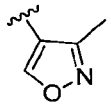
【0234】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：



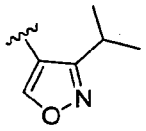
【0235】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：



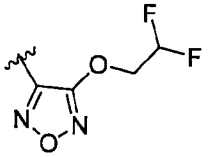
【0236】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：


。

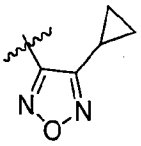
【0237】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：


。

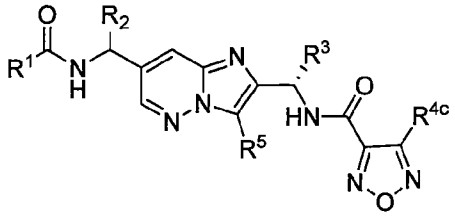
【0238】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：


。

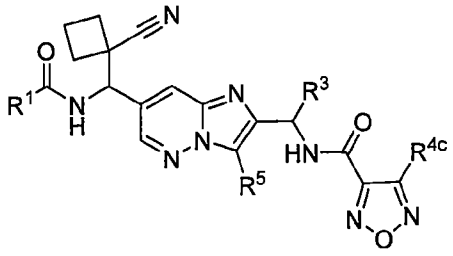
【0239】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：


。

【0240】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'f 化合物：

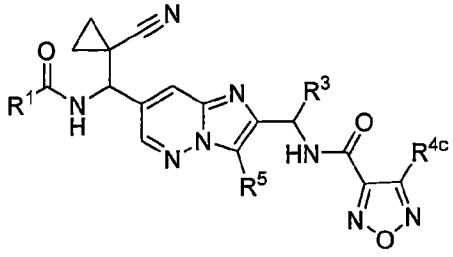

(I'f)。

【0241】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I'g 化合物：



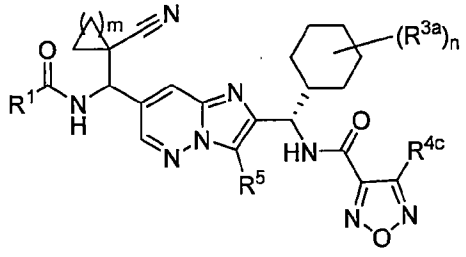
(I'g)。

【0242】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式I'h化合物：



(I'h)。

【0243】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式I'i化合物：



(I'i)

其中R^{3a}為氟，n為2，及m為1或2。

【0244】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4為吡唑基或咪唑基，其係未經取代或經一或二個R^{4c}基團取代，

其中各R^{4c}獨立地為氟、環丙基、或-$C_{(1-3)}$烷基，其中該-$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至三個選自下列之基團取代：-CHF_2、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3和氟。

【0245】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中R^4為吡唑基或咪唑基，其係經一或二個R^{4c}基團取代，其中

各 R^{4c} 獨立地為-$C_{(1-3)}$烷基，其係未經取代或經一至三個選自下列之基團取代：-CHF_2、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3和氟。

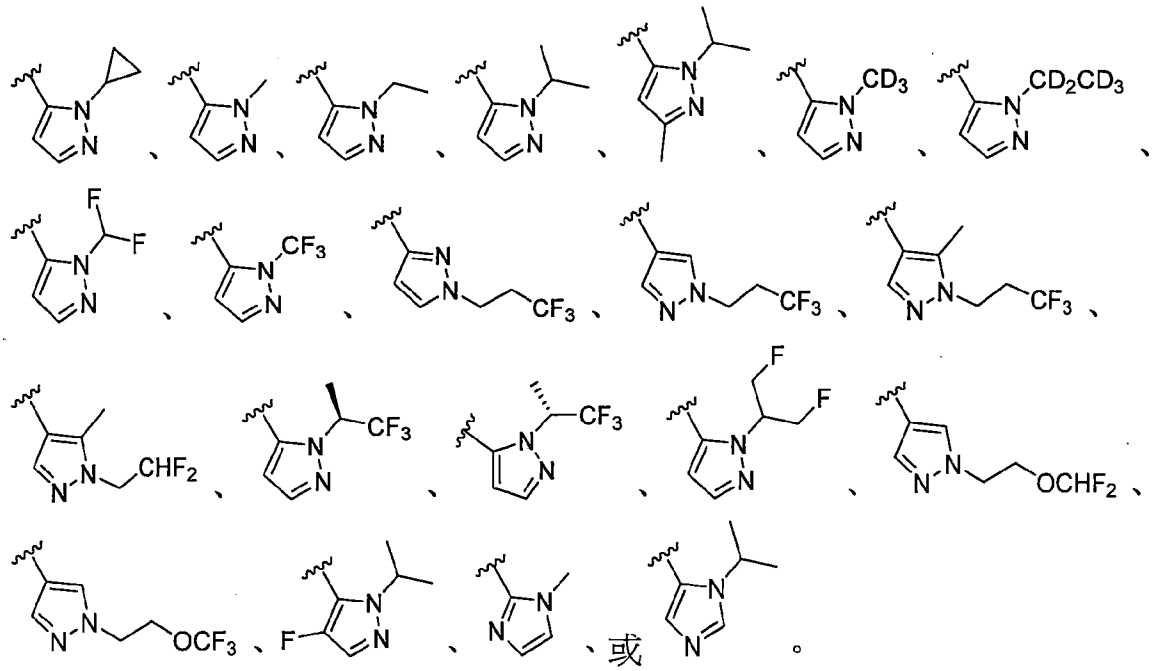
【0246】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為

吡唑基係經一或二個各自獨立為下列之 R^{4c} 基團取代：環丙基、甲基、乙基、異丙基、-CD_3、-CD_2CD_3、氟、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-$CH(CH_3)CF_3$、-$CH(CH_2F)_2$、-$CH_2CH_2OCHF_2$、或-$CH_2CH_2OCF_3$、或

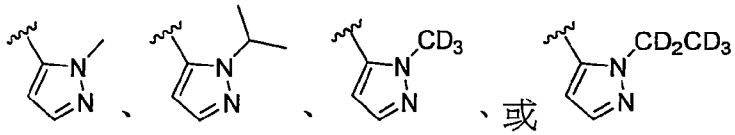
經一個甲基或異丙基取代之咪唑基。

【0247】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為經一個-$C_{(1-3)}$烷基取代之吡唑基。在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為經異丙基、-CD_3、或-CD_2CD_3 取代之吡唑基。

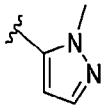
【0248】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：

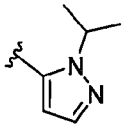

、
、
、

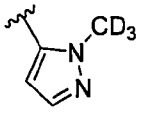
【0249】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：

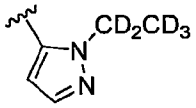


、或 。

【0250】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為  。

【0251】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為  。

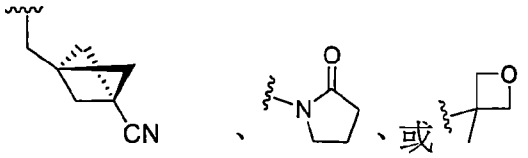
【0252】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為  。

【0253】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為  。

【0254】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 為三唑基，其係未經取代或經一或二個 R^{4c} 基團取代；

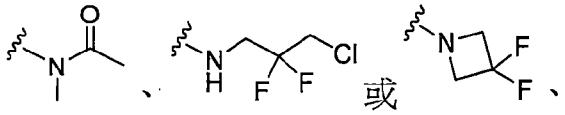
各 R^{4c} 獨立地為-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、



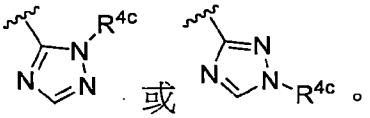
、 、或 ，

其中該-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至四個 R^{4d} 基團取代；及

各 R^{4d} 獨立地為-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、氟、



其中當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為

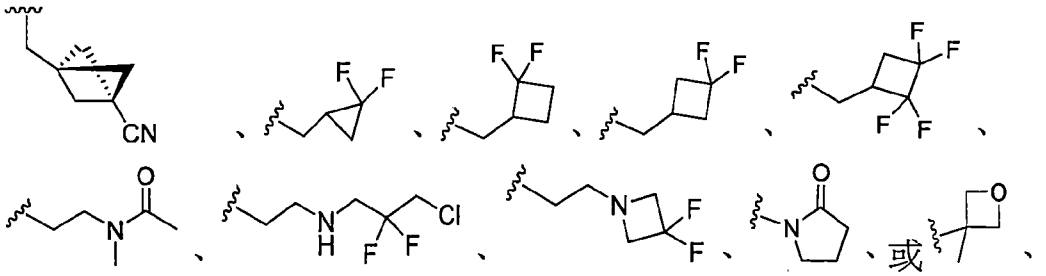


或者，當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為 1H-1,2,4-三唑基。

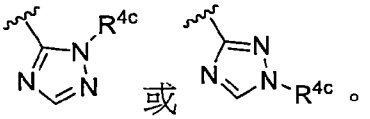
【0255】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 為三唑基，其係未經取代或經一或二個 R^{4c} 基團取代；及

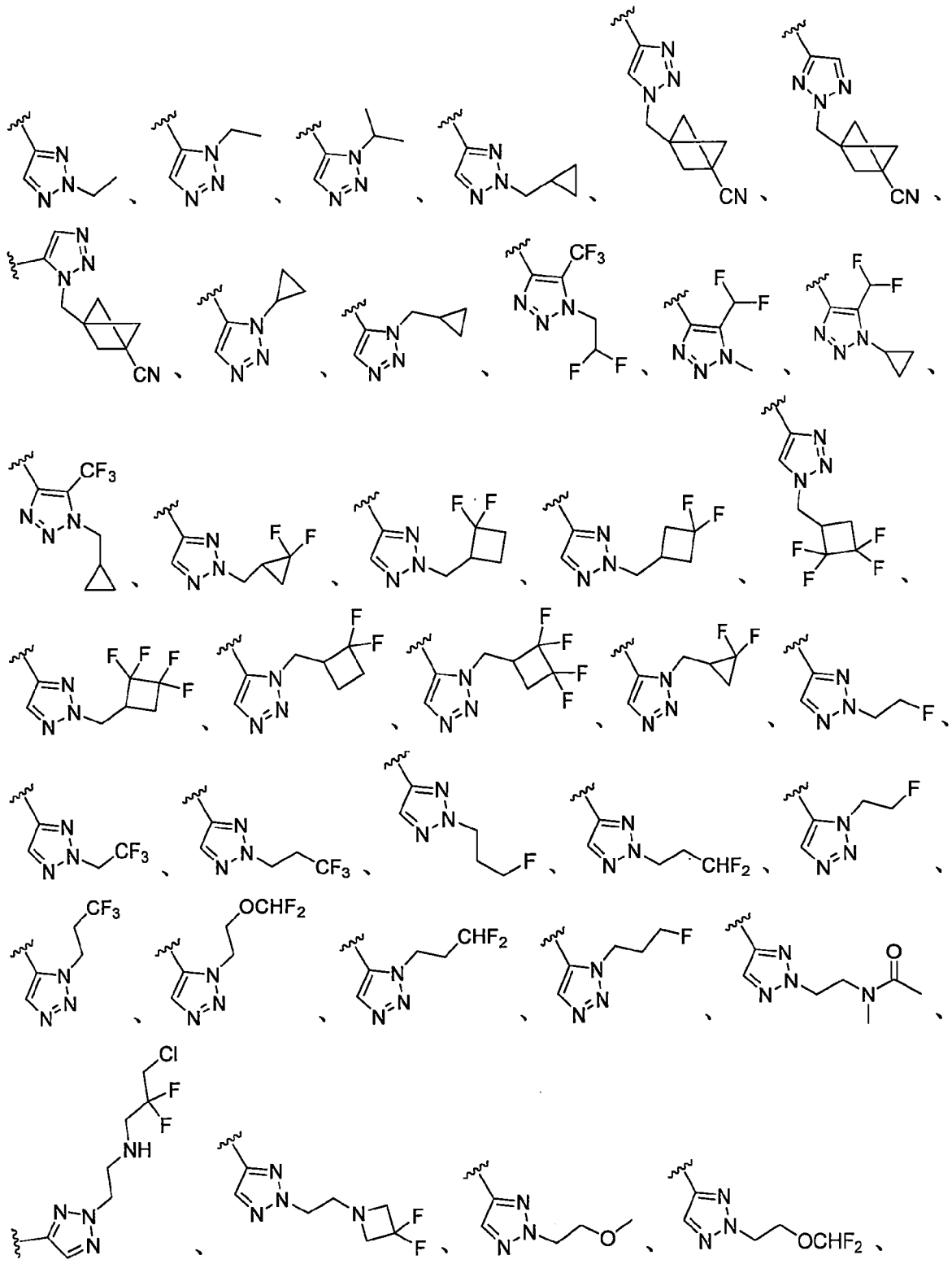
各 R^{4c} 獨立地為甲基、乙基、異丙基、-$CH_2CH_2OCH_3$、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-$CH_2CH_2CH_2F$、-$CH_2CH_2CHF_2$、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH(CH_3)CHF_2$、-$CH(CH_3)CF_3$ -$CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2OCHF_2$、-$CH_2CH_2OCF_3$、環丙基、-CH_2-環丙基、

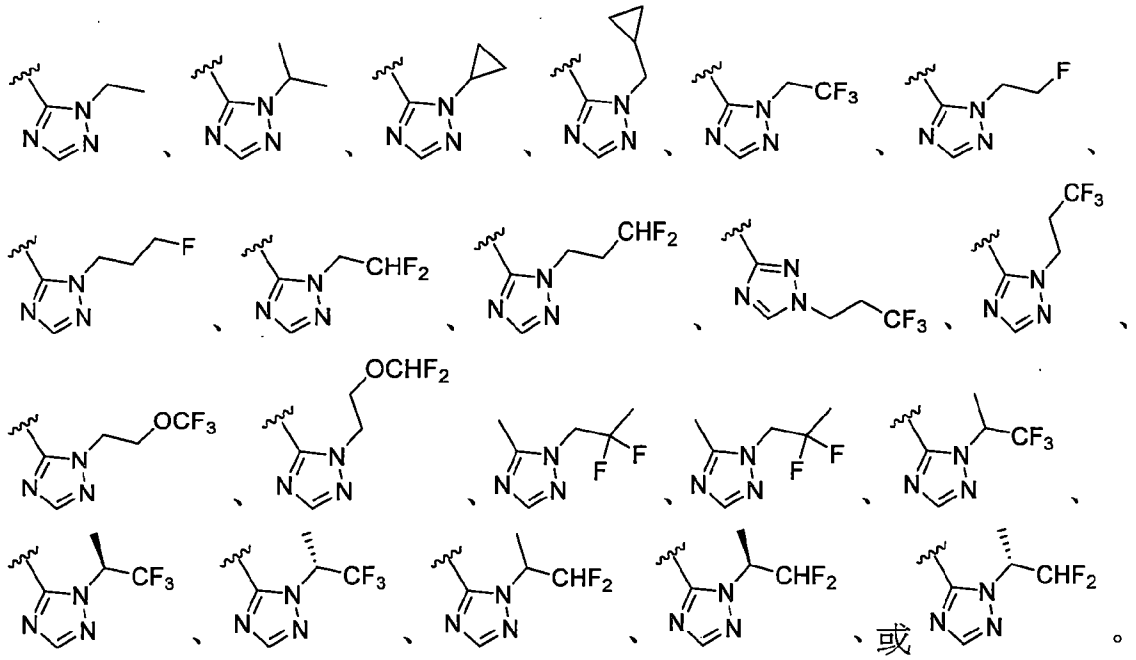


其中當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為



【0256】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：





【0257】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I’化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為噻吩基、噻唑基、或噻二唑基，各自經甲基、異丙基或環丙基取代。

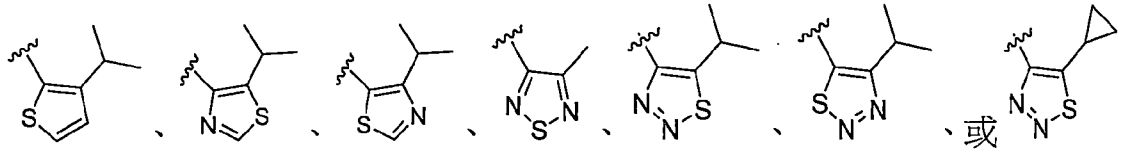
【0258】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I’化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為

經異丙基取代之噻吩基、

經異丙基取代之噻唑基、或

經甲基、異丙基或環丙基取代之噻二唑基。

【0259】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I’化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：



【0260】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I’化合物、或其醫藥上可

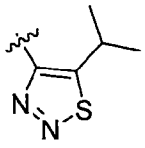
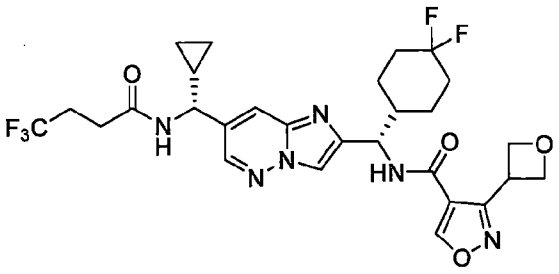
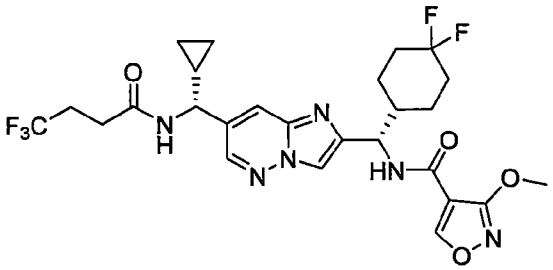
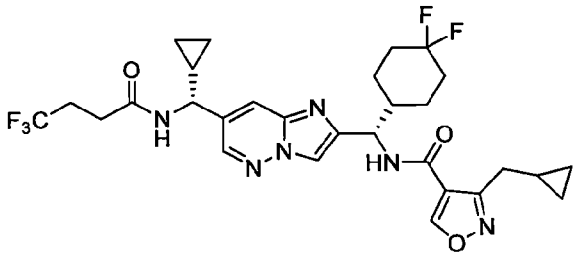
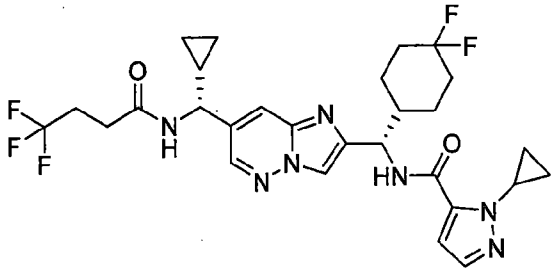
接受的鹽，其中 R^4 為  。

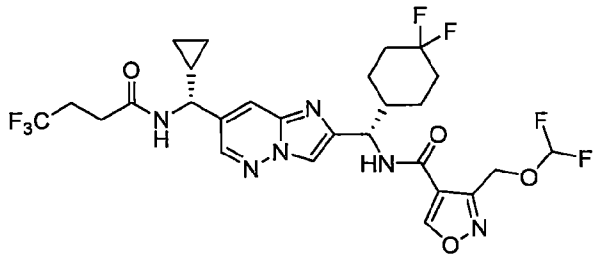
表 2A

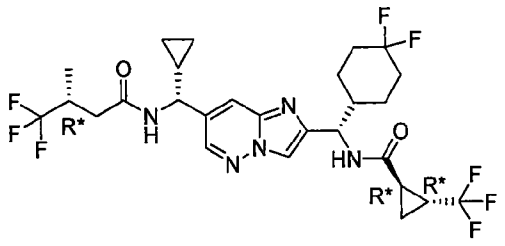


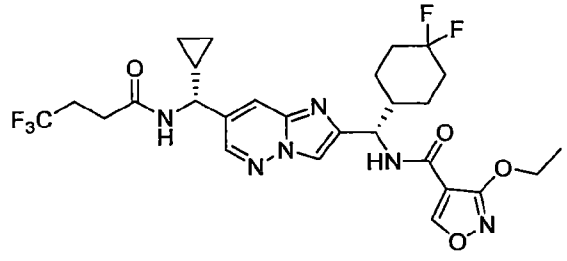


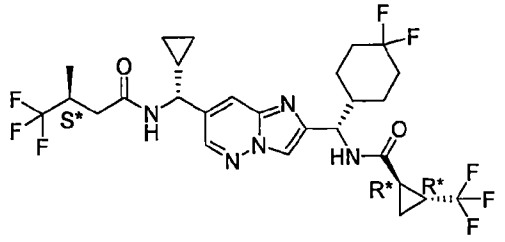


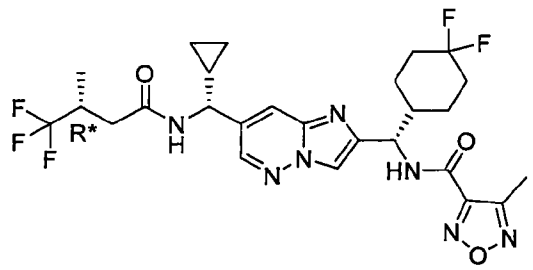


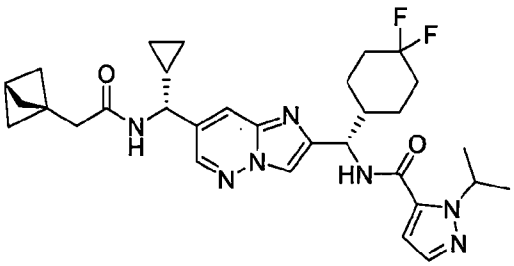


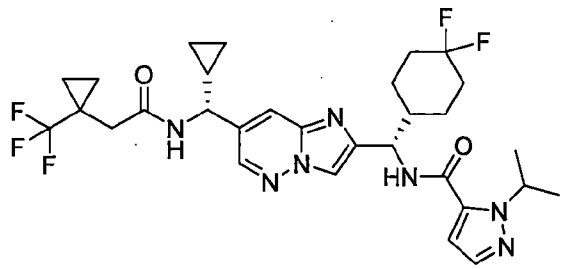


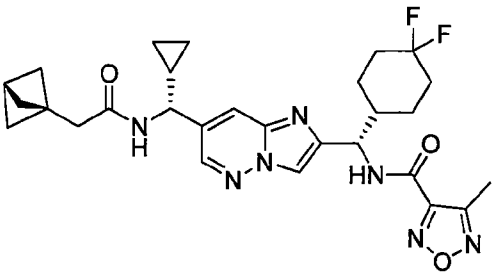


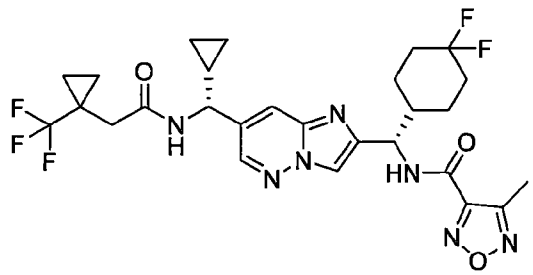


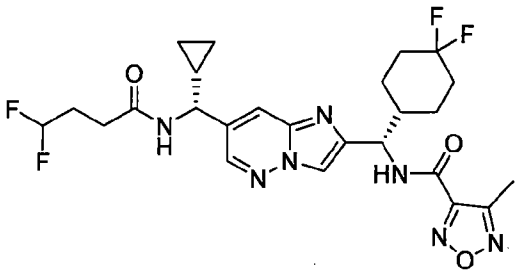


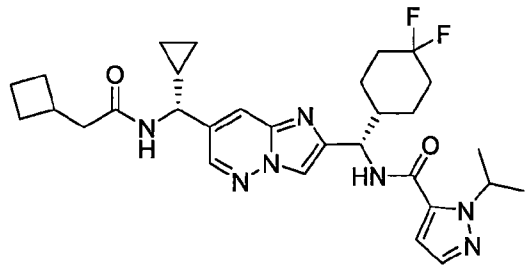


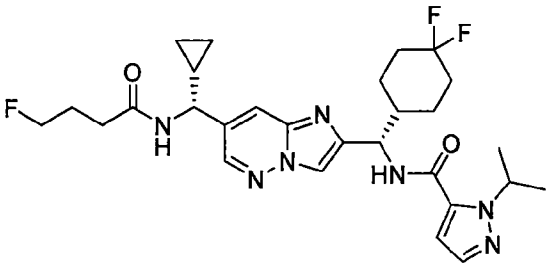


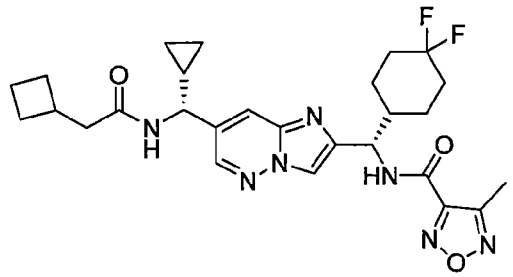


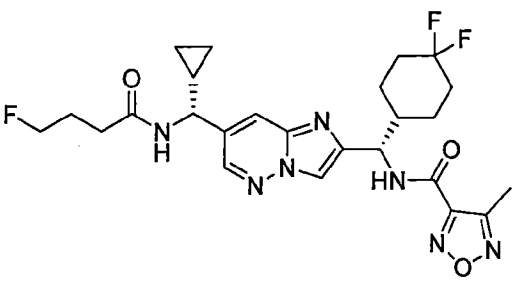


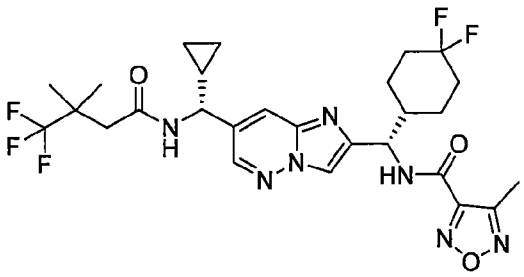


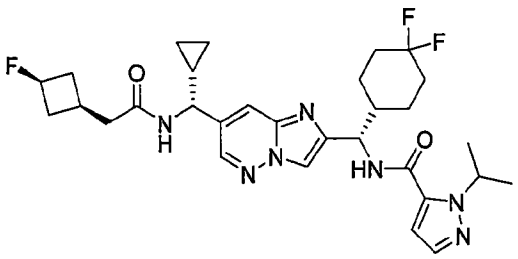


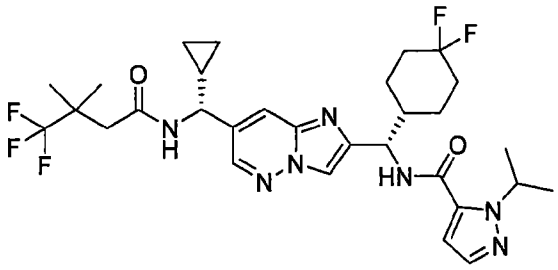


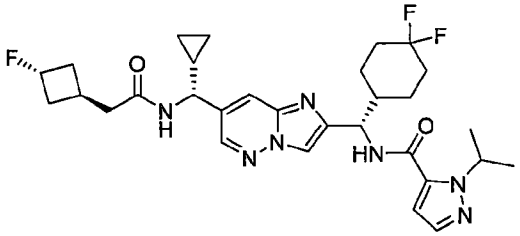


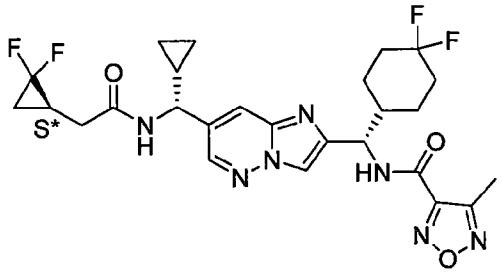


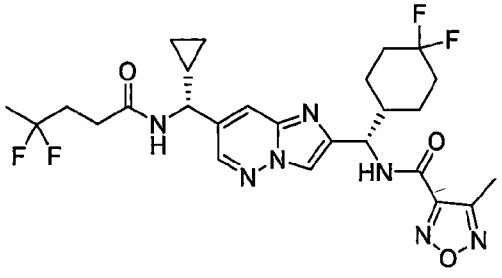












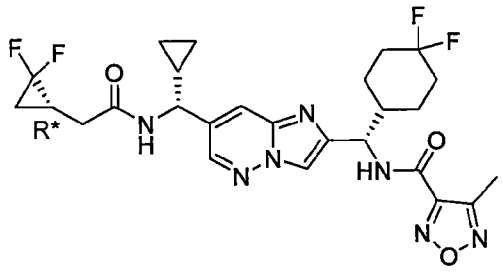
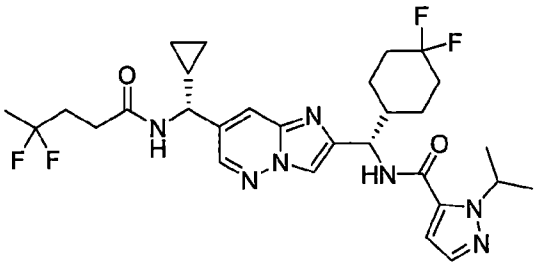
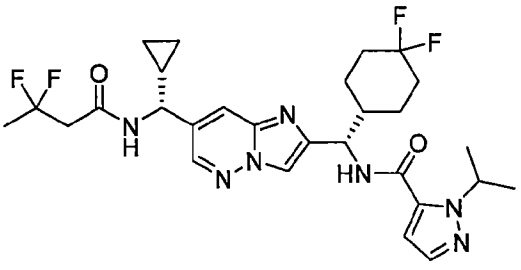
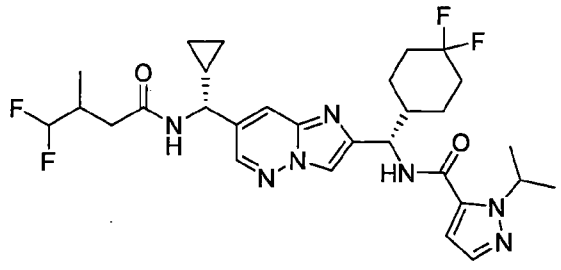
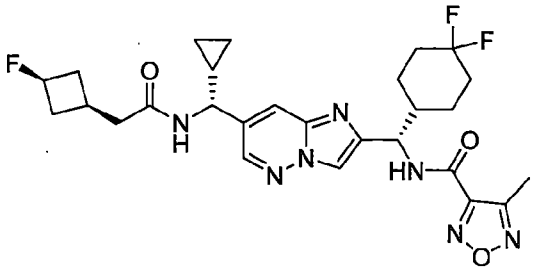


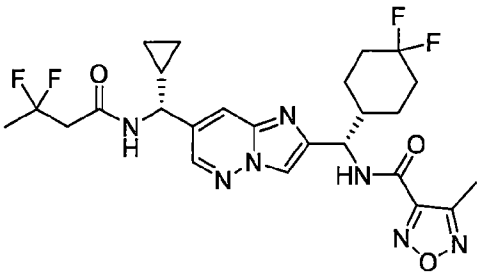
表 2B

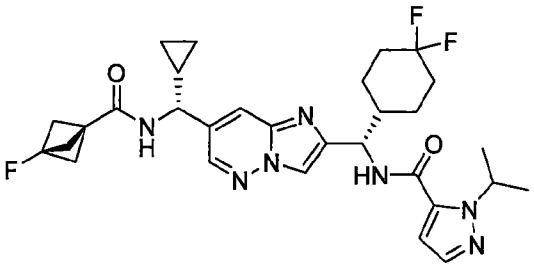


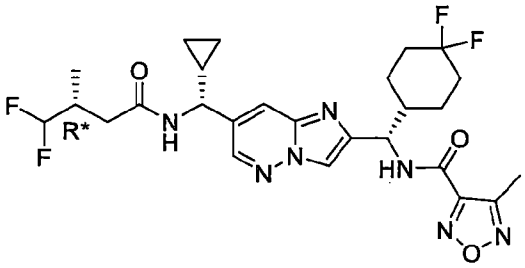


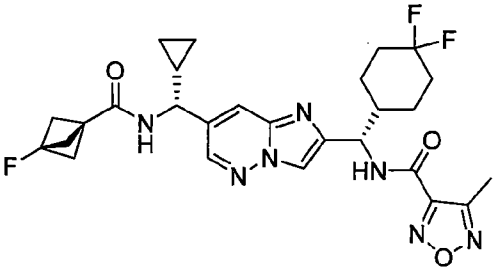


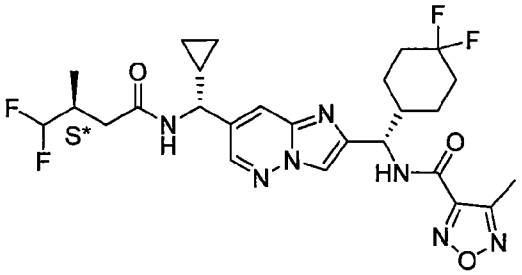


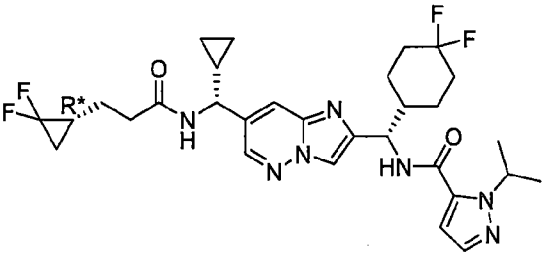


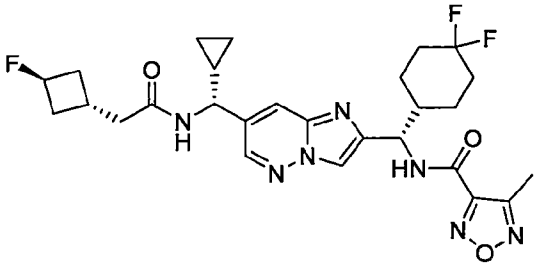


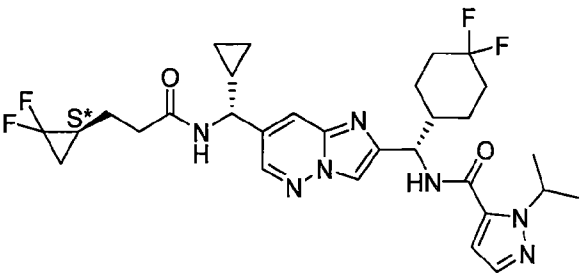


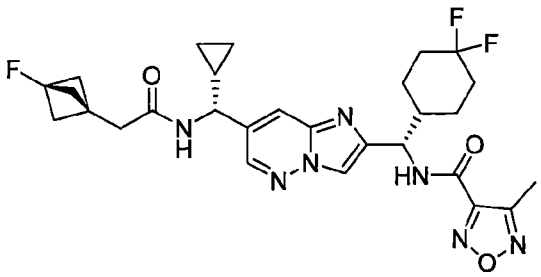


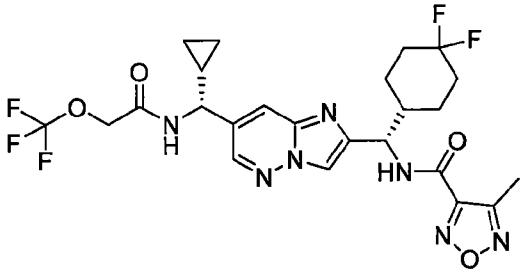


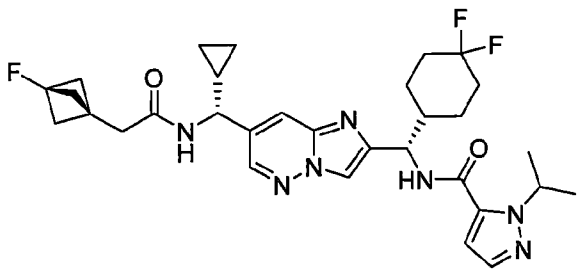


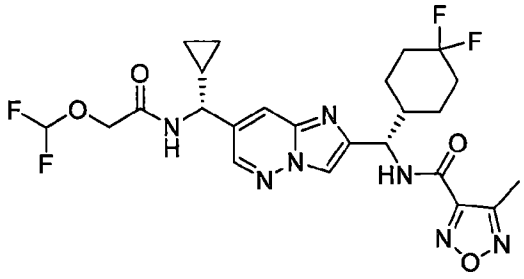


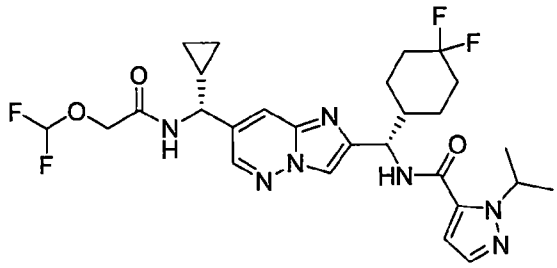


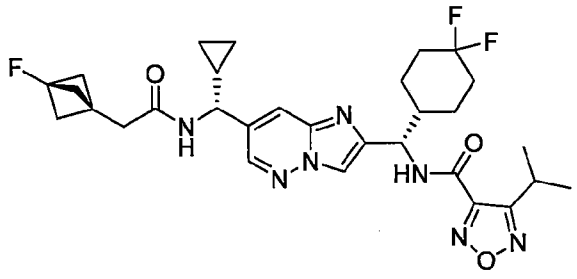


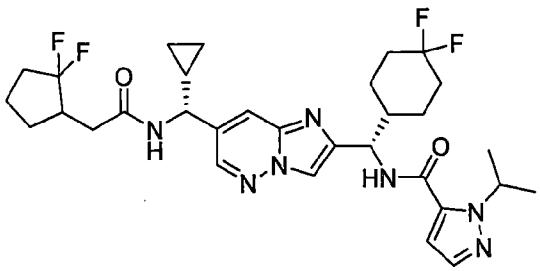


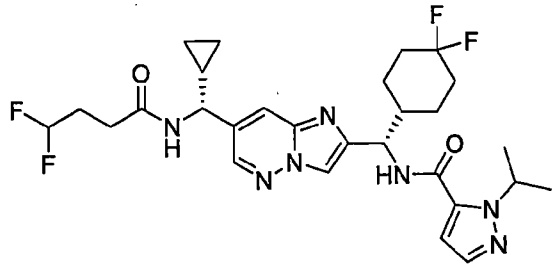


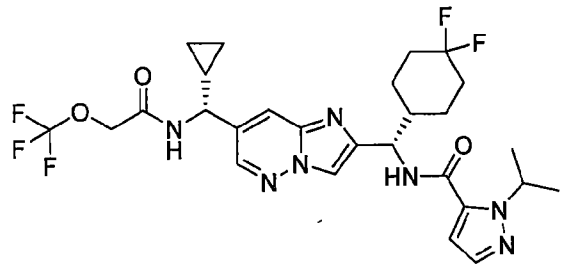


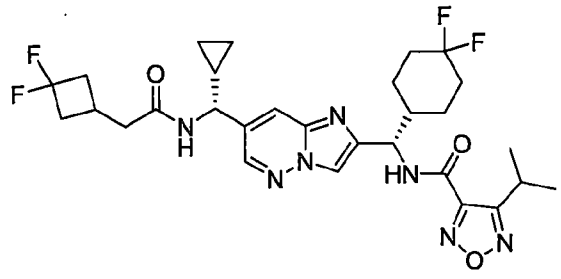


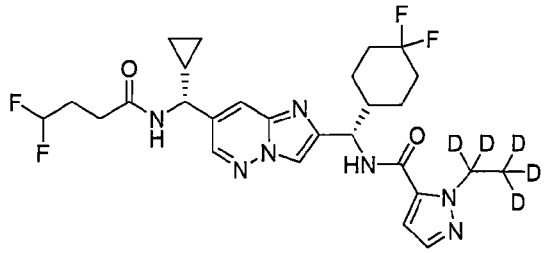


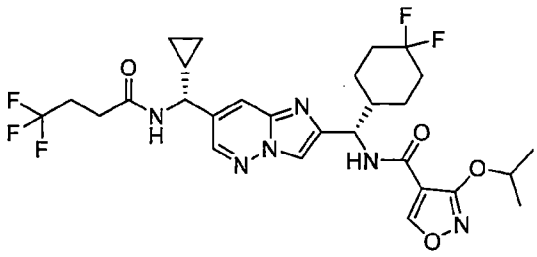












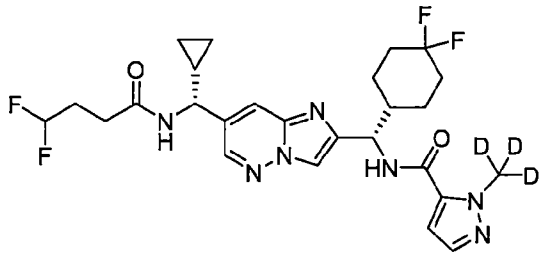
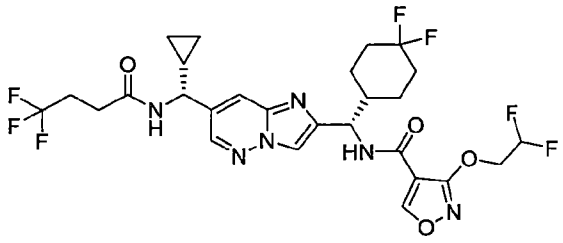
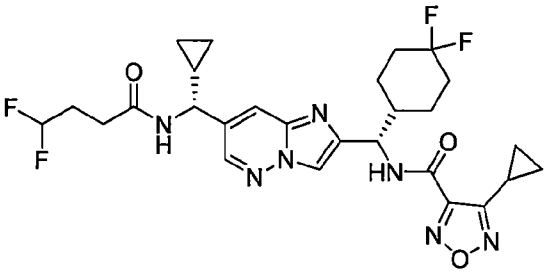
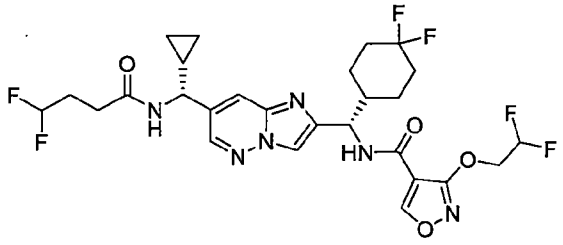
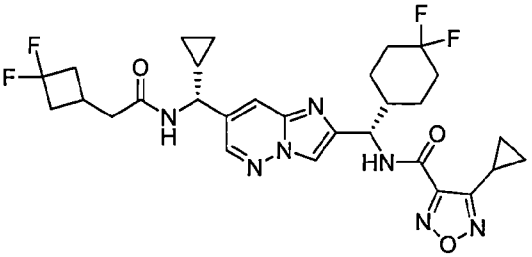


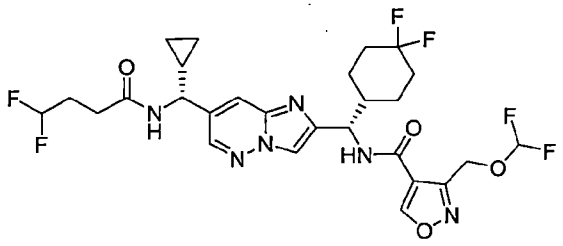
表 2C

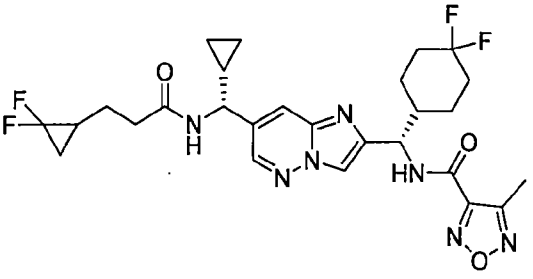


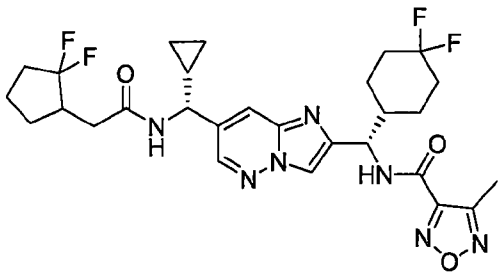


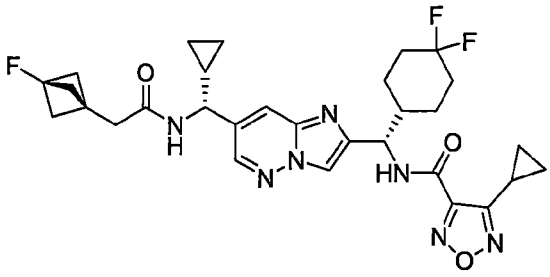


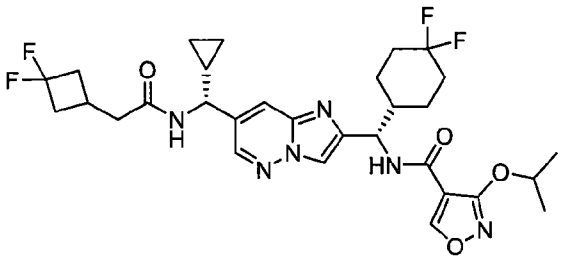


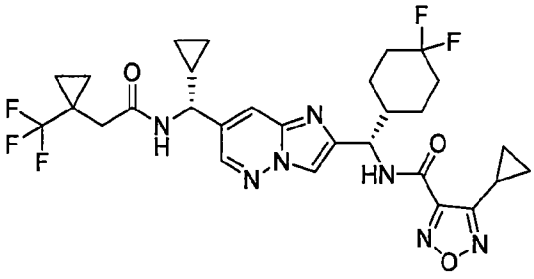


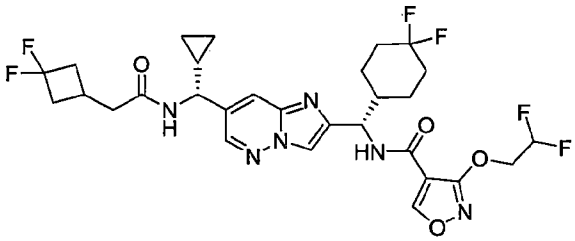


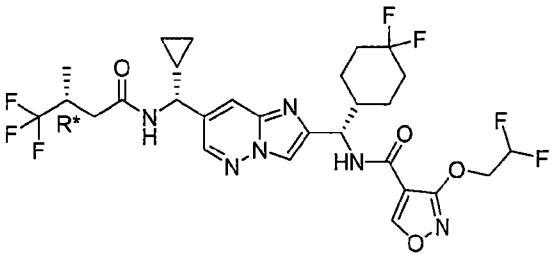


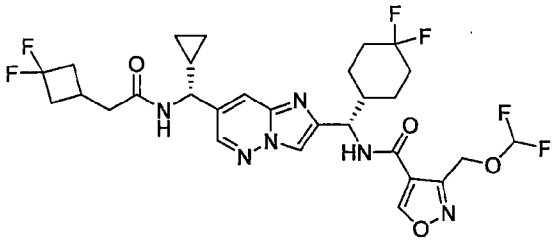


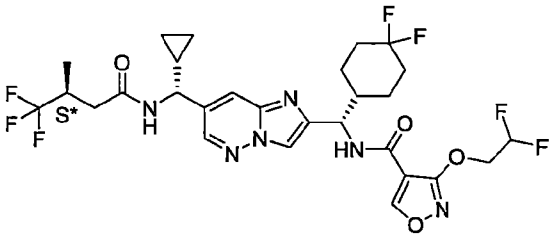


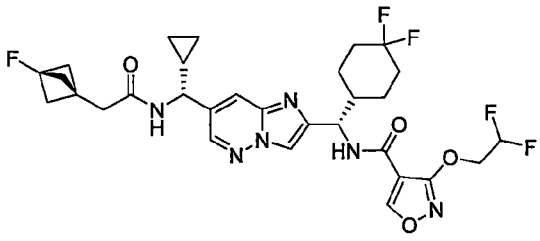


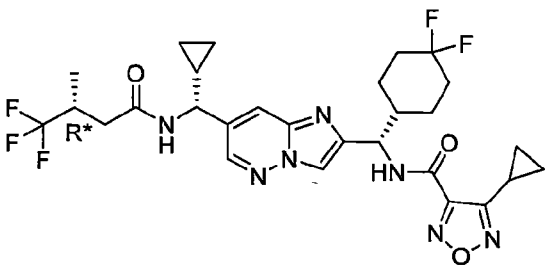


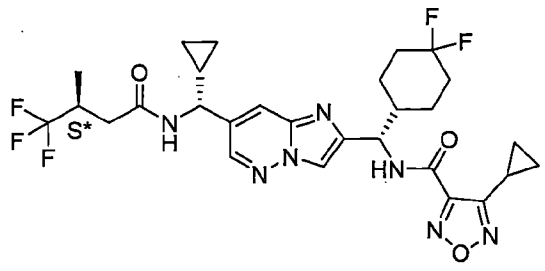


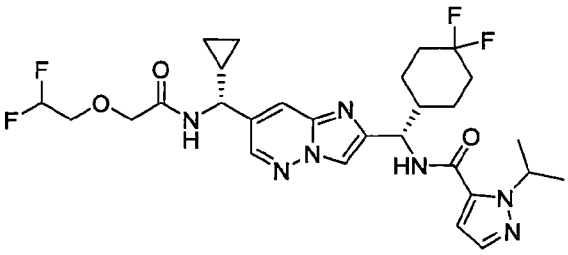


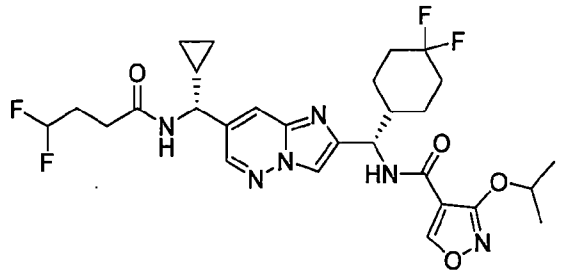


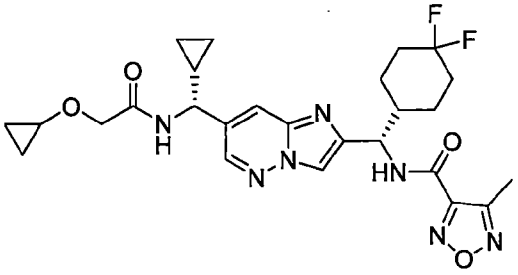


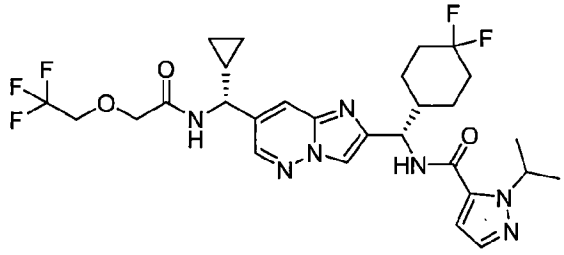


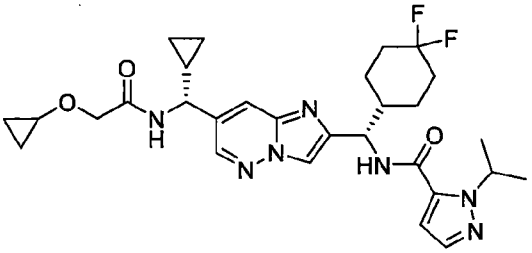


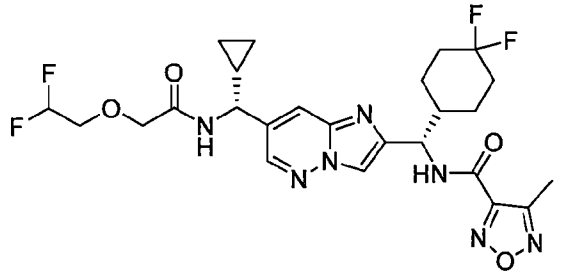


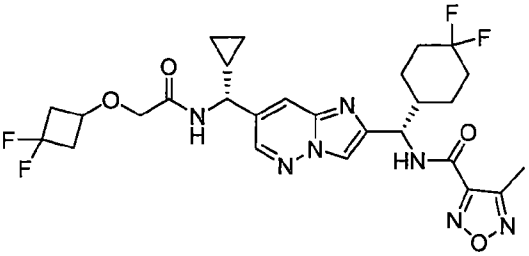












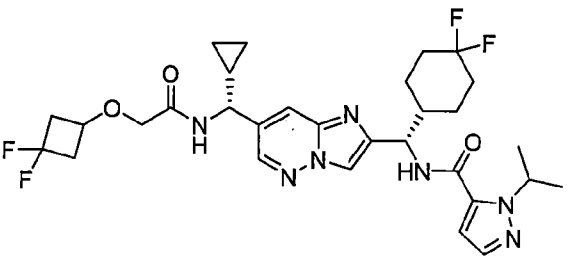
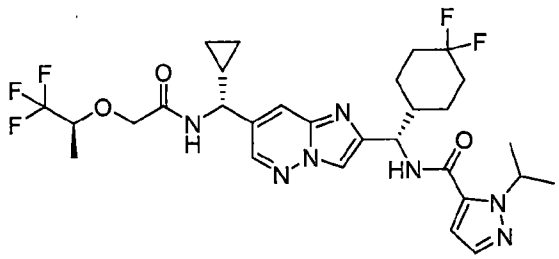
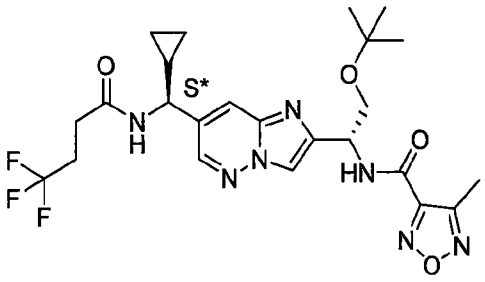
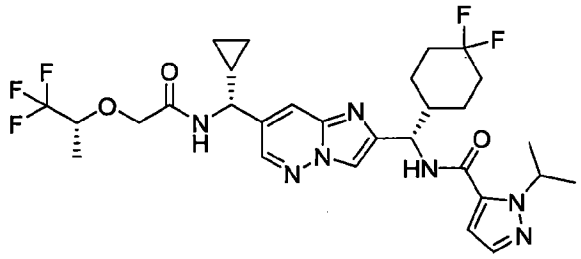
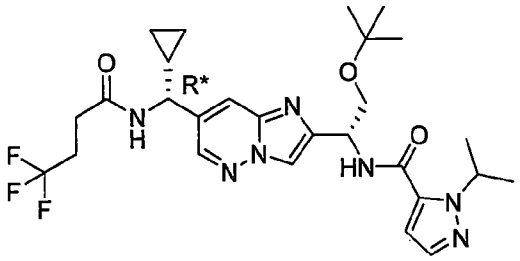


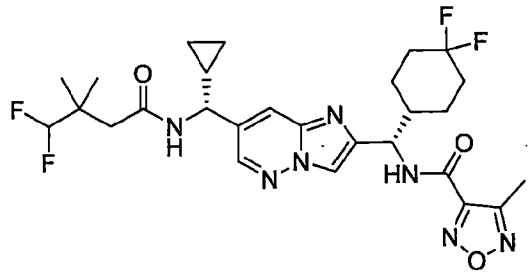
表 2D

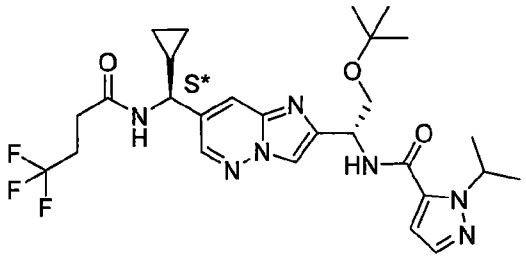


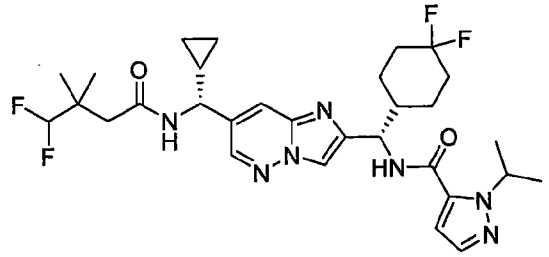


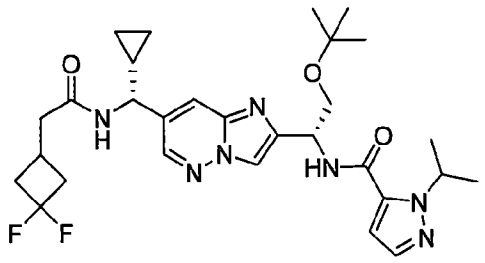


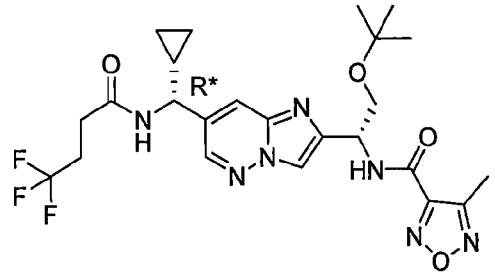


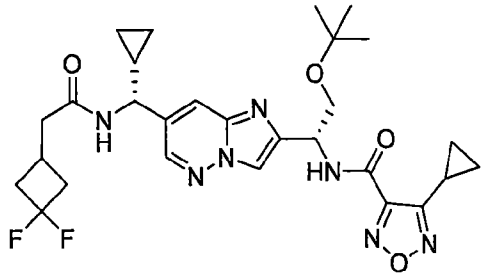


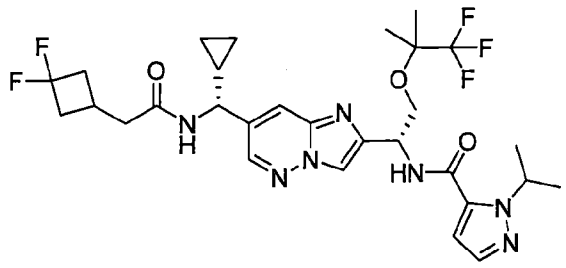


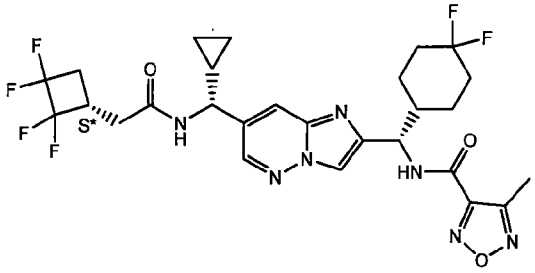


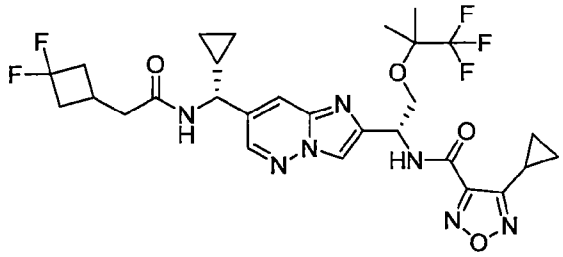


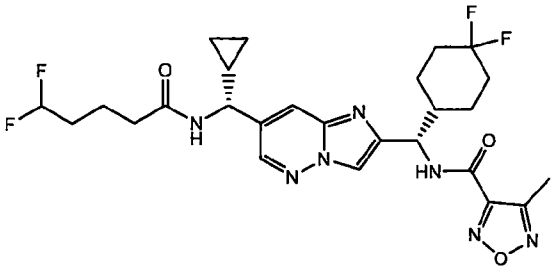


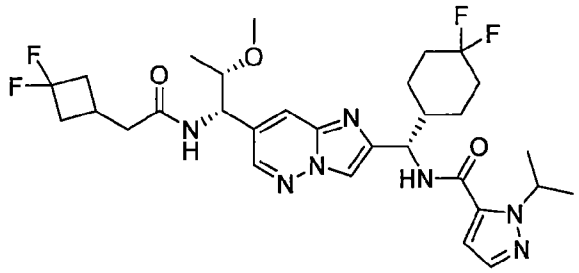


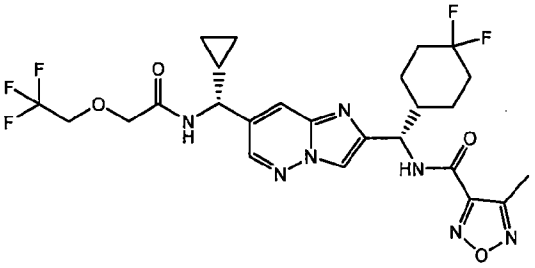


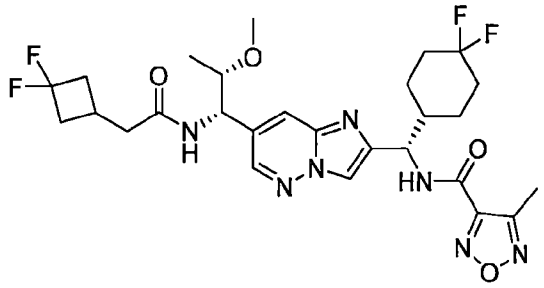


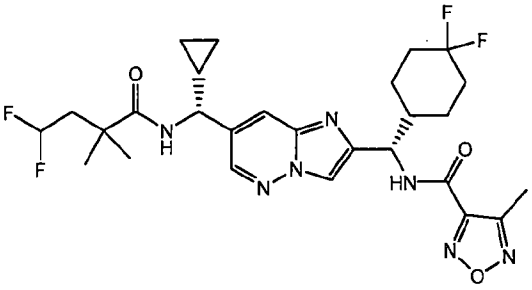


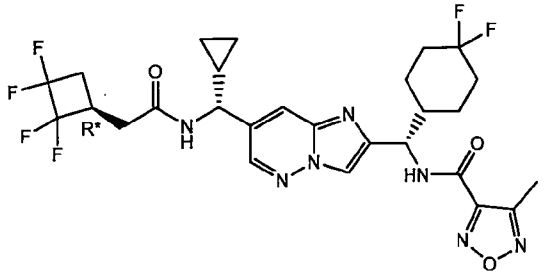


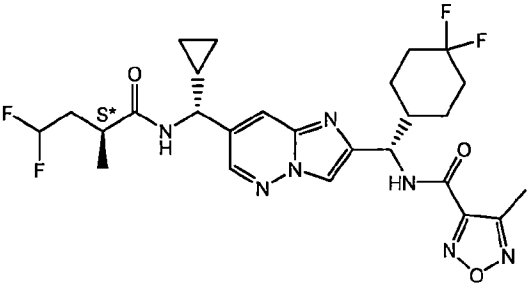


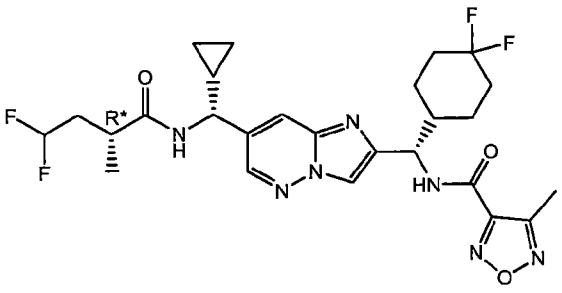


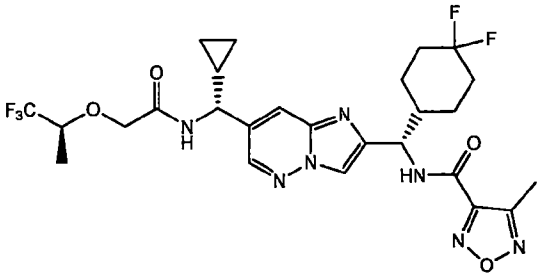


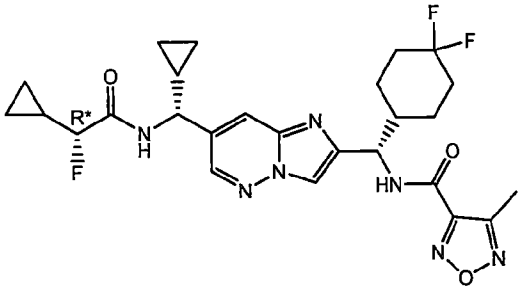


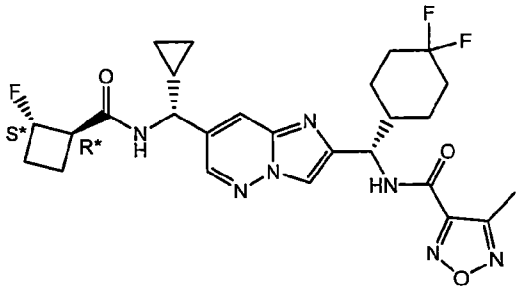












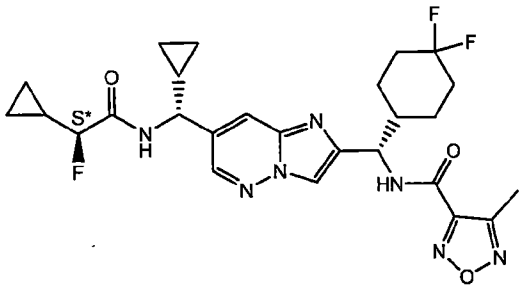
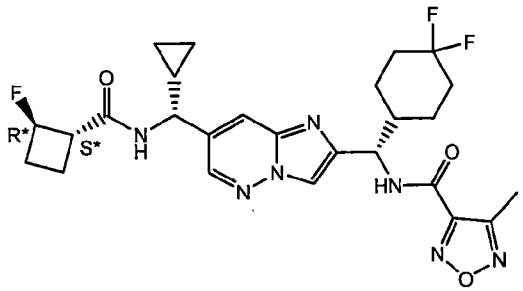
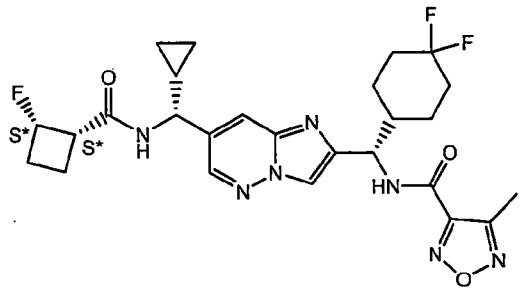
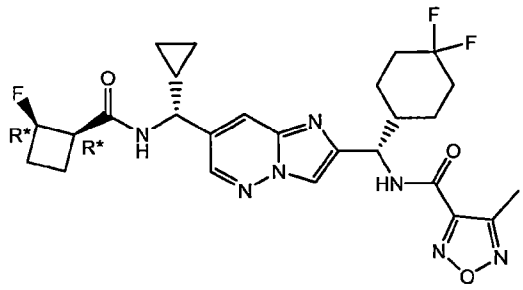
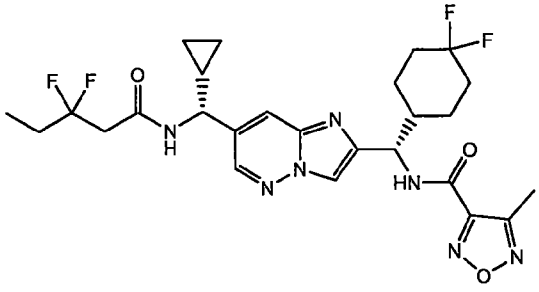


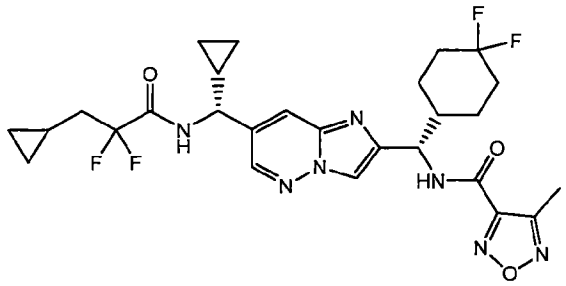
表 2E

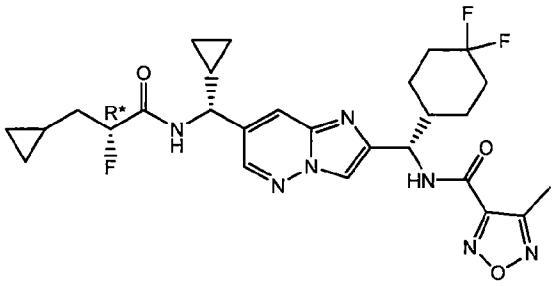


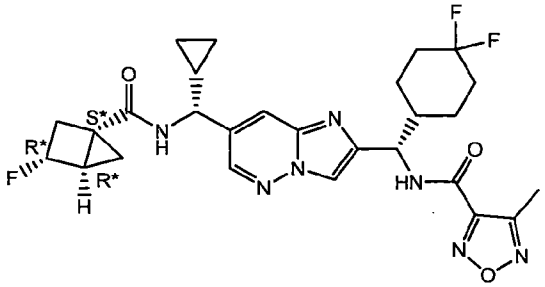


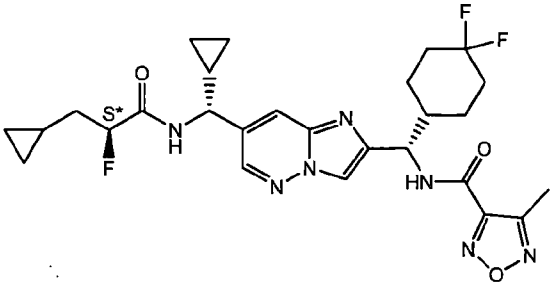


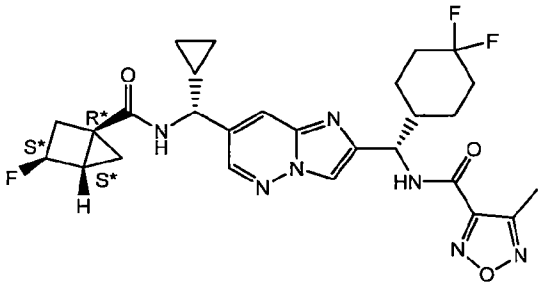


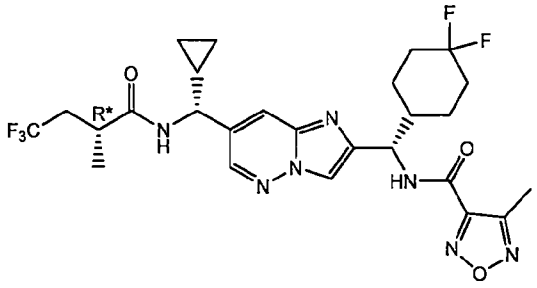


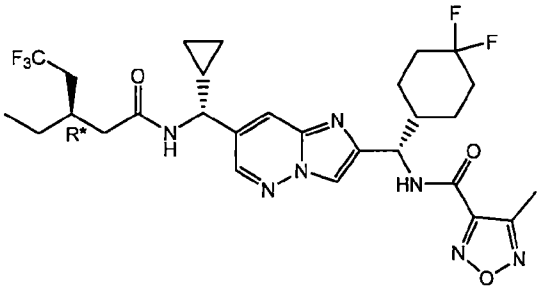


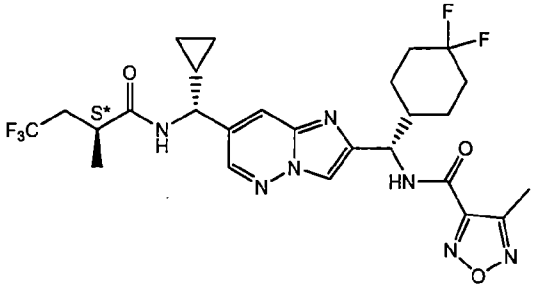


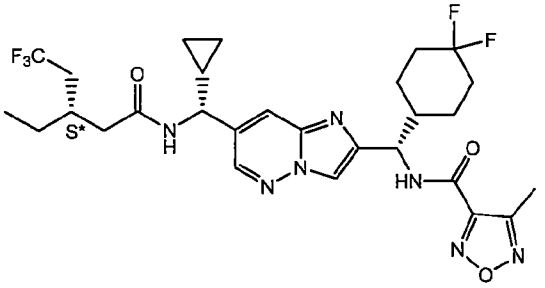


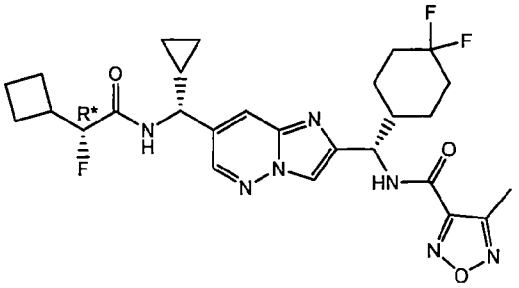


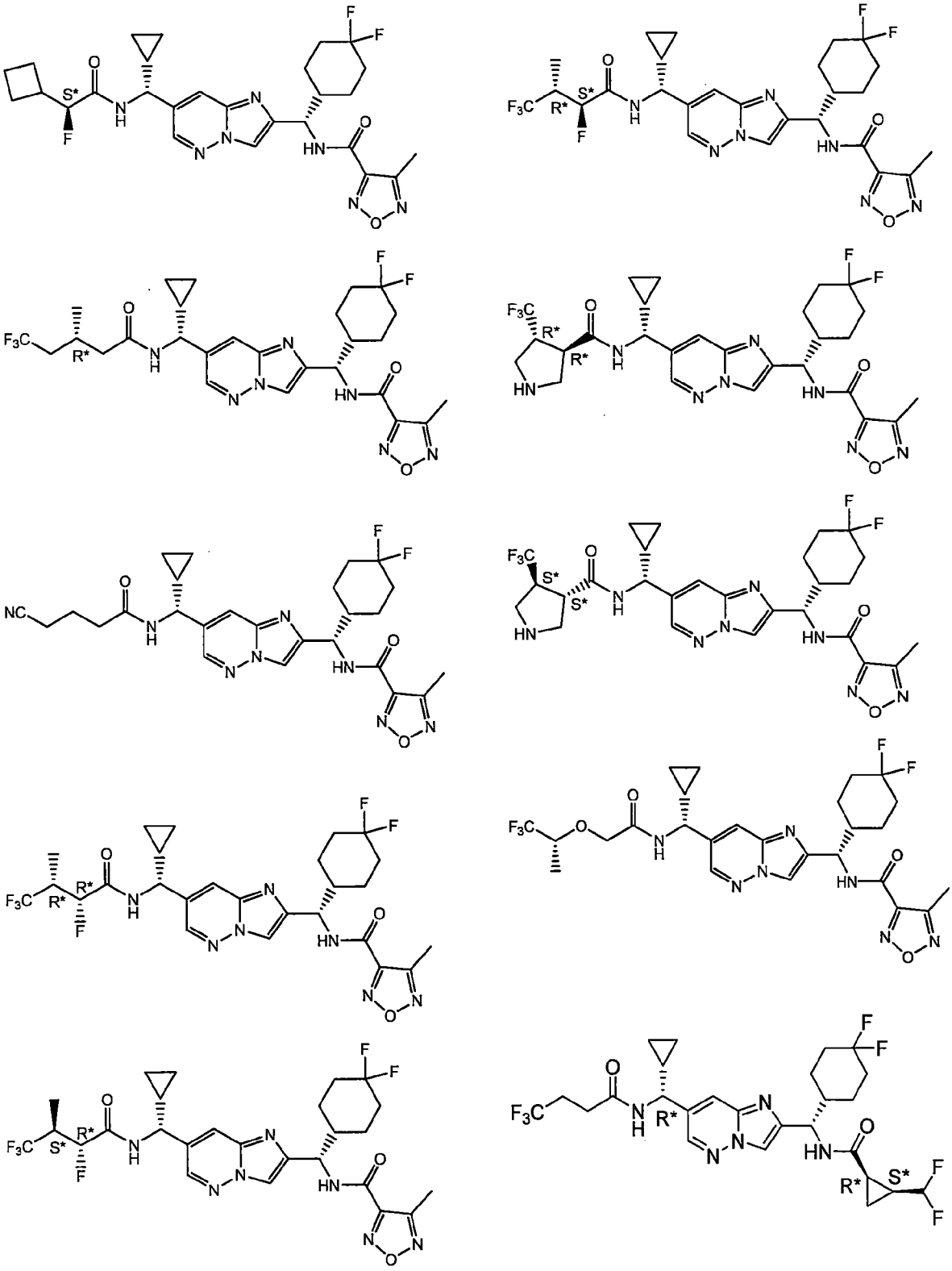












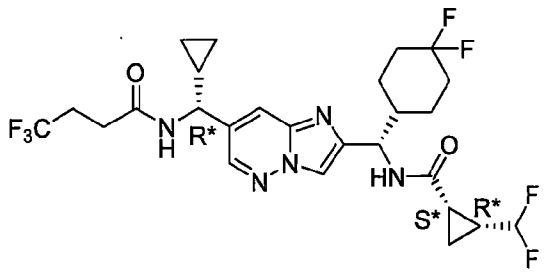
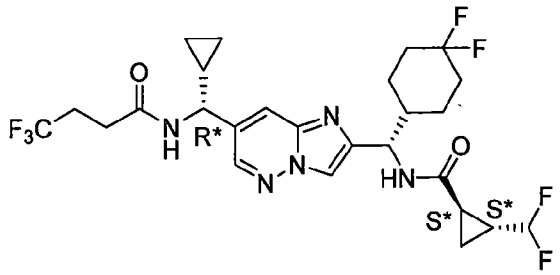
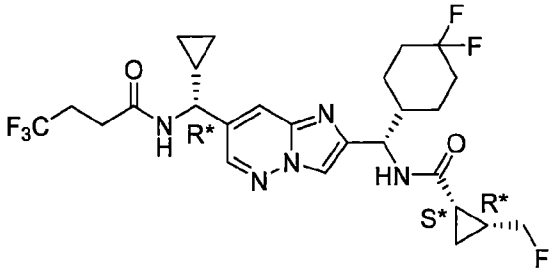
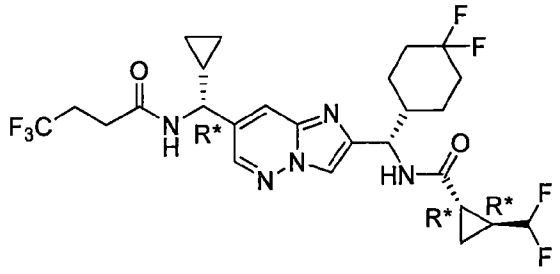
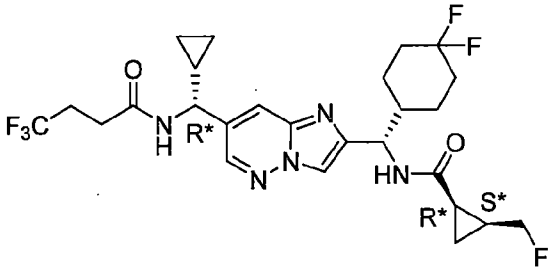


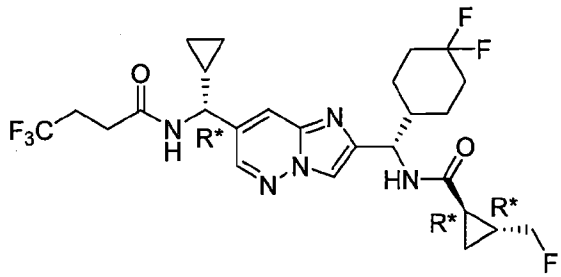
表 2F

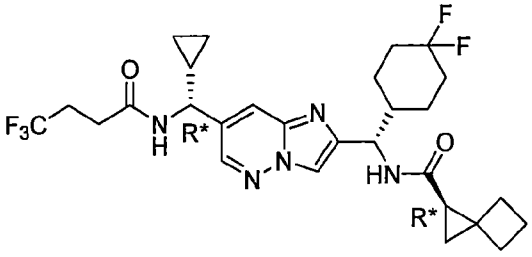


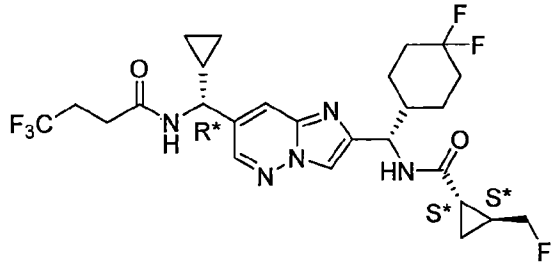


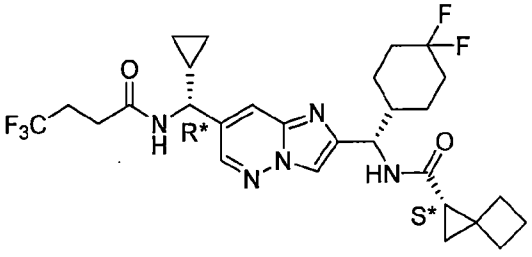


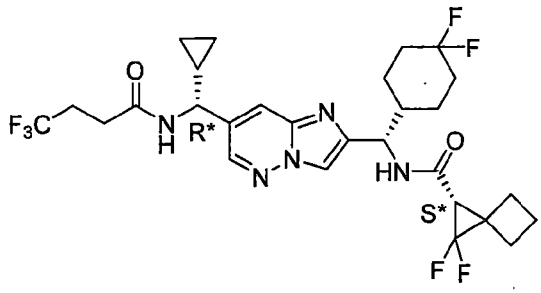


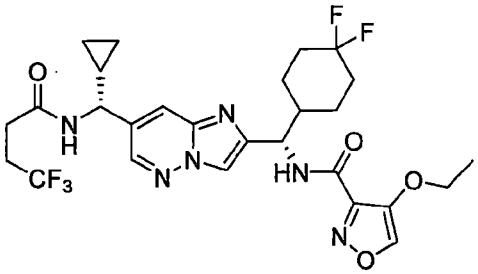


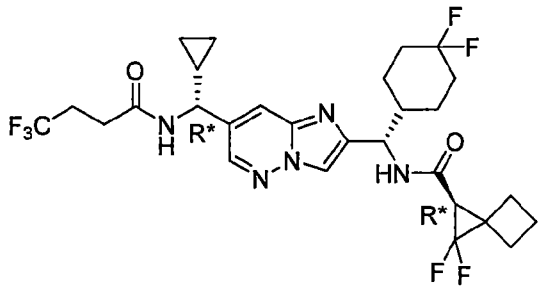


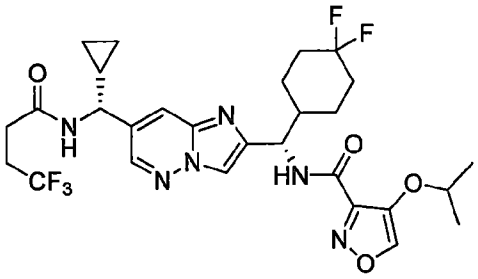


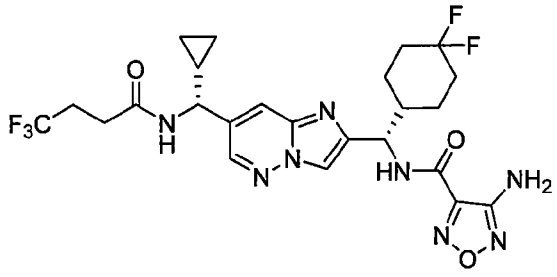


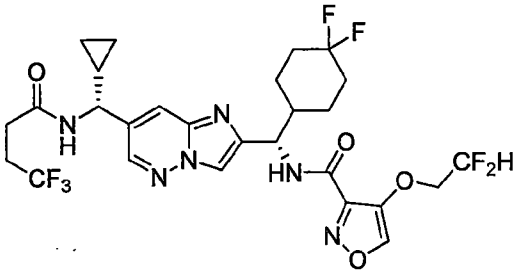


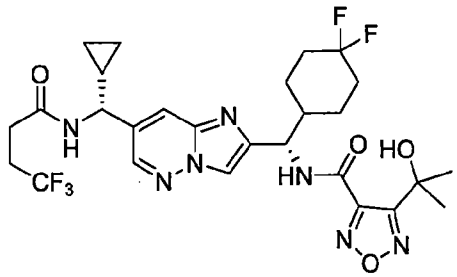


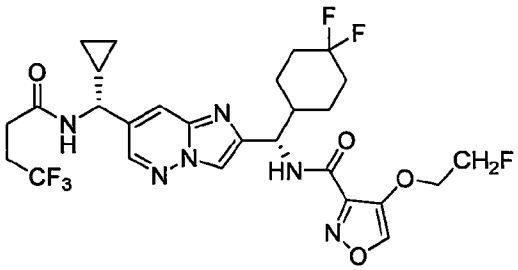


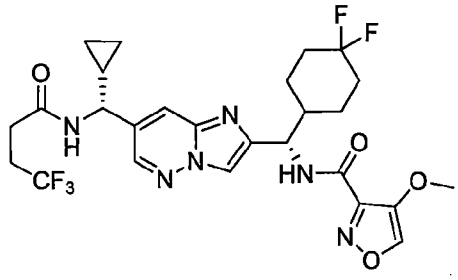


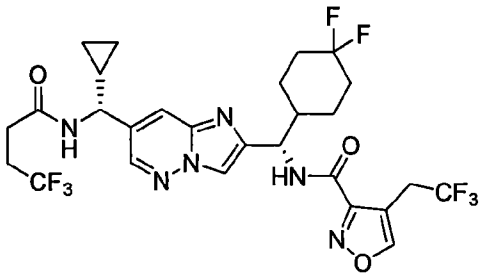


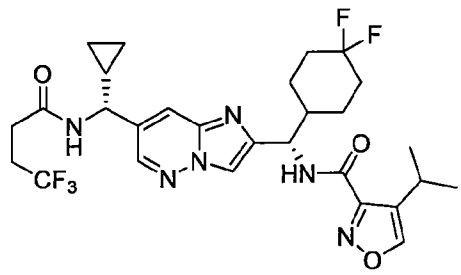


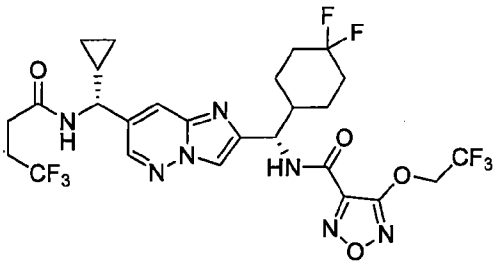


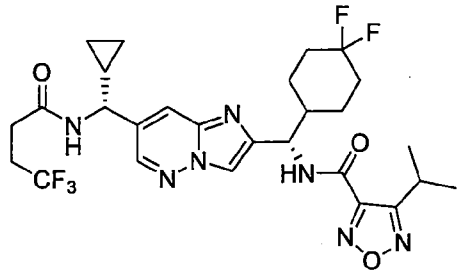


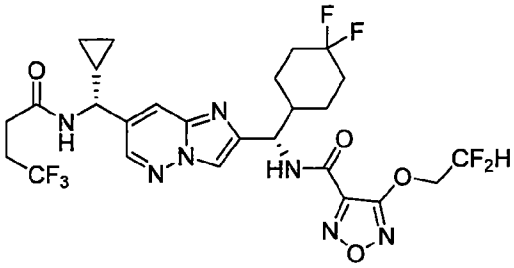


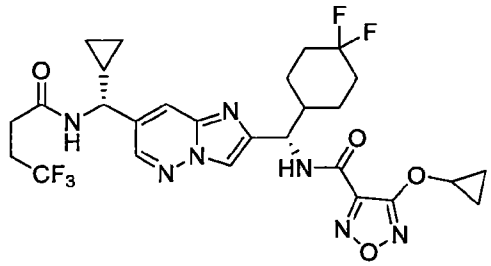


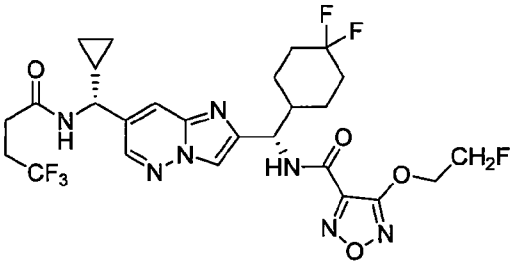












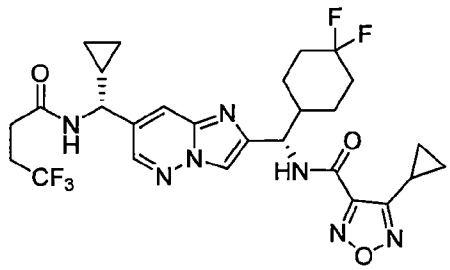
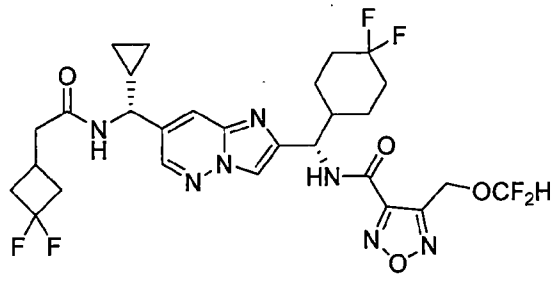
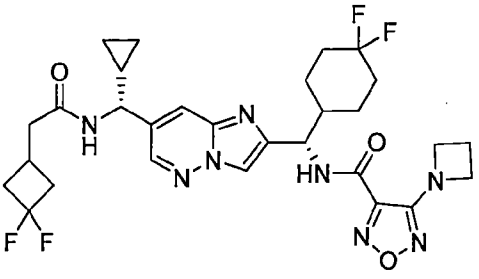
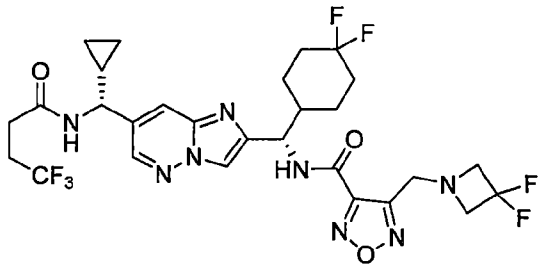
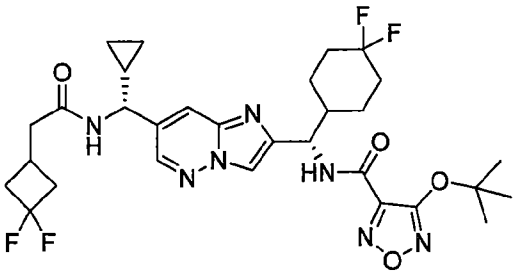


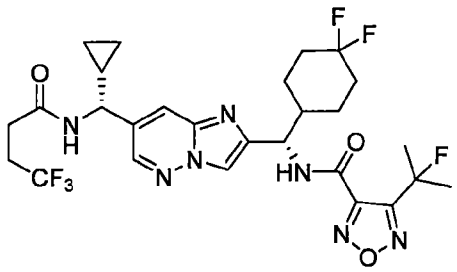
表 2G

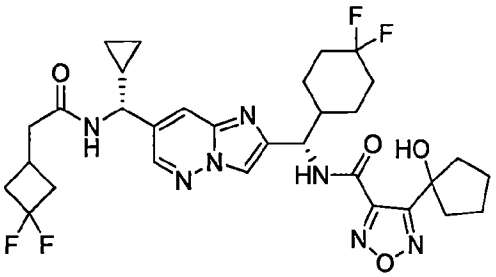


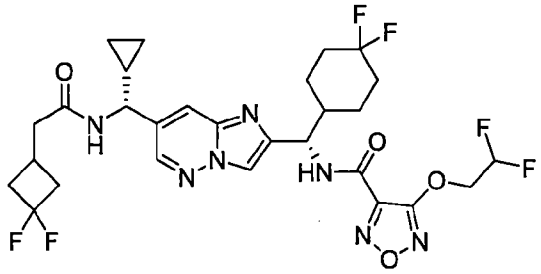


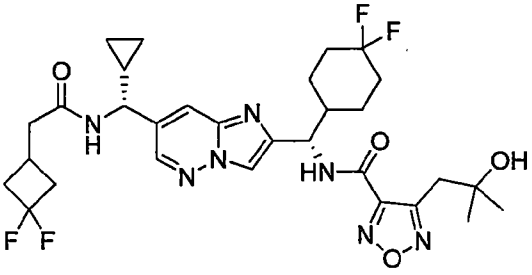


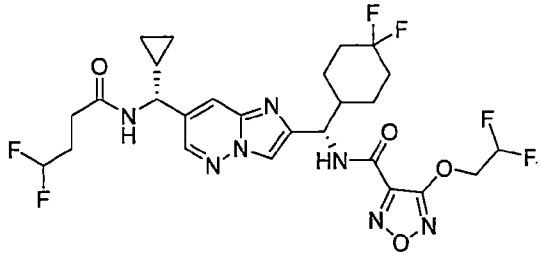


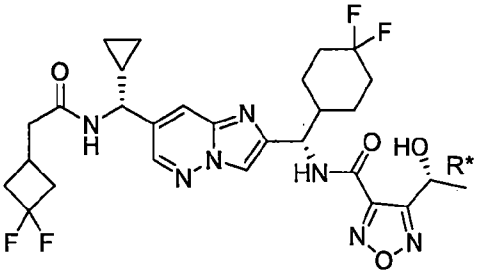


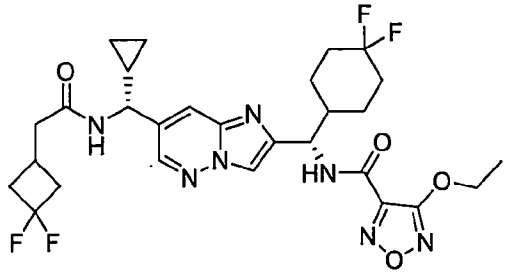


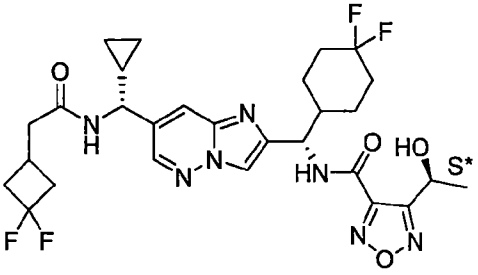


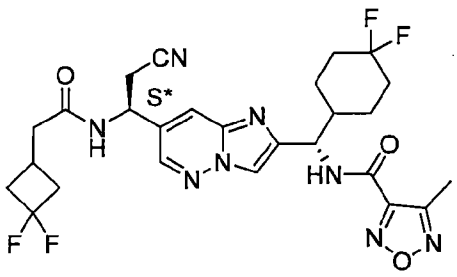


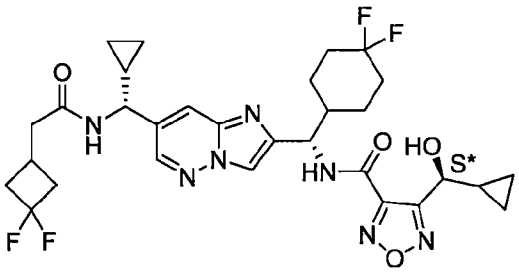


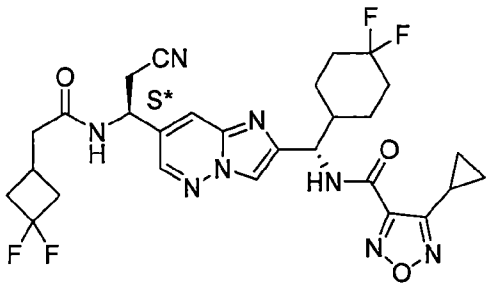


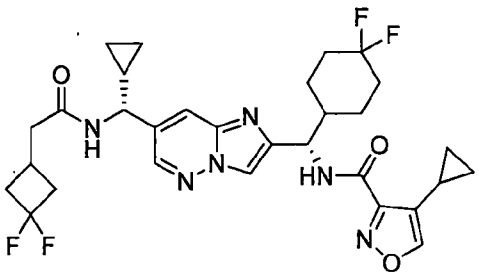


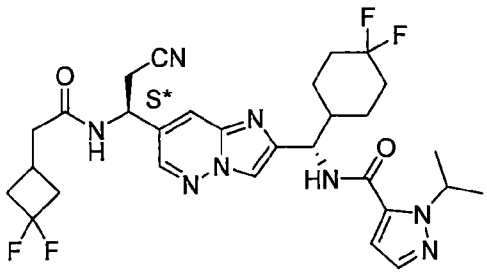


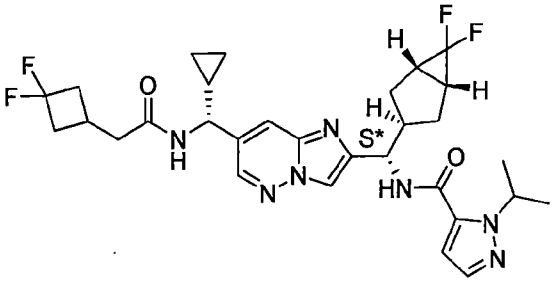


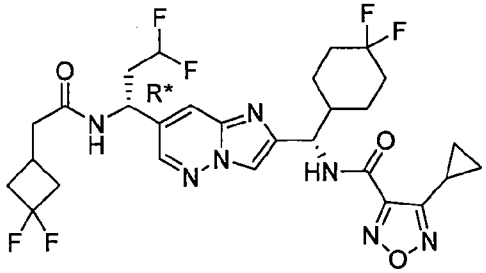


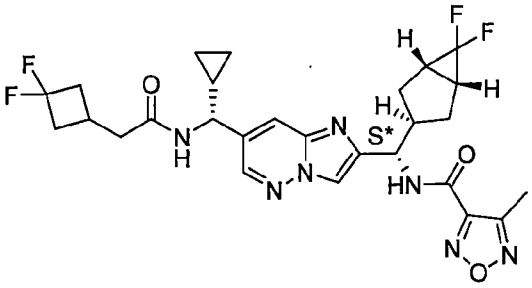


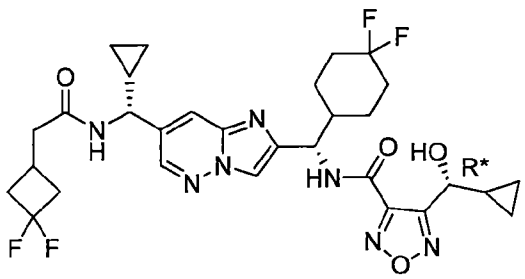


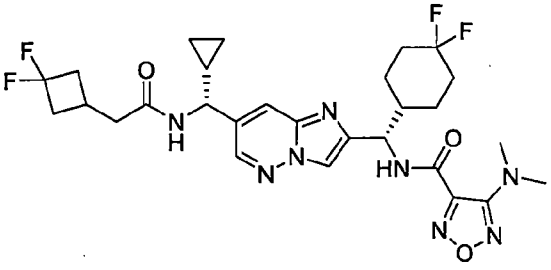


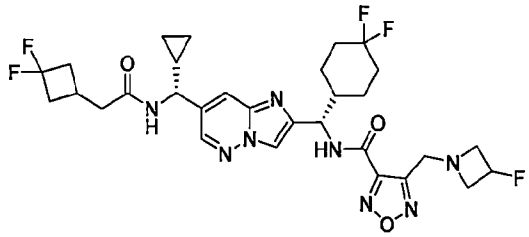


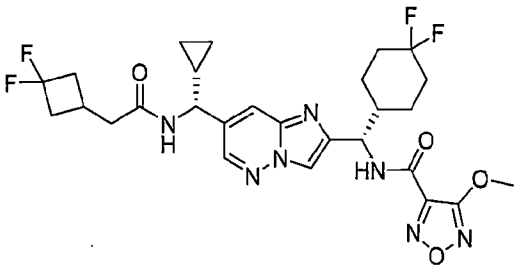












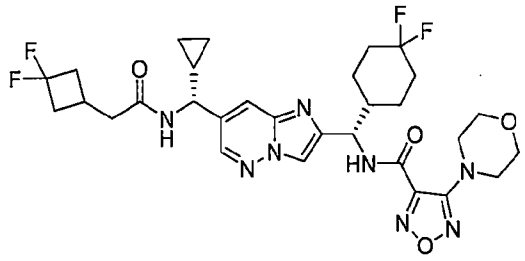
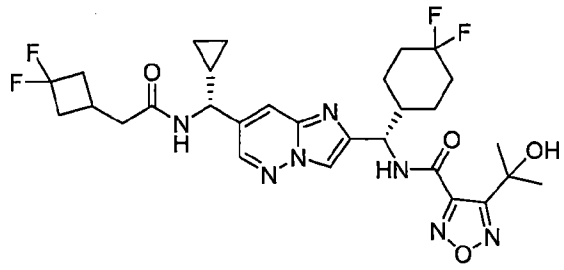
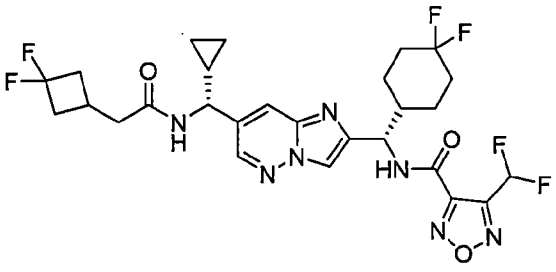
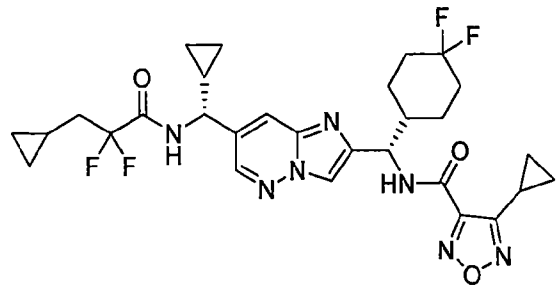
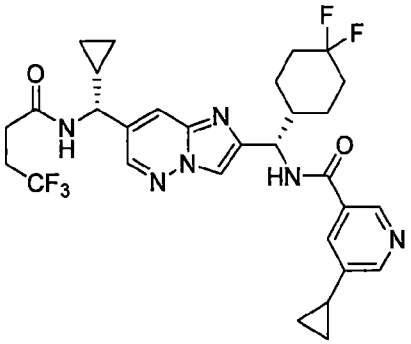


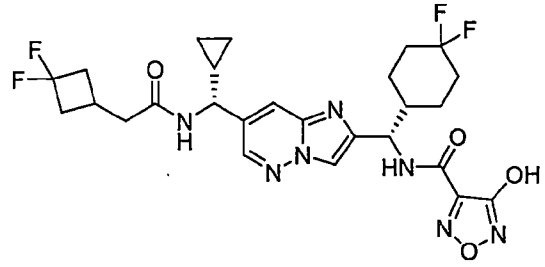
表 2H

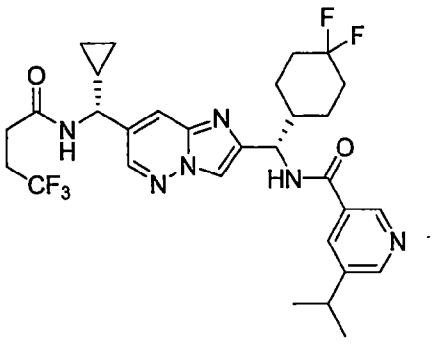


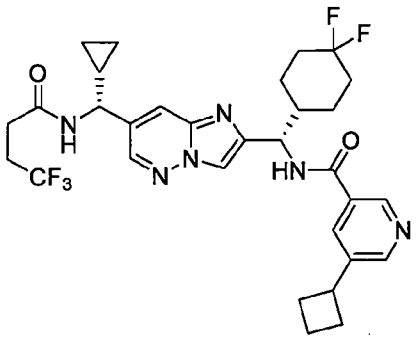


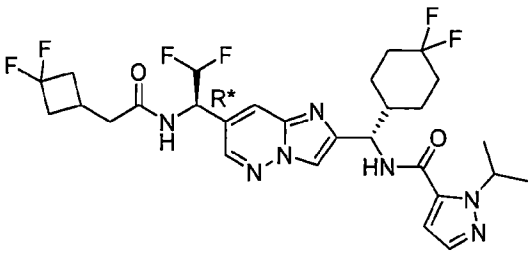


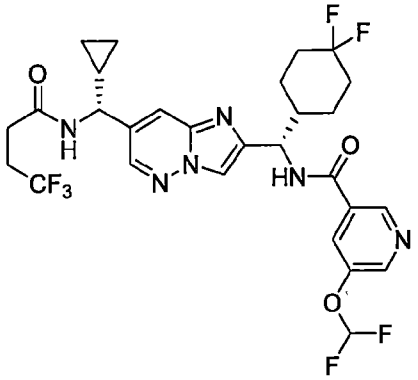


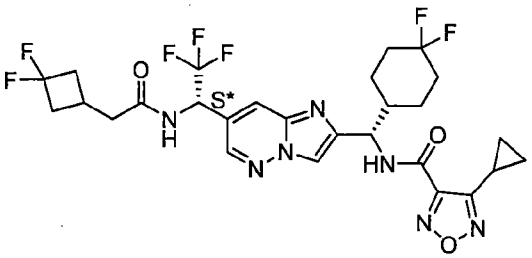


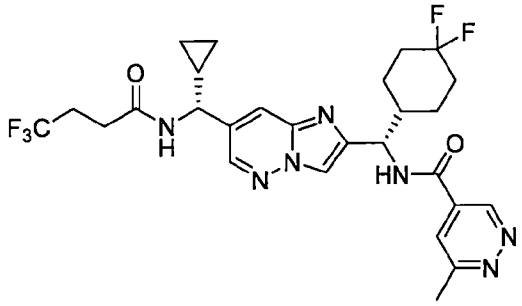


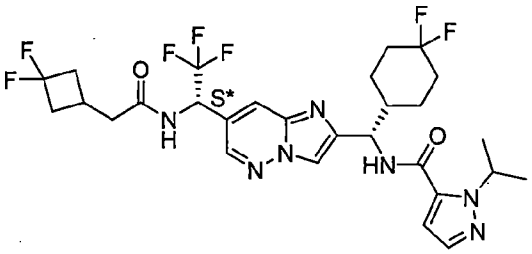


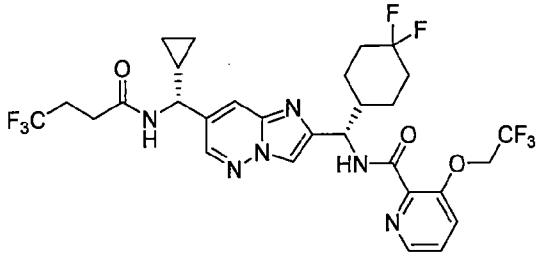


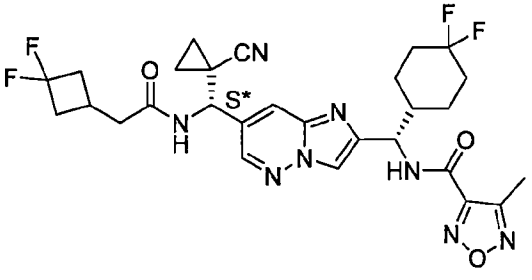


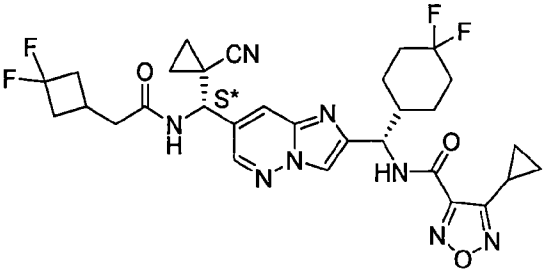


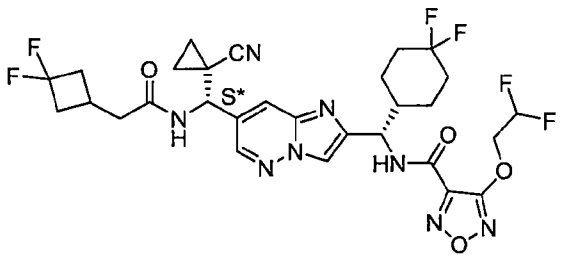


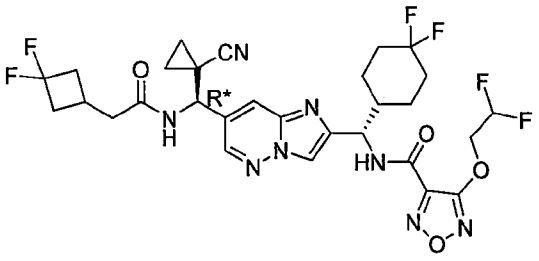


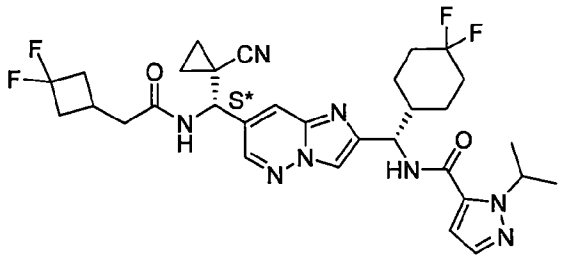


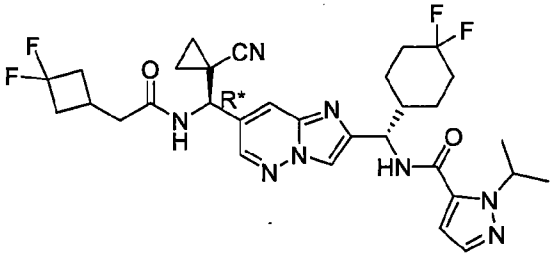


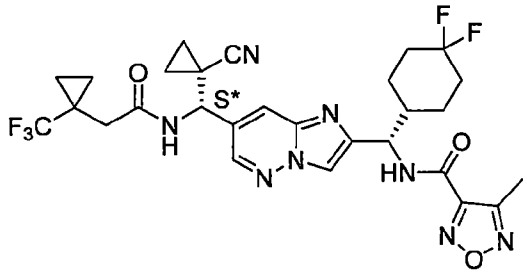


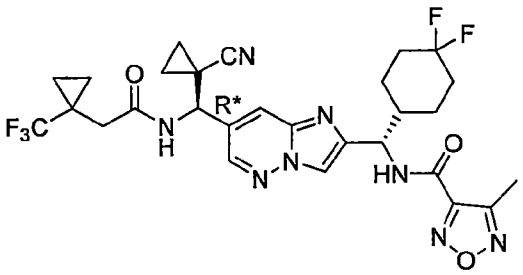


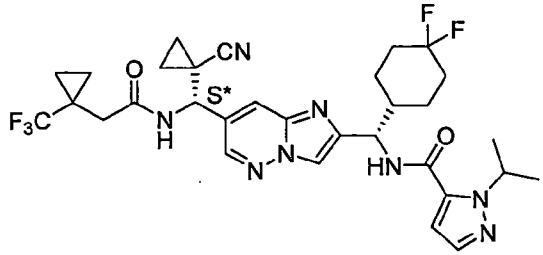


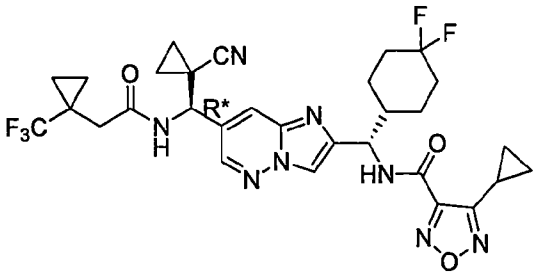


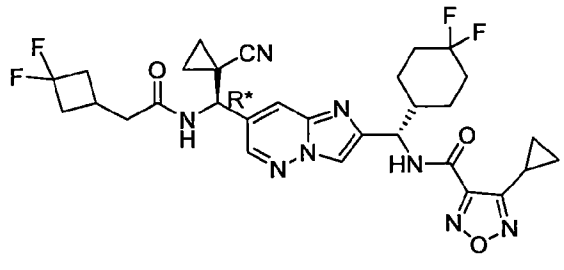












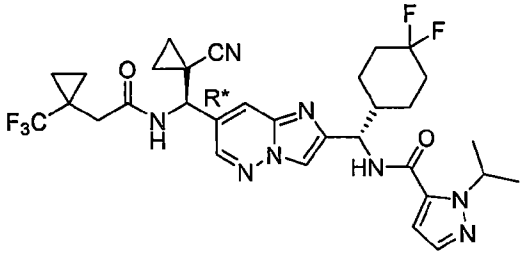
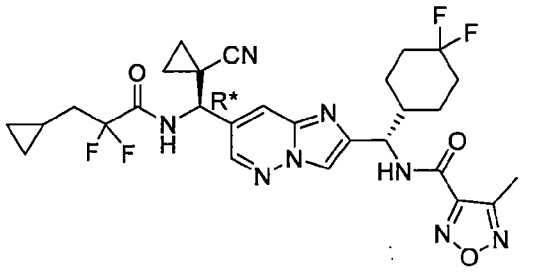
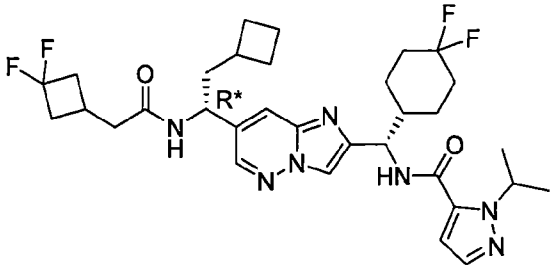
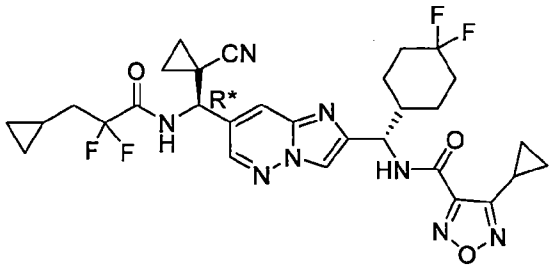
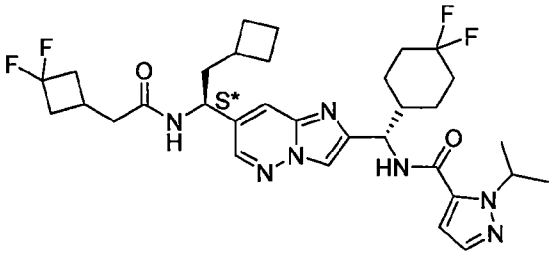


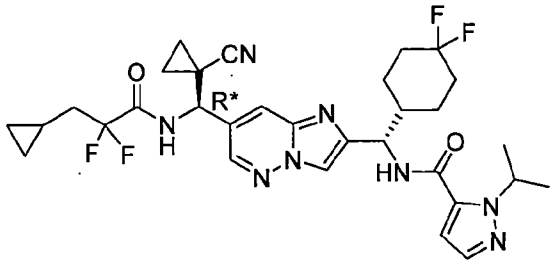
表 2I

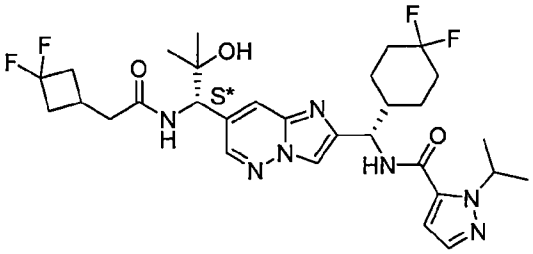


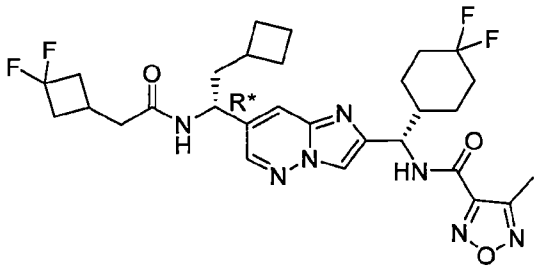


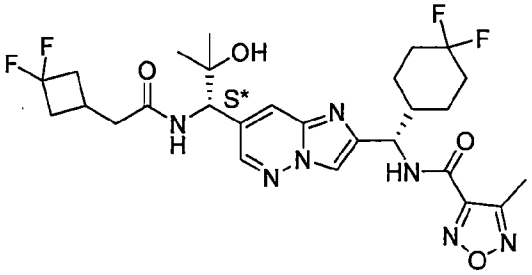


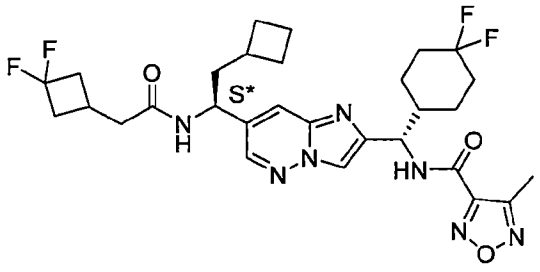


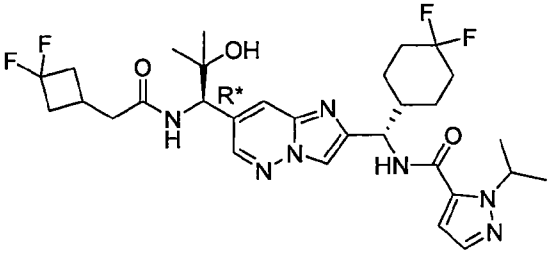


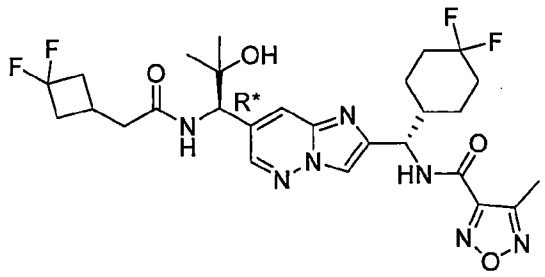


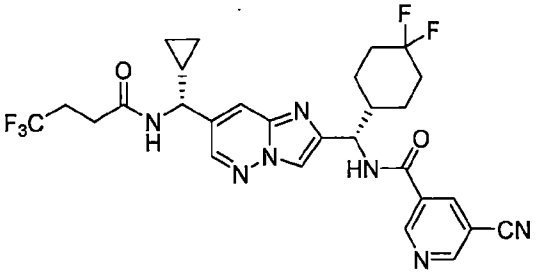


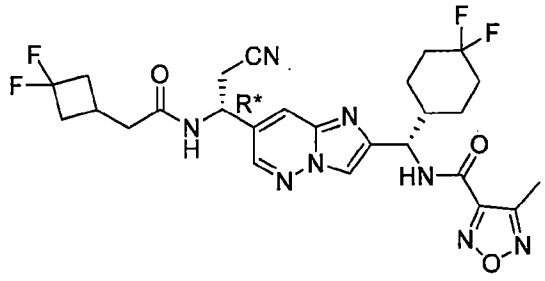


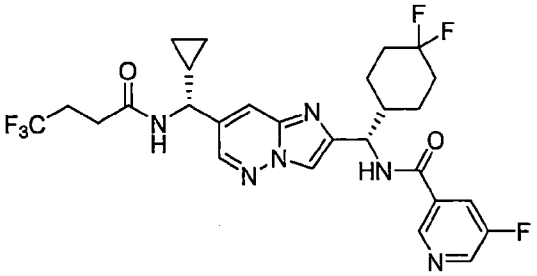


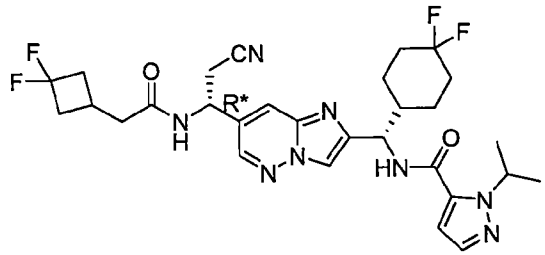


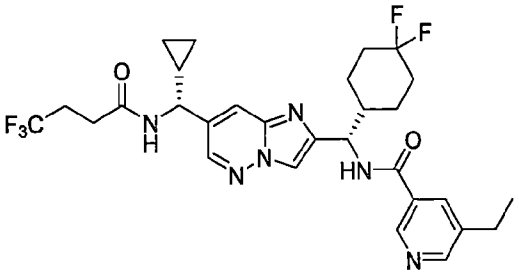


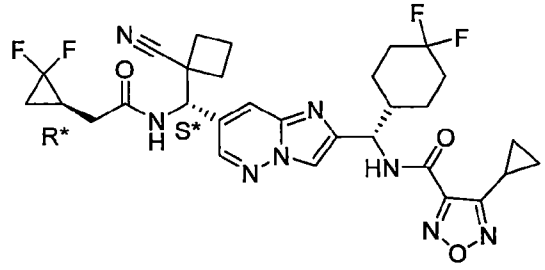


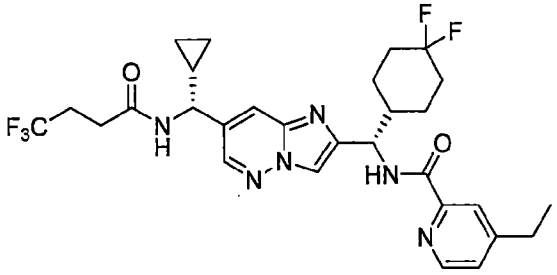


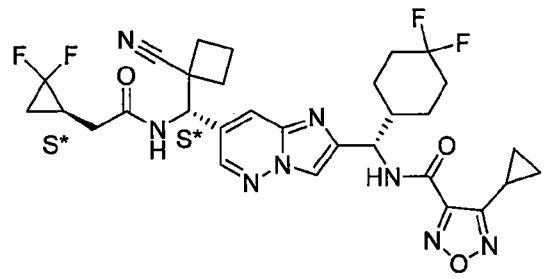


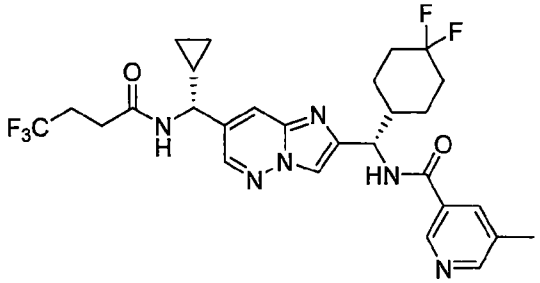


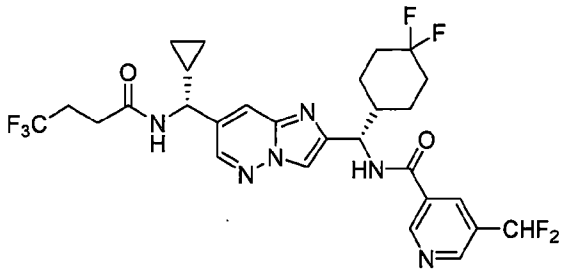


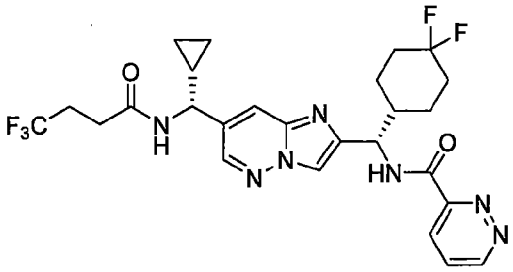


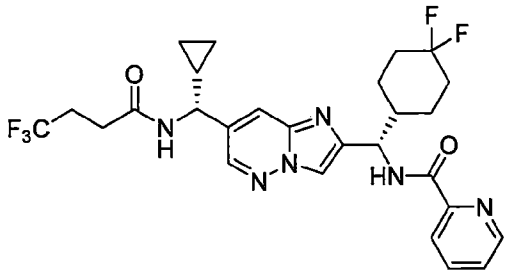


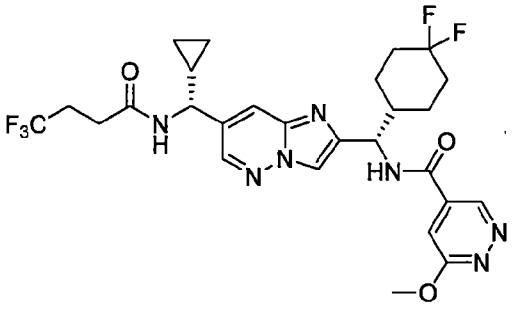












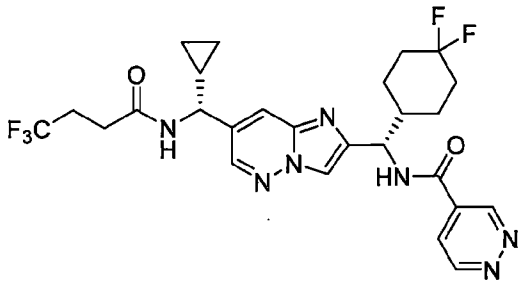
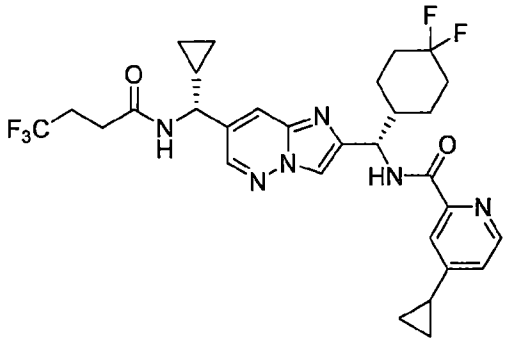
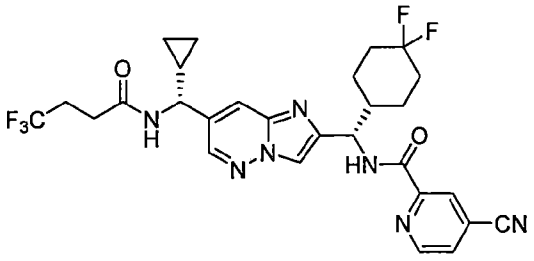
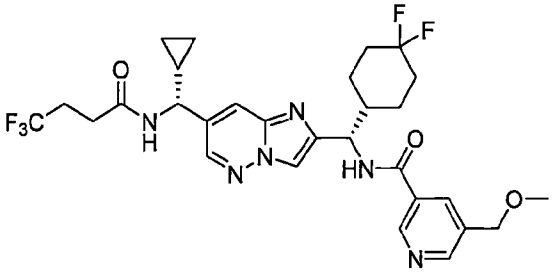
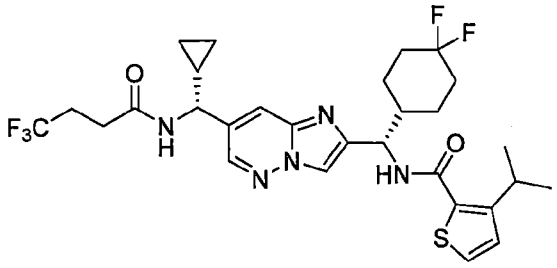


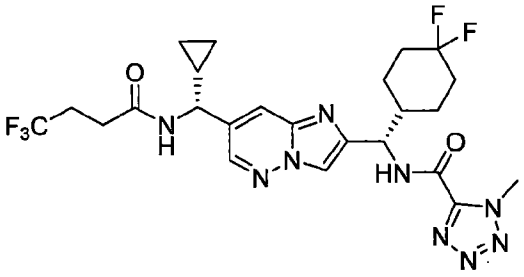
表 2J

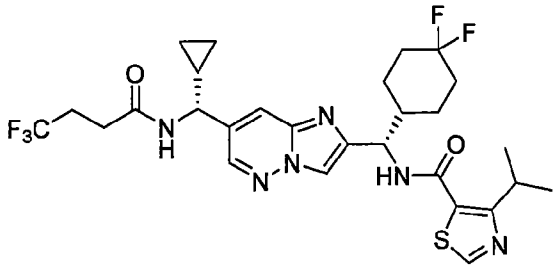


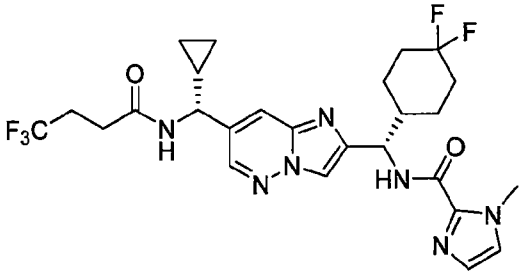


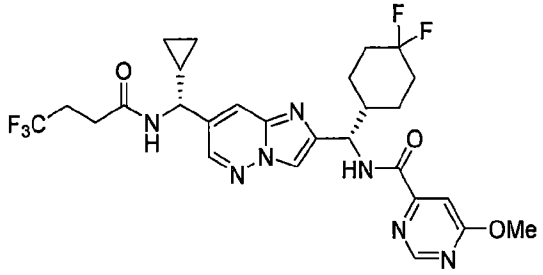


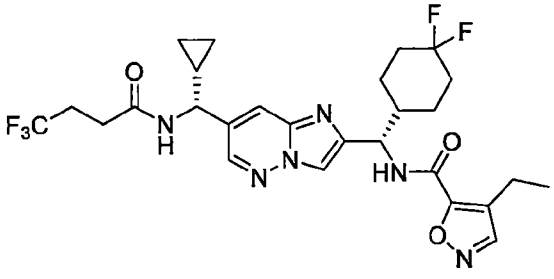


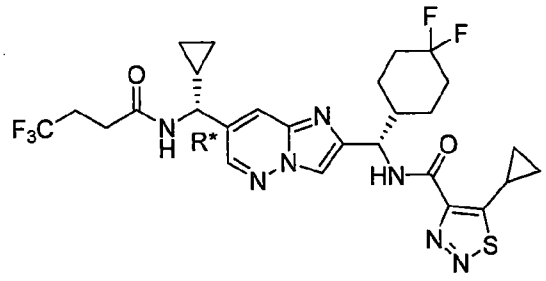


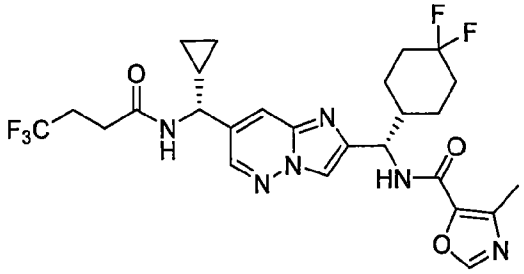


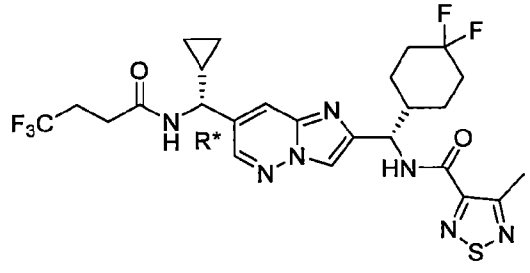


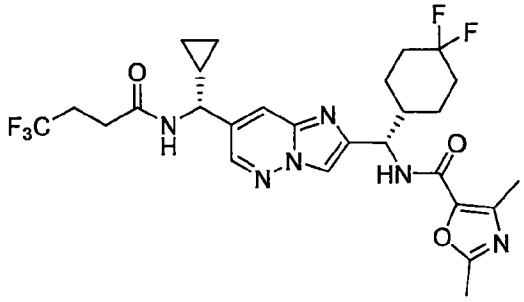


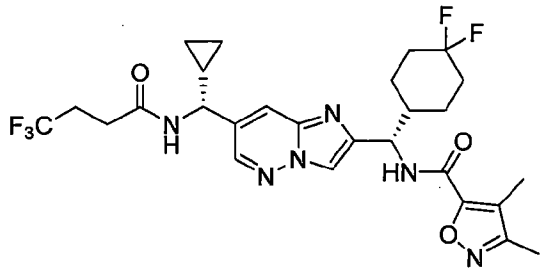


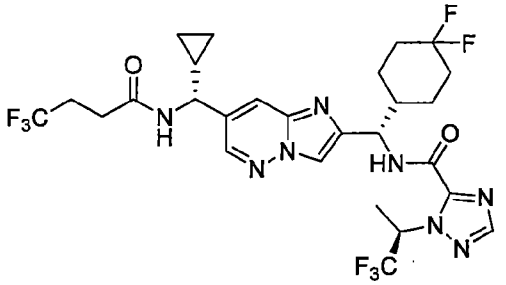


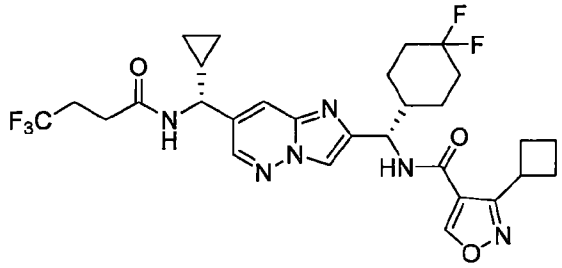


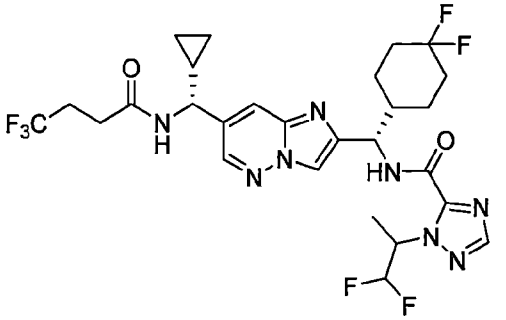


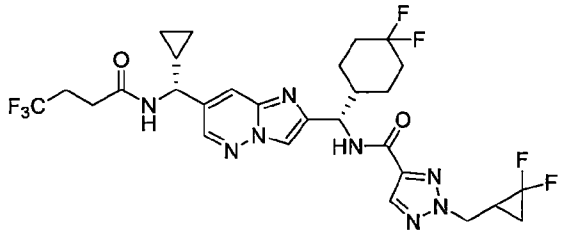


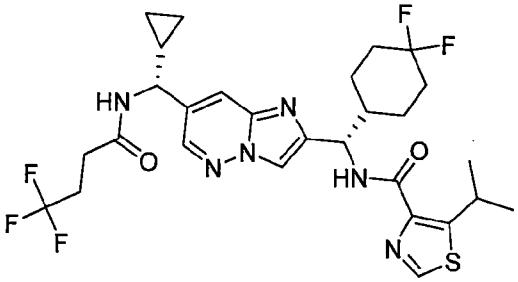


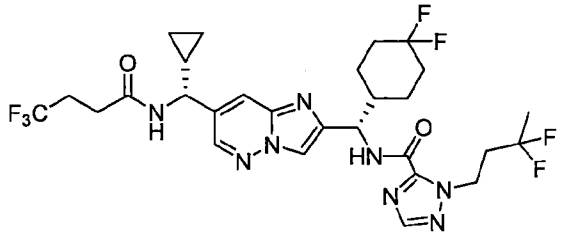


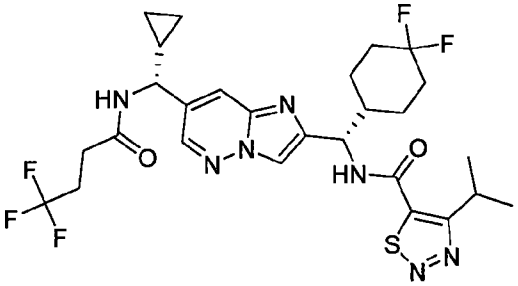


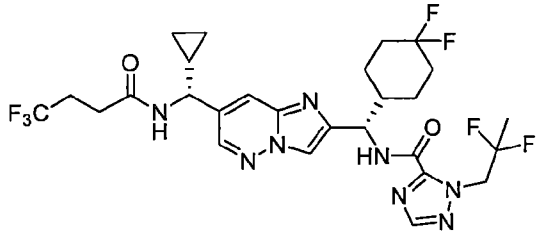


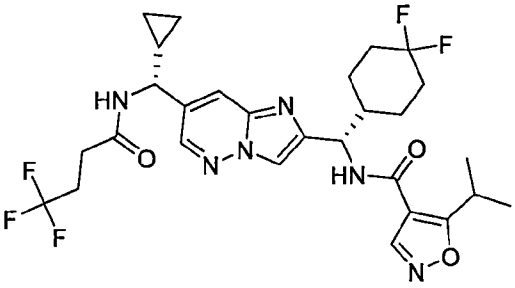


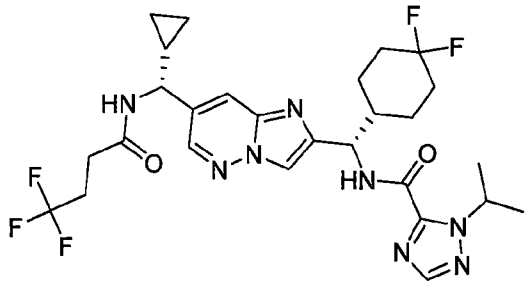












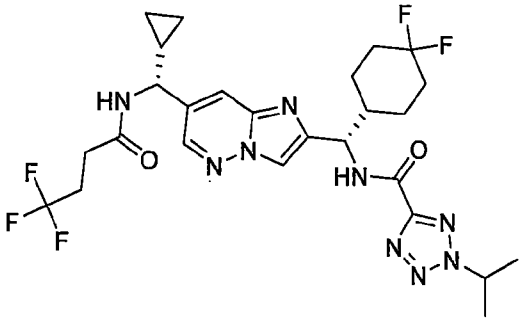
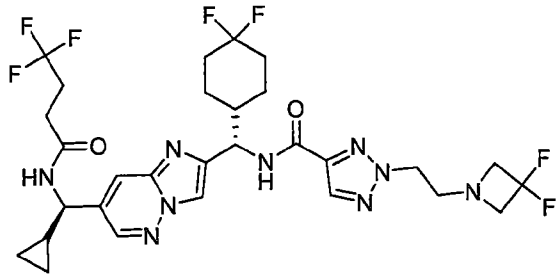
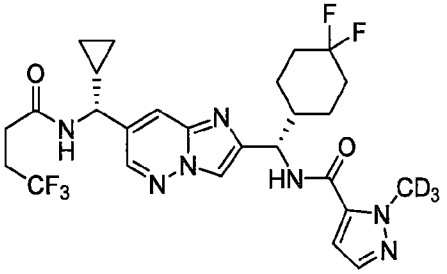
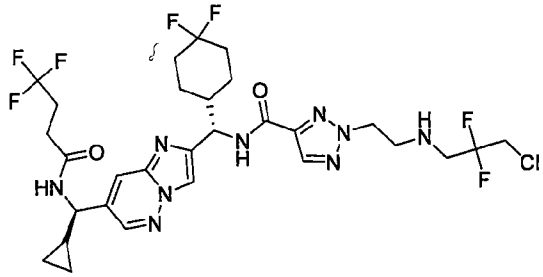
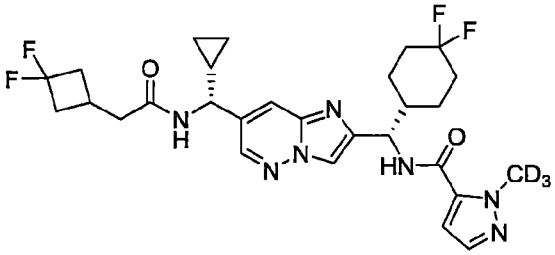


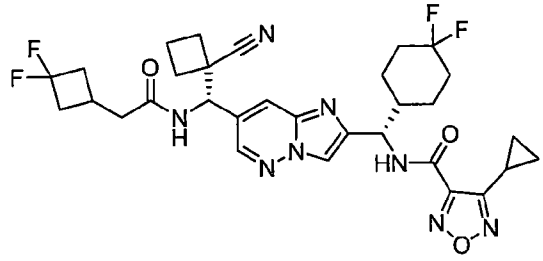
表 2K

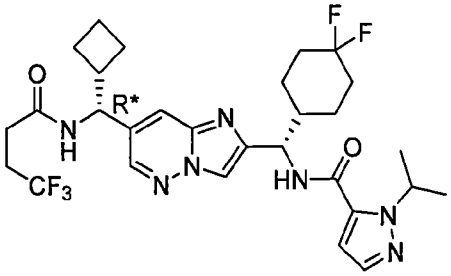


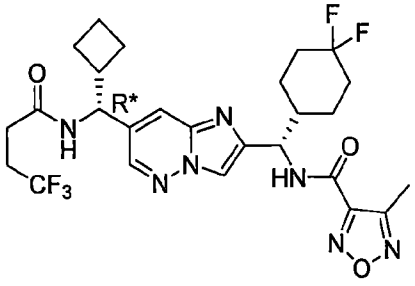


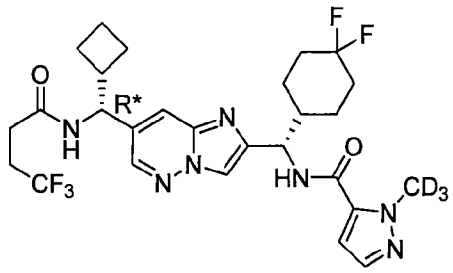


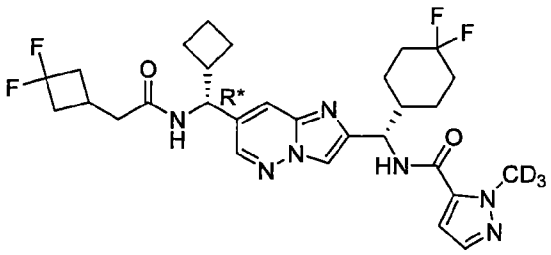


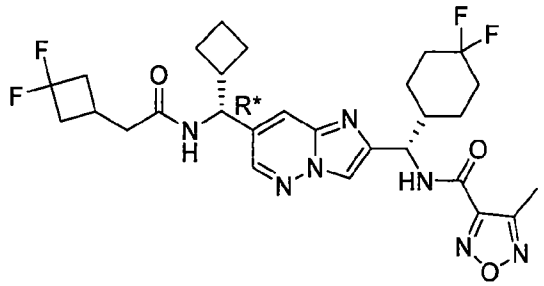


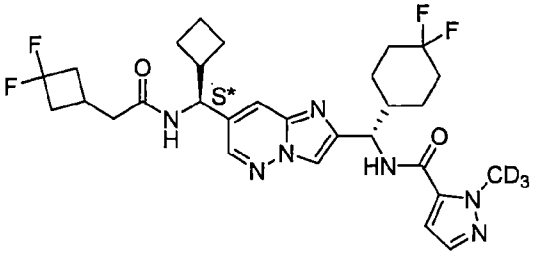


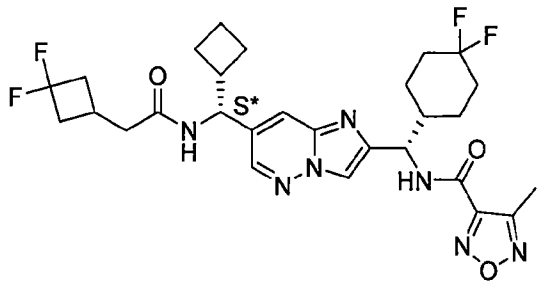


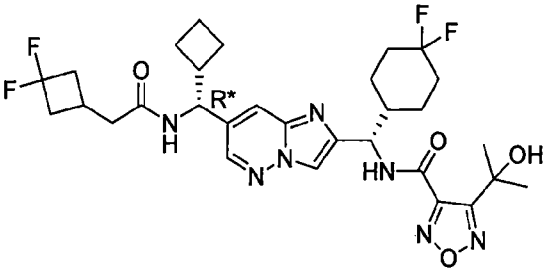


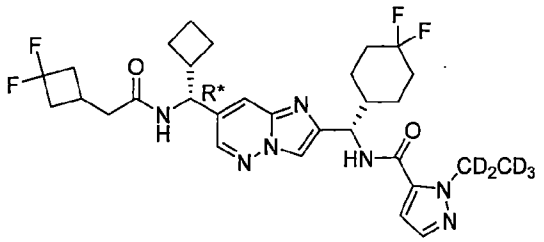


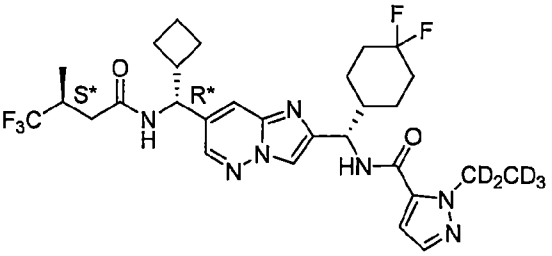


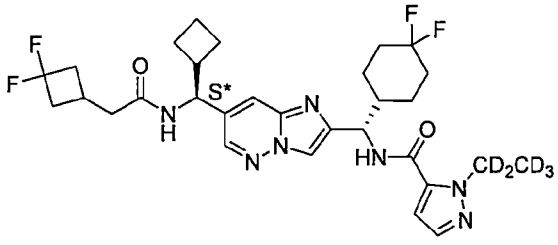


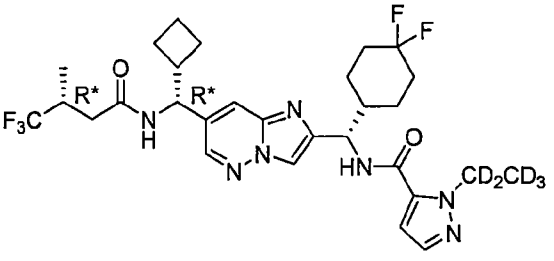


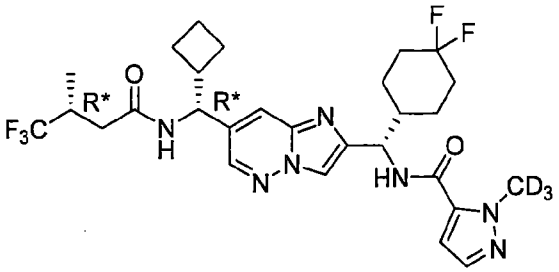


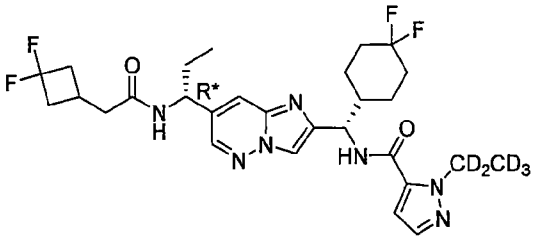


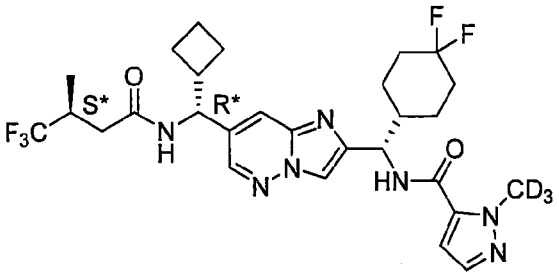


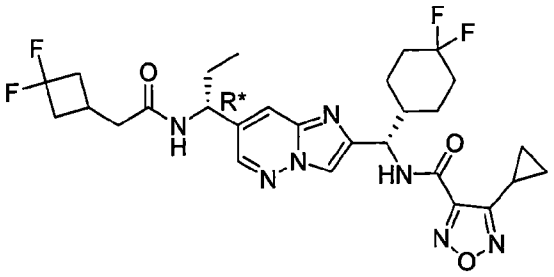


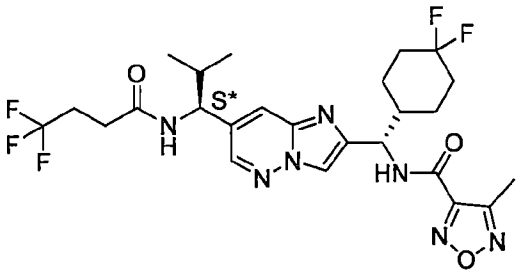


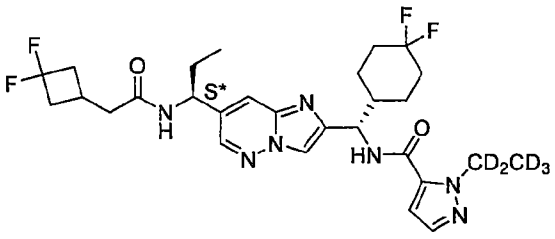


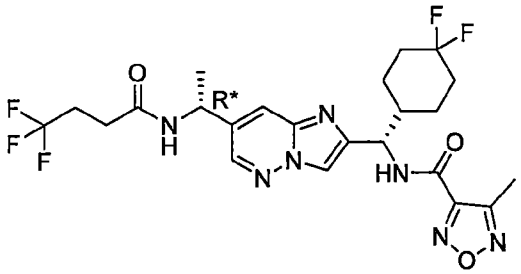












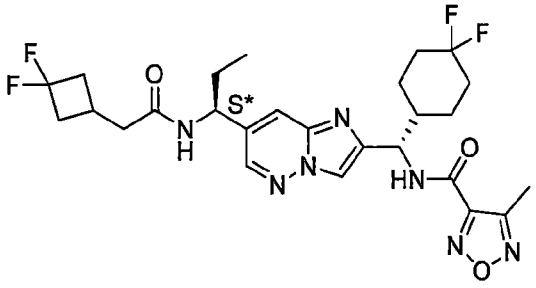
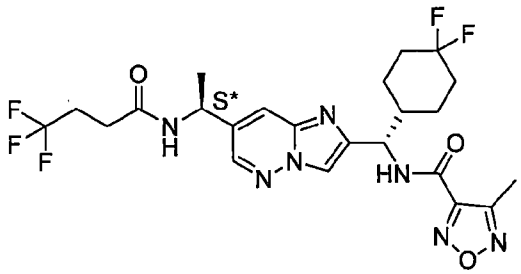
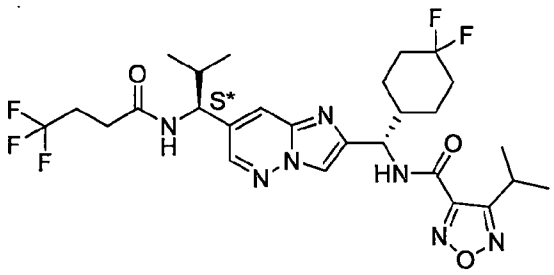
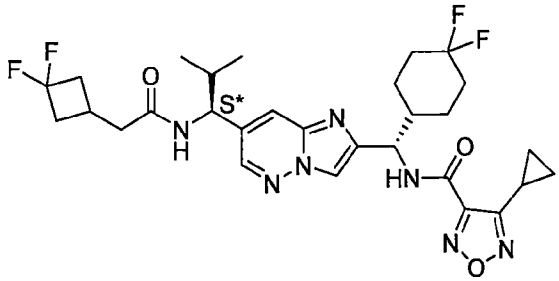
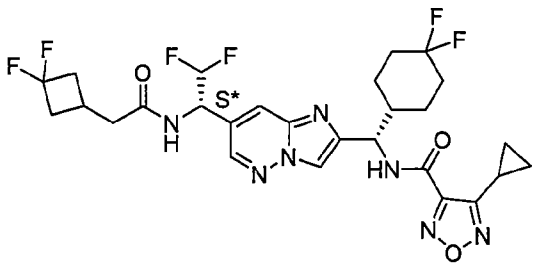


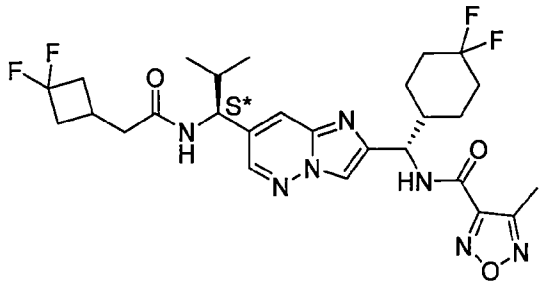
表 2L

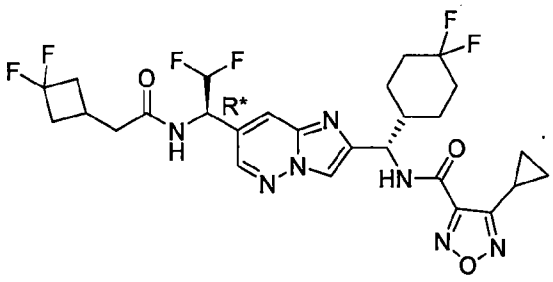


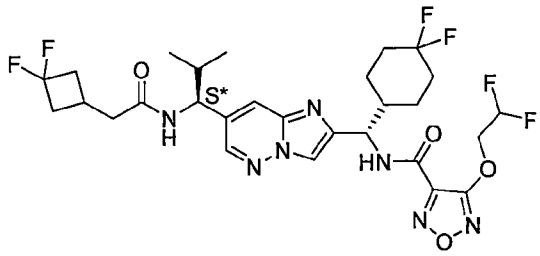


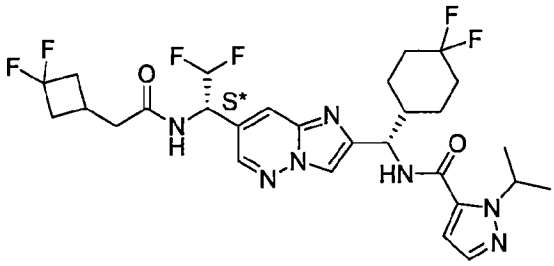


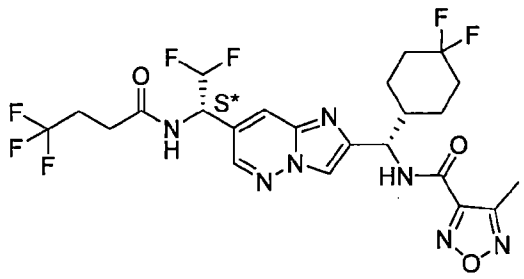


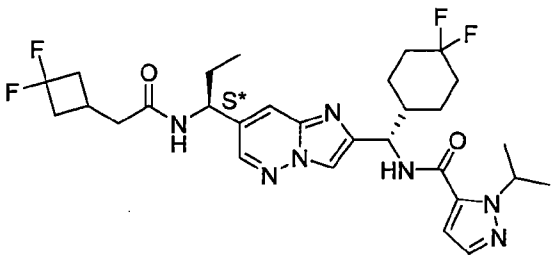


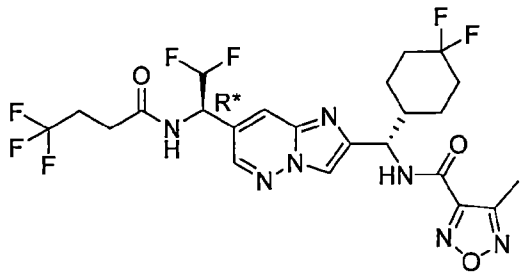


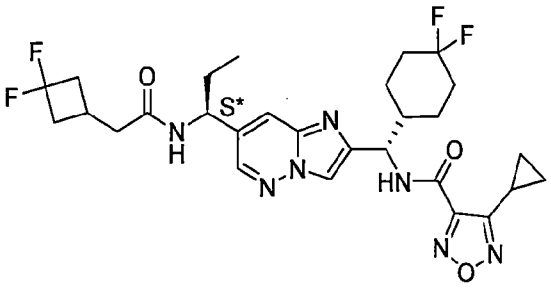


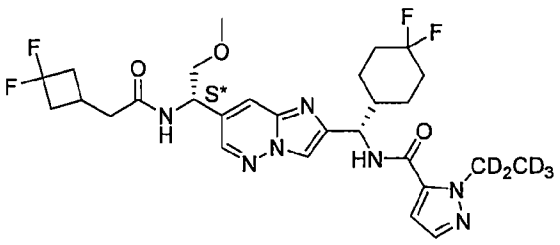


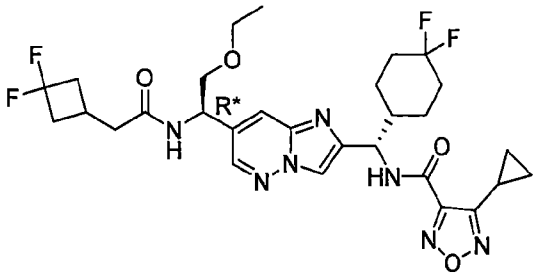


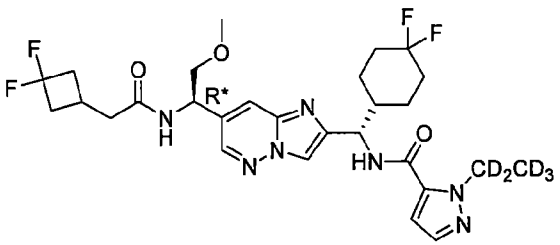


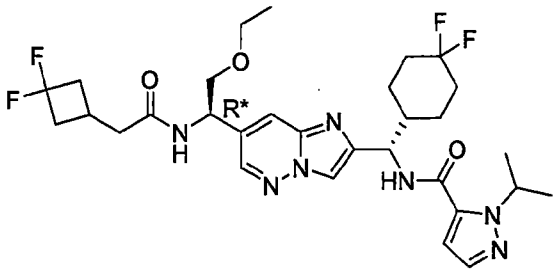


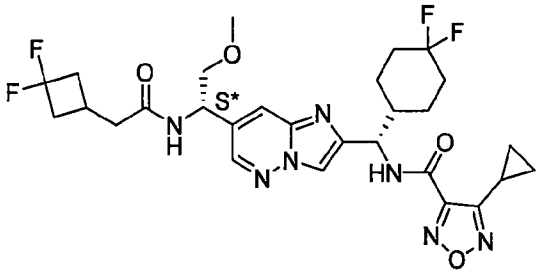


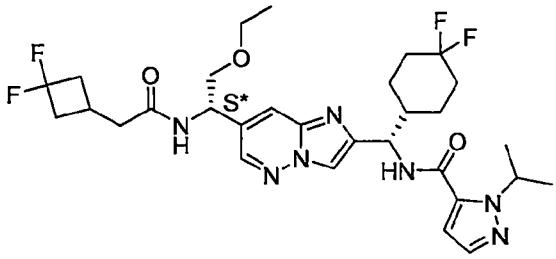


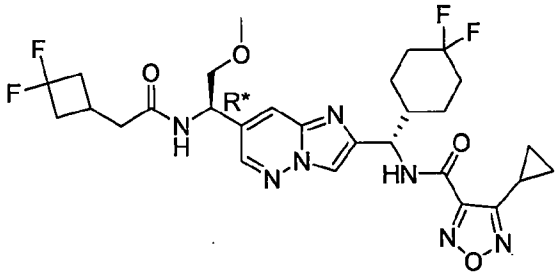


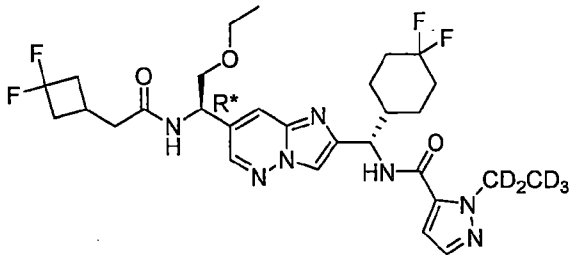


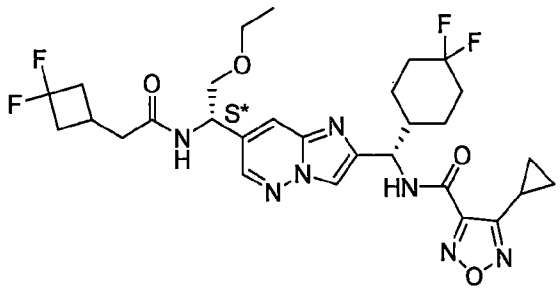


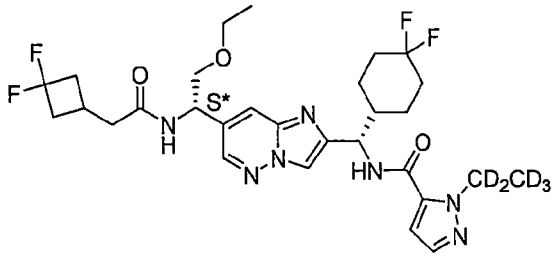


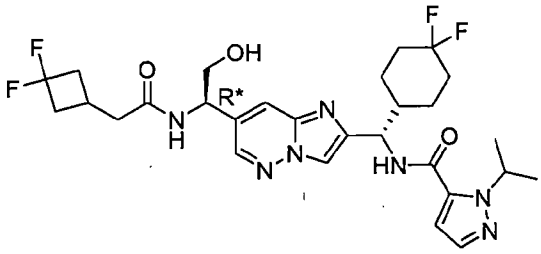


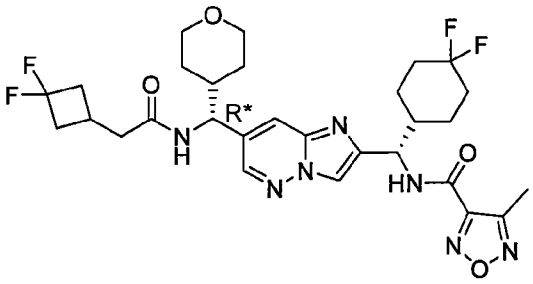












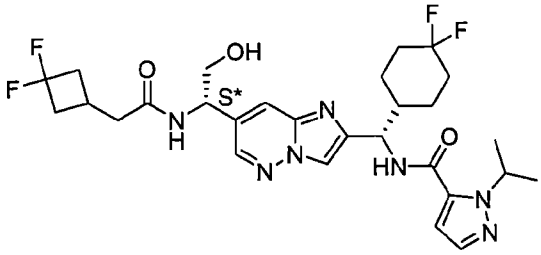
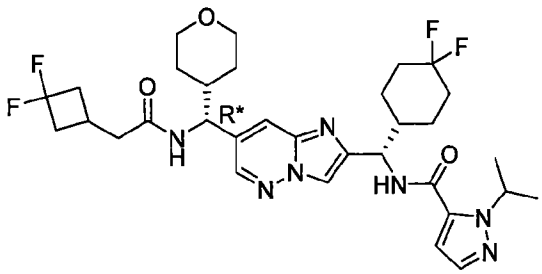
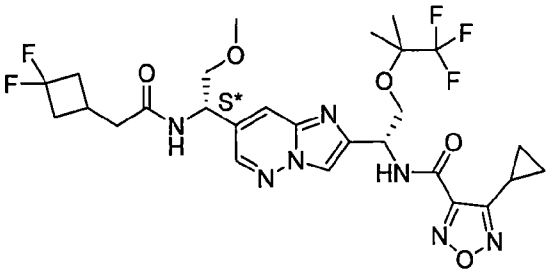
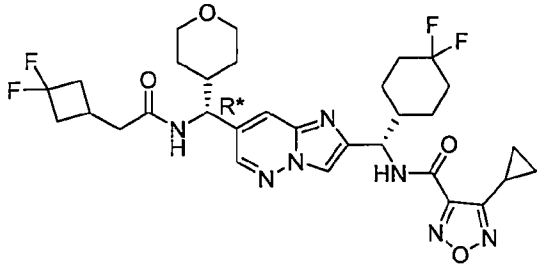
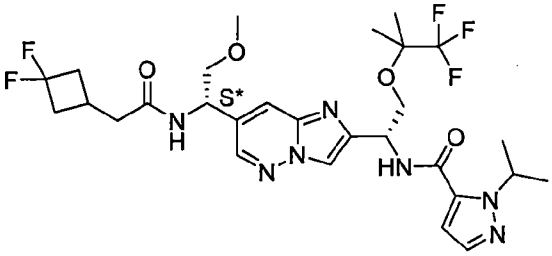


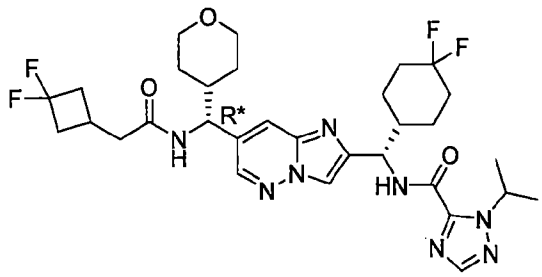
表 2M

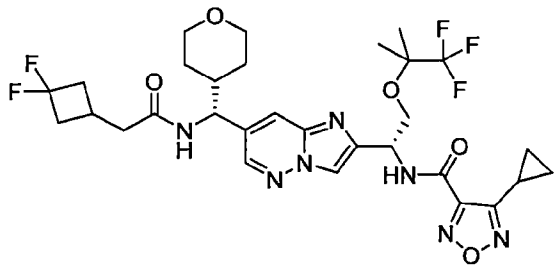


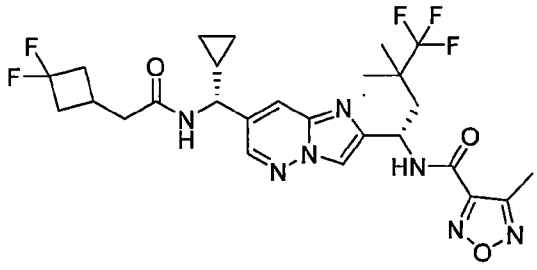


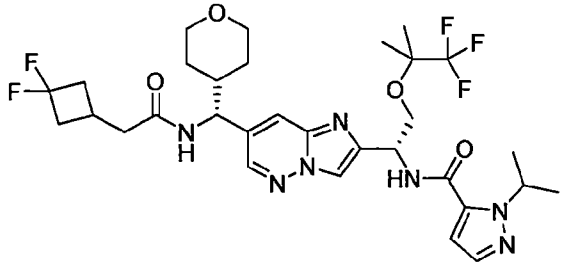


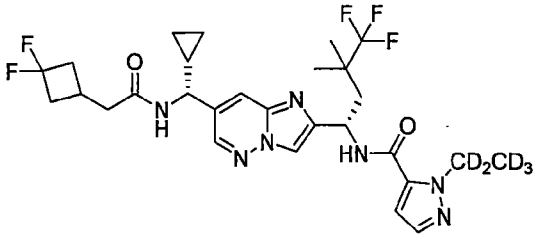


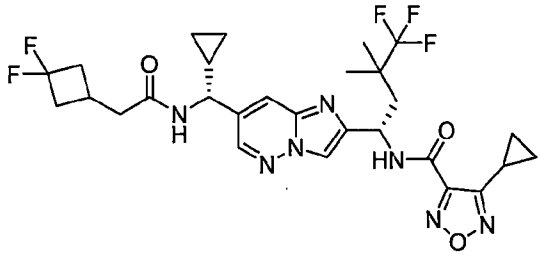


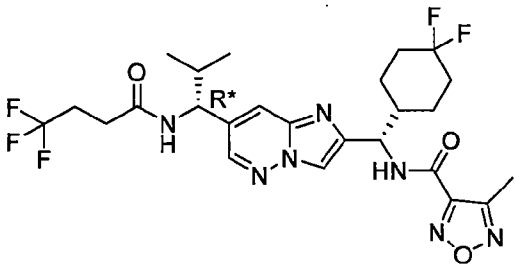


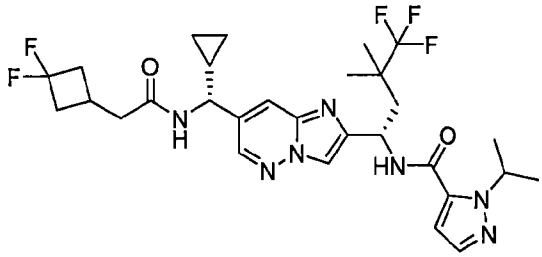






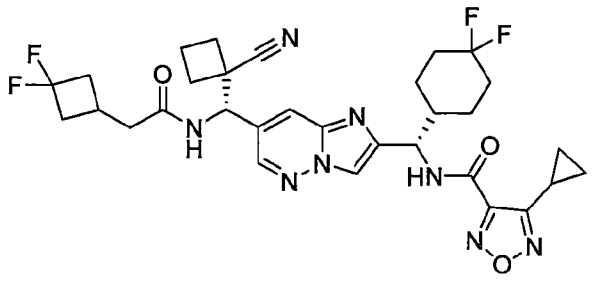
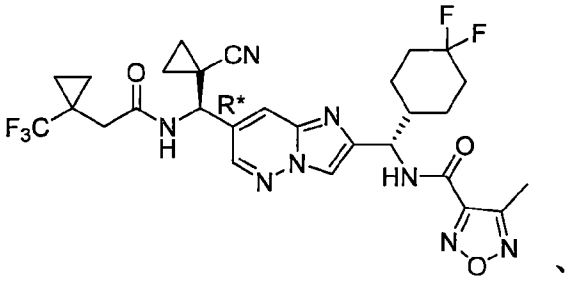
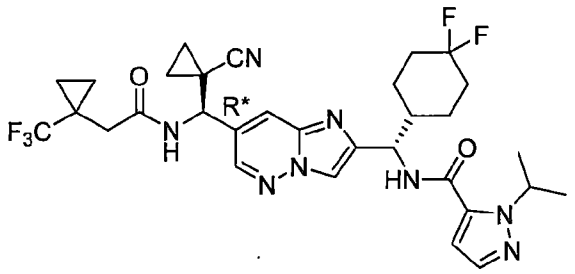
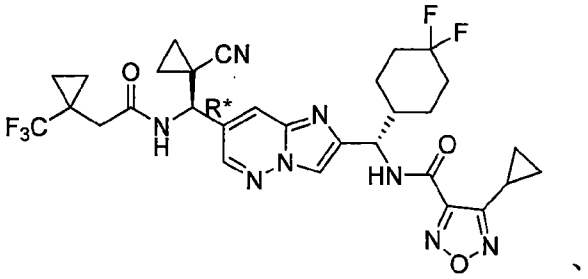
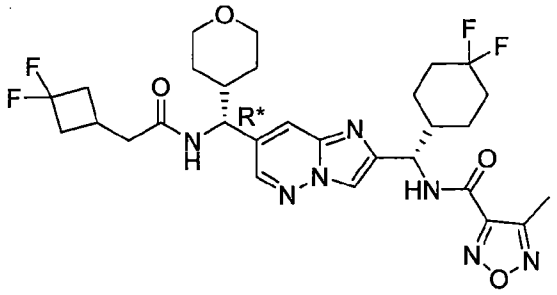
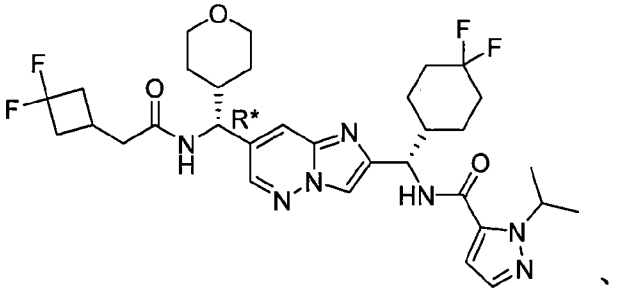
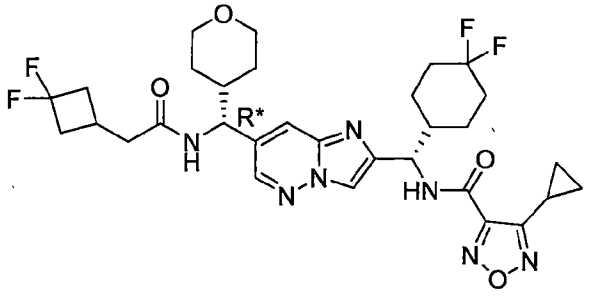
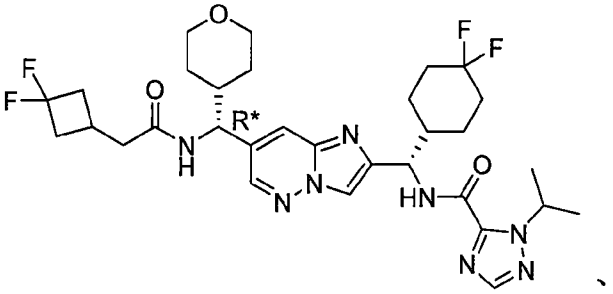


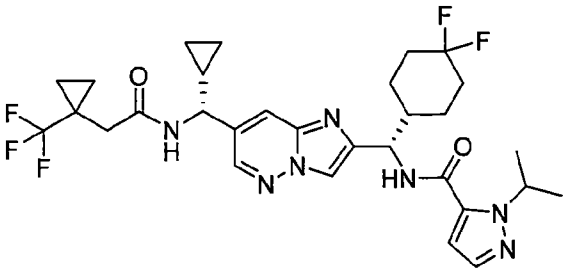
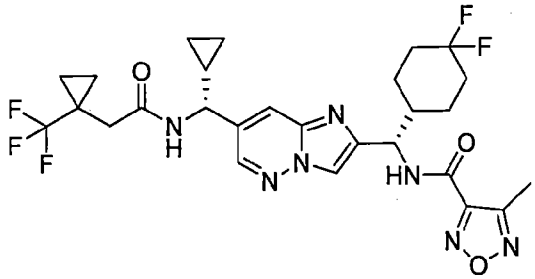
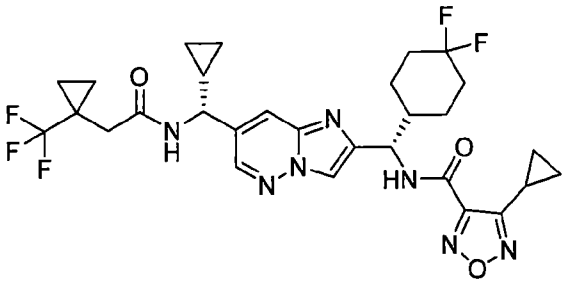
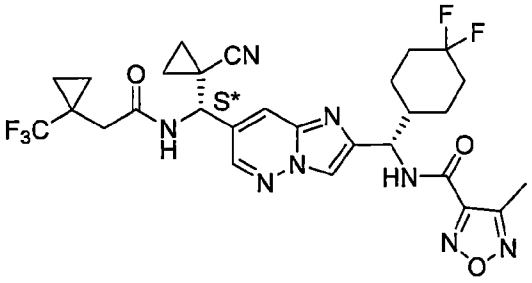
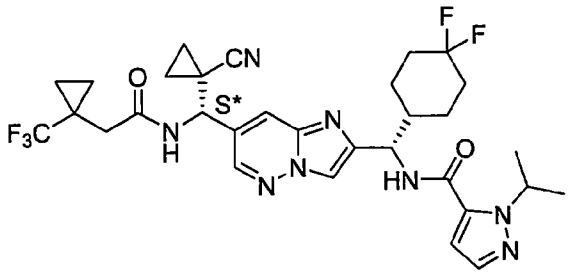




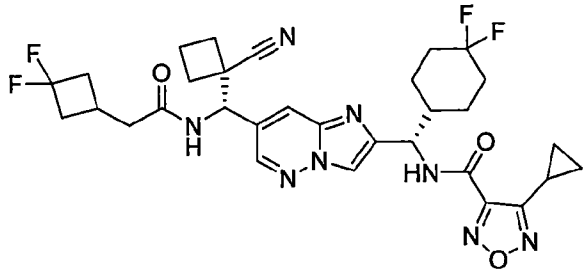
【0261】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其選自由表 2A、表 2B、表 2C、表 2D、表 2E、表 2F、表 2G、表 2H、表 2I、表 2J、表 2K、和表 2M 中的化合物所組成之群組。

【0262】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其選自由下列所組成之群組：

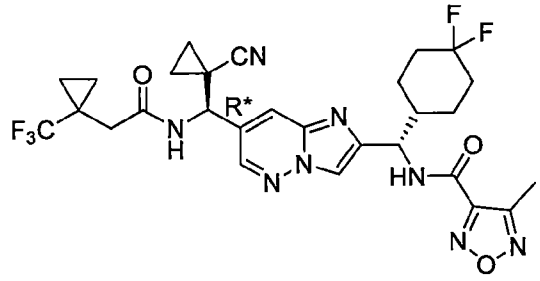

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

，及

。

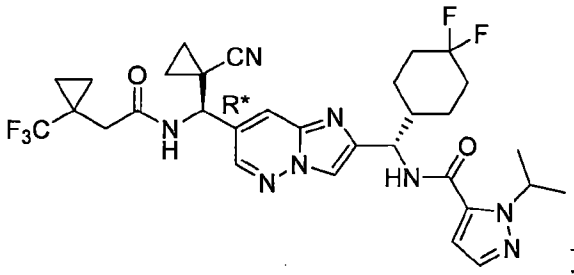
【0263】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物，其為


或其醫藥上可接受的鹽。

【0264】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物，其為

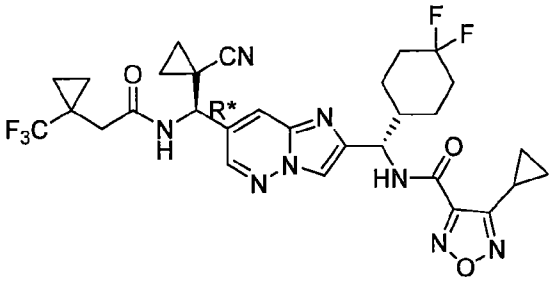

或其醫藥上可接受的鹽。

【0265】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物，其為



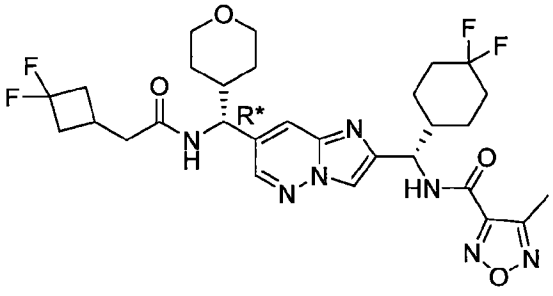
或其醫藥上可接受的鹽。

【0266】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物，其為



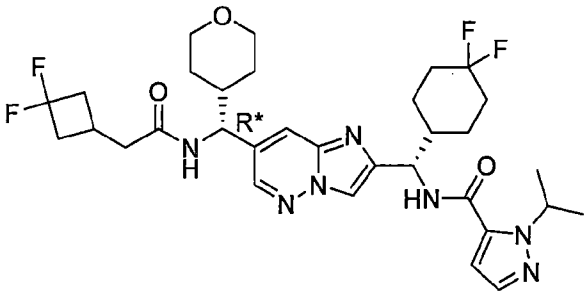
或其醫藥上可接受的鹽。

【0267】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物，其為



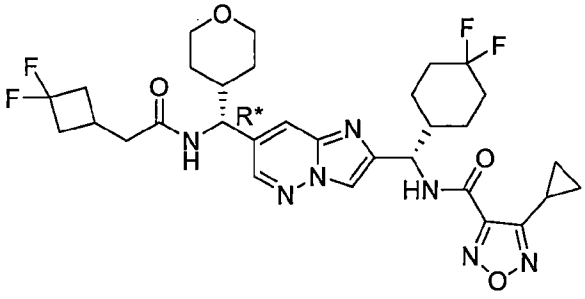
或其醫藥上可接受的鹽。

【0268】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物，其為



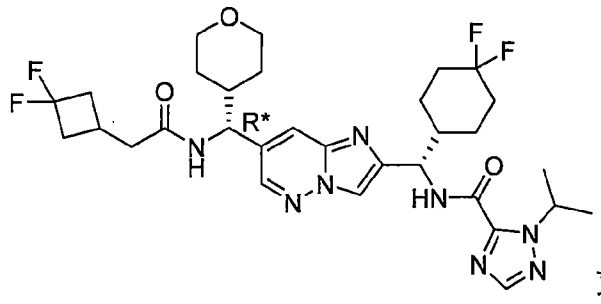
或其醫藥上可接受的鹽。

【0269】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物，其為



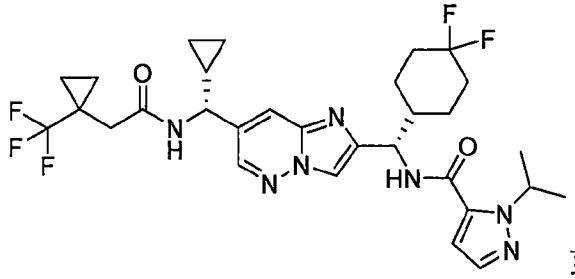
或其醫藥上可接受的鹽。

【0270】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物，其為



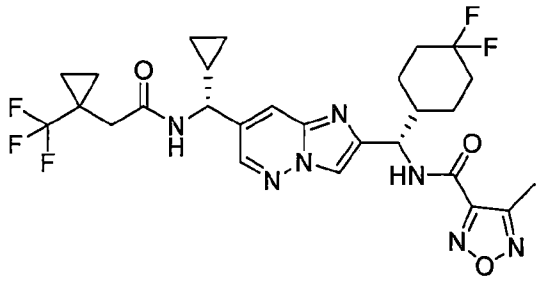
或其醫藥上可接受的鹽。

【0271】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物，其為



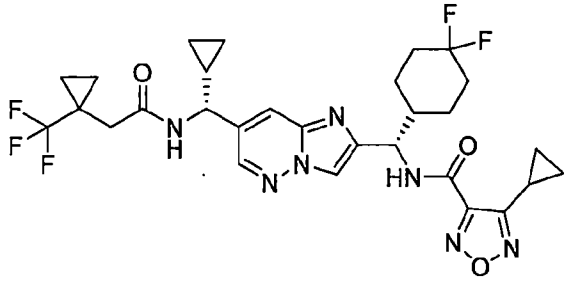
或其醫藥上可接受的鹽。

【0272】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物，其為



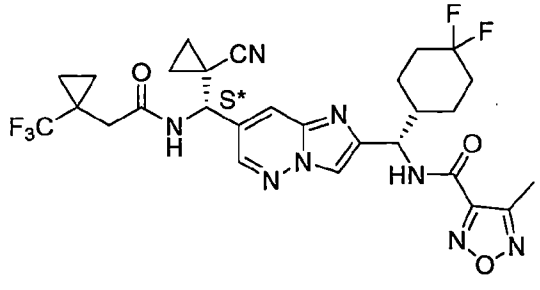
或其醫藥上可接受的鹽。

【0273】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物，其為



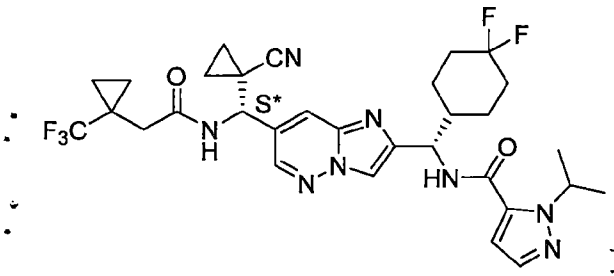
或其醫藥上可接受的鹽。

【0274】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物，其為



或其醫藥上可接受的鹽。

【0275】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式 I'化合物，其為



或其醫藥上可接受的鹽。

【0276】 在一些實施態樣中，本文揭示一種醫藥組成物，其包含式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽、和醫藥上可接受的載體。在一些實施態樣中，醫藥組成物係調配用於口服投予(例如，錠劑或膠囊)。

【0277】 在一些實施態樣中，本文揭示一種醫藥組成物，其藉由混合式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽、和醫藥上可接受的載體製造。

【0278】 在一些實施態樣中，本文揭示一種製造醫藥組成物之方法，其包含混合式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽、和醫藥上可接受的載體。

III. 治療用途

【0279】 本申請案亦關於一種用於治療及/或改善 IL-17 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽、其組成物、或其藥物投予至有需要的個體。

【0280】 本申請案亦關於一種用於治療及/或改善 IL-17 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽、其組成物、或其藥物投予至有需要的個體。

【0281】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體。

【0282】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體。

【0283】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒

介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、大皰性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡。

【0284】 一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、大皰性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡。

【0285】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為乾癬。

【0286】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為乾癬。

【0287】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為乾癬性關節炎。

【0288】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒

介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為乾癬性關節炎。

【0289】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為類風濕性關節炎。

【0290】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為類風濕性關節炎。

【0291】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為關節黏連性脊椎炎。

【0292】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為關節黏連性脊椎炎。

【0293】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)。

【0294】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、

病症、或疾病為化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)。

【0295】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為大疱性類天疱瘡。

【0296】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為大疱性類天疱瘡。

【0297】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為異位性皮膚炎。

【0298】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為異位性皮膚炎。

【0299】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為白斑症。

【0300】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為白斑症。

【0301】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒

介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為多發性硬化症。

【0302】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為多發性硬化症。

【0303】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為全身性紅斑狼瘡。

【0304】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為全身性紅斑狼瘡。

【0305】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為氣喘。

【0306】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為氣喘。

【0307】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、

病症、或疾病為葡萄膜炎。

【0308】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為葡萄膜炎。

【0309】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為慢性阻塞性肺病。

【0310】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為慢性阻塞性肺病。

【0311】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為多發性骨髓瘤。

【0312】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為多發性骨髓瘤。

【0313】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、大疱性類天

疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡，其中式 I 化合物或其醫藥上可接受的鹽係口服投予(例如，以錠劑或膠囊)。

【0314】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、大疱性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡，其中式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽係口服投予(例如，以錠劑或膠囊)。

【0315】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物、其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、大疱性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡，其中治療有效量為約 10 mg 至 300 mg QD 的劑量。在一些實施態樣中，治療有效量為約 20 mg 至 200 mg QD 的劑量。在一些實施態樣中，治療有效量為約 50 mg 至 100 mg QD 的劑量。

【0316】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、大疱性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性

肺病、多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡，其中治療有效量為的劑量約 10 mg 至 300 mg QD。在一些實施態樣中，治療有效量為約 20 mg 至 200 mg QD 的劑量。在一些實施態樣中，治療有效量為約 50 mg 至 100 mg QD 的劑量。

【0317】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽將投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、大皰性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡，其中治療有效量為的劑量約 10 mg 至 300 mg BID。在一些實施態樣中，治療有效量為約 20 mg 至 200 mg BID 的劑量。在一些實施態樣中，治療有效量為的劑量約 50 mg 至 100 mg BID。

【0318】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、大皰性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡，其中治療有效量為的劑量約 10 mg 至 300 mg BID。在一些實施態樣中，治療有效量為約 20 mg 至 200 mg BID 的劑量。在一些實施態樣中，治療有效量為的劑量約 50 mg 至 100 mg BID。

【0319】 在一些實施態樣中，本文揭示治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽之用途，其用於治療及/或改善選自由下列所組成群組之 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、大皰性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、

多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡。

【0320】 在一些實施態樣中，本文揭示治療有效量的式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽之用途，其用於治療及/或改善選自由下列所組成群組之IL-17A媒介的發炎症候群、病症、或疾病：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、大疱性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡。

【0321】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽之用途，其用於製造供治療及/或改善選自由下列所組成群組之IL-17A媒介的發炎症候群、病症、或疾病之藥物：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、大疱性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡。

【0322】 在一些實施態樣中，本文揭示一種式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽之用途，其用於製造供治療及/或改善選自由下列所組成群組之IL-17A媒介的發炎症候群、病症、或疾病之藥物：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、大疱性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡。

【0323】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善IL-17媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽、其組成物、或其藥物投予至有需要的個體。

【0324】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善IL-17媒介的發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含將治療有效量的式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽、其組成物、或其藥物投予至有需要的個體。

【0325】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善IL-17媒介

的發炎症候群、病症或疾病之方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、過敏性氣喘、類固醇抵抗性氣喘、嗜中性哮喘、慢性阻塞性肺病、葡萄膜炎、多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡，其包含將治療有效量的式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽、其組成物、或其藥物投予至有需要的個體。

【0326】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善IL-17媒介的發炎症候群、病症或疾病之方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、過敏性氣喘、類固醇抵抗性氣喘、嗜中性哮喘、慢性阻塞性肺病、葡萄膜炎、多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡，其包含將治療有效量的式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽、其組成物、或其藥物投予至有需要的個體。

【0327】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善IL-17媒介的發炎症候群、病症或疾病之方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、和關節黏連性脊椎炎，其包含將治療有效量的式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽、其組成物、或其藥物投予至有需要的個體。

【0328】 在一些實施態樣中，本文揭示一種用於治療及/或改善IL-17媒介的發炎症候群、病症或疾病之方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、和關節黏連性脊椎炎，其包含將治療有效量的式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽、其組成物、或其藥物投予至有需要的個體。

【0329】 在一些實施態樣中，本文揭示調節哺乳動物的IL-17活性之方法，其藉由投予治療有效量的至少一種式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽。

【0330】 在一些實施態樣中，本文揭示 調節哺乳動物的IL-17活性之方法，

其藉由投予治療有效量的至少一種式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽。

【0331】 本文亦揭示一種抑制介白素-17產生之方法，其包含將治療有效量的式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體。

【0332】 本文亦揭示一種抑制介白素-17產生之方法，其包含將治療有效量的式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽投予至有需要的個體。

IV. 組合治療

【0333】 式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽、其組成物、或其藥物也可與一或多種另外的治療劑組合使用。同樣地、式I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽、其組成物、或其藥物可與一或多種另外的治療劑組合使用。

【0334】 在一些實施態樣中，一或多種另外的治療劑係選自由下列所組成之群組：抗炎劑、免疫調節劑、和免疫抑制劑。

【0335】 在一些實施態樣中，一或多種另外的治療劑係選自由下列所組成之群組：

【0336】 抗-TNFα 劑，諸如英利昔單抗(infliximab)(Remicade®)、阿達木單抗(adalimumab)(Humira®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol)(Cimzia®)、戈利木單抗(golimumab)(Simponi®)、依那西普(etanercept)(Enbrel®)、沙利度胺(thalidomide)(Immunoprin®)、來那度胺(lenalidomide)(Revlimid®)、和泊馬度胺(pomalidomide)(Pomalyst®/ Imnovid®)；

【0337】 抗-p40 抗體劑，諸如烏斯替單抗(ustekinumab)(Stelara®)；及

【0338】 抗-p19 抗體劑，諸如古塞木單抗(guselkumab)(Tremfya®)、替曲珠單抗(tildrakizumab)(Ilumya™/Ilumetri)、利山奇珠單抗(risankizumab)(Skyrizi™)、和米利珠單抗(mirikizumab)。

【0339】 在一些實施態樣中，本文揭示一種治療及/或改善有需要的個體之IL-17媒介的發炎症候群、病症或疾病之方法，其包含將治療有效量的式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽、其組成物、或其藥物與一或多種另外的治療劑(諸如抗炎劑、免疫調節劑、或免疫抑制劑)組合治療而投予至個體，其中該症候群、

病症或疾病為選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、過敏性氣喘、類固醇抵抗性氣喘、嗜中性哮喘、慢性阻塞性肺病、葡萄膜炎、多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡。

【0340】 在一些實施態樣中，本文揭示一種治療及/或改善有需要的個體之 IL-17 媒介的發炎症候群、病症或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I' 化合物、或其醫藥上可接受的鹽、其組成物、或其藥物與一或多種另外的治療劑(諸如抗炎劑、免疫調節劑、或免疫抑制劑)組合治療而投予至個體，其中該症候群、病症或疾病為選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、過敏性氣喘、類固醇抵抗性氣喘、嗜中性哮喘、慢性阻塞性肺病、葡萄膜炎、多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡。

【0341】 在一些實施態樣中，本文揭示一種治療及/或改善有需要的個體之 IL-17 媒介的發炎症候群、病症或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽、其組成物、或其藥物與一或多種另外的治療劑(諸如抗炎劑、或免疫抑制劑)組合治療而投予至個體，其中該症候群、病症或疾病為乾癬、乾癬性關節炎、關節黏連性脊椎炎。在一些實施態樣中，IL-17 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為乾癬。在一些實施態樣中，IL-17 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為乾癬性關節炎。在一些實施態樣中，IL-17 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為關節黏連性脊椎炎。

【0342】 在一些實施態樣中，本文揭示一種治療及/或改善有需要的個體之 IL-17 媒介的發炎症候群、病症或疾病之方法，其包含將治療有效量的式 I' 化合物、或其醫藥上可接受的鹽、其組成物、或其藥物與一或多種另外的治療劑(諸如抗炎劑、或免疫抑制劑)組合治療而投予至個體，其中該症候群、病症或疾病為乾癬、乾癬性關節炎、關節黏連性脊椎炎。在一些實施態樣中，IL-17 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為乾癬。在一些實施態樣中，IL-17 媒介的發炎

症候群、病症、或疾病為乾癬性關節炎。在一些實施態樣中，IL-17 媒介的發炎症候群、病症、或疾病為關節黏連性脊椎炎。

給藥方案

【0343】 當用作為 IL-17A 調節劑時，本文所揭示的化合物可以在約 0.5 mg 至約 1 g，較佳介於約 0.5 mg 至約 500 mg 之間的劑量範圍內之有效量以單一或每日分劑量投予。在一些實施態樣中，給藥量為約 5 mg 至 400 mg。在一些實施態樣中，給藥量為約 10 mg 至 300 mg。在一些實施態樣中，給藥量為約 0.5、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、或 100 mg 的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽。在一些實施態樣中，給藥量為約 100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、或 200 mg 的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽。在一些實施態樣中，給藥量為約 200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、或 300 mg 的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽。在一些實施態樣中，給藥量為約 300、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、或 400 mg 的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽。在一些實施態樣中，給藥量為約 400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、475、480、485、490、495、或 500 mg 的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽。在一些實施態樣中，給藥量為約 10 mg 至 300 mg。在一些實施態樣中，給藥量為約 0.5、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、或 100 mg 的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽。在一些實施態樣中，給藥量為約 100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、或 200 mg 的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽。在一些實施態樣中，給藥量為約 200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、或 300 mg 的式 I'化合物、或其醫藥上可

接受的鹽。在一些實施態樣中，給藥量為約 300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、或 400 mg 的式 I'化合物 或其醫藥上可接受的鹽。在一些實施態樣中 給藥量為約 400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、475、480、485、490、495、或 500 mg 的式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽。

【0344】 在一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受的鹽可以在約 10 mg 至 300 mg QD 的劑量範圍內之有效量投予。在一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受的鹽可以在約 20 mg 至 200 mg QD 的劑量範圍內之有效量投予。在一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受的鹽可以在約 50 mg 至 100 mg QD 的劑量範圍內之有效量投予。

【0345】 在一些實施態樣中，式 I'化合物或其醫藥上可接受的鹽可以在約 10 mg 至 300 mg QD 的劑量範圍內之有效量投予。在一些實施態樣中，式 I'化合物或其醫藥上可接受的鹽可以在約 20 mg 至 200 mg QD 的劑量範圍內之有效量投予。在一些實施態樣中，式 I'化合物或其醫藥上可接受的鹽可以在約 50 mg 至 100 mg QD 的劑量範圍內之有效量投予。

【0346】 在一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受的鹽可以在約 10 mg 至 300 mg BID 的劑量範圍內之有效量投予。在一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受的鹽可以在約 20 mg 至 200 mg BID 的劑量範圍內之有效量投予。在一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受的鹽可以在約 50 mg 至 100 mg BID 的劑量範圍內之有效量投予。

【0347】 在一些實施態樣中，式 I'化合物或其醫藥上可接受的鹽可以在約 10 mg 至 300 mg BID 的劑量範圍內之有效量投予。在一些實施態樣中，式 I'化合物或其醫藥上可接受的鹽可以在約 20 mg 至 200 mg BID 的劑量範圍內之有效量投予。在一些實施態樣中，式 I'化合物或其醫藥上可接受的鹽可以在約 50 mg 至 100 mg BID 的劑量範圍內之有效量投予。

【0348】 投予之劑量將受到諸如投予途徑、接受者的健康、體重和年齡、

治療的頻率以及同時和不相關治療之存在等因素的影響。

【0349】 熟習該項技術者也是顯而易見本發明化合物或其醫藥組成物之治療有效劑量將根據所需效果而改變。因此，熟習該項技術者可容易地確定欲投予的最佳劑量且將隨著所使用的特定化合物、投予模式、製劑濃度、和疾病狀況的進展而改變。此外，與被治療的特定個體相關的因素(包括個體年齡、體重、飲食和投予時間)將導致需要將劑量調整到適當的治療程度。上述劑量因此為平均情況的例示。當然，可有其中更高或更低的劑量範圍是有價值的個別情況，且該等在本發明的範圍內。

醫藥上可接受的鹽類

【0350】 醫藥上可接受的酸/陰離子鹽類包括且不限於乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物、依地酸鈣(calcium edetate)、樟腦磺酸鹽(camsylate)、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、二氫氯化物、依地酸鹽(edetate)、乙二磺酸鹽(edisylate)、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽(esylate)、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽(glyceptate)、葡萄糖酸鹽(gluconate)、麩胺酸鹽(glutamate)、羥乙醯胺基苯砷酸鹽(glycollylarsanilate)、己基間苯二酚鹽(hexylresorcinate)、海巴明(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽(hydroxynaphthoate)、碘化物、2-羥乙磺酸鹽(isethionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯乙醇酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽(mucate)、萘磺酸鹽(napsylate)、硝酸鹽、巴摩酸鹽(pamoate)、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(teoclate)、甲苯磺酸鹽及三乙基碘化物(triethiodide)。有機或無機酸亦包括且不限於：氫碘酸、過氯酸、硫酸、磷酸、丙酸、乙醇酸、甲磺酸、羥乙磺酸、草酸、2-萘磺酸、對甲苯磺酸、環己磺醯胺酸、醣酸或三氟乙酸。

【0351】 醫藥上可接受的鹼/陽離子鹽類包括且不限於鋁、2-胺基-2-羥甲基-丙烷-1,3-二醇(也稱之為參(羥甲基)胺基甲烷、三(羥甲基)胺基甲烷(tromethane)

或"TRIS")、氨、苯札辛(benzathine)、三級丁胺、鈣、葡糖酸鈣、氫氧化鈣、氯普卡因、膽鹼、膽鹼碳酸氫鹽、氯化膽鹼、環己胺、二乙醇胺乙二胺、鋰、LiOMe、L-離胺酸、鎂、葡甲胺(meglumine)、NH_3、NH_4OH、N-甲基-D-葡萄糖胺、哌啶、鉀、三級丁醇鉀、氫氧化鉀(水溶液)、普卡因(procaine)、奎寧、鈉、碳酸鈉、2-乙基己酸鈉、氫氧化鈉、三乙醇胺或鋅。

醫藥組成物

【0352】 式I化合物或其醫藥上可接受的鹽可調配成包含任何已知的醫藥上可接受的載體之醫藥組成物。式I'化合物或其醫藥上可接受的鹽類同樣地可調配成包含任何已知的醫藥上可接受的載體之醫藥組成物。例示性載體包括但不限於任適當溶劑、分散液介質、塗料、抗細菌劑和抗真菌劑及等滲劑。也可為調配物之組分的例示性賦形劑包括填充劑、黏合劑、崩解劑和潤滑劑。

【0353】 式I化合物或其醫藥上可接受的鹽類包括從無機或有機酸類或鹼類形成之習用無毒鹽類或四級銨鹽類。類似地，式I'化合物之醫藥上可接受的鹽類也包括從無機或有機酸類或鹼類形成之習用無毒鹽類或四級銨鹽類。該等酸加成鹽類的實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、十二烷基硫酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、三甲基乙酸鹽(pivalate)、丙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽和酒石酸鹽。鹼鹽類包括銨鹽類、鹼金屬鹽類(諸如鈉鹽及鉀鹽類)、鹼土金屬鹽類(諸如鈣鹽及鎂鹽類)、與有機鹼類之鹽類(諸如二環己基胺基鹽類)和與胺基酸類(諸如精胺酸)之鹽類。且，含鹼性氮之基團可以例如鹵烷而四級化。

【0354】 本發明之醫藥組成物可藉由任何可達成其預期目的之手段來投予。實例包括藉由腸胃外(parenteral)、皮下、靜脈、肌肉內、腹膜內、經皮、局部、經頰(buccal)或經眼(ocular)途徑投予。交替地或者同時，投予可藉由口服途徑。用於腸胃外投予之適當調配物包括水溶性形式之活性化合物的水溶液，例如，水溶性鹽類、酸溶液、鹼溶液、葡萄糖水溶液、等張碳水化合物溶液以及環糊精包容複合物。

【0355】 本文亦揭示一種製造醫藥組成物之方法，其包含混合醫藥上可接受的載體與任何式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽。此外本文揭示一種製造醫藥組成物之方法，其包含混合醫藥上可接受的載體與任何式 I'化合物、或其醫藥上可接受的鹽。另外，本申請案包括藉由混合醫藥上可接受的載體與任何本發明化合物製造之醫藥組成物。

【圖式簡單說明】無

【實施方式】

實施例

縮寫

【0356】 在此和在整個申請案中，可使用下列縮寫。

Å	埃
Ac	乙醯基
acac	乙醯丙酮
ACN	乙腈
BAST	雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫
Boc	三級丁氧羰基
br	寬
Bs	對溴苯基磺醯基(對溴苯基磺醯基(brosyl))
Bu	丁基
Bz	苯甲酸根
CAM	鉬酸鈰銨
COD 或 cod	環辛二烯
δ	自標準品之低磁場的 NMR 化學位移(ppm)
d	二重峰
d	天
DAST	(二乙胺基)三氟化硫

dba	二苯甲亞基丙酮
DBU	1, 8-二吖雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIBAL-H	二異丁基氫化鋁
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺(Hünig 氏鹼)
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP	4-(二甲胺基)吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMP	Dess-Martin 高碘烷
DMSO	二甲亞碸
DPPE	伸乙基雙(二苯基膦)
dppf	1, 1'-雙(二苯膦基)二茂鐵
ELSD	蒸發光散射偵檢器
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基) 碳二亞胺鹽酸鹽
ESI	電灑游離
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
Fmoc	芴基甲氧羰基
g	克
h	小時
HATU	O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽
HOAt	1-羥基-7-氮雜苯并三唑
HOBt	1-羥苯并三唑

HPLC	高壓液相層析法
Hz	赫茲
i	異
J	偶合常數(核磁共振光譜)
L	升
LC	液相層析法
LDA	二異丙基胺化鋰
m	毫或多重態
m/z	質荷比
M^+	母分子離子
M	莫耳(莫耳/升)或兆
Me	甲基
MeCN	乙腈
min	分鐘
μ	微
Ms	甲磺醯基
MS	質譜
MTBE	三級丁基甲基乙醚
NCS	N-氯琥珀醯亞胺
n	正
n	奈米
N	當量濃度(當量濃度)
NMM	N-甲基嗎啉
NMR	核磁共振
NPA	正丙胺
Pd/C	鈀碳

Ph	苯基
PPTS	對甲苯磺酸吡啶鎓
Pr	丙基
Psi	每平方英寸磅
Pd(dtbpf)Cl_2	[1, 1′-雙(二-三級丁膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
q	四重峰
Rochelle 鹽	酒石酸鉀鈉
rt	室溫
RuPhos PD G3	2-二環己膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)甲磺酸鹽
s	單重峰
SFC	超臨界流體層析法
t	三級
t	三重峰
TBAT	二氟三苯基矽酸四丁銨
TBD	三氮雜雙環癸烯
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
TMP	四甲基哌啶基
Ts	對甲苯磺醯基(甲苯磺醯基(tosyl))
XPhos	2-二環己膦基-2′,4′,6′-三異丙基聯苯
XPhos Pd G1	氯化(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基)]鈀(II)、(XPhos)苯乙胺氯化鈀(II)、氯(2-二環己膦基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基)]

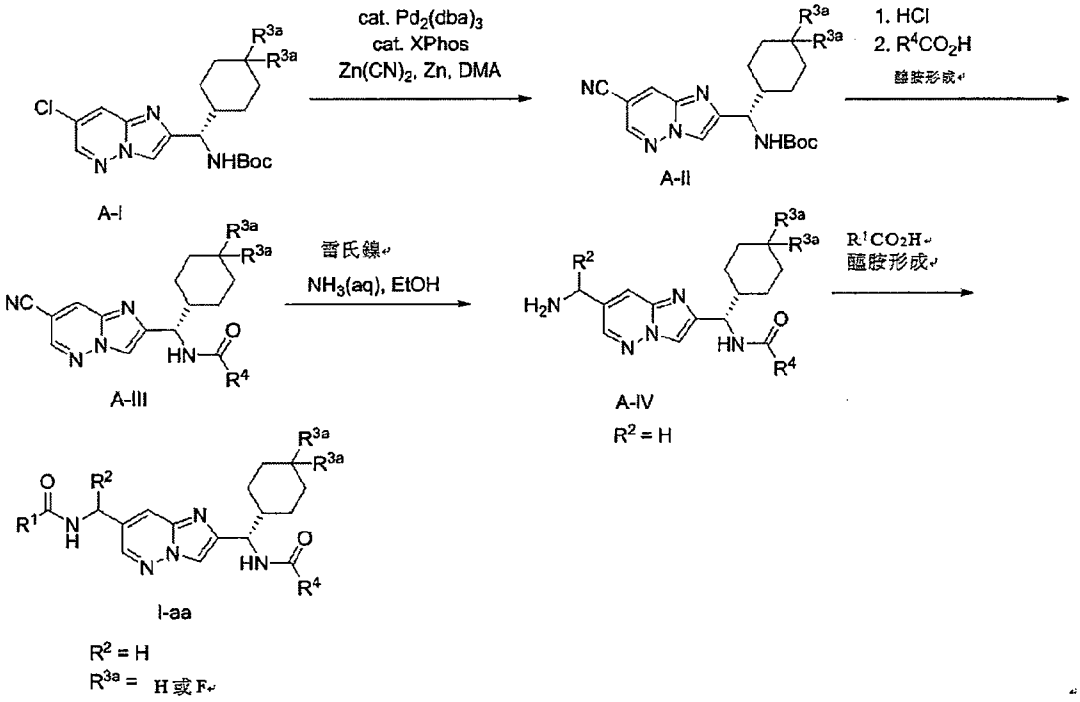
鈀(II)

XtalFluor-E® (二乙胺基)二氟銃四氟硼酸鹽

【0357】 在一些實施態樣中，本文提供本文所揭示的方法和中間物，其可用於製備本揭示之化合物或其醫藥上可接受的鹽。

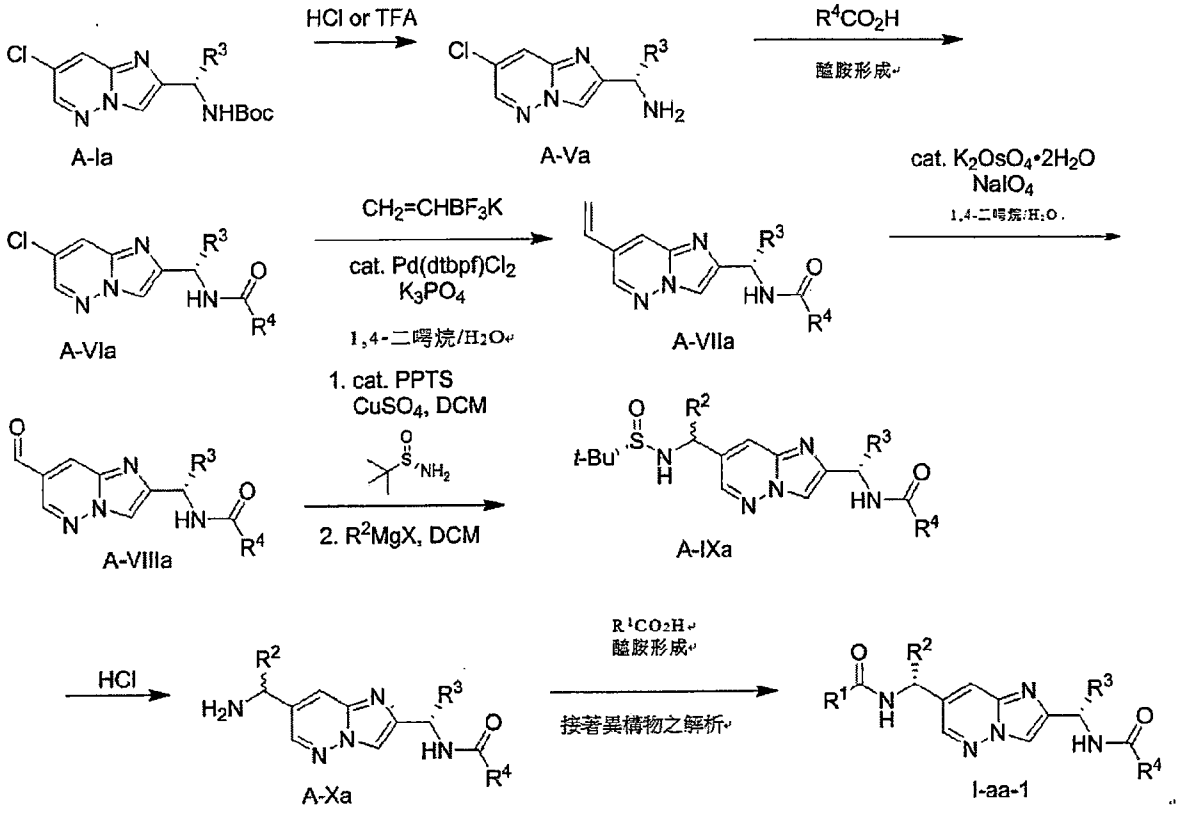
一般流程：

【0358】 流程 1

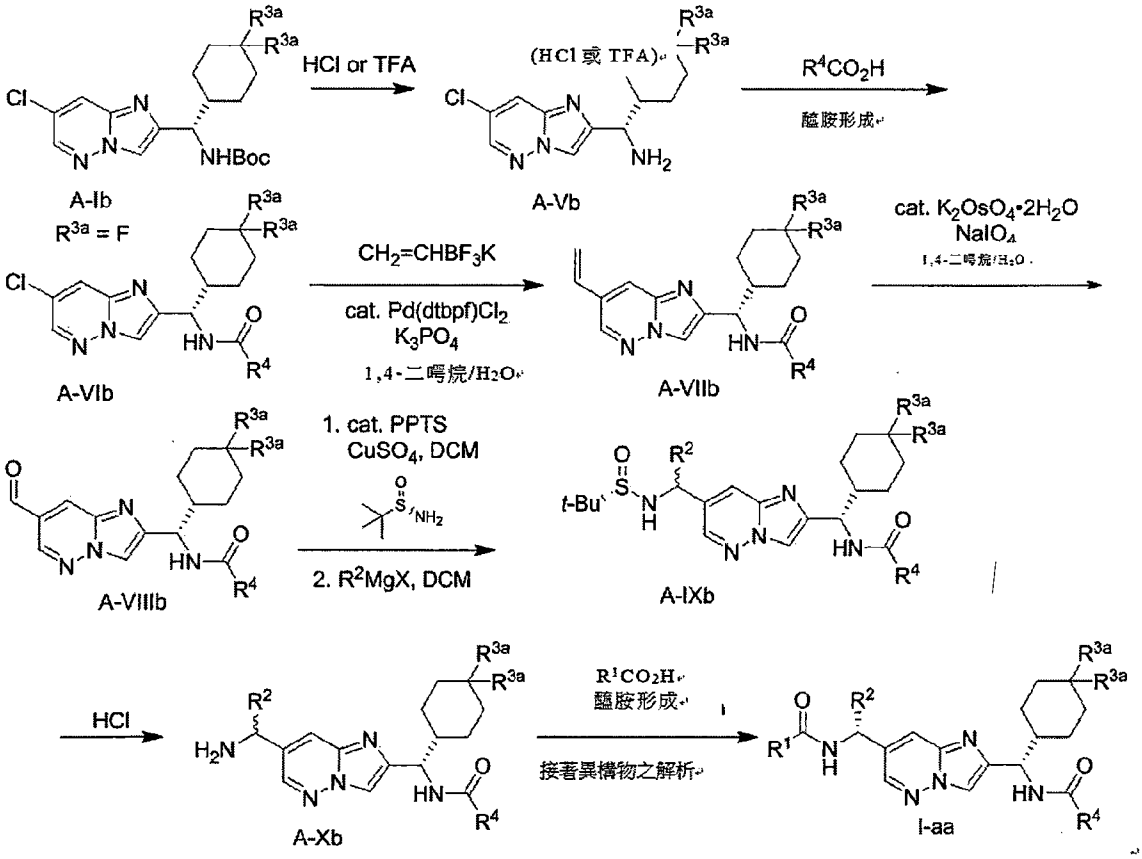


【0359】 在本發明中可製備某些式 I-aa 化合物，例如，根據流程 1。在觸媒(諸如 $Pd_2(dba)_3$ 的存在下使用試劑(諸如氰化鋅)之 A-I 的氰化提供腈類 A-II。在酸性條件(諸如鹽酸水溶液)下移除 Boc 基團提供胺，其隨後透過使用偶合劑(諸如 HATU 或 EDCI)在鹼(諸如 DIPEA)的存在下於溶劑(諸如 DMF、MeCN、或 DCM)中在有或沒有添加劑(諸如 HOBt)下偶合至甲酸以產生醯胺類 A-III。在觸媒(諸如雷氏鎳)的存在下以氫將 A-IIIa 之腈還原提供對應一級胺類 A-IV，其可以類似於 A-II 轉化至 A-III 之方式偶合至羧酸類而產生如流程 1 中所示的一般結構 I-aa 之化合物。

【0360】 流程 2a


HCl or TFA
R4CO2H
醯胺形成
A-Ia
A-Va
cat. K2OsO4•2H2O
NaIO4
1,4-二噁烷/H2O
CH2=CHBF3K
cat. Pd(dtbpf)Cl2
K3PO4
1,4-二噁烷/H2O
A-VIa
A-VIIa
1. cat. PPTS
CuSO4, DCM
2. R2MgX, DCM
A-VIIIa
A-IXa
HCl
R1CO2H
醯胺形成
接著異構物之解析
A-Xa
I-aa-1

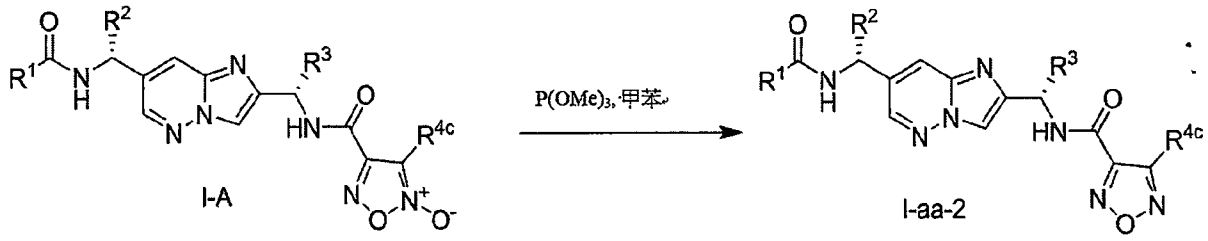
【0361】 流程 2b



【0362】 在本發明中一般結構 I-aa-1 和 I-aa 之某些化合物分別亦可根據流程 2a 和 2b 製備。在酸性條件(諸如鹽酸水溶液或 TFA)下移除式 A-Ia 或 A-Ib 之化合物的 Boc 基團提供式 A-V (例如，A-Va 和 A-Vb)之胺類。式 A-VIa 和 A-VIb 之醯胺類可以類似於 A-II 轉化至 A-III 之方式分別從 A-Va 和 A-Vb 形成(參見流程 1)。使用能夠轉移乙烯基之試劑混合物(諸如三氟(乙烯基)硼酸鉀在觸媒(諸如 $Pd(dtbpf)Cl_2$)的存在下進行式 A-VI 之化合物轉化至 A-VII。透過在觸媒(諸如鐵酸鉀)的存在下於溶劑(諸如 1,4-二噁烷水溶液)中使用試劑(諸如過碘酸鈉)將乙烯基取代基氧化裂解，一般結構 A-VII 之化合物可轉化至結構 A-VIII 之化合物。後續將一般結構 A-VIII 之化合物以(S)-(−)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺縮合產生對應亞磺醯亞胺(sulfinimide)，其在添加含親核性碳之試劑(諸如鹵化烷基鎂)後立即產生一般結構 A-IX 之亞磺醯胺類。結構 A-IX 之化合物轉化至 A-X 可在酸性條件(諸如鹽酸水溶液)下進行，及隨後以類似於 A-II 轉化至 A-III 之方式轉化至一般結構 I-aa-1 和 I-aa 之化合物。使用使用手性固定相之管柱將以異構物混合物獲得

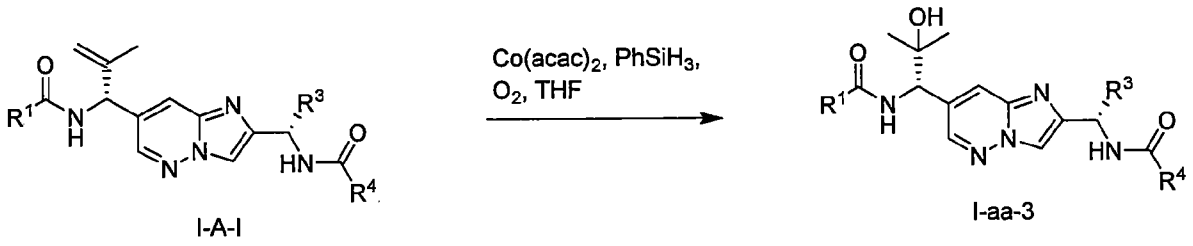
之一般結構 I-aa 之化合物進行額外的純化技術(諸如 HPLC 或 SFC)，以產生單一異構物產物 I-aa-1 和 I-aa。

【0363】 **流程 2c**



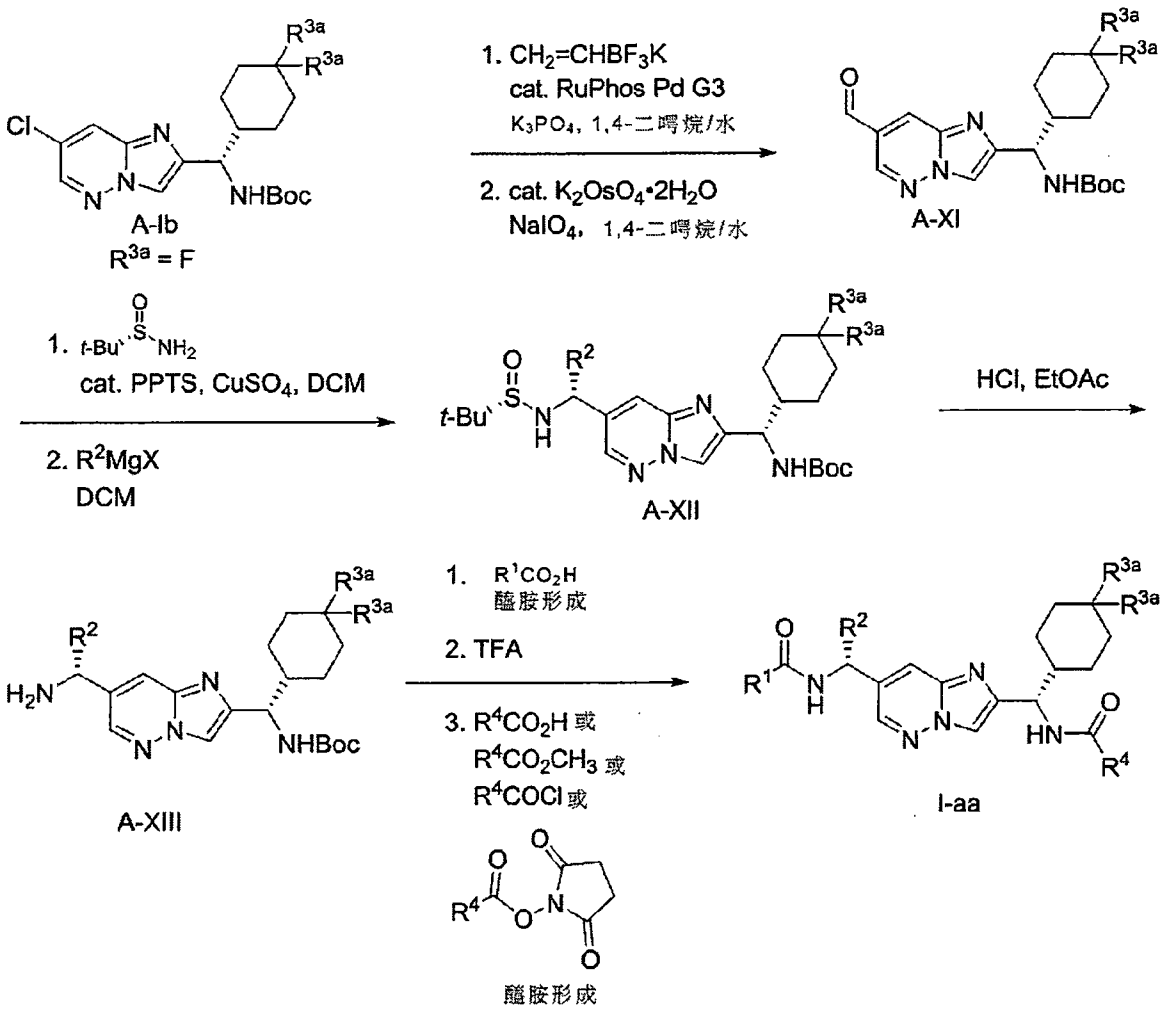
【0364】 化合物 I-aa-2 可藉由流程 2c 中所示之反應製備。在甲苯中以亞膦酸三甲酯處理 N-氧化物 I-A 產生化合物 I-aa-2。

【0365】 **流程 2d**



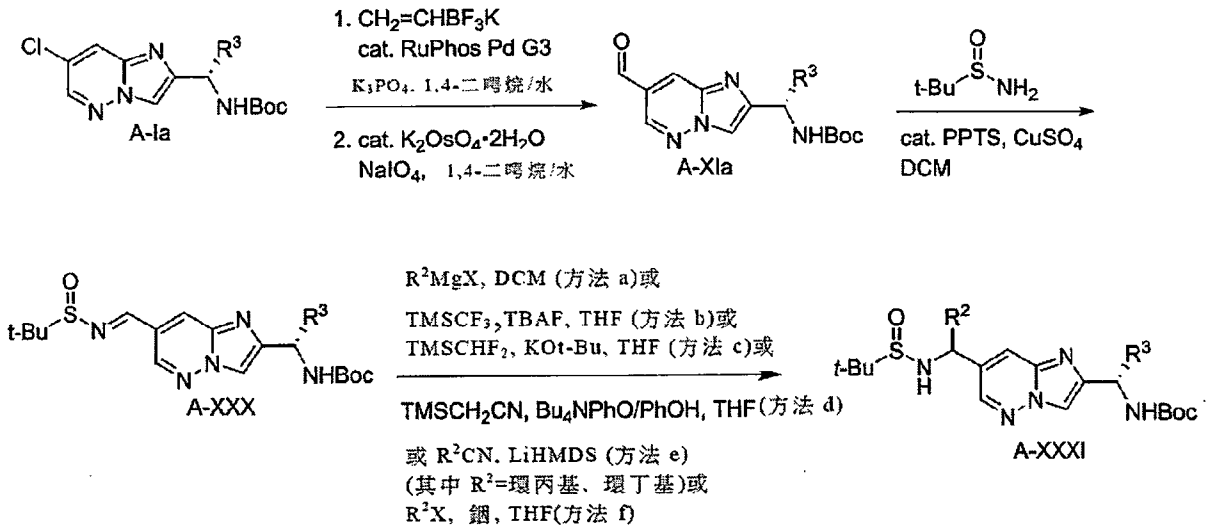
【0366】 化合物 I-aa-3 可如流程 2d 所示製備。使用試劑諸如 $Co(acac)_2$、(乙醯丙酮酸鈷(II))、和 $PhSiH_3$ (苯基矽烷)在含氧氛圍下於 THF 中水合 I-A-I 內的烯烴提供化合物 I-aa-3。

【0367】 流程 3



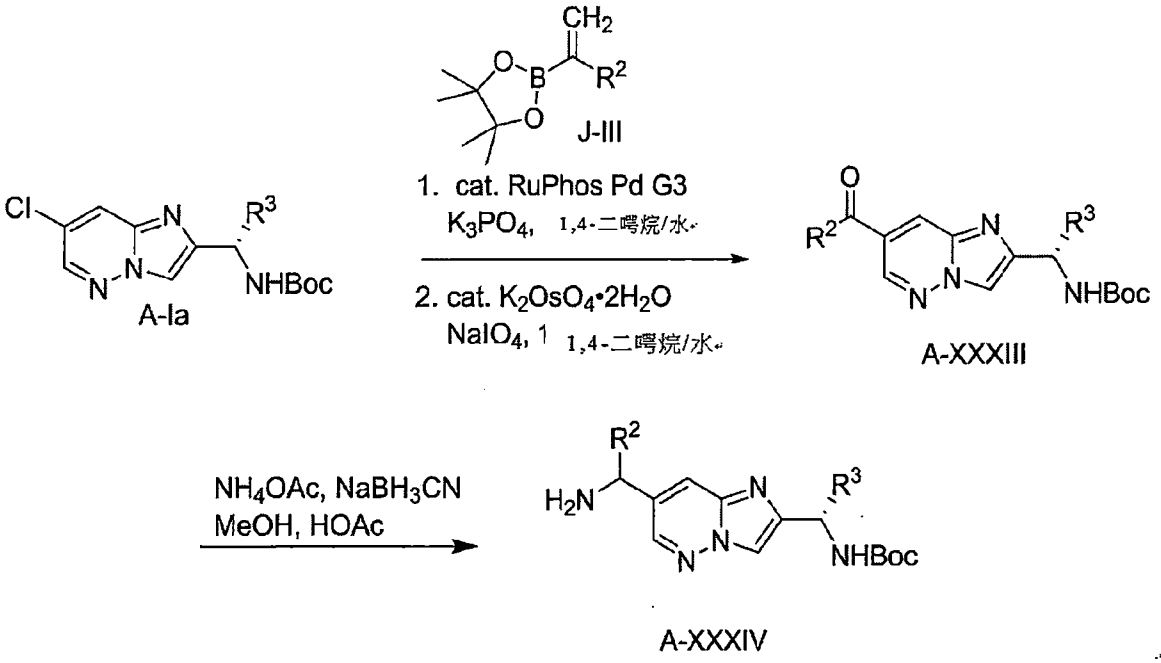
【0368】 本發明中的式 I-aa 化合物也可根據流程 3 製備，其中轉變的相關順序與流程 2b 相比為相反。式 A-XI 之醛類可以類似於 A-VI 轉化至 A-VIII 之方式從 A-I (例如，A-Ib)形成。類似地，一般結構 A-XII 之化合物可以類似於 A-VIII 轉化至 A-IX 之方式從 A-XI 形成。在酸性條件下(諸如在 EtOAc 中水性鹽酸)從一般結構 A-XII 之化合物選擇性移除亞磺醯胺官能性，產生一般結構 A-XIII 之胺類。可如先前流程中所述進行 A-XIII 之醯化，接著 Boc 基團之移除，及醯胺形成以產生一般結構 I-aa 之化合物，儘管在一些情況下彼等如下製備(i)使用在溶劑(諸如 DCM)中之醯氯，(ii)藉由與 $Al(CH_3)_3$ 一起在溶劑(諸如甲苯)中加熱以將酯直接轉化成醯胺或(iii)藉由在溶劑(諸如乙腈)中在 DIPEA 的存在下轉化 N-羥琥珀酸酯。

【0369】 流程 3a



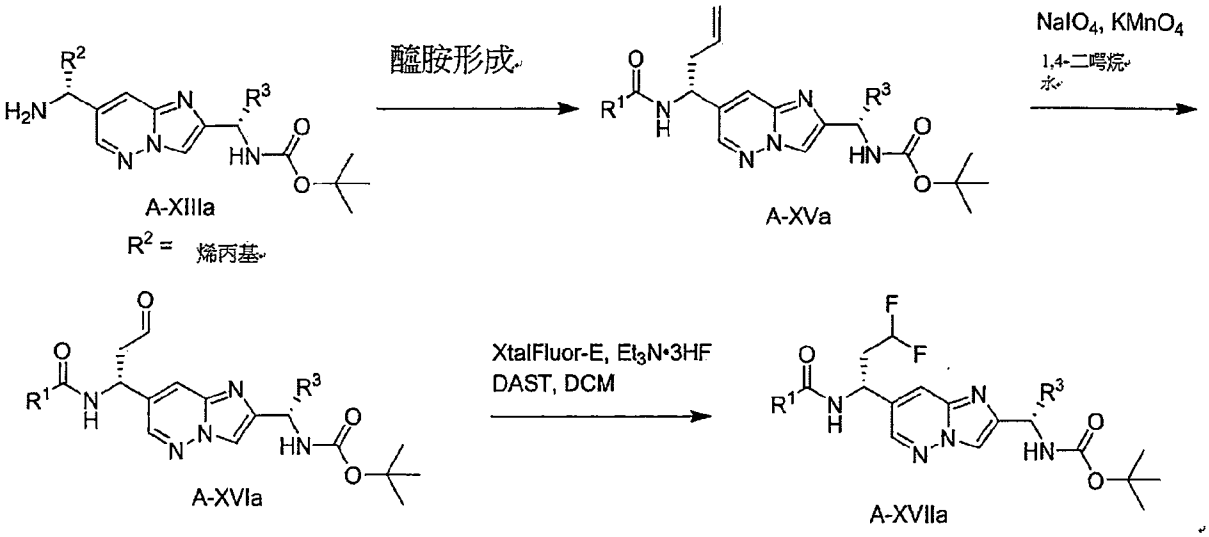
【0370】 一般結構 A-XXXI 之化合物可如流程 3a 中所示製造。按照類似於流程 3 中所示之順序，氯化物 A-1a 可以二個步驟順序轉化至對應醛類 A-XIa。化合物 A-XIa 與(R)-或(S)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺的縮合產生對應亞磺醯亞胺類(sulfinimides) A-XXX。在溶劑(諸如 DCM)中之格任亞(grignard)試劑(諸如 R^2MgX (X= 鹵離子)(方法 a)加至 A-XXX 產生通式 A-XXXI 之化合物。在試劑(諸如 TBAF)的存在下在溶劑(諸如 THF)中將含親核性碳之試劑(諸如 $TMSCF_3$)加至 A-XXX(方法 b)產生通式 A-XXXI 之化合物。或者，在試劑(諸如三級丁醇鉀)的存在下在溶劑(諸如 THF)中添加含親核性碳之試劑(諸如 $TMSCHF_2$)(方法 c)提供通式 A-XXXI 之化合物。使用試劑(諸如四丁基苯酚銨)在溶劑(諸如 THF)中可將三甲矽基乙腈金屬化(方法 d)以提供一般結構 A-XXXI 之亞磺醯胺類。使用鹼類(諸如 LiHMDS)在溶劑(諸如 THF)中可將環烷基腈類去質子化(方法 e)且在加至 A-XXX 後立即提供化合物 A-XXXI。鋅試劑加至 A-XXX，諸如藉由烯丙基溴和鋅在 THF 中之就地處理所形成之烯丙基鋅(方法 f)，提供化合物 A-XXXI。

【0371】 **流程 3b**



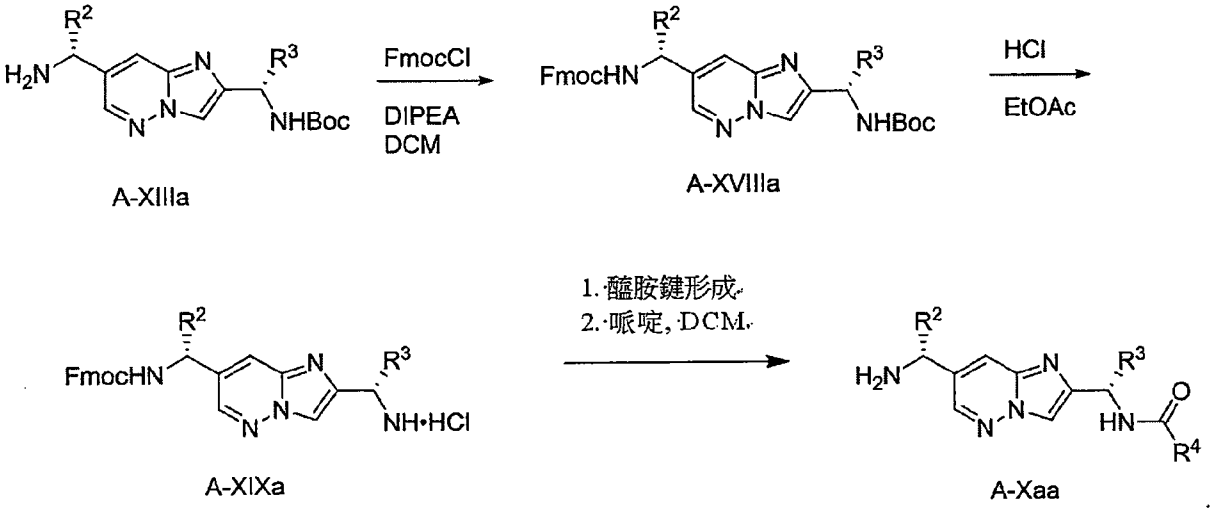
【0372】 式 A-XXXIV 之化合物可根據流程 3b 製備。在觸媒(諸如 RuPhos Pd G3)的存在下使用乙烯基轉移劑(諸如 4,4,5,5-四甲基-乙烯基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(dioxaborolane)(J-III))，接著在觸媒(諸如鐵酸鉀)的存在下在溶劑(諸如 1,4-二噁烷水溶液)中使用試劑(諸如過碘酸鈉)將乙烯基取代基予以氧化裂解，可從 A-Ia 形成式 A-XXXIII 之酮類。在還原劑(諸如氰基硼氫化鈉)與添加劑(諸如乙酸)的存在下在溶劑中(諸如甲醇)使用試劑(諸如甲酸銨)之還原胺化產生一般結構 A-XXXIV 之胺類。

【0373】 **流程 3c**



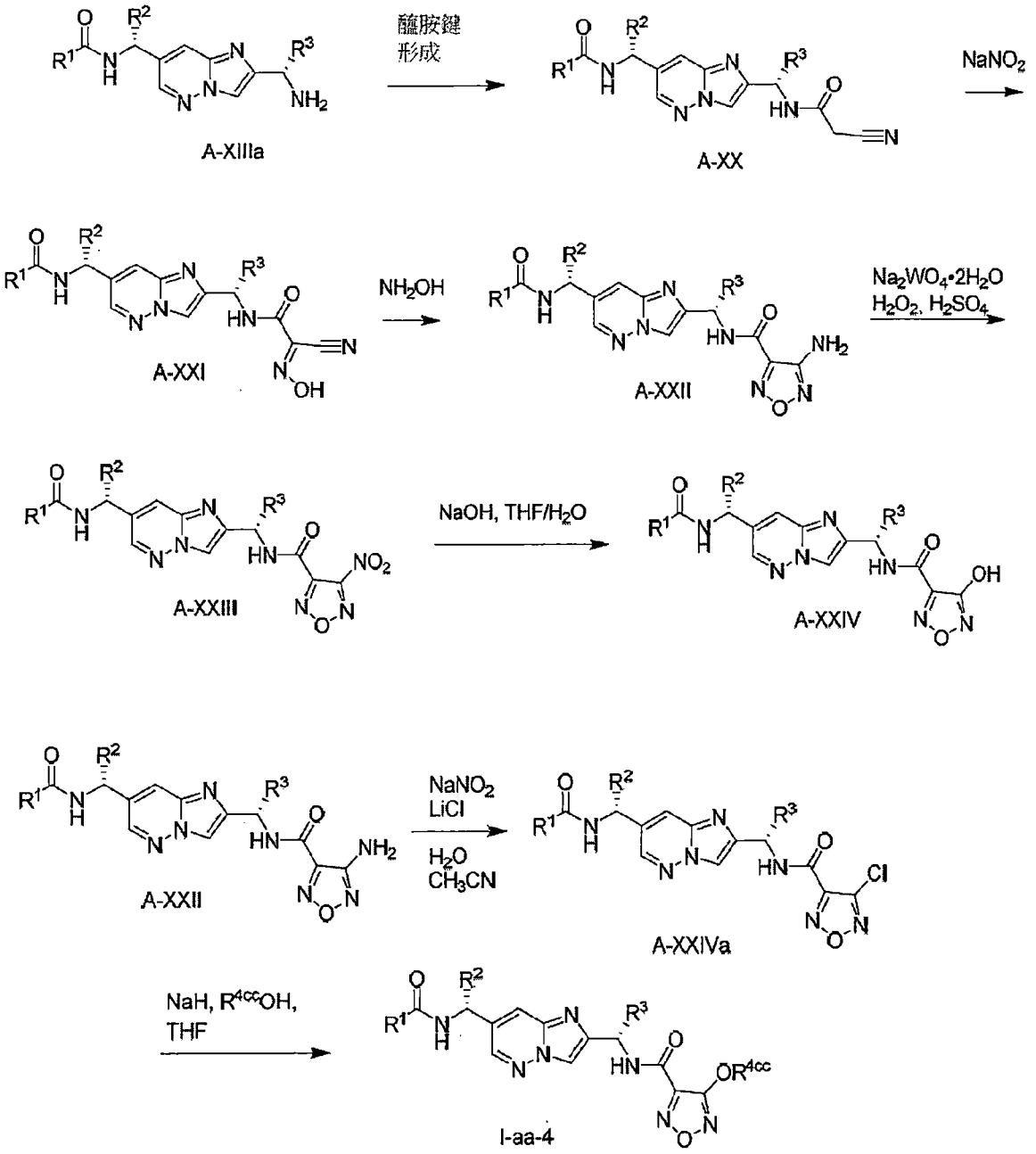
【0374】 結構 A-XVIIa 之醯胺類可如流程 3c 中所示製備。從胺類 A-XIIIa 之醯胺形成可如先前流程中所述進行以提供 A-XVa。使用試劑(諸如過碘酸鈉和過錳酸鉀)在溶劑(諸如 1,4-二噁烷和水)中將 A-XVa 中的烯烴氧化裂解提供對應醛類 A-XVIa。在試劑(諸如三乙胺三氫氟酸鹽和 DAST)的存在下在溶劑(諸如 DCM)中以 XtalFluor-E®處理 A-XVIa 則產生對應孿二氟化產物 A-XVIIa。此等可接著使用如流程 3 中所示之順序轉化至類似物 1-aa。

【0375】 **流程 3d**



【0376】 通式 A-Xaa 之化合物可使用如流程 3d 中所示之順序製備。在 DIPEA 的存在下在溶劑(諸如 DCM)中使用 FmocCl 保護 A-XIIIa 中之胺則提供胺甲酸酯類 A-XVIIIa。使用酸(諸如 HCl)在溶劑(諸如 EtOAc)中將 Boc 基團去保護則提供對應胺鹽酸鹽類 A-XIXa。使用上述條件之連續醯胺鍵形成和在溶劑(諸如 DCM)中使用試劑(諸如哌啶(piperdine))之 Fmoc 去保護則提供胺類 A-Xaa。

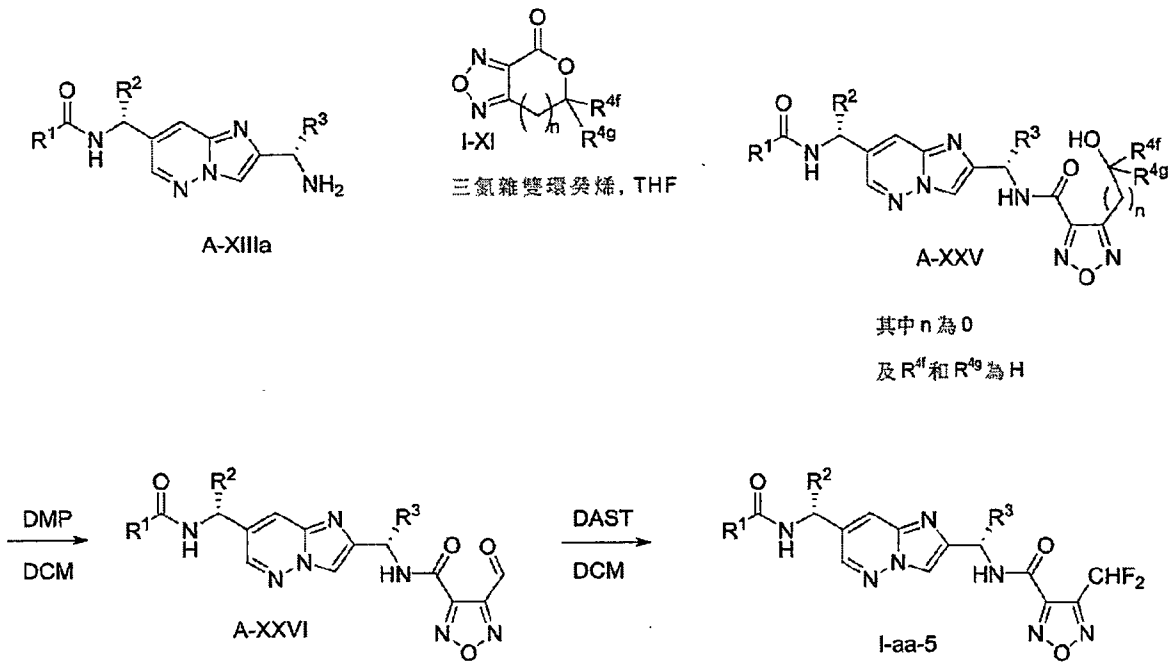
【0377】 **流程 3e**



【0378】 化合物 I-aa(諸如 I-aa-4)可如流程 3e 中所示製備。使用如上所述之條件，使用氰基乙酸之醯胺鍵形成產生醯胺類 A-XX。在 HCl 的存在下在溶劑中(諸如乙腈)以 $NaNO_2$ 處理 A-XX 產生肟類 A-XXI。後續在 THF 中以羥胺處理 A-XXI 則提供噁二唑類 A-XXII。在過氧化氫和硫酸的存在下使用 $Na_2WO_4•2H_2O$ 將 A-XXII 中之胺氧化則產生硝基化合物 A-XXIII。使用氫氧化鈉在溶劑中(諸如 THF/H_2O)可達成 A-以羥基置換 XXIII 中之硝基，以提供噁二唑類 A-XXIV。在 LiCl 的存在下在溶劑(諸如水和 CH_3CN)

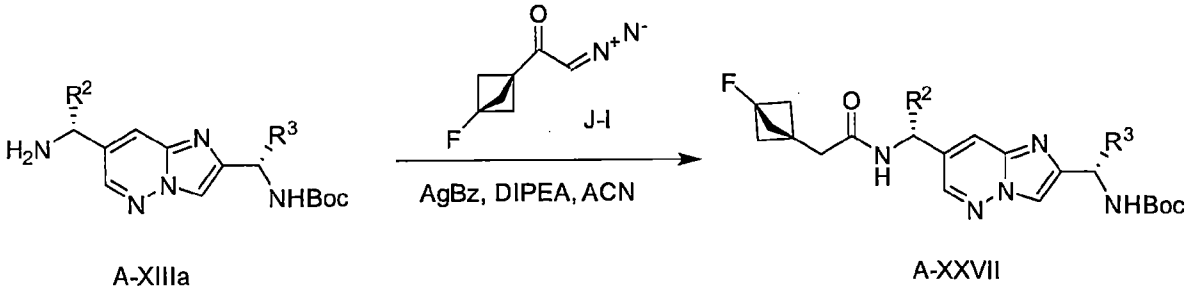
中以 $NaNO_2$ 處理胺類 A-XXII 提供氯化物 A-XXIVa。在鹼(諸如氫化鈉)的存在下在溶劑(諸如 THF)中以脂族醇類 $R^{4cc}OH$ 處理氯化物 A-XXIVa 提供化合物 I-aa-4，其中 R^{4cc} 為 $C_{(1-3)}$烷基或 $C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基和其中 R^{4cc} 係未經取代或經一至六個 R^{4d} 基團取代。

【0379】 **流程 3f**



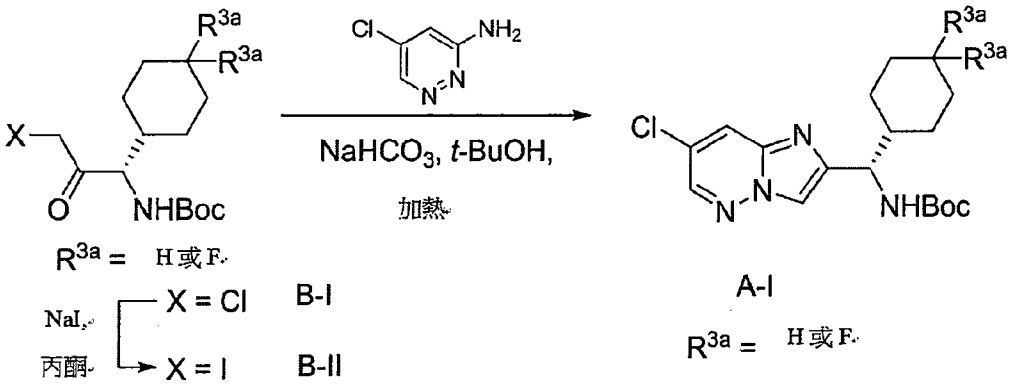
【0380】 另外含噁二唑之類似物可藉由流程 3f 中所示之路徑製備。在溶劑(諸如 DCM)中，或在三氮雜雙環癸烯的存在下及在溶劑(諸如 THF)中，以內酯類 I-XI 處理胺類 A-XIIIa 提供醯胺類 A-XXV。在其中 A-XXV 含有一級醇之情況下，使用 DMP 之氧化可產生對應醛類 A-XXVI。在溶劑(諸如 DCM)中以 DAST 處理 A-XXVI 則提供化合物 I-aa-5。

【0381】 **流程 3g**



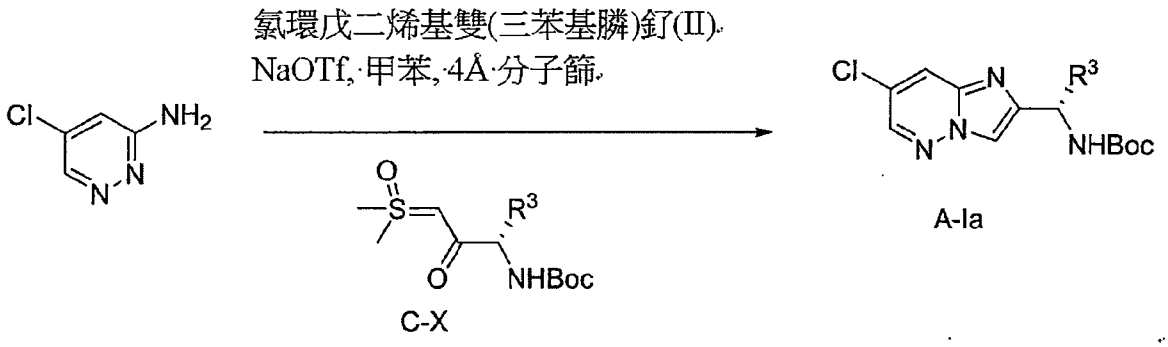
【0382】 通式 A-XXVII 之醯胺類可藉由如流程 3g 中所示之方法製備。在 DIPEA 和苯甲酸銀(AgBz)的存在下在 CH_3CN 中以重氮基-1-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)烷-1-酮 J-I 處理胺類 A-XIIIa 提供經確認的醯胺類 A-XXVII。

【0383】 **流程 4**



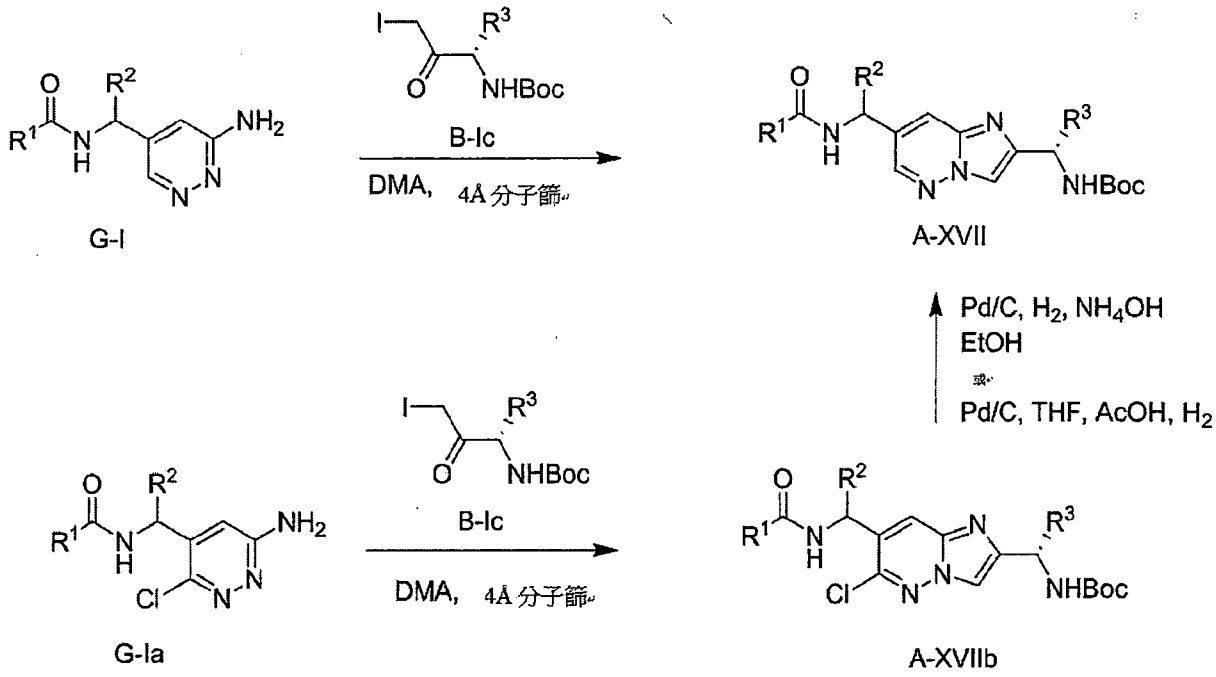
【0384】 式 A-I 之化合物可根據流程 4 中之路徑製備。在鹵化物相互轉變之條件下(諸如碘化鈉在丙酮中)將氯甲基酮類 B-I 轉化至對應碘甲基酮類 B-II。與 5-氯嗒呯-3-胺環之縮合則提供咪唑并嗒呯類 A-I。

【0385】 **流程 4a**



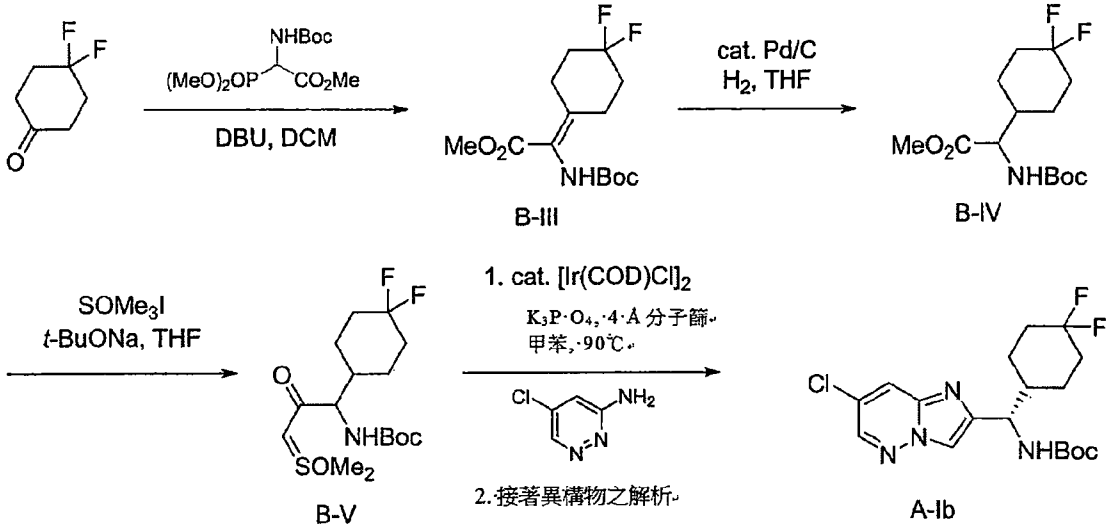
【0386】 式 A-Ia 之化合物可根據流程 4a 中之路徑製備。一般結構 C-X 之偶極體類(ylide)與 5-氯嗒呯-3-胺在觸媒(諸如氯環戊二烯基雙(三苯基膦)釕(II))的存在下、在添加劑(諸如三氟甲磺酸鈉和 4Å 分子篩)的存在下在溶劑(諸如甲苯)中進行環縮合以提供咪唑并嗒呯類 A-Ia。

【0387】 **流程 4b**



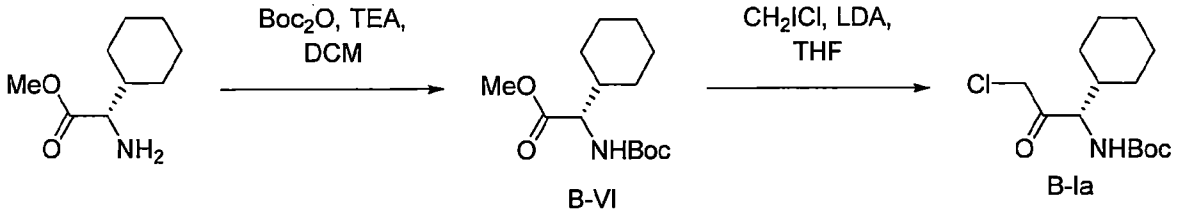
【0388】 一般結構 A-XVII 之化合物可如流程 4b 中所示製備。胺基嗒哄類 G-I 與碘酮類 B-Ic 於溶劑(諸如 DMA)中在 4 Å 分子篩的存在下之環縮合提供化合物 A-XVII。或者，經氯化之化合物 G-Ia 可與碘酮類 B-Ic 在類似條件下進行環縮合以產生經氯化之胺基嗒哄類 A-XVIIb。在氫氣和甲酸銨的存在下在乙醇中，或在氫氣和乙酸的存在下於溶劑(諸如 THF)中使用鈀催化的氫化則產生化合物 A-XVII。

【0389】 **流程 5**



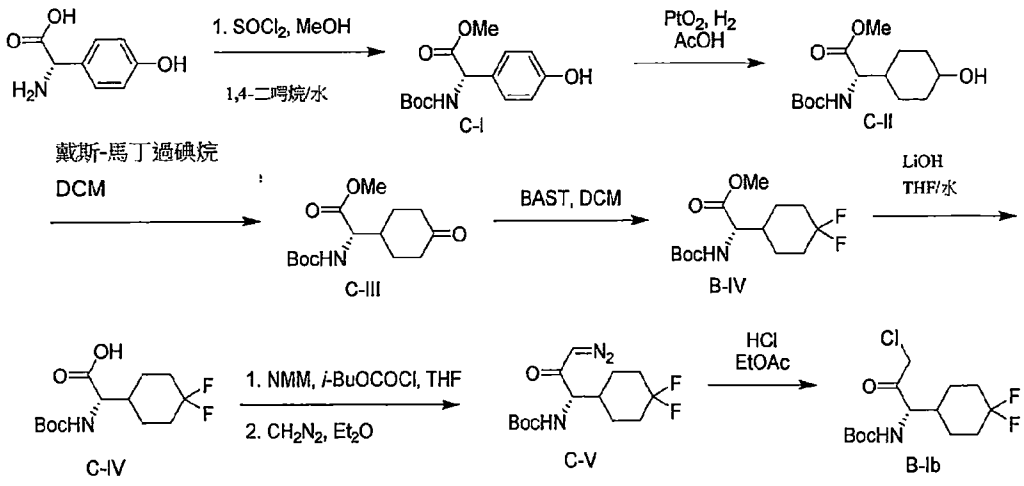
【0390】 或者，A-I (例如，A-Ib)可如流程 5 中所示製備。以 2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(二甲氧基磷醯基)乙酸甲酯和鹼(諸如 DBU)處理 4,4-二氟環己基酮提供對應四取代之烯烴類 B-III。在觸媒(諸如 Pd/C)的存在下以氫源(諸如氫氣)還原 B-III 產生外消旋 B-IV。以(二甲基(側氧基)-λ^6-亞硫基(sulfanylidene))甲烷處理 B-IV，藉由以鹼(諸如三級丁醇鈉)將碘化三甲基亞碸去質子化而形成，提供偶極體類 B-V。在觸媒(諸如二-μ-氯雙[(1,2,5,6-η)-1, 5-環辛二烯]二銥的存在下以 5-氯嗒呯-3-胺將 B-V 環縮合，接著藉由鏡像異構物之解析提供化合物 A-Ib。

【0391】 **流程 6**



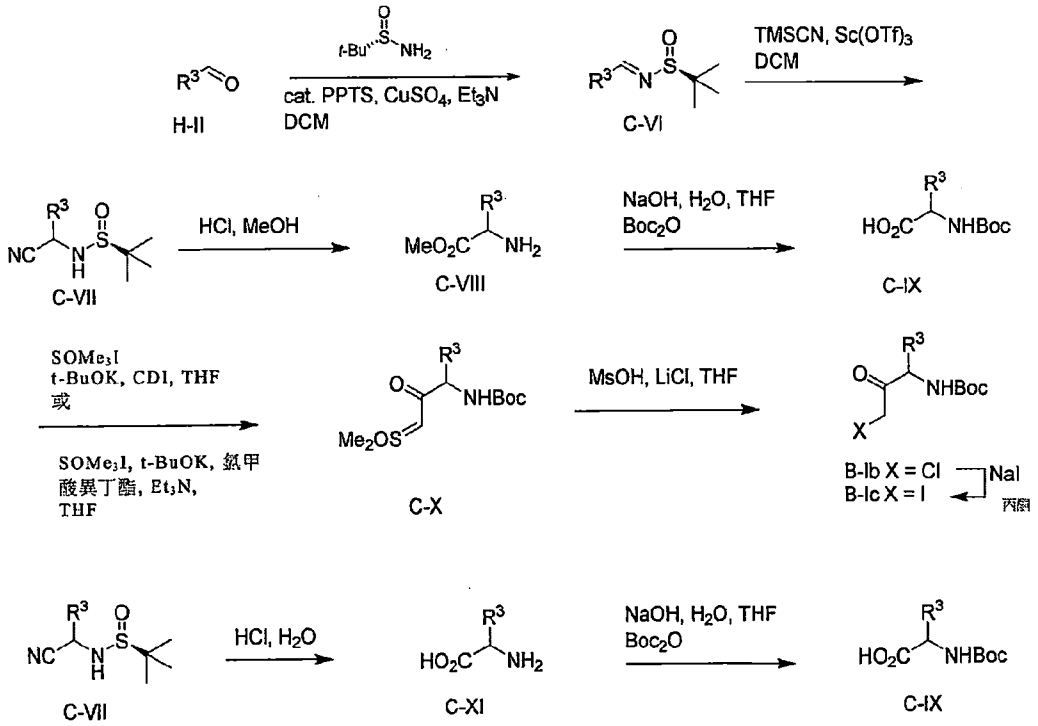
【0392】 氯甲基酮類 B-Ia 也可藉由流程 6 中概述的路徑製備。在有或沒有鹼(諸如 TEA)下於溶劑中(諸如 DCM)以二碳酸二-三級丁酯處理(S)-2-胺基-2-環己基乙酸甲酯提供 B-VI，其隨後在非質子溶劑(諸如 THF)中以經 LDA 處理之氯碘甲烷處理後立即可轉化至氯甲基酮類 B-Ia。

【0393】 **流程 7**



【0394】 或者，一般結構 B-Ib 之化合物可根據流程 7 製備。藉由在酸性條件(諸如在乾燥甲醇中之亞硫醯氯)下酯化(S)-2-胺基-2-(4-羥苯基)乙酸，及後續在弱鹼(諸如碳酸鉀)的存在下於溶劑混合物中(諸如水和 1,4-二噁烷)以二碳酸二-三級丁酯處理而可將該酸轉化至 C-I。使用氫源(諸如氫氣)及觸媒(諸如氧化鉑(IV))在溶劑(諸如 HOAc)中還原 C-I 之苯基環產生 C-II。以氧化劑(諸如 DMP)將 C-II 之醇氧化提供酮類 C-III。C-III 轉化至孿二氟化物 B-IV 可藉由用脫氧氟化試劑(諸如 BAST (雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫))在溶劑(諸如 DCM)中處理達成。使用鹼(諸如氫氧化鋰)將酯皂化提供對應酸類 C-IV，其在藉由以試劑(諸如氯甲酸異丁酯)處理後立即轉化至混合酐，接著添加氮基甲烷產生應重氮酮類 C-V。C-V 可藉由以鹽酸水溶液處理而轉化至 B-Ib。

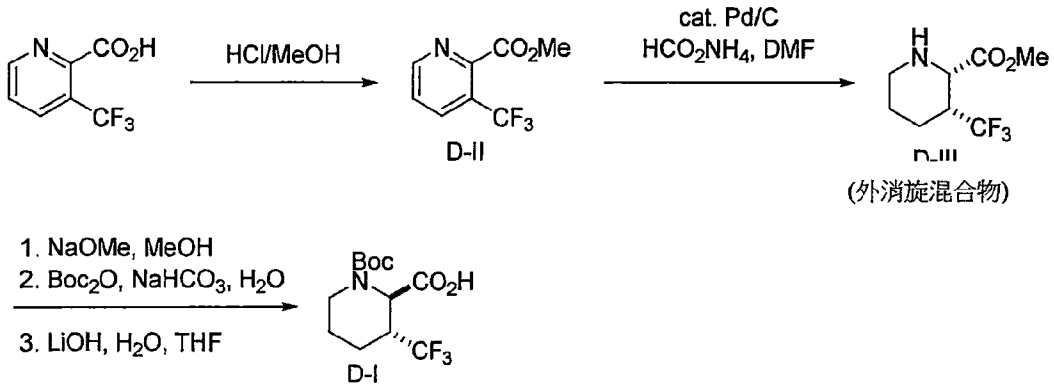
【0395】 **流程 7b**



【0396】 通式B-Ic和C-IX之化合物可如流程7b中所示製備。醛類H-II與(S)-(–)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺之縮合產生對應亞磺醯亞胺類(sulfinimides) C-VI。在三氟甲磺酸鈧的存在下使用TMSCN氰化則提供腈類C-VII。後續以HCl在甲醇中處理則提供酯類C-VIII。同時發生的酯皂化和胺之保護則產生C-IX。在鹼(諸如三級丁醇鉀)的存在下在溶劑中(諸如THF)使用試劑(諸如CDI或氯甲酸異丁酯)

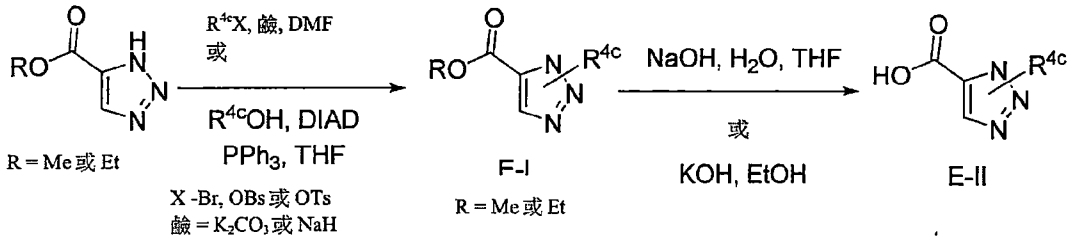
活化C-IX中之甲酸則產生結構C-X之偶極體類。在氯化鋰的存在下在溶劑中(諸如THF)以甲烷磺酸處理偶極體體C-X則提供氯甲基酮類B-Ib，其藉由在丙酮中以碘化鈉處理可轉化至對應碘化物，以產生化合物B-Ic。或者，藉由以HCl水溶液處理可從腈類C-VII製備酸類C-IX及後續以氫氧化鈉和Boc 酐處理所得胺基酸類C-XI以提供經保護之胺基酸類C-IX。

【0397】 **流程8**



【0398】 反-1-(三級丁氧羰基)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲酸 D-I 可如流程 8 中所示製備。3-(三氟甲基)吡啶甲酸在酸性甲醇中之酯化產生酯 D-II。在觸媒(諸如鈀碳)的存在下使用氫源(諸如甲酸銨)將吡啶環 D-II 還原提供外消旋哌啶 D-III。D-I 則可製備藉由在鹼性條件(諸如在甲醇中之甲醇鈉)下將 D-III 之 2-位置表異構化，接著以二碳酸二-三級丁酯與鹼(諸如碳酸氫鈉水溶液)處理，及接著在鹼性條件(諸如以 LiOH 水溶液在溶劑(諸如 THF)中)下將酯轉化至對應酸。

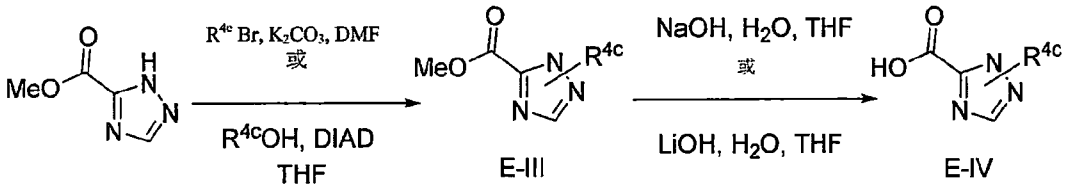
【0399】 **流程 9**



於 N1、N2、和 N3 之烷基化產物的混合物

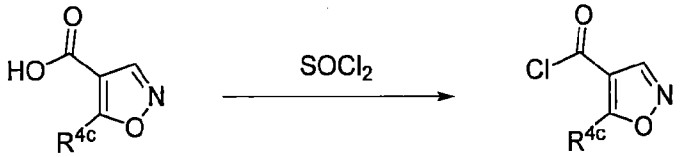
【0400】 經取代之 1,2,3-三唑-5-甲酸類 E-II 可如流程 9 中所示製備。可藉由在溶劑中(諸如 DMF)以鹼(諸如碳酸鉀或氫化鈉)和烷基化劑(諸如溴烷、對溴苯磺酸酯或甲苯磺酸酯)處理 1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯或乙酯將該酯烷基化，以產生於 N1、N2、或 N3 位置之 1,2,3-三唑類-5-甲酸酯類 E-I 的混合物，其可藉由矽膠層析分離。或者，烷基化可藉由使用 Mitsunobu 條件(諸如 DIAD 和三苯膦)在溶劑(諸如 THF)中以醇處理 1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯或乙酯完成，以提供 E-I。以鹼水溶液(諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀)在溶劑(諸如 THF 或 EtOH)中水解酯導致甲酸類 E-II。

【0401】 **流程 10**



【0402】 流程 10 顯示：經取代之 1,2,4-三唑-5-甲酸類 E-IV 可以如流程 9 中所述之類似順序使用 1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯作為起始材料製備，其中 PCy_3 為三環己基膦。

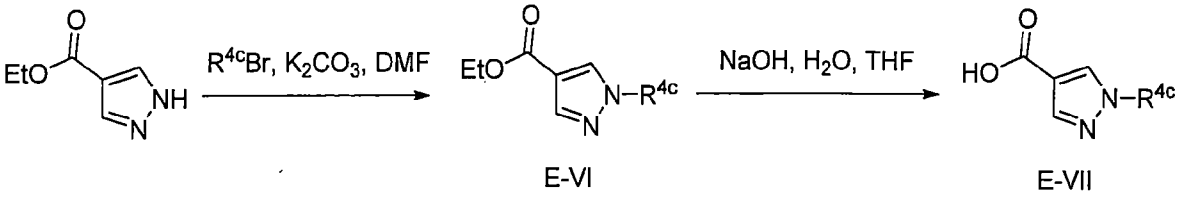
【0403】 **流程 11**



E-V

【0404】 5-取代之異噁唑-4-羰基氯類 E-V 可如流程 11 中所述製備。以過量亞硫醯氯處理 5-取代之異噁唑-4-甲酸類且在濃縮後立即提供對應醯氯類 E-V。

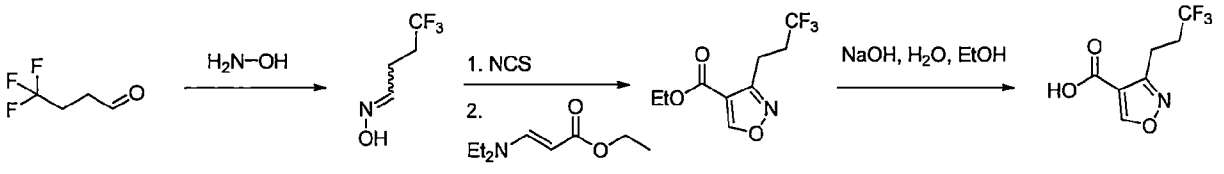
【0405】 **流程 12**



E-VI　　E-VII

【0406】 流程 12 顯示：經取代之 1,2-吡唑-4-甲酸類 E-VII 可以如流程 9 中所述之類似順序製備。

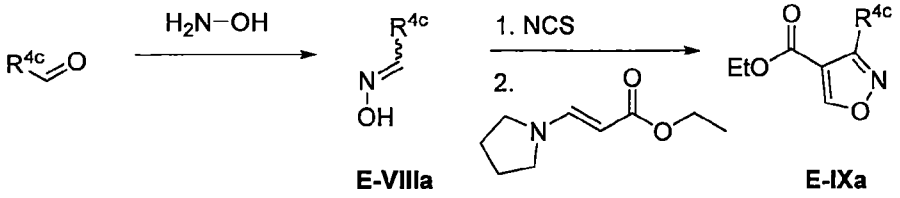
【0407】 **流程 13**



E-VIII　　E-IX　　E-X

【0408】 3-取代之異噁唑 4-甲酸 E-X 可如流程 13 中所示製備。4,4,4-三氟丁醛與羥胺鹽酸鹽在溶劑(諸如乙醇)中的縮合產生對應肟 E-VIII。後續以 NCS 之處理和以乙基-3-(二乙胺基)丙烯酸酯在溶劑(諸如氯仿)中之環加成提供酯 E-IX。酯之皂化係在乙醇水溶液中以試劑(諸如氫氧化鈉)完成以提供異噁唑 4-甲酸 E-X。

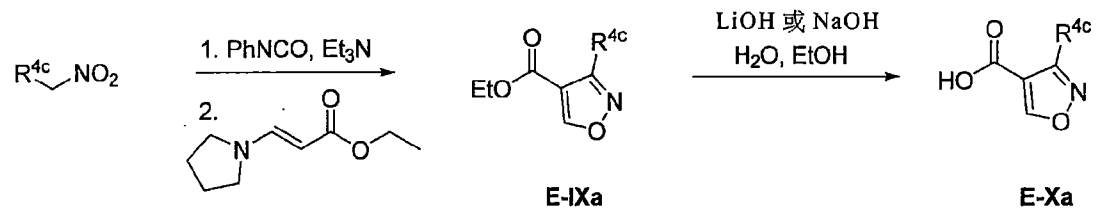
【0409】 **流程 13a**



E-VIIIa　　E-IXa

【0410】 3-取代之異噁唑 4-甲酸酯類 E-IXa 可如流程 13a 中所示製備。醛類與羥胺鹽酸鹽在溶劑(諸如乙醇)中的縮合產生對應肟類 E-VIIIa。後續以 NCS 之處理和以乙基-3-(二乙胺基)丙烯酸酯在溶劑中(諸如 THF)之環加成提供酯類 E-IXa。

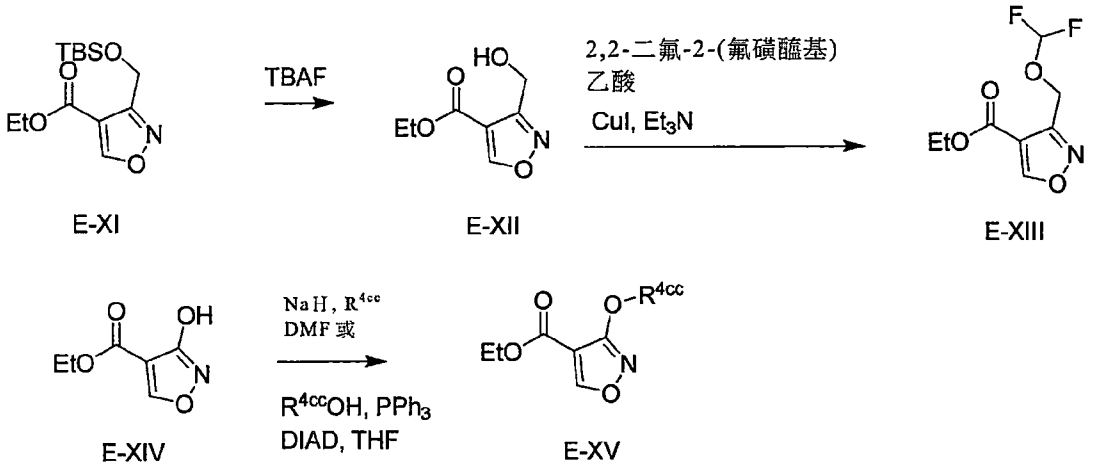
【0411】 **流程 13b**



E-IXa　　E-Xa

【0412】 異噁唑類E-Xa可藉由在流程13b中概述之方法製備。在Et_3N的存在下以苯基異氰酸酯處理適當硝基烷，接著在三乙胺的存在下在溶劑(諸如苯)中以3-吡咯啶-1-基-丙烯酸乙酯處理提供對應酯類E-IXa。使用試劑(諸如LiOH或NaOH)在乙醇水溶液中之後續皂化產生對應酸類E-Xa。

【0413】 **流程13c**

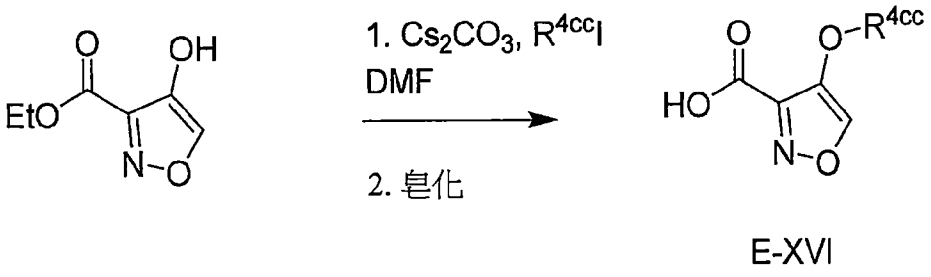


E-XI　E-XII　E-XIII

E-XIV　E-XV

【0414】 異噁唑酯類 E-XIII 和 E-XV 可藉由流程 13c 中所示之路徑製備。使用 TBAF 之酯 E-XI 的去矽化提供醇 E-XII。使用 2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸在添加劑(諸如 CuI)和鹼(諸如 Et_3N)的存在下在溶劑(諸如 CH_3CN)中之二氟甲基化提供酯 E-XIII。可在氫化鈉的存在下在溶劑(諸如 DMF)中以碘烷類將 3-羥異噁唑-4-甲酸乙酯 E-XIV 烷基化以提供醚類 E-XV。或者在溶劑(諸如 THF)中以脂族醇類和試劑(諸如三苯基膦和 DIAD)處理 3-羥異噁唑-4-甲酸乙酯 E-XIV 提供醚類 E-XV。

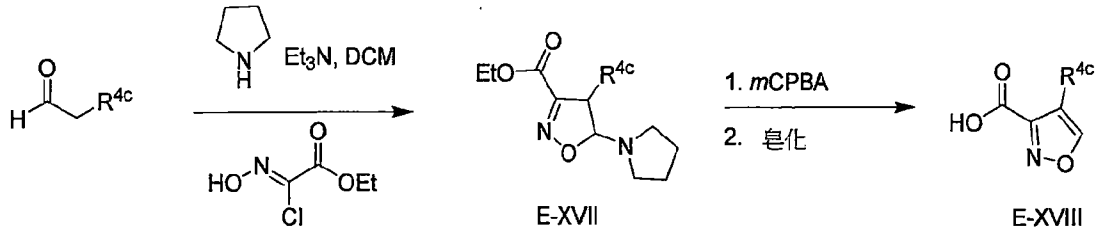
【0415】 **流程 13d**



E-XVI

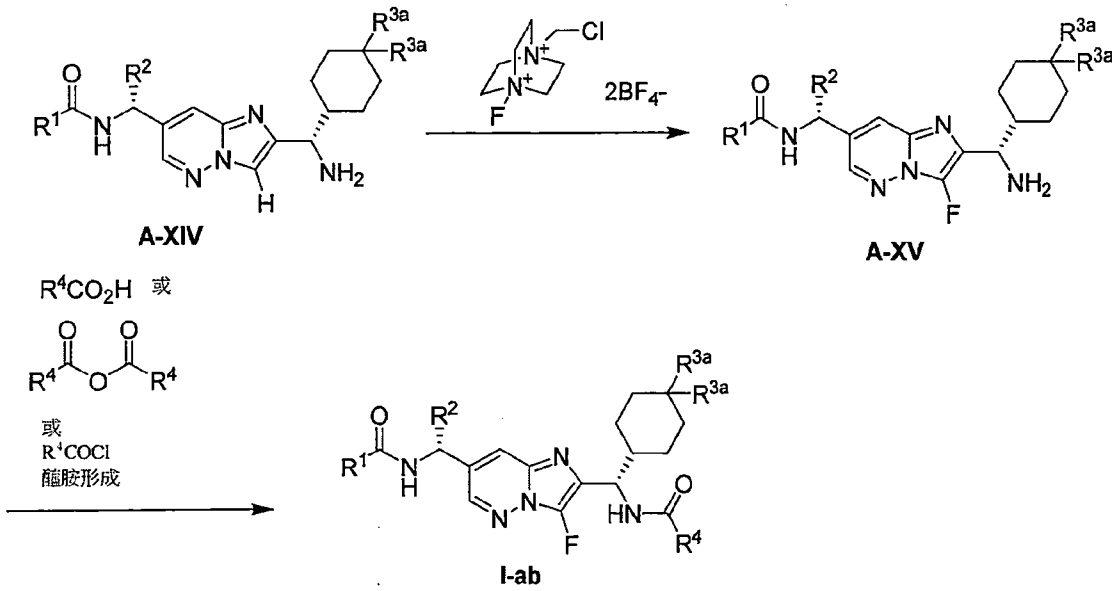
【0416】 異噁唑酸類 E-XVI 可藉由流程 13d 中所示之路徑製備。在鹼(諸如碳酸銫)的存在下於溶劑(諸如DMF)中使用碘烷類將4-羥異噁唑-3-甲酸乙酯烷基化提供對應酯類。後續使用試劑(諸如 LiOH)在溶劑混合物(諸如 THF 和水)中皂化提供異噁唑酸類 E-XVI。

【0417】 **流程 13e**



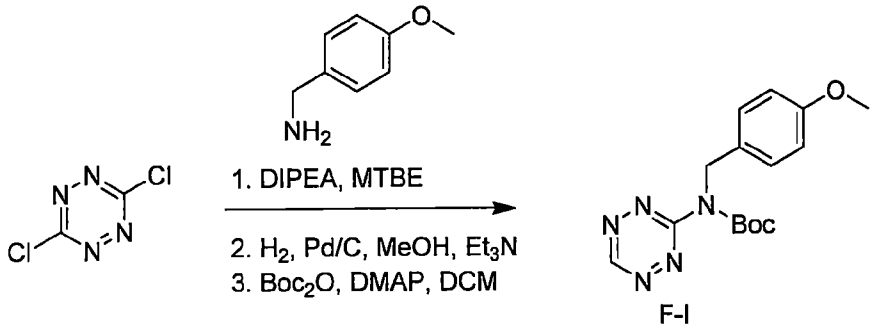
【0418】 通式 E-XVIII 之 4-取代之異噁唑-3-甲酸類可如流程 13e 中所示製備。適當醛與 2-氯-2-(羥亞胺基)乙酸乙酯在吡咯啶的存在下在溶劑(諸如 DCM)中和鹼(諸如三乙胺)之縮合產生化合物 E-XVII。使用試劑(諸如 mCPBA)在溶劑(諸如 DCM)中將 E-XVII 中之吡咯啶氧化則提供對應異噁唑-3-甲酸酯類(結構未顯示)，其在使用試劑(諸如 LiOH 水溶液)在溶劑(諸如 THF)中皂化後立即提供式 E-XVIII 之化合物。

【0419】 **流程 14**



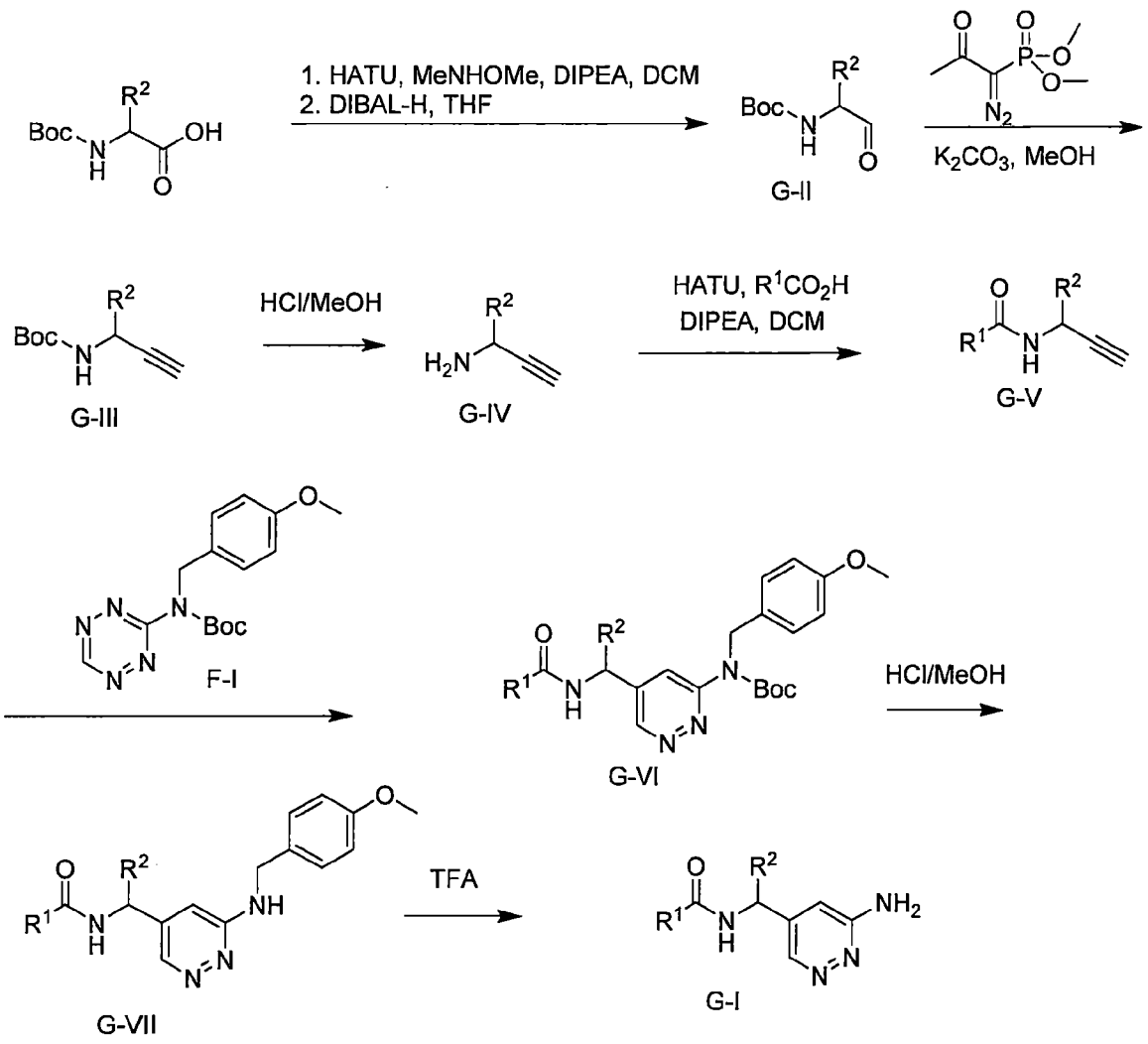
【0420】 具有 R^5 = F 之化合物 I-ab 可如流程 14 中所示製備。化合物 A-XIV(如流程 3 中所示從 A-VIII 製備)可以氟化試劑(諸如 1-氯甲基-4-氟-1, 4-二氮雜(diazonia)雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)在溶劑(諸如乙腈)中處理以提供具有結構 A-XV 與 R^5 = F 之化合物。如前所述之後續醯胺鍵形成則提供化合物 I-ab。

【0421】 **流程 15**



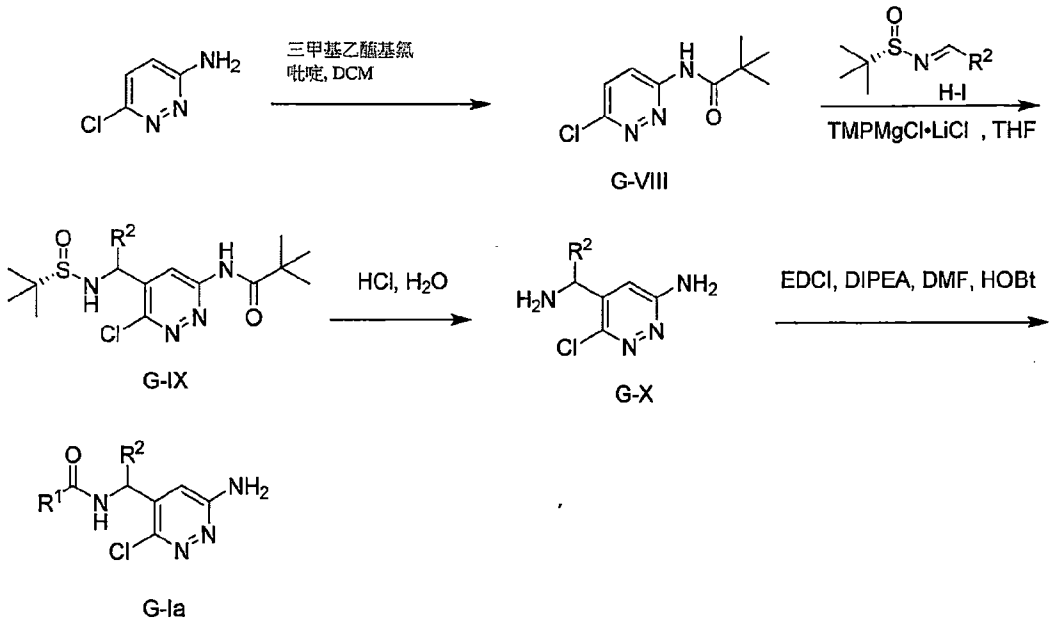
【0422】 功能化四吡類可如流程 15 中所示製備。在試劑(諸如 DIPEA)的存在下於溶劑(諸如 MTBE)中以(4-甲氧基苯基)甲胺處理 3,6-二氯-1,2,4,5-四吡產生胺化產物(未顯示)。使用鈀催化之後續脫氯還原和胺之 Boc 保護提供四吡F-I。

【0423】 **流程 16**



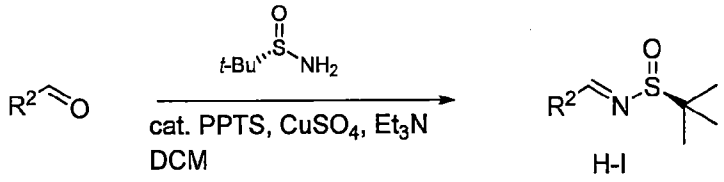
【0424】 一般結構 G-I 之胺基嗒咔類可藉由流程 16 中所示之路徑製備。包括 Weinreb 醯胺形成和藉由使用氫化物試劑(諸如 DIBAL-H)在溶劑(諸如 THF)中之後續還原的二個步驟方法將 Boc 保護之胺基酸類轉化至對應醛類，提供醛類 G-II。在溶劑中(諸如甲醇)在鹼(諸如碳酸鉀)的存在下以(1-重氮基-2-側氧丙基)膦酸二甲酯 處理醛類 G-II 則提炔類 G-III。使用鹽酸在甲醇中的 Boc 基團之去保護提供胺類 G-IV。與甲酸類使用試劑(諸如 HATU)在溶劑(諸如 DCM)中在添加劑(諸如 DIPEA)的存在下之後續醯胺鍵形成則產生醯胺類 G-V。G-V 與四咔F-I 在熱條件(60-115°C)下的縮合產生化合物 G-VI。以在甲醇中之 HCl 將 Boc 去保護產生 G-VII 和後續以 TFA 將 4-甲氧基苯甲基去保護則提供胺基嗒咔類 G-I。

【0425】 **流程 17**



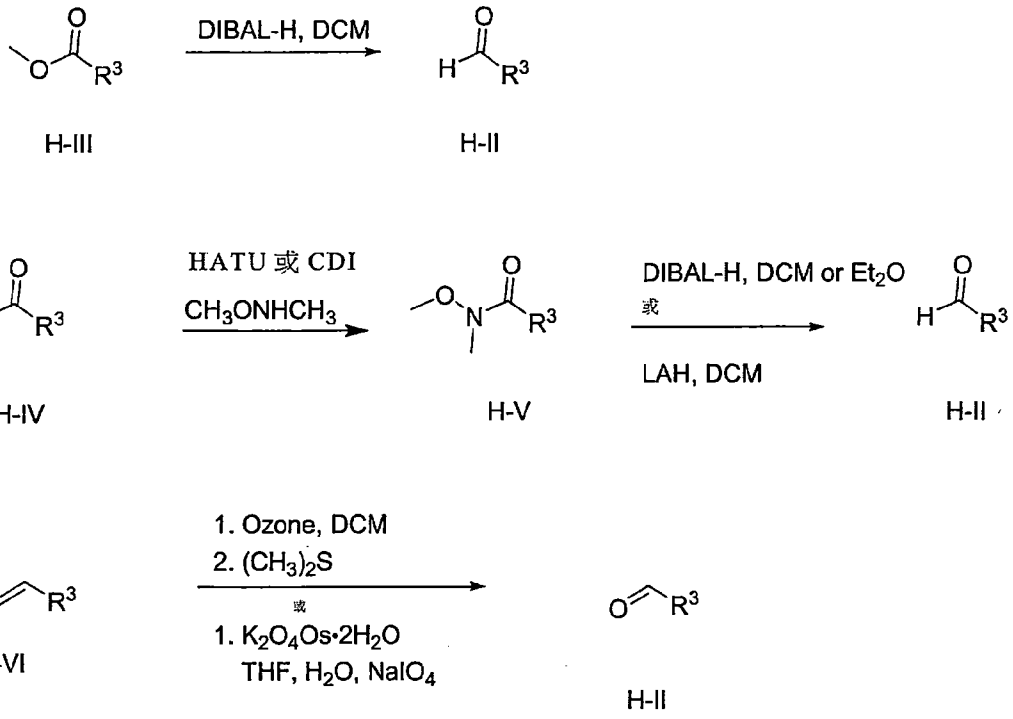
【0426】 一般結構 G-Ia 之胺基嗒咿類可藉由流程 17 中所示之路徑製備。在吡啶的存在下於 DCM 中以三甲基乙醯基氯處理 6-氯嗒咿-3-胺則產生醯胺 G-VIII。使用試劑(諸如 TMPMgCl•LiCl)在溶劑(諸如 THF)中將醯胺 G-VIII 金屬化，接著以亞磺亞胺(sulfinimine)H-I 處理則提供亞磺胺類 G-IX。藉由使用試劑(諸如鹽酸水溶液)之酸性水解移除亞磺亞胺和三甲基乙醯基則提供二胺類 G-X。後續醯胺鍵形成產生胺基嗒咿類 G-Ia。

【0427】 **流程 18**



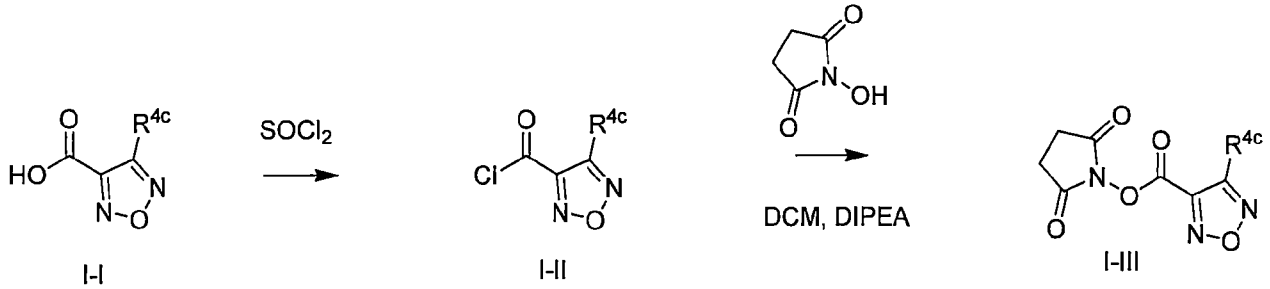
【0428】 亞磺醯亞胺類 H-I 係如流程 18 中所示製備。醛類與亞磺醯胺類(諸如(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)在試劑(諸如硫酸銅和 PPTS)的存在下在溶劑(諸如 DCM、THF 及/或甲苯)中之縮合產生亞磺亞胺類 H-I。

【0429】 **流程 19**



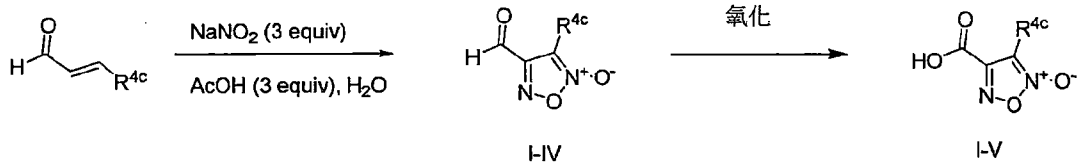
【0430】 一般結構H-II之醛類係如流程19中所示製備。在一些情況下，可使用試劑(諸如DIBAL-H)在溶劑(諸如DCM)中還原羧酸酯類H-III以提供醛類H-II。藉由在試劑(諸如HATU或CDI)的存在下和在添加劑(諸如DIPEA)的存在下在溶劑(諸如DCM)中以N,O-二甲基羥胺處理可將羧酸類H-IV轉化至對應醯胺類H-V。使用還原劑(諸如DIBAL-H或鋁氫化鋰)在溶劑(諸如DCM或乙醚)中將醯胺類H-V還原提供對應醛類H-II。在氧化條件下藉由在DCM中用試劑(諸如臭氧)處理可裂解末端烯烴，接著用二甲硫處理以提供H-II。或者，在溶劑(諸如THF和水)中以試劑(諸如鋨酸鉀二水合物和過碘酸鈉)處理H-VI提供醛類H-I。

【0431】 **流程20**



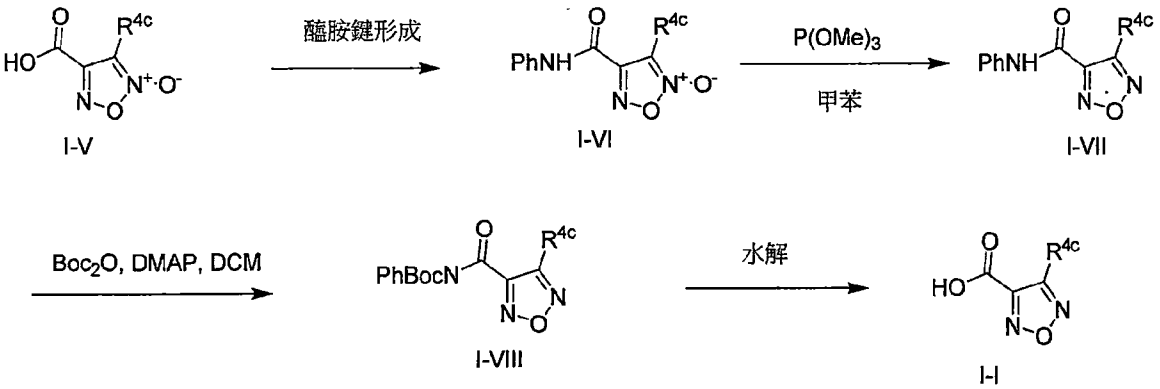
【0432】 5-取代之噁二唑-4-羰基氯類(I-II)和 N-羥琥珀酸酯酯類(I-III)可如流程 20 中所述製備。以氯化劑(諸如過量亞硫醯氯)處理酸類 I-I 且在濃縮後此立即提供對應醯氯類 I-II。與 N-羥琥珀醯亞胺之後續反應提供對應酯類 I-III。

【0433】 **流程 21**



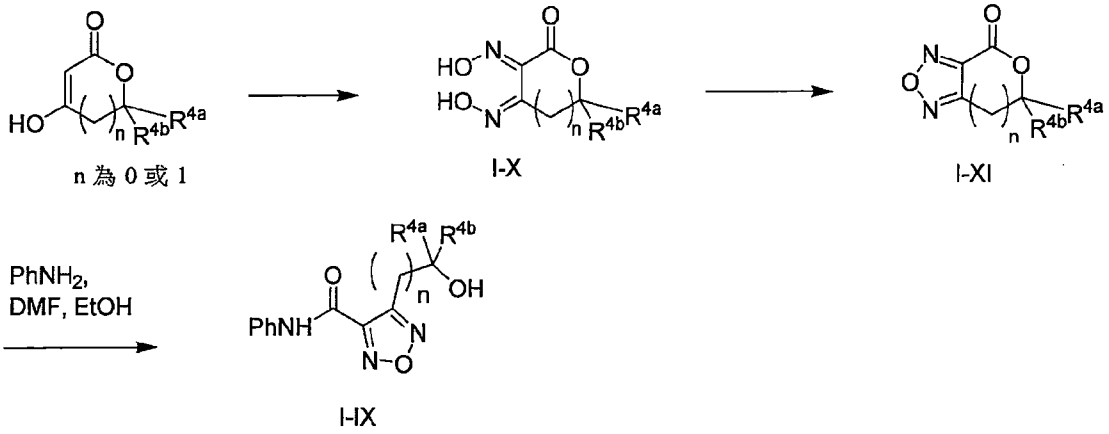
【0434】 噁二唑酸類 I-V 可如流程 21 中所示製備。在溶劑(諸如乙酸)中以亞硝酸鈉處理 α,β-不飽和醛類提供對應噁二唑甲醯基-1,2,5-噁二唑 2-氧化物 I-IV。I-IV 與試劑(諸如 Jones 試劑)在溶劑(諸如丙酮)中之氧化提供甲酸 I-V。

【0435】 **流程 22**



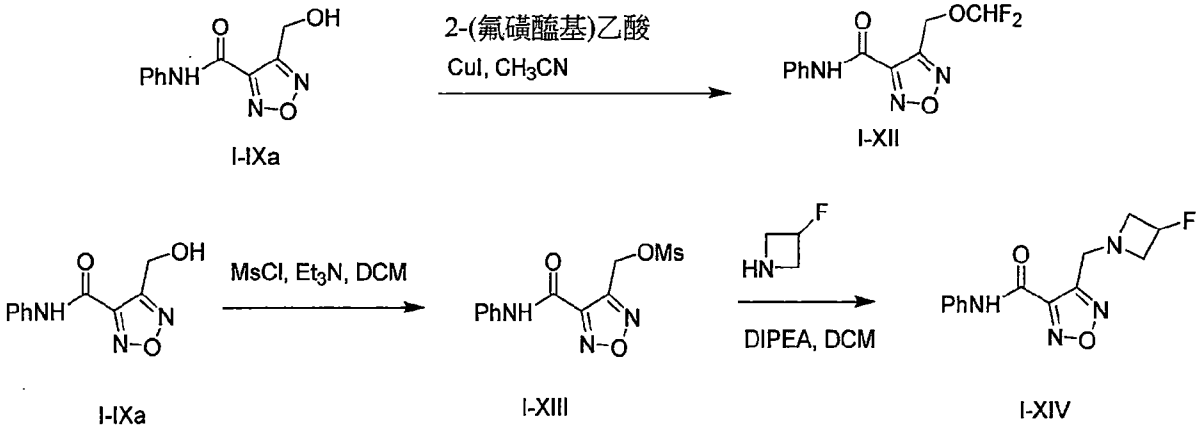
【0436】 通式 I-I 之噁二唑(Oxadiaxole)酸類可如流程 22 中所示製備。以苯胺處理酸類 I-V 提供醯胺類 I-VI。在溶劑(諸如甲苯中)以亞膦酸苯三甲酯還原則提供化合物 I-VII。I-VII 與二碳酸二-三級丁酯在 DMAP 的存在下於溶劑(諸如 DCM)中之後續處理提供化合物 I-VIII。以在 THF/水中之 LiOH 處理 I-VIII 則產生酸類 I-I。

【0437】 **流程 23**



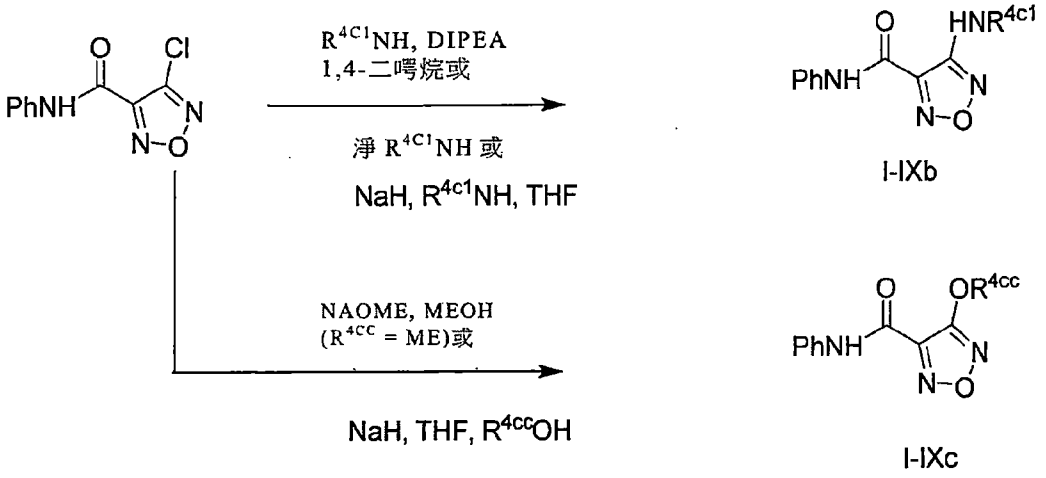
【0438】 醯胺類 I-IX 可藉由流程 23 中所示之路徑製備。內酯類 I-XI 可使用 Pollet, P.; Gelin, S. Tetronic Acids and Derivatives; Part VI.I. A Convenient Synthesis of New 4-Oxo-2-phenyl-2H-4,6-dihydrofuro[3,4-d]triazole and 4-Oxo-4,6-dihydrofuro[3,4-c]furazan Systems. Synthesis 1979, 12, 977 中概述的程序製備。在溶劑混合物(諸如 DMF 和 EtOH)中以苯胺處理內酯類 I-XI 則提供醯胺類 I-IX。

【0439】 **流程 24**



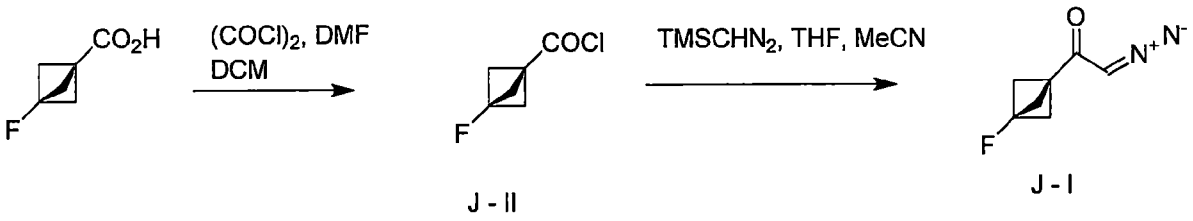
【0440】 噁二唑醯胺類可如流程 24 中所示製備。在溶劑(諸如乙腈)中以碘化銅(I)和 2-(氟磺醯基)乙酸醇 I-IXa 處理提供對應二氟甲基乙醚 I-XII。使用甲烷磺醯基氯在 Et_3N 的存在下於溶劑(諸如 DCM)中將 I-IXa 中之羥基活化提供 I-XIII。在 DIPEA 的存在下於溶劑(諸如 DCM)中以 3-處理 I-XIII 提供 I-XIV。

【0441】 **流程 25**



【0442】 噁二唑醯胺 I-IXb 和 I-IXc 可如流程 25 中所示製備。在 DIPEA 的存在下於 1,4-二噁烷中以某些胺類、或在 THF 中之氫化鈉、或淨處理氯-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺提供醯胺類 I-IXb。類似地，在氫化鈉的存在下於 THF 中，或在 R^{4cc} = Me 的情況下，在甲醇鈉存在下於甲醇中以某些醇類處理氯-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺產生醯胺類 I-IXc。

【0443】 **流程 26**

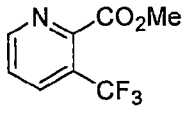


【0444】 重氮酮 J-I 可如流程 26 中所示製備。在 DMF 的存在下於溶劑(諸如 DCM 中 3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸施加於草醯氯提供對應醯氯 J-II。後續以(三甲矽基)重氮基甲烷在 THF 和乙腈中處理 J-II 則提供重氮酮 J-I。

中間物

中間物 1

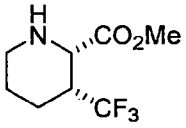
3-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯



【0445】 將甲醇(600 mL)在冰浴中冷卻至 0°C，及，接著以保持內部溫度低於 10°C 的速率滴加 AcCl (95 g，1.2 mol)。添加完成後，將所得溶液使升溫至 rt。接著添加淨 3-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(30 g，160 mmol)，並將所得溶液在回流溫度下加熱 16h。此時之後，使反應混合物冷卻至 rt 並接著濃縮。將殘餘物用 EtOAc 和飽和 $NaHCO_3$ 水溶液稀釋，混合各層並接著分離，及將水層用 EtOAc 萃取。將有機層合併，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，及濃縮以提供呈黃色油之標題化合物。

中間物 2

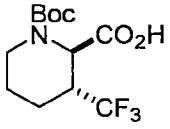
(順-2,3)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲酸甲酯



【0446】 將 3-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯(20 g，97 mmol，中間物 1)、HCO_2NH_4 (37 g，0.58 mol)、和 Pd/C (9.0 g，20% w/w，17 mmol)加至在氮氣之氛圍下含 DMF(260 mL)之反應器，及將所得混合物在 rt 下攪拌 3 h。此時之後，將混合物過濾，及將濾餅用 MTBE 洗滌。合併濾液且洗滌液用水稀釋。混合各層並接著分離，及將水層用 MTBE 萃取兩次。將有機層合併並接著濃縮以提供呈黃色油之標題化合物。

中間物 3

(反-2,3)-1-(三級丁氧羰基)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲酸

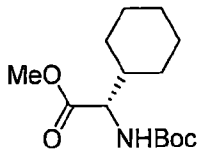


【0447】 將甲醇鈉(2.6g，47 mmol)加至(順-2,3)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲酸甲酯(10 g，47 mmol，中間物 2)在乾燥 MeOH (100 mL)中之溶液，並將所得溶液在 rt 下保持 1 h。接著將溶液升溫至 45°C 並在該溫度下保持過夜。接著使溶液冷卻至 rt 並在該溫度下保持另外 24 h。此時之後，添加 HCl 之水溶液(80 mL，

1.0 M，80 mmol)，及將混合物部分濃縮以移除大部分的 MeOH。將所得濃縮水溶液用水(220 mL)稀釋、並接著添加 Boc_2O (46g，0.21 mol)和 $NaHCO_3$ (18 g，0.21 mol)。將所得混合物在 rt 下攪拌 20 h。此時之後，將反應混合物之 pH 用 1 N HCl 水溶液調整至 pH 6–7。接著將混合物用 THF (250 mL)稀釋。添加氫氧化鋰(3.95 g，165 mmol)和水(75 mL)，及將所得混合物在 rt 下攪拌 16h。此時之後，添加 1 N HCl 水溶液以使混合物為酸性。分離各層，及將水層用 EtOAc 萃取兩次。將有機層合併並接著濃縮以產生無色固體。將此固體從 EtOAc/正庚烷(250 mL，1：4 v/v)結晶以提供呈無色結晶固體之標題化合物。

中間物 4

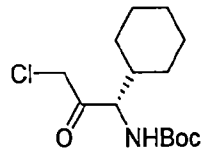
(S)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-環己基乙酸甲酯



【0448】 將碳酸氫二-三級丁基酯(200 mL，870 mmol)加至 2-胺基-2-環己基乙酸(S)-甲基酯鹽酸鹽(120 g，578 mmol)和 TEA (240 mL，1.73 mol)在 DCM (1.5 L)中之混合物，及將所得混合物在 rt 下攪拌 16h。此時之後，藉由添加飽和檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至 pH 5。接著將混合物倒入水(1 L)和用 DCM 萃取三次。將有機萃取物合併，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。將殘餘物與研磨石油醚(350 mL)並接著藉由過濾分離以提供呈無色固體之標題化合物。

中間物 5

(S)-(3-氯-1-環己基-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯

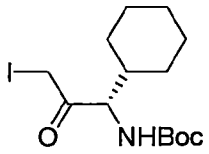


【0449】 藉由將 n-BuLi (194 mL，在己烷中之 2.5 M，485 mmol)滴加至二異丙胺 (62.0 mL，441 mmol)在 THF (80 mL)中之–70°C 溶液，並接著使所得溶液升溫至 0°C (冰浴) 經 30 min 製備 LDA 之溶液。接著將此溶液滴加至(S)-2-((三級

丁氧羰基)胺基)-2-環己基乙酸甲酯(20 g，74 mmol，中間物 4)和氯碘甲烷(21.6mL，295 mmol)在 THF (120mL)中之–70°C 溶液。將所得混合物在-70℃下攪拌 3 h 之前，將其用飽和 NH_4Cl 水溶液(200 mL)淬滅並使升溫至 rt。將所得混合物用 EtOAc 萃取三次。將有機萃取物合併，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(20：1 至 5：1 石油醚 / EtOAc)將殘餘物純化以提供呈黑色油之標題化合物。

中間物 6

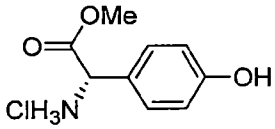
(S)-(1-環己基-3-碘-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯



【0450】 將碘化鈉(11.0 g，73.4 mmol)加至 (S)-(3-氯-1-環己基-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯(35.0 g，121 mmol，中間物 5)在丙酮(150 mL)中之溶液，並將所得混合物在 rt 下攪拌 48 h。接著將混合物濃縮，及將殘餘物用 EtOAc (150 mL)稀釋。將所得懸浮液過濾，及將濾餅用 EtOAc 洗滌。合併濾液和洗滌液及濃縮以提供標題化合物，將其直接使用於下一步驟而無需進一步純化。

中間物 7

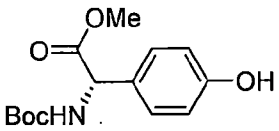
(S)-2-胺基-2-(4-羥苯基)乙酸甲酯鹽酸鹽



【0451】 在 0℃下將亞硫醯氯(711 g，5.98 mol)加至 (S)-2-胺基-2-(4-羥苯基)乙酸(500 g，2.99 mol)在 MEOH (2.0 L)中之溶液。添加完成後，將混合物在 80℃下攪拌 12 H。此時之後，將混合物使冷卻至 RT 並接著濃縮以提供呈黃色固體之標題化合物。

中間物 8

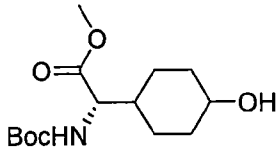
(S)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(4-羥苯基)乙酸甲酯



【0452】 將 K_2CO_3 (508 g，3.68 mol)在水(2.0 L)中之溶液加至 (S)-2-胺基-2-(4-羥苯基)乙酸甲酯鹽酸鹽(400 g，1.84 mol，中間物 7)在 1, 4-二噁烷(1.0 L)中之懸浮液，及將混合物冷卻至 0°C。接著添加碳酸氫二-三級丁基酯(421 g，1.93 mol)，並使混合物升溫至 18°C 並攪拌 12 H。 此時之後，將混合物用 EtOAC 稀釋，及混合各層並接著分離。將有機層用鹽水洗滌，用無水 NA_2SO_4 乾燥，過濾，及接著濃縮以產生呈無色固體之標題化合物。

中間物 9

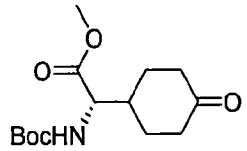
(S)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(4-羥環己基)乙酸甲酯



【0453】 將二氧化鉑 (7.50 g，33.1 mmol)加至(S)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(4-羥苯基)乙酸甲酯(100 g，355 mmol，中間物 8)在乙酸(1.0 L)中之溶液，及將所得混合物在 H_2 氛圍(48 PSI)下在 30℃下攪拌 96H。此時之後，將反應混合物過濾，及將濾液濃縮以產生黃色油。藉由矽膠層析法 (10：1 至 1：1 石油醚/EtOAC)將此油純化以產生呈無色油之標題化合物。

中間物 10

(S)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(4-側氧環己基)乙酸甲酯

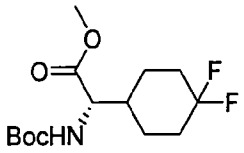


【0454】 在 0℃ 下將 Dess－Martin 過碘烷(442 G，1.04 mol)加至(S)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(4-羥環己基)乙酸甲酯(200 g，696 mmol，中間物 9)在 DCM 中(2.0 L)之溶液，並將所得混合物在 10℃下攪拌 12 H。此時之後，添加 Na_2SO_3 (400 g，3.2 mol)在水(5 L)中之溶液。混合各層並接著分離。將有機層

用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌，接著鹽水，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及接著濃縮以產生呈黃色油之標題化合物。

中間物 11

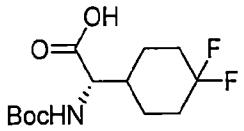
(S)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(4,4-二氟環己基)乙酸甲酯



【0455】 在 0℃下將雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(85.6g，387 mmol)滴加至 (S)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(4-側氧環己基)乙酸甲酯(30.0 g，105 mmol，中間物 10)在 DCM (300 mL)中之溶液，及將所得溶液在 10℃下攪拌 12 h。此時之後，添加冷飽和 $NaHCO_3$ 水溶液並攪拌直到將水層之 pH 保持於 PH 7。接著將各層分離，並將有機層用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮以產生黃色油。藉由矽膠層析法 (10：1 石油醚 / EtOAC)此油將純化以產生呈黃色固體之標題化合物。

中間物 12

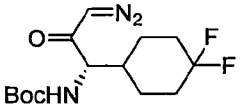
(S)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(4,4-二氟環己基)乙酸



【0456】 將 $LiOH•H_2O$ (21.8 g，520 mmol)在水(250 ml)中之溶液加至(S)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(4,4-二氟環己基)乙酸甲酯(80.0 g，260 mmol，中間物 11)在 THF (500 mL)中之溶液，並將混合物在 10℃下攪拌 3 h。此時之後，添加 DCM (500 mL)，及混合各層並接著分離。將有機層丟棄。用 1 M HCl 水溶液將水層之 pH 調整至 pH 2，及將所得混合物用 DCM 萃取三次。將有機萃取物合併，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮以產生呈黃色固體之標題化合物。

中間物 13

(S)-(3-重氮基-1-(4,4-二氟環己基)-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯

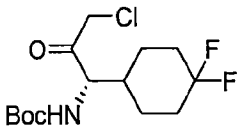


【0457】 在-20℃下將氯甲酸異丁酯(25.6g，187 mmol)滴加加至(S)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(4,4-二氟環己基)乙酸(50.0 g，170.4 mmol，中間物12)和4-甲基嗎啉(18.9 g，187 mmol)在THF (500 mL)中之溶液，接著將所得混合物在-20℃下攪拌30 min。此時之後，將混合物過濾。接著在0℃下將新鮮製備的重氮基甲烷在Et_2O*(1.8 L，約3 equiv.)中之溶液加至濾液，將所得溶液在0℃下保持12 h。此時之後，將溶液部分濃縮以移除過量重氮基甲烷，用水洗滌，用無水Na_2SO_4乾燥，過濾，及濃縮以產生黃色固體。藉由矽膠層析法(20：1石油醚/EtOAC)將此固體純化以產生呈淡黃色固體之標題化合物。

*根據de Boer, Th. J.; Backer, H. J. Org. Synth. 1956, 36, 16製備。

中間物14

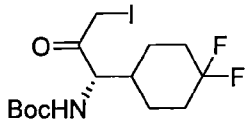
(S)-(3-氯-1-(4,4-二氟環己基)-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯



【0458】 將HCL在EtOAC中之溶液(7.80 mL，4.0 M，31.2 mmol)加至(S)-(3-重氮基-1-(4,4-二氟環己基)-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯(9.00 g，28.3 mmol，中間物13)在EtOAC (100 mL)中之溶液，及將混合物在10℃下攪拌2 h。接著將混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，用無水Na_2SO_4乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(10：1石油醚/EtOAC)將殘餘物純化以提供無色固體。將固體與研磨石油醚(200 mL)並接著過濾，及將濾餅在真空下乾燥以產生呈無色固體之標題化合物。

中間物15

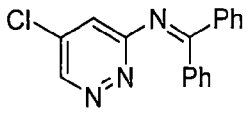
(S)-(1-(4,4-二氟環己基)-3-碘-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯



【0459】 如關於中間物 6 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-(3-氯-1-(4,4-二氟環己基)-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 14)代替(S)-(3-氯-1-環己基-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 16

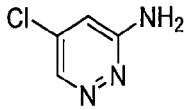
N-(5-氯嗒吡-3-基)-1, 1-二苯基甲亞胺



【0460】 將 Cs_2CO_3 (875 g，2.68 mol)、dppf (59.5 g，107 mmol)、和 $PD_2(DBA)_3$ (49.2 g，53.7 mmol)在 DME (1.4 L)中之攪拌混合物升溫至 40°C，及接著滴加 3,5-二氯嗒吡(200 g，1.34 mol)和二苯甲酮亞胺(243 g，1.34 mol)在 DME (600 mL)中之溶液，同時保持 40-45°C 之內部溫度。當添加完成時，將所得混合物在 85℃下攪拌 16h。此時之後，使反應混合物冷卻至 RT 並接著過濾。將濾餅用 ETOAC 洗滌，及將濾液和洗滌液合併並濃縮。將殘餘物用 EtOAC (600 mL)稀釋，並將所得漿料在 RT 下攪拌 3 h。將混合物過濾，及將濾餅藉由抽吸乾燥以提供呈棕色固體之標題化合物。

中間物 17

5-氯嗒吡-3-胺

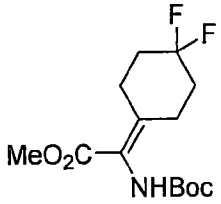


【0461】 將 N-(5-氯嗒吡-3-基)-1, 1-二苯基甲亞胺 (297 g，84% w/w，0.85 mol，中間物 16)用 EtOAC (1.0 L)和水(700 mL)稀釋。接著在 20°C 下滴加 HCl 水溶液 (300 ml，5.0 N，1.5 mol)，及將所得混合物在 20°c 下攪拌 30 min。此時之後，將混合物過濾，及將過濾墊用 1 N HCl 水溶液(100 mL)洗滌。將合併濾液和洗滌液之各層分離，將水層用 EtOAC 洗滌三次。合併水層，及使用 5 N NaOH

水溶液將 pH 調整至 pH 8–9。在 10-20°C 下攪拌 1 h 後，藉由過濾收集沈澱物並用水洗滌以產生粗製呈棕色固體之標題化合物(134 g，71% w/w)。將此材料與以類似的方式獲得之另一批(36.2 g，56% w/w)合併。將合併批次用 HCl 水溶液(2.0 L，1.0 N，2.0 mol)稀釋並在 rt 下攪拌 30 min。藉由過濾移除未溶解的雜質，及將過濾墊用水(100 mL)洗滌。將 SILIAMETS® Thiol (20 g)加至經合併的濾液和洗滌液，及將所得混合物在 40℃下攪拌 2 h 並接著過濾。進行兩個用 SILIAMETS® Thiol 的額外處理。使用 5 N 水溶液 NaOH 將最終濾液之 pH 調整至 pH 9–10，及將所得混合物在 10-20°C 下攪拌 1 h。藉由過濾將沈澱物分離並接著在真空下乾燥以產生呈灰白色固體之標題化合物。

中間物 18

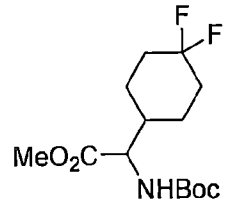
2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(4,4-二氟環己亞基)乙酸甲酯



【0462】 4,4-二氟環己-1-酮(250 g，1.86 mol)在 DCM (500 mL)中之溶液以保持內部溫度低於 10°c 的速率滴加至 2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(二甲氧基磷醯基)乙酸甲酯(582 g，1.96 mol)和 DBU (289 g，1.90 mol)在 DCM (2.0 L)中之 0°C (冰浴)攪拌溶液。接著使反應升溫至 20°C 並在此溫度下保持 16 h。此時之後，添加水(800 mL)，及將混合物攪拌 30 min。分離各層，及將有機層用水洗滌三次並接著濃縮。將殘餘物用正庚烷(1 L)稀釋，及所得漿料攪拌並接著過濾。將濾餅在真空下在 50℃下乾燥以產生呈灰白色固體之標題化合物。

中間物 19

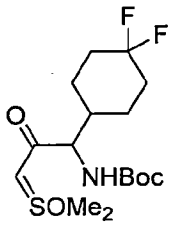
2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(4,4-二氟環己基)乙酸甲酯



【0463】 將甲基-2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(4,4-二氟環己亞基)乙酸酯(750.0 g，2.46 mol，中間物 18)和 PD/C (75.0 g，10% w/w，71 mmol)加至在氮氣之氛圍下含有 THF (6.0 L)之反應器。使用 H_2 球形瓶將所得混合物在 rt 下氫化 18 h。此時之後，將反應混合物過濾，及將濾餅用 THF (1.5 L)淋洗。將濾液和淋洗液合併及濃縮。將殘餘物用正庚烷(3.75 L)稀釋，及將所得漿料攪拌並接著過濾。將濾餅在真空下在 50℃下乾燥以產生呈灰白色固體之標題化合物。

中間物 20

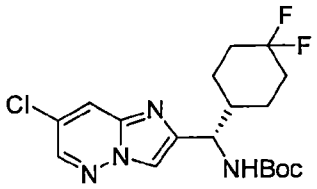
(1-(4,4-二氟環己基)-3-(二甲基(側氧基)-λ^6-亞硫烷基(sulfaneylidene))-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯



【0464】 將三甲基氯化亞碸(552 g，4.29 mol)和三級丁醇鉀 (386g，3.44 mol)在 THF (2.64 L)中之懸浮液在 10–20°C 下攪拌 2 h。此時之後，以保持內部溫度低於 20°C 的速率滴加 2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(4,4-二氟環己基)乙酸甲酯(660 g，2.15 mol，中間物 19)在 THF (2.64 L)中之溶液。添加完成後，將所得混合物在 10-20°C 下攪拌 48 h。此時之後，滴加飽和 NH_4Cl 水溶液(1.32 L)。所得將混合物用水(1.32 L)稀釋並攪拌 30 min。接著將混合物部分濃縮以移除 THF，及藉由過濾將沈澱物分離。將濾餅懸浮於水(1 L)並攪拌 2 h。將混合物過濾，及將濾餅在真空下在 50℃下乾燥以產生呈灰白色固體之標題化合物。

中間物 21

N-[(S)-(7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-(4,4-二氟環己基)甲基] 胺甲酸三級丁基酯



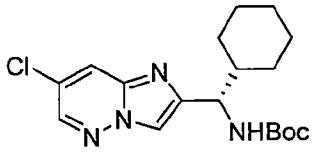
【0465】 將 5-氯嗒吡-3-胺(15.0 g，116mmol，中間物 17)、(1-(4,4-二氟環己基)-3-(二甲基(側氧基)-λ^6-亞硫烷基(sulfaneylidene))-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯(46.8 g，127 mmol，中間物 20、K_3PO_4 (1.23 g，5.80 mmol)、和 4 Å 分子篩(3.0 g)在甲苯(500 mL)中之混合物在 rt 下攪拌 30 min。接著在氮氛圍下添加 $[Ir(cod)Cl]_2$ (1.56g，2.32 mmol)，並將所得混合物加熱至 95°C 及在此溫度下攪拌 16h。此時之後，使反應混合物冷卻至 30°C 並接著過濾。將過濾墊用 EtOAc 洗滌並接著將合併濾液和洗滌液濃縮。藉由矽膠層析法(5：1 石油醚/EtOAc)將殘餘物純化以產生淡黃色固體。藉由使用手性固定相之 SFC(Daicel CHIRALPAK® AS-H，60：40 在 MeOH 中之 2 mM NH_3 溶液/CO_2)將此固體純化以產生 S 鏡像異構物作為第二溶析異構物。將所需的部分濃縮，用正庚烷(2.5 體積)稀釋，及在 rt 下攪拌 1 h。產物藉由過濾將分離並接著在真空下乾燥以產生呈無色固體之標題化合物。

中間物 21 替代合成

【0466】 將(S)-(1-(4,4-二氟環己基)-3-碘-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯(500 mg，1.98 mmol，中間物 15)、5-氯嗒吡-3-胺(171 mg，1.32 mmol)、$NaHCO_3$ (302 mg，3.60 mmol)、和 t-BuOH (20 mL)加至 50 L 圓底燒瓶。將所得混合物在 135℃ 下攪拌 20 h。此後，將反應冷卻至 rt，接著與 EtOAc (50 mL)研磨，過濾，及濾液在減壓下濃縮至乾以提供粗製標題產物，藉由矽膠層析法(10-100% 石油醚：乙酸乙酯)將其純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 22

(S)-((7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯

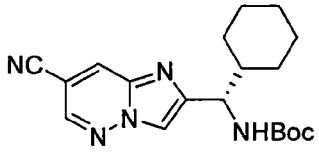


【0467】 將 5-氯嗒吡-3-胺(1.5 g，12 mmol，中間物 17)加至 (S)-(1-環己基-3-碘-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯(13.2 g，34.6mmol，中間物 6)，及 $NaHCO_3$ (3.89 g，46.3 mmol)在 t-BuOH (30 mL)中之溶液。接著將混合物在 130°C 下攪拌

48 h。此時之後，使混合物冷卻至 rt 並接著通過 Celite®墊過濾。將該墊用 EtOAc 淋洗，及將淋洗滌液與濾液合併並用水(50 mL)稀釋。分離各層，及將水層用 EtOAc 萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(1：0 至 4：1 石油醚/EtOAc)將殘餘物純化以提供呈棕色油之標題化合物。

中間物 23

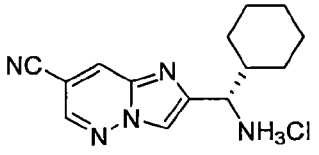
(S)-((7-氰基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0468】 將氬氣引入(S)-((7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯(800 mg，2.19 mmol，中間物 22)、$Zn(CN)_2$ (644 mg，5.48 mmol)、和鋅粉(29 mg，0.44 mmol)在 DMA (8.0 mL)中之混合物經 5 min，及接著添加 $Pd_2(dba)_3$ (405 mg，0.442 mmol)和 XPhos (420 mg，0.881 mmol)。將氬氣引入混合物經另外 5 min。接著將混合物在微波輻射下在 120°C 下攪拌 2 h。此時之後，使混合物冷卻至 rt 並接著通過 Celite®墊過濾。將該墊用 EtOAc 淋洗，及將淋洗滌液與濾液合併並用水(30 mL)稀釋。分離各層，及將水層用 EtOAc 萃取三次。將有機萃取物合併，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(2：1 石油醚 / EtOAc)將殘餘物純化以提供呈棕色油之標題化合物。

中間物 24

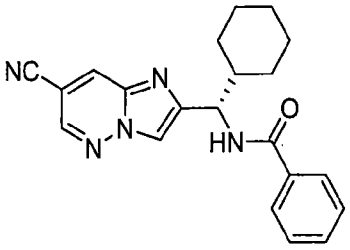
(S)-2-(胺基(環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-甲腈鹽酸鹽



【0469】 將 HCl 之溶液(5.5 mL，將在 EtOAc 中之 4.0 M，22 mmol)加至(S)-((7-氰基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(500 mg，1.41 mmol，中間物 23)和 EtOAc (5 mL)之 0°C 溶液，並將所得混合物在 0℃下攪拌 4 h。接著將混合物濃縮以提供呈無色固體之標題化合物。

中間物 25

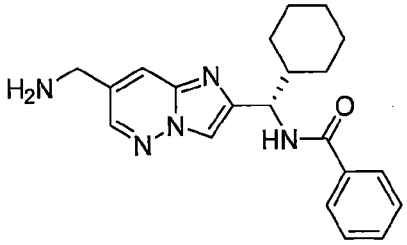
(S)-N-((7-氰基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(環己基)甲基)苯甲醯胺



【0470】 將淨 HATU (156mg，0.410 mmol)加至(S)-2-(胺基(環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-甲腈鹽酸鹽(100 mg，0.343 mmol，中間物 24)、苯甲酸(50 mg，0.41 mmol)、和 DIPEA (0.20 mL，1.1 mmol)在 DCM (2.0 mL)中之 0°C 混合物，並將所得混合物在 0°C 下攪拌 2 h。接著將混合物倒入水(10 mL)並用 DCM 萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(1：0 至 3：1 DCM / EtOAc)將殘餘物純化以提供呈黃色油之標題化合物。

中間物 26

(S)-N-((7-(胺甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(環己基)甲基)苯甲醯胺

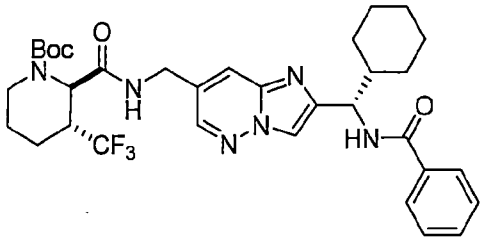


【0471】 將 Raney®-鎳 (193 mg，在水中之漿料)加至 (S)-N-((7-氰基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(環己基)甲基)苯甲醯胺(191 mg，0.531 mmol，中間物 25)和 NH_4OH 水溶液 (1.0 mL，28% w/w 氨，15 mmol)在 EtOH (10 mL)中之混合物。將反應混合物在 H_2 (15 psi)下在 rt 下攪拌 2 h。此時之後，將混合物通過 Celite® 墊過濾，並將該墊用 EtOH 洗滌。合併濾液和洗滌液並接著濃縮以提供呈棕色油之標題化合物。

中間物 27

(反-2,3)-2-(((2-((S)-苯甲醯胺基(環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)甲基)胺甲

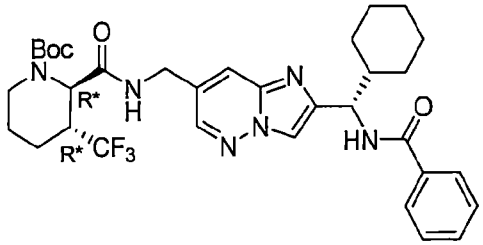
醯基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯



【0472】 在0℃下將淨HATU (399 mg，1.05 mmol)加至(S)-N-((7-(胺甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(環己基)甲基)苯甲醯胺(350 mg，0.963 mmol，中間物26)、(反-2,3)-1-(三級丁氧羰基)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲酸(273 mg，0.918 mmol，中間物3)和DIPEA (0.47 mL，2.7 mmol)在DCM (5 mL)中之溶液，及將所得混合物在0°C下攪拌2 h。將混合物倒入水(30 mL)並接著用DCM萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，用無水Na_2SO_4乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(1：0至1：2石油醚/EtOAc)將殘餘物純化以提供標題化合物，非鏡像異構物的混合物，呈黃色固體。

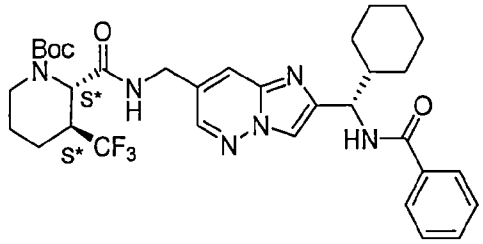
中間物28

(反-2R*,3R*)-2-(((2-((S)-苯甲醯胺基(環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)甲基)胺甲醯基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯



中間物29

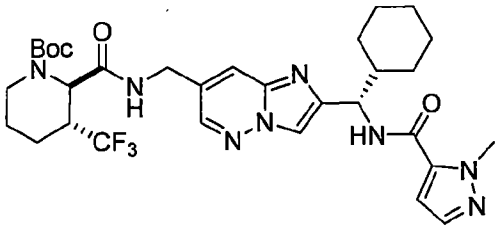
(反-2S*,3S*)-2-(((2-((S)-苯甲醯胺基(環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)甲基)胺甲醯基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯



【0473】 藉由使用手性固定相之 SFC(Daicel CHIRALPAK® IC，45：55 EtOH (含有 0.1% (v/v)之 25% NH_3水溶液)/CO_2)將(反-2,3)-2-(((2-((S)-苯甲醯胺基(環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)甲基)胺甲醯基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯(中間物 27)純化以產生非鏡像異構物對。第一溶析異構物為中間物 28，及將第二溶析異構物為中間物 29。

中間物 30

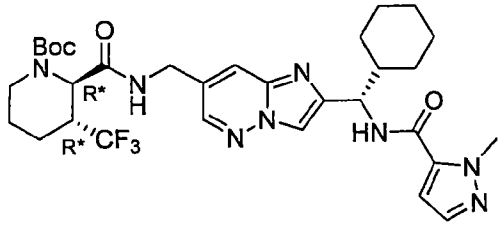
(反-2,3)-2-(((2-((S)-環己基(1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺基)甲基) 咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)甲基)胺甲醯基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯



【0474】 如關於中間物 27 的合成所述製備標題化合物，使用 1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸代替苯甲酸以提供呈棕色固體之標題化合物。

中間物 31

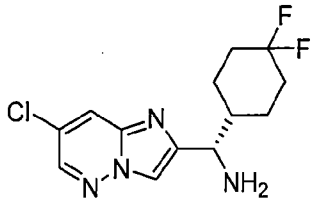
(反-2R*,3R*)-2-(((2-((S)-環己基(1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺基)甲基) 咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)甲基)胺甲醯基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯



【0475】 藉由使用手性固定相之 SFC(Daicel CHIRALPAK® IC，45：55 i-PrOH (含有 0.1% (v/v)之 25%水溶液 NH_3)/CO_2)將(反-2,3)-2-(((2-((S)-環己基(1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺基)甲基) 咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)甲基)胺甲醯基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯(中間物 30)純化以產生標題化合物作為第一溶析異構物。

中間物 32

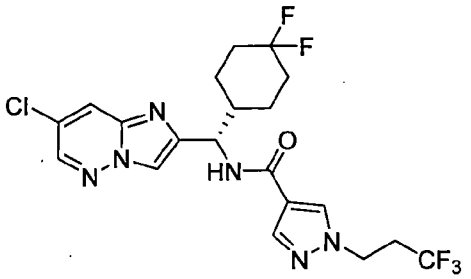
(S)-(7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲胺



【0476】 將三氟乙酸(8.0 mL，100 mmol)加至 N-[(S)-(7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-(4,4-二氟環己基)甲基]胺甲酸三級丁基酯(2.00 g，4.99 mmol，中間物21)，並將混合物在 rt 下攪拌 10 min。此時之後，將所得溶液濃縮並接著用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液和 EtOAc 稀釋。混合各層並接著分離，及將水層用 EtOAc 萃取兩次。將有機層合併，用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮以提供呈灰白色固體之標題化合物。

中間物 33

(S)-N-((7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

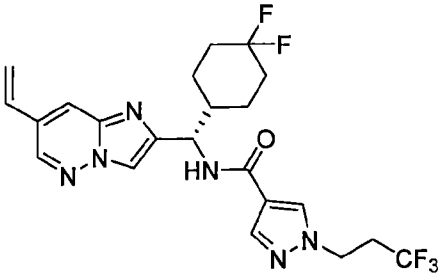


【0477】 將 Hünig 氏鹼(0.52 mL，3.0 mmol)加至(S)-(7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲胺(750 mg，2.49 mmol，中間物 32)、1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酸(523 mg，2.54 mmol)和 HOBt (337 mg，2.49 mmol)在 MeCN (13 mL)中之混合物，並將懸浮液攪拌 10 min。接著添加 EDCI (478 mg，2.49 mmol)，及將混合物在 rt 下攪拌 3 h。此時之後，將懸浮液過濾，及將濾餅用 MeCN/水(20 mL，1：1 v/v)及接著水(20 mL)洗滌。將隨著水的引入而變得不均勻之濾液與濾餅合併並再過濾。將新濾餅用水洗滌並接著藉由抽吸乾燥。將此濾餅用丙酮(~10 mL)稀釋並接著過濾。接著將濾液濃縮以提供呈灰白色固體之標題化合物。

中間物 34

(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙

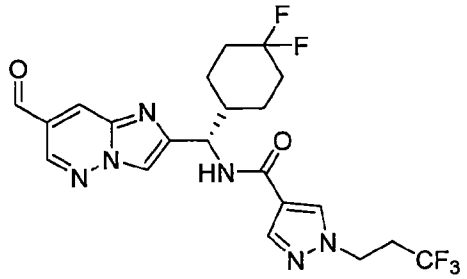
基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0478】 在反應器中合併(S)-N-((7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(790 mg，1.37 mmol，85% w/w，中間物 33)、三氟(乙烯基)硼酸鉀(275 mg，2.05 mmol)、$Pd(dtbpf)Cl_2$ (180 mg，0.27 mmol)、和 K_3PO_4 (870 mg，4.1 mmol)，及將反應器抽成真空並用氮回充三次。接著將混合物用 1, 4-二噁烷和水(15 mL，4：1 v/v)稀釋，及將氬氣引入所得混合物中經 15 min。接著將混合物在 100℃下攪拌 2.5 h。此時之後，使反應混合物冷卻至 rt 並接著用水和 EtOAc 稀釋。分離各層，及將水層用 EtOAc 萃取兩次。將有機層合併，用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮以提供褐色殘餘物。藉由矽膠層析法(50%至 100% EtOAc / 己烷類，接著 50%至 100% 丙酮/己烷類)將此殘餘物純化以提供呈無色固體之標題化合物。

中間物 35

(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

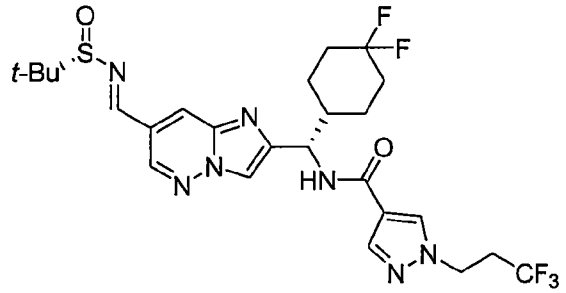


【0479】 將 $NaIO_4$ 之溶液 (1.1 g，5.2 mmol)在水(25 mL)中加至 (S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(500 mg，1.04 mmol，中間物 34)在 1, 4-二噁烷(25 mL)中之溶液、並接著添加 $K_2OsO_4•2H_2O$ (76mg，0.21 mmol)，及將所得混合物在 rt 下攪拌 1.5 h。此

時之後，將所得稠懸浮液用水稀釋和萃取用 EtOAc 三次。將有機層合併，用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮以產生褐色殘餘物。藉由矽膠層析法(30%至 100% 丙酮 / 己烷類)將此殘餘物純化以提供呈無色固體之標題化合物。

中間物 36

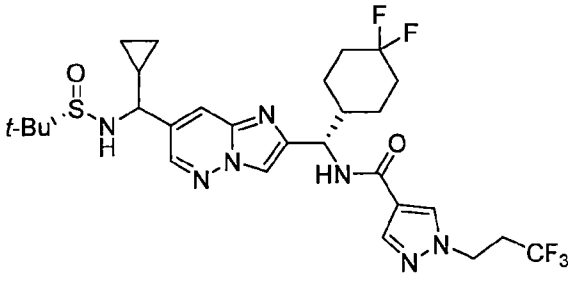
N-((S)-(7-((E)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0480】 將硫酸銅(II)(311 mg，1.95 mmol)並接著 PPTS (15 mg，0.061 mmol)加至 (S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(310 mg，0.61 mmol，中間物 35)和(S)-(–)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(77 mg，0.64 mmol)在 THF (2 mL)中之溶液，並將混合物在 rt 下攪拌 18 h。此時之後，添加另外一部分 $CuSO_4$ (311 mg，1.95 mmol)，及將混合物在 55℃下攪拌 8 h 並接著在 45°C 下經額外 16h。此時之後，添加 Celite®，及將混合物過濾。將該墊用 DCM 洗滌，及將濾液和洗滌液合併並接著濃縮以產生呈棕色固體之標題化合物。

中間物 37

N-((1S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

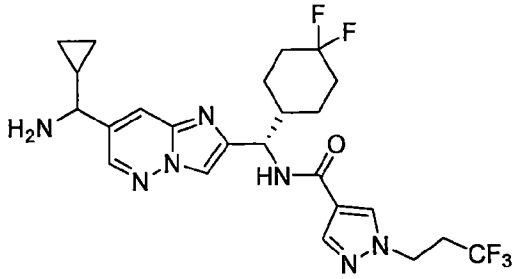


【0481】 將環丙基溴化鎂(2.0 mL，在 2-MeTHF 中之 0.92 M，1.8 mmol)

之溶液滴加至 N-((S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(360 mg，0.61 mmol，中間物 36)在 DCM(6.5 mL)中之–78°C 攪拌溶液，並使所得溶液慢慢地升溫至 0°C 經 1 h。此時之後，飽和 NH_4Cl 水溶液並接著添加水。混合各層，及接著分離。將水層用 EtOAc 萃取兩次。將有機層合併，用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮以提供褐色泡沫。藉由矽膠層析法(50%至 100% 丙酮 / 己烷類)將此泡沫純化以提供標題化合物呈之無色薄膜。^1H NMR 分析顯示非鏡像異構物之 4：1 混合物。

中間物 38

N-((1S)-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

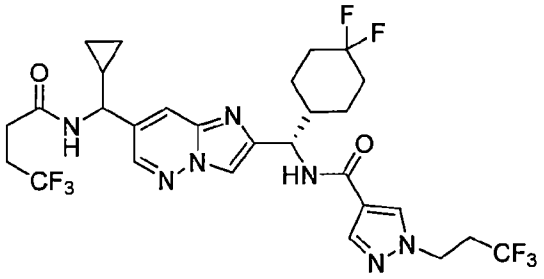


【0482】 將 HCl 之溶液(0.32 mL，在二噁烷中之 4.0 M，1.3 mmol)加至 N-((1S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(292 mg，91% w/w，0.420 mmol，中間物 37)在 1, 4-二噁烷(3.0 mL)中之溶液，並將混合物攪拌 1.5 h。此時之後，將所得溶液濃縮。將殘餘物用 EtOAc 和水稀釋。混合各層並接著分離，及將水層用 EtOAc 洗滌。將有機層合併，用水萃取，及接著丟棄。將水層合併，用 15% NaOH 水溶液使成鹼性，及用 EtOAc 萃取三次。將有機萃取物合併，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮以提供標題化合物，非鏡像異構物的混合物，呈灰白色固體。

中間物 39

N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟

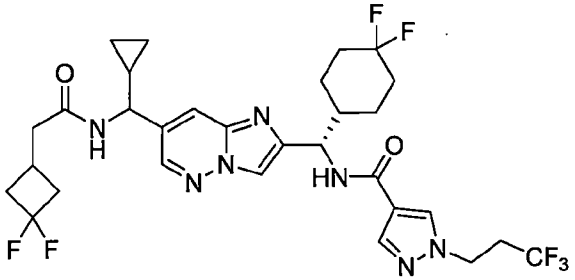
環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0483】 將 N-((1S)-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(117 mg，0.210 mmol，96% w/w，中間物 38)、4,4,4-三氟丁酸(34 mg，0.24 mmol)和 HOBt (29 mg，0.21 mmol)之混合物用 MeCN (1.2 mL)稀釋。添加 Hünig 氏鹼(0.044 mL，0.26mmol)並接著 EDCI (41 mg，0.21 mmol)，及將所得溶液在 rt 下保持 30 min 並接著在 45°C 下經 2 h。此時之後，添加水和 EtOAc。分離各層，及將水層用 EtOAc 萃取兩次。將有機層合併，用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(40%至 100% 丙酮 / 己烷類)將殘餘物純化以提供標題化合物，非鏡像異構物的混合物，呈無色薄膜。

中間物 40

N-((1S)-(7-(環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

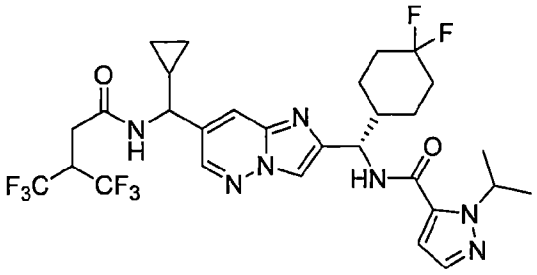


【0484】 如關於中間物 39 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供標題化合物，非鏡像異構物的混合物，呈無色固體。

中間物 41

N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-

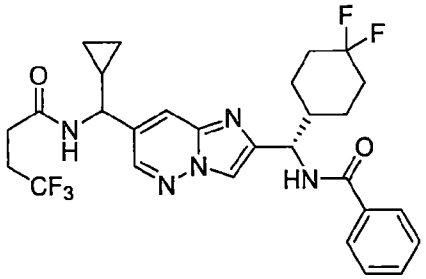
基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0485】 如關於中間物 39 的合成所述製備標題化合物，使用 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酸及 4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供標題化合物，非鏡像異構物的混合物，呈無色固體。

中間物 42

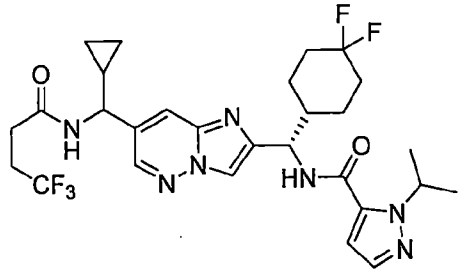
N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)苯甲醯胺



【0486】 如關於中間物 39 的合成所述製備標題化合物，使用苯甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酸以提供標題化合物，非鏡像異構物的混合物，呈無色固體。

中間物 43

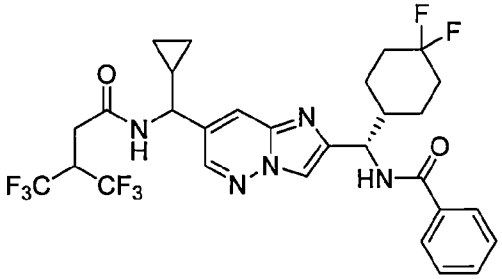
N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0487】 如關於中間物 58 的合成所述製備標題化合物，使用 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酸以提供標題化合物，非鏡像異構物的混合物，呈無色固體。

中間物 44

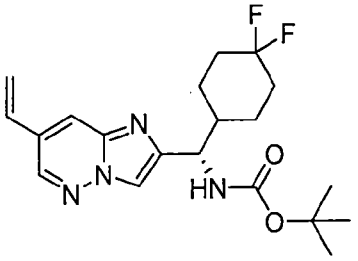
N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)苯甲醯胺



【0488】 如關於中間物 39 的合成所述製備標題化合物，使用苯甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酸及 4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供標題化合物，非鏡像異構物的混合物，呈無色固體。

中間物 45

(S)-((4,4-二氟環己基)(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯

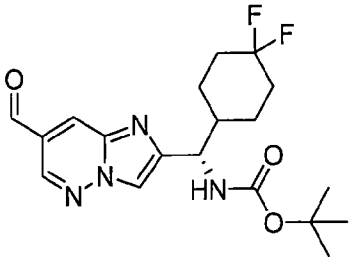


【0489】 將 N-[(S)-(7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-(4,4-二氟環己基)甲基]胺甲酸三級丁基酯(9.00 g，22.5 mmol，中間物 21)、鉀三氟(乙烯基)硼酸鹽(4.51 g，33.7 mmol)、和 K_3PO_4 (14.3 g，67.4 mmol)在氮氣正壓下加至含有 1, 4-二噁烷和水(250 mL，5：1 v/v，使用之前將氬氣引入)之反應器。將混合物加熱至回流溫度(88°C)，及接著添加 RuPhos Pd G3 (470 mg，0.56mmol)在 1, 4-二噁烷(5 mL)中之溶液，及將混合物在回流溫度下攪拌 1.5 h。此時之後，使混合物冷卻至 rt 並接著濃縮以移除大部分的 1, 4-二噁烷。將殘餘物用 EtOAc 和水稀釋，

分離各層，及將水層用 EtOAc 萃取兩次。將有機層合併，用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮以提供呈褐色泡沫之標題化合物。

中間物 46

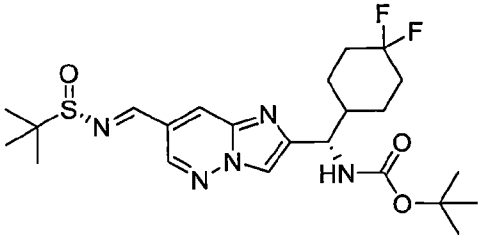
(S)-((4,4-二氟環已基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0490】 將 $NaIO_4$ (24.0 g，112 mmol)在水(540 mL)中之溶液加至(S)-((4,4-二氟環已基)(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(8.81 g，22.5 mmol，中間物 45)在 1, 4-二噁烷(540 mL)中之溶液，並接著添加 $K_2OsO_4•2H_2O$ (827 mg，2.25 mmol)。反應立即開始升溫，所以將反應器放置在冰浴中經 15 分鐘以將溫度保持在接近 30°C。此時之後，將反應混合物在 rt 下攪拌 1.75 h。此時之後，將所得稠懸浮液通過 Celite®過濾，及將濾餅用 EtOAc 洗滌。合併濾液和洗滌液，混合各層並接著分離，及將水層用 EtOAc 萃取兩次。將有機層合併，用濃 $Na_2S_2O_3$ 水溶液洗滌並接著用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並接著濃縮以產生棕褐色泡沫。藉由矽膠層析法(20%至 50% 丙酮 / 己烷類)將此泡沫純化以提供呈淡黃色泡沫之標題化合物。

中間物 47

((S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)胺甲酸三級丁基酯

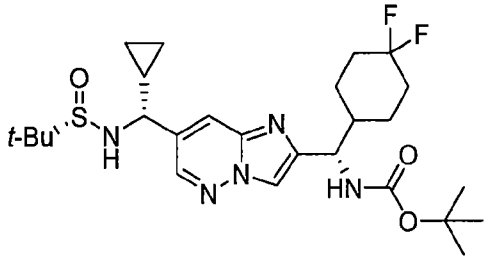


【0491】 將(S)-((4,4-二氟環已基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(7.65 g，19.4 mmol，中間物 46)、(S)-(–)-2-甲基-2-丙烷亞磺

醯胺(2.47 g，20.4 mmol)、$CuSO_4$ (9.91 g，62.1 mmol)和 PPTS (488 mg，1.94 mmol)之混合物用 THF (64 mL)稀釋，並將混合物在 55℃下攪拌過夜。此時之後，將混合物用 DCM 稀釋，添加 Celite®，及將混合物過濾。將過濾墊用 DCM 洗滌，並將濾液和洗滌液合併及濃縮以產生呈橙色泡沫之標題化合物。

中間物 48

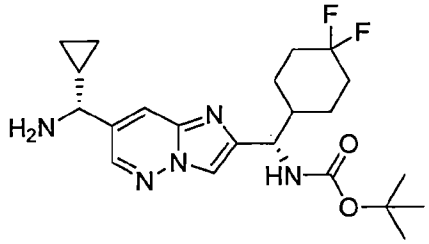
((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0492】 將((S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(9.65 g，19.4 mmol，中間物 47)在 DCM(205 mL)中之溶液冷卻至–78°C。接著以內部溫度保持在-60℃以下的速率添加環丙基溴化鎂在 2-MeTHF 中之溶液(51 mL，0.88 M，45 mmol)。當添加完成時，將所得溶液移至冰浴並使慢慢地加熱至 0°C 經 1 h。此時之後，添加飽和 NH_4Cl 水溶液。接著添加足夠的水以溶解在添加 NH_4Cl 溶液時形成的沈澱物，及混合各層並接著分離。將水層用 EtOAc 萃取兩次。將有機層合併，用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並接著濃縮以提供褐色泡沫。藉由矽膠層析法(30%至 70% 丙酮 / 己烷類)將此殘餘物純化兩次以提供呈無色泡沫之標題化合物。

中間物 49

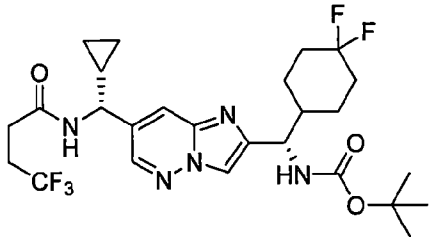
((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0493】 將 HCl 在 1, 4-二噁烷中之溶液 (6.7 mL，4.0 M，27 mmol)加至((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(6.64 g，11.7 mmol，中間物 48)在 EtOAc (58 mL)中之溶液，及將溶液在 rt 下攪拌 20 h。此時之後，將另外在 1, 4-二噁烷中之 HCl (0.29 mL，4.0 M，1.2 mmol)加至所得懸浮液，及將攪拌繼續 24 h。接著將懸浮液用水(40 mL)稀釋並混合各層並接著分離。將有機層用水(2 x 10 mL)萃取兩次，和將水層全部合併並接著用 Et_2O (25 mL)洗滌。將 Et_2O 洗滌液丟棄。用 15%NaOH 水溶液使水層成鹼性，及接著用 EtOAc 萃取三次。將有機萃取物合併，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並接著濃縮以提供呈褐色泡沫之標題化合物。

中間物 50

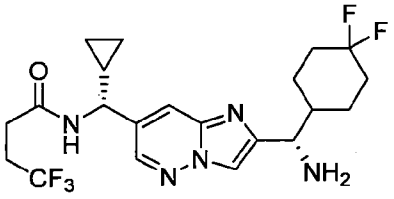
((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0494】 將燒瓶中裝入攪拌棒、((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯(500 mg，1.11 mmol，中間物 49)、4,4,4-三氟丁酸(171 mg，1.17 mmol)、HOBt (158 mg，1.17 mmol)、乙腈(50 mL)、和 Hünig 氏鹼(0.29 mL，1.67 mmol)和將溶液攪拌直到均勻(約 5 min)。將 EDCI (224 mg，1.17 mmol)加至該溶液並將混合物攪拌 30 min。將反應加熱至 45°C 並攪拌 1 h。將反應冷卻至 rt 並藉由添加水和乙酸乙酯淬滅。分離各層，及將水相用乙酸乙酯(3 x 10 mL)進一步萃取。將合併的有機物用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮以產生呈白色固體之標題化合物。

中間物 51

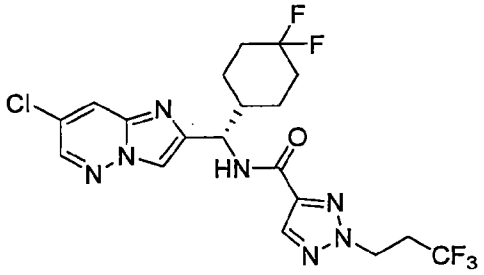
N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基) (環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺



【0495】 將小瓶中裝入攪拌棒、((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯(600 mg，1.072 mmol，中間物 50)和 TFA (3 mL，39.2 mmol)，接著攪拌 5 min。將反應濃縮成黃色油並藉由小心地添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅。將鹼性水相用乙酸乙酯(2 x 15 mL)萃取。將合併的有機物用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥過濾及濃縮以產生呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物 52

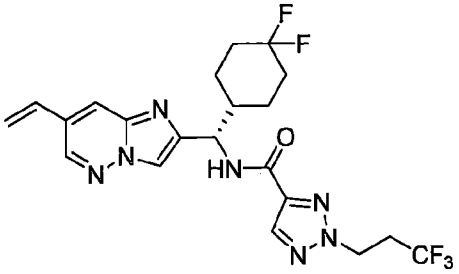
(S)-N-((7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【0496】 將燒瓶中裝入攪拌棒、(S)-(7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲胺(0.5 g，1.48 mmol，中間物32)、2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸(0.34 g，1.63 mmol，中間物 76)、HOBt (0.21 g，1.56mmol)，乙腈(45 mL)、和 Hünig 氏鹼(1.02 mL，0.75 g/mL，5.93 mmol)。將反應攪拌 5 min，接著將 EDCI(0.298 g，1.56mmol)加至該溶液。將反應攪拌過夜。將反應分溶在水和乙酸乙酯之間。分離各層，及將水相用乙酸乙酯(3 x 3 mL)進一步萃取。將合併的有機物用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物53

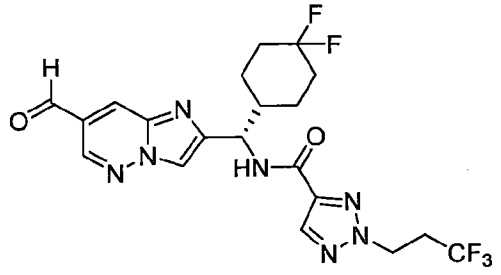
(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【0497】 將微波小瓶中加入攪拌棒、(S)-N-((7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(460 mg，0.935 mmol，中間物 52)、三氟(乙烯基)硼酸鉀 (188 mg，1.40 mmol)、K_3PO_4 (596mg，2.81 mmol)、和 1, 4-二噁烷和水(10 mL，5：1 v/v)。將氬氣引入反應混合物經 5 min 及接著添加 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (122 mg，0.187 mmol)並將氬氣進一步引入混合物經 5 min。將小瓶密封及用微波輻射加熱至 100°C 並攪拌 2 h。此時之後，將反應冷卻至 rt 並用水和乙酸乙酯稀釋。分離各層，及將水相用乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取。將合併的有機物用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮成褐色油。藉由矽膠層析法(0-100% 乙酸乙酯 / 己烷類)將粗製材料純化以產生呈棕褐色固體之標題化合物。

中間物54

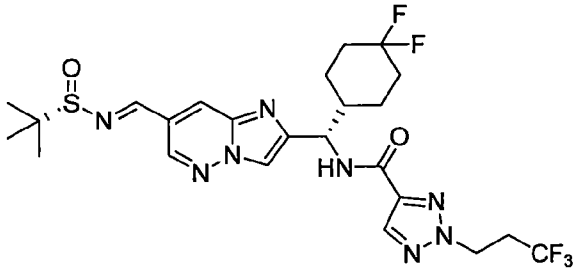
(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【0498】 將燒瓶中裝入攪拌棒、(S)-N-((4,4-二氟環已基)(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(350 mg，0.724 mmol，中間物 53)、1, 4-二噁烷和水(60 mL，1：1 v/v)和 $K_2OsO_4•2H_2O$ (53.3 mg，0.145 mmol)。將 $NaIO_4$ (0.774 g，3.62 mmol)加至溶液並將反應在 rt 下攪拌 1 h。此時之後，將所得稠懸浮液用另外的水稀釋並用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併的有機物用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮成褐色殘餘物。藉由矽膠層析法(10-100% 乙酸乙酯 / 己烷類)將粗製材料純化以提供呈灰白色固體之標題化合物。

中間物 55

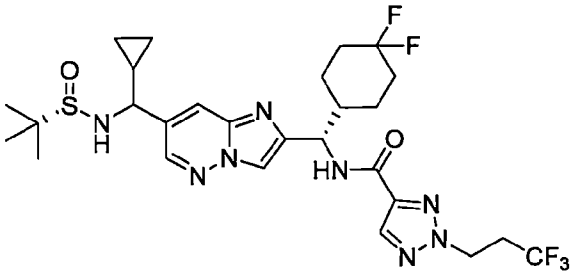
N-((S)-(7-((E)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【0499】 將小瓶中裝入攪拌棒、N-((S)-(7-((E)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(280 mg，0.57 mmol，中間物 54)、(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(141 mg，1.17 mmol)、PPTS (39 mg，0.15 mmol)、硫酸銅(II) (956 mg，5.99 mmol)、和 THF (2.5 mL)。將小瓶密封並在 75℃下攪拌過夜。將混合物冷卻至 rt 及添加 Celite®並將混合物過濾，用 DCM 洗滌。將濾液和合併洗滌液濃縮以提供呈玻璃狀黃色固體之標題化合物。

中間物56

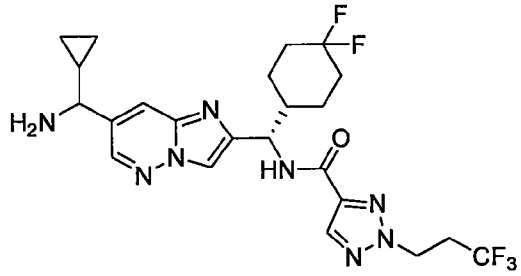
N-((1S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【0500】 將燒瓶中裝入 N-((S)-(7-((E)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(180 mg，0.306mmol，中間物 55)、和 THF (3.25 mL)。將燒瓶冷卻至 0°C 並滴加環丙基溴化鎂 (0.950 mL，在 2-甲基四氫呋中之 1 M 溶液，0.948 mmol)。使反應升溫至 rt 經 30 min。將反應倒在飽和 NH_4Cl 水溶液，及用水和乙酸乙酯進一步稀釋。分離各層，及將水相萃取另一次用乙酸乙酯(10 mL)。將合併的有機物用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。^1H NMR 分析顯示非鏡像異構物之 3：1 混合物。

中間物 57

N-((1S)-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

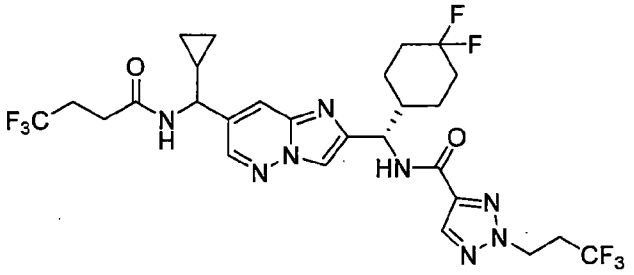


【0501】 將燒瓶中裝入攪拌棒、N-((1S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(175 mg，0.27 mmol，中間物56)、1, 4-二噁烷(2 mL)、和HCl (0.21 mL，在二噁烷中之4 M)。將反應攪拌10 min，接著濃縮成灰白色殘餘物。將粗製物溶解在水中並用己烷類(2 x 5 mL)洗滌。藉由添加1 N NaOH水溶液使水層成鹼性，接著用乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取。將合併的有機物用鹽水洗滌，用無水$MgSO_4$乾燥，過濾及濃縮以提供標題化合物，非鏡像異構物的混合物，

呈灰白色泡沫。

中間物 58

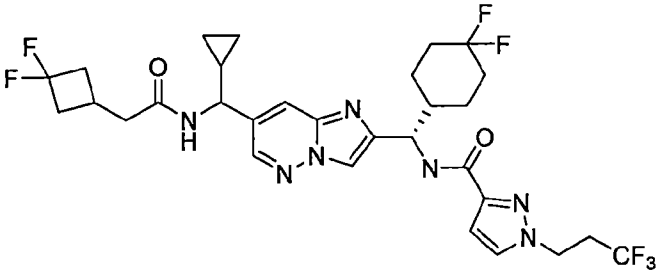
N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【0502】 將小瓶中裝入攪拌棒、4,4,4-三氟丁酸(40 mg，0.27 mmol)、HATU (105 mg，0.27 mmol)、和 DMF (1 mL)，接著攪拌 5 min。將 N-((1S)-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(110 mg，0.21 mmol，中間物 57)和 Hünig 氏鹼(0.072 mL，0.42 mmol)加至該攪拌均勻溶液。將反應進一步攪拌 10 min，接著倒在水上並用乙酸乙酯稀釋。分離各層，及將水相用乙酸乙酯(2 x 5 mL)進一步萃取。將合併的有機物用 10%氯化鋰水溶液洗滌，接著鹽水，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮成玻璃狀殘餘物。藉由矽膠層析(0-100% (10% MeOH 在乙酸乙酯之) / 己烷)將粗製材料純化以產生呈灰白色泡沫之非鏡像異構物的混合物。

中間物 59

N-((1S)-(7-(環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺

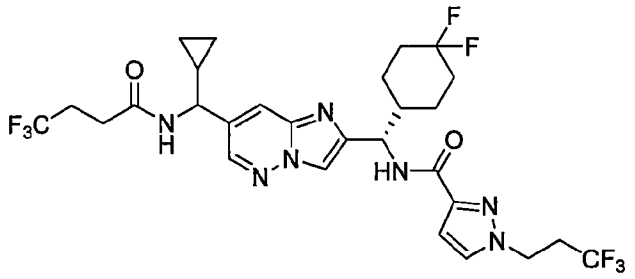


【0503】 如關於中間物 58 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-3-甲酸代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸及 2-(3,3-

二氟環丁基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供標題化合物，非鏡像異構物的混合物，呈玻璃狀固體。

中間物 60

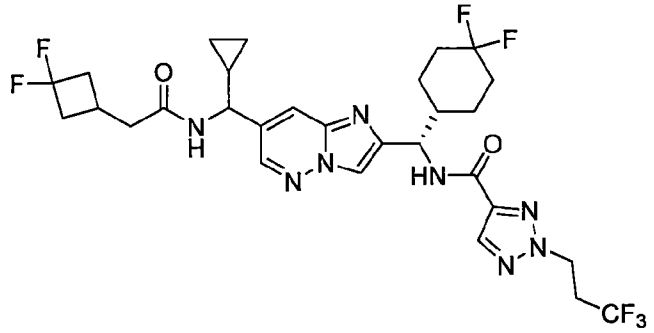
N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺



【0504】 如關於中間物 59 的合成所述製備標題化合物，使用 4,4,4-三氟丁酸代替 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸以提供標題化合物，非鏡像異構物的混合物，呈玻璃狀固體。

中間物 61

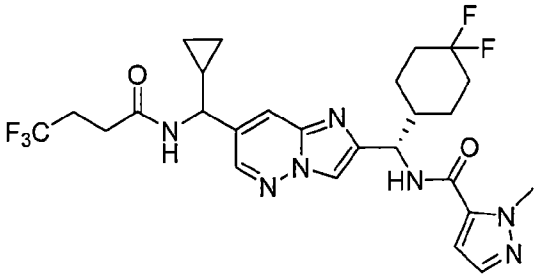
N-((1S)-(7-(環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【0505】 如關於中間物 58 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供標題化合物，非鏡像異構物的混合物，呈玻璃狀固體。

中間物 62

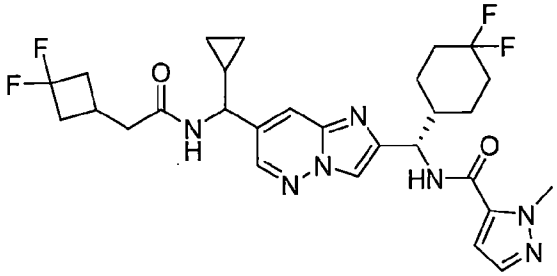
N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0506】 如關於中間物 58 的合成所述製備標題化合物，使用 1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供標題化合物，非鏡像異構物之混合物，呈玻璃狀固體。

中間物 63

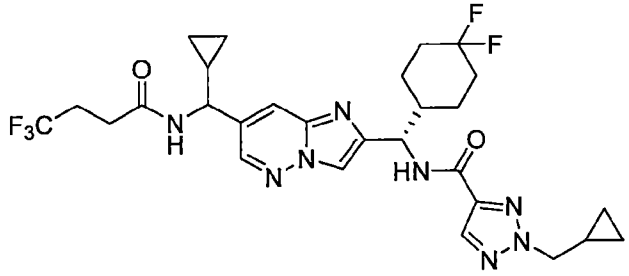
N-((1S)-(7-(環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0507】 如關於中間物 62 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供標題化合物，非鏡像異構物之混合物，呈玻璃狀固體。

中間物 64

N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(環丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

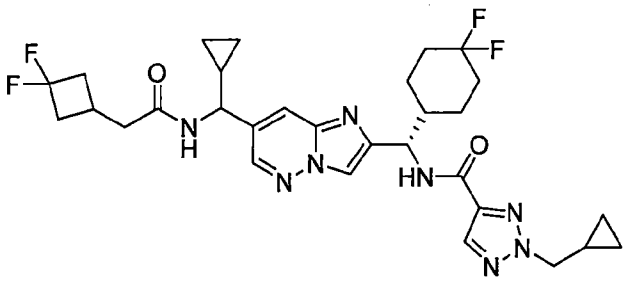


【0508】 如關於中間物 58 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(環丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸(中間物 106)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-

甲酸以提供標題化合物，非鏡像異構物之混合物，呈玻璃狀固體。

中間物 65

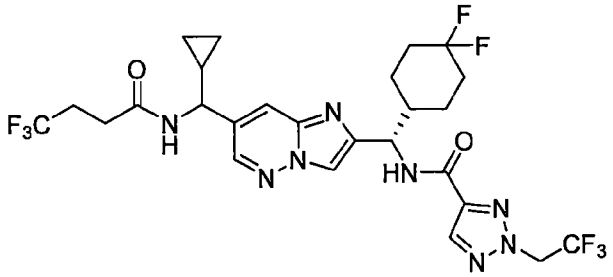
N-((1S)-(7-(環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(環丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【0509】 如關於中間物 64 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供標題化合物，非鏡像異構物之混合物，呈玻璃狀固體。

中間物 66

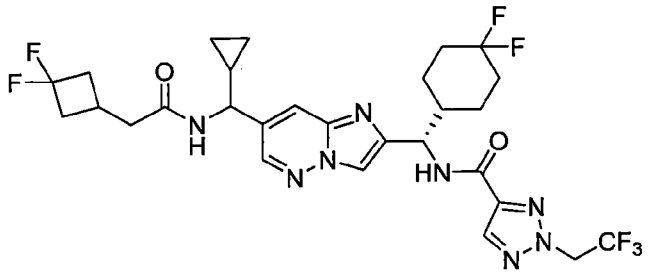
N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【0510】 如關於中間物 58 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸(中間物 104)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供標題化合物，非鏡像異構物之混合物，呈玻璃狀固體。

中間物 67

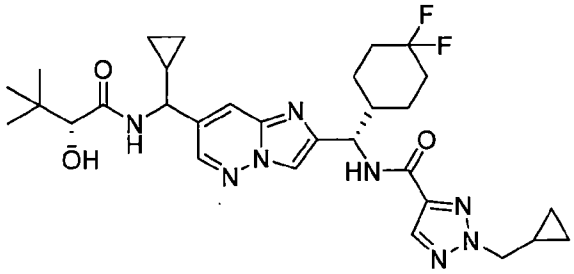
N-((1S)-(7-(環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【0511】 如關於中間物 66 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供標題化合物，非鏡像異構物之混合物，呈玻璃狀固體。

中間物 68

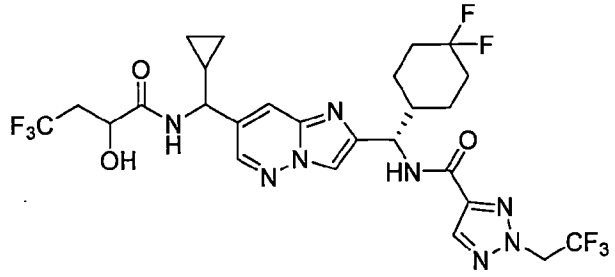
N-((1S)-(7-(環丙基((R)-2-羥-3,3-二甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(環丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【0512】 如關於中間物 64 的合成所述製備標題化合物，使用(R)-2-羥-3,3-二甲基丁酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供標題化合物，非鏡像異構物之混合物，呈玻璃狀固體。

中間物 69

N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟-2-羥丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

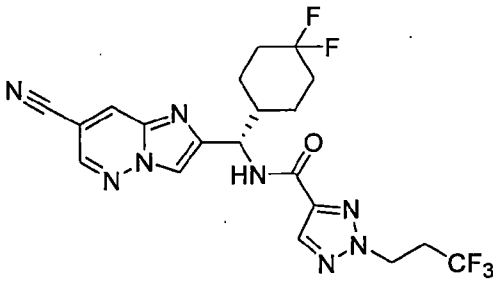


【0513】 如關於中間物 66 的合成所述製備標題化合物，使用 4,4,4-三氟-2-羥丁酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供標題化合物，非鏡像異構物之混合物，呈玻璃

狀固體。

中間物 70

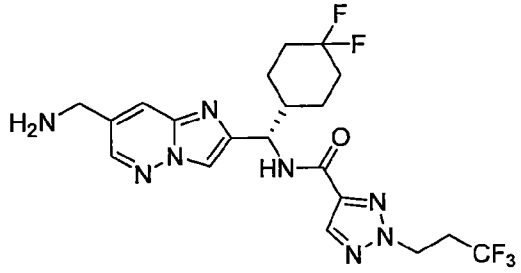
(S)-N-((7-氰基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【0514】 將微波小瓶中加入攪拌棒、(S)-N-((7-氰咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(1520 mg，3.09 mmol，中間物 52)、二氰基鋅(363 mg，3.09 mmol)、XPhos (76mg，0.155 mmol)、XPhos Pd G1 (122 mg，0.155 mmol)、和 NMP (15 mL)。將小瓶用氬沖洗 5 min，密封，以微波照射升溫至 110°C，及攪拌 2 h。將其倒在水上之前，使反應冷卻至 rt。所得懸浮液攪拌 30 min，接著藉由過濾收集。將固體溶解在乙酸乙酯中，用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮。藉由矽膠層析法(0-100% (在甲醇中之 10%乙酸乙酯) /己烷類)將粗製殘餘物純化以提供呈灰白色固體之標題化合物。

中間物 71

(S)-N-((7-(胺甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

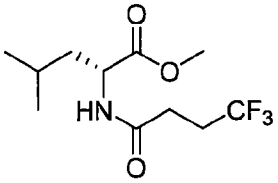


【0515】 將燒瓶中裝入攪拌棒、(S)-N-((7-氰基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(400 mg，

0.83 mmol，中間物 70)、Raney® 鎳 (340 mg，2.9 mmol)、NH_3 (8 mL，在水中之 28%)、和乙醇 (24 mL)。將燒瓶抽空及在將燒瓶抽空之前用氮回充三次並放置在氫氛圍下。將反應在 rt 下攪拌過夜。使用 MeOH 洗滌液將反應物通過 Celite® 墊過濾。將合併的濾液和有機洗滌液濃縮成玻璃狀褐色 固體。藉由酸性 HPLC (SunFire® Prep C18 OBD™ 5 μm，30 x 250 mm 管柱，0-100% 乙腈(0.05% TFA) / 水(0.05% TFA))將材料純化以提供呈灰白色固體之標題化合物。

中間物 72

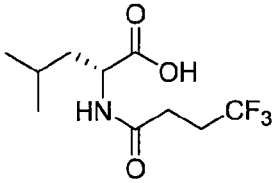
(4,4,4-三氟丁醯基)-D-白胺酸甲酯



【0516】 將燒瓶中裝入攪拌棒、D-白胺酸甲酯(500 mg，2.75 mmol)、4,4,4-三氟丁酸(423 mg，2.89 mmol)、MeCN (50 mL)、HOBt (390 mg，2.89 mmol)、和 Hünig 氏鹼(1.2 mL，6.88 mmol)。將反應攪拌 10 min，接著添加 EDCI (555 mg，2.89 mmol)。將反應在 45°C 下攪拌 2 h。使反應冷卻至 rt，倒在水上並用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥並濃縮成透明油，藉由矽膠層析法(0-100% 乙酸乙酯/己烷類，ELSD 檢測，用於 TLC 可視化的 CAM 染色)將其純化以提供呈透明油之標題化合物。

中間物 73

(4,4,4-三氟丁醯基)-D-白胺酸

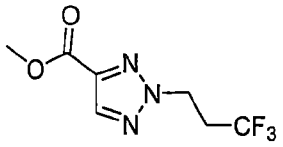


【0517】 將燒瓶中裝入攪拌棒、(4,4,4-三氟丁醯基)-D-白胺酸甲酯(650 mg，2.40 mmol，中間物 72)、乙醇 (1 mL)、水(1 mL)、和氫氧化鋰(289 mg，12.1 mmol)。將反應在 rt 下攪拌過夜。將反應濃縮以移除乙醇並用水進一步稀釋。藉由添加乙酸使反應酸性(pH 5)。將水相用乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取。將合併的有機萃取

物用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 74

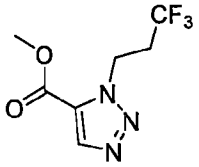
2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯



【0518】 將 3-溴-1, 1, 1-三氟丙烷(4.07 mL，38.2 mmol)加至 1H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯(5 g，38.2 mmol)、K_2CO_3 (5.27 g，38.2 mmol)和 DMF (49 mL)之混合物並將所得混合物在 rt 下攪拌 17 h。在那之後，將混合物通過 Celite®墊過濾，用 EtOAc 淋洗和濾液在真空下濃縮。將殘餘物分溶在 EtOAc (50 mL)和水(50 mL)之間。分離各層並水層用 EtOAc(2 x 50 mL)進一步萃取。將有機層合併，用鹽水(50 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0 至 75% EtOAc / 己烷類；第二溶析異構物)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 75

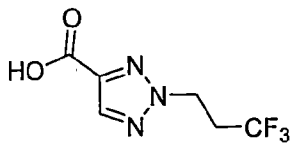
1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯



【0519】 如關於中間物 74 的合成所述製備標題化合物且將第一溶析異構物分離成透明無色油。

中間物 76

2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸

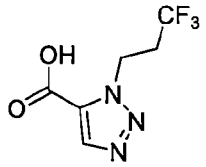


【0520】 將 2 M NaOH 水溶液(58 mL，115 mmol)加至 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯(4.28 g，19.2 mmol，中間物 74)在 THF (58 mL)中

之混合物並將混合物在 rt 下攪拌 15 h。此後，將混合物濃縮以移除 THF 並接著用 EtOAc (2 x 50 mL)洗滌。將水層接著藉由添加 1 N HCl 水溶液酸化至 pH 3 並用 2-MeTHF (3 x 50 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(50 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 77

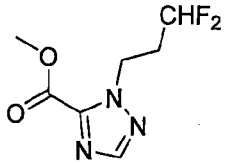
1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸



【0521】 如中間物 76 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(中間物 75)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯，以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 78

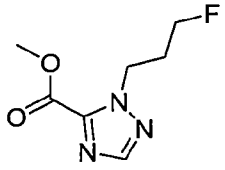
1-(3,3-二氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯



【0522】 將微波爐小瓶中加入甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸酯(1.25 g，9.64 mmol)、3,3-二氟丙-1-醇 (1.39 g，14.5 mmol)、PPh_3 (2.76g，10.5 mmol)和 THF (16mL)。接著，添加 DIAD (2 mL，10.5 mmol)且所得混合物在 rt 下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮至乾並藉由矽膠層析法(0 至 100% EtOAc / 己烷類)將殘餘物純化以提供呈淡黃色油之標題化合物。

中間物 79

1-(3-氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯

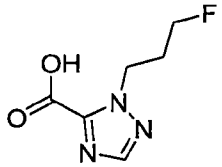


【0523】 如關於中間物 78 的合成所述製備標題化合物，使用 3-氟丙-1-醇

代替 3,3-二氟丙-1-醇，及在添加 DIAD 之前，將混合物冷卻至 0°C 以提供呈透明無色油之標題化合物。

中間物 80

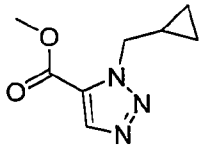
1-(3-氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸



【0524】 將 1-(3-氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(300 mg，1.6mmol，中間物 79)在 THF (1.6mL)中之溶液冷卻至 0°C 並接著慢慢地添加 1 M LiOH 水溶液(1.76mL，1.76mmol)。將所得混合物在 0℃下攪拌 1 h。此後，將混合物濃縮以移除 THF 並接著用 EtOAc (2 x 15 mL)洗滌。藉由添加 1 N HCl 水溶液將水層酸化至 pH 1.5 且沈澱物形成。藉由過濾收集沈澱物，用水淋洗和在真空下乾燥以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 81

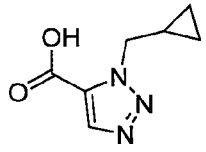
1-(環丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯



【0525】 如關於中間物 74 的合成所述製備標題化合物，使用(溴甲基)環丙烷代替 3-溴-1, 1, 1-三氟丙烷以提供呈黃色油之標題化合物。

中間物 82

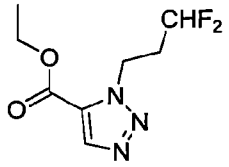
1-(環丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸



【0526】 如中間物 76 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-(環丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(中間物 81)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 83

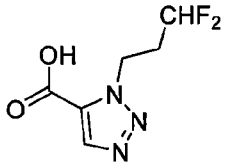
1-(3,3-二氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯



【0527】 如關於中間物 78 的合成所述製備標題化合物，使用 1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯代替甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸酯，在添加 DIAD 之前，將混合物冷卻至 0°C，及在 rt 下攪拌 2.5 h 代替 1 h 以提供呈黃色油之標題化合物。

中間物 84

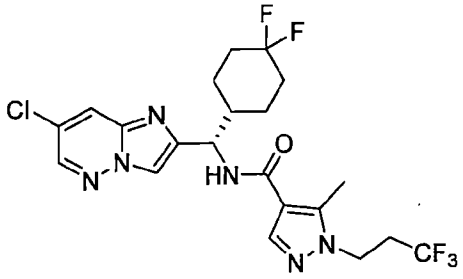
1-(3,3-二氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸



【0528】 如中間物 76 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-(3,3-二氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯(中間物 83)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯，及在 rt 下攪拌 5 天代替 15 h，以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 85

(S)-N-((7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

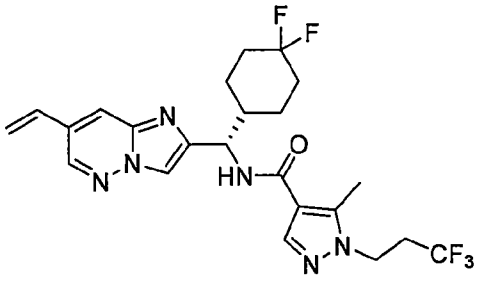


【0529】 將(S)-(7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲胺(75 mg，0.25 mmol，中間物 32)、5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酸(67 mg，0.29 mmol)、HOBt (35 mg，0.26mmol)、DIPEA (52 μL，0.3 mmol)和 ACN (2.8 mL)之混合物攪拌直到均勻。接著，添加 EDCI (50 mg，0.26mmol)且所得混合物在 rt 下攪拌 3.5 h。此時之後，將水加至混合物並將溶液用 EtOAc(2 x 15 mL)萃取。

將有機層合併，用鹽水(20 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾以提供呈淺褐色固體之標題化合物。

中間物 86

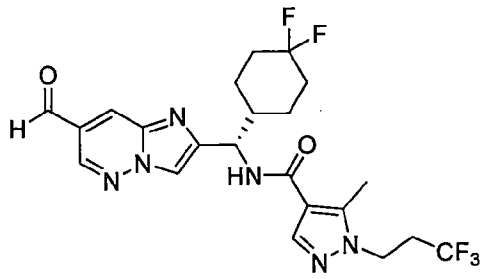
(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0530】 將微波爐小瓶中加入(S)-N-((7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(985 mg，1.95 mmol，中間物 85)、三氟(乙烯基)硼酸鉀(392 mg，2.93 mmol)、K_3PO_4 (1.24 g，5.85 mmol)和 1, 4-二噁烷 /水(5/1，17 Ml 總計)和混合物將氮引入 10 min。接著，添加 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (257 mg，0.39 mmol)並混合物將氮引入 5 min。將小瓶加蓋並在 100℃ 下攪拌 2 h。此後，將混合物冷卻至 rt，用水稀釋並用 EtOAc (3 x 25 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(30 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0 至 100% EtOAc / 己烷類)將殘餘物純化以提供呈琥珀色油之標題化合物。

中間物 87

(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

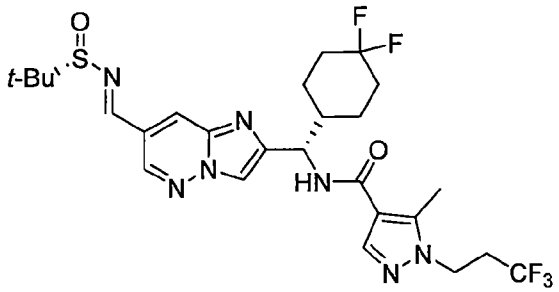


【0531】 將 $NaIO_4$ (1.25 g，5.84 mmol)加至(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-乙烯

基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(580 mg，1.17 mmol，中間物 86)和 $K_2OsO_4•2H_2O$ (86mg，0.23 mmol)在 1, 4-二噁烷 /水(1：1，30 mL)中之混合物並將所得混合物在 rt 下攪拌 1.5 h。此後，添加另一部分的 $K_2OsO_4•2H_2O$ (86mg，0.23 mmol)並混合物在 37℃下攪拌 30 min。此後，將混合物冷卻至 rt，用水(25 mL)稀釋並用 EtOAc(3 x 20 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(25 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0 至 100% EtOAc / 己烷類)將殘餘物純化以提供呈黃色泡沫之標題化合物。

中間物 88

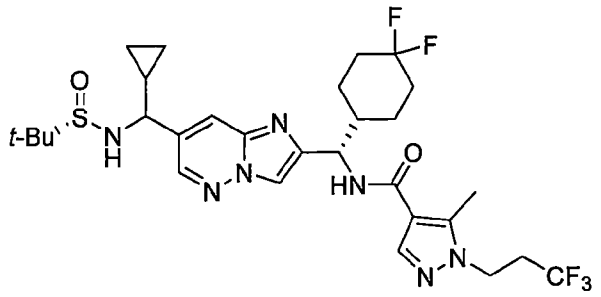
N-((S)-(7-((E)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0532】 將密封管中加入(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(418 mg，0.84 mmol，中間物 87)、吡啶 4-甲基苯磺酸酯(56mg，0.22 mmol)、硫酸銅(II)(1.39 g，8.72 mmol)、(S)-(–)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(206mg，1.7 mmol)和 THF (10.5 mL)。將該管加蓋並在 80℃下攪拌 16h。此後，將混合物冷卻至 rt 並通過墊 Celite®過濾，用 DCM 淋洗。將濾液濃縮至乾且藉由矽膠層析法(0 至 100% EtOAc / 己烷類)將所得殘餘物純化以提供呈黃色油之標題化合物。

中間物 89

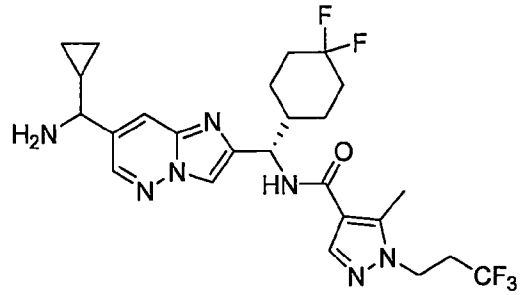
N-((1S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0533】 將環丙基溴化鎂(1.9 mL，在 2-MeTHF 中之 1 M，1.9 mmol)之溶液滴加至 N-((S)-(7-((E)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(368 mg，0.61 mmol，中間物 88)在 DCM (6.5 mL)中之–78°C 攪拌溶液，並使所得溶液慢慢地升溫至 0°C 經 1 h。接著，使溶液升溫至 rt 經 1.5 h。此時之後，添加飽和 NH_4Cl 水溶液(25 mL)和接著水(10 mL)。混合各層，及接著分離。將水層用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(20 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0 至 100% (10% 2 M NH_3/在 DCM 中之 MeOH) / DCM)將殘餘物純化以提供呈淡黃色油之標題化合物。

中間物 90

N-((1S)-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

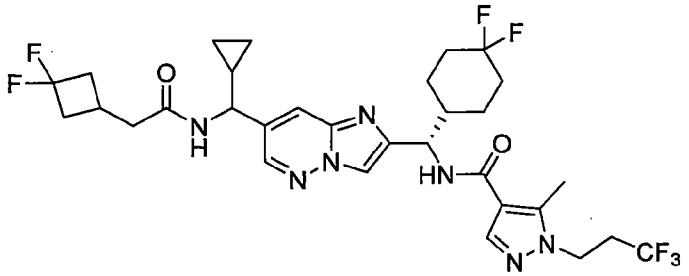


【0534】 將 HCl 之溶液(0.21 mL，在二噁烷中之 4.0 M，0.84 mmol)加至 N-((1S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(270 mg，0.42 mmol，中間物 89)在 EtOAc (4.5 mL)之溶液中，並將混合物攪拌 30 min。添加另一等份 HCl 溶液(0.1 mL，在二噁烷中之 4.0 M，0.4 mmol)且溶液在 rt 下攪拌 3 h。此時之後，將所得溶液濃縮，添加水(20 mL)且混合物用己烷(2 x 20 mL)

洗滌。藉由添加 1 N NaOH 水溶液使水層成鹼性並接著用 EtOAc(2 x 25 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(25 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾以提供標題化合物，非鏡像異構物的混合物，呈黃色油。

中間物 91

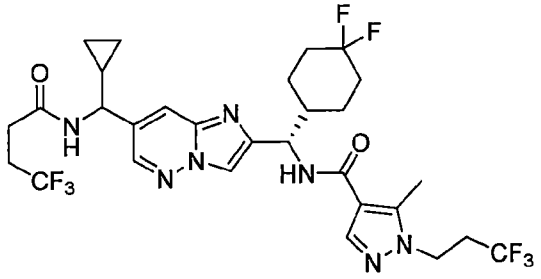
N-((1S)-(7-(環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0535】 將 N-((1S)-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(102 mg，0.19 mmol，中間物 90)、2-(3,3-二氟環丁基)乙酸(34 mg，0.22 mmol)、HOBt (27 mg，0.2 mmol)、DIPEA (39 μL，0.23 mmol)和 ACN (2.1 mL)之混合物攪拌直到均勻。接著，添加 EDCI (38 mg，0.2 mmol)且所得混合物在 rt 下攪拌 2 h。此時之後，水添加並將混合物用 EtOAc(2 x 20 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(25 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0 至 100% (10%在 MeOH 中之 2 M NH_3 / DCM) / DCM)將殘餘物純化以提供標題化合物，非鏡像異構物的混合物，呈奶油色固體。

中間物 92

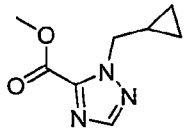
N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0536】 如關於中間物 91 的合成所述製備標題化合物，使用 4,4,4-三氟丁酸代替 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸，及在 rt 下攪拌後，將混合物加熱至 40℃下經 1.5 h，以提供標題化合物，非鏡像異構物的混合物，呈奶油色 固體。

中間物 93

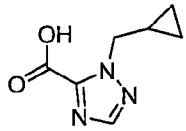
1-(環丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯



【0537】 如關於中間物 74 的合成所述製備標題化合物，使用甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸酯代替 1H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯及(溴甲基)環丙烷代替 3-溴-1, 1, 1-三氟丙烷，以提供呈淡黃色油之標題化合物。

中間物 94

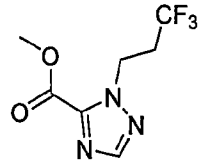
1-(環丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸



【0538】 將 2 M aOH 水溶液 N (2.76mL，5.52 mmol)加至 1-(環丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(500 mg，2.76mmol，中間物 93)在 THF (2.76mL)中之混合物並將混合物在 rt 下攪拌 2 h。此後，將混合物濃縮以移除 THF 並接著用 EtOAc (2 x 15 mL)洗滌。接著藉由添加 1 N HCl 水溶液將水層酸化至 pH 1-2 且沈澱物形成。將混合物過濾且濾餅用水淋洗和在真空下乾燥以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 95

1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯

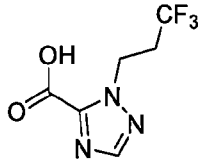


【0539】 如關於中間物 78 的合成所述製備標題化合物，使用 3,3,3-三氟丙-1-醇代替 3,3-二氟丙-1-醇，及在微波爐中在 120°C 下攪拌 2 h 代替 rt，以提供呈

透明無色油之標題化合物。

中間物 96

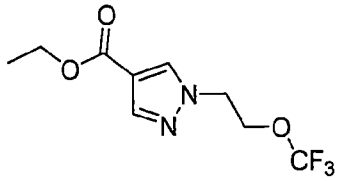
1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸



【0540】 如關於中間物 94 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(中間物 95)代替 1-(環丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯，以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 97

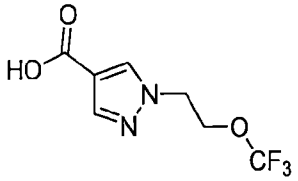
1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



【0541】 將 1-溴-2-(三氟甲氧基)乙烷(0.56mL，4.64 mmol)加至 1H-吡唑-4-甲酸乙酯(650 mg，4.64 mmol)、K_2CO_3 (641 mg，4.64 mmol)和 DMF (11 mL)之混合物並將所得混合物在 rt 下攪拌 20 h。在那之後，將混合物分溶在 EtOAc (30 mL)和水(30 mL)之間。分離各層且水層用 EtOAc (2 x 30 mL)進一步萃取。將有機層合併，用水(30 mL)，接著鹽水(30 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0 至 75% EtOAc / 己烷類)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 98

1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酸

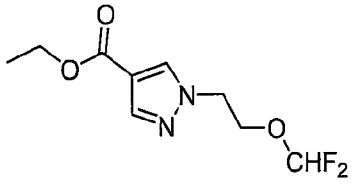


【0542】 如中間物 76 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(中間物 97)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑

-4-甲酸甲酯及在 rt 下攪拌 19 h 後，在 90℃下攪拌 2 h，以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 99

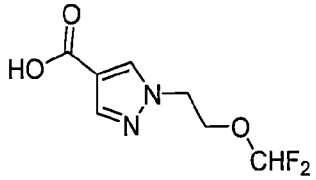
1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



【0543】 如中間物 97 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-溴-2-(二氟甲氧基)乙烷代替 1-溴-2-(三氟甲氧基)乙烷以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 100

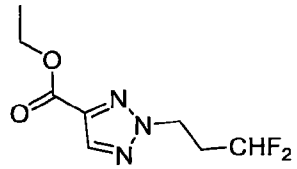
1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酸



【0544】 如中間物 76 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(中間物 99)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯及在 rt 下攪拌 19 h 後，在 90℃下攪拌 3 h，以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 101

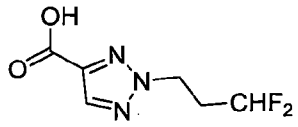
2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯



【0545】 如關於中間物 78 的合成所述製備標題化合物，使用 1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯代替甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸酯，在添加 DIAD 之前，將混合物冷卻至 0°C，及在 rt 下攪拌 2.5 h 代替 1 h 以提供呈透明無色油之標題化合物。

中間物 102

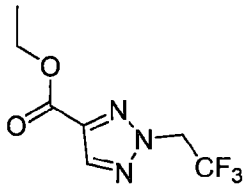
2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸



【0546】 如中間物 76 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯(中間物 101)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯，及在 rt 下攪拌 2 h 代替 15 h，以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 103

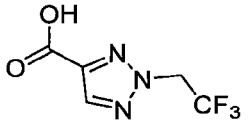
2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯



【0547】 將 2-碘-1, 1, 1-三氟乙烷(0.67 mL，6.73 mmol)加至 1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯(1 g，6.73 mmol)、Cs_2CO_3 (2.19 g，6.73 mmol)和 DMF (8.6mL)之混合物並將所得混合物在 40℃下攪拌 2.5 h。此後，添加另一等份 2-碘-1,1,1-三氟乙烷(0.67 mL，6.73 mmol)且混合物在 60°C 下攪拌 3 d。此後，將混合物在 80℃下攪拌 3 d。此後，將混合物冷卻至 rt 並通過 Celite®墊過濾，用 EtOAc 沖洗和濾液在真空下濃縮。將殘餘物分溶在 EtOAc (30 mL)和水(30 mL)之間。分離各層並將水層用 EtOAc (2 x 30 mL)進一步洗滌。將有機層合併，用鹽水(50 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0 至 75% EtOAc / 己烷類)將殘餘物純化以提供呈透明無色油之標題化合物。

中間物 104

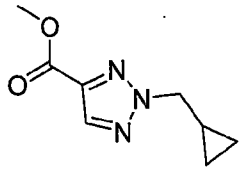
2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸



【0548】 如中間物 76 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯(中間物 103)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯，以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 105

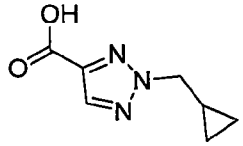
2-(環丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯



【0549】 如關於中間物 74 的合成所述製備標題化合物，使用(溴甲基)環丙烷代替 3-溴-1,1,1-三氟丙烷，以提供呈透明無色油之標題化合物。

中間物 106

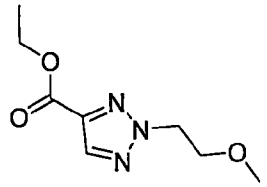
2-(環丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸



【0550】 如中間物 76 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-(環丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯(中間物 105)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 107

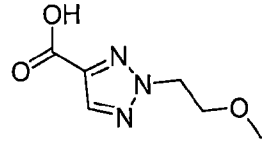
2-(2-甲氧基乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯



【0551】 如關於中間物 74 的合成所述製備標題化合物，使用 1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯代替 1H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯及 2-溴乙基甲基醚代替 3-溴-1,1,1-三氟丙烷，以提供呈黃色油之標題化合物。

中間物 108

2-(2-甲氧基乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸

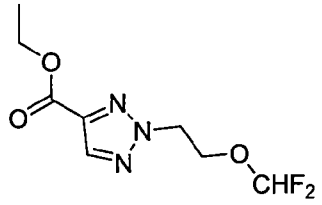


【0552】 如中間物 76 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-(2-甲氧基乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯(中間物 107)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑

-4-甲酸甲酯以提供呈黃色固體之標題化合物。

中間物 109

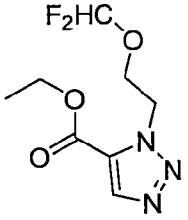
2-(2-(二氟甲氧基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯



【0553】 如關於中間物 74 的合成所述製備標題化合物，使用 1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯代替 1H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯及 1-溴-2-(二氟甲氧基)乙烷代替 3-溴-1,1,1-三氟丙烷，以提供呈黃色油之標題化合物。

中間物 110

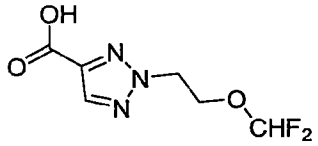
1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯



【0554】 如關於中間物 74 的合成所述製備標題化合物，使用 1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯代替 1H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯及 1-溴-2-(二氟甲氧基)乙烷代替 3-溴-1,1,1-三氟丙烷，以提供呈黃色油之標題化合物。

中間物 111

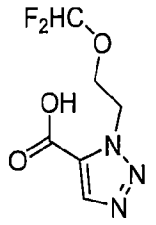
2-(2-(二氟甲氧基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸



【0555】 如中間物 76 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-(2-(二氟甲氧基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯(中間物 109)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 112

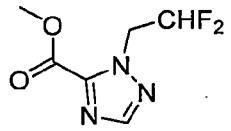
1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸



【0556】 如中間物 76 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯(中間物 110)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 113

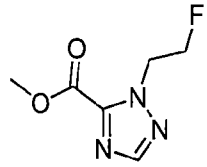
1-(2,2-二氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯



【0557】 如關於中間物 74 的合成所述製備標題化合物，使用甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸酯代替 1H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯及 2-溴-1,1-二氟乙烷代替 3-溴-1,1,1-三氟丙烷。將另外等份的 2-溴-1,1-二氟乙烷(1.03 mL，11.6mmol)加至混合物後，在 rt 下攪拌 17 h 並繼續攪拌另外 24 h 以提供呈透明無色油之標題化合物。

中間物 114

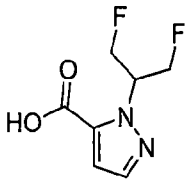
1-(2-氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯



【0558】 如關於中間物 78 的合成所述製備標題化合物，使用 2-氟乙醇代替 3,3-二氟丙-1-醇，及在添加 DIAD 之前，將混合物冷卻至 0°C，以提供呈透明無色油之標題化合物。

中間物 115

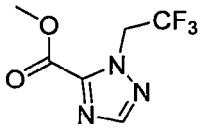
1-(1,3-二氟丙-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸



【0559】 如中間物 76 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-(1,3-二氟丙-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(中間物 122)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 116

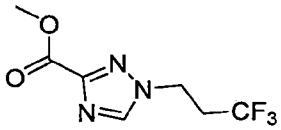
1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯



【0560】 如關於中間物 78 的合成所述製備標題化合物，使用 2,2,2-三氟乙醇代替 3,3-二氟丙-1-醇，及在微波爐中在 120°C 下攪拌 2 h 代替 rt，以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 117

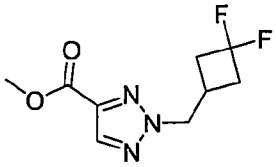
1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯



【0561】 如關於中間物 78 的合成所述製備標題化合物，使用 3,3,3-三氟丙-1-醇代替 3,3-二氟丙-1-醇，及在微波爐中在 120°C 下攪拌 2 h 代替 rt，以提供標題化合物。

中間物 118

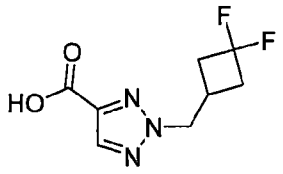
2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯



【0562】 如關於中間物 74 的合成所述製備標題化合物，使用 3-(溴甲基)-1,1-二氟環丁烷代替 3-溴-1,1,1-三氟丙烷以提供呈透明無色油之標題化合物。

中間物 119

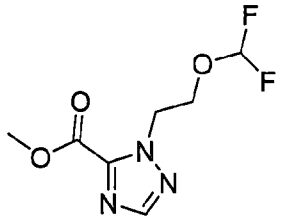
2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸



【0563】 如中間物 76 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(中間物 118)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 120

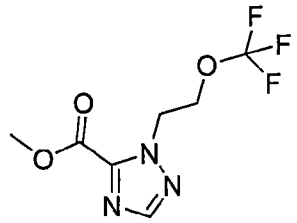
1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯



【0564】 如關於中間物 74 的合成所述製備標題化合物，使用甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸酯代替 1H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯及 1-溴-2-(二氟甲氧基)乙烷代替 3-溴-1,1,1-三氟丙烷，以提供呈透明無色油之標題化合物。

中間物 121

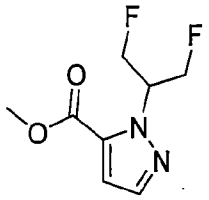
1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯



【0565】 如關於中間物 74 的合成所述製備標題化合物，使用甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸酯代替 1H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯及 1-溴-2-(三氟甲氧基)乙烷代替 3-溴-1,1,1-三氟丙烷，以提供呈透明無色油之標題化合物。

中間物 122

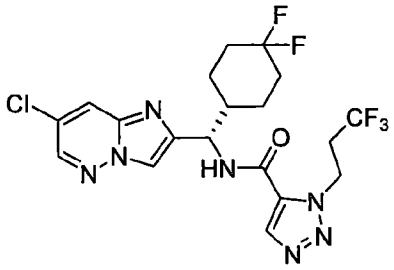
1-(1,3-二氟丙-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯



【0566】 如關於中間物 78 的合成所述製備標題化合物，使用 1,3-二氟-2-丙醇代替 3,3-二氟丙-1-醇以提供呈透明淡黃色油之標題化合物。

中間物 123

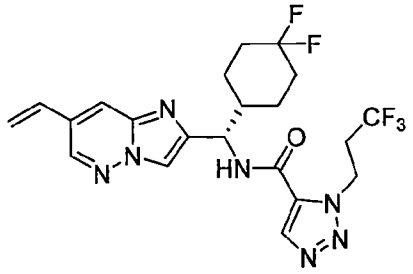
(S)-N-((7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



【0567】 將含有(S)-(7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲胺(618 mg，2.06mmol，中間物 32)、1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(571 mg，2.73 mmol，中間物 77)、HOBt (366mg，2.71 mmol)、和 EDCI (530 mg，2.77 mol)在 DIEPA (1.4 mL)和 DMF (10 mL)中之混合物在 rt 下攪拌。3 h 後，將混合物升溫至 40°C。1.5 h 後，使反應冷卻至 rt 並接著分溶在水和乙酸乙酯之間。分離各層。將有機層用水及接著半飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。將洗滌溶液用無水硫酸鈉乾燥，過濾，及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(己烷類/ 乙酸乙酯)將殘餘物純化以提供呈白色泡沫之標題化合物。

中間物 124

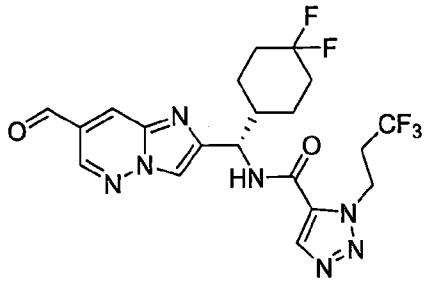
(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



【0568】 如關於中間物 34 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-N-((7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺(中間物 123)代替(S)-N-((7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺。

中間物 125

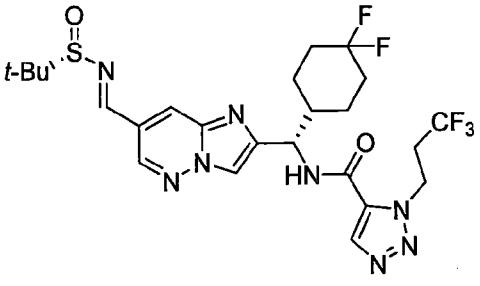
(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



【0569】 如關於中間物 35 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺(中間物 124)代替(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺。

中間物 126

N-((S)-(7-((E)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺

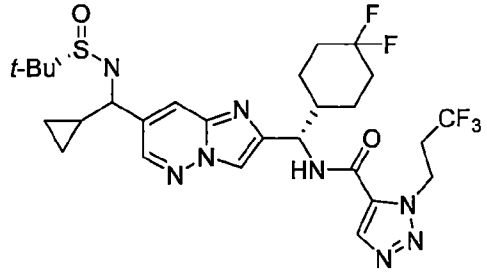


【0570】 如關於中間物 36 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺(中間物 125)代替(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪

唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺。

中間物 127

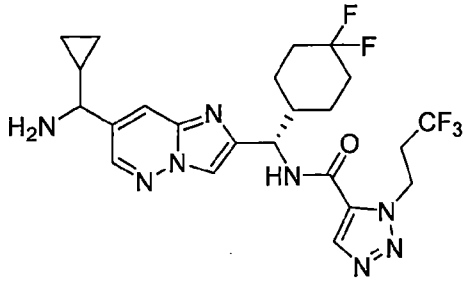
N-((1S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



【0571】 如關於中間物 37 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺(中間物 126)代替 N-((S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺。

中間物 128

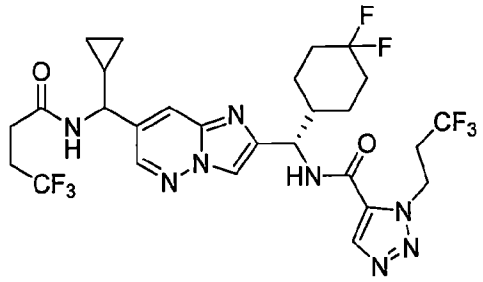
N-((1S)-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



【0572】 如關於中間物 38 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((1S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺(中間物 127)代替 N-((1S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基) (環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺。

中間物 129

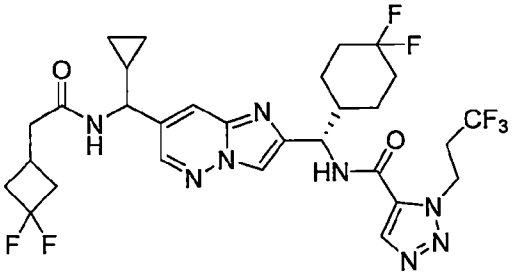
N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



【0573】 如關於中間物 39 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((1S)-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺(中間物 128)代替 N-((1S)-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺。

中間物 130

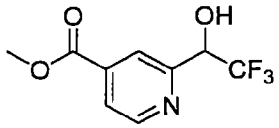
N-((1S)-(7-(環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



【0574】 如關於中間物 39 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((1S)-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺(中間物 128)代替 N-((1S)-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺及 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸。

中間物 131

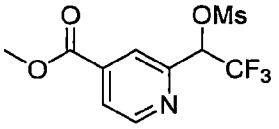
2-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)異菸鹼酸甲酯



【0575】 將三甲基(三氟甲基)矽烷(14.5 g，102 mmol)加至 2-甲醯基異菸鹼酸甲酯(16g，97 mmol)和 CsF (22.1 g，145 mmol)攪拌之冰水冷卻溶液。使混合物升溫至 rt。2 h 後，在 10℃下將反應混合物倒入 HCl 之 2 M 水溶液(20 mL)。3 h 後，將混合物用乙酸乙酯萃取多次。將有機部分合併，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及在真空下濃縮以提供殘餘物。藉由矽膠層析法(0 至 30 % 乙酸乙酯 / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈黃色固體之標題化合物。

中間物 132

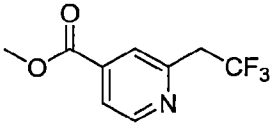
2-(2,2,2-三氟-1-((甲基磺醯基)氧基)乙基)異菸鹼酸酯



【0576】 將 MsCl (8.4 g，73 mmol)加至 2-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)異菸鹼酸甲酯(10 g，43 mmol 中間物 131)和 DIPEA (16.5 g，128 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液。2 h 後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液並將雙相混合物分離並將有機物用鹽水溶液洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及在真空下濃縮以提供殘餘物。藉由矽膠層析法(0 至 25 % 乙酸乙酯 / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈黃色油之標題化合物。

中間物 133

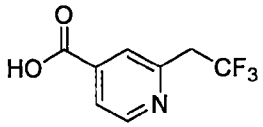
2-(2,2,2-三氟乙基)異菸鹼酸甲酯



【0577】 將鈀碳(2 g，10% wt)加至 2-(2,2,2-三氟-1-((甲基磺醯基)氧基)乙基)異菸鹼酸酯(11.5 g，36.7 mmol，中間物 132)在甲醇(100 mL)中之攪拌混合物。將反應混合物放置在氫氛圍(15 psi)下。12 h 後，將混合物過濾，及將濾液在減壓下濃縮以提供殘餘物。藉由矽膠層析法(0 至 25 %，乙酸乙酯 / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈無色油之標題化合物。

中間物 134

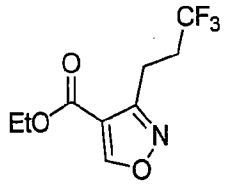
2-(2,2,2-三氟乙基)異菸鹼酸



【0578】 將 2-(2,2,2-三氟乙基)異菸鹼酸甲酯(3.6g，16.4 mmol，中間物 133)和 12 M HCl 水溶液(36mL) 之混合物加熱至 100°C。12 h 後，將混合物在減壓下濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 135

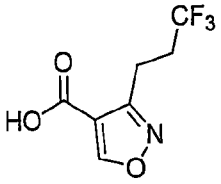
3-(3,3,3-三氟丙基)異噁唑-4-甲酸乙酯



【0579】 將NCS (392 mg，2.93 mmol)加至4,4,4-三氟丁醛肟(394 mg，2.79 mmol，中間物154)和氯仿(2 mL)之溶液。將反應混合物在rt下攪拌3 h。添加乙基-3-(二乙胺基)丙烯酸酯(400 mg，2.79 mmol)並將反應混合物在rt下攪拌16h。將混合物在減壓下濃縮，將殘餘物分散在EtOAc (10 mL)之混合物，接著用水(10 mL)和鹽水(10 mL)洗滌，用無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮至乾。藉由製備型HPLC (Boston Green 管柱，ODS 150 x 30 mm x 5 μm (溶析液：50%至80% (v/v) 水 / (0.2% 甲酸)-ACN)純化並將所得產物懸浮於水(10 mL)，使用乾冰/丙酮冷凍，及接著冷凍乾燥至乾以提供標題化合物。

中間物 136

3-(3,3,3-三氟丙基)異噁唑-4-甲酸

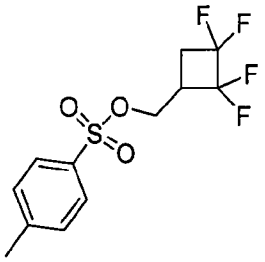


【0580】 將氫氧化鈉(84 mg，2.1 mmol)加至由3-(3,3,3-三氟丙基)異噁唑-4-(100 mg，0.42 mmol，中間物 135)、H_2O (0.5 mL)和 EtOH (2.5 mL)組成之混合物。

將所得混合物在 rt 下攪拌 3 h，接著在減壓下濃縮並將殘餘物用水(10 mL)稀釋。將所得混合物用 1 N HCl 水溶液酸化至 pH 3，使用乾冰/丙酮冷凍，及接著冷凍乾燥至乾以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 137

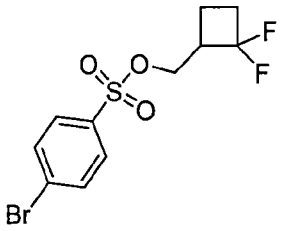
(2,2,3,3-四氟環丁基)甲基-對甲苯磺酸酯



【0581】 將(R/S) 2,2,3,3-四氟環丁基甲醇(0.921 g，5.83 mmol)、TsCl (1.37 g，7.17 mmol)、DCM (6.5 mL)、吡啶(0.60 mL，7.4 mmol)、和攪拌棒加至 20 mL 小瓶，及所得混合物在 rt 下攪拌 22 h。接著將反應混合物用 EtOAc 稀釋，用 1 N NaOH、水、和鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮至乾。將粗製產物進行矽膠層析法(0-100% (在中己烷類之 10% EtOAc) / 己烷類)以提供標題化合物。

中間物 138

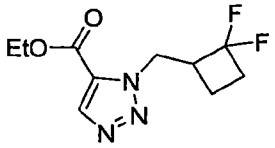
4-溴苯磺酸(2,2-二氟環丁基)甲基酯



【0582】 將(R/S) (2,2-二氟環丁基)甲醇(994 mg，8.14 mmol)、4-溴苯磺醯基氯(2.34 g，9.16mmol)、攪拌棒、DCM (16.5 mL)、和 Et_3N (1.80 mL，13.0 mmol)加至 40 mL 小瓶，及所得混合物在 rt 下攪拌 22 h。接著將混合物用 EtOAc 稀釋，用 1 N HCl 和鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮至乾以產生粗製產物，將粗製產物進行矽膠層析法(0-20% EtOAc / 己烷類)提供呈白色固體之標題化合物。

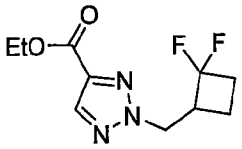
中間物 139

1-((2,2-二氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯



中間物 140

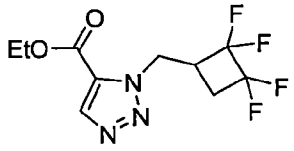
2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯



【0583】 將 NaH (在礦物油中之 60%分散液，145 mg，3.62 mmol)、攪拌棒、和 DMF (5 mL)加至氮氣沖洗 100 mL 圓底燒瓶。接著將混合物經由注射器用由 4-溴苯磺酸(R/S) (2,2-二氟環丁基)甲基酯(1.01 g，2.95 mmol，中間物 138)、1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯(457 mg，3.24 mmol)、和 DMF (5.0 mL)組成之溶液逐滴處理經二 min。將已有對溴苯磺酸酯(對溴苯磺酸酯)和三唑之燒瓶用 DMF (5 mL)沖洗，並經由注射器將 DMF 加至反應容器。將反應混合物在 80℃下加熱 18.6h 之前，在 rt 下繼續攪拌 5 min。接著將燒瓶冷卻至 rt，且過量 NaH 慢慢地用水淬滅。接著將經淬滅之反應混合物用 EtOAc 稀釋，用水洗滌(x3)，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮至乾以產生黃褐色油。將該油進行矽膠層析法(0-30% EtOAc / 己烷類；中間物 140 先於中間物 139 溶析)以產生二種標題化合物。

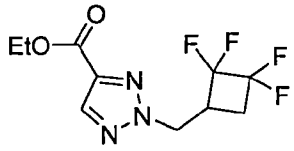
中間物 141

1-((2,2,3,3-四氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯



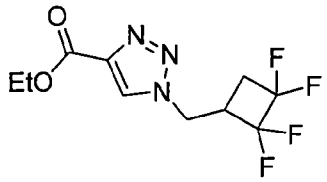
中間物 142

2-((2,2,3,3-四氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯



中間物 143

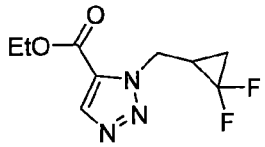
1-((2,2,3,3-四氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯



【0584】 將(R/S) (2,2,3,3-四氟環丁基)甲基-對甲苯磺酸酯(603 mg，1.93 mmol，中間物137)、1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯(281 mg，1.99 mmol)、K_2CO_3 (546mg，3.95 mmol)、攪拌棒、和DMF (4 mL)加至20 mL小瓶並將混合物在rt下攪拌15 h。將反應用EtOAc稀釋，水(x 3)和鹽水洗滌，用無水$MgSO_4$乾燥，過濾，及濃縮至乾。將粗製產物進行矽膠層析法(0-100% EtOAc / 己烷類；溶淅順序：中間物142，接著中間物141，接著中間物143)以產生標題化合物。

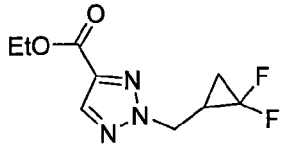
中間物 144

1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯



中間物 145

2-((2,2-二氟環丙基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯

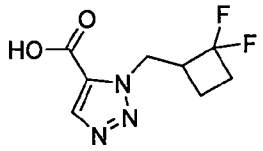


【0585】 將三苯膦(3.03 g，11.6mmol)、攪拌棒、和THF (13.0 mL)加至氮氣沖洗 100 mL圓底燒瓶。將燒瓶冷卻至0°C並用DIAD (2.2 mL，11 mmol)逐滴處理經6min，在此期間，PPh_3/DIAD錯合物沈澱。在經9 min滴加2,2-二氟環丙基甲醇(1.01 g，9.32 mmol)和1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯(1.33 g，9.41 mmol)在THF (10 mL)中之溶液之前，不均勻混合物攪拌10 min。將混合物攪拌另外14 h，及逐漸地升溫至rt。將反應混合物濃縮至乾，溶解在EtOAc中，用1 N NaOH和鹽水洗滌，用無水$MgSO_4$乾燥，過濾，及濃縮至乾以提供黏稠油。將粗製產物進行矽膠層

析法(0-25% EtOAc / 己烷類；中間物145先於中間物144溶析)以產生二種標題化合物。

中間物 146

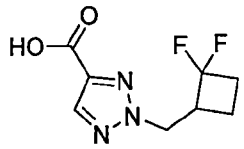
1-((2,2-二氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸



【0586】 將 1-((2,2-二氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯(94.9 mg，0.387 mmol，中間物 139)、攪拌棒、THF (1.2 mL)、和 2 N NaOH (aq) (1.2 mL，2.4 mmol)加至 20 mL 小瓶，且混合物在 rt 下攪拌 21 h。在真空中移除 THF 並藉由用 1 N HCl 水溶液處理將所得水溶液調整至約 pH 1。經由真空過濾將酸化時沈澱之白色固體分離並證明是純標題化合物。將濾液用 EtOAc(25 mL x2)萃取且合併萃取物用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮至乾以提供額外的純標題化合物。

中間物 147

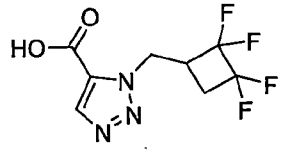
2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸



【0587】 如中間物 146 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯(中間物 140)代替 1-((2,2-二氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯以提供標題化合物。

中間物 148

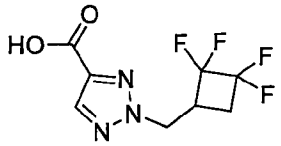
1-((2,2,3,3-四氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸



【0588】 如中間物 146 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-((2,2,3,3-四氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯(中間物 141)代替 1-((2,2-二氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯以提供標題化合物。

中間物 149

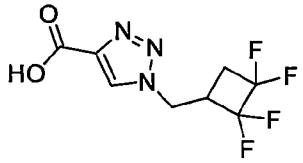
2-((2,2,3,3-四氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸



【0589】 如中間物 146 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-((2,2,3,3-四氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯(中間物 142)代替 1-((2,2-二氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯以提供標題化合物。

中間物 150

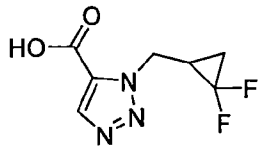
1-((2,2,3,3-四氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸



【0590】 如中間物 146 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-((2,2,3,3-四氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯(中間物 143)代替 1-((2,2-二氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 151

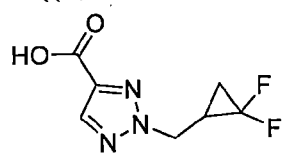
1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸



【0591】 如中間物 146 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯(中間物 144)代替 1-((2,2-二氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 152

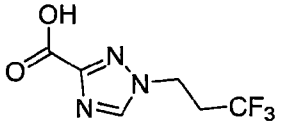
2-((2,2-二氟環丙基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸



【0592】 如中間物 146 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-((2,2-二氟環丙基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯(中間物 145)代替 1-((2,2-二氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 153

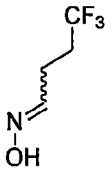
1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸



【0593】 如關於中間物 94 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(中間物 117)代替 1-(環丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯，以提供標題化合物。

中間物 154

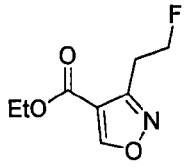
(EZ)-4,4,4-三氟丁醛肟



【0594】 將碳酸鉀(3.29 g，23.8 mmol)加至 4,4,4-三氟丁醛(2 g，15.9 mmol)、羥胺鹽酸鹽(1.21 g，17.5 mmol)和 EtOH (20 mL)之混合物並將所得混合物在 rt 下攪拌 16h。此後，將混合物濃縮至乾，用水(10 mL)稀釋並用 DCM (3 x 10 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(20 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾以提供呈無色油之標題化合物。

中間物 155

3-(2-氟乙基)異噁唑-4-甲酸乙酯

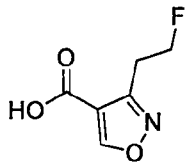


【0595】 將三乙胺(0.14 mL，1.04 mmol)在苯(4.2 mL)中之溶液加至3-吡咯啶-1-基-丙烯酸乙酯(1 g，5.79 mmol)、1-氟-3-硝基丙烷(758 mg，6.37 mmol)和異氰酸苯酯(1.27 mL，11.6mmol) 之混合物並將所得混合物在rt下攪拌5 h，接著85°C

經30 min。將混合物冷卻至rt，藉由過濾移除二苯基脲副產物並將濾液濃縮至乾以提供呈黃色油/ 黃色固體之標題化合物。

中間物 156

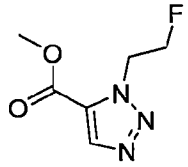
3-(2-氟乙基)異噁唑-4-甲酸



【0596】 將 3-(2-氟乙基)異噁唑-4-甲酸乙酯(2.01 g，5.8 mmol，中間物 155)在 THF (5.8 mL)中之溶液在冰浴中冷卻至 0°C。接著，慢慢地添加 1 M 水溶液 LiOH (6.4 mL，6.4 mmol)並將所得混合物在 0℃下攪拌 1 h。接著使混合物經 3 h 升溫至 rt 並接著濃縮以移除 THF。將水層用 EtOAc(2 x 10 mL)萃取並接著藉由添加 1 N HCl 水溶液將水溶液酸化至~pH 1.5。接著將水層用鹽飽和並用 2-MeTHF (5 x 10 mL)萃取。將有機層合併，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾以提供呈黃色固體之標題化合物。

中間物 157

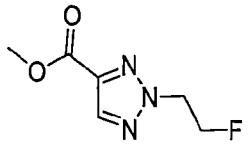
1-(2-氟乙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯



【0597】 如中間物 74 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-溴-2-氟乙烷代替 3-溴-1,1,1-三氟丙烷，以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 158

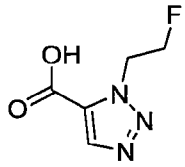
2-(2-氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯



【0598】 如關於的合成所述製備標題化合物中間物 157 並分離為無色油。

中間物 159

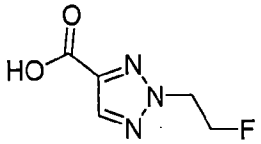
1-(2-氟乙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸



【0599】 將 2 M NaOH 水溶液(16.6mL，33.2 mmol)加至 1-(2-氟乙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(1.15 g，6.64 mmol，中間物 157)在 THF (33 mL)中之混合物並將混合物在 rt 下攪拌 16h。此後，將混合物濃縮以移除 THF 並接著用 DCM (2 x 50 mL)洗滌。將水層，接著藉由添加 1 N HCl 水溶液酸化至 pH 3 及冷凍乾燥至乾。藉由製備型 HPLC (Welch Xtimate C18，40 x 150 mm，10 μm，2-22% ACN /水 + 0.2% 甲酸)將粗製殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 160

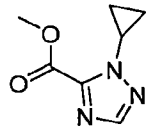
2-(2-氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸



【0600】 如關於中間物 159 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(2-氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯(中間物 158)代替 1-(2-氟乙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯。將冷凍乾燥之固體溶解在 DCM(200 mL)中，過濾及濃縮至乾。藉由製備型 HPLC (Welch Xtimate C18，40 x 150 mm，10 μm，0-30% ACN /水 + 0.2% 甲酸)將殘餘物進一步純化，接著冷凍乾燥以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 161

1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯

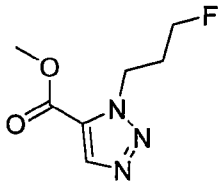


【0601】 將微波爐小瓶中加入甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸酯(1.25 g，9.64 mmol)、環丙醇(0.85 mL，12.5 mmol)、PPh_3 (2.78 g，10.6mmol)和 THF (16mL)。

接著，添加 DIAD (2.25 mL，11.6mmol)且所得混合物在微波爐中在 120°C 下攪拌 2 h。將反應混合物濃縮至乾並藉由矽膠層析法(0 至 75% EtOAc / 己烷類)將殘餘物純化以提供呈淡黃色油之標題化合物。

中間物 162

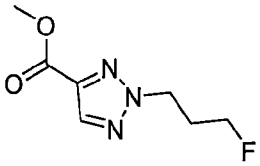
1-(3-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯



【0602】 如關於中間物 74 的合成所述製備標題化合物，使用 1-溴-3-氟丙烷代替 3-溴-1,1,1-三氟丙烷以提供呈透明無色油之標題化合物。

中間物 163

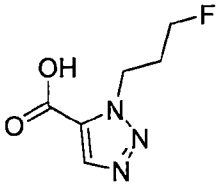
2-(3-氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯



【0603】 如關於中間物 74 的合成所述製備標題化合物，使用 1-溴-3-氟丙烷代替 3-溴-1,1,1-三氟丙烷以提供呈透明無色油之標題化合物。

中間物 164

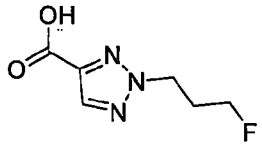
1-(3-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸



【0604】 如中間物 76 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-(3-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(中間物 162)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯及藉由製備型 HPLC (Welch Xtimate 管柱，ODS 150 x 40 mm x 10 μm (溶析液：8%至 80% (v/v)水 / (0.2% 甲酸)-ACN)之純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 165

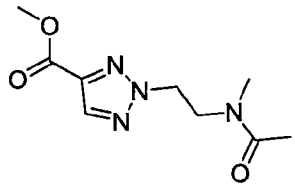
2-(3-氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸



【0605】 如中間物 76 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-(3-氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯(中間物 163)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯及藉由製備型 HPLC(Welch Xtimate 管柱，ODS 150 x 40 mm x 10 μm(溶析液：0%至 40% (v/v)水 / (0.2% 甲酸)-ACN)之純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 166

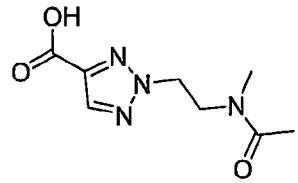
2-(2-(N-甲基乙醯胺基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯



【0606】 如關於中間物 78 的合成所述製備標題化合物，使用 1H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯代替甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸酯及使用 N-(2-羥乙基)-N-甲基乙醯胺代替 3,3-二氟丙-1-醇，並將混合物在 110℃下在微波條件下加熱 1.5 h。藉由矽膠層析法 (10 至 100% EtOAc / 己烷類)，接著製備型 HPLC (Phenomenex Luna 管柱，ODS 250 x 50 mm x 10 μm (溶析液：1%至 25% (v/v)水 / (0.2% 甲酸)-ACN) 將殘餘物純化以提供呈無色固體之標題化合物。

中間物 167

2-(2-(N-甲基乙醯胺基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸

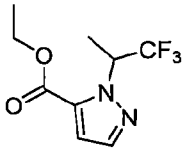


【0607】 將 NaOH (1.77 g，44.2 mmol)加至 2-(2-(N-甲基乙醯胺基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯(2.0 g，8.84 mmol，中間物 166)在 MeOH (40 mL) 和水(8 mL)中之混合物並將混合物在 rt 下攪拌 16h。此後，將混合物濃縮以移除

MeOH 及接著用 DCM (2 x 50 mL)洗滌。接著藉由添加檸檬酸將水層酸化至 pH 4 及在真空下濃縮。藉由製備型 HPLC (Phenomenex Luna 管柱，ODS 250 x 50 mm x 10 μm (溶析液：1%至 25% (v/v)水 / (0.2% 甲酸)-ACN)之純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 168

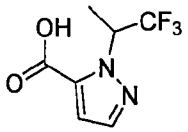
1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯



【0608】 將丙酮酸乙酯(1.36mL，12.15 mmol)和 N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛(1.73 mL，12.15 mmol)之混合物在 rt 下攪拌 18 h。此後，將混合物加至(1,1,1-三氟丙-2-基)肼鹽酸鹽(1.0 g，6.08 mmol)在 EtOH (18 mL)中之溶液並將混合物在 85℃下攪拌 3 h。將混合物在真空下濃縮。藉由矽膠層析法(20 至 100% EtOAc / 己烷類)將殘餘物純化以提供標題化合物。

中間物 169

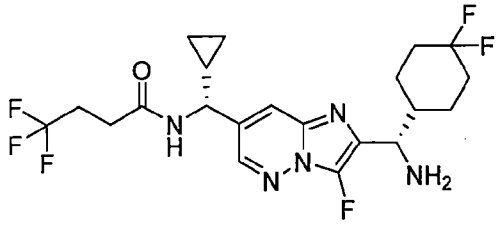
1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸



【0609】 如關於中間物 76 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(中間物 168)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 170

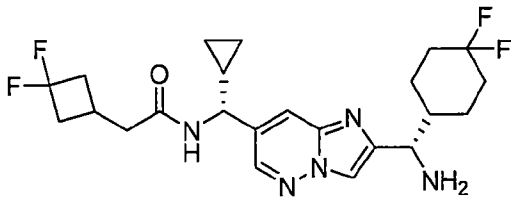
N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)-3-氟咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺



【0610】 將小瓶中裝入攪拌棒、N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(200 mg，0.44 mmol，中間物 51)、MeCN (8 mL)和 Selectfluor® (386mg，1.1 mmol)。將反應在 rt 下攪拌 3 h，此時將其用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機物用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮。藉由製備型 HPLC (XBridge C18，10%至 100% MeCN/NH_4OH 水溶液(20 mM))將粗製材料純化。將含有產物之部分冷凍乾燥以提供呈白色粉末之標題化合物。

中間物 171

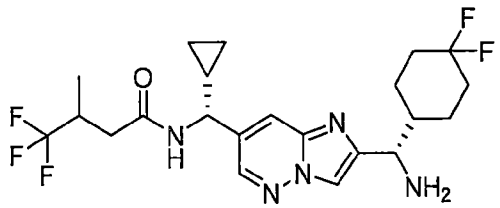
N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0611】 如關於中間物 51 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸。

中間物 172

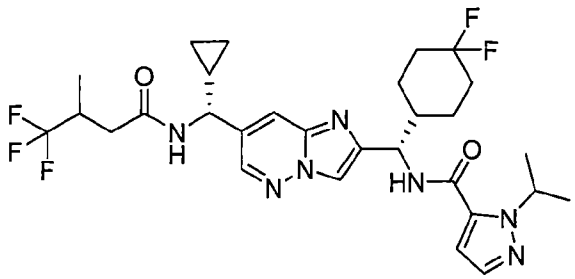
N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺



【0612】 如關於中間物 51 的合成所述製備標題化合物，使用 4,4,4-三氟-3-甲基丁酸代替 4,4,4-三氟丁酸。

中間物 173

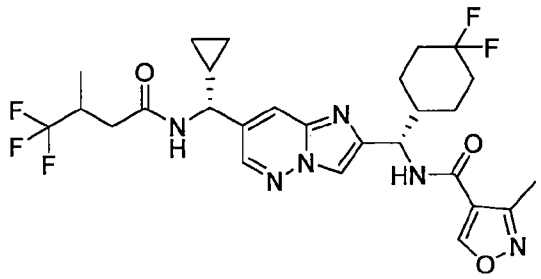
N-((1S)-(7-((1R)-環丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0613】 將小瓶中裝入攪拌棒、N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺(125 mg，0.26mmol，中間物 172)、1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸(43 mg，0.28 mmol)、MeCN (2 mL)、HOBt (37 mg，0.28 mmol)、和 Hunig 氏鹼 (68 μL，0.28 mmol)。將溶液加熱至 40°C 並攪拌 5 min。將 EDCI (53 mg 0.28 mmol)加至溶液並將反應進一步攪拌 30 min。將反應倒在水上並用乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮。使用矽膠層析法(0-100% (在乙酸乙酯之 10% MeOH) ：己烷)將粗製材料純化以提供標題化合物，呈非鏡像異構物之混合物。

中間物 174

N-((1S)-(7-((1R)-環丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-甲基異噁唑-4-甲醯胺

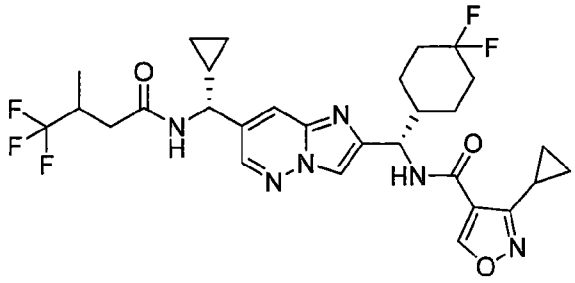


【0614】 如關於中間物 173 所述製備標題化合物，使用 3-甲基異噁唑-4-甲酸代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸以提供標題化合物，呈非鏡像異構物之混合物。

中間物 175

3-環丙基-N-((1S)-(7-((1R)-環丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]

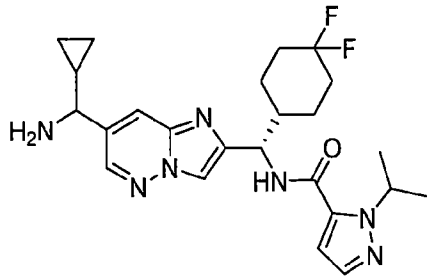
嗒吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)異噁唑-4-甲醯胺



【0615】 如關於中間物 173 所述製備標題化合物，使用 3-環丙基異噁唑-4-甲酸代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸以提供標題化合物，呈非鏡像異構物之混合物。

中間物 176

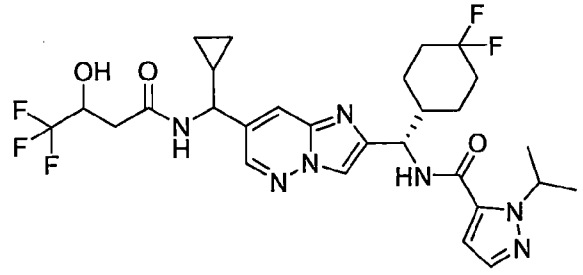
N-((1S)-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0616】 如關於中間物 57 所述製備標題化合物，使用 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供標題化合物，呈非鏡像異構物之混合物。

中間物 177

N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟-3-羥丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

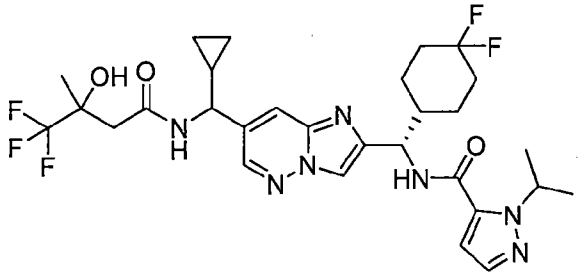


【0617】 將小瓶中裝入攪拌棒、N-((1S)-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并

[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(200 mg，0.42 mmol，中間物 176)、4,4,4-三氟-3-羥丁酸(70 mg，0.45 mmol)、MeCN (2 mL)、HOBt (60 mg，0.45 mmol)、和 Hunig 氏鹼 (110 μL，0.45 mmol)。將溶液加熱至 40°C 並攪拌 5 min。將 EDCI (85 mg 0.45 mmol)加至溶液並將反應進一步攪拌 30 min。將反應倒在水上並用乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮。使用矽膠層析法(0-100% (在乙酸乙酯之 10% MeOH)：己烷)將粗製材料純化以提供標題化合物，呈非鏡像異構物之混合物。

中間物 178

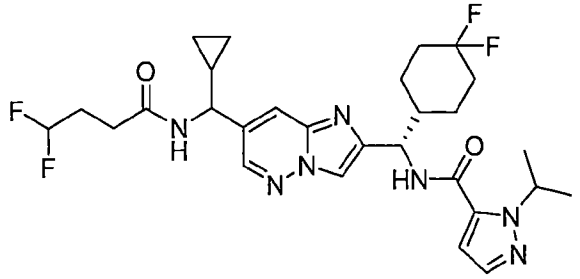
N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟-3-羥-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0618】 如關於中間物 177 所述製備標題化合物，使用 4,4,4-三氟-3-羥-3-甲基丁酸代替 4,4,4-三氟-3-羥丁酸以提供標題化合物，呈非鏡像異構物之混合物。

中間物 179

N-((1S)-(7-(環丙基(4,4-二氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

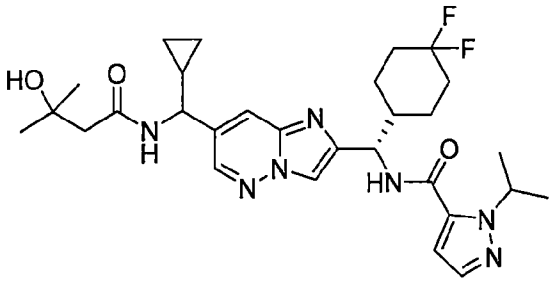


【0619】 如關於中間物 177 所述製備標題化合物，使用 4,4-二氟丁酸代替

4,4,4-三氟-3-羥丁酸以提供標題化合物，呈非鏡像異構物之混合物。

中間物 180

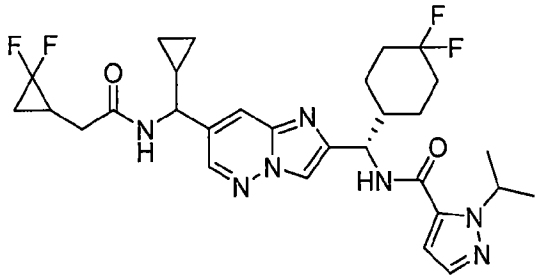
N-((1S)-(7-(環丙基(3-羥-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0620】 如關於中間物 177 所述製備標題化合物，使用 3-羥-3-甲基丁酸代替 4,4,4-三氟-3-羥丁酸以提供標題化合物，呈非鏡像異構物之混合物。

中間物 181

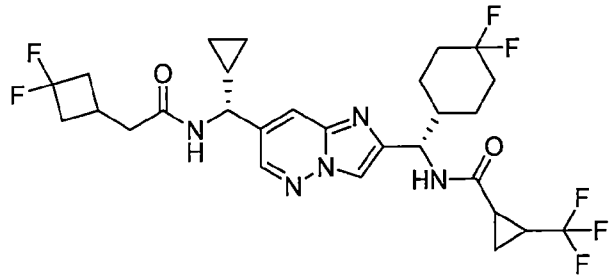
N-((1S)-(7-(環丙基(2-(2,2-二氟環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0621】 如關於中間物 177 所述製備標題化合物，使用 2-(2,2-二氟環丙基)乙酸代替 4,4,4-三氟-3-羥丁酸以提供標題化合物，呈非鏡像異構物之混合物。

中間物 182

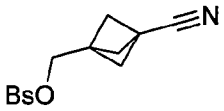
(反-1, 2)-N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(三氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺



【0622】 如關於中間物 173 所述製備標題化合物，使用 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4,4,4-三氟-3-甲基丁酸，及(反)-2-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸以提供標題化合物，呈非鏡像異構物之混合物。

中間物 183

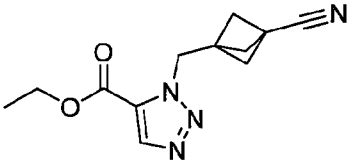
4-溴苯磺酸(3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基酯



【0623】 將 3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈(959 mg，7.79 mmol)、4-溴苯磺醯基氯(2.23 g，8.74 mmol)、攪拌棒、DCM (16mL)、和 Et_3N (1.7 mL，12 mmol)加至 40 mL 小瓶，且在用 EtOAc 稀釋之前，所得混合物在 rt 下攪拌 22 h 並用 1 N HCl 水溶液和鹽水洗滌，經過無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮至乾以產生粗製產物。矽膠層析法(0-30% EtOAc / 己烷類)提供呈白色固體之標題化合物。

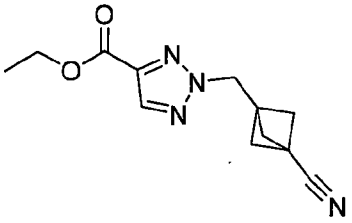
中間物184

1-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯



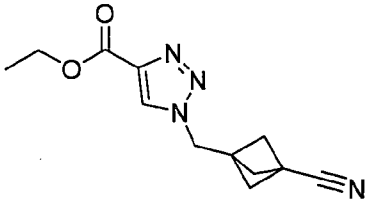
中間物185

2-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯



中間物186

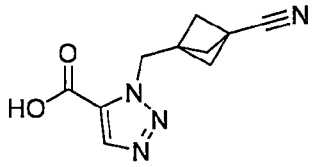
1-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯



【0624】 將NaH (在礦物油中之60%分散液、154 mg，3.84 mmol)、攪拌棒和DMF (20 mL)加至氮氣沖洗之200 mL圓底燒瓶。接著將混合物，用由4-溴苯磺酸(3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基酯(1004 mg，2.94 mmol，中間物183)、1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯(460 mg，3.26mmol)和DMF (10 mL)組成之溶液逐滴處理經7 min。將已有4-溴苯磺酸氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基酯和 1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯之燒瓶用DMF(5 mL)沖洗、和經由注射器將所得溶液轉移至反應容器。在rt下繼續攪拌5 min並接著在80℃下加熱8 h。將混合物冷卻至rt，將過量NaH用水慢慢地淬滅。一旦起泡停止，將混合物用EtOAc稀釋，用水(x3)洗滌，用無水$MgSO_4$乾燥，過濾，及濃縮至乾以產生黃褐色油。將該油進行矽膠層析法(0-50% EtOAc / 己烷類)以產生三種異構物產物。第一溶析產物為中間物186，第二溶析產物為中間物184，及第三溶析產物為中間物185。

中間物 187

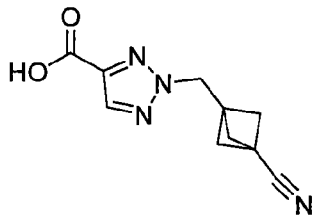
1-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸



【0625】 將 1-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯(69.6mg，0.283 mmol，中間物 184)、EtOH (0.66mL)、和攪拌棒加至 20 mL 小瓶並將混合物超音波處理直到獲得均勻的溶液。接著將混合物用在 EtOH 中之 2 M KOH (0.33 mL，0.561 mmol)處理並在 60°C 下加熱 24 h。將小瓶冷卻至 rt，及在真空中移除 EtOH。將水 (2 mL)加至小瓶，且混合物用 1 N HCl 水溶液逐滴處理直到白色沈澱物形成。經由真空過濾將固體分離，及接著空氣乾燥以提供標題化合物。隨後將濾液用 EtOAc(25 mL x 3)萃取，及將合併萃取物用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮至乾以提供標題化合物。

中間物 188

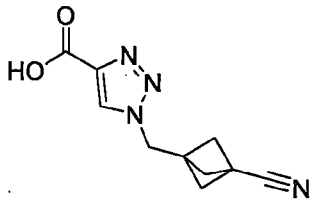
2-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸



【0626】 如關於中間物 187 的合成所述製備標題化合物，使用 2-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯(中間物 185)代替 1-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯。

中間物 189

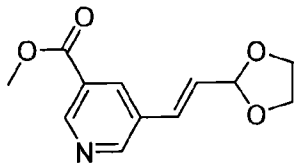
1-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸



【0627】 如關於中間物 187 的合成所述製備標題化合物，使用 1-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯(中間物 186)代替 1-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯。

中間物 190

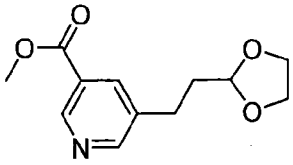
(E)-5-(2-(1,3-二噁烷(dioxolan)-2-基)乙烯基)菸鹼酸甲酯



【0628】 在 N_2 下在 rt 下將 $Pd(OAc)_2$ (1.1 g，4.6mmol)加至含有 5-溴菸鹼酸甲酯(10 g，46mmol)、2-乙烯基-1,3-二噁烷(dioxolane) (6.7 g，67 mmol)、Na_2CO_3 (5.4 g，51 mmol)和 DPPE (3.7 g，9.3 mmol)在 DMF(100 mL)中之混合物。將混合物攪拌在 110°C 下過夜，隨之將其冷卻至 rt 並接著在減壓下濃縮。將殘餘物分溶在水和乙酸乙酯之間。分離各層。將水層用乙酸乙酯萃取並將有機部分合併，用鹽水溶液洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(乙酸乙酯 / 石油醚、1：0 至 1：1)將殘餘物純化以提供標題化合物。

中間物 191

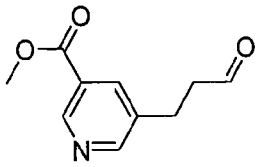
5-(2-(1,3-二噁唳(dioxolan)-2-基)乙基)菸鹼酸甲酯



【0629】 在氫氛圍下和 Rt 將含有(E)-5-(2-(1,3-二噁唳(dioxolan)-2-基)乙烯基)菸鹼酸甲酯(1.5 g，6.4 mmol，中間物 190)和鈀碳 (100 mg，10%藉由 weight、50% 濕)在甲醇(50 mL)中之混合物攪拌。1 h 後，將混合物過濾，及將濾液濃縮以提供呈無色液體之標題化合物。

中間物 192

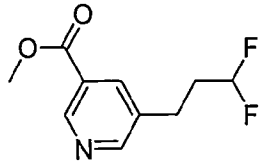
5-(3-側氧丙基)菸鹼酸甲酯



【0630】 將 5-(2-(1,3-二噁唳(dioxolan)-2-基)乙基)菸鹼酸甲酯(1 g，4 mmol，中間物 191)在乙酸乙酯之 4 M HCl (10 mL)中之混合物在 rt 下攪拌。2 h 後，將混合物倒入水中並接著添加碳酸氫鈉水溶液直到 pH ~ 7。將混合物用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將有機部分合併，用鹽水溶液洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮以提供呈無色液體之標題化合物。

中間物 193

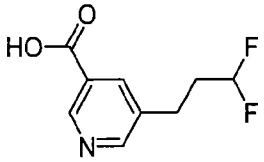
5-(3,3-二氟丙基)菸鹼酸甲酯



【0631】 將含有 5-(3-側氧丙基)菸鹼酸甲酯(870 mg，4.5 mmol，中間物 192)和 DAST (0.87 mg，5.4 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之混合物在 rt 下攪拌過夜，隨之添加碳酸氫鈉水溶液直到 pH ~ 7。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取和將有機部分合併，用鹽水溶液洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(0-50% 乙酸乙酯 / 石油醚)將殘餘物純化以提供標題化合物。

中間物 194

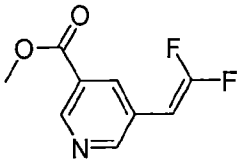
5-(3,3-二氟丙基)菸鹼酸



【0632】 將含有 5-(3,3-二氟丙基)菸鹼酸甲酯(550 mg，2.6mmol，中間物 193)、氫氧化鋰一水合物(215 mg，5.1 mmol)、甲醇(5 mL)、和水(5 mL)之混合物在 rt 下攪拌。2 h 後，添加水並將混合物用乙酸乙酯萃取。將水層之 pH 調整至 3 藉由添加硫酸氫鉀水溶液並接著將混合物再次用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(0 - 100% 乙酸乙酯/ 石油醚)將殘餘物純化以提供標題化合物。

中間物 195

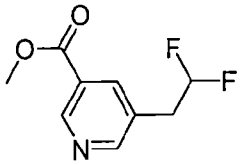
5-(2,2-二氟乙烯基)菸鹼酸甲酯



【0633】 將 2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(1.7 g，11 mmol)，接著三苯膦(2.4 g，9.2 mmol)加至 5-甲醯基菸鹼酸甲酯(1 g，6.1 mmol)在 DMF(20 mL)中之攪拌溶液。將混合物升溫至 110°C。35 min 後，將混合物冷卻至 rt，隨之添加乙酸乙酯。將所得混合物用水、鹽水溶液洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(0 - 20% 乙酸乙酯 / 石油醚)將殘餘物純化以提供標題化合物。

中間物 196

5-(2,2-二氟乙基)菸鹼酸甲酯

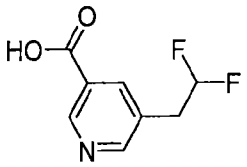


【0634】 在氫氛圍下於 rt 將含有 5-(2,2-二氟乙烯基)菸鹼酸甲酯(1 g，5.0 mmol，中間物 195)和鈀碳 (200 mg，10 重量%，50%濕)之混合物在甲醇(10 mL)

中攪拌。2 h 後，將混合物過濾，及將濾液濃縮。藉由矽膠層析法(0 - 20% 乙酸乙酯 / 石油醚)將殘餘物純化以提供標題化合物。

中間物 197

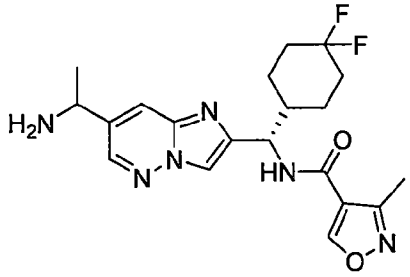
5-(2,2-二氟乙基)菸鹼酸



【0635】 將含有 5-(2,2-二氟乙基)菸鹼酸甲酯(550 mg，2.7 mmol，中間物 196)、氫氧化鋰一水合物(138 mg，3.3 mmol)、甲醇(10 mL)和水(5 mL)之混合物在 rt 下攪拌。2 h 後，在減壓下濃縮混合物以移除甲醇並藉由添加 1 M HCl 水溶液將 pH 調整至 6。藉由製備型 HPLC(YMC-三 art Prep C18 150 x 40 mm x 7 μm，溶析液：含有 0.225 % v/v 甲酸之 1 至 30% (v/v)水-乙腈)將混合物純化以提供標題化合物。

中間物 198

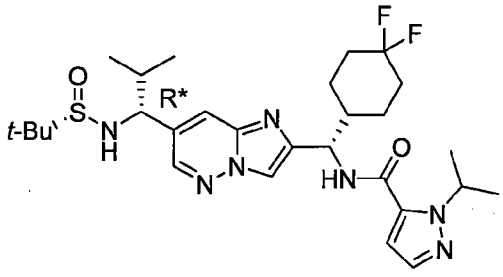
N-((1S)-(7-(1-胺基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-甲基異噁唑-4-甲醯胺



【0636】 如關於中間物 38 的合成所述製備標題化合物，使用 3-甲基異噁唑-4-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酸及甲基溴化鎂代替環丙基溴化鎂。

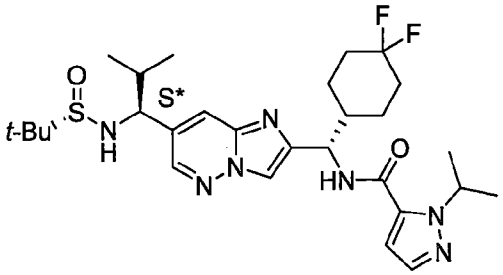
中間物 199

N-((S)-(7-((R*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



中間物 200

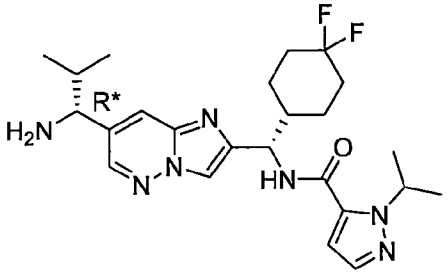
N-((S)-(7-((S*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0637】 如關於中間物 37 所述製備標題化合物，使用 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酸及異丙基氯化鎂代替環丙基溴化鎂以形成一對非鏡像異構物。藉由矽膠層析法(石油醚 / 乙酸乙酯)的純化提供標題化合物。中間物 199 作為第一溶析異構物，指定 R*，及中間物 200 作為第二溶析異構物，指定 S*。

中間物 201

N-((S)-(7-((R*)-1-胺基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

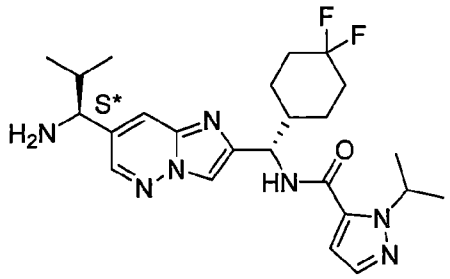


【0638】 如關於中間物 38 所述製備標題化合物，使用 N-((S)-(7-((R*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物 199)代替

N-((1S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺。

中間物 202

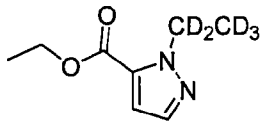
N-((S)-(7-((S*)-1-胺基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0639】 如關於中間物 38 所述製備標題化合物，使用 N-((S)-(7-((S*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物 200)代替 N-((1S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺。

中間物 203

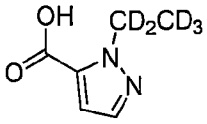
1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯



【0640】 將溴乙烷-d_5 (5.0 g，44.0 mmol)加至 1H-吡唑-3-甲酸乙酯(6.16g，44.0 mmol)、K_2CO_3 (9.12 g，66.0 mmol)和 DMF (55 mL) 之混合物並將所得混合物在 rt 下攪拌 15 h。將反應混合物分溶在 EtOAc 和水之間。分離各層並將水層用 EtOAc 進一步萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(10-60% EtOAc / 己烷類)將此殘餘物純化以提供呈無色油之標題化合物，作為第一溶析部分。

中間物 204

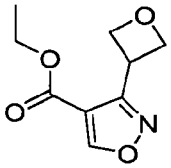
1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲酸



【0641】 如關於中間物 76 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(中間物 203)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 205

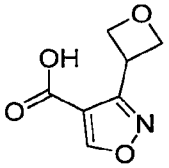
3-(氧呾-3-基)異噁唑-4-甲酸乙酯



【0642】 如關於中間物 155 的合成所述製備標題化合物，使用 3-(硝基甲基)氧呾代替 1-氟-3-硝基丙烷以提供呈橙色固體之標題化合物。

中間物 206

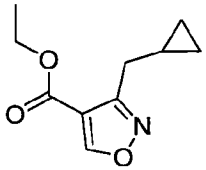
3-(氧呾-3-基)異噁唑-4-甲酸



【0643】 如關於中間物 156 的合成所述製備標題化合物，使用 3-(氧呾-3-基)異噁唑-4-甲酸乙酯(中間物205)代替 3-(2-氟乙基)異噁唑-4-甲酸乙酯以提供呈黃色固體之標題化合物。

中間物 207

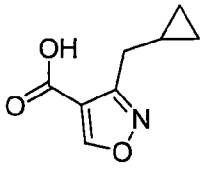
3-(環丙基甲基)異噁唑-4-甲酸乙酯



【0644】 如關於中間物 155 的合成所述製備標題化合物，使用(2-硝基乙基)環丙烷代替 1-氟-3-硝基丙烷以提供呈黃色固體之標題化合物。

中間物 208

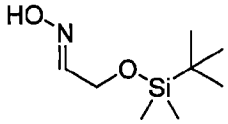
3-(環丙基甲基)異噁唑-4-甲酸



【0645】 如關於中間物 156 的合成所述製備標題化合物，使用 3-(環丙基甲基)異噁唑-4-甲酸乙酯(中間物207)代替 3-(2-氟乙基)異噁唑-4-甲酸乙酯以提供呈淡黃色固體之標題化合物。

中間物 209

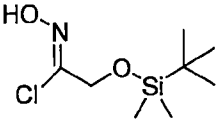
(EZ)-2-((三級丁基二甲矽基)氧基)乙醛肟



【0646】 將羥胺鹽酸鹽(2.39 g，34.4 mmol)和 2 M 水溶液 NaOH (17.2 mL，34.4 mmol)加至(三級丁基二甲矽氧基)乙醛(5 g，28.7 mmol)在 EtOH (200 mL)中之溶液，及將所得混合物在 90℃下攪拌過夜。將反應混合物濃縮並接著分溶在水(1 L)和 EtOAc (200 mL)之間。將水層用 EtOAc (2 x 200 mL)進一步萃取，及接著將合併的有機層用鹽水(300 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-50% EtOAc / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈無色液體之標題化合物。

中間物 210

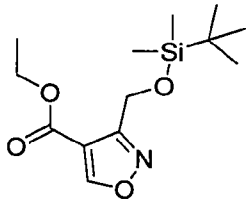
(EZ)-2-((三級丁基二甲矽基)氧基)-N-羥乙醯亞胺醯基氯



【0647】 將 NCS (11.6g，87.2 mmol)加至(EZ)-2-((三級丁基二甲矽基)氧基)乙醛肟(11 g，58.1 mmol，中間物 209)在 DMF (500 mL)中之溶液並將所得混合物在 rt 下攪拌 4 h。此後，將混合物濃縮以移除 DMF，及接著添加水(500 mL)並將混合物用 EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(300 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾以提供呈白色液體之標題化合物。

中間物 211

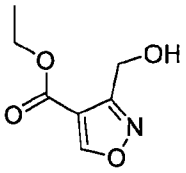
3-(((三級丁基二甲矽基)氧基)甲基)異噁唑-4-甲酸乙酯



【0648】 將 3-(吡咯啶-1-基)丙烯酸將(E)-乙基酯(7.56g，44.7 mmol)加至(EZ)-2-((三級丁基二甲矽基)氧基)-N-羥乙醯亞胺醯基氯(10 g，44.7 mmol，中間物 210)在 THF (250 mL)中之溶液並將所得混合物在 80℃下攪拌 16h。將反應冷卻至 rt，添加水(500 mL)並將混合物用 EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(300 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾以提供呈黃色液體之標題化合物。

中間物 212

3-(羥甲基)異噁唑-4-甲酸乙酯



【0649】 將 TBAF (54.7 mL，54.7 mmol，在 THF 中之 1 M)加至 3-(((三級丁基二甲矽基)氧基)甲基)異噁唑-4-甲酸乙酯(12 g，42 mmol，中間物 211)在 DCM(160 mL)中之溶液，及將所得混合物在 rt 下攪拌 2 h。在那之後，添加水(1 L)並混合物用 DCM (3 x 50 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(500 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-50% EtOAc / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈黃色液體之標題化合物。

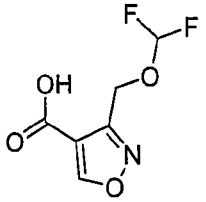
中間物 213

3-((二氟甲氧基)甲基)異噁唑-4-甲酸乙酯

【0650】 在 50°C 下將 CuI (0.89 g，4.67 mmol)和 TEA (2.92 mL，21 mmol)加至 3-(羥甲基)異噁唑-4-甲酸乙酯(4 g，23.4 mmol，中間物 212)在 ACN (80 mL)中之溶液。接著，慢慢地添加 2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸(7.25 mL，70.1 mmol)並將所得混合物在 50°C 下攪拌 6h。在那之後，添加水(200 mL)並混合物用 EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(100 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-50% EtOAc / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈黃色液體之標題化合物。

中間物 214

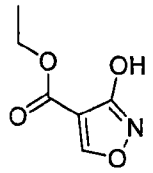
3-((二氟甲氧基)甲基)異噁唑-4-甲酸



【0651】 將 3-((二氟甲氧基)甲基)異噁唑-4-甲酸乙酯(1.0 g，4.5 mmol，中間物 213)在 THF (20 mL)和水(20 mL)中之溶液冷卻至 0°C 並接著添加 $LiOH•H_2O$ (228 mg，5.43 mmol)。將所得混合物在 rt 下攪拌 2 h。在那之後，添加水(100 mL)並將混合物用石油醚(3 x 30 mL)洗滌。藉由添加 1 N HCl 水溶液將水層之 pH 調整至 pH 3，接著將水層用 EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(50 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾以提供呈黃色固體之標題化合物。

中間物 215

3-羥異噁唑-4-甲酸乙酯

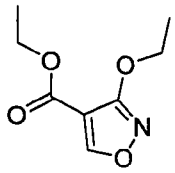


【0652】 將羥胺鹽酸鹽(3.21 g，46.3 mmol)和 NaOMe (5.5 g，101.7 mmol)加至 2-(乙氧基亞甲基)丙二酸二乙酯(10 g，46.3 mmol)在 MeOH (60 mL)中之溶液，及將所得混合物在-5°C 下攪拌 30 min。將混合物過濾，及藉由添加濃 HCl 將濾液之 pH 調整至~pH 2-3。過濾出所得沈澱物，及將濾液濃縮至乾。將粗製

殘餘物溶解在 DCM(30 mL)中，過濾，及將濾液濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-10% MeOH / DCM)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 216

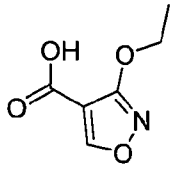
3-乙氧基異噁唑-4-甲酸乙酯



【0653】 將 3-羥異噁唑-4-甲酸乙酯(2.0 g，12.7 mmol，中間物 215)、碘乙烷(2.38 g，15.3 mmol)、NaH (0.46g，19.1 mmol)和 DMF(30 mL)之混合物在 60°C 下攪拌 16h。將混合物加至水(20 mL)並用 EtOAc (20 mL)萃取。將有機層用水(3 x 20 mL)洗滌，接著鹽水(25 mL)，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-20% EtOAc / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 217

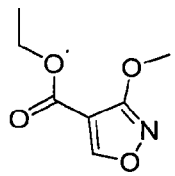
3-乙氧基異噁唑-4-甲酸



【0654】 將 3-乙氧基異噁唑-4-甲酸乙酯(500 mg，2.7 mmol，中間物 216)在 EtOH (10 mL)和水(10 mL)中之溶液冷卻至 0°C 並接著添加 $LiOH•H_2O$ (125 mg，2.97 mmol)。將所得混合物在 0℃下攪拌 1 h，接著藉由製備型 HPLC (Agela ASB 150 x 25 mm x 5 μm 管柱 (水(0.05% HCl) / ACN))直接純化。將純的物質懸浮於水(10 mL)，冷凍及冷凍乾燥以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 218

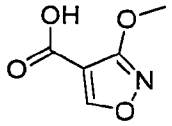
3-甲氧基異噁唑-4-甲酸乙酯



【0655】 如關於中間物 216 的合成所述製備標題化合物，使用碘甲烷代替碘乙烷，以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 219

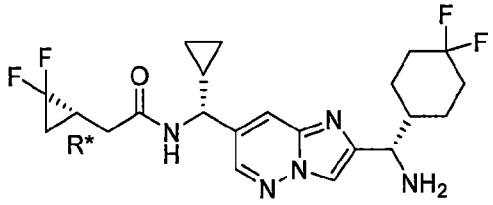
3-甲氧基異噁唑-4-甲酸



【0656】 將 3-甲氧基異噁唑-4-甲酸乙酯(523 mg，3.06mmol，中間物 218)在 EtOH (6mL)和水(6mL)中之溶液冷卻至 0°C 並接著添加 $LiOH•H_2O$ (154 mg，3.67 mmol)。將所得混合物在 0℃下攪拌 3 h，接著 CAN 和 1 M HCl 水溶液以達到~7 之 pH。藉由製備型 HPLC (Agela ASB 150 x 25 mm x 5 μm 管柱 (10-40% ACN /水(0.05% HCl)))將混合物直接純化。將純的物質懸浮於水(10 mL)，冷凍及冷凍乾燥以提供呈白色固體之標題化合物。

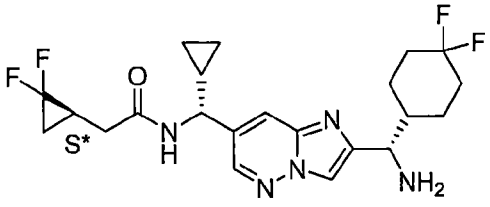
中間物220

N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-((R*)-2,2-二氟環丙基)乙醯胺



中間物221

N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-((S*)-2,2-二氟環丙基)乙醯胺

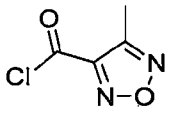


【0657】 如關於中間物51所述製備標題化合物，使用2-(2,2-二氟環丙基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸。藉由使用手性固定相之SFC(固定相：AS-H 2 x 15 mm，

動相：20% 乙醇 (具有0.2% NPA) / CO_2)將非鏡像異構物分離。第一溶析點為中間物220和第二溶析點為中間物221。

中間物222

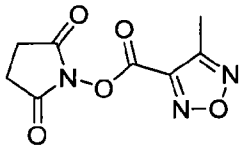
4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯



【0658】 將圓底燒瓶中加入攪拌棒、4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(6.4 g，50 mmol)、DCM (100 mL)並在氮氛圍下冷卻至0°C。將草醯氯(8.6mL，100 mmol)滴加至溶液，接著DMF(0.4 mL，5 mmol)。將反應攪拌，當其慢慢地升溫至rt。一旦氣體逸出停止，將反應濃縮成黃色油，接著將其溶解在25 mL的乾燥DCM中，以2 M溶液儲存。

中間物223

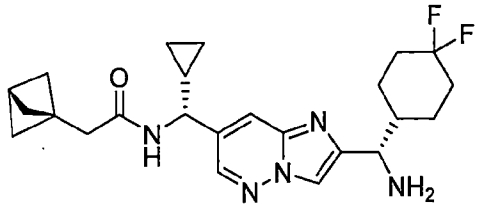
4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸2,5-二側氧吡咯啶-1-基酯



【0659】 將圓底燒瓶中加入攪拌棒、N-羥琥珀醯亞胺 (1.8 g，15 mmol)、DCM (25 mL)、和DIPEA (2.6mL，15 mmol)、和在氮氛圍下冷卻至0°C。4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯(5 mL，10 mmol，在DCM中之2 M，中間物222)之溶液加至溶液。使溶液升溫至rt，在其攪拌1 h時。將溶液用水，和鹽水洗滌，用無水$MgSO_4$乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc (具有10% MeOH) / 己烷類)將粗製材料純化以提供呈灰白色固體之標題化合物。

中間物224

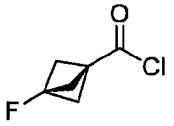
N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺



【0660】 如關於中間物51所述製備標題化合物，使用2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物225

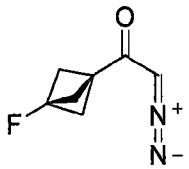
3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-羰基氯



【0661】 將小瓶中裝入攪拌棒、3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(300 mg，2.3 mmol)和DCM (8 mL)。草醯氯(0.3 mL，3.5 mmol)，接著1滴DMF滴加至溶液。將反應攪拌直到氣體逸出停止，約30 min。將反應濃縮以提供呈淡黃色固體之標題化合物。

中間物226

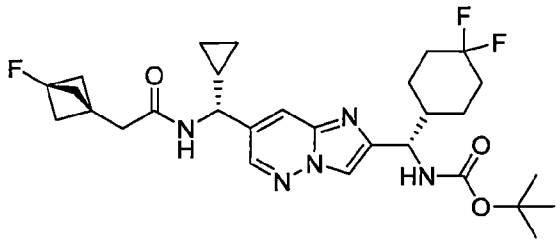
2-重氮基-1-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)烷-1-酮



【0662】 將圓底燒瓶中加入攪拌棒、3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-羰基氯(342 mg，2.3 mmol，中間物225)、THF (4 mL)、和MeCN (4 mL)。將反應放置在氮氛圍下並冷卻至0°C。將(三甲矽基)重氮基甲烷(2.3 mL，4.6mmol，在己烷類中之2 M)加至反應。將反應攪拌3 h，接著濃縮，用乙醚稀釋並用0.5 M 水溶液檸檬酸，接著5%水溶液碳酸氫鈉洗滌。將合併的有機物用鹽水洗滌，用無水$MgSO_4$乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc / 己烷類)將粗製材料純化以提供呈橙色固體之標題化合物。

中間物227

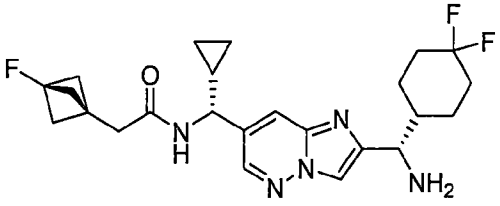
((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0663】 將小瓶中裝入攪拌棒、((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(466mg，1.1 mmol，中間物49)、MeCN (9.5 mL)、2-重氮基-1-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)烷-1-酮(150 mg，0.97 mmol，中間物226)、DIPEA (0.5 mL，2.9 mmol)、和苯甲酸銀(22 mg，0.1 mmol)。將反應在45°C下攪拌過夜。將反應倒在水上並用EtOAc (3 x 5 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水$MgSO_4$乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc (具有10% MeOH) / 己烷類)將粗製材料純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物228

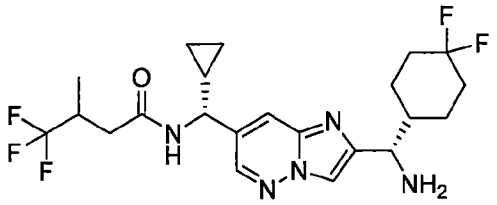
N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺



【0664】 如關於中間物51所述製備標材料，使用((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物227)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯以提供呈白色泡沫之標題化合物。

中間物229

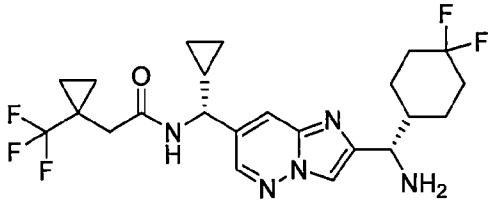
N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺



【0665】 如關於中間物51所述製備標題化合物，使用4,4,4-三氟-3-甲基丁酸代替4,4,4-三氟丁酸以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物230

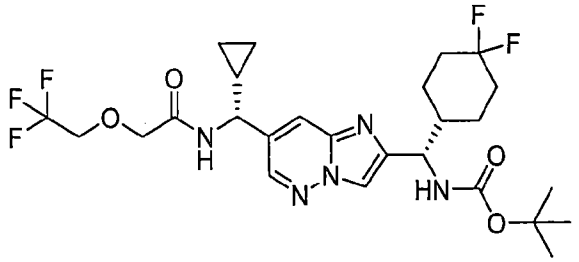
N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺



【0666】 如關於中間物51所述製備標題化合物，使用2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物231

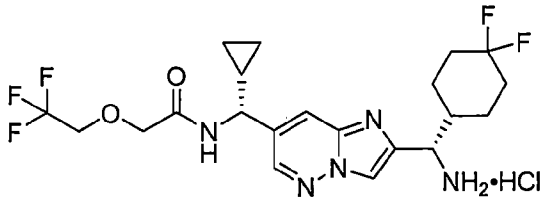
((S)-(7-((R)-環丙基(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0667】 將Hünig氏鹼(0.33 mL，1.9 mmol)加至2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酸(0.1 g，0.63 mmol)、((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(303 mg，0.70 mmol，中間物49)、EDCI (242 mg，1.26mmol)和HOBt (103 mg，0.76mmol)在DCM(3 mL)中之溶液。將混合物在rt下攪拌過夜。將混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法(0-2% MeOH / DCM)將殘餘物純化以提供呈白色粉末之標題化合物。

中間物232

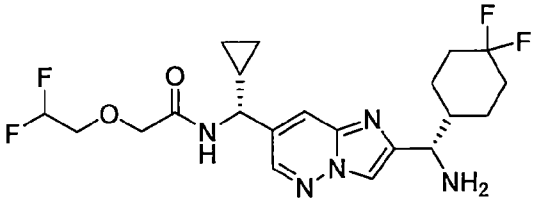
N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醯胺鹽酸鹽



【0668】 將HCl (3.0 mL，12 mmol，在EtOAc中之4 M 溶液)加至((S)-(7-((R)-環丙基(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(300 mg，0.52 mmol，中間物231)在MeOH (3 mL)中之溶液。將混合物在rt下攪拌過夜。將混合物在減壓下濃縮以產生呈白色固體之粗製鹽酸鹽。

中間物233

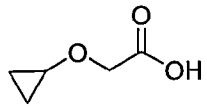
N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(2,2-二氟乙氧基)乙醯胺



【0669】 如關於中間物232的合成所述製備標題化合物，使用2-(2,2-二氟乙氧基)乙酸代替2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酸。將粗製殘餘物溶解在水中並用己烷類洗滌。藉由添加1 N水溶液NaOH將所得水相成鹼性並用DCM萃取。將有機相用無水Na_2SO_4乾燥，過濾，及濃縮。藉由製備型HPLC(固定相：Boston Prime C18 (150 x 30 mm x 5 μm)，動相：35-65% MeCN /水(0.05% NH_4OH + 10 mM NH_4HCO_3))將粗製材料純化以提供呈白色粉末之標題化合物。

中間物234

2-環丙氧基乙酸

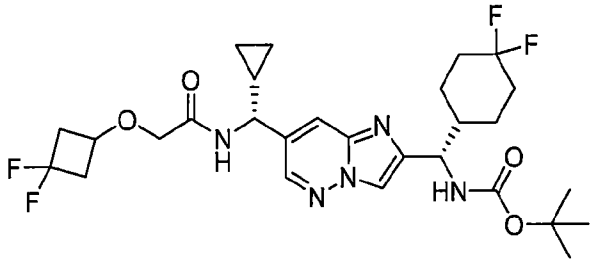


【0670】 在0℃下將NaH (14 g 的在礦物油中之60%分散液，0.36mmol)加

至環丙醇(10 g，0.17 mol)在THF(150 mL)中之溶液。將反應在rt下攪拌2 h。接著，2-溴乙酸(20 g，0.14 mmol)並將反應在rt下攪拌20 h。將混合物慢慢地加至冰水(300 mL)並攪拌直到獲得透明溶液。將溶液用Et_2O (200 mL)萃取。將水層用酸化濃HCl (30 mL)至pH = 1並用Et_2O (3 × 50 mL)萃取。將合併的有機萃取物用無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以產生呈棕色液體之標題化合物。

中間物235

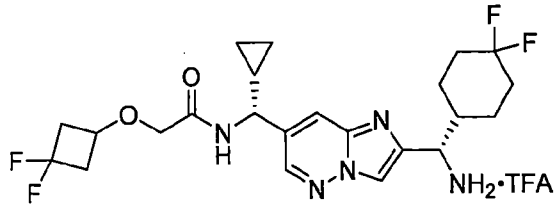
((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0671】 如關於中間物231所述製備標題化合物，使用2-(3,3-二氟環丁氧基)乙酸代替2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酸以提供呈白色粉末之標題化合物。

中間物236

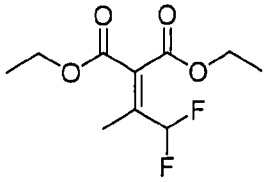
(S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲銨(methanaminium)三氟乙酸酯



【0672】 將((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁氧基)乙醯胺基)甲基) 咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(232 mg，0.40 mmol，中間物235)和TFA (6mL)在25°C下攪拌0.5 h。將反應混合物在減壓下濃縮至乾以提供呈棕色油之標題三氟乙酸鹽。

中間物237

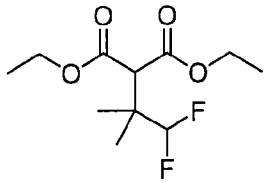
2-(1,1-二氟丙-2-亞基)丙二酸二乙酯



【0673】 將裝有攪拌棒和THF(350 mL)之圓底燒瓶在N_2氛圍下冷卻至0°C。將$TiCl_4$(23.7 g，0.13 mol)滴加至溶液且觀察黃色懸浮液。在0℃下將CCl_4 (6.3 mL，65.6mmol)，接著丙二酸二乙酯(10.0 g，62.4 mmol)和1,1-二氟丙-2-酮(7.05 g，74.9 mmol)滴加至所得懸浮液。將反應在0℃下攪拌1 h，接著滴加吡啶(40.4 mL，0.5 mol)。將混合物在0℃下攪拌1 h，接著升溫至rt並攪拌過夜。將混合物倒入水(1.6L)並用MTBE (150 mL x 3)萃取，用鹽水(200 mL)洗滌，用無水Na_2SO_4乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(0-10% EtOAc / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈無色液體之標題化合物。

中間物238

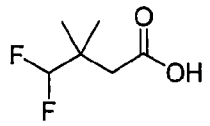
2-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)丙二酸二乙酯



【0674】 在-20℃下將CuI (2.4 g，12.7 mmol)，接著MeMgBr (8.5 mL，25.4 mmol，在Et_2O中之3 M) 滴加至2-(1,1-二氟丙-2-亞基)丙二酸二乙酯(2.00 g，8.5 mmol，中間物237)在DCM(20 mL)和THF(5 mL)中之溶液。將黑色混合物在-20℃下攪拌1 h。將溶液倒入冰水(50 mL)並用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)處理。接著將混合物在15℃下攪拌30 min。藉由過濾移除固體並將濾液用DCM (30 mL x 3)萃取。將有機相用鹽水(30 mL)洗滌，用無水Na_2SO_4乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠層析法(0-10% EtOAc / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈無色液體之標題化合物。

中間物239

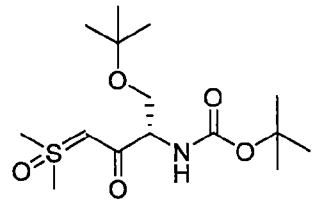
4,4-二氟-3,3-二甲基丁酸



【0675】 將在H_2O (2 mL)中之$LiOH•H_2O$ (1.1 g，25.8 mmol)加至2-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)丙二酸二乙酯(1.3 g，8.5 mmol，中間物238)在DMSO (13 mL)中之溶液。接著將黃色溶液在90℃下攪拌16h。將反應冷卻至20°C並用EtOAc (60 mL)和H_2O (60 mL)稀釋。分離各層，及將水相用EtOAc (30 mL x 2)洗滌。用濃HCl將所得水相調整至pH＝2並用EtOAc(50 mL x 3)萃取。將有機層用鹽水(50 mL)洗滌，用無水Na_2SO_4乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠層析法(0-10% EtOAc / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈無色液體之標題化合物。

中間物 240

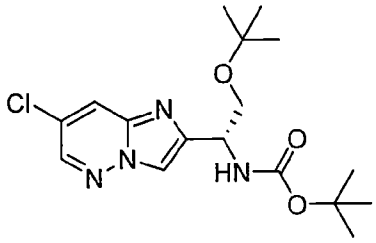
(S)-(1-(三級丁氧基)-4-(二甲基(側氧基)-λ^6-亞硫烷基(sulfaneylidene))-3-側氧丁-2-基)胺甲酸三級丁基酯



【0676】 將三甲基碘化亞碸 (14.5 g，65.9 mmol)在 THF (155 mL)中之懸浮液添加三級丁醇鉀 (7.29 g，64.3 mmol)。將混合物加熱至 80°C 經 2 h，接著冷卻至 0°C。在單獨的燒瓶中將氯甲酸異丁酯(5.00 mL，38.3 mmol)在 THF (115 mL)中之溶液冷卻至 0°C，接著利用添加漏斗滴加N-(三級丁氧羰基)-O-(三級丁基)-L-絲胺酸(10.0 g，38.3 mmol)和三乙胺(5.30 mL，38.3 mmol)在 THF (45 mL)中之溶液。將所得懸浮液過濾，接著經 30 min 利用添加漏斗滴加至前混合物，同時將將反應溫度保持在 0℃下。將反應在此溫度下攪拌 2 h，接著用水淬滅。將混合物用 EtOAc (3 x 200 mL)萃取，接著將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，用無水$MgSO_4$乾燥，過濾，及濃縮以提供標題化合物。

中間物 241

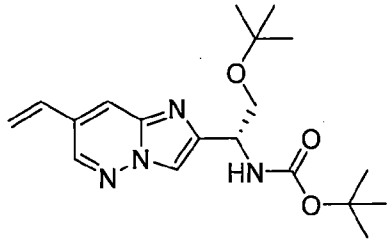
(R)-(2-(三級丁氧基)-1-(7-氯咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯



【0677】 將烘箱乾燥的圓底燒瓶中裝入5-氯嗒呯-3-胺(3.89 g，30.0 mmol，中間物 17)、(S)-(1-(三級丁氧基)-4-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基(sulfaneylidene))-3-側氧丁-2-基)胺甲酸三級丁基酯(11.1 g，33.1 mmol，中間物 240)、氯環戊二烯基雙(三苯基膦)釕(II) (551 mg，0.758 mmol)、三氟甲烷磺酸鈉(273 mg，1.59 mmol)和 4 Å 分子篩(7.8 g)。在 N_2 氛圍下添加無水甲苯(100 mL)，接著將反應加熱至 85°C 經 15 h。使混合物冷卻至 rt，接著通過矽藻土(Celite®)過濾。將過濾墊用 EtOAc 洗滌並接著合併濾液並濃縮洗滌液。藉由矽膠層析法(0-40% EtOAc/己烷類)將殘餘物純化以提供標題化合物。

中間物 242

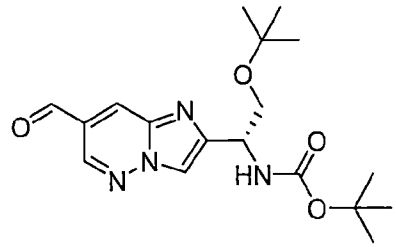
(R)-(2-(三級丁氧基)-1-(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯



【0678】 如關於中間物 45 的合成所述製備標題化合物，使用(R)-(2-(三級丁氧基)-1-(7-氯咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 241)代替 N-[(S)-(7-氯咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)-(4,4-二氟環己基)甲基] 胺甲酸三級丁基酯。

中間物 243

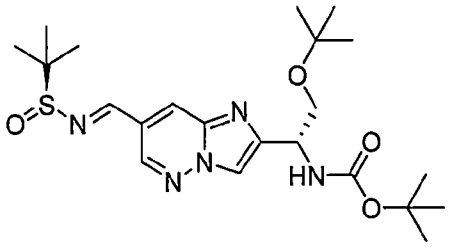
(R)-(2-(三級丁氧基)-1-(7-甲醯基咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯



【0679】 如關於中間物 46 的合成所述製備標題化合物，使用(R)-(2-(三級丁氧基)-1-(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 242)代替(S)-((4,4-二氟環己基)(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 244

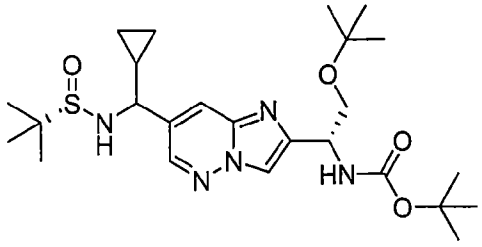
((R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-((E)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯



【0680】 如關於中間物 47 的合成所述製備標題化合物，使用(R)-(2-(三級丁氧基)-1-(7-甲醯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 243)代替(S)-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯。

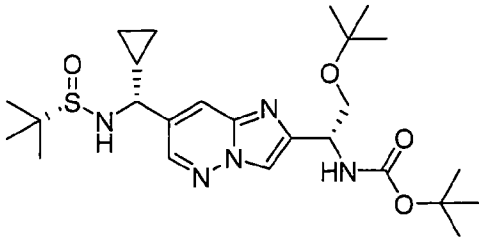
中間物 245

((1R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯



中間物 246

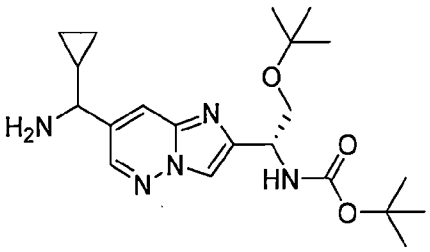
((R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯



【0681】 將((R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-((E)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯(1.89 g，4.06mmol，中間物244)在 CH_2Cl_2 (53 mL)中之溶液冷卻至-78°C，接著利用注射泵經 30 min 添加環丙基溴化鎂 (9.3 mL，9.3 mmol，在 2-MeTHF 中之 1 M)。將反應在此溫度下保持額外 30 min，接著升溫至 0°C 並藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅。將混合物升溫至 rt，用 H_2O 稀釋，接著用 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(10-70% 丙酮/己烷類)將殘餘物純化以提供標題化合物。藉由在 40% 丙酮/己烷類中研磨將中間物 246 進一步純化以提供標題化合物，呈單一非鏡像異構物。

中間物 247

((1R)-1-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-(三級丁氧基)乙基)胺甲酸三級丁基酯

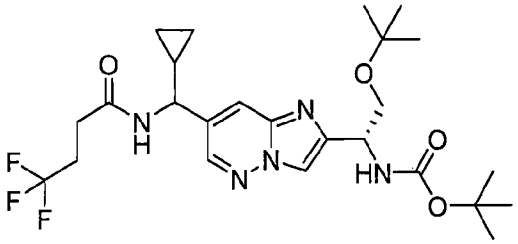


【0682】 將 HCl 在 1, 4-二噁烷中之溶液(0.19 mL，0.77 mmol，4.0 M)加至((1R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯(169 mg，0.333 mmol，中間物 245)在 EtOAc (2 mL)中之溶液，及將混合物在 rt 下攪拌 1 h。接著將懸浮液用水(5 mL)稀釋和混合各層並接著分離。將有機層用水(5 mL)和 1 M HCl 水溶液(2 mL)萃取，及將水層全部合併並接著用 Et_2O (10 mL)洗滌。丟棄 Et_2O 洗滌。用 1 M NaOH 水溶液使水層成鹼性，並接著用 EtOAc 萃取三次。將有機萃取物合併，用無水

Na_2SO_4乾燥，過濾，及接著濃縮以提供標題化合物。

中間物 248

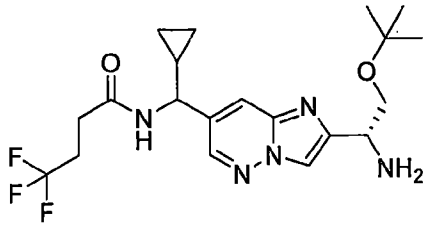
((1R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咿-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯



【0683】 如關於中間物50的合成所述製備標題化合物，使用((1R)-1-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咿-2-基)-2-(三級丁氧基)乙基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 247)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咿-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯。

中間物 249

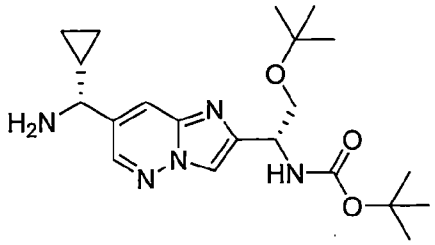
N-((2-((R)-1-胺基-2-(三級丁氧基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒咿-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺



【0684】 將 HCl 在 1, 4-二噁烷中之溶液(0.28 mL，1.1 mmol，4.0 M)加至((1R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咿-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯(147 mg，0.279 mmol，中間物 248)在 EtOAc (1.4 mL)中之溶液且反應在 rt 下攪拌 1 h。此時添加另外在 1, 4-二噁烷中之 HCl (0.07 mL，0.28 mmol，4.0 M)且反應在 rt 下攪拌過夜。24 h 後添加另外在 1, 4-二噁烷中之 HCl (0.07 mL，0.28 mmol，4.0 M)且反應在 rt 下攪拌過夜，接著用 H_2O、1 M HCl 水溶液、和 H_2O 萃取。將合併萃取物水溶液用 1 M NaOH 水溶液鹼化並用 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮以提供標題化合物。

中間物 250

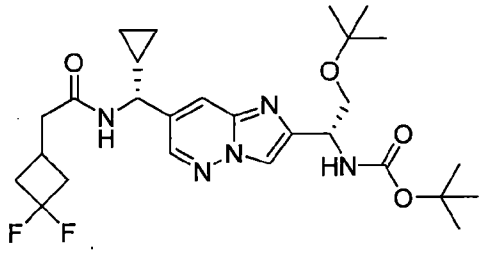
((R)-1-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-(三級丁氧基)乙基)胺甲酸三級丁基酯



【0685】 如關於中間物 247 的合成所述製備標題化合物，使用((R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 246)代替((1R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 251

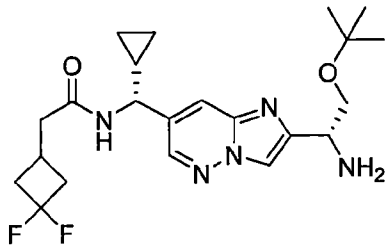
((R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯



【0686】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((R)-1-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-(三級丁氧基)乙基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 250)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯及 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸。

中間物 252

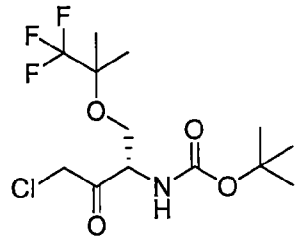
N-((R)-(2-((R)-1-胺基-2-(三級丁氧基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0687】 將 TFA (1 mL)加至((R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙基)胺甲酸三級丁基酯(508 mg，0.948 mmol，中間物 251)在 CH_2Cl_2 (1.8 mL)中之溶液並將反應在 rt 下攪拌 3 h。此時之後，小心加入 1 M NaOH 水溶液(20 mL)，接著將混合物用 CH_2Cl_2 萃取。將合併的有機萃取物用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮以提供標題化合物。

中間物 253

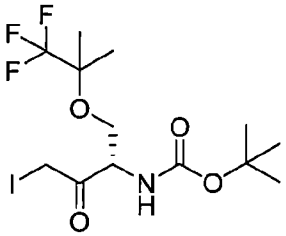
(S)-(4-氯-3-側氧-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲酸三級丁基酯



【0688】 在 N_2 氛圍下將烘箱乾燥的圓底燒瓶裝入無水氯化鋰(212 mg，5.01 mmol)和(S)-(4-(二甲基(側氧基)-λ^6-亞硫烷基(sulfaneylidene))-3-側氧-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲酸三級丁基酯(780 mg，2.00 mmol，中間物 282)。添加無水 THF (14 mL)，將反應冷卻至 0°C，接著滴加甲烷磺酸(143 μL，2.20 mmol)。將反應在 0℃下保持 10 min，接著加熱至 60°C 經 3 h。此時之後，將混合物冷卻至 rt，用 H_2O 稀釋，及用 1：1 EtOAc：己烷類萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮以提供標題化合物，其不經進一步純化而使用。

中間物 254

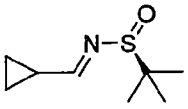
(S)-(4-碘-3-側氧-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲三級丁基酸酯



【0689】 將(S)-(4-氯-3-側氧-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲酸三級丁基酯(610 mg，1.75 mmol，中間物 253)和 NaI (2.63 g，17.5 mmol)在丙酮中之混合物在 rt 下攪拌 1 h，接著用 EtOAc 稀釋和過濾。將濾液用飽和硫代硫酸鈉水溶液洗滌，接著用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮以提供標題化合物，其不經進一步純化而使用。

中間物 255

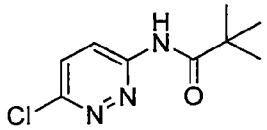
(S, E)-N-(環丙基亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0690】 將硫酸銅(II) (138 g，866mmol)和 PPTS (3.63 g，14.4 mmol)加至環丙烷甲醛(24 mL，320 mmol)和(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(35 g，290 mmol)在 CH_2Cl_2 (570 mL)中之溶液。將混合物在 rt 下攪拌 40 h，接著添加環丙烷甲醛(2.15 mL，28.9 mmol)和硫酸銅(II) (23 g，140 mmol)及反應攪拌另外 72 h。此時之後，將混合物通過矽藻土過濾(Celite®)和濃縮。藉由通過矽膠 (40% EtOAc/己烷類)過濾將殘餘物純化以提供標題化合物。

中間物 256

N-(6-氯嗒呯-3-基)新戊醯胺

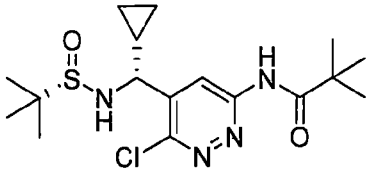


【0691】 將三甲基乙醯基氯(34.0 mL，276mmol)加至 6-氯嗒呯-3-胺(14.3 g，110 mmol)和吡啶(17.8 mL，221 mmol)在 CH_2Cl_2 (286mL)中之懸浮液且反應在 rt 下攪拌過夜。將混合物用 1 N NaOH 水溶液稀釋並攪拌 1 h，接著分離各層。將水層用 CH_2Cl_2 萃取，接著將合併的有機層用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮。

將殘餘物與己烷類研磨，過濾，及空氣乾燥以提供標題化合物。

中間物 257

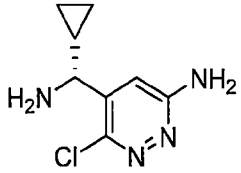
N-(5-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)-6-氯嗒呯-3-基)新戊醯胺



【0692】 將 N-(6-氯嗒呯-3-基)新戊醯胺(26.0 g，122 mmol，中間物 256)在 THF (250 mL)中之溶液經由插管添加而轉移至 TMPMgCl•LiCl 之-40°C 溶液(361 mL，316mmol，在 THF 中之 0.88 M) 歷時 30 min。將反應在-40℃下保持 3 h，接著添加(S, E)-N-(環丙基亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(26.6g，146mmol，中間物 255)並使反應升溫至 rt。1.5 h 後，添加另外一部分(S, E)-N-(環丙基亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(6.6g，37 mmol，中間物 255)並將反應物在 rt 下攪拌過夜。將反應混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅，接著分溶在水和 EtOAc 之間。將水層用 EtOAc 萃取兩次，接著將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(25-50% 丙酮/己烷類)的純化提供標題化合物。

中間物 258

(R)-5-(胺基(環丙基)甲基)-6-氯嗒呯-3-胺

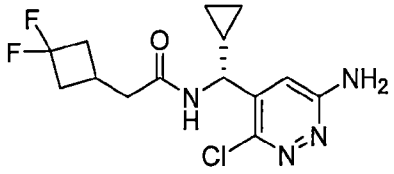


【0693】 將濃 HCl (181 mL，2170 mmol，在 H_2O 中之 37%)加至 N-(5-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)-6-氯嗒呯-3-基)新戊醯胺(42.6g，93.5 mmol，中間物 257)在 H_2O (181 mL)中之混合物。將反應在 45°C 下攪拌 24 h，接著使冷卻至 rt 並老化 18 h。接著將所得溶液用 EtOAc 洗滌兩次，及將有機層丟棄。用固體 Na_2CO_3 (114 g，1080 mmol)將 pH 調整至 pH 10-11，添加鹽水，及將混合物用 EtOAc、nBuOH，及 3：1 EtOAc：nBuOH 萃取。將有

機層合併，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮。將濃縮液用 EtOAc 稀釋，及將懸浮液通過 Celite®過濾並接著濃縮以提供標題化合物。

中間物 259

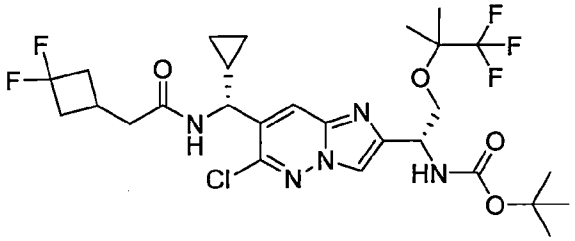
(R)-N-((6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0694】 將 DIPEA (9.31 mL，54.0 mmol)，接著 EDCI (10.4 g，54.0 mmol)加至(R)-5-(胺基(環丙基)甲基)-6-氯嗒吡-3-胺(11.8 g，49.1 mmol，中間物 258)、2-(3,3-二氟環丁基)乙酸(8.11 g，54.0 mmol)、和 HOBt (10.3 g，54.0 mmol)在 DMF(163 mL) 中之溶液。將反應物在 rt 下攪拌過夜，接著用 500 mL 的 H_2O 稀釋。將固體過濾，用水洗滌，和空氣乾燥。藉由使用手性固定相之 SFC (Whelk O1 SS，25：75 (MeOH/CO_2)純化提供標題化合物。

中間物 260

((R)-1-(6-氯-7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸三級丁基酯

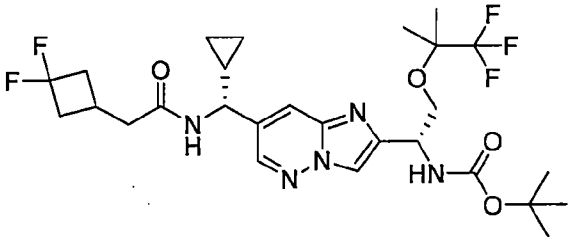


【0695】 在 N_2 氛圍下將烘箱乾燥的圓底燒瓶中裝入(R)-N-((6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(453 mg，1.35 mmol，中間物 259)、(S)-(4-碘-3-側氧-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲三級丁基酸酯(770 mg，1.75 mmol，中間物 254)、和活化 4 Å 分子篩。DMA (18 mL)添加且反應加熱至 45°C 經 2 h。此時之後，將混合物過濾，濾液用 EtOAc 稀釋，及用 5% LiCl 水溶液，接著鹽水洗滌。將有機物用無水 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。藉由矽膠層析法(5-100% (10% MeOH/EtOAc)/己烷類)之純化，接著藉由矽膠層析法

(10-100% EtOAc/己烷類)第二純化提供標題化合物。

中間物 261

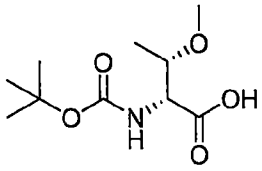
((R)-1-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸三級丁基酯



【0696】 在 N_2 氛圍下將 Pd/C (130 mg，0.106mmol，20% wt)加至((R)-1-(6-氯-7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸三級丁基酯(330 mg，0.529 mmol，中間物 260)和 AcOH (1.6mL)在 THF (4.9 mL)中之溶液。將混合物放在 H_2 氛圍下(球形瓶中)並在 rt 下攪拌 20 h，接著用 EtOAc 稀釋，通過矽藻土(Celite®)過濾，及濃縮。將殘餘物溶解在 EtOAc 中，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌三次，接著鹽水，接著用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮以提供標題化合物。

中間物 262

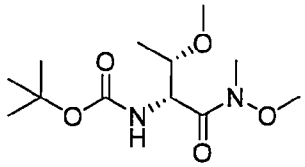
N-(三級丁氧羰基)-O-甲基-D-蘇胺酸



【0697】 將碳酸氫二-三級丁基酯(9.01 g，41.31 mmol)在 1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液滴加至 0°C (2R、3S)-2-胺基-3-甲氧基丁酸(5 g，37.5 mmol)在 NaOH (75 mL，1 M 水溶液)中之溶液和 1,4-二噁烷(30 mL)。將反應混合物在 0℃下攪拌 0.5 h，接著使升溫至 rt。15 h 後，將混合物用 H_2O (30 mL)稀釋，用飽和檸檬酸水溶液酸化至 pH 2-3，及用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮以提供標題化合物。

中間物 263

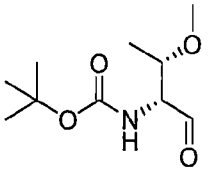
((2R、3S)-3-甲氧基-1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-側氧丁-2-基)胺甲酸三級丁基酯



【0698】 將 HATU (25.6g，67.4 mmol)、DIPEA (20.54 mL，117.94 mmol)和 N、O-二甲基羥胺鹽酸鹽(4.93 g，50.5 mmol)加至 N-(三級丁氧羰基)-O-甲基-D-蘇胺酸 (7.86g，33.7 mmol，中間物 262)在 CH_2Cl_2 (60 mL)中之溶液。將所得混合物在 rt 下攪拌 3 h，接著添加 CH_2Cl_2 (30 mL)和飽和 NH_4Cl 水溶液(30 mL)並分離各層。將水相用 CH_2Cl_2 (30 mL x 2)萃取。將合併的有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)和鹽水(30 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。藉由矽膠層析法(0-30% EtOAc/石油醚)將殘餘物純化以提供標題化合物。

中間物 264

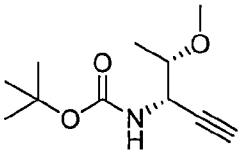
((2R、3S)-3-甲氧基-1-側氧丁-2-基)胺甲酸三級丁基酯



【0699】 在 N_2 下將 DIBAL-H (70.4 mL，70.4 mmol，在甲苯中之 1 M) 滴加至((2R、3S)-3-甲氧基-1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-側氧丁-2-基)胺甲酸三級丁基酯 (7.78 g，28.2 mmol，中間物 263)在 THF (60 mL)中之-78°C 攪拌溶液。將反應在 -78℃下保持 3 h，接著用飽和酒石酸鈉鉀水溶液(70 mL)淬滅和升溫至 0°C。將混合物攪拌 3 h，接著分離且水相用 EtOAc(25 mL x 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(25 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮以提供標題化合物。

中間物 265

((3S、4S)-4-甲氧基戊-1-炔-3-基)胺甲酸三級丁基酯

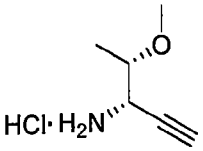


【0700】 將(1-重氮基-2-側氧丙基)膦酸二甲酯(6.48 g，33.8 mmol)加至((2R、

3S)-3-甲氧基-1-側氧丁-2-基)胺甲酸三級丁基酯(6.1 g，34 mmol，中間物 264)和 K_2CO_3 (7.78 g，56.3 mmol)在 MeOH (90 mL)中之溶液。將混合物在 rt 下攪拌過夜，接著過濾及濃縮。藉由矽膠層析法(0-40% EtOAc/石油醚)的純化提供標題化合物。

中間物 266

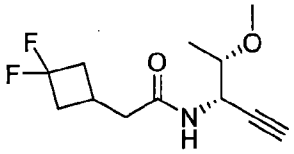
(3S、4S)-4-甲氧基戊-1-炔-3-胺鹽酸鹽



【0701】 將 HCl (51 mL，204 mmol，在 MeOH 中之 4 M)加至((3S、4S)-4-甲氧基戊-1-炔-3-基)胺甲酸三級丁基酯(7.64 g，35.8 mmol，中間物 265)在 MeOH (5 mL)中之溶液。將反應在 rt 下攪拌 3 h，接著濃縮以提供標題化合物。

中間物 267

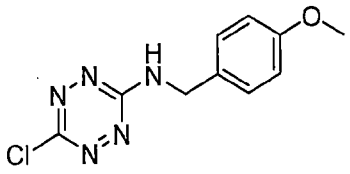
2-(3,3-二氟環丁基)-N-((3S、4S)-4-甲氧基戊-1-炔-3-基)乙醯胺



【0702】 將 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸(4.83 g，32.2 mmol)、HATU (15.3 g，40.2 mmol)和 DIPEA (22.8 mL，134 mmol) 慢慢地加至(3S、4S)-4-甲氧基戊-1-炔-3-胺鹽酸鹽(4.01 g，26.8 mmol，中間物 266)在 DCM(60 mL)中之溶液。將反應物在 rt 下攪拌過夜，接著添加 CH_2Cl_2 (30 mL)及飽和 NH_4Cl 水溶液(30 mL)並分離各層。將水相用 CH_2Cl_2 (30 mL x 2)萃取。將合併的有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)和鹽水(30 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。藉由矽膠層析法(0-30% EtOAc/石油醚)將殘餘物純化以提供標題化合物。

中間物 268

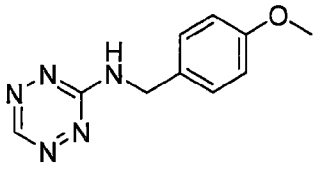
6-氯-N-(4-甲氧基苯甲基)-1,2,4,5-四𠯿-3-胺



【0703】 在 N_2 下將 MTBE (10 mL)中之(4-甲氧基苯基)甲胺(909 mg，6.63 mmol)加至 3,6-二氯-1,2,4,5-四吩(1.00 g，6.62 mmol)在 MTBE (20 mL)中 0°C 之溶液經 10 min。添加 DIPEA (4.67 mL，26.8 mmol)並將混合物在此溫度下保持 1 h，接著在 rt 下攪拌過夜。將反應濃縮，接著藉由矽膠層析法(0-20% EtOAc / 石油醚)之純化以提供標題化合物。

中間物 269

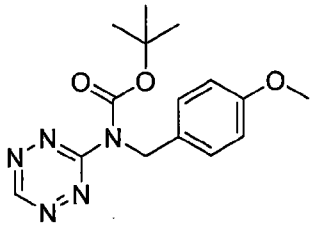
N-(4-甲氧基苯甲基)-1,2,4,5-四吩-3-胺



【0704】 將 6-氯-N-(4-甲氧基苯甲基)-1,2,4,5-四吩-3-胺(1.00 g，3.97 mmol，中間物 268)、濕 Pd/C (1 g，10% Pd 和 50%水)、三乙胺(1.00 mL，7.19 mmol)、攪拌棒、和 MeOH (30 mL)加至 100 mL 氫化瓶並將反應容器用 H_2 沖洗 3 次。將所得混合物攪拌在 H_2 (15 Psi) 下在 rt 下經 2 h，接著通過過濾墊矽藻土(Celite®)且該墊用 MeOH (150 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-30% EtOAc/石油醚)的純化提供標題化合物。

中間物 270

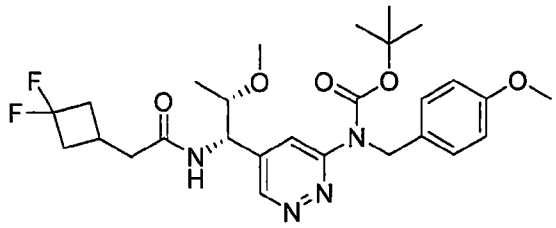
(4-甲氧基苯甲基)(1,2,4,5-四吩-3-基)胺甲酸三級丁基酯



【0705】 將 N-(4-甲氧基苯甲基)-1,2,4,5-四吩-3-胺(1.60 g，7.37 mmol，中間物 269)、Boc_2O (2.42 g，11.1 mmol)、DMAP (91 mg，0.74 mmol)、和無水 DCM (40 mL)之混合物在 rt 下攪拌過夜。將混合物在減壓下濃縮，接著藉由矽膠層析法(0-30% EtOAc/石油醚)之純化以提供標題化合物。

中間物 271

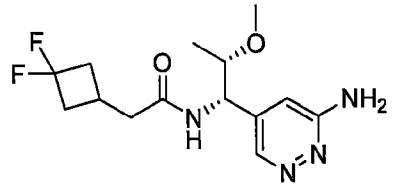
(5-((1S,2S)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基丙基)嗒呯-3-基)(4-甲氧基苯甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0706】 將 100 mL 圓底燒瓶裝入(4-甲氧基苯甲基)(1,2,4,5-四呯-3-基)胺甲酸三級丁基酯(14.8 g，46.5 mmol，中間物 270)、2-(3,3-二氟環丁基)-N-((3S、4S)-4-甲氧基戊-1-炔-3-基)乙醯胺(4.01 g，16.3 mmol，中間物 267)且放在 N_2 氛圍下。將反應加熱至 60°C，接著以每 10 分鐘升溫 5°C 的速率逐漸地至 115°C。後在 115°C 下 3 h，將反應冷卻至 rt 及濃縮。藉由矽膠層析法(0-70% EtOAc/石油醚)的純化提供標題化合物。

中間物 272

N-((1S,2S)-1-(6-胺基嗒呯-4-基)-2-甲氧基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺

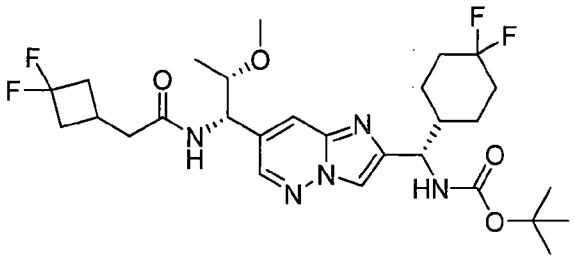


【0707】 將 HCl (35 mL，140 mmol，在 MeOH 中之 4 M)加至(5-((1S,2S)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基丙基)嗒呯-3-基)(4-甲氧基苯甲基)胺甲酸三級丁基酯(8.0 g，15 mmol，中間物 271)在 MeOH (5 mL)中之溶液。將反應物在 rt 下攪拌過夜，接著濃縮至乾。將殘餘物用 TFA (50 mL)處理並在 rt 下攪拌 2 天，接著濃縮至乾並用三乙胺(15 mL)中和。將所得混合物濃縮並藉由矽膠層析法(0-70% EtOAc/石油醚)之純化。藉由使用手性固定相之 SFC(DAICEL CHIRALPAK AD，35：65 (在 EtOH 中之 0.1% NH_4OH)/CO_2)之進一步純化提供標題化合物。

中間物 273

((S)-(7-((1S,2S)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒

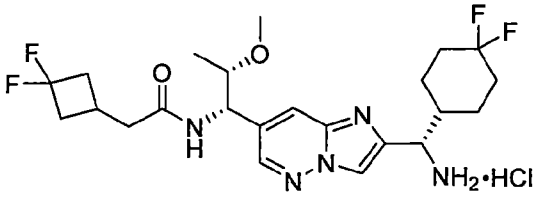
咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0708】 將 4 Å 分子篩 (400 mg)和 N-((1S,2S)-1-(6-胺基嗒咔-4-基)-2-甲氧基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(136mg，0.43 mmol，中間物 272)加至(S)-(1-(4,4-二氟環己基)-3-碘-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯(272 mg，中間物 15)在 DMA (5 mL)中之溶液。將反應在 N_2 氛圍下加熱至 55°C 經 16h，接著經過矽藻土(Celite®)過濾並將濾餅用 EtOAc 洗滌。將濾液用 H_2O 和鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(0-2% MeOH/CH_2Cl_2)的純化提供標題化合物。

中間物 274

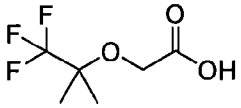
N-((1S,2S)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-7-基)-2-甲氧基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺鹽酸鹽



【0709】 將 HCl (3.0 mL，12 mmol，在 1,4-二噁烷中之 4 M)加至((S)-(7-((1S,2S)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(105 mg，0.18 mmol，中間物 273)在 MeOH (3 mL)中之溶液。將反應在 rt 下攪拌 3 h，接著濃縮以提供標題化合物，其不經進一步純化而使用。

中間物 275

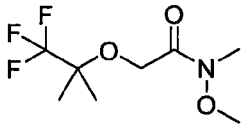
2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙酸



【0710】 將 1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇 (5.0 g，39 mmol)加至 NaH (2.12 g，78.1 mmol，在礦物油中之 60%)在 THF (80 mL)中 0°C 之溶液。將混合物在 0℃下攪拌 1 h，接著 2-溴乙酸(6.51 g，46.8 mmol)在 THF (20 mL)中之溶液滴加。將反應升溫至 rt，接著加熱至 70°C 經 16h。將混合物濃縮，接著添加 H_2O (200 mL)。將水層用 CH_2Cl_2 (2 x 200 mL)洗滌，用 2 M HCl 水溶液酸化，接著用 EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併 EtOAc 萃取物用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮以提供標題化合物。

中間物 276

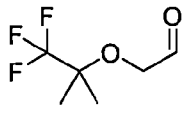
N-甲氧基-N-甲基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙醯胺



【0711】 將 HATU (16.3 g，43.0 mmol)和 DIPEA (15.0 mL，86.0 mmol)，接著 N、O-二甲基羥胺鹽酸鹽(3.14 g，32.2 mmol)加至 2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙酸(4 g，21.5 mmol，中間物 275)在 CH_2Cl_2 (40 mL)中之溶液。將所得混合物在 rt 下攪拌 2 h，接著濃縮。將殘餘物溶解在 H_2O (200 mL)中，接著用 EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水(200 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc/石油醚)的純化提供標題化合物。

中間物 277

2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙醛

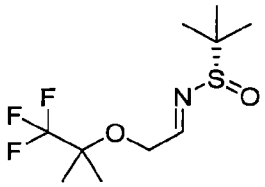


【0712】 將 DIBAL-H (65 mL，65 mmol，在甲苯中之 1 M)加至 N-甲氧基-N-甲基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙醯胺(5.0 g，22 mmol，中間物 276)在 Et_2O (200 mL)中-78°C 之溶液。將反應在此溫度下攪拌 1 h，接著用 1 M HCl 水溶液(10 mL)淬滅。將所得混合物用飽和 Rochelle 鹽水溶液(100 mL)稀釋，接著用 Et_2O (3 x 50 mL)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，用無

水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮以提供標題化合物，其不經進一步純化而使用。

中間物 278

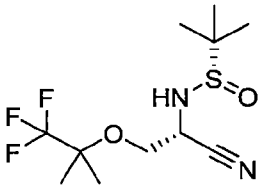
(S, E)-2-甲基-N-(2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)亞乙基)丙烷-2-亞磺醯胺



【0713】 將 PPTS (0.52 g，2.1 mmol)加至 2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙醛(3.5 g，21 mmol，中間物 277)、(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(3.0 g，25 mmol)、和 $CuSO_4$ (9.9 g，62 mmol)在 CH_2Cl_2 (60 mL)中之混合物。將反應在 rt 下攪拌 16h，接著通過矽藻土(Celite®)過濾。將濾餅用 EtOAc 洗滌，接著將濾液濃縮。藉由矽膠層析法(0-25% EtOAc/石油醚)的純化提供標題化合物。

中間物 279

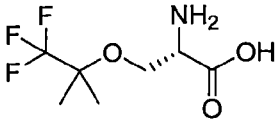
(S)-N-((R)-1-氰基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0714】 將(S, E)-2-甲基-N-(2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)亞乙基) 丙烷-2-亞磺醯胺(6.0 g，22 mmol，中間物 278)、TMSCN (5.51 mL，43.91 mmol)、$Sc(OTf)_3$ (2.16g，4.39 mmol)和 4Å 分子篩 (6g)在 DCM (60 mL)中之混合物在 rt 下攪拌 48 h。將溶液過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc/石油醚)的純化提供標題化合物。

中間物 280

O-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-L-絲胺酸

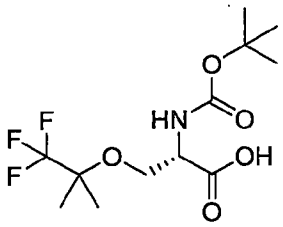


【0715】 將(S)-N-((R)-1-氰基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-2-

甲基丙烷-2-亞磺醯胺(15 g，50 mmol，中間物 279)在 HCl (100 mL，37% 水溶液)中之混合物在 80℃下攪拌 16h。將混合物冷卻至 rt，在 0℃下老化 16h，接著過濾。將所得固體與 EtOAc 研磨以提供標題化合物。

中間物 281

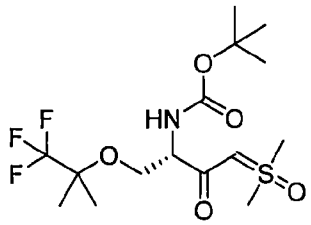
N-(三級丁氧羰基)-O-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-L-絲胺酸



【0716】 將 O-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-L-絲胺酸(9.00 g，41.8 mmol，中間物 280)、NaOH (3.18 g，37.7 mmol)、H_2O (36mL)、和 THF (100 mL)之混合物在 rt 下攪拌 30 min，接著添加 Boc_2O (8.22 g，37.7 mmol)且反應在 rt 下攪拌 16h。將混合物用水(300 mL)稀釋並用 EtOAc 洗滌；將洗滌液丟棄。將水層用 1 M HCl 水溶液酸化，接著用 EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將所得固體與石油醚研磨以提供標題化合物。

中間物 282

(S)-(4-(二甲基(側氧基)-λ^6-亞硫烷基(sulfaneylidene))-3-側氧-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲酸三級丁基酯

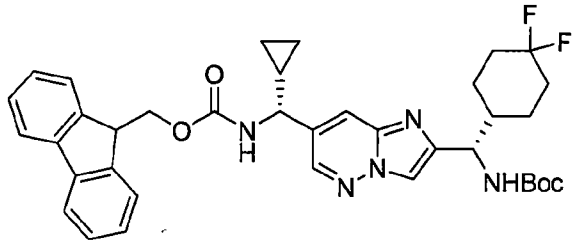


【0717】 將 t-BuOK (2.38 mL，2.38 mmol，在 THF 中之 1 M)加至三甲基氯化亞碸(326mg，2.54 mmol)在 THF (7.5 mL)中之懸浮液並將所得混合物在 rt 下攪拌 2 h。分別地，在 0℃下將 CDI (309 mg，1.90 mmol)加至 N-(三級丁氧羰基)-O-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-L-絲胺酸(500 mg，1.59 mmol，中間物 281)在 THF (5 mL)中之溶液。將混合物在 0℃下攪拌 2 h，接著經 5 min 滴加至第一混合物。將反應在 rt 下攪拌 2 h，接著用水(50 mL)稀釋並用 EtOAc (3 x 15 mL)萃

取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法化(0-100% EtOAc/石油醚)，接著 SFC (DAICEL CHIRALPAK AD，25：75 (在 EtOH 中之 0.1% NH_4OH)/CO_2)將殘餘物純以提供標題化合物。

中間物 283

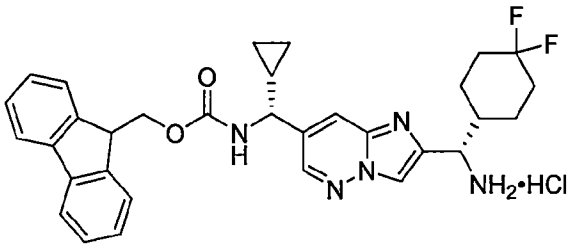
((S)-(7-((R)-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0718】 將 DIPEA (7.2 mL，41.3 mmol)和 Fmoc-Cl (6.53 g，25.26mmol)加至((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(10 g，22.96mmol，中間物 49)在 DCM (150 mL)中之混合物並將所得混合物在 rt 下攪拌 2 h。將反應濃縮至乾，接著分溶在水(20 mL)和 EtOAc (20 mL)之間。將水層用 EtOAc (2 x 20 mL)進一步萃取並將有機層合併，用鹽水(30 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由再結晶，使用 5：1 石油醚 / EtOAc (100 mL)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 284

((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)胺甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯鹽酸鹽

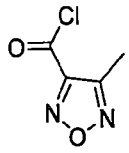


【0719】 將((S)-(7-((R)-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(12 g，18.24 mmol，中間物 283)加至 HCl (200 mL，201 mmol，在 EtOAc 中之 1 M)在 EtOAc (200 mL)

中之溶液，及將所得混合物在 rt 下攪拌過夜。將混合物濃縮至乾以提供呈黃色固體之標題化合物。

中間物 285

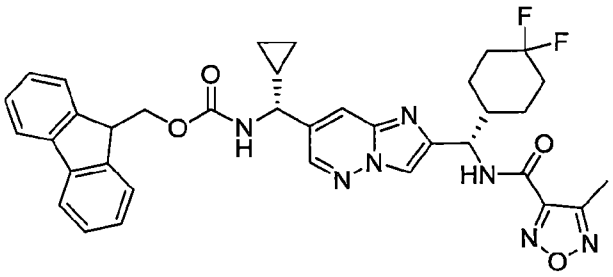
4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯



【0720】 將4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(1.5 g，11.7 mmol)、草醯氯(1.49 g，11.71 mmol)、DMF (86mL)和 DCM (50 mL)之混合物在 rt 下攪拌 2 h 並接著直接使用於下一步反應。

中間物 286

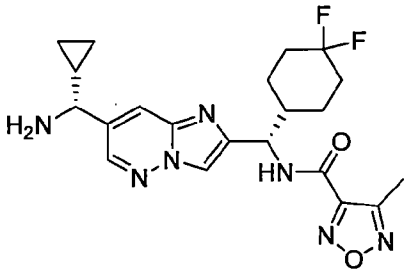
((R)-環丙基(2-((S)-(4,4-二氟環己基)(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)甲基)胺甲酸(9H-茀-9-基)甲基酯



【0721】 將 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯(1.7 g，11.6mmol，中間物 285，在 DCM 和 DMF 中之溶液) 慢慢地加至((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)胺甲酸(9H-茀-9-基)甲基酯鹽酸鹽(5 g，8.42 mmol，中間物 284)和 TEA (4.7 mL，33.7 mmol)在 DCM 中(50 mL)之混合物。將所得混合物在 rt 下攪拌 10 min，接著與幾種其他反應合併並分溶在水(100 mL)和 DCM (200 mL)之間。分離各層且水溶液用 DCM (3 x 100 mL)進一步萃取。將有機層合併，用水(50 mL)和鹽水(50 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-80% EtOAc / 石油醚)將粗製殘餘物純化以提供呈黃色固體之標題化合物。

中間物 287

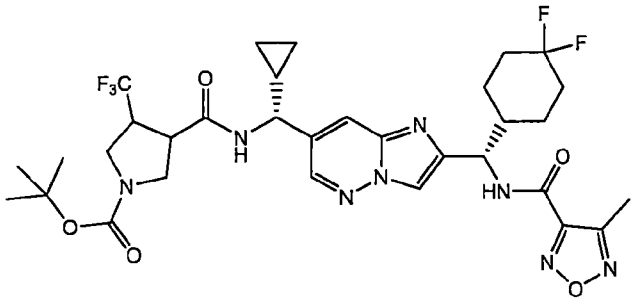
N-((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0722】 將哌啶(20 mL，204 mmol)和 DCM (100 mL)之溶液添加((R)-環丙基(2-((S)-(4,4-二氟環己基)(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)甲基)胺甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯(8 g，11.4 mmol，中間物 286)並將所得混合物在 rt 下攪拌 2 h。將反應濃縮至乾並藉由矽膠層析法(0-10% MeOH / DCM)之純化，接著再結晶(4：1 石油醚 / EtOAc，150 mL)以提供標題化合物。

中間物 288

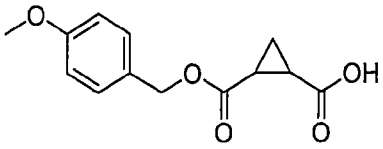
(反-3,4)-3-(((R)-環丙基(2-((S)-(4,4-二氟環己基)(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)甲基)胺甲醯基)-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁基酯



【0723】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用反(+/-)[4-(三氟甲基)吡咯啶]-1,3-二甲酸 1-三級丁基酯代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸，及在 40℃下進行反應 16h 代替 2.5 h。藉由製備型 HPLC (Phenomenex Gemini-NX 150 x 30 mm，5 μm 管柱；54-84% ACN /水(0.05% NH_4OH))將粗製材料純化以提供標題化合物，呈非鏡像異構物之混合物。

中間物 289

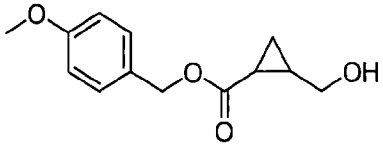
順-2-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)羰基)環丙烷-1-甲酸



【0724】 將順-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-2,4-二酮(5.00 g，44.6mmol)、(4-甲氧基苯基)甲醇(6.78 g，49.1 mmol)、DIPEA (15.5 mL，89.2 mmol)、和 DCM (100 mL) 之混合物在 rt 下攪拌過夜。將溶液倒入 HCl 水溶液(1 N，100 mL)並在 rt 下攪拌 0.5 h。分離各相，且混合物水溶液用 DCM (2 x 50 mL)進一步萃取。將合併萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾。將所得粗製產物進行矽膠層析法(0-50% EtOAc / 石油醚)以提供呈無色液體之標題化合物。

中間物 290

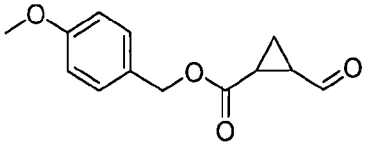
順-2-(羥甲基)環丙烷-1-甲酸 4-甲氧基苯甲基酯



【0725】 將由順-2-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)羰基)環丙烷-1-甲酸(10.00 g，39.96mmol，中間物 289)和 THF (300 mL)組成之溶液冷卻至 0°C (冰/水浴)，並接著經 30 min 用 BH_3•THF (在 THF 中之 1 M，79.9 mL，79.9 mmol)逐滴處理。使所得混合物至 rt，攪拌過夜，再冷卻至 0°C(冰/水浴)，及用 MeOH (50 mL)逐滴處理並攪拌。一旦起泡停止，將混合物用 MeOH (50 mL)進一步稀釋並在減壓下濃縮至乾。將粗製產物進行矽膠層析法(0-50% EtOAc / 石油醚)以提供呈無色液體之標題化合物。

中間物 291

順-2-甲醯基環丙烷-1-甲酸 4-甲氧基苯甲基酯

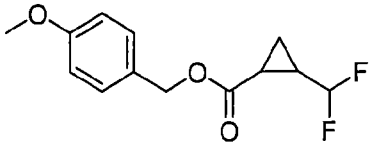


【0726】 將草醯氯(2.6mL，30 mmol)和無水 CH_2Cl_2 (100 mL)加至配備機械攪拌器、冷凝管、和溫度計之 500 mL 三頸圓底燒瓶中。將燒瓶在連續氮流下

冷卻至-78°C(乾冰/乙醇浴)，及接著以混合物的溫度不超過-70°C 的速率裝入由無水 DMSO (5.2 g，66mmol)和 CH_2Cl_2 (20 mL)組成之溶液(~40 min)。添加完成後，在提高攪拌速度直到激烈之前，將混合物攪拌另外 30 min，及將其用順-2-(羥甲基)環丙烷-1-甲酸 4-甲氧基苯甲基酯(6.0 g，25 mmol，中間物 290)逐滴處理並保持內部溫度低於 -70°C。在以沒有顯著升高溫度的速率用無水三乙胺(17.6mL，127 mmol)處理混合物之前，繼續攪拌 1 h。在反應混合物用水(100 mL)稀釋和用 DCM (3 x 50 mL)萃取之前，繼續攪拌 2 h。將合併的有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮至乾以產生粗製產物，將其進行矽膠層析法(100% DCM)以提供呈無色油之標題化合物。

中間物 292

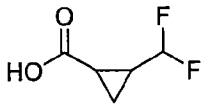
順-2-(二氟甲基)環丙烷-1-甲酸 4-甲氧基苯甲基酯



【0727】 將順-2-甲醯基環丙烷-1-甲酸4-甲氧基苯甲基酯(4.5 g，19 mmol，中間物 291)和 DCM (100 mL)加至配備機械攪拌器、冷凝管、和溫度計之 250 mL 三頸圓底燒瓶中。將系統用氮沖洗淨，裝入 BAST (11 g，48 mmol)、和所得混合物在 20°C 下攪拌 1 h。接著將混合物用乙醇 (0.3 mL)處理並將其倒入劇烈攪拌飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(150 mL)之前，繼續攪拌 24 h。一旦氣體逸出停止，分離各相，且混合物水溶液用 CH_2Cl_2 (3 × 50 mL)萃取。將合併的有機萃取物用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮至乾。將粗製產物進行矽膠層析法(100% DCM)以提供呈無色油之標題化合物。

中間物 293

順-2-(二氟甲基)環丙烷-1-甲酸

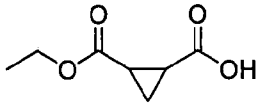


【0728】 將順-2-(二氟甲基)環丙烷-1-甲酸 4-甲氧基苯甲基酯(6.0 g，23 mmol，中間物 292)、THF (50 mL)和 H_2O (50 mL)加至配備機械攪拌器、冷凝管、

和溫度計之 250 mL 單頸圓底燒瓶。將 $LiOH•H_2O$ (1.2 g，28 mmol)加至燒瓶，及所得混合物在 20°C 下攪拌 2 h。接著將反應混合物用 1 N HCl 水溶液處理直到 pH 3-4 並用 EtOAc(50 mL x 3)萃取。將合併萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮至乾以產生粗製產物。將粗製產物進行矽膠層析法(10-20% EtOAc / 石油醚)以產生白色固體。將固體懸浮於正己烷(5 mL)，在 rt 下攪拌 10 min，並經由真空過濾再分離以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 294

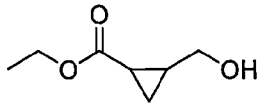
反-2-(乙氧基羰基)環丙烷-1-甲酸



【0729】 在 rt 下且在 N_2 氛圍下將 $LiOH•H_2O$ (2.93 g，69.8 mmol)和 EtOH (100 mL) 之溶液在 1 小時的過程中滴加至環丙烷-1,2-二甲酸反-二乙酯(13.0 g，69.8 mmol)在 THF (400 mL)中之劇烈攪拌溶液。將所得混合物在 rt 下攪拌過夜並接著濃縮至乾。將殘餘物溶解在水(100 mL)中，用石油醚(2 x 60 mL)洗滌，用 2 N HCl 水溶液處理直到 pH~2，並接著用 EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併 EtOAc 萃取物用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾以提供呈無色液體之標題化合物。

中間物 295

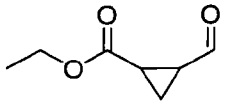
反-2-(羥甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯



【0730】 將由反-2-(乙氧基羰基)環丙烷-1-甲酸(5.50 g，34.8 mmol，中間物 294)和 THF (150 mL)組成之溶液冷卻至 0°C (冰/水浴)，並接著用 BH_3.THF (在 THF 中之 1 M，52.2 mL，52.2 mmol) 逐滴處理 30 min。使所得混合物 rt，攪拌過夜，再冷卻至 0°C (冰/水浴)，及用 EtOH (30 mL) 逐滴處理並攪拌。一旦起泡停止，將混合物用 EtOH (100 mL)進一步稀釋和在減壓下濃縮至乾。將粗製產物進行矽膠層析法(0-50% EtOAc / 石油醚)以提供呈無色液體之標題化合物。

中間物 296

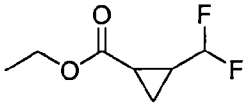
反-2-甲醯基環丙烷-1-甲酸乙酯



【0731】 將草醯氯 (4.69 g，37.0 mmol)和無水 CH_2Cl_2 (80 mL)加至配備機械攪拌器、冷凝管、和溫度計之 500 mL 三頸圓底燒瓶中。將燒瓶在連續氮流下冷卻至-78°C(乾冰/乙醇浴)，及接著以混合物的溫度不超過-70°C 的速率裝入由無水 DMSO (6.26g，80.1 mmol)和 CH_2Cl_2 (10 mL)組成之溶液(~40 min)。添加完成後，在提高攪拌速度直到激烈之前，將混合物攪拌另外 30 min，及將其用由反-2-(羥甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(4.44 g，30.8 mmol，中間物 295)和 DCM (10 mL)組成之溶液逐滴處理並保持內部溫度低於 -70°C。在以沒有顯著升高溫度的速率用無水三乙胺(21.4 mL，154 mmol) 處理混合物之前，繼續攪拌 1 h。在反應混合物用水(100 mL)稀釋和用 DCM (50 mL x 3)萃取之前，繼續攪拌 2 h。將合併的有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮至乾以產生粗製產物，將其進行矽膠層析法(100% DCM)以提供呈無色油之標題化合物。

中間物 297

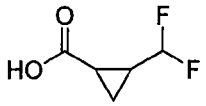
反-2-(二氟甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯



【0732】 將在氮氣沖洗圓底燒瓶中的由反-2-甲醯基環丙烷-1-甲酸乙酯(3.0 g，21 mmol，中間物 296)和 DCM (30 mL)組成之溶液在 rt 下用 BAST (11.7 g，52.8 mmol)處理，及所得混合物在 20°C 下攪拌 1 h。接著將混合物倒入劇烈攪拌飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(150 mL)之前，添加乙醇(0.1 mL)並攪拌繼續 48 h。一旦氣體逸出停止，分離各相，及混合物水溶液用 CH_2Cl_2 (3 × 50 mL)萃取。將合併的有機萃取物用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮至乾。將粗製產物進行矽膠層析法(100% DCM)以提供呈無色油之標題化合物。

中間物 298

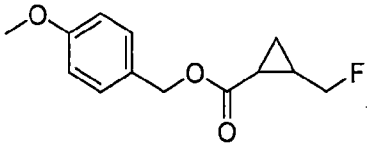
反-2-(二氟甲基)環丙烷-1-甲酸



【0733】 將反-2-(二氟甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(9.0 g，55 mmol，中間物297)、THF (100 mL)、和 H_2O (100 mL)加至 500 mL 配備機械攪拌器、冷凝管、和溫度計之單頸圓底燒瓶。將 $LiOH•H_2O$ (2.76g，65.8 mmol)加至燒瓶，且所得混合物在 20°C 下攪拌 16h。接著將反應混合物用 1 N HCl 水溶液處理直到 pH 3-4 並用 EtOAc(200 mL x 2)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水(300 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮至乾以產生粗製產物。將粗製產物進行矽膠層析法(9-33% EtOAc / 石油醚)以提供呈淡黃色油之標題化合物。

中間物 299

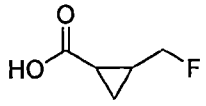
順-2-(氟甲基)環丙烷-1-甲酸 4-甲氧基苯甲基酯



【0734】 在 rt 下將由 4-甲氧基苯順-2-(羥甲基)環丙烷-1-甲酸甲酯(10.0 g，42.3 mmol，中間物 290)和 DCM (130 mL)組成之溶液加至由 BAST (14.9 mL，84.7 mmol)和 DCM (20 mL)組成之溶液，及隨後攪拌過夜。將反應混合物小心地倒入飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(200 mL)並用 DCM (100 mL x 2)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾。將粗製產物進行矽膠層析法(0-9% EtOAc / 石油醚)以提供呈無色液體之標題化合物。

中間物 300

順-2-(氟甲基)環丙烷-1-甲酸

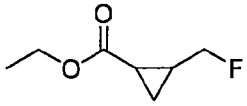


【0735】 將順-2-(氟甲基)環丙烷-1-甲酸 4-甲氧基苯甲基酯(4.50 g，18.9 mmol，中間物 299)加至由 NaOH (1.51 g，37.8 mmol)、THF (30 mL)、MeOH (30 mL)、和 H_2O (30 mL)組成之溶液並將所得混合物攪拌在 30℃ 下過夜。將溶液濃

縮，用水(100 mL)稀釋，及用 EtOAc (30 mL x 2)萃取。將水相用 2 M HCl 水溶液處理直到 pH 3，並接著用 EtOAc (60 mL x 3)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水(60 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾。將所得粗製產物進行矽膠層析法(0-33% EtOAc / 石油醚)兩次並用己烷洗滌以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 301

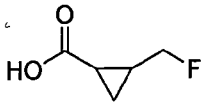
反-2-(氟甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯



【0736】 在 rt 下將由反-2-(羥甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(8.00 g，55.5 mmol，中間物 295)和 DCM (120 mL)組成之溶液加至由 BAST (19.50 mL，111.0 mmol)和 DCM (30 mL)組成之溶液並攪拌過夜。將混合物倒入飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(300 mL)中並用 DCM (150 mL x 2)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水(150 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾。將所得粗製產物進行矽膠層析法(0-9% EtOAc / 石油醚)以提供呈無色液體之標題化合物。

中間物 302

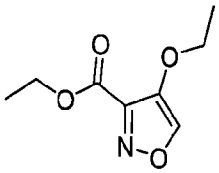
反-2-(氟甲基)環丙烷-1-甲酸



【0737】 將反-2-(氟甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(8.0 g，粗製，中間物 301)加至由 $LiOH•H_2O$ (2.3 g，54.7 mmol)、EtOH (50 mL)、和 H_2O (50 mL)組成之溶液且所得混合物在 rt 下攪拌 2 h。將反應混合物濃縮，用鹽水(60 mL)稀釋，及用石油醚(20 mL x 2)萃取。接著將水相用 2 N HCl 水溶液處理直到 pH 3，並接著用 THF (30 mL x 3)萃取。將合併 THF 萃取物濃縮至乾，及粗製產物進行矽膠層析法(0-50% EtOAc / 石油醚)以提供呈無色液體之標題化合物。

中間物 303

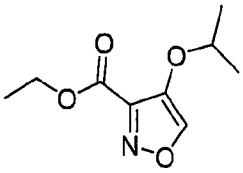
4-乙氧基異噁唑-3-甲酸乙酯



【0738】 將 4-羥異噁唑-3-甲酸乙酯(250 mg，1.6mmol)溶解在 DMF(4.2 mL)中並接著依次添加 Cs_2CO_3(780 mg，2.4 mmol)和碘乙烷(0.15 mL，1.8 mmol)。將所得混合物在 50°C 下攪拌 16h，接著用水(50 mL)淬滅。將雙相混合物用 EtOAc (3 x 25 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌兩次，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(0–100% EtOAc / 己烷類)之純化產生呈淡黃色油之標題化合物。

中間物 304

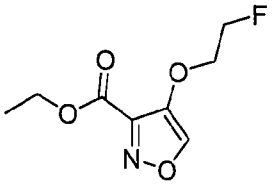
4-異丙氧基異噁唑-3-甲酸乙酯



【0739】 如關於中間物 303 的合成所述製備標題化合物，使用 2-碘丙烷代替碘乙烷。藉由矽膠層析法(0–100% EtOAc / 己烷類)之純化產生呈淡黃色油之標題化合物。

中間物 305

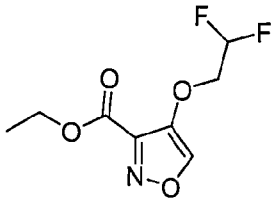
4-(2-氟乙氧基)異噁唑-3-甲酸乙酯



【0740】 如關於中間物 303 的合成所述製備標題化合物，使用 1-氟-2-碘乙烷代替碘乙烷。藉由矽膠層析法(0–100% EtOAc / 己烷類)之純化產生呈淡黃色油之標題化合物。

中間物 306

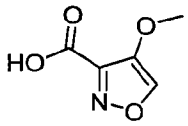
4-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-3-甲酸乙酯



【0741】 如關於中間物 303 的合成所述製備標題化合物，使用 1,1-二氟-2-碘乙烷代替碘乙烷。藉由矽膠層析法(0–100% EtOAc / 己烷類)之純化產生呈淡黃色油之標題化合物。

中間物 307

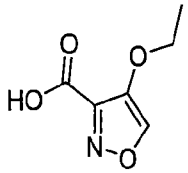
4-甲氧基異噁唑-3-甲酸



【0742】 將 4-甲氧基異噁唑-3-甲酸乙酯(220 mg，1.3 mmol)溶解在 THF (0.76mL)中且已滴加 LiOH (62 mg，2.6mmol)在水(1.3 mL)中之溶液。混合物攪拌直到起始材料完全消耗(約 1 H)，此時，將反應用 1 N HCl 水溶液酸化並用水(10 mL)稀釋。將混合物用在 $CHCl_3$ (15 mL x 3)中之 20% IPA 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮以提供呈灰白色固體之標題化合物，其未經進一步純化即使用。

中間物 308

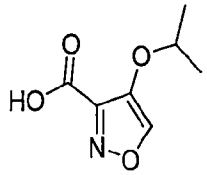
4-乙氧基異噁唑-3-甲酸



【0743】 如關於中間物 307 的合成所述製備標題化合物，使用 4-乙氧基異噁唑-3-甲酸乙酯(中間物 303)代替 4-甲氧基異噁唑-3-甲酸乙酯。

中間物 309

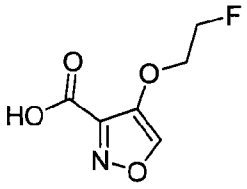
4-異丙氧基異噁唑-3-甲酸



【0744】 如關於中間物 307 的合成所述製備標題化合物，使用 4-異丙氧基異噁唑-3-甲酸乙酯(中間物 304)代替 4-甲氧基異噁唑-3-甲酸乙酯。

中間物 310

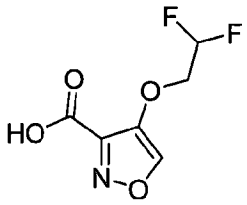
4-(2-氟乙氧基)異噁唑-3-甲酸



【0745】 如關於中間物 307 的合成所述製備標題化合物，使用 4-(2-氟乙氧基)異噁唑-3-甲酸乙酯(中間物 305)代替 4-甲氧基異噁唑-3-甲酸乙酯。

中間物 311

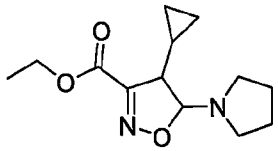
4-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-3-甲酸



【0746】 如關於中間物 307 的合成所述製備標題化合物，使用 4-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-3-甲酸乙酯(中間物 306)代替 4-甲氧基異噁唑-3-甲酸乙酯。

中間物 312

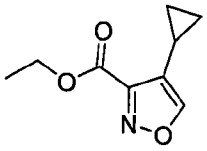
4-環丙基-5-(吡咯啶-1-基)-4,5-二氫異噁唑-3-甲酸乙酯



【0747】 在 0℃下將 2-環丙基乙醛(1.5 g，18 mmol)加至吡咯啶(1.6mL，19 mmol)和三乙胺(1.2 mL，8.7 mmol)在 DCM(44 mL)中之溶液。以 5 份間隔 5 分鐘添加 2-氯-2-(羥亞胺基)乙酸乙酯(1.3 g，8.7 mmol)在 DCM (17 mL)中之溶液。10 min 後，移除冰浴並使反應在 rt 下攪拌 1.5 h。接著將溶液在減壓下濃縮並藉由矽膠層析法(0–20% EtOAc / 己烷類)純化以提供呈無色油之標題化合物。

中間物 313

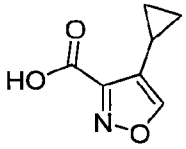
4-環丙基異噁唑-3-甲酸乙酯



【0748】 在 rt 下將 mCPBA (1.6g，7.4 mmol)加至 4-環丙基-5-(吡咯啶-1-基)-4,5-二氫異噁唑-3-甲酸乙酯(1.2 g，4.6mmol，中間物 312)在 DCM(18 mL)中之溶液。將反應在 rt 下攪拌 2 h 及隨後用 $NaHCO_3$ 之飽和水溶液淬滅。將雙相混合物轉移至分液漏斗並用 EtOAc(3 x 20 mL)萃取。將合併的有機層用 $NaHCO_3$ 之飽和水溶液和鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(0-45% EtOAc / 己烷類)之純化產生呈低熔點無色固體之標題化合物。

中間物 314

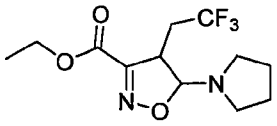
4-環丙基異噁唑-3-甲酸



【0749】 如關於中間物 307 的合成所述製備標題化合物，使用 4-環丙基異噁唑-3-甲酸乙酯(中間物 313)代替 4-甲氧基異噁唑-3-甲酸乙酯。藉由酸性製備型 HPLC (Xbridge Prep C18，5 μm，50 x 100 mm，在水中之 5-95% MeCN (0.5% TFA) (0.5% TFA))將粗製產物純化並將含有產物之部分用水稀釋，冷凍，及冷凍乾燥至乾以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 315

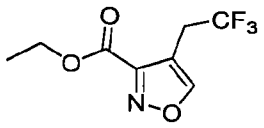
5-(吡咯啶-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氫異噁唑-3-甲酸乙酯



【0750】 如關於中間物 312 的合成所述製備標題化合物，使用 4,4,4-三氟丁醛代替 2-環丙基乙醛。

中間物 316

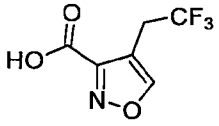
4-(2,2,2-三氟乙基)異噁唑-3-甲酸乙酯



【0751】 如關於中間物 313 的合成所述製備標題化合物，使用 5-(吡咯啶-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氫異噁唑-3-甲酸乙酯(中間物 315)代替 4-環丙基-5-(吡咯啶-1-基)-4,5-二氫異噁唑-3-甲酸乙酯。

中間物 317

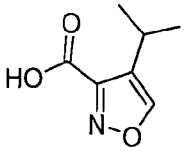
4-(2,2,2-三氟乙基)異噁唑-3-甲酸



【0752】 如關於中間物 307 的合成所述製備標題化合物，使用 4-(2,2,2-三氟乙基)異噁唑-3-甲酸乙酯(中間物 316)代替 4-甲氧基異噁唑-3-甲酸乙酯。

中間物 318

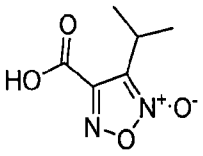
4-異丙基異噁唑-3-甲酸



【0753】 如關於中間物 307 的合成所述製備標題化合物，使用 4-異丙基異噁唑-3-甲酸乙酯代替 4-甲氧基異噁唑-3-甲酸乙酯。

中間物 319

4-羧基-3-異丙基-1,2,5-噁二唑 2-氧化物

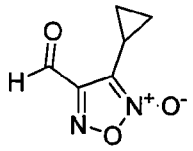


【0754】 在 0℃下將 Jones 試劑(2.3 mL，4.6mmol，2 M)滴加至 4-甲醯基-3-異丙基-1,2,5-噁二唑 2-氧化物(450 mg，2.9 mmol)在丙酮(5.8 mL，0.5 M)中之溶液。將反應升溫至 rt 並攪拌直到觀察到起始材料完全消耗(通常 2 h)。此時之後，將反應溶液冷卻至 0°C，添加 IPA (3 mL)、並攪拌另外 30 min。接著將溶液在減壓下濃縮以移除有機溶劑，並用水和 CH_2Cl_2 稀釋。接著將雙相溶液用在

CH_2Cl_2 中之 20% IPA 溶液(4 x 15 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供粗製標題化合物，其不經進一步純化而使用。

中間物 320

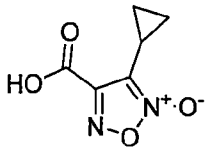
3-環丙基-4-甲醯基-1,2,5-噁二唑 2-氧化物



【0755】 將(E)-3-環丙基丙烯醛 (1.0 g，10 mmol)溶解在冰醋酸(2.0 mL，36mmol)中並冷卻至 0°C。亞硝酸鈉(2.2 mL，1.2 M)之水溶液，接著經由注射泵(0.325 mL/min)滴加並使在 0℃下攪拌 1 h。接著移除冷卻浴且反應在 rt 下攪拌過夜。起始材料完全消耗後，將反應用水(15 mL)稀釋並用 EtOAc (4 x 20 mL)萃取。將合併的有機層用 $NaHCO_3$ 之飽和水溶液和鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供粗製標題化合物。藉由矽膠層析法(0-60% EtOAc / 己烷類)的純化提供呈淡黃色油之標題化合物。

中間物 321

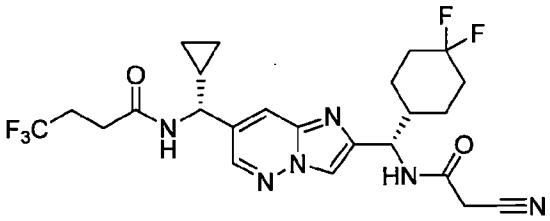
4-羧基-3-環丙基-1,2,5-噁二唑 2-氧化物



【0756】 如關於中間物 319 的合成所述製備標題化合物，使用 3-環丙基-4-甲醯基-1,2,5-噁二唑 2-氧化物(中間物 320)代替 4-甲醯基-3-異丙基-1,2,5-噁二唑 2-氧化物。

中間物 322

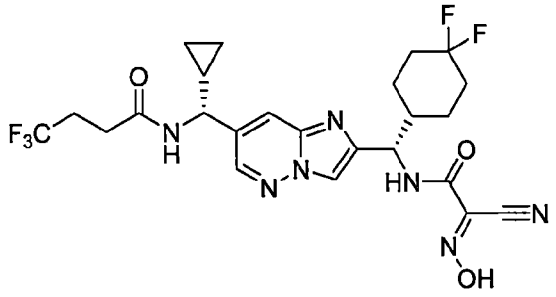
N-((R)-(2-((S)-(2-氰基乙醯胺基)(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺



【0757】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 2-氰基乙酸代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸。

中間物 323

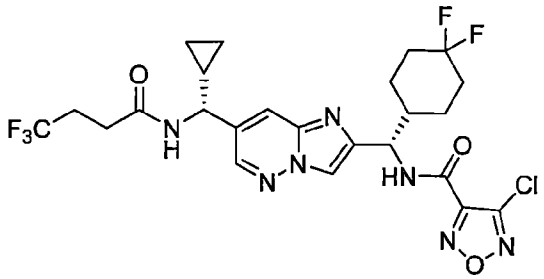
(E)-2-(((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺基)-N-羥-2-側氧乙醯亞胺醯氰



【0758】 將 N-((R)-(2-((S)-(2-氰基乙醯胺基)(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(280 mg，0.53 mmol，中間物 322)在 MeCN (2.7 mL)中之溶液裝入濃 HCl (0.44 mL，5.3 mmol)。將 $NaNO_2$ (80 mg，1.2 mmol)在水(0.17 mL)中之溶液在 rt 下滴加至攪拌反應混合物並將攪拌直到觀察到全部材料消耗(約 8 h)。將反應，接著用水稀釋並轉移至分液漏斗。將水層用 EtOAc (3 x 20 mL)萃取並將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(0-100% EtOAc / 己烷類)的純化提供標題化合物，其未經進一步示性即使用。

中間物 324

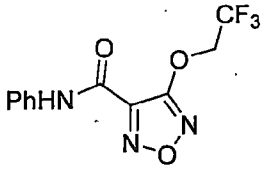
4-氯-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0759】 將 4-胺基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(165 mg，0.29 mmol，實施例 370)溶解在 MeCN (1.3 mL)、AcOH (1.3 mL)、和濃 HCl (0.73 mL)中。添加 LiCl (37 mg，0.87 mmol)並將混合物冷卻至 0°C。在 0℃下滴加 $NaNO_2$ (30 mg，0.43 mmol)在水(62 μL)中之溶液。10 min 後，將反應升溫至 rt 並使攪拌 1 h。將反應用飽和 NH_4Cl 水溶液(5 mL)和水(15 mL)稀釋，及轉移至分液漏斗。將水層，接著用 EtOAc (3 x 20 mL)萃取並將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(0-100% EtOAc / 己烷類)的純化提供標題化合物，其未經進一步示性即使用。

中間物 325

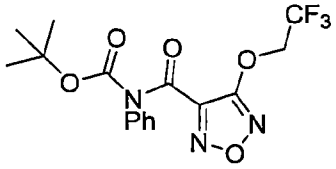
N-苯基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0760】 改變自文獻(Org. Lett. 2018、20、7, 2024-2027)的程序。將圓底燒瓶中加入 NaH (在礦物油中之 60 wt% 懸浮液，1.0 g，27 mmol)和 THF (60 mL)。在 rt 下將 2,2,2-三氟乙醇(1.3 g，13.4 mmol) 滴加至 NaH 懸浮液並攪拌 5 min。接著以固體添加 4-氯-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(2.0 g，8.9 mmol)並將混合物在 50°C 下加熱 1.25 h。將反應，接著冷卻至 rt 並用 1 N HCl 水溶液慢慢地淬滅。將水層用 EtOAc 萃取三次並將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(0-17% EtOAc / 己烷類)的純化提供呈淡黃色固體之標題化合物。

中間物 326

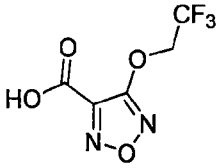
苯基(4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)胺甲酸三級丁基酯



【0761】 在 rt 下將 Boc 酐 (480 mg，2.2 mmol)和 DMAP (21 mg，0.17 mmol)依次加至 N-苯基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(500 mg，1.7 mmol，中間物 325)在 CH_2Cl_2 (8.7 mL)中之溶液並使攪拌 2 h。起始材料完全消耗後，將反應用 $NaHCO_3$ 之飽和水溶液(20 mL)淬滅和轉移至分液漏斗。將雙相混合物用 EtOAc (3 x 20 mL)萃取並將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供標題化合物，其不經進一步純化而使用。

中間物 327

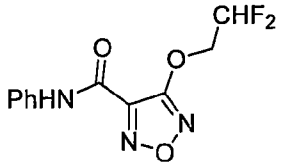
4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸



【0762】 將 LiOH (230 mg，9.6mmol)在水(4.8 mL)中之溶液滴加至(4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯(670 mg，1.7 mmol，中間物 326)在 THF (6.4 mL)中之溶液並將所得混合物加熱至 35°C。1.5 h 後，用 1 N HCl 水溶液(10 mL)將反應酸化至 pH 1 並用 EtOAc (3 x 5 mL)萃取。將合併的有機層用 $NaHCO_3$ 之飽和水溶液洗滌並丟棄。將新水層用 6N HCl 水溶液慢慢地再酸化至 pH 1 並用 EtOAc(3 x 20 mL)萃取。將新合併有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供呈吸濕性固體之標題化合物。將標題化合物稀釋在 MeCN 和水中，冷凍，及冷凍乾燥至乾以產生白色粉末。

中間物 328

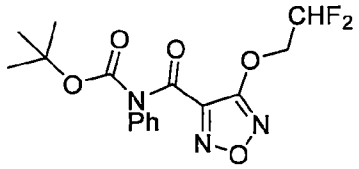
4-(2,2-二氟乙氧基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0763】 如關於中間物 325 的合成所述製備標題化合物，使用 2,2-二氟乙醇代替 2,2,2-三氟乙醇。

中間物 329

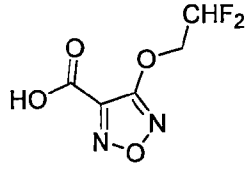
(4-(2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯



【0764】 如關於中間物 326 的合成所述製備標題化合物，使用 4-(2,2-二氟乙氧基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(中間物 328)代替 N-苯基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺。

中間物 330

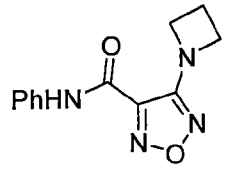
4-(2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸



【0765】 如關於中間物 327 的合成所述製備標題化合物，使用(4-(2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 329)代替苯基(4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 331

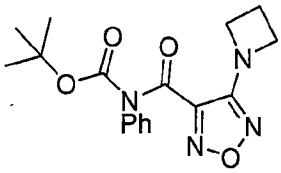
4-(氮呾-1-基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0766】 如關於中間物 325 的合成所述製備標題化合物，使用氮呾代替 2,2,2-三氟乙醇。

中間物 332

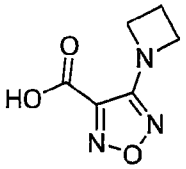
(4-(氮呾-1-基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯



【0767】 如關於中間物 326 的合成所述製備標題化合物，使用 4-(氮咀-1-基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(中間物 331)代替 N-苯基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺。

中間物 333

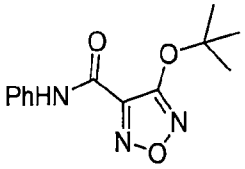
4-(氮咀-1-基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸



【0768】 如關於中間物 327 的合成所述製備標題化合物，使用(4-(氮咀-1-基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 332)代替苯基(4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 334

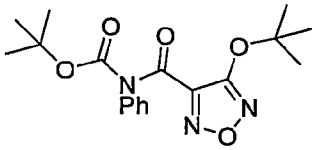
4-(三級丁氧基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0769】 如關於中間物 325 的合成所述製備標題化合物，使用三級丁醇代替 2,2,2-三氟乙醇。

中間物 335

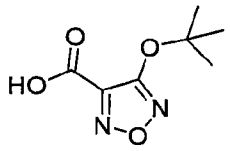
(4-(三級丁氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯



【0770】 如關於中間物 326 的合成所述製備標題化合物，使用 4-(三級丁氧基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(中間物 334)代替 N-苯基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺。

中間物 336

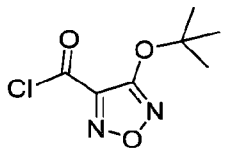
4-(三級丁氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸



【0771】 如關於中間物 327 的合成所述製備標題化合物，使用(4-(三級丁氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 335)代替苯基(4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 337

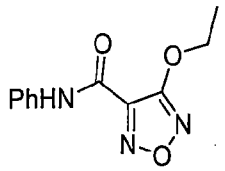
4-(三級丁氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯



【0772】 將 4-(三級丁氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(50 mg，0.27 mmol，中間物 336)溶解在亞硫醯氯(1.3 mL)中和加熱至 80℃經 1.5 h。此時之後，將反應濃縮並使用粗製品而沒有進一步純化。

中間物 338

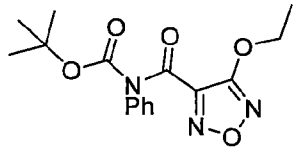
4-乙氧基-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0773】 如關於中間物 325 的合成所述製備標題化合物，使用乙醇代替 2,2,2-三氟乙醇。

中間物 339

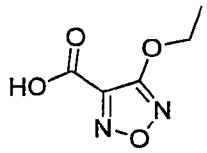
(4-乙氧基-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯



【0774】 如關於中間物 326 的合成所述製備標題化合物，使用 4-乙氧基-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(中間物 338)代替 N-苯基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺。

中間物 340

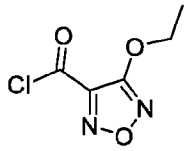
4-乙氧基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸



【0775】 如關於中間物 327 的合成所述製備標題化合物，使用(4-乙氧基-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 339)代替苯基(4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 341

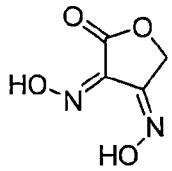
4-乙氧基-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯



【0776】 如關於中間物 337 的合成所述製備標題化合物，使用 4-乙氧基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 340)代替 4-(三級丁氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。

中間物 342

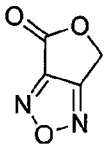
3,4-雙(羥亞胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮



【0777】 藉由如 Pollet, P.; Gelin, S. Tetronic Acids and Derivatives; Part VI. A Convenient Synthesis of New 4-Oxo-2-phenyl-2*H*-4,6-dihydrofuro[3,4-*d*]triazole and 4-Oxo-4,6-dihydrofuro[3,4-*c*]furazan Systems. *Synthesis*. **1979**, *12*, 977 中所述的已知程序自呋喃-2,4(3H,5H)-二酮合成標題化合物。

中間物 343

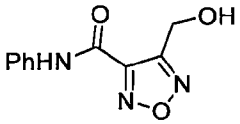
4H,6H-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮



【0778】 藉由如 Pollet, P.; Gelin, S. Tetronic Acids and Derivatives; Part VI. A Convenient Synthesis of New 4-Oxo-2-phenyl-2H-4,6-dihydrofuro[3,4-d]triazole and 4-Oxo-4,6-dihydrofuro[3,4-c]furazan Systems. Synthesis. 1979, 12, 977 中所述的已知程序自 3,4-雙(羥亞胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮(中間物 342)合成標題化合物。

中間物 344

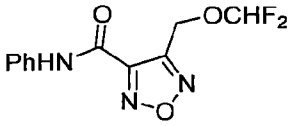
4-(羥甲基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0779】 將 4H,6H-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮(500 mg，4.0 mmol，中間物 343)溶解在 DMF(2.5 mL)中並用 EtOH (20 mL)進一步稀釋。滴加苯胺(0.40 mL，4.4 mmol)在 EtOH (1.2 mL)中之溶液及將在 rt 下攪拌 30 min 並接著加熱至 50°C 過夜。此時之後，將反應冷卻至 rt，濃縮和再溶解於 EtOAc (5 mL)中。添加水(20 mL)並將雙相混合物用 EtOAc (3 x 15 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮。接著藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc / 己烷類)將粗製產物純化。

中間物 345

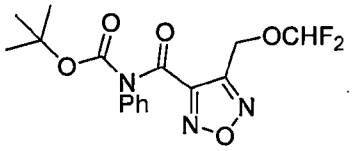
4-((二氟甲氧基)甲基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0780】 在惰性氛圍下，將 4-(羥甲基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(640 mg，2.9 mmol，中間物 344)溶解在 MeCN (6.3 mL)中並添加 CuI (110 mg，2.9 mmol)。將溶液加熱至 50°C，接著滴加在 MeCN (2.2 mL)中之 2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸 (0.45 mL，4.4 mmol) 經 30 min。將反應物在 rt 下攪拌過夜。此後，將反應濃縮，再溶解於 EtOAc 中，用矽藻土(Celite®)過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc / 己烷類)純化將粗製產物以提供呈黃色油之標題化合物。

中間物 346

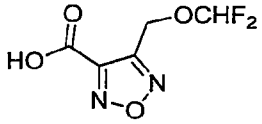
(4-((二氟甲氧基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯



【0781】 如關於中間物 326 的合成所述製備標題化合物，使用 4-((二氟甲氧基)甲基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(中間物 345)代替 N-苯基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺。

中間物 347

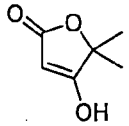
4-((二氟甲氧基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸



【0782】 如關於中間物 327 的合成所述製備標題化合物，使用(4-((二氟甲氧基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 346)代替苯基(4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 348

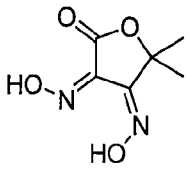
4-羥-5,5-二甲基呋喃-2(5H)-酮



【0783】 將乙酸乙酯(5.0 mL，51 mmol)和甲基-2-羥異丁酸酯(7.1 mL，61 mmol)溶解在 THF (88 mL)中。添加 t-BuOK (12.6g，123 mmol)並將反應加熱至 60°C 經 16h。此時之後，將反應冷卻至 rt，濃縮，及用 Et_2O (50 mL)和 1 M 水溶液 NaOH 稀釋。分離各層並將水層用 Et_2O 洗滌和丟棄。用 3 N HCl 水溶液將水層酸化至 pH 1 並用 5：1 $CHCl_3$：IPA 混合物(6x 40 mL)萃取。將合併的有機層用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供粗製標題化合物，其未經進一步純化即使用。

中間物 349

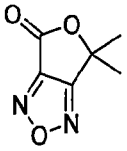
3,4-雙(羥亞胺基)-5,5-二甲基二氫呋喃-2(3H)-酮



【0784】 如關於中間物 342 的合成所述製備標題化合物，使用 4-羥-5,5-二甲基呋喃-2(5H)-酮(中間物 348)代替呋喃-2,4(3H、5H)-二酮。

中間物 350

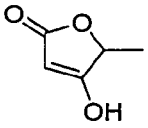
6,6-二甲基-4H,6H-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮



【0785】 如關於中間物 343 的合成所述製備標題化合物，使用 3,4-雙(羥亞胺基)-5,5-二甲基二氫呋喃-2(3H)-酮(中間物 349)代替 3,4-雙(羥亞胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮。

中間物 351

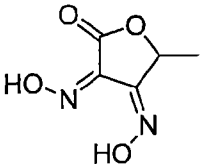
4-羥-5-甲基呋喃-2(5H)-酮



【0786】 如關於中間物 348 的合成所述製備標題化合物，使用乙酸甲酯代替乙酸乙酯及 2-羥丙酸甲酯代替甲基-2-羥異丁酸酯。

中間物 352

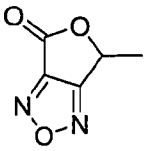
3,4-雙(羥亞胺基)-5-甲基二氫呋喃-2(3H)-酮



【0787】 如關於中間物 342 的合成所述製備標題化合物，使用 4-羥-5-甲基呋喃-2(5H)-酮(中間物 351)代替呋喃-2,4(3H、5H)-二酮。

中間物 353

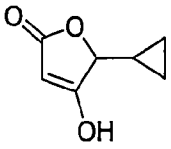
6-甲基-4H,6H-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮



【0788】 如關於中間物 343 的合成所述製備標題化合物，使用 3,4-雙(羥亞胺基)-5-甲基二氫呋喃-2(3H)-酮(中間物 352)代替 3,4-雙(羥亞胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮。

中間物 354

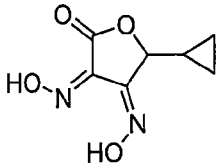
5-環丙基-4-羥呋喃-2(5H)-酮



【0789】 如關於中間物 351 的合成所述製備標題化合物，使用 2-環丙基-2-羥乙酸甲酯代替 2-羥丙酸甲酯。

中間物 355

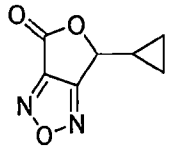
5-環丙基-3,4-雙(羥亞胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮



【0790】 如關於中間物 342 的合成所述製備標題化合物，使用 5-環丙基-4-羥呋喃-2(5H)-酮(中間物 354)代替呋喃-2,4(3H、5H)-二酮。

中間物 356

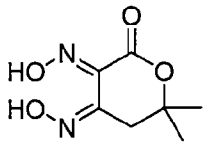
6-環丙基-4H,6H-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮



【0791】 如關於中間物 343 的合成所述製備標題化合物，使用 5-環丙基-3,4-雙(羥亞胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮(中間物 355)代替 3,4-雙(羥亞胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮。

中間物 357

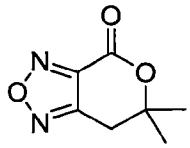
3,4-雙(羥亞胺基)-6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-2-酮



【0792】 如關於中間物 342 的合成所述製備標題化合物，使用 6,6-二甲基二氫-2H-哌喃-2,4(3H)-二酮代替呋喃-2,4(3H、5H)-二酮。

中間物 358

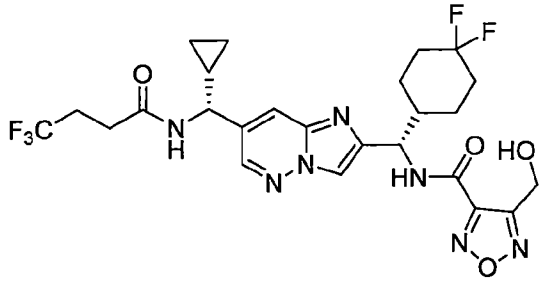
6,6-二甲基-6,7-二氫-4H-哌喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮



【0793】 如關於中間物 343 的合成所述製備標題化合物，使用 3,4-雙(羥亞胺基)-6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-2-酮(中間物 357)代替 3,4-雙(羥亞胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮。

中間物 359

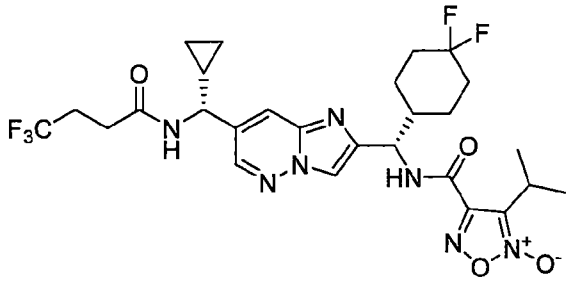
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(羥甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0794】 將 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基) (環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(100 mg，0.22 mmol，中間物 51)溶解在 DCM(0.87 mL)中。慢慢地添加 4H,6H-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮(32 mg，0.25 mmol，中間物 343)並將反應在 rt 下攪拌 15 h。此時之後，將反應濃縮並藉由製備型鹼性 HPLC(XBridge Prep C18 5 μm，50 x 100 mm，10-100 乙腈/水 (具有 20 mM NH_4OH))直接純化以提供呈薄膜之標題化合物。

中間物 360

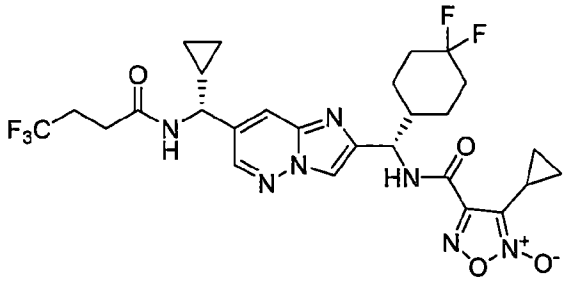
4-(((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲醯基)-3-異丙基-1,2,5-噁二唑 2-氧化物



【0795】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 4-羧基-3-異丙基-1,2,5-噁二唑 2-氧化物(中間物 319)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈灰白色粉末之標題化合物。

中間物 361

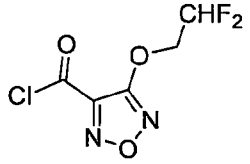
3-環丙基-4-(((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲醯基)-1,2,5-噁二唑 2-氧化物



【0796】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 4-羧基-3-環丙基-1,2,5-噁二唑 2-氧化物(中間物 321)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈灰白色粉末之標題化合物。

中間物 362

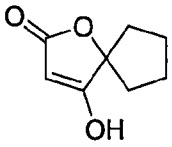
4-(2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯



【0797】 如關於中間物 337 的合成所述製備標題化合物，使用 4-(2,2-二氟乙氧基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 330)代替 4-(三級丁氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。

中間物 363

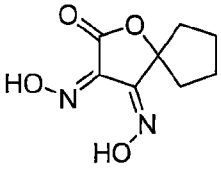
4-羥-1-氧雜螺[4.4]壬-3-烯-2-酮



【0798】 如關於中間物 351 的合成所述製備標題化合物，使用 1-羥環戊烷-1-甲酸甲酯代替 2-羥丙酸甲酯。

中間物 364

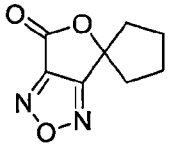
3,4-雙(羥亞胺基)-1-氧雜螺[4.4]壬-2-酮



【0799】 如關於中間物 342 的合成所述製備標題化合物，使用 4-羥-1-氧雜螺[4.4]壬-3-烯-2-酮(中間物 363)代替呋喃-2,4(3H、5H)-二酮。

中間物 365

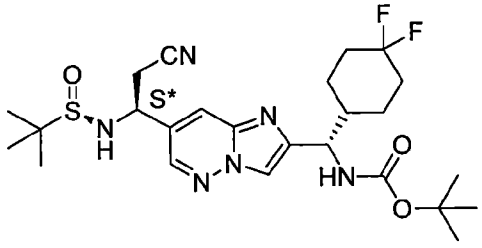
6'H-螺[環戊烷-1, 4'-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑]-6'-酮



【0800】 如關於中間物 343 的合成所述製備標題化合物，使用 5-4-羥-1-氧雜螺[4.4]壬-3-烯-2-酮(中間物 364)代替 3,4-雙(羥亞胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮。

中間物 366

((S)-(7-((S*)-1-(((R)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-氰基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯

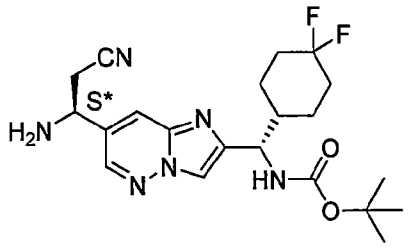


【0801】 將燒瓶裝入溶解在 THF (9.5 mL)中之((S)-(7-((E)-(((R)-三級丁基

亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(360 mg，0.67 mmol，中間物 429)。添加四丁基銨酚鹽(980 mg，2.3 mmol)並將溶液冷卻至-78°C。滴加 2-三甲矽基乙腈(8.2 mL，8.6mmol)並攪拌 0.75 h。將反應用冷水(20 mL)淬滅並用 EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc / 己烷類)將殘餘物純化以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物 367

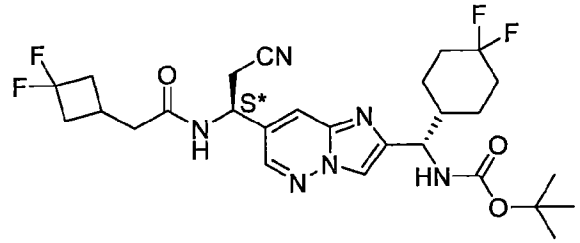
((S)-(7-((S*)-1-胺基-2-氰基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯三級丁基



【0802】 如關於中間物 49 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-(((R)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-氰基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 366)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 368

((S)-(7-((S*)-2-氰基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯

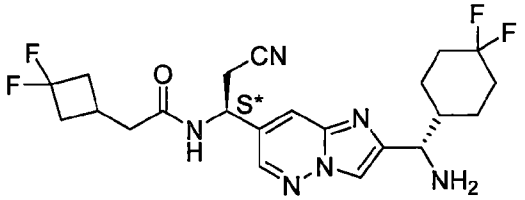


【0803】 如關於實施例 493 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-胺基-2-氰基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)

胺甲酸三級丁基酯(中間物 367)代替 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺及 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。

中間物 369

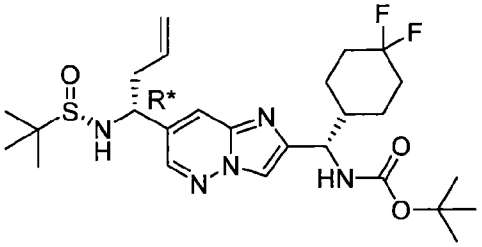
N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-氰基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0804】 如關於中間物 51 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-2-氰基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 368)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯。

中間物 370

((S)-(7-((R*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)丁-3-烯-1-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯

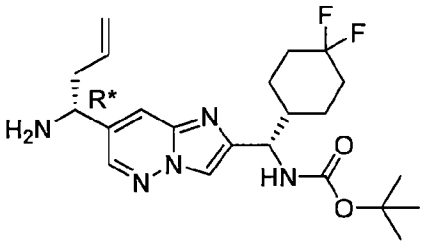


【0805】 將鋅(520 mg，4.5 mmol)加至 ((S)-(7-((E)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(1.5 g，3.0 mmol，中間物 47)在 THF (7.5mL)中之溶液。接著滴加烯丙基溴(0.39 mL，4.5 mmol)並將反應加熱至 60°C。2 h 後，將反應冷卻至 rt 並用水和 EtOAc 稀釋。將所得乳液通過 Celite®過濾並用 EtOAc 萃取(2 x 20 mL)。將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法

(30-100% 丙酮 / 己烷類)將粗製產物純化以提供標題化合物。

中間物 371

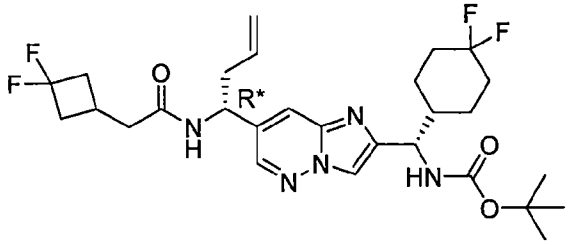
((S)-(7-((R*)-1-胺基丁-3-烯-1-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0806】 如關於中間物 49 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)丁-3-烯-1-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 370)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 372

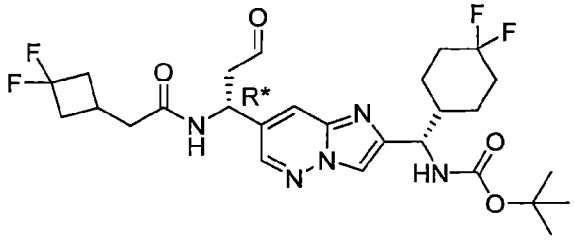
((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)丁-3-烯-1-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0807】 如關於中間物 439 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-胺基丁-3-烯-1-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 371)代替 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺。

中間物 373

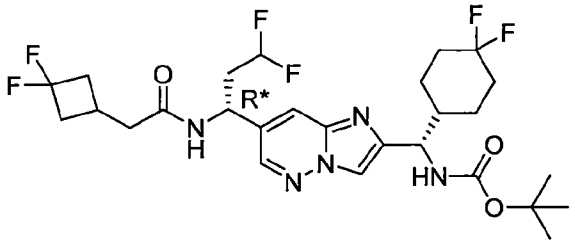
((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-3-側氧丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0808】 如關於中間物 46 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)丁-3-烯-1-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 372)代替(S)-((4,4-二氟環已基)(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 374

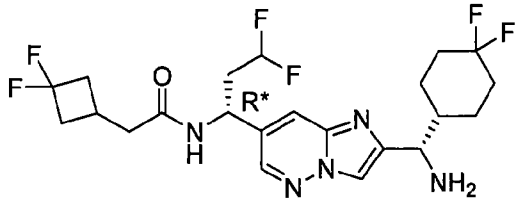
((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-3,3-二氟丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0809】 將 Xtalfluor-E® (190 mg，0.85 mmol)，接著((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-3-側氧丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(320 mg，0.56mmol，中間物 373)加至三乙胺三氫氟酸鹽(0.19 mL，1.1 mmol)在 DCM(1 mL)中之溶液。使反應在 rt 下攪拌 2.6h，之後將反應用 $NaHCO_3$ 之飽和水溶液淬滅。將雙相混合物用 EtOAc (15 mL x 3)萃取並將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮。藉由製備型鹼性 HPLC (XBridge Prep OBD，5 μm C18，10-100% 乙腈/水 (具有 20 mM NH_4OH)之純化，接著冷凍乾燥提供呈白色粉末之標題化合物。

中間物 375

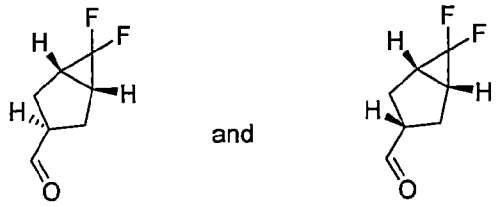
N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環已基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-3,3-二氟丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0810】 如關於中間物 51 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-3,3-二氟丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 374)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯。

中間物 376

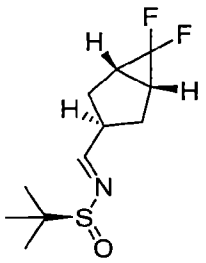
(1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己烷-3-甲醛和(1R,3r,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己烷-3-甲醛



【0811】 在-78℃下將 DIBAL-H (29 mL，29 mmol，在甲苯中之 1 M 溶液)滴加至(1R、5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸甲酯(3.4 g，19 mmol)在 DCM(60 mL)中之溶液並使所得混合物在 rt 下攪拌 2 h。此時之後用 Rochelle 鹽之飽和水溶液(100 mL)將反應淬滅。將雙相混合物轉移至分液漏斗並用 CH_2Cl_2 (50 mL x 4)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮以移除 CH_2Cl_2 以提供標題化合物之粗製混合物，呈在甲苯中之溶液，其不經進一步純化而使用。

中間物 377

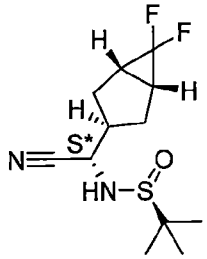
(S)-N-((E)-((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0812】 如關於中間物 47 的合成所述製備標題化合物，使用(1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己烷-3-甲醛及(1R,3r,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己烷-3-甲醛(中間物 376)代替(S)-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸酯。藉由矽膠層析法(5-20% EtOAc / 石油醚)將標題化合物純化。

中間物 378

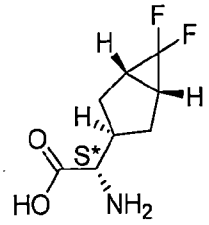
(S)-N-((S*)-氰基((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0813】 如關於中間物 279 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-N-((E)-((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(中間物 377)代替(S, E)-2-甲基-N-(2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)亞乙基) 丙烷-2-亞磺醯胺。

中間物 379

(S*)-2-胺基-2-((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)乙酸

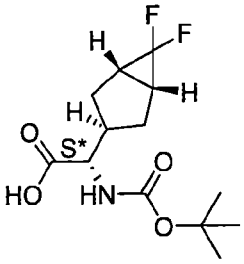


【0814】 如關於中間物 280 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-N-((S*)-氰基((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(中間

物 378)代替(S)-N-((R)-1-氰基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。

中間物 380

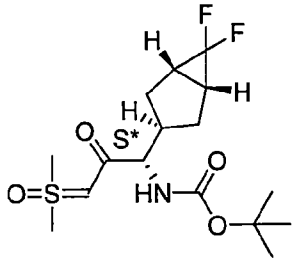
(S*)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)乙酸



【0815】 如關於中間物 281 的合成所述製備標題化合物，使用(S*)-2-胺基-2-((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)乙酸(中間物 379)代替 O-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-L-絲胺酸。

中間物 381

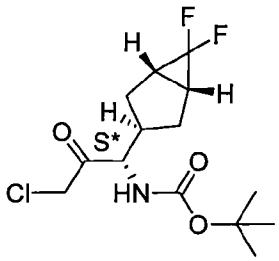
((S*)-1-((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)-3-(二甲基(側氧基)-λ^6-亞硫烷基(sulfaneylidene))-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯



【0816】 如關於中間物 282 的合成所述製備標題化合物，使用(S*)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-2-((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)乙酸(中間物 380)代替 N-(三級丁氧羰基)-O-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-L-絲胺酸。藉由矽膠層析法(66-100% EtOAc / 石油醚)，接著 SFC (DAICEL CHIRALPAK AD，10 μm 250 x 30 mm，動相：45% (在 EtOH 中之 0.1% (25% 水溶液 NH_4OH))，55% CO_2)將殘餘物純化以提供標題化合物。

中間物 382

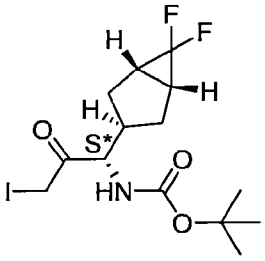
((S*)-3-氯-1-((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯



【0817】 如關於中間物 253 的合成所述製備標題化合物，使用((S*)-1-((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)-3-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基(sulfaneylidene))-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 381)代替(S)-(4-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基(sulfaneylidene))-3-側氧-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲酸酯。

中間物 383

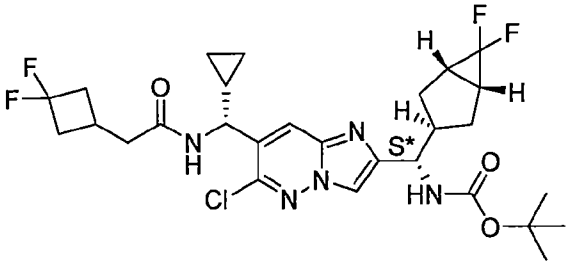
((S*)-1-((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)-3-碘-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯



【0818】 如關於中間物 254 的合成所述製備標題化合物，使用((S*)-3-氯-1-((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 382)代替(S)-(4-氯-3-側氧-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 384

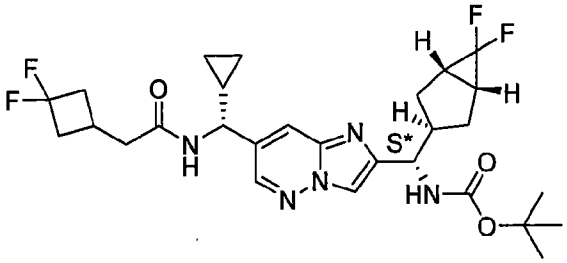
((S*)-(6-氯-7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0819】 如關於中間物 260 的合成所述製備標題化合物，使用((S*)-1-((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)-3-碘-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 383)代替(S)-(4-碘-3-側氧-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲三級丁基酸酯。

中間物 385

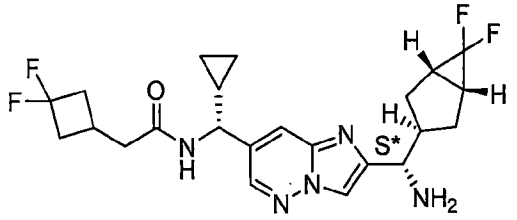
((S*)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0820】 如關於中間物 261 的合成所述製備標題化合物，使用((S*)-(6-氯-7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 384)代替((R)-1-(6-氯-7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 386

N-((R)-(2-((S*)-胺基((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺

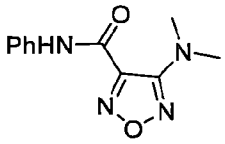


【0821】 如關於中間物 51 的合成所述製備標題化合物，使用((S*)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 385)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-

二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯。

中間物 387

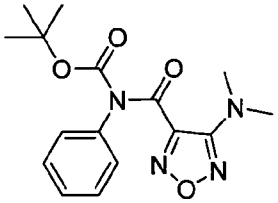
4-(二甲基胺基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0822】 將 4-氯-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(500 mg，2.24 mmol)、二甲基胺鹽酸鹽(0.91 g，11.2 mmol)和 DIPEA (3.9 mL，22.4 mmol)在 1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物在 100℃下攪拌 16h。在那之後將混合物濃縮至乾並藉由矽膠層析法(0-17% EtOAc / 石油醚)純化以提供呈黃色固體之標題化合物。

中間物 388

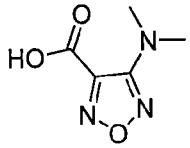
(4-(二甲基胺基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯



【0823】 將 Boc 酐 (0.56g，2.6mmol)、4-(二甲基胺基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(0.4 g，1.7 mmol，中間物 387)、DMAP (21 mg，0.17 mmol)和 DCM (10 mL)之混合物在 rt 下攪拌 16h 並濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-25% EtOAc / 己烷類)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 389

4-(二甲基胺基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸

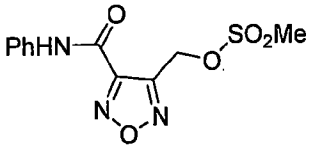


【0824】 將(4-(二甲基胺基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯(0.1 g，0.3 mmol，中間物 388)和 $LiOH•H_2O$ (15 mg，0.36mmol)在 THF/水(1：1，2 mL)中之混合物在 rt 下攪拌 16h。此後，將混合物用水(100 mL)稀釋並用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。藉由添加飽和 $KHSO_4$ 水溶液將水相之 pH 調整至 pH = 3，

接著用 EtOAc (3 x 60 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(60 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。將殘餘物與正己烷 / DCM (50：1，51 mL)在 30℃ 下研磨 30 min，接著過濾及濾餅用正己烷(5 mL)洗滌，接著在真空下乾燥以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 390

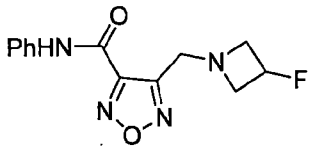
甲烷磺酸(4-(苯基胺甲醯基)-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基酯



【0825】 將 4-(羥甲基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(0.77 g，3.5 mmol，中間物 344)加至 TEA (1.7 mL，12 mmol)在 DCM (25 mL)中之混合物。將溶液冷卻至 0°C 並接著滴加 MsCl (0.48 g，4.2 mmol)。將所得混合物攪拌 30 min，接著藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(60 mL)淬滅。將混合物用 DCM (3 x 50 mL)萃取，及將合併的有機萃取物用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾以提供呈黃色固體之標題化合物。

中間物 391

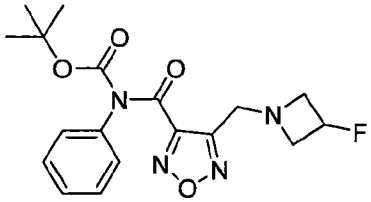
4-((3-氟氮呾-1-基)甲基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0826】 將 3-氟氮呾鹽酸鹽(225 mg，2.02 mmol)，接著 DIPEA (0.83 mL，5.1 mmol)加至甲烷磺酸(4-(苯基胺甲醯基)-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基酯(0.50 g，1.7 mmol，中間物 390)在 DCE (10 mL)中之溶液，並將所得混合物在 60°C 下攪拌 16h。此後，將混合物用 DCM (50 mL)稀釋和用水(30 mL)淬滅。分離各層，及水層用 DCM (2 x 20 mL)進一步萃取。將有機層合併，用鹽水(50 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-5% EtOAc / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈黃色油之標題化合物。

中間物 392

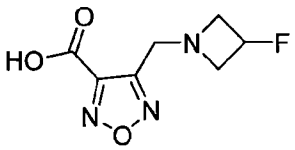
(4-((3-氟氮咀-1-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯



【0827】 如關於中間物 388 的合成所述製備標題化合物，使用 4-((3-氟氮咀-1-基)甲基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(中間物 391)代替 4-(二甲基胺基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺。

中間物 393

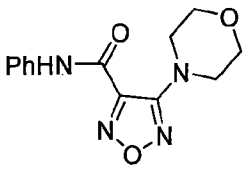
4-((3-氟氮咀-1-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸



【0828】 將(4-((3-氟氮咀-1-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯(150 mg，0.40 mmol，中間物 392)和 $LiOH•H_2O$ (25 mg，0.60 mmol)在 THF/水(1：1，2 mL)中之混合物在 rt 下攪拌 16h。此後，將混合物用水(40 mL)稀釋並用 MTBE (2 x 20 mL)萃取。藉由添加飽和 $KHSO_4$ 水溶液將水相之 pH 調整至 pH＝3，及接著藉由冷凍乾燥移除溶劑。將殘餘物用 THF (3 x 30 mL)萃取，濃縮至乾，用 DCM (2 x 20 mL)洗滌，及再次冷凍乾燥以提供呈無色固體之標題化合物。

中間物 394

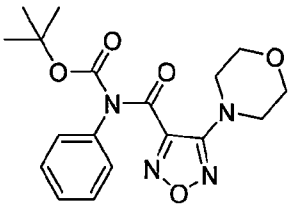
4-嗎啉基-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0829】 將 4-氯-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(1.0 g，4.5 mmol)和嗎啉(4 mL) 之混合物在 100℃下攪拌 16h。此後，將混合物倒入水(60 mL)並用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(20 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾以提供呈黃色固體之標題化合物。

中間物 395

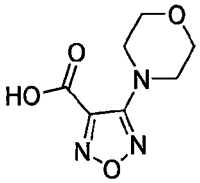
(4-嗎啉基-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯



【0830】 如關於中間物 388 的合成所述製備標題化合物，使用 4-嗎啉基-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(中間物 394)代替 4-(二甲基胺基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺。

中間物 396

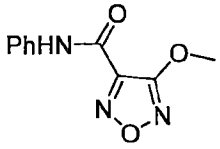
4-嗎啉基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸



【0831】 如關於中間物 393 的合成所述製備標題化合物，使用(4-嗎啉基-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 395)代替(4-((3-氟氮呾-1-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 397

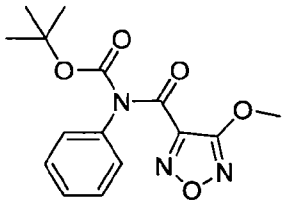
4-甲氧基-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0832】 將 4-氯-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(6.00 g，26.8 mmol)加至 NaOMe (5.80 g，107 mmol)在 MeOH (200 mL)中之混合物並將混合物在 rt 下攪拌過夜。此後，將混合物濃縮至乾並將殘餘物分溶在水(200 mL)和 EtOAc (150 mL)之間。將水層用 EtOAc (150 mL)進一步萃取，有機層合併，用鹽水(200 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-40% EtOAc / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈黃色固體之標題化合物。

中間物 398

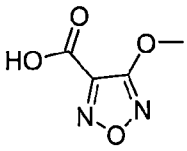
(4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯



【0833】 如關於中間物 388 的合成所述製備標題化合物，使用 4-甲氧基-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(中間物 397)代替 4-(二甲基胺基)-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺。藉由矽膠層析法(0-25% EtOAc / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 399

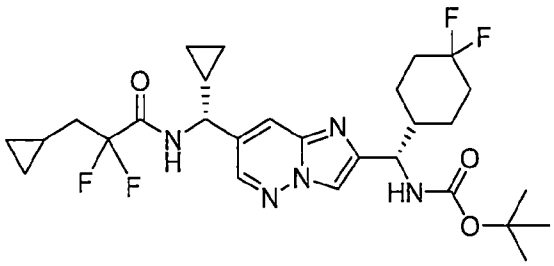
4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸



【0834】 將(4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯(5.52 g，17.3 mmol，中間物 398)和 $LiOH•H_2O$ (1.09 g，26.0 mmol)在 THF/水(1：1，55 mL)中之混合物在 rt 下攪拌過夜。此後，將混合物用水(100 mL)稀釋並用 MTBE (2 x 100 mL)萃取。藉由添加飽和 $KHSO_4$ 水溶液將水相之 pH 調整至 pH = 3，及接著用 EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(150 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾以提供呈灰白色固體之標題化合物。

中間物 400

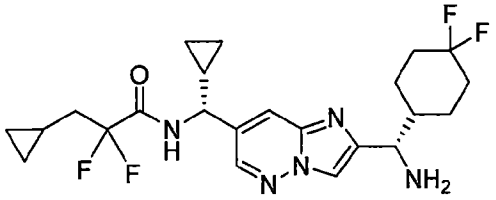
((S)-(7-((R)-環丙基(3-環丙基-2,2-二氟丙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0835】 將DIPEA (0.18 mL，1.03 mmol)加至3-環丙基-2,2-二氟丙酸(88 mg，0.59 mmol)、((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(150 mg，0.34 mmol，中間物49)、EDCI (130 mg，0.69 mmol)和HOBt (61 mg，0.45 mmol)在ACN (5 mL)中之溶液。將混合物在rt下攪拌過夜並接著濃縮至乾。將殘餘物分溶在DCM (50 mL)和水(30 mL)之間，及水層用DCM (2 x 20 mL)進一步萃取。將有機層合併，用鹽水(50 mL)洗滌，用無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(5% MeOH / DCM)將殘餘物純化以提供呈黃色油之標題化合物。

中間物401

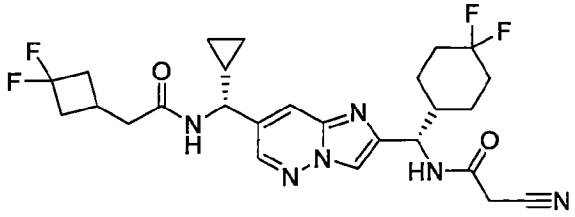
N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-3-環丙基-2,2-二氟丙醯胺



【0836】 將 HCl 在 1,4-二噁烷(2.15 mL，8.59 mmol，4 M)中之溶液加至((S)-(7-((R)-環丙基(3-環丙基-2,2-二氟丙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(195 mg，0.340 mmol，中間物 400)在 1,4-二噁烷(2 mL)中之 0°C 溶液。將反應在 rt 下攪拌 4 h 並接著濃縮至乾。將殘餘物用水(5 mL)稀釋且藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液(5 mL)pH調整至pH＝7。將混合物用 DCM (3 x 10 mL)萃取並將有機層合併，用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物402

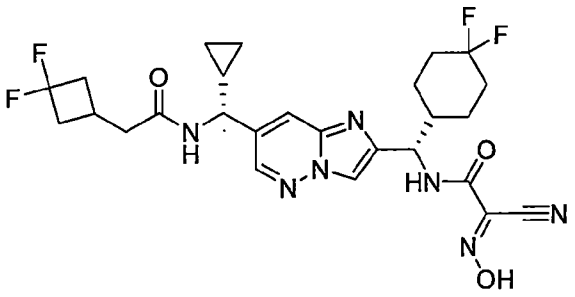
2-氰基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)乙醯胺



【0837】 如關於實施例 322 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 171)代替 N-((1S,2S)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲氧基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺鹽酸鹽及 2-氰基乙酸代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸。將混合物在 30℃下攪拌 16h 代替 rt 過夜，及藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 403

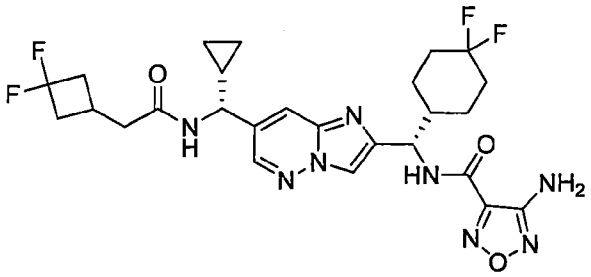
(E)-2-(((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺基)-N-羥-2-側氧乙醯亞胺醯氰



【0838】 如關於中間物 323 的合成所述製備標題化合物，使用 2-氰基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)乙醯胺(中間物 402)代替 N-((R)-(2-((S)-(2-氰基乙醯胺基)(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺。將混合物在 rt 下攪拌 16h 代替 8 h，及取得粗製標題化合物，無需進一步純化。

中間物 404

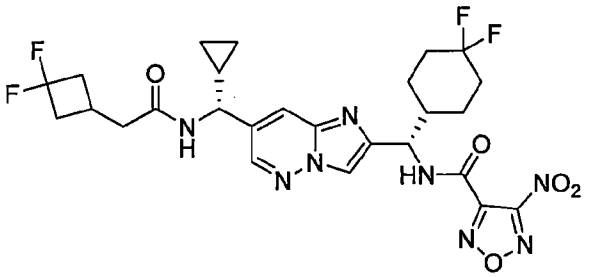
4-胺基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0839】 將羥胺(117 mg，1.77 mmol，在水中之 50% 溶液)加至(E)-2-(((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺基)-N-羥-2-側氧乙醯亞胺醯氯(500 mg，0.360 mmol，中間物 403)在 THF (6mL)中之混合物，及所得混合物在 50°C 下攪拌 16h。接著，添加 Et_3N (2 mL，14.4 mmol)且混合物在微波爐中在 120°C 下攪拌 2 h。此後，將混合物濃縮至乾且藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc / 石油醚)純化殘餘物以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 405

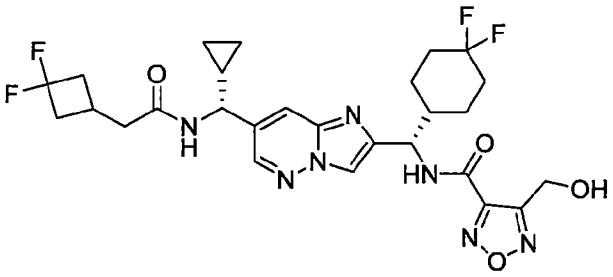
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0840】 在 0℃下將含有 H_2SO_4 (1 mL)之燒瓶中加入 H_2O_2 (1 mL，在水中之 30%)，接著 $Na_2WO_4•2H_2O$ (57 mg，0.17 mmol)和 4-胺基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(100 mg，0.17 mmol，中間物 404)。將所得混合物在 30℃下攪拌 16h，接著用水(20 mL)稀釋並用 EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(10 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 406

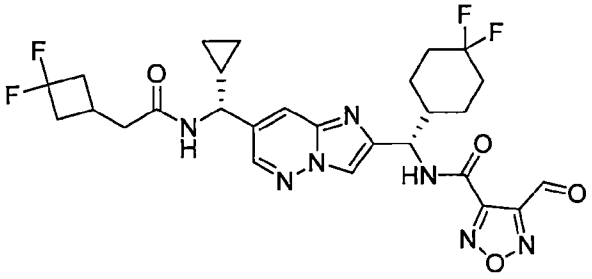
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(羥甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0841】 將 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(250 mg，0.54 mmol，中間物 171)加至 4H,6H-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮(108 mg，0.86mmol，中間物 343)和 TBD (22 mg，0.16mmol)在 THF (8 mL)中之混合物並將所得混合物在 75°C 下攪拌過夜。此後，將混合物濃縮至乾並藉由製備型 HPLC(Boston Prime C18，150 x 30 mm，5 μm，42 to 72% ACN /水(0.05% NH_4OH))純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 407

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲醯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

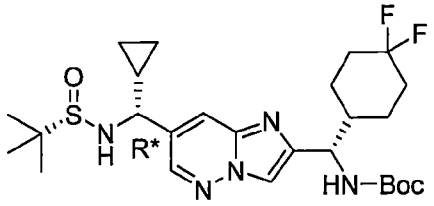


【0842】 在 0℃下將 DMP (204 mg，0.48 mmol)加至 N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(羥甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(143 mg，0.24 mmol，中間物 406)在 DCM (5 mL)中之溶液，及將所得混合物在 rt 下攪拌 2 h。此後，將混合物過濾並將濾液用鹽水(15 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法

(0-2% MeOH / DCM)將殘餘物純化以提供呈無色油之標題化合物。

中間物 408

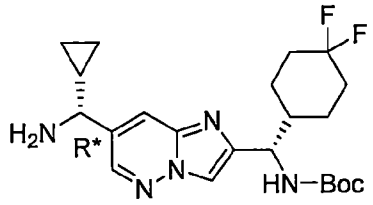
((S)-(7-((R*)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0843】 如關於中間物 48 的合成所述製備標題化合物，但沒有指定此中間物之絕對立體化學。

中間物 409

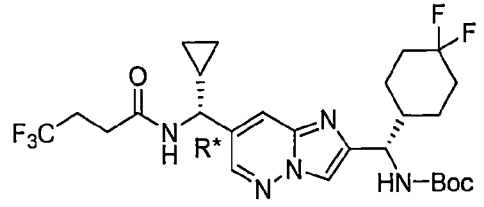
((S)-(7-((R*)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0844】 如關於中間物 49 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 408)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 410

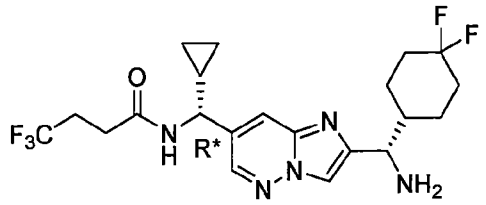
((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0845】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 409)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯。

中間物 411

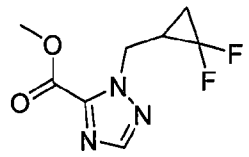
N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺



【0846】 如關於中間物 51 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 410)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 412

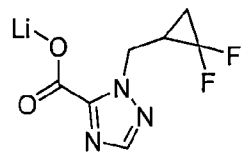
1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯



【0847】 如關於中間物 161 的合成所述製備標題化合物，使用(2,2-二氟環丙基)甲醇代替環丙醇以提供呈結晶固體之標題化合物。

中間物 413

1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸鋰

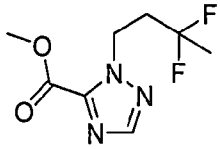


【0848】 將 1 M 水溶液 LiOH (0.35 mL，0.35 mmol)滴加至在 0℃下 1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(70 mg，0.32 mmol，中間物 412)在

THF (1.1 mL)中之混合物。將所得混合物在 0℃下攪拌 30 min 並接著濃縮至乾以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 414

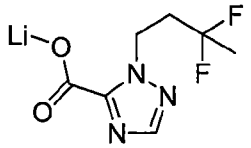
1-(3,3-二氟丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯



【0849】 如關於中間物 161 的合成所述製備標題化合物，使用 3,3-二氟丁-1-醇代替環丙醇以提供呈結晶固體之標題化合物。

中間物 415

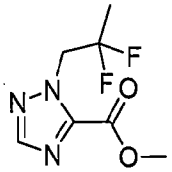
1-(3,3-二氟丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸鋰



【0850】 如關於中間物 413 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(3,3-二氟丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(中間物 414)代替 1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯以提供呈結晶固體之標題化合物。

中間物 416

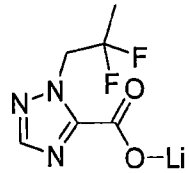
1-(2,2-二氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯



【0851】 如關於中間物 161 的合成所述製備標題化合物，使用 2,2-二氟丙醇代替環丙醇以提供呈結晶固體之標題化合物。

中間物 417

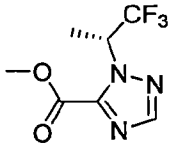
1-(2,2-二氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸鋰



【0852】 如關於中間物 413 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(2,2-二氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(中間物 416)代替 1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯以提供呈結晶固體之標題化合物。

中間物 418

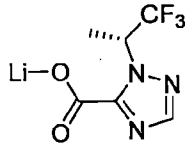
(R)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯



【0853】 如關於中間物 161 的合成所述製備標題化合物，使用(R)-1,1,1-三氟丙-2-醇代替環丙醇以提供呈結晶固體之標題化合物。

中間物 419

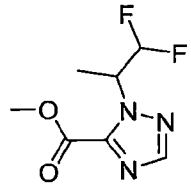
(R)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸鋰



【0854】 如關於中間物 413 的合成所述製備標題化合物，使用(R)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(中間物 418)代替 1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯以提供呈結晶固體之標題化合物。

中間物 420

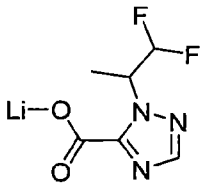
1-(1,1-二氟丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯



【0855】 如關於中間物 161 的合成所述製備標題化合物，使用 1,1-二氟丙-2-醇代替環丙醇以提供呈結晶固體之標題化合物。

中間物 421

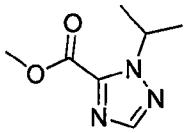
1-(1,1-二氟丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸鋰



【0856】 如關於中間物 413 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(1,1-二氟丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(中間物 420)代替 1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯以提供呈結晶固體之標題化合物。

中間物 422

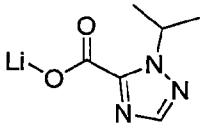
1-異丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯



【0857】 將微波爐小瓶中加入甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸酯(0.50 g，3.9 mmol)、丙-2-醇 (0.47 g，7.9 mmol)、三環己基膦(1.2 g，4.3 mmol)和 THF (8 mL)。接著，添加偶氮二甲酸二-三級丁基酯(1.4 g，6.1 mmol)且所得混合物在 110°C 下攪拌 1.5 h。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用 EtOAc (50 mL x 2)萃取。將合併的有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-50% EtOAc / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈淡黃色油之標題化合物。

中間物 423

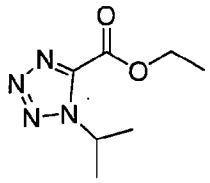
1-異丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸鋰



【0858】 在 rt 下將 LiOH-H_2O (52 mg，1.241 mmol)滴加至 1-異丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(200 mg，1.182 mmol，中間物 422)在 MeOH (5 mL)和水(1 mL)中之混合物。將所得混合物在 rt 下攪拌 40 min 並接著濃縮至乾以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 424

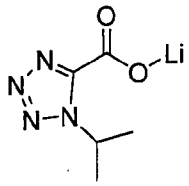
1-異丙基-1H-四唑-5-甲酸乙酯



【0859】 如關於中間物 97 的合成所述製備標題化合物，使用 2-碘丙烷代替 1-溴-2-(三氟甲氧基)乙烷及 1H-四唑-5-甲酸乙酯代替 1H-吡唑-4-甲酸乙酯以提供呈黃色固體之標題化合物。

中間物 425

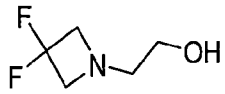
1-異丙基-1H-四唑-5-甲酸鋰



【0860】 如關於中間物 423 的合成所述製備標題化合物，使用 1-異丙基-1H-四唑-5-甲酸乙酯(中間物 424)代替 1-異丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯以提供呈結晶固體之標題化合物。

中間物 426

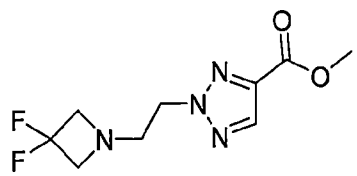
2-(3,3-二氟氮呾-1-基)乙-1-醇



【0861】 將 MeCN (50 mL)、3,3-二氟氮呾(5.00 g，38.6mmol，HCl salt)，及 2-溴乙醇 (4.82 g，38.6mmol)加至 100 mL 燒瓶中。在此之後，將 K_2CO_3 (16.0 g，116mmol)加至溶液並在 80°C 下攪拌 16 小時。將反應過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈黃色油之標題化合物。

中間物 427

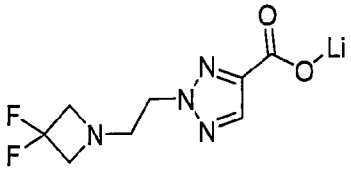
2-(2-(3,3-二氟氮呾-1-基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯



【0862】 如關於中間物 74 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(3,3-二氟氮咀-1-基)乙-1-醇 (中間物 426)代替 3-溴-1,1,1-三氟丙烷，以提供呈透明油之標題化合物。

中間物 428

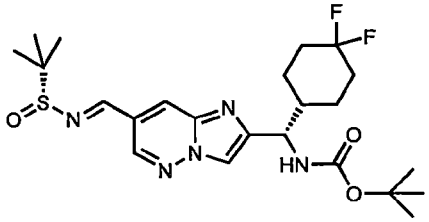
2-(2-(3,3-二氟氮咀-1-基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸鋰



【0863】 如關於中間物 423 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(2-(3,3-二氟氮咀-1-基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯(中間物 427)代替 1-異丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯以提供呈結晶固體之標題化合物。

中間物 429

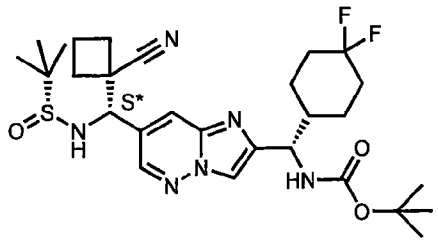
((S)-(7-((E)-(((R)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0864】 將硫酸銅(II) (5.83 g，36.5 mmol)加至(S)-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(4.50 g，11.4 mmol，中間物 46)、(R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(1.45 g，12.0 mmol)、對甲苯磺酸吡啶鎓(287 mg，1.14 mmol)在 THF (38 mL)中之攪拌溶液。將反應混合物在 60°C 下加熱 16h，使冷卻至周圍溫度，用 DCM (40 mL)稀釋，及過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠層析法(15-60% 丙酮 / 己烷類)純化以提供標題化合物。

中間物 430

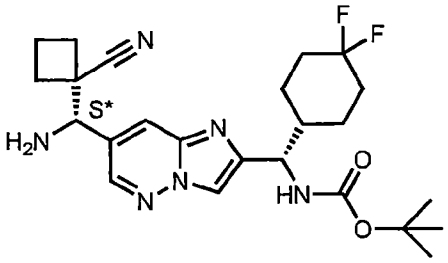
((S)-(7-((S*)-(((R)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(1-氰基環丁基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0865】 將烘箱乾燥之 N_2 沖洗燒瓶中以逐滴方式加入環丁烷甲腈(2.43 mL，25.2 mmol)和 THF (83.6ml)。將燒瓶冷卻(0°C)和添加 LiHMDS (26.0 mL，26.9 mmol，在 THF 中之 1 M)以逐滴方式處理 4 min。在 0℃下另外 2 h 後，將反應混合物用((S)-(7-((E)-(((R)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯(4.18 g，8.40 mmol，中間物 429)在 THF (30 mL)中之溶液以逐滴方式處理 5 min。在 0℃下攪拌另外 2 h 後，將反應混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液(20 mL)淬滅，使升溫至 rt，及用半飽和鹽水(100 mL)和 EtOAc (100 mL)稀釋。分離各層並將水層用 EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併的有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(10-70% 丙酮 / 己烷類(含有 0.1% TEA))將殘餘物純化以產生非鏡像異構物之混合物。將非鏡像異構物分離藉由使用手性固定相之 SFC(Chiralpak IC 5 μm，250 x 21 mm，動相：20% EtOH，80% CO_2)。第二溶析非鏡像異構物為上示 標題化合物且指定為 S* 非鏡像異構物：((S)-(7-((S*)-(((R)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(1-氰基環丁基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯。第一溶析非鏡像異構物，((S)-(7-((R*)-(((R)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(1-氰基環丁基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯，指定為 R* 非鏡像異構物。

中間物 431

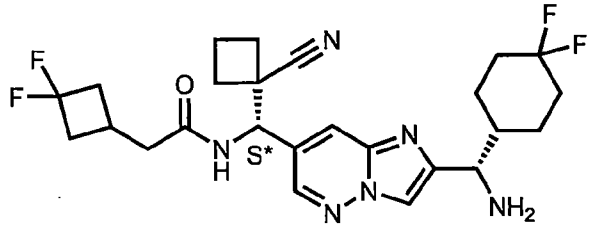
((S)-(7-((S*)-胺基(1-氰基環丁基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0866】 將 HCl (1.66mL，在 1,4-二噁烷中之 4 M)加至((S)-(7-((S*)-(((R)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(1-氰基環丁基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯(1.53 g，2.65 mmol，中間物 430)在 EtOAc (26.5 mL)中之攪拌溶液。在 rt 下攪拌 1.5 h 後，添加另外一部分 HCl (0.60 mL，在 1,4-二噁烷中之 4 M)。在 rt 下另外 1 h 後，將反應混合物用己烷類(50 mL)、水(200 mL)、和 HCl 水溶液(5 mL，0.05 M)稀釋。分離各層，並將有機層用 HCl 水溶液(3 x 100 mL，0.0005 M)萃取。將合併水層用己烷類(100 mL)洗滌，用 3 M NaOH 水溶液使至 pH ~11.5，用鹽水(100 mL)稀釋，及用 EtOAc (4 x 100 mL)萃取。將合併的有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮以提供呈褐色泡沫之標題化合物，其未經進一步純化即使用。

中間物 432

N-((S*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺

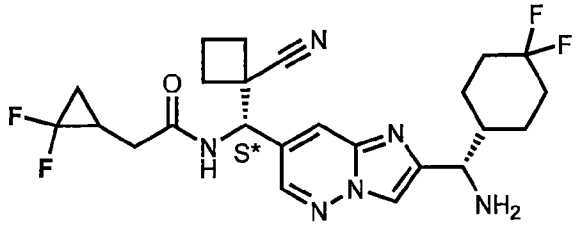


【0867】 將 N,N-二異丙基乙胺(0.867 mL，5.06mmol)加至 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸(475 mg，3.16mmol)和 1-丙烷膦酸酐 (1.66mL，2.78 mmol，在 EtOAc 中之 50%)在 EtOAc (8.4 mL)中之攪拌溶液。5 min 後，添加((S)-(7-((S*)-胺基(1-氰基環丁基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯(600 mg，1.26mmol，中間物 431)在 DCM(6mL)中之溶液。16h 後，將反應混合物用 HCl 水溶液(40 mL，0.05 M)和 EtOAc (40 mL)稀釋。將水層用 EtOAc (3 x

20 mL)萃取。將有機層合併，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(2 x 10 mL)和鹽水(10 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾。將殘餘物溶解在 DCM(50 mL)中，冷卻(0°C)和用三氟乙酸(25 mL)處理。在 0℃下 2.5 h 後，將反應混合物濃縮至乾，溶解在 EtOAc(50 mL)及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(50 mL)中和用 3 M NaOH 水溶液將 pH 調整至~11。將水層用 EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併的有機物用鹽水(30 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮以提供呈淡黃色固體之標題化合物，其不經進一步純化而使用。

中間物 433

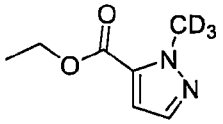
N-((S*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丁基)甲基)-2-(2,2-二氟環丙基)乙醯胺



【0868】 如關於中間物 432 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(2,2-二氟環丙基)乙酸代替 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸以提供呈灰白色固體之標題化合物。

中間物 434

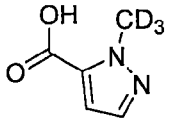
1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯



【0869】 如關於中間物 203 的合成所述製備標題化合物，使用碘甲烷-d_3 代替溴乙烷-d_5 以提供呈無色油之標題化合物，第一溶析部分。

中間物 435

1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-5-甲酸

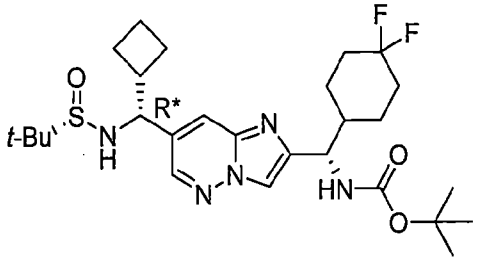


【0870】 如中間物 76 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-(甲基

-d3)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(中間物 434)代替 2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯以提供呈白色固體之標題化合物。

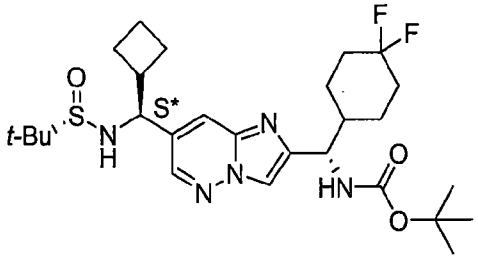
中間物 436

((S)-(7-((R*)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丁基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



中間物 437

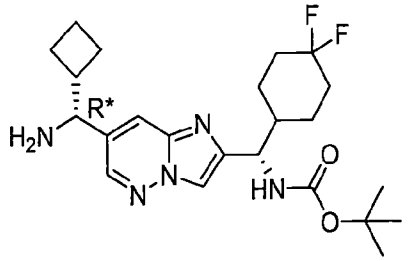
((S)-(7-((S*)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丁基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0871】 如關於中間物 1 的合成所述製備標題化合物，使用在 0.5 M THF 中之環丁基溴化鎂代替在 2-MeTHF 中之環丙基溴化鎂及進一步藉由使用手性固定相之 SFC(Regis (S, S) Whelk-O® 1，30：70 MeOH：具有 0.2% $iPrNH_2$ 之 IPA / CO_2)純化以提供呈第一溶析部分之中間物436和呈第二溶析部分之中間物437。

中間物 438

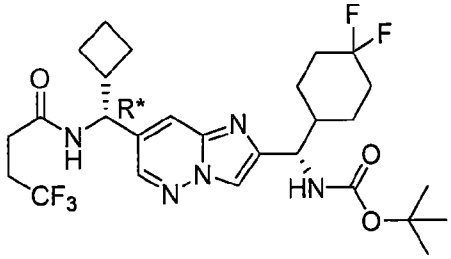
((S)-(7-((R*)-胺基(環丁基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0872】 如關於中間物 49 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丁基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 436)代替((S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈白色泡沫之標題化合物。

中間物 439

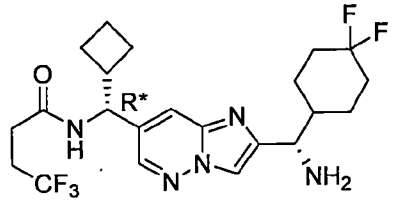
((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0873】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-胺基(環丁基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 438)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯及藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc (具有 10% MeOH) / 己烷類)之純化以提供標題化合物。

中間物 440

N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基) (環丁基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺

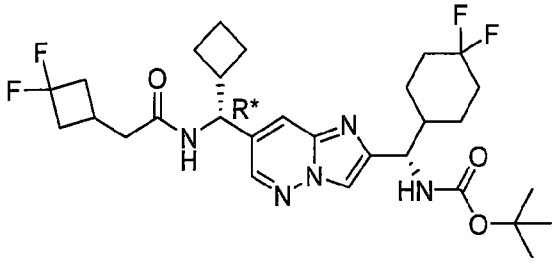


【0874】 將小瓶中裝入攪拌棒、((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯(600 mg，1.05 mmol，中間物 439)、TFA (1.60 mL，20.9 mmol)和 DCM (2 mL)，接著攪拌 5 min。將反應濃縮並藉由小心地添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅。將鹼性水相用

EtOAc分溶。將有機相用0.5 M NaOH水溶液洗滌，及接著將水相用EtOAc洗滌。將合併的有機物用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-100% DCM / (在 DCM 中之 10% (在 MeOH 中之 2 M NH_3)))將殘餘物純化以提供呈白色泡沫之標題化合物。

中間物 441

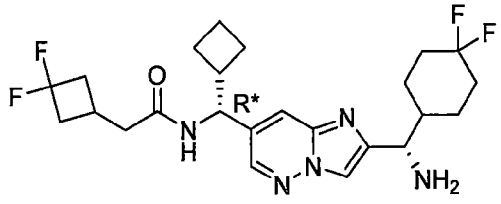
((S)-(7-((R*)-環丁基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0875】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-胺基(環丁基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 438)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯及使用 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸及藉由矽膠層析法(5-90% MeOH / DCM)純化以提供標題化合物。

中間物 442

N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基) (環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺

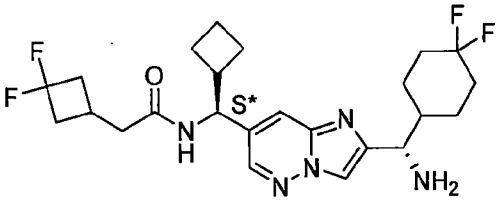


【0876】 在 0℃下將((S)-(7-((R*)-環丁基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(250 mg，0.43 mmol，中間物 441)在 DCM (4 mL)中之溶液滴加 HCl 在 1,4-二噁烷中(1.25 mL，4.0 M，5.00 mmol)。將所得混合物在 25°C 下攪拌 12 h。將混合物濃縮並

用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(2 mL)鹼化直到 pH 8~9。，接著將混合物用 EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(5 mL)洗滌和用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及在真空中濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 443

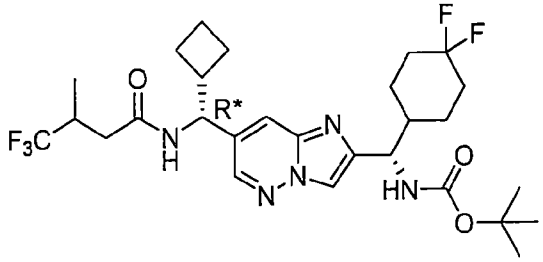
N-((S*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基) (環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0877】 如關於中間物 442 的合成所述以 4 步驟順序製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丁基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 437)代替((S)-(7-((R*)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丁基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 444

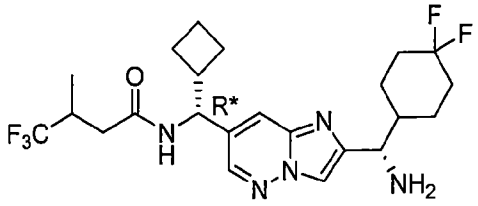
((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0878】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-胺基(環丁基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 438)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯及使用 4,4,4-三氟-3-甲基丁酸代替 4,4,4-三氟丁酸。

中間物 445

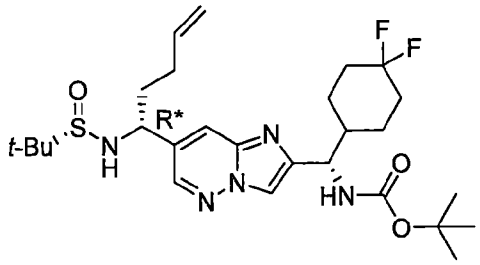
N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基) (環丁基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺



【0879】 如關於中間物 442 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 444)代替((S)-(7-((R*)-環丁基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 446

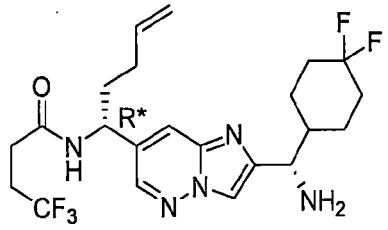
((S)-(7-((R*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)戊-4-烯-1-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0880】 如關於中間物 48 的合成所述製備標題化合物，使用環丙基甲基溴化鎂 在 THF 中之 0.5 M 代替在 2-MeTHF 中之環丙基溴化鎂以提供標題化合物。

中間物 447

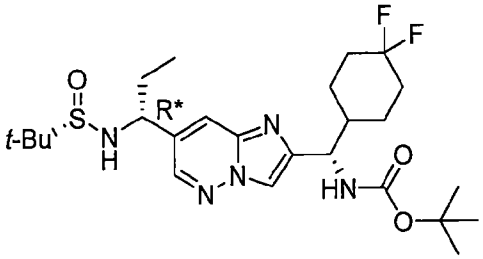
N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)戊-4-烯-1-基)-4,4,4-三氟丁醯胺



【0881】 如關於中間物 440 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)戊-4-烯-1-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 446)代替((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

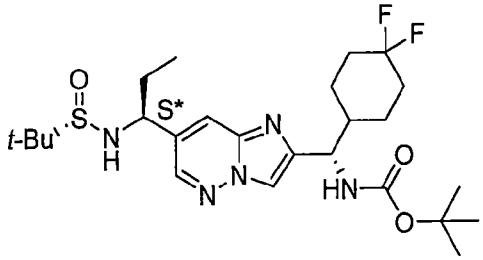
中間物 448

((S)-(7-((R*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



中間物 449

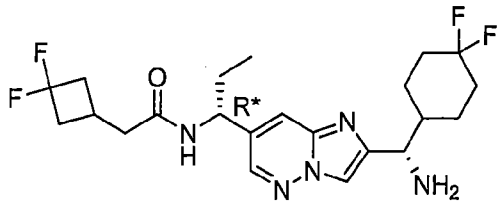
((S)-(7-((S*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0882】 如關於中間物 54 的合成所述製備標題化合物，使用乙基溴化鎂在乙醚中之 3.0 M 代替在 2-MeTHF 中之環丙基溴化鎂及藉由使用手性固定相之 SFC(Regis (S, S) Whelk-O® 1，25：75 具有 0.2% Et_3N 之 MeOH/ CO_2)進一步純化以提供標題化合物，中間物 448 作為第一溶析部分和中間物 449 作為第二溶析部分。

中間物 450

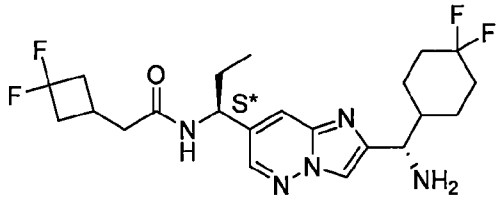
N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0883】 如關於中間物 440 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 448)代替((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 451

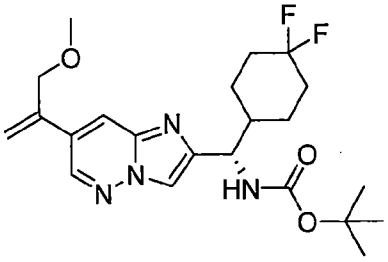
N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0884】 如關於中間物 440 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 449)代替((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 452

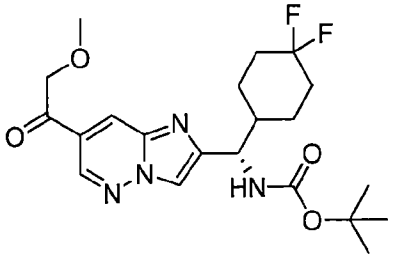
(S)-((4,4-二氟環己基)(7-(3-甲氧基丙-1-烯-2-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0885】 將微波小瓶中加入攪拌棒、N-[(S)-(7-氯咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)-(4,4-二氟環己基)甲基] 胺甲酸三級丁基酯(520 mg，1.3 mmol，中間物 21)、2-(3-甲氧基丙-1-烯-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(dioxaborolane) (310 mg，1.6mmol)、磷酸三鉀(830 mg，3.9 mmol)、和1,4-二噁烷/水(5：1 v/v，14.5 mL)。將 Ar 引入溶液中 5 min 並接著添加 RuPhos Pd G3 (29 mg，0.035 mmol)。將反應在微波爐中在 100℃下加熱 30 min。將反應濃縮以移除 1,4-二噁烷，接著分溶在另外的水和乙酸乙酯之間。分離各層並將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機物用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。藉由矽膠層析法(0-50% 乙酸乙酯(具有 10% MeOH) / 己烷類)的純化提供標題化合物。

中間物 453

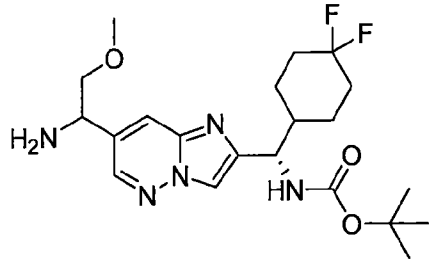
(S)-((4,4-二氟環己基)(7-(2-甲氧基乙醯基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0886】 如關於中間物 35 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-((4,4-二氟環己基)(7-(3-甲氧基丙-1-烯-2-基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 452)代替(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺以提供標題化合物。

中間物 454

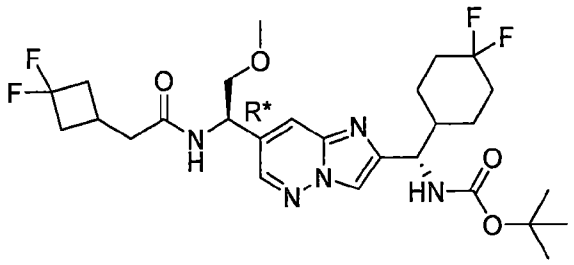
((1S)-(7-(1-胺基-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0887】 將 NH_4OAc (1.06g，13.7 mmol)加至具有在 MeOH (6.84 mL)和 AcOH (39 μL)中之(S)-((4,4-二氟環己基)(7-(2-甲氧基乙醯基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(300.0 mg，0.680 mmol，中間物 453)的小瓶。將混合物在微波爐中加熱至 100°C 經 5 min。接著，添加氰基硼氫化鈉(129 mg，2.05 mmol)並將反應在微波爐中在 130°C 下加熱 5 min。將反應分溶在 EtOAc 和 1.0 N NaOH 水溶液之間。將有機層用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮以提供標題化合物。

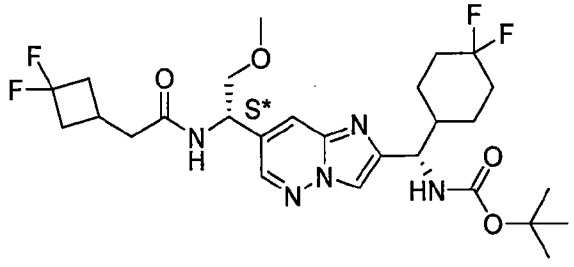
中間物 455

((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



中間物 456

((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯

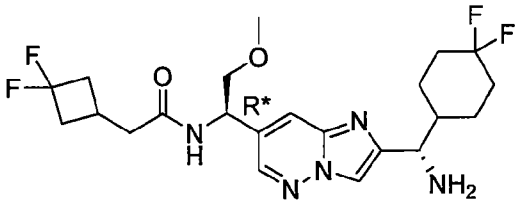


【0888】 將((1S)-(7-(1-胺基-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(350 mg，0.8 mmol，中間物 454)、TEA (330.0 μL，2.39 mmol)、2-(3,3-二氟環丁基)乙酸(155 mg，1.03 mmol)、和 DCM (15.8 mL)加至具有攪拌棒之小瓶。接著慢慢地添加 1-丙烷膦酸酐(380 mg，1.19 mmol)。將反應在 rt 下攪拌 19 h。藉由矽膠層析法(0-50% 乙酸乙酯(具有 10% MeOH) / 己烷類)將混合物直接純化以提供非鏡像異構物之混合物。藉由使用手

性固定相之 SFC(Regis (S, S) Whelk-O® 1，30：70 具有 0.2% Et_3N 之 MeOH / CO_2)分離異構物以提供標題化合物。中間物 455 作為第一溶析部分和中間物 456 作為第二溶析部分。

中間物 457

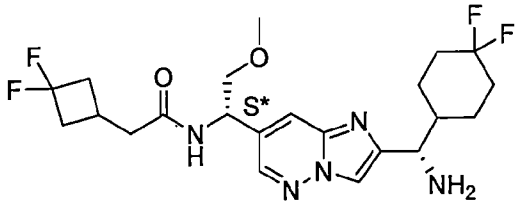
N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0889】 如關於中間物 440 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 455)代替((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 458

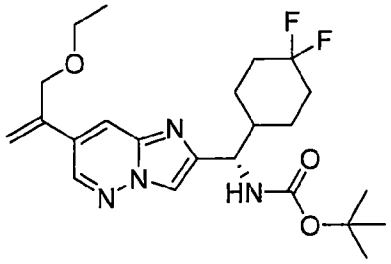
N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0890】 如關於中間物 440 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 456)代替((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 459

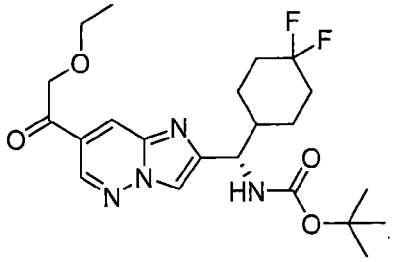
(S)-((4,4-二氟環己基)(7-(3-乙氧基丙-1-烯-2-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0891】 如關於中間物 18 的合成所述製備標題化合物，使用(3-乙氧基丙-1-烯-2-基)三氟硼酸鉀代替 2-(3-甲氧基丙-1-烯-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(dioxaborolane)以提供標題化合物。

中間物 460

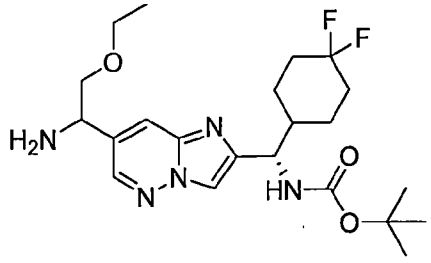
(S)-((4,4-二氟環己基)(7-(2-乙氧基乙醯基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0892】 如關於中間物 35 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-((4,4-二氟環己基)(7-(3-乙氧基丙-1-烯-2-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 459)代替(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺以提供標題化合物。

中間物 461

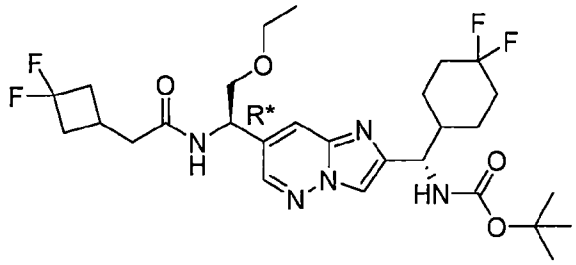
((1S)-(7-(1-胺基-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0893】 如關於中間物 454 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-((4,4-二氟環己基)(7-(2-乙氧基乙醯基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 460)代替(S)-((4,4-二氟環己基)(7-(2-甲氧基乙醯基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯。

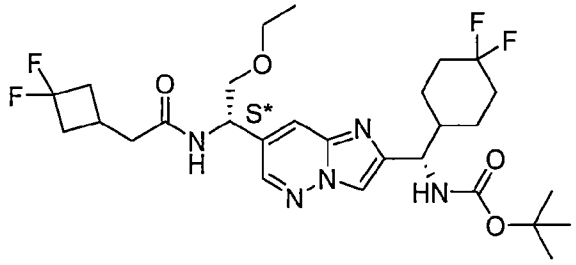
中間物 462

((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



中間物 463

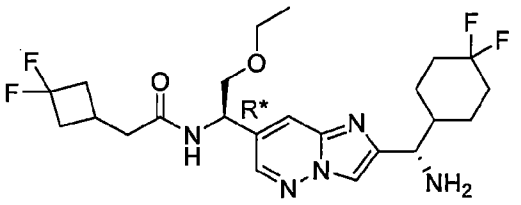
((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0894】 如關於中間物 456 的合成所述製備標題化合物，使用((1S)-(7-(1-胺基-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 461)代替((1S)-(7-(1-胺基-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯。藉由使用手性固定相之 SFC(Regis (S, S) Whelk-O® 1，20：80 MeOH / CO_2)分離異構物以提供標題化合物，中間物 462 作為第一溶析部分和中間物 463 作為第二溶析部分。

中間物 464

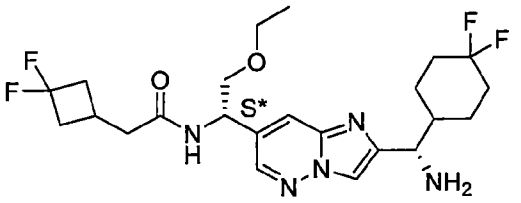
N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-乙氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0895】 如關於中間物 440 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 462)代替((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 465

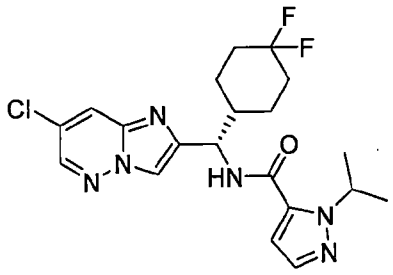
N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-乙氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0896】 如關於中間物 440 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 463)代替((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 466

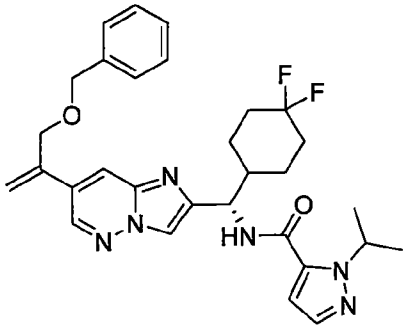
(S)-N-((7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0897】 如關於實施例 506 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-(7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲胺(中間物 32)代替 N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺及使用 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲酸以提供標題化合物。

中間物 467

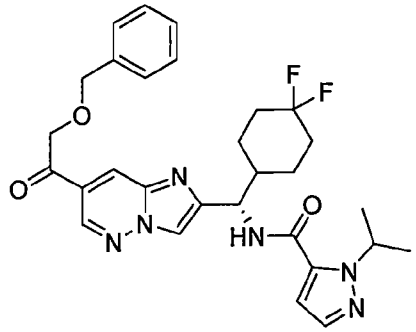
(S)-N-((7-(3-(苯甲氧基)丙-1-烯-2-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0898】 如關於中間物 18 的合成所述製備標題化合物，使用(3-(苯甲氧基)丙-1-烯-2-基)三氟硼酸鉀代替 2-(3-甲氧基丙-1-烯-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(dioxaborolane)及(S)-N-((7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物 466)代替 N-[(S)-(7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-(4,4-二氟環己基)甲基]胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 468

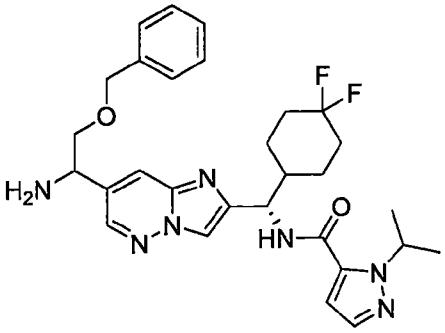
(S)-N-((7-(2-(苯甲氧基)乙醯基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0899】 如關於中間物 35 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-N-((7-(3-(苯甲氧基)丙-1-烯-2-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物 467)代替(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-乙烯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺以提供標題化合物。

中間物 469

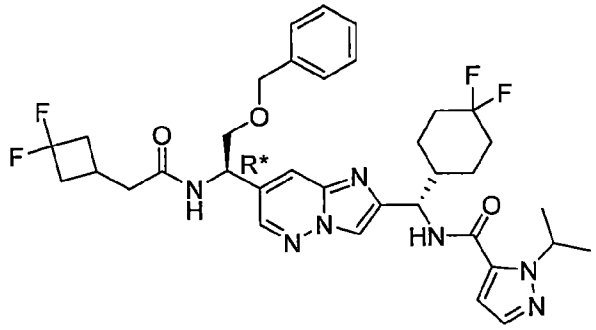
N-((1S)-(7-(1-胺基-2-(苯甲氧基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0900】 如關於中間物 454 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-N-((7-(2-(苯甲氧基)乙醯基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物 468)代替(S)-((4,4-二氟環己基)(7-(2-甲氧基乙醯基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 470

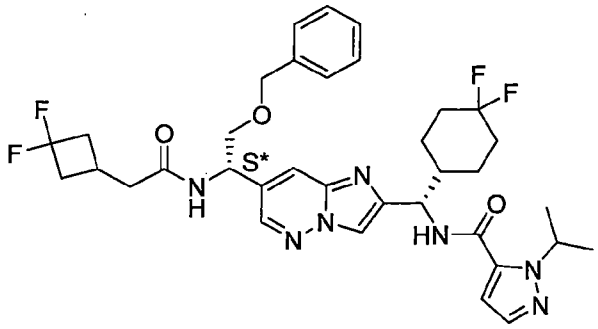
N-((S)-(7-((R*)-2-(苯甲氧基)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



中間物 471

N-((S)-(7-((S*)-2-(苯甲氧基)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]

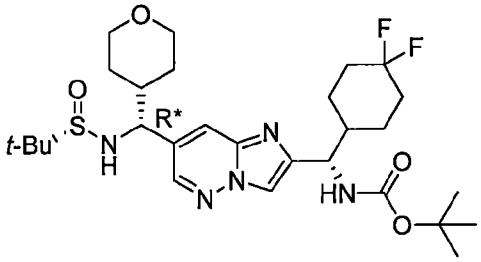
嗒咿-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0901】 將小瓶中裝入攪拌棒、2-(3,3-二氟環丁基)乙酸(195 mg，1.3 mmol)、HATU (494 mg，1.3 mmol)、DIPEA (0.34 mL，2.0 mmol)和 CH_3CN (7 mL)。將溶液攪拌 20 min，接著添加 N-((1S)-(7-(1-胺基-2-(苯甲氧基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒咿-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(551 mg，1.0 mmol，中間物 469)並將反應攪拌另外 18 h。將混合物分溶在 EtOAc 和水之間。將有機層用鹽水洗滌，接著用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-100% 乙酸乙酯(具有 10% MeOH) / 己烷類)將粗製材料純化以提供標題化合物，為異構物之混合物。藉由使用手性固定相之 SFC(Chiralpak IA，25：75 MeOH / CO_2)分離異構物以提供標題化合物。中間物 470 作為第一溶析部分和中間物 471 作為第二溶析部分。

中間物 472

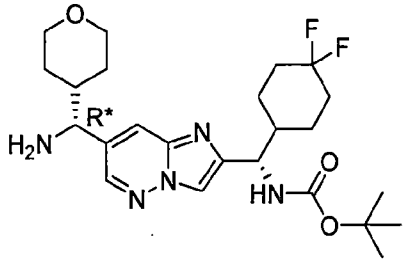
((S)-(7-((R*)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咿-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0902】 如關於中間物 55 的合成所述製備標題化合物，使用在 THF 中之四氫哌喃-4-基溴化鎂 0.5 M 代替在 2-MeTHF 中之環丙基溴化鎂並藉由使用手性固定相之 SFC(Regis (S, S) Whelk-O® 1，30% MeOH：具有 0.2% $iPrNH_2$ 之 IPA/ 70% CO_2)完成了進一步的純化以提供標題化合物。

中間物 473

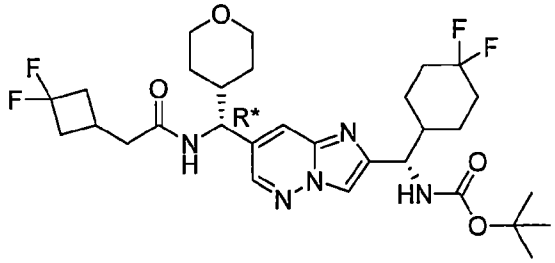
((S)-(7-((R*)-胺基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0903】 如關於中間物 49 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 472)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈白色泡沫之標題化合物。

中間物 474

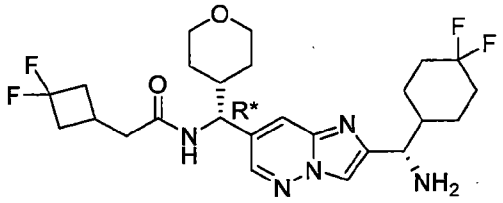
((S)-(7-((R*)-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0904】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-胺基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 473)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯，2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸並藉由矽膠層析法(0-100% 乙酸乙酯(具有 10% MeOH)純化/ 己烷類)以提供標題化合物。

中間物 475

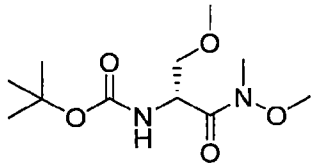
N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0905】 如關於中間物 440 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 474)代替((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 476

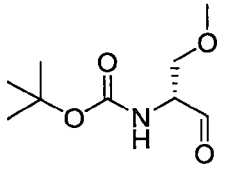
(R)-(3-甲氧基-1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-側氧丙-2-基)胺甲酸三級丁基酯



【0906】 如關於中間物 263 的合成所述製備標題化合物，使用(R)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-3-甲氧基丙酸代替 N-(三級丁氧羰基)-O-甲基-D-蘇胺酸以提供標題化合物。

中間物 477

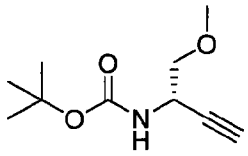
(R)-(1-甲氧基-3-側氧丙-2-基)胺甲酸三級丁基酯



【0907】 如關於中間物 264 的合成所述製備標題化合物，使用(R)-(1-甲氧基-3-側氧丙-2-基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 476)代替((2R,3S)-3-甲氧基-1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-側氧丁-2-基)胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 478

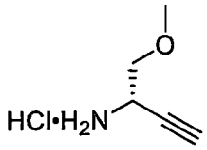
(S)-(1-甲氧基丁-3-炔-2-基)胺甲酸三級丁基酯



【0908】 如關於中間物 265 的合成所述製備標題化合物，使用(R)-(1-甲氧基-3-側氧丙-2-基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 477)代替((2R,3S)-3-甲氧基-1-側氧丁-2-基)胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 479

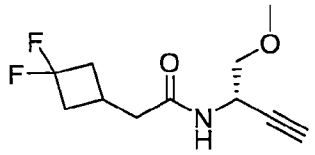
(S)-1-甲氧基丁-3-炔-2-胺鹽酸鹽



【0909】 如關於中間物 266 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-1-甲氧基丁-3-炔-2-胺(中間物 478)代替((3S,4S)-4-甲氧基戊-1-炔-3-基)胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 480

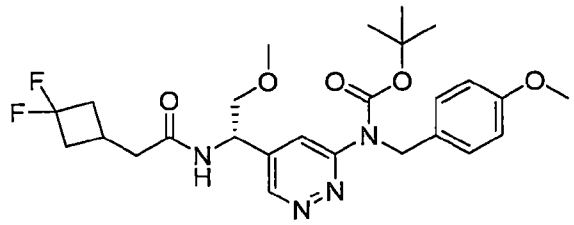
(S)-2-(3,3-二氟環丁基)-N-(1-甲氧基丁-3-炔-2-基)乙醯胺



【0910】 如關於中間物 267 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-1-甲氧基丁-3-炔-2-胺鹽酸鹽(中間物 479)代替(3S,4S)-4-甲氧基戊-1-炔-3-胺鹽酸鹽。

中間物 481

(S)-(5-(1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基乙基)嗒吡-3-基)(4-甲氧基苯甲基)胺甲酸三級丁基酯

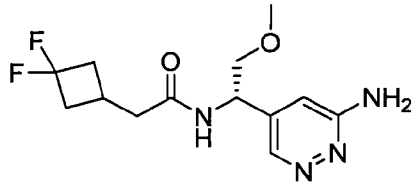


【0911】 如關於中間物 271 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-2-(3,3-二氟環丁基)-N-(1-甲氧基丁-3-炔-2-基)乙醯胺(中間物 480)代替 2-(3,3-二氟環丁

基)-N-((3S,4S)-4-甲氧基戊-1-炔-3-基)乙醯胺。

中間物 482

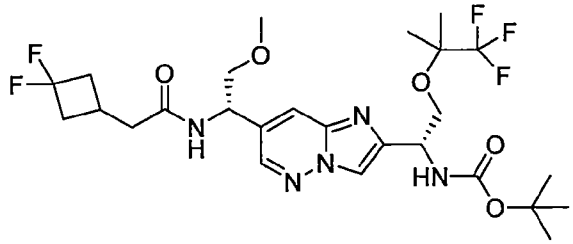
(S)-N-(1-(6-胺基嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0912】 如關於中間物 272 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-(5-(1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基乙基)嗒吡-3-基)(4-甲氧基苯甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 481)代替(5-((1S,2S)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基丙基)嗒吡-3-基)(4-甲氧基苯甲基)胺甲酸三級丁基酯。

中間物 483

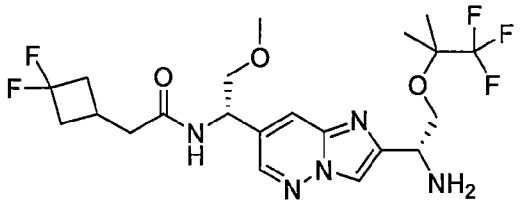
((R)-1-(7-((S)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸三級丁基酯



【0913】 如關於中間物 273 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-N-(1-(6-胺基嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 482)代替 N-((1S,2S)-1-(6-胺基嗒吡-4-基)-2-甲氧基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺，(S)-(4-碘-3-側氧-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲三級丁基酸酯(中間物 254)代替(S)-(1-(4,4-二氟環己基)-3-碘-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯，及藉由矽膠層析法(0-100% 乙酸乙酯(具有 10% MeOH) / 己烷類)純化。藉由矽膠層析法(10-100% 乙酸乙酯 / 己烷類)和製備型 HPLC (XBridge Prep C18 5 μm，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))進行額外的純化步驟以提供標題化合物。

中間物 484

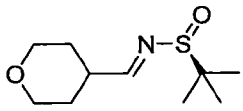
N-((S)-1-(2-((R)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)-2-甲氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0914】 如關於中間物 440 的合成所述製備標題化合物，使用((R)-1-(7-((S)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 483)代替((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 485

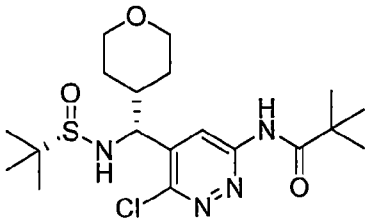
(S, E)-2-甲基-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺



【0915】 如關於中間物 255 的合成所述製備標題化合物，使用四氫-2H-哌喃-4-甲醛代替環丙烷甲醛以提供標題化合物。

中間物 486

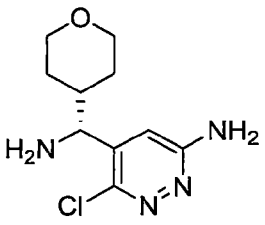
N-(5-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基))-6-氯嗒哄-3-基)新戊醯胺



【0916】 如關於中間物 257 的合成所述製備標題化合物，使用(S,E)-2-甲基-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(中間物 485)代替(S,E)-N-(環丙基亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺以提供標題化合物。

中間物 487

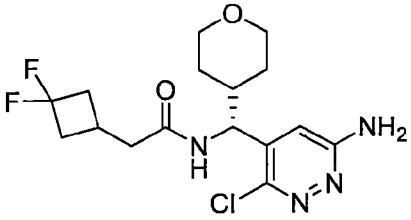
(R)-5-(胺基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-6-氯嗒哄-3-胺



【0917】 如關於中間物 258 的合成所述製備標題化合物，使用 N-(5-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基))-6-氯嗒吡-3-基)新戊醯胺(中間物 486)代替 N-(5-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)-6-氯嗒吡-3-基)新戊醯胺並用在 $CHCl_3$(4 x)中之 20%IPA 額外萃取水層以提供標題化合物。

中間物 488

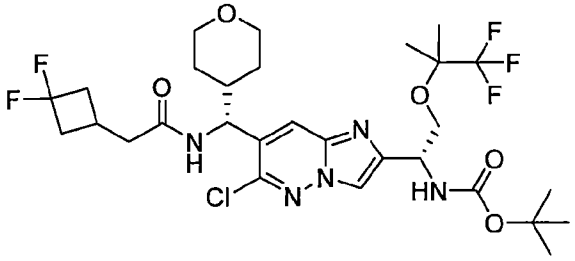
(R)-N-((6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0918】 如關於中間物 259 的合成所述製備標題化合物，使用(R)-5-(胺基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-6-氯嗒吡-3-胺(中間物 487)代替(R)-5-(胺基(環丙基)甲基)-6-氯嗒吡-3-胺並藉由使用手性固定相之 SFC (Chiralpak IB N3，25：75 (MeOH / CO_2)純化提供標題化合物。

中間物 489

((R)-1-(6-氯-7-((R)-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸三級丁基酯

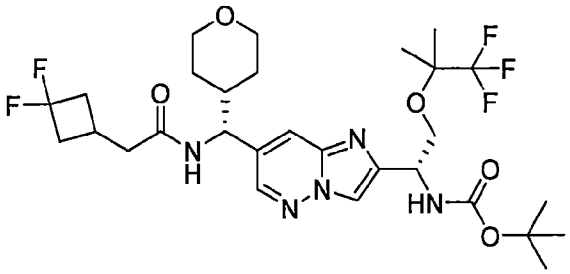


【0919】 如關於中間物 260 的合成所述製備標題化合物，使用(R)-N-((6-

胺基-3-氯嗒吡-4-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 488)代替(R)-N-((6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺。藉由矽膠層析法(0-100% 丙酮/己烷類)的純化提供標題化合物。

中間物 490

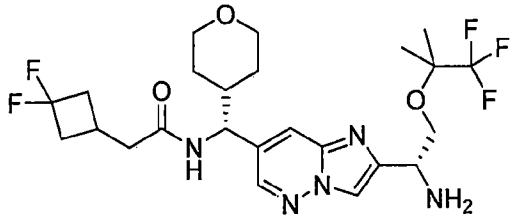
((R)-1-(7-((R)-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸三級丁基酯



【0920】 在N_2氛圍下將Pd/C (147 mg，0.14 mmol，20% wt)加至((R)-1-(6-氯-7-((R)-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸三級丁基酯(463 mg，0.69 mmol，中間物 489)和 NH_4OH (1.5 mL)在 EtOH (13- mL)中之溶液。將混合物放在 H_2 氛圍下(球形瓶中)並在 rt 下攪拌 28 h，接著通過矽藻土(Celite®)過濾，及濃縮。藉由矽膠層析法(0-100% 丙酮 / 己烷類)的純化提供標題化合物。

中間物 491

N-((R)-(2-((R)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺

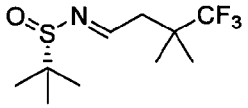


【0921】 如關於中間物 440 的合成所述製備標題化合物，使用((R)-1-(7-((R)-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 490)代替((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡

-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 492

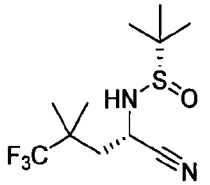
(S, E)-2-甲基-N-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基亞丁基)丙烷-2-亞磺醯胺



【0922】 將(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(132.1 g，1.09 mol)、PPTS (23.1 g，91.7 mmol)和 $CuSO_4$ (430 g，2.74 mol)加至 3,3,3-三氟丙醛(140.0 g，908.3 mmol)在 DCM(1500 mL)中之溶液。將所得混合物在 30℃下攪拌 12 h。將反應物通過 Celite®過濾，接著在減壓下濃縮濾液以產生黃色油。藉由矽膠層析法(0-10% EtOAc / 石油醚)純化黃色油以獲得呈黃色油之標題化合物。

中間物 493

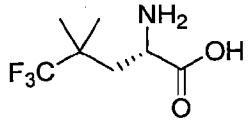
(S)-N-((S)-1-氰基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0923】 如關於中間物 279 的合成所述製備標題化合物，使用(S, E)-2-甲基-N-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基亞丁基)丙烷-2-亞磺醯胺(中間物 492)代替(S, E)-2-甲基-N-(2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)亞乙基)丙烷-2-亞磺醯胺以提供標題化合物。

中間物 494

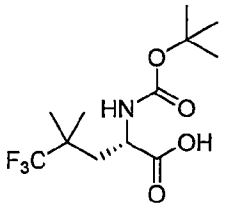
(S)-2-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊酸



【0924】 如關於中間物280的合成所述製備標題化合物，使用(S)-N-((S)-1-氰基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(中間物 493)代替(S)-N-((R)-1-氰基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺以提供標題化合物。

中間物 495

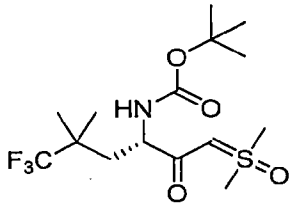
(S)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊酸



【0925】 如關於中間物 281 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-2-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊酸(中間物 494)代替 O-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-L-絲胺酸以提供標題化合物。

中間物 496

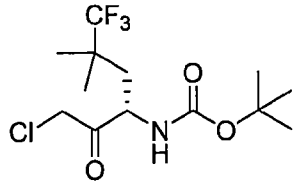
(S)-(1-(二甲基(側氧基)-λ^6-亞硫烷基(sulfaneylidene))-6,6,6-三氟-5,5-二甲基-2-側氧己-3-基)胺甲酸三級丁基酯



【0926】 如關於中間物 282 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊酸(中間物 495)代替 N-(三級丁氧羰基)-O-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-L-絲胺酸以提供標題化合物。

中間物 497

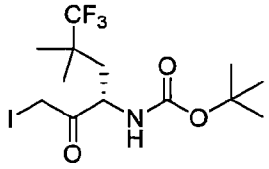
(S)-(1-氯-6,6,6-三氟-5,5-二甲基-2-側氧己-3-基)胺甲酸三級丁基酯



【0927】 如關於中間物 253 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-(1-(二甲基(側氧基)-λ^6-亞硫烷基(sulfaneylidene))-6,6,6-三氟-5,5-二甲基-2-側氧己-3-基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 496)代替(S)-(4-(二甲基(側氧基)-λ^6-亞硫烷基(sulfaneylidene))-3-側氧-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 498

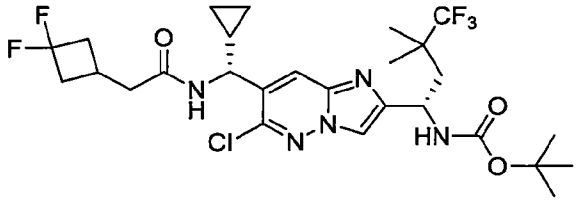
(S)-(6,6,6-三氟-1-碘-5,5-二甲基-2-側氧己-3-基)胺甲酸三級丁基酯



【0928】 如關於中間物 254 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-(1-氯-6,6,6-三氟-5,5-二甲基-2-側氧己-3-基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 497)代替(S)-(4-氯-3-側氧-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 499

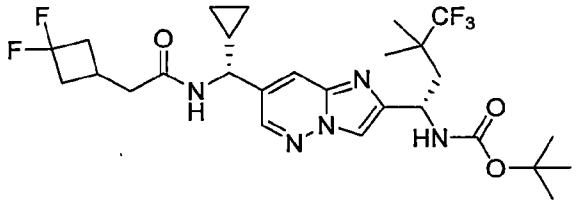
((S)-1-(6-氯-7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸三級丁基酯



【0929】 如關於中間物 260 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-(6,6,6-三氟-1-碘-5,5-二甲基-2-側氧己-3-基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 498)代替(S)-(4-碘-3-側氧-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲三級丁基酸酯以提供標題化合物。

中間物 500

((S)-1-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸三級丁基酯

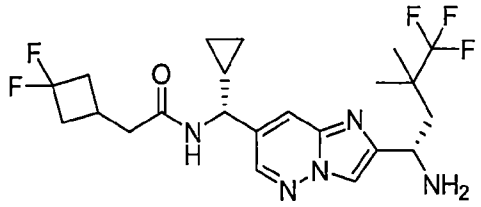


【0930】 如關於中間物 490 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-1-(6-氯-7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-

基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 499)代替((R)-1-(6-氯-7-((R)-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 501

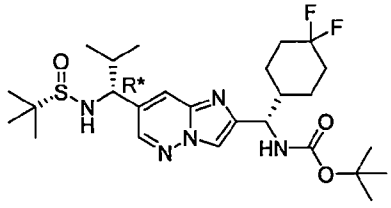
N-((R)-(2-((S)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0931】 如關於中間物 440 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-1-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 500)代替((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物502

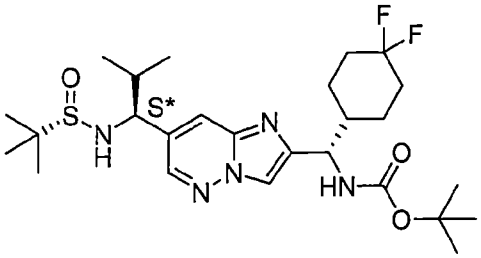
((S)-(7-((R*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0932】 如關於中間物 48 的合成所述製備標題化合物，使用異丙基溴化鎂代替環丙基溴化鎂且為第一溶析異構物。

中間物503

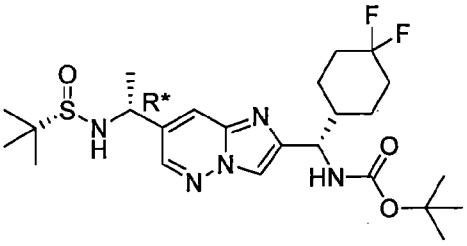
((S)-(7-((S*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0933】 如關於中間物 48 的合成所述製備標題化合物，使用異丙基溴化鎂代替環丙基溴化鎂且為第二溶析異構物。

中間物504

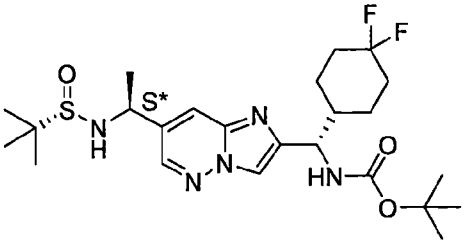
((S)-(7-((R*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0934】 如關於中間物 48 的合成所述製備標題化合物，使用甲基溴化鎂代替環丙基溴化鎂且為第一溶析異構物。

中間物505

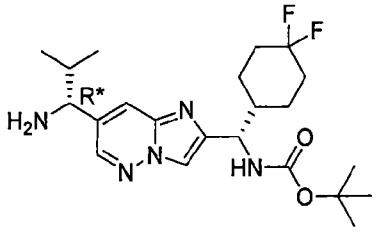
((S)-(7-((S*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0935】 如關於中間物 48 的合成所述製備標題化合物，使用甲基溴化鎂代替環丙基溴化鎂且為第二溶析異構物。

中間物 506

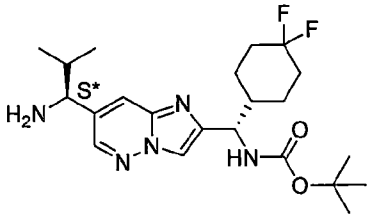
((S)-(7-((R*)-1-胺基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0936】 如關於中間物49的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物502)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物 507

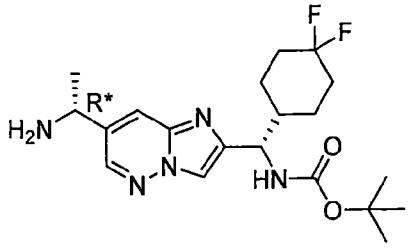
((S)-(7-((S*)-1-胺基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0937】 如關於中間物49的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物503)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物508

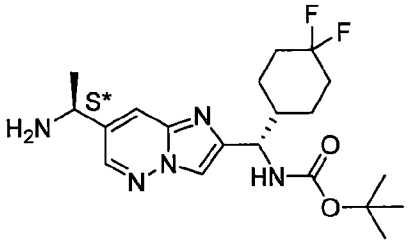
((S)-(7-((R*)-1-胺基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0938】 如關於中間物49的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物504)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物509

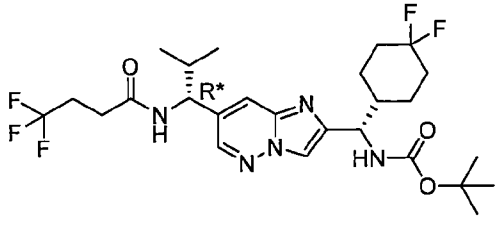
((S)-(7-((S*)-1-胺基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0939】 如關於中間物49的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物505)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物 510

((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((R*)-2-甲基-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯

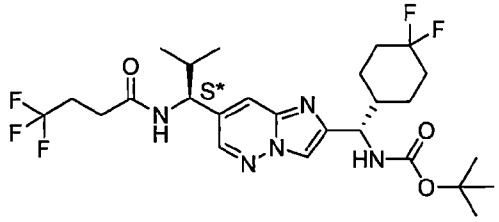


【0940】 如關於中間物50的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-胺基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物506)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題

化合物。

中間物 511

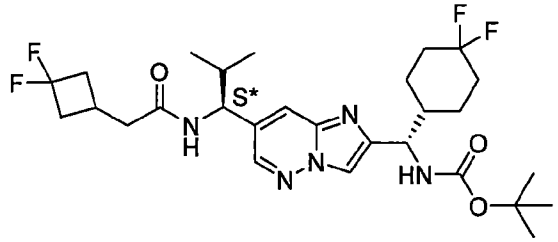
((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((S*)-2-甲基-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0941】 如關於中間物50的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-胺基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物507)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物 512

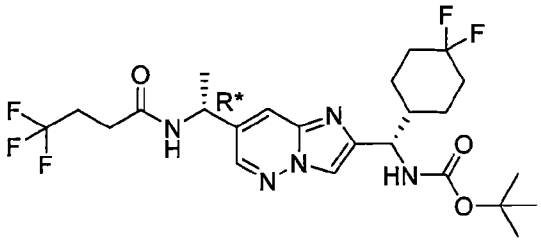
((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0942】 如關於中間物50的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-胺基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物507)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯及2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物513

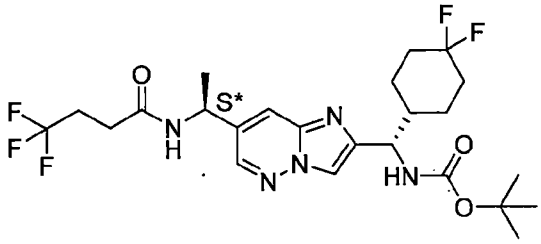
((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((R*)-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0943】 如關於中間物50的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-胺基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物508)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物514

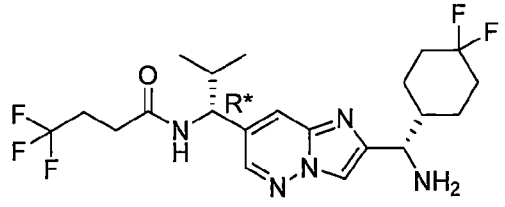
((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((S*)-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0944】 如關於中間物50的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-胺基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物509)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物 515

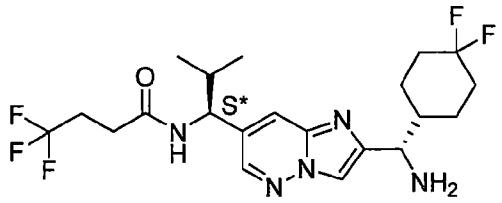
N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-4,4,4-三氟丁醯胺



【0945】 如關於中間物 51 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((R*)-2-甲基-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 510)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物 516

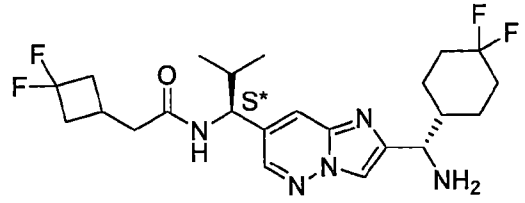
N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-4,4,4-三氟丁醯胺



【0946】 如關於中間物 51 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((S*)-2-甲基-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 511)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物 517

N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺

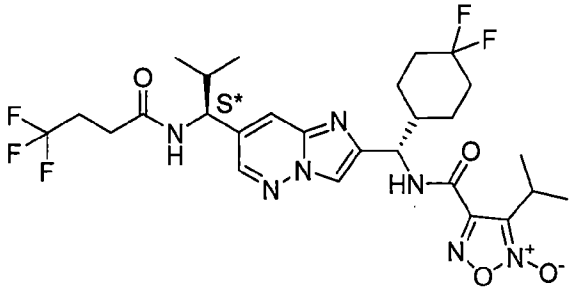


【0947】 如關於中間物 51 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 512)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸

三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物 518

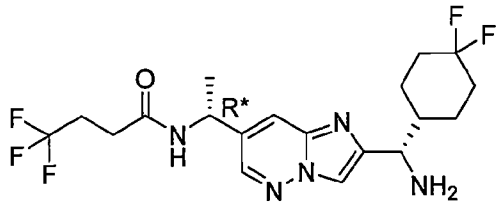
4-(((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((S*)-2-甲基-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲醯基)-3-異丙基-1,2,5-噁二唑2-氧化物



【0948】 將小瓶中裝入攪拌棒、4-羧基-3-異丙基-1,2,5-噁二唑2-氧化物(65.6mg，0.381 mmol，中間物319)、HATU (147 mg，0.381 mmol)和DMF(1.5 mL)。將溶液攪拌5 min，接著添加N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-4,4,4-三氟丁醯胺(135.0 mg，0.293 mmol，中間物516)和Hünig氏鹼(0.100 mL，0.586mmol)並將反應攪拌另外30 min。將反應倒在水上並用乙酸乙酯稀釋。將各層分離並將水相進一步用乙酸乙酯(2 x 5 mL)萃取。將合併的有機萃取物用10% LiCl水溶液洗滌，接著鹽水，用無水$MgSO_4$乾燥，過濾，及濃縮至乾以提供呈橘色油之標題化合物。

中間物519

N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)乙基)-4,4,4-三氟丁醯胺

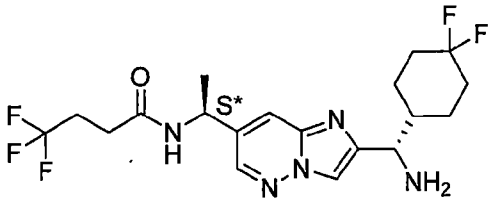


【0949】 如關於中間物51的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((R*)-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物513)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色

泡沫之標題化合物。

中間物520

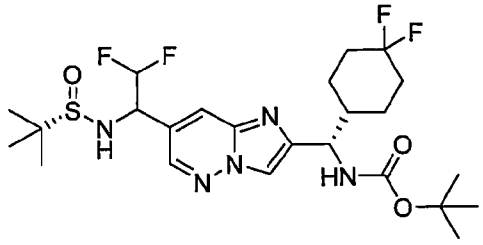
N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)乙基)-4,4,4-三氟丁醯胺



【0950】 如關於中間物51的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((S*)-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物514)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物 521

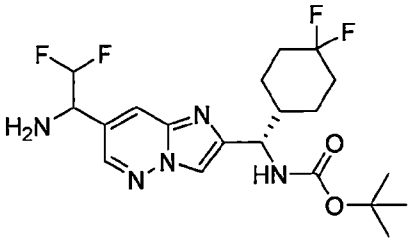
((1S)-(7-(1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0951】 將((S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(5.00 g，10.0 mmol，中間物 47)在 THF (112 mL)中之溶液冷卻至–78°C。接著三級丁醇鉀(3.34 g，29.7 mmol)和(二氟甲基)三甲基矽烷(3.98 mL，29.1 mmol)依次加至反應混合物並隨著時間使緩慢升溫至 0°C。1 h 後，將內容物轉移至分液漏斗並將有機層用水洗滌兩次。接著將有機層用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮以提供金黃色泡沫。藉由矽膠層析法(30-70% 丙酮 / 己烷類)將此殘餘物純化以提供呈黃色泡沫之標題化合物。

中間物 522

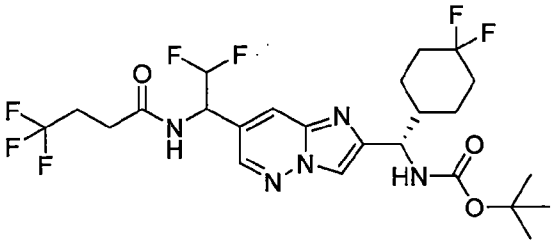
((1S)-(7-(1-胺基-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0952】 如關於中間物 49 的合成所述製備標題化合物，使用((1S)-(7-(1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 521)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物 523

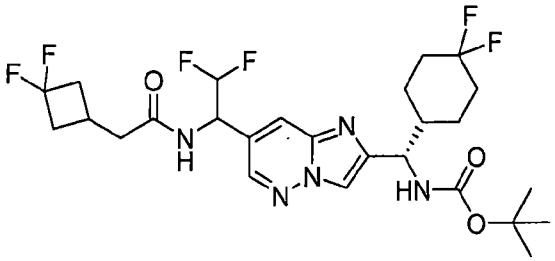
((1S)-(7-(2,2-二氟-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0953】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((1S)-(7-(1-胺基-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 522)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈白色泡沫之標題化合物。

中間物 524

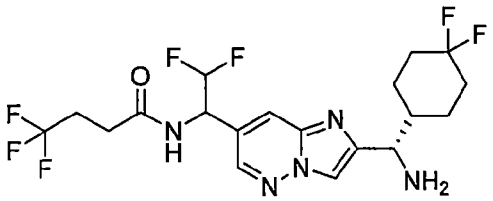
((1S)-(7-(1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0954】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((1S)-(7-(1-胺基-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 522)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯及 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物 525

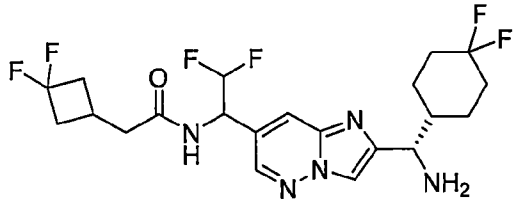
N-(1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2,2-二氟乙基)-4,4,4-三氟丁醯胺



【0955】 如關於中間物 51 的合成所述製備標題化合物，使用((1S)-(7-(2,2-二氟-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 523)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物 526

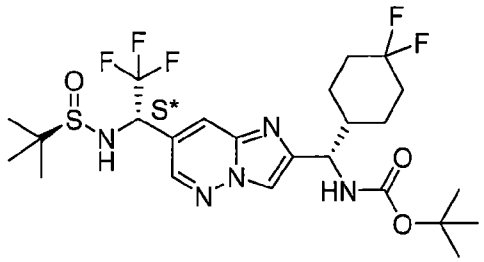
N-(1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2,2-二氟乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0956】 如關於中間物 51 的合成所述製備標題化合物，使用((1S)-(7-(1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 524)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物527

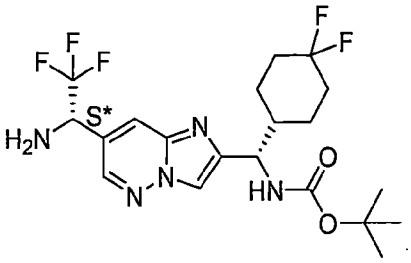
((S)-(7-((S*)-1-(((R)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0957】 將燒瓶中裝入攪拌棒、((S)-(7-((E)-(((R)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(600 mg，1.21 mmol，中間物 429)、THF (24 mL)、和 TBAT (716mg，1.33 mmol)並將溶液冷卻至–55°C。接著將三甲基(三氟甲基)矽烷(214 μL，1.45 mmol)加至反應混合物並將反應攪拌 4 h。藉由在-55℃下添加飽和 NH_4Cl 水溶液(10 mL)將反應淬滅並使反應混合物升溫至 rt。將反應混合物倒入分液漏斗並用 EtOAc(3 x 20 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮至黃色殘餘物。藉由製備型酸性 HPLC(Waters XSelect CSH C18，5 μm，19 x 100 mm，35-55% MeCN / H_2O (具有 0.16% TFA))將此殘餘物純化。合併含有產物的部分以提供呈白色粉末之標題化合物。

中間物528

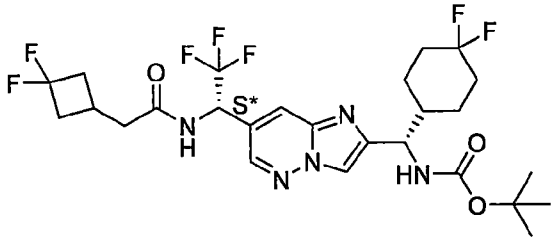
((S)-(7-((S*)-1-胺基-2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0958】 如關於中間物 49 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-(((R)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 527)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物529

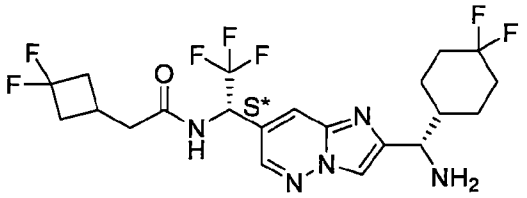
((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0959】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-胺基-2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 528)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯及 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物530

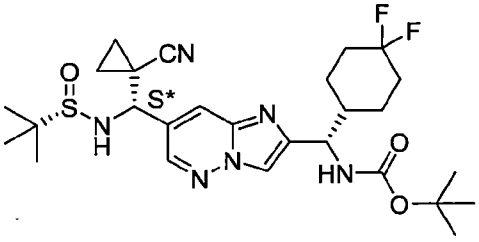
N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0960】 如關於中間物 51 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 529)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

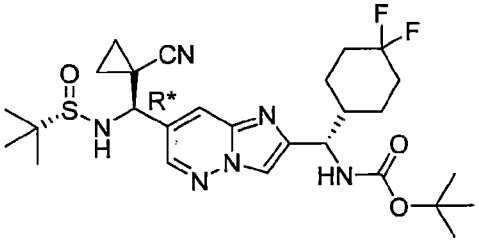
中間物531

((S)-(7-((S*)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(1-氰基環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



中間物532

((S)-(7-((R*)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(1-氰基環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯

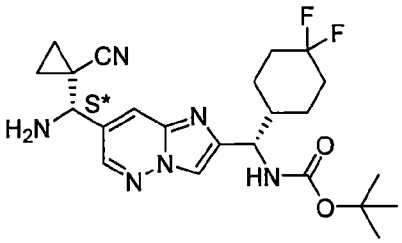


【0961】 將烘乾燒瓶中裝入攪拌棒、環丙烷甲腈(1.78 mL，24.1 mmol)、和 THF (60 mL)並將溶液冷卻至 0°C。在 0℃下 5 分鐘後，滴加 LHMDS (在 THF 中的 1.5 M溶液，18.8 mL，28.1 mmol)並使反應在 0℃下攪拌 1 h。1 h後，將((S)-(7-((((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟

環己基)甲基)胺甲酸酯(4.00 g，8.04 mmol，中間物 47)在 THF (15 mL)中之溶液滴加至反應。將反應在 0℃下攪拌 2 h，此時藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液將其淬滅，及接著用水和 EtOAc 稀釋並使攪拌 5 min。使雙相混合物靜置，及分離各層。將水層用 EtOAc (2 x 30 mL)洗滌並接著將合併有機層用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮至乾以產生黃色殘餘物。藉由製備型鹼性 HPLC(Waters XBridge BEH C18，5 μm，19 x 100 mm，(20-75% MeCN / H_2O (具有 0.16% NH_4OH)))將殘餘物純化。將含有產物之部分濃縮至黃色殘餘物，藉由手性 SFC (Whelk O1 5 μm，250 x 25 mm，動相：20：80 MeOH / CO_2)將其進行第二輪的純化。將含有產物之部分濃縮以提供中間物 531，為第一溶析異構物和中間物 532，為第二溶析異構物。

中間物533

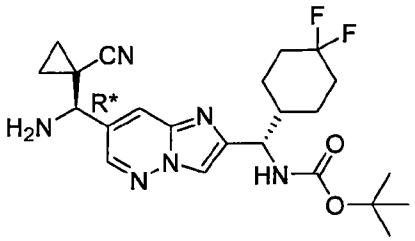
((S)-(7-((S*)-胺基(1-氰基環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0962】 如關於中間物 49 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(1-氰基環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 531)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物534

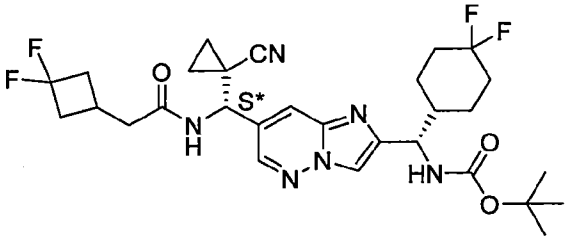
((S)-(7-((R*)-胺基(1-氰基環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0963】 如關於中間物49的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(1-氰基環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物532)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物535

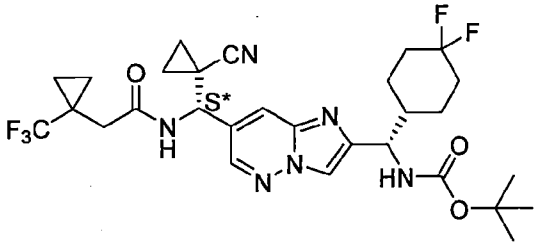
((S)-(7-((S*)-(1-氰基環丙基)(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0964】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-胺基(1-氰基環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 533)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯及 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物536

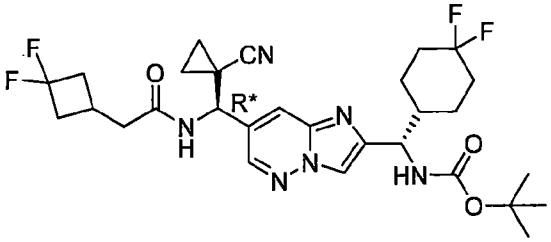
((S)-(7-((S*)-(1-氰基環丙基)(2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0965】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-胺基(1-氰基環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 533)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸三級丁基酯及 2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物537

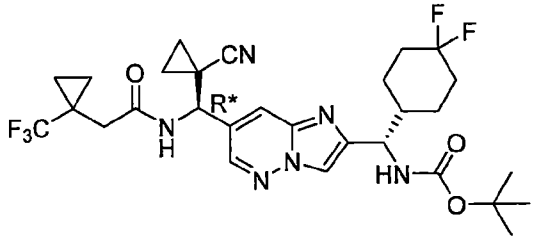
((S)-(7-((R*)-(1-氰基環丙基)(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0966】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-胺基(1-氰基環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 534)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯及 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物538

((S)-(7-((R*)-(1-氰基環丙基)(2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯

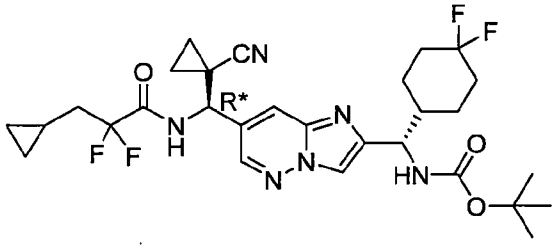


【0967】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-胺基(1-氰基環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 534)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-

基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯及 2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物539

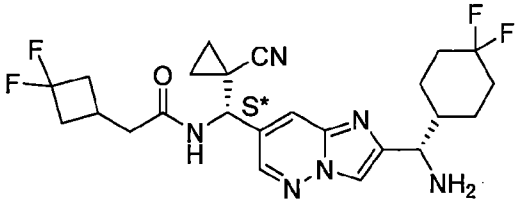
((S)-(7-((R*)-(1-氰基環丙基)(3-環丙基-2,2-二氟丙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0968】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-胺基(1-氰基環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 534)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯及 3-環丙基-2,2-二氟丙酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物540

N-((S*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺

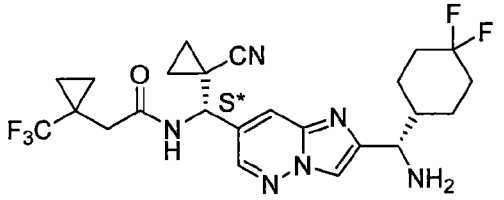


【0969】 如關於中間物 51 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-(1-氰基環丙基)(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 535)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈米色泡沫之標題化合物。

中間物541

N-((S*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-7-基)(1-氰基環丙

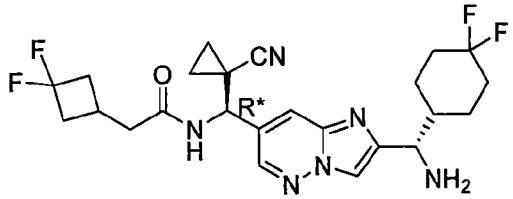
基)甲基)-2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺



【0970】 如關於中間物51的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-(1-氰基環丙基)(2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物536)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈米色泡沫之標題化合物。

中間物542

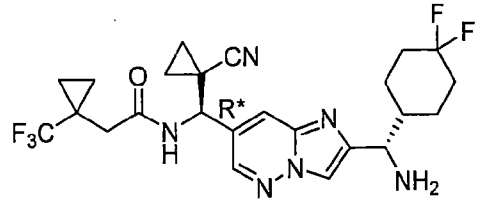
N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0971】 如關於中間物 51 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-(1-氰基環丙基)(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 537)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈米色泡沫之標題化合物。

中間物543

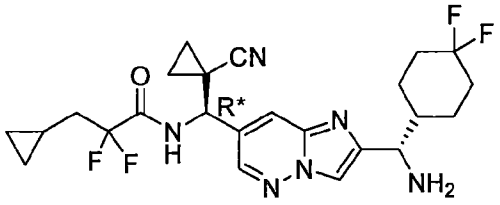
N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺



【0972】 如關於中間物51的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-(1-氰基環丙基)(2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物538)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈米色泡沫之標題化合物。

中間物544

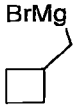
N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-3-環丙基-2,2-二氟丙醯胺



【0973】 如關於中間物51的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-(1-氰基環丙基)(3-環丙基-2,2-二氟丙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物539)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈米色泡沫之標題化合物。

中間物 545

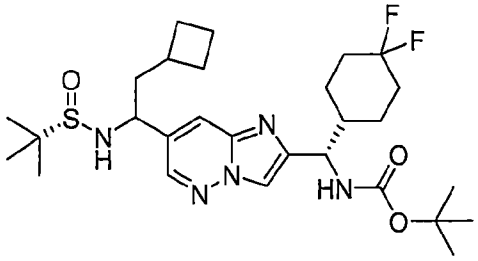
(環丁基甲基)溴化鎂



【0974】 在 rt 下將(溴甲基)環丁烷(1.00 g，6.71 mmol)滴加至鎂粉 (212 mg，8.72 mmol)和碘 (85.2 mg，0.34 mmol)在乾燥 THF (10 mL)中之攪拌懸浮液。反應開始後，將殘餘物在回流下加熱 30 分鐘，此時將反應混合物冷卻至室溫，並將所得溶液直接用於下一步驟。

中間物 546

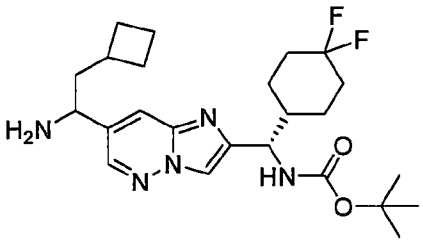
((1S)-(7-(1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-環丁基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0975】 如關於中間物 48 的合成所述製備標題化合物，使用(環丁基甲基)溴化鎂(中間物 545)代替環丙基溴化鎂。

中間物 547

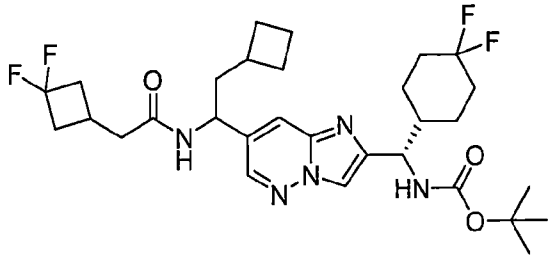
((1S)-(7-(1-胺基-2-環丁基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0976】 如關於中間物 49 的合成所述製備標題化合物，使用((1S)-(7-(1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-環丁基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 546)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈黃色固體之標題化合物。

中間物 548

((1S)-(7-(2-環丁基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯

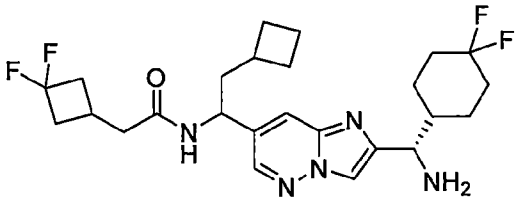


【0977】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((1S)-(7-(1-胺基-2-環丁基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁

基酯(中間物 547)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯及 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物 549

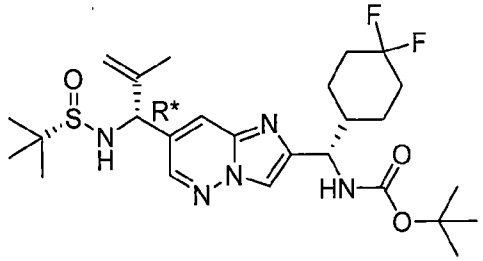
N-(1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)-2-環丁基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0978】 在 50°C 下將 HCl (0.30 mL，1.2 mmol，在 1,4-二噁烷中之 4 M)加至((1S)-(7-(2-環丁基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(100 mg，0.17 mmol，中間物 548)在 1,4-二噁烷(0.6mL)中之溶液並將所得混合物在 50°C 下攪拌 0.5 h。將石油醚(10 mL)和水(10 mL)加至反應混合物並使所得混合物攪拌 5 min。接著，將反應混合物轉移至分液漏斗並分離各層。將飽和 $NaHCO_3$ 水溶液加至水相至 pH = 8 並接著將其用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供呈黃色固體之標題化合物。

中間物 550

((S)-(7-((R*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯

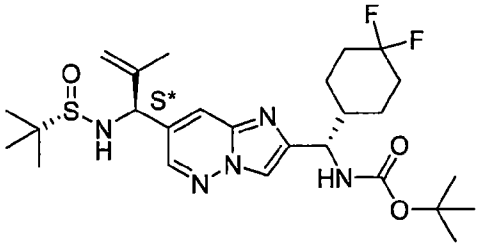


【0979】 如關於中間物 48 的合成所述製備標題化合物，使用丙-1-烯-2-基溴化鎂代替環丙基溴化鎂。經由 SFC (Daicel Chiralpak AD，250 x 30 mm，10 μm，45% EtOH (含有 0.025% NH_4OH) / CO_2)進行額外的純化步驟。將含有產物之部

分合併以提供呈淡黃色油之標題化合物(第一溶析異構物)。

中間物 551

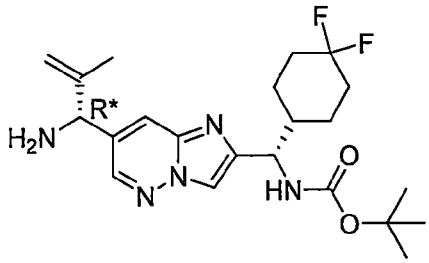
((S)-(7-((S*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0980】 如關於中間物 48 的合成所述製備標題化合物，使用丙-1-烯-2-基溴化鎂代替環丙基溴化鎂。經由 SFC (Daicel Chiralpak AD，250 x 30 mm，10 μm，45% EtOH (含有 0.025% NH_4OH) / CO_2)進行額外的純化步驟。將含有產物之部分合併以提供呈淡黃色油之標題化合物(第二溶析異構物)。

中間物 552

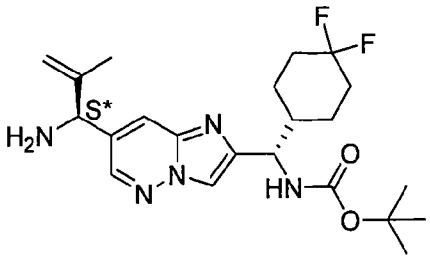
((S)-(7-((R*)-1-胺基-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0981】 如關於中間物 49 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 550)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈無色油之標題化合物。

中間物 553

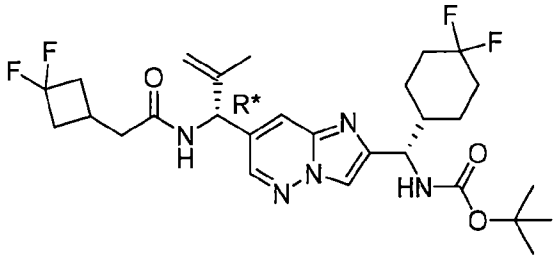
((S)-(7-((S*)-1-胺基-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0982】 如關於中間物 49 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 551)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈無色油之標題化合物。

中間物 554

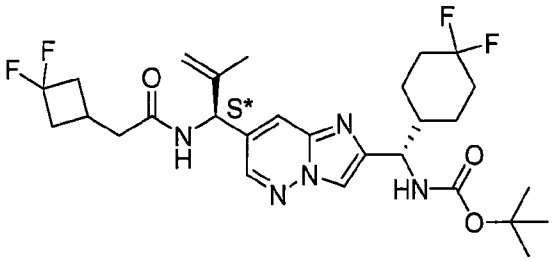
((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0983】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-胺基-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 552)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯及 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供呈淡黃色油之標題化合物。

中間物 555

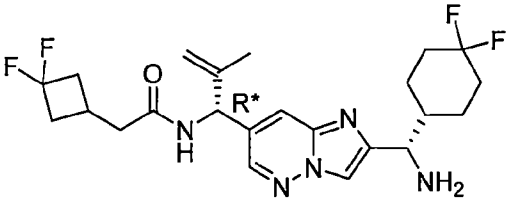
((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0984】 如關於中間物 50 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-胺基-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 553)代替((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯及 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4,4,4-三氟丁酸以提供呈淡黃色油之標題化合物。

中間物 556

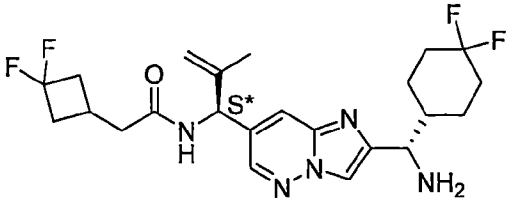
N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基烯丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0985】 如關於中間物 549 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 554)代替((1S)-(7-(2-環丁基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈淡黃色油之標題化合物。

中間物 557

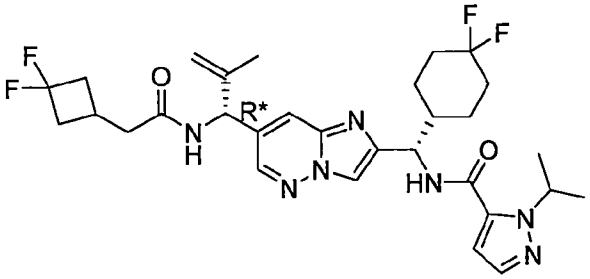
N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基烯丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺



【0986】 如關於中間物 549 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 555)代替((1S)-(7-(2-環丁基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供呈淡黃色油之標題化合物。

中間物 558

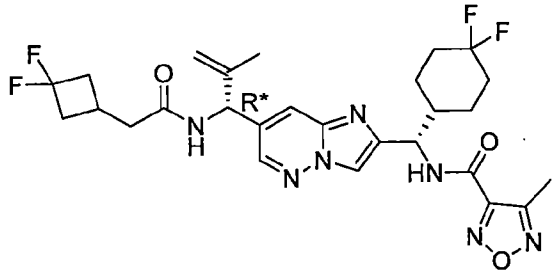
N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0987】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基烯丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 556)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺及 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈無色油之標題化合物。

中間物 559

N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

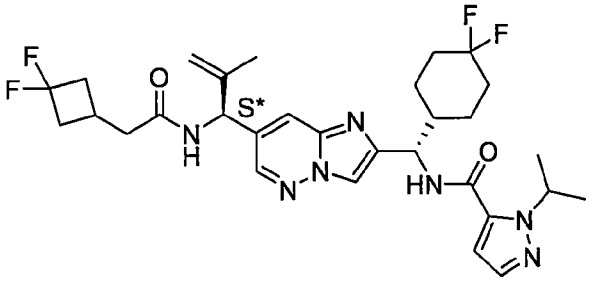


【0988】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用

N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)-2-甲基烯丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 556)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺及 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈無色油之標題化合物。

中間物 560

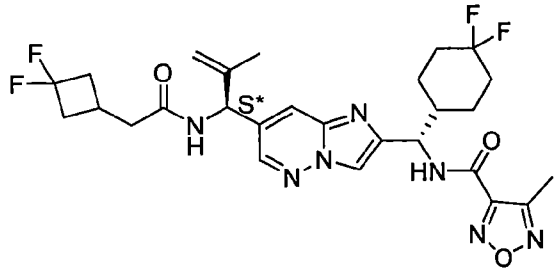
N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【0989】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)-2-甲基烯丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 557)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺及 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈無色油之標題化合物。

中間物 561

N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

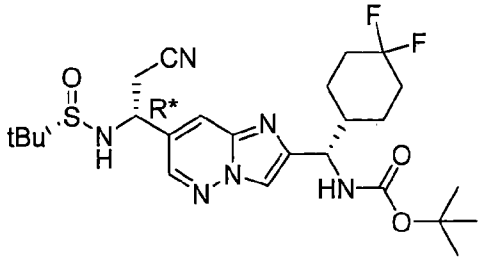


【0990】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用

N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基烯丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 557)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺及 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈無色油之標題化合物。

中間物 562

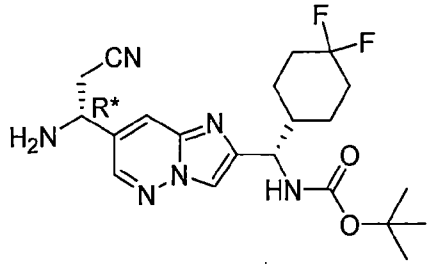
((S)-(7-((R*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-氰基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0991】 將((S)-(7-((E)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(500 mg，1.01 mmol，中間物 47)溶解在 THF (5 mL)中，及接著添加四丁基銨酚鹽 (442 mg，1.04 mmol)並將所得溶液冷卻至-78°C。滴加 2-三甲矽基乙腈(0.62 mL，4.52 mmol)且混合物在-78°C 下攪拌 0.75 h。將反應用冷水(20 mL)淬滅並用 EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc / 己烷類)將殘餘物純化以提供呈灰白色泡沫之標題化合物。

中間物 563

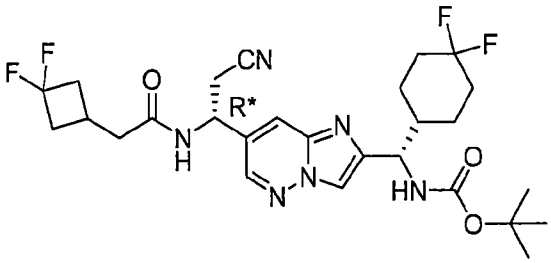
((S)-(7-((R*)-1-胺基-2-氰基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0992】 如關於中間物 49 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-氰基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁酯(中間物 562)代替((S)-(7-((R)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 564

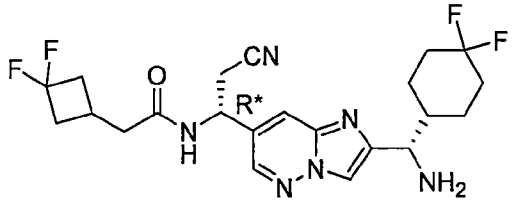
((S)-(7-((R*)-2-氰基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯



【0993】 如關於中間物 439 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-1-胺基-2-氰基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 563)代替((S)-(7-((R*)-胺基(環丁基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯及 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸以提供標題化合物。

中間物 565

N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-氰基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺

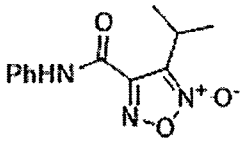


【0994】 如關於中間物 51 的合成所述製備標題化合物，使用((S)-(7-((R*)-2-氰基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 564)代替((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基) 胺甲酸

三級丁基酯以提供標題化合物。

中間物 566

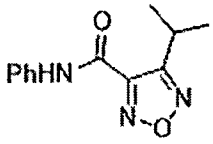
3-異丙基-4-(苯基胺甲醯基)-1,2,5-噁二唑 2-氧化物



【0995】 將 DIPEA (0.80 mL，4.65 mmol)和 HATU (1.17 g，3.02 mmol)依次加至 4-羧基-3-異丙基-1,2,5-噁二唑 2-氧化物(400 mg，2.32 mmol，中間物 319)在 DMF(11.6mL)中之溶液。將混合物攪拌 3 min，接著添加苯胺(0.30 mL，3.25 mmol)。將所得混合物在 rt 下攪拌 2 h，接著倒入裝水之分液漏斗並用 EtOAc (3 x 25 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌兩次，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(0-50% EtOAc / 己烷類)將粗製標題化合物純化以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 567

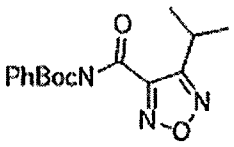
4-異丙基-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【0996】 將 3-異丙基-4-(苯基胺甲醯基)-1,2,5-噁二唑 2-氧化物(630 mg，2.55 mmol，中間物 566)溶解在甲苯(12.7 mL)中並用惰性 N_2 氛圍脫氣。接著滴加亞膦酸苯三甲酯(6.0 mL，51 mmol)，並將反應加熱至 120°C 並在該溫度下攪拌 12 h。將反應，接著冷卻至 rt 並倒入裝有 1 N HCl 水溶液(50 mL)之分液漏斗。將雙相混合物用 EtOAc (3 x 50 mL)萃取並將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(0-50% EtOAc / 己烷類)將粗製標題化合物純化以提供純呈灰白色固體之標題化合物。

中間物 568

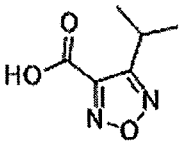
(4-異丙基-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯



【0997】 將燒瓶中裝入 4-異丙基-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(460 mg，2.0 mmol，中間物 567)和 DCM (10 mL)。依次添加碳酸氫二-三級丁基酯(480 mg，2.2 mmol)和 DMAP (24 mg，0.2 mmol)並在 rt 下將所得溶液攪拌 1 h，接著添加矽膠，及將所得漿料濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-50% EtOAc / 己烷類)的純化提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 569

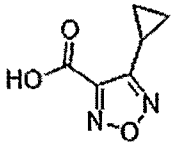
4-異丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸



【0998】 將 LiOH (10 mg，0.43 mmol)溶解在去離子水(0.2 mL)中並加至(4-異丙基-1,2,5-噁二唑-3-羰基)(苯基)胺甲酸三級丁基酯(110 mg，0.33 mmol，中間物 568)在 THF (0.33 mL)中之溶液。將所得反應在 rt 下攪拌 1 h。將反應用 1 N HCl 水溶液(5 mL)淬滅並用 EtOAc (3 x 5 mL)萃取。將合併的有機層，接著用 $NaHCO_3$ 之飽和水溶液(10 mL)萃取並將有機層丟棄。接著用 6N HCl 水溶液將鹼性水層慢慢地酸化~pH 1 並用 EtOAc(3 x 10 mL)萃取。將合併的有機層，接著用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供粗製標題化合物且無需進一步純化即可使用。

中間物 570

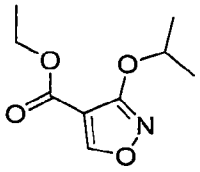
4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸



【0999】 如關於中間物 569 的合成所述製備標題化合物，使用 3-環丙基-4-甲醯基-1,2,5-噁二唑 2-氧化物(中間物 321)代替 4-羧基-3-異丙基-1,2,5-噁二唑 2-氧化物。

中間物 571

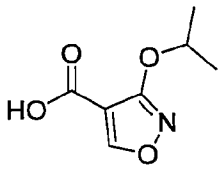
3-異丙氧基異噁唑-4-甲酸乙酯



【1000】 將異丙醇 (363 mg，6.0 mmol)加至3-羥異噁唑-4-甲酸乙酯(1.0 g，4.83 mmol，中間物 215)在 THF (80 mL)中之溶液，接著三苯膦(1.68 g，6.28 mmol)並使所得溶液在 rt 下攪拌 2 min。接著滴加 DIAD (1.27 g，6.28 mmol)。攪拌 16h 後，將反應混合物濃縮並藉由矽膠層析法(0-30% 乙醚 / 石油醚)將粗製產物純化以提供標題化合物。

中間物 572

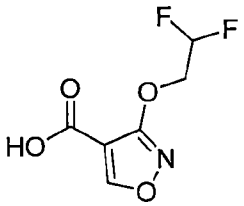
3-異丙氧基異噁唑-4-甲酸



【1001】 如關於中間物 217 的合成所述製備標題化合物，使用 3-異丙氧基異噁唑-4-甲酸乙酯(中間物 571)代替 3-乙氧基異噁唑-4-甲酸乙酯。

中間物 573

3-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-4-甲酸



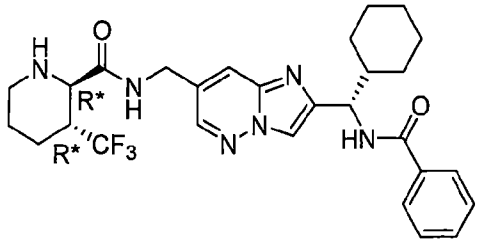
【1002】 如關於中間物 572 的合成所述製備標題化合物，使用 2,2-二氟乙醇代替異丙醇。

實施例

實施例 1

(反-2R*,3R*)-N-((2-((S)-苯甲醯胺基(環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)甲

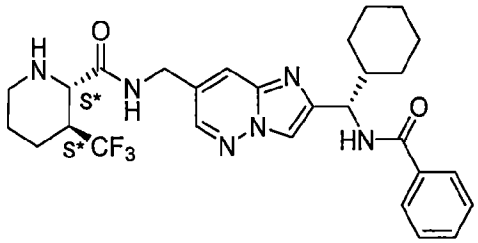
基)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲醯胺鹽酸鹽



【1003】 鹽酸(0.92 mL，在 EtOAc 中之 4.0 M，3.7 mmol)加至(反-2R*,3R*)-2-(((2-((S)-苯甲醯胺基(環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)甲基)胺甲醯基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯(150 mg，0.233 mmol，中間物 28)在 EtOAc (2 mL)中之 0°C 溶液，及將所得混合物在 0℃下攪拌 2 h。接著將混合物濃縮。藉由製備型 HPLC(Agela ASB C18，25%至 55% MeCN/HCl 水溶液(0.006N))將殘餘物純化以提供呈鹽酸鹽之標題化合物，呈無色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50–10.69 (m, 1H), 9.64 (t, J = 5.6Hz, 1H), 9.02–9.16(m, 1H), 8.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87–7.94 (m, 2H), 7.44–7.55 (m, 3H), 5.17 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 6.2, 16.3 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 5.0, 16.3 Hz, 1H), 3.84–3.87 (m, 1H), 3.24 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.84–2.99 (m, 2H), 2.01–2.11 (m, 2H), 1.61–1.88 (m, 6H), 1.46–1.52 (m、、1H), 0.90–1.29 (m, 6H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 543.3。

實施例 2

(反-2S*,3S*)-N-((2-((S)-苯甲醯胺基(環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲醯胺鹽酸鹽

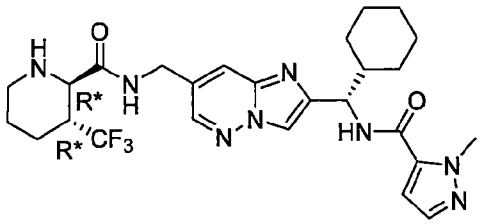


【1004】 如關於實施例 1 的合成所述製備標題化合物，使用(反-2S*,3S*)-2-(((2-((S)-苯甲醯胺基(環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)甲基) 胺甲醯基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯(中間物 29)代替(反

-2R*,3R*)-2-(((2-((S)-苯甲醯胺基(環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)甲基)胺甲醯基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯以呈鹽酸鹽之提供標題化合物，呈無色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80–10.95 (m, 1H), 9.68–9.79 (m, 1H), 9.00–9.18 (m, 1H), 8.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45–7.56(m, 3H), 5.20 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 5.9, 15.9 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 5.0, 16.3 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.81–3.00 (m, 2H), 2.01–2.12 (m, 2H), 1.62–1.87 (m, 6H), 1.42–1.54 (m, 1H), 1.01–1.25 (m, 6H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 543.3。

實施例 3

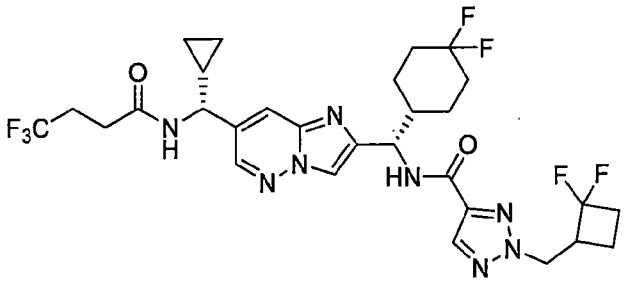
(反-2R*,3R*)-N-((2-((S)-環己基(1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲醯胺鹽酸鹽



【1005】 如關於實施例 1 的合成所述製備標題化合物，使用(反-2R*,3R*)-2-(((2-((S)-環己基(1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)甲基)胺甲醯基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯(中間物 31)代替(反-2R*,3R*)-2-(((2-((S)-苯甲醯胺基(環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)甲基)胺甲醯基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁基酯以提供呈鹽酸鹽之標題化合物，呈無色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 9.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.17–9.01 (m, 2H), 8.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.66(dd, J = 16.6, 6.3 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 16.6, 5.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.27–3.17 (m, 1H), 2.99–2.80 (m, 2H), 2.12–2.00 (m, 2H), 1.92–1.55 (m, 7H), 1.52–1.43 (m, 1H), 1.21–0.92 (m, 5H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 547.3。

實施例 4

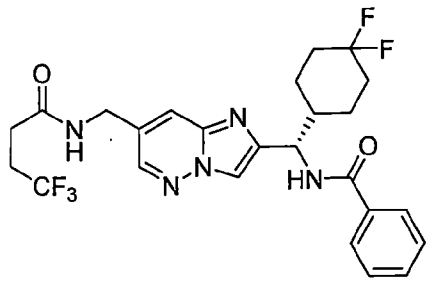
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1006】 將 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(100.3 mg，0.218 mmol，中間物 51)、2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸(63 mg，0.29 mmol，中間物 147)、和攪拌棒加至 20 mL 小瓶及隨後用新鮮製備的由：0.071 M HOBt、0.071 M EDCI、ACN (4.0 mL)、和 0.15 M DIPEA 組成之儲備溶液處理。將混合物在 rt 下攪拌 67 h。之後將其濃縮至乾，及將所得琥珀色油進行矽膠層析法(0 - 100% EtOAc / 己烷類)以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.83 – 7.80 (m, 1H), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.29 – 5.20 (m, 1H), 4.67 (ddd, J = 13.9, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 4.46(dd, J = 13.9, 8.3 Hz, 1H), 4.33 – 4.26(m, 1H), 3.49 – 3.34 (m, 1H), 2.56– 2.36(m, 6H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 2.04 – 1.96(m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.78 – 1.55 (m, 4H), 1.53 – 1.41 (m, 1H), 1.41 – 1.29 (m, 1H), 1.16– 1.05 (m, 1H), 0.73 – 0.59 (m, 2H), 0.52 – 0.44 (m, 1H), 0.44 – 0.35 (m, 1H).MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 659.3。

實施例 5

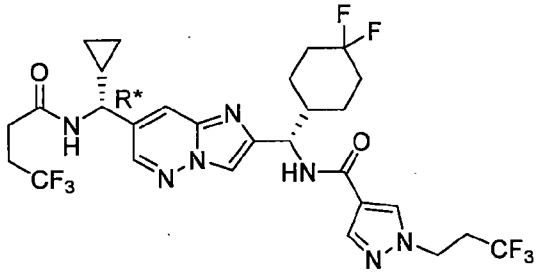
(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-((4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)苯甲醯胺



【1007】 如關於中間物 27 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-(1-(4,4-二氟環己基)-3-碘-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯(中間物 15)代替(S)-(1-環己基-3-碘-2-側氧丙基)胺甲酸三級丁基酯及 4,4,4-三氟丁酸代替(2RS、3RS)-1-(三級丁氧羰基)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲酸。藉由製備型 HPLC (Phenomenex Gemini C18，40%至 70% MeCN/NH_4OH 水溶液(0.05%))的純化提供呈無色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78–8.66(m, 2H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92–7.82 (m, 3H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.49–7.43 (m, 2H), 5.27–5.15 (m, 1H), 4.37 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.60–2.52 (m, 2H), 2.49–2.43 (m, 2H), 2.25–2.13 (m, 1H), 2.09–1.93 (m, 2H), 1.92–1.69 (m, 3H), 1.66–1.56(m, 1H), 1.46–1.33 (m, 1H), 1.31–1.21 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 524.2。

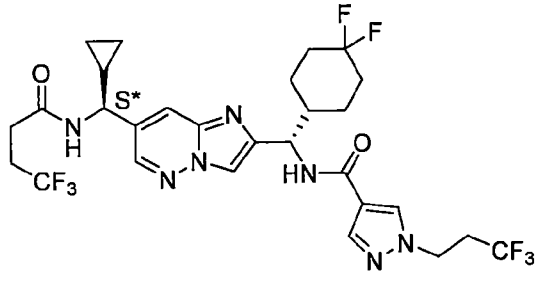
實施例 6

N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



實施例 7

N-((S)-(7-((S*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

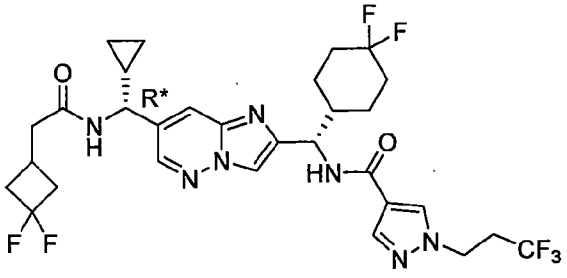


【1008】 藉由使用手性固定相之 SFC(Regis (S, S) Whelk-O® 1，25：75 MeOH/CO_2)將 N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-

基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(中間物 39)純化以產生非鏡像異構物對。藉由製備型 HPLC(XBridge C18，10%至 100% MeCN/NH_4OH 水溶液(20 mM))將第一溶析異構物純化以產生實施例 6，主要非鏡像異構物，呈無色固體。藉由製備型 HPLC(XBridge C18，10%至 100% MeCN/NH_4OH 水溶液(20 mM))將第二溶析異構物再純化以產生實施例 7，次要非鏡像異構物，呈無色固體。實施例 6：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.16(t, J = 8.6Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.95–2.81 (m, 2H), 2.56–2.42 (m, 4H), 2.20–1.91 (m, 3H), 1.90–1.66(m, 3H), 1.65–1.55 (m, 1H), 1.43–1.30 (m, 1H), 1.31–1.15 (m, 2H), 0.63–0.44 (m, 3H), 0.42–0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 650.3。實施例 7：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.16(t, J = 8.6Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.94–2.81 (m, 2H), 2.49–2.42 (m, 4H), 2.20–2.09 (m, 1H), 2.09–1.91 (m, 2H), 1.91–1.66(m, 3H), 1.65–1.55 (m, 1H), 1.44–1.31 (m, 1H), 1.31–1.14 (m, 2H), 0.63–0.44 (m, 3H), 0.42–0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 650.4。

實施例 8

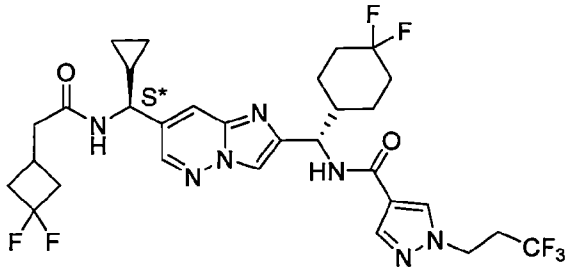
N-((S)-(7-((R*)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



實施例 9

N-((S)-(7-((S*)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-

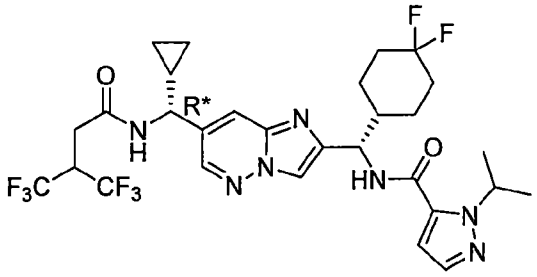
基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【1009】 藉由使用手性固定相之 SFC(Regis (S, S) Whelk-O® 1，35：65 MeOH/CO_2)將 N-((1S)-(7-(環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(中間物 40)純化以產生非鏡像異構物對。藉由製備型 HPLC(XBridge C18，10%至 100% MeCN/NH_4OH 水溶液(20 mM))將第一溶析異構物再純化以產生實施例 8，主要非鏡像異構物，呈無色固體。藉由製備型 HPLC(XBridge C18，10%至 100% MeCN/NH_4OH 水溶液(20 mM))將第二溶析異構物再純化以產生實施例 9，次要非鏡像異構物，呈無色固體。實施例 8：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.00–7.99 (m, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.16(t, J = 8.6Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.26(t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.94–2.81 (m, 2H), 2.71–2.55 (m, 2H), 2.44–2.21 (m, 5H), 2.19–2.09 (m, 1H), 2.09–1.91 (m, 2H), 1.91–1.66(m, 3H), 1.65–1.56(m, 1H), 1.43–1.30 (m, 1H), 1.30–1.15 (m, 2H), 0.61 – 0.42 (m, 3H), 0.40–0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 658.3。實施例 9：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.99 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.16(t, J = 8.6Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.26(t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.95–2.81 (m, 2H), 2.71–2.54 (m, 2H), 2.43–2.21 (m, 5H), 2.20–2.09 (m, 1H), 2.08–1.90 (m, 2H), 1.90–1.65 (m, 3H), 1.65–1.55 (m, 1H), 1.44–1.31 (m, 1H), 1.31–1.14 (m, 2H), 0.62–0.42 (m, 3H), 0.40–0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 658.3。

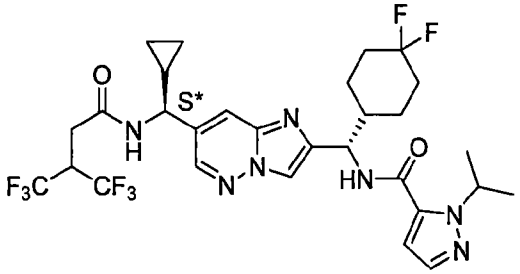
實施例 10

N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例 11

N-((S)-(7-((S*)-環丙基(4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

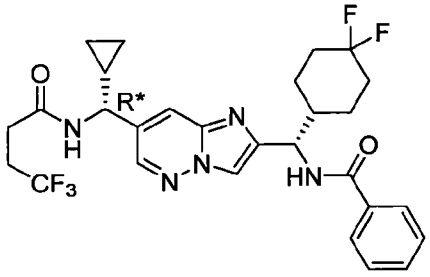


【1010】 藉由使用手性固定相之 SFC(Regis (S, S) Whelk-O® 1，30：70 MeOH (含有 0.1% (v/v) 之 25% NH_3 水溶液)/CO_2)將 N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物 41)純化以產生非鏡像異構物對。第一溶析異構物為實施例 10，主要非鏡像異構物。第二溶析異構物為實施例 11，次要非鏡像異構物。實施例 10：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97–7.92 (m, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.43–5.31 (m, 1H), 5.19–5.10 (m, 1H), 4.35–4.28 (m, 1H), 4.27–4.13 (m, 1H), 2.90–2.75 (m, 2H), 2.23–2.12 (m, 1H), 2.09–1.93 (m, 2H), 1.90–1.69 (m, 3H), 1.65–1.57 (m, 1H), 1.43–1.30 (m, 8H), 1.23–1.17 (m, 1H), 0.63–0.48 (m, 3H), 0.42–0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 664.3。實施例 11：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99–7.92 (m, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H),

6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.43–5.30 (m, 1H), 5.20–5.09 (m, 1H), 4.34–4.27 (m, 1H), 4.27–4.14 (m, 1H), 2.90–2.75 (m, 2H), 2.23–2.12 (m, 1H), 2.07–1.93 (m, 2H), 1.90–1.71 (m, 3H), 1.65–1.57 (m, 1H), 1.45–1.31 (m, 8H), 1.23–1.17 (m, 1H), 0.65–0.50 (m, 3H), 0.43–0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 664.2。

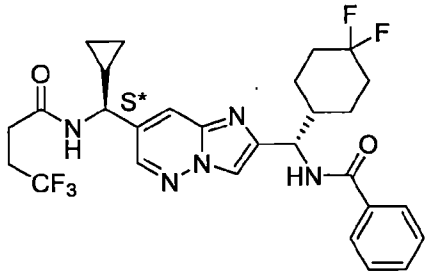
實施例 12

N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)苯甲醯胺



實施例 13

N-((S)-(7-((S*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)苯甲醯胺

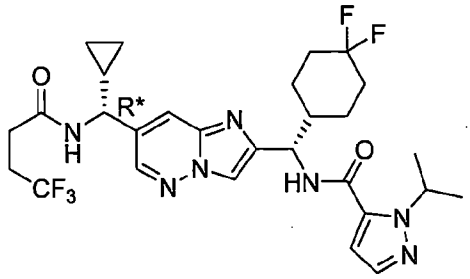


【1011】 藉由使用手性固定相之 SFC(Daicel CHIRALPAK® AD-H，35：65 i-PrOH (含有 0.1% (v/v)之 25% NH_3 水溶液)/CO_2)將 N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)苯甲醯胺(中間物 42)純化以產生非鏡像異構物對。第一溶析異構物為實施例 13，次要非鏡像異構物。第二溶析異構物為實施例 12，主要非鏡像異構物。實施例 12：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79–8.66(m, 2H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95–7.91 (m, 1H), 7.90–7.85 (m, 2H), 7.55–7.50 (m, 1H), 7.49–7.43 (m, 2H), 5.24–5.16(m, 1H), 4.31–4.23 (m, 1H), 2.48–2.40 (m, 4H), 2.23–2.13 (m, 1H), 2.09–1.95 (m, 2H),

1.93–1.86(m, 1H), 1.85–1.69 (m, 2H), 1.66–1.57 (m, 1H), 1.45–1.34 (m, 1H), 1.28–1.21 (m, 2H), 0.61–0.44 (m, 3H), 0.40–0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 564.2。實施例 13：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76(d, J = 7.6Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94–7.90 (m, 1H), 7.89–7.84 (m, 2H), 7.56–7.50 (m, 1H), 7.49–7.42 (m, 2H), 5.23–5.16(m, 1H), 4.30–4.24 (m, 1H), 2.48–2.42 (m, 4H), 2.24–2.13 (m, 1H), 2.07–1.95 (m, 2H), 1.93–1.86(m, 1H), 1.85–1.67 (m, 2H), 1.66–1.56(m, 1H), 1.44–1.34 (m, 1H), 1.29–1.23 (m, 2H), 0.61–0.44 (m, 3H), 0.40–0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 564.2。

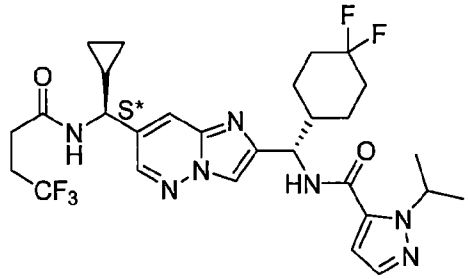
實施例 14

N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例 15

N-((S)-(7-((S*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

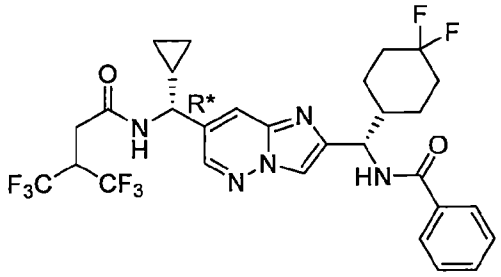


【1012】 藉由使用手性固定相之 SFC(Regis (S, S) Whelk-O® 1，35：65 MeOH (含有 0.1% (v/v)之 25% NH_3 水溶液)/CO_2)將 N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物 43)純化以產生非鏡像異構物對。第一溶析異構物為實施例

14，主要非鏡像異構物。第二溶析異構物為實施例 15，次要非鏡像異構物。實施例 14：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79–8.70 (m, 2H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96–7.91 (m, 1H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.44–5.30 (m, 1H), 5.20–5.11 (m, 1H), 4.33–4.24 (m, 1H), 2.50–2.43 (m, 4H), 2.23–2.12 (m, 1H), 2.10–1.93 (m, 2H), 1.92–1.68 (m, 3H), 1.66–1.58 (m, 1H), 1.44–1.27 (m, 8H), 1.23–1.17 (m, 1H), 0.62–0.46(m, 3H), 0.42–0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 596.2。實施例 15：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79–8.68 (m, 2H), 8.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96–7.91 (m, 1H), 7.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.42–5.30 (m, 1H), 5.19–5.11 (m, 1H), 4.32–4.24 (m, 1H), 2.49–2.42 (m, 4H), 2.23–2.12 (m, 1H), 2.10–1.94 (m, 2H), 1.91–1.67 (m, 3H), 1.64–1.57 (m, 1H), 1.44–1.27 (m, 8H), 1.23–1.17 (m, 1H), 0.64–0.45 (m, 3H), 0.43–0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 596.2。

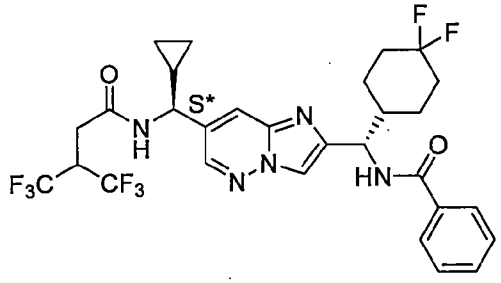
實施例 16

N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)苯甲醯胺



實施例 17

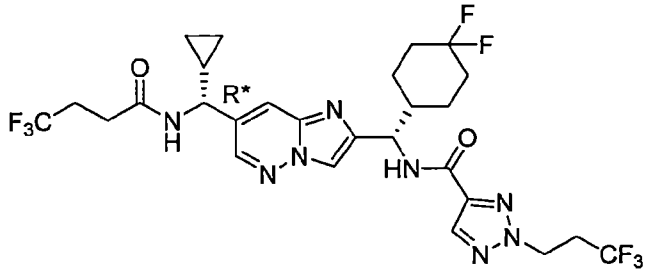
N-((S)-(7-((S*)-環丙基(4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)苯甲醯胺



【1013】 藉由使用手性固定相之 SFC(Regis (S, S) Whelk-O® 1，35：65 EtOH (含有 0.1% (v/v)之 25% NH_3 水溶液)/CO_2)將 N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)苯甲醯胺(中間物 44)純化以產生非鏡像異構物對。第一溶析異構物為實施例 16，主要非鏡像異構物。第二溶析異構物為實施例 17，次要非鏡像異構物。實施例 16：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.91–7.85 (m, 2H), 7.57–7.51 (m, 1H), 7.50–7.43 (m, 2H), 5.24–5.16(m, 1H), 4.34–4.28 (m, 1H), 4.27–4.13 (m, 1H), 2.90–2.75 (m, 2H), 2.24–2.13 (m, 1H), 2.07–1.69 (m, 5H), 1.66–1.58 (m, 1H), 1.44–1.33 (m, 1H), 1.32–1.18 (m, 2H), 0.63–0.50 (m, 3H), 0.42–0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 632.3。實施例 17：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96–7.92 (m, 1H), 7.91–7.84 (m, 2H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.49–7.41 (m, 2H), 5.24–5.17 (m, 1H), 4.34–4.27 (m, 1H), 4.26–4.13 (m, 1H), 2.89–2.76(m, 2H), 2.25–2.12 (m, 1H), 2.05–1.71 (m, 5H), 1.66–1.58 (m, 1H), 1.45–1.33 (m, 1H), 1.30–1.22 (m, 2H), 0.62–0.50 (m, 3H), 0.41–0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 632.3。

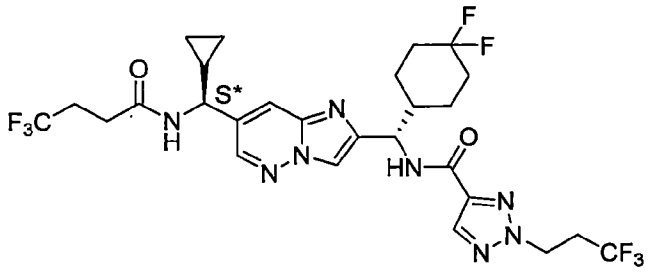
實施例 18

N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



實施例 19

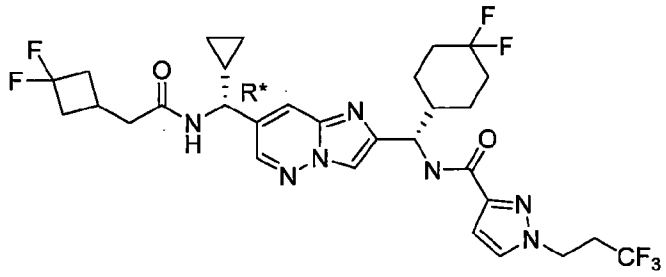
N-((S)-(7-((S*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1014】 藉由使用手性固定相之 SFC(Chiralpak IE，5 μm，250 x 21 mm，動相：18% 甲醇，82% CO_2，在 220 nm 下監測)將 N-((S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(中間物 58)解析以產生非鏡像異構物對。將第一溶析部分濃縮以提供實施例 18，主要非鏡像異構物，呈白色粉末。將第二溶析部分濃縮以提供實施例 19，次要非鏡像異構物，呈白色粉末。實施例 18：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 2H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 5.18 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.76(t, J = 6.6Hz, 2H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.13 - 2.94 (m, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 4H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.88 (br d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 1.58 (br d, J = 13.6Hz, 1H), 1.40 - 1.13 (m, 3H), 0.62 - 0.45 (m, 3H), 0.41 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 651.3。實施例 19：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.59 - 8.45 (m, 2H), 8.28 - 8.17 (m, 2H), 8.04 - 7.85 (m, 1H), 5.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.76(t, J = 6.6Hz, 2H), 4.29 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.13 - 2.96(m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 4H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 1.58 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.41 - 1.17 (m, 3H), 0.62 - 0.46(m, 3H), 0.41 - 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 651.4。

實施例20

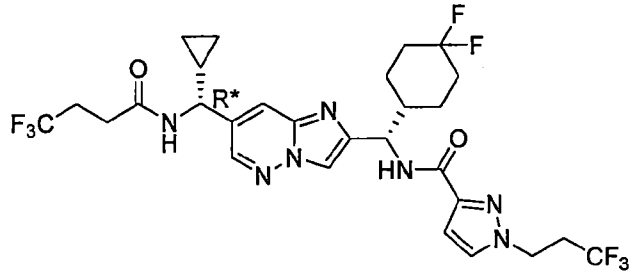
N-((S)-(7-((R*)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺



【1015】 藉由使用手性固定相之SFC (Whelk-01 (s, S) 2 x 25 cm，動相：40% 異丙醇 (0.1% DEA/CO_2，100巴，65 mL/min在220 nm下監測)將N-((S)-(7-(環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺(中間物59)解析以產生非鏡像異構物對。將第二溶析化合物濃縮以提供標題化合物，主要非鏡像異構物，呈白色粉末。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD、) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.26(d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.78 - 2.64 (m, 2H), 2.56-2.46(m, 3H), 2.39 - 2.16(m, 3H), 2.15 - 1.96(m, 3H), 1.91 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.56- 1.34 (m, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 1H), 0.77 - 0.68 (m, 2H), 0.56- 0.46(m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 658.3。

實施例21

N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺

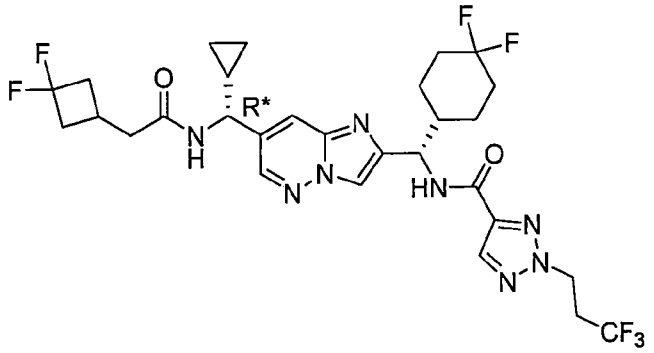


【1016】 藉由使用手性固定相之SFC(Whelk-01 (s, S) 2 x 25 cm，動相：30% 甲醇(0.1% DEA/CO_2，100巴，65 mL/min在220 nm下監測)將N-((S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺(中間物60)解析以產生非鏡像異構物對。

將第二溶析化合物濃縮以提供標題化合物，主要非鏡像異構物，呈白色粉末。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD、) δ 8.48 (s, 1H), 8.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 1H), 6.75 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.26(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 2H), 4.29 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.96- 2.83 (m, 2H), 2.62 - 2.44 (m, 4H), 2.27 - 1.95 (m, 4H), 1.90 - 1.68 (m, 2H), 1.66- 1.60 (m, 1H), 1.57 - 1.34 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 0.77 - 0.68 (m, 2H), 0.55 - 0.49 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 650.3。

實施例22

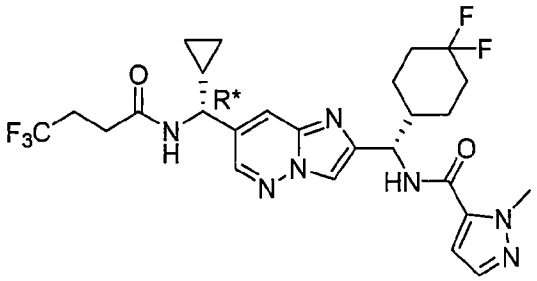
N-((S)-(7-((R*)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1017】 藉由使用手性固定相之SFC(AD-H 3 x 25 cm，動相：30% 乙醇/CO_2，100巴，65 mL/min，在220 nm下監測)將N-((S)-(7-(環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(中間物61)解析以產生非鏡像異構物對。將第二溶析化合物濃縮以提供標題化合物，主要非鏡像異構物，呈白色粉末。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 5.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.76(t, J = 6.6Hz, 2H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.13 - 2.97 (m, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.39 (br s、3H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.42 - 1.15 (m, 3H), 0.62 - 0.42 (m, 3H0.39 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 659.3。

實施例23

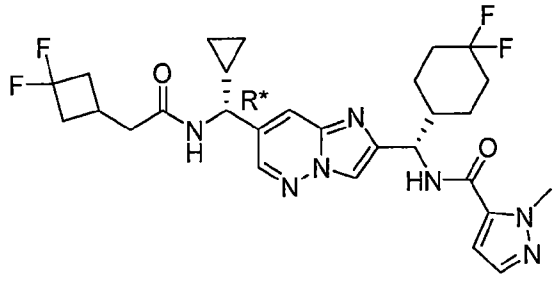
N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1018】 藉由使用手性固定相之SFC(Whelk-01 (s, S) 2 x 25 cm，動相：25% 甲醇/CO_2，100巴，65 mL/min，在220 nm下監測)將N-((S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物62)解析以產生非鏡像異構物對。將第一溶析化合物濃縮以提供標題化合物，主要非鏡像異構物，呈白色粉末。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 - 8.68 (m, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 4H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 1H), 1.43 - 1.15 (m, 3H), 0.62 - 0.45 (m, 3H), 0.40 - 0.34 m，1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 658.3。

實施例24

N-((S)-(7-((R*)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺

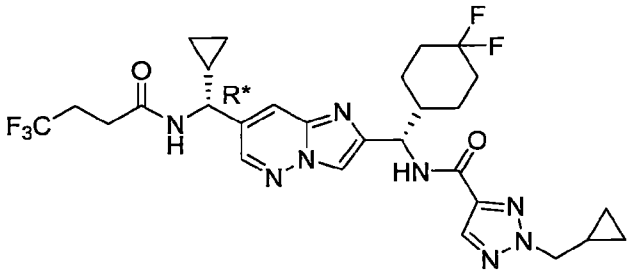


【1019】 藉由使用手性固定相之SFC(Whelk-01 (s, S) 2 x 25 cm，動相：30% 甲醇/CO_2，100巴，65 mL/min，在220 nm下監測)將N-((S)-(7-(環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-甲基

-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物63)解析以產生非鏡像異構物對。將第一溶析化合物濃縮以提供標題化合物，主要非鏡像異構物，呈白色粉末。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.26(t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.44 - 2.36(m, 3H), 2.36- 2.14 (m, 3H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.67 (m, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.31 - 1.17 (m, 2H), 0.62 - 0.42 (m, 3H), 0.39 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 576.3。

實施例25

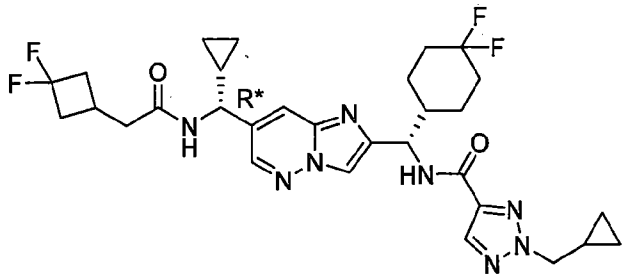
N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(環丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1020】 藉由使用手性固定相之SFC(Whelk-01 (s, S) 2 x 25 cm，動相：35% 甲醇(DEA)/CO_2，100巴，65 mL/min，在220 nm下監測)將N-((S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(環丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(中間物64)解析以產生非鏡像異構物對。將第一溶析化合物濃縮以提供標題化合物，主要非鏡像異構物，呈白色粉末。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 4H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.66(m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 2H), 0.61 - 0.47 (m, 5H), 0.45 - 0.34 (m, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 609.3。

實施例26

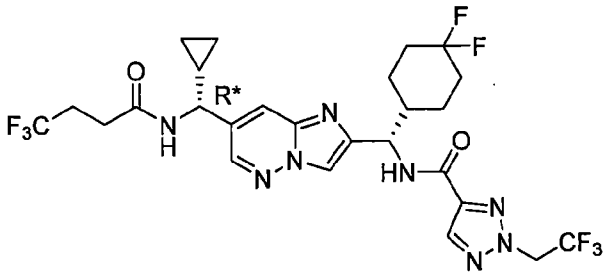
N-((S)-(7-((R*)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(環丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1021】 使用一種使用手性固定相之SFC(Whelk-01 (s, S) 2 x 25 cm，動相：35% 甲醇(DEA)/CO_2，100巴，65 mL/min，在220 nm下監測)將N-((S)-(7-(環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(環丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(中間物65)解析以產生非鏡像異構物對。將第一溶析化合物濃縮以提供標題化合物，主要非鏡像異構物，呈白色粉末。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.56(m, 2H), 2.43 - 2.36(m, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.66(m, 2H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 1.29 - 1.16(m, 2H), 0.61 - 0.50 (m, 4H), 0.50 - 0.45 (m, 1H), 0.45 - 0.40 (m, 2H), 0.39 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ 實測值 617.3。

實施例27

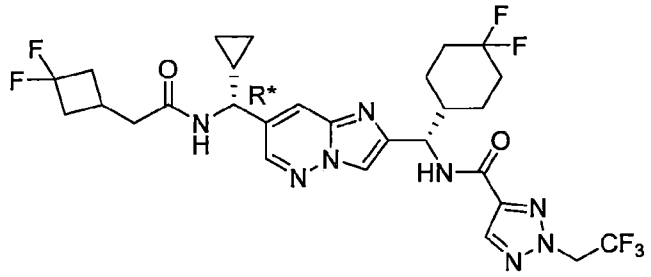
N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1022】 藉由使用手性固定相之SFC(Whelk-01 (s, S) 2 x 25 cm，動相：30%甲醇/CO_2，100巴，65 mL/min，在220 nm下監測)將N-((S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(中間物66)解析以產生非鏡像異構物對。將第一溶析化合物濃縮以提供標題化合物，主要非鏡像異構物，呈白色粉末。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.64 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 5.18 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 4H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.86(m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.40 - 1.17 (m, 3H), 0.62 - 0.46(m, 3H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值637.2。

實施例28

N-((S)-(7-((R*)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

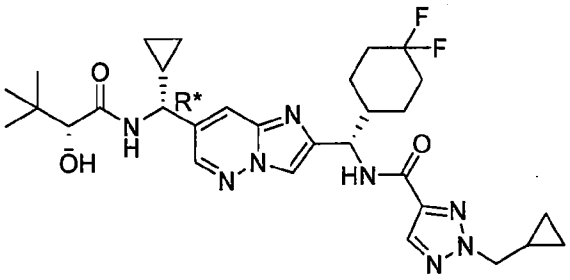


【1023】 藉由使用手性固定相之SFC(Whelk-01 (s, S) 2 x 25 cm，動相：35%甲醇/CO_2，100巴，65 mL/min，在220 nm下監測)將N-((S)-(7-(環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(中間物67)解析以產生非鏡像異構物對。將第一溶析化合物濃縮以提供標題化合物，主要非鏡像異構物，呈白色粉末。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.64 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 5.18 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.36(m, 3H),

2.36- 2.23 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.66(m, 2H), 1.62 - 1.54(m, 1H), 1.43 - 1.30 (m, 1H), 1.30 - 1.15 (m, 2H), 0.61 - 0.50 (m, 2H), 0.50 - 0.44 (m, 1H), 0.40 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 645.3。

實施例 29

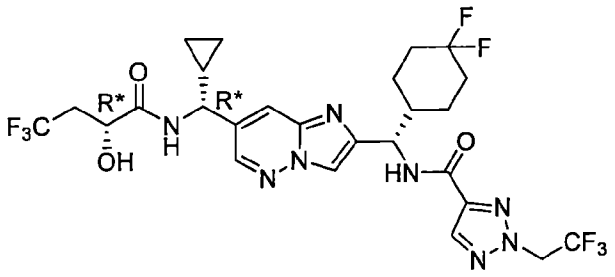
N-((S)-(7-((R*)-環丙基((R)-2-羥-3,3-二甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(環丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1024】 藉由使用手性固定相之SFC(Whelk-01 (s, S) 2 x 25 cm，動相：30% 異丙醇 (0.1% DEA)/CO_2，100巴，60 mL/min，在220 nm下監測)將N-((S)-(7-(環丙基((R)-2-羥-3,3-二甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(環丙基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(中間物68)解析以產生非鏡像異構物對。將第一溶析化合物濃縮以提供標題化合物，主要非鏡像異構物，呈白色粉末。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46(d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.66(m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.43 - 1.30 (m, 3H), 1.28 - 1.19 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.59 - 0.50 (m, 5H), 0.45 - 0.39 (m, 2H), 0.34 - 0.28 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 599.3。

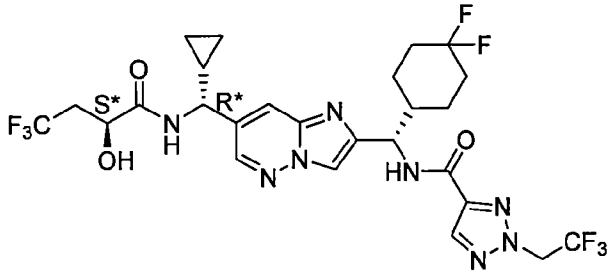
實施例30

N-((S)-(7-((R*)-環丙基((R*)-4,4,4-三氟-2-羥丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



實施例31

N-((S)-(7-((R*)-環丙基((S*)-4,4,4-三氟-2-羥丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

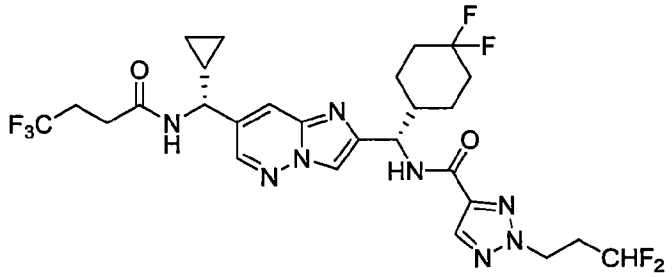


【1025】 藉由使用手性固定相之 SFC (Whelk-01 (s, S) 2 x 25 cm，動相：30% 異丙醇(0.1% DEA)/CO_2，100 巴，60 mL/min，在 220 nm 下監測)將 N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟-2-羥丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(中間物 69)解析以產生一組四種非鏡像異構物。將第一溶析部分濃縮以提供實施例 30，共主要非鏡像異構物，呈白色粉末。將第三溶析部分濃縮以提供實施例 31，共主要非鏡像異構物，呈白色粉末。實施例 30：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.64 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 5.18 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.26- 4.16(m, 2H), 2.76- 2.60 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.46- 1.32 (m, 2H), 1.31 - 1.16(m, 2H), 0.63 - 0.47 (m, 3H), 0.40 - 0.30 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ 實測值 653.2。實施例 31：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.16(d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.64 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 5.18 (t, J = 8.7 Hz, 1H),

4.32 - 4.16(m, 2H), 2.71 - 2.57 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.86(m, 1H), 1.84 - 1.66(m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.47 - 1.32 (m, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 2H), 0.61 - 0.46(m, 3H), 0.41 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值653.2。

實施例 32

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

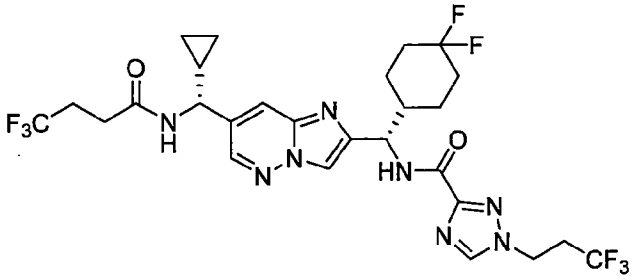


【1026】 將小瓶中裝入攪拌棒、2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸(54 mg，0.28 mmol，中間物102)、HATU (110 mg，0.28 mmol)和DMF (1 mL)。將溶液攪拌5 min，接著添加N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(100 mg，0.22 mmol，中間物51)，及Hünig氏鹼(0.075 mL，0.42 mmol)並將反應攪拌另外30 min。將反應倒在水上並用乙酸乙酯稀釋。分離各層並將水相用乙酸乙酯(2 x 5 mL)進一步萃取。將合併的有機萃取物用10% LiCl水溶液洗滌，接著鹽水，用無水$MgSO_4$乾燥，過濾及濃縮。藉由矽膠層析法(0-100% 乙酸乙酯(具有10% MeOH) / 己烷類)將粗製材料純化。將含有產物之部分濃縮成玻璃狀固體。藉由逆相鹼性HPLC (Gemini® 5 μm C18 110 Å，150 x 21.2 mm，0-100% 乙腈/水 (具有20 mM NH_4OH))將材料進一步純化。將含有產物之部分冷凍乾燥以提供呈白色粉末之標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 6.37 - 6.05 (m, 1H), 5.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 4H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.66(m, 2H), 1.62 – 1.54 (m,

1H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 1.29 - 1.17 (m, 2H), 0.61 - 0.55 (m, 1H), 0.55 - 0.46(m, 2H), 0.42 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 633.3。

實施例 33

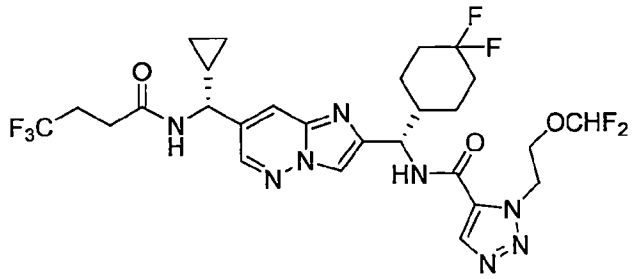
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺



【1027】 如關於實施例 32 所述製備標題化合物，使用 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸(中間物 153)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.71 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.54 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.05 - 2.86(m, 2H), 2.54 (br s、1H), 2.49 - 2.44 (m, 3H), 2.18 - 2.06(m, 1H), 2.06- 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.64 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 1H), 1.26- 1.16(m, 2H), 0.62 - 0.46(m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 651.3。

實施例 34

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺

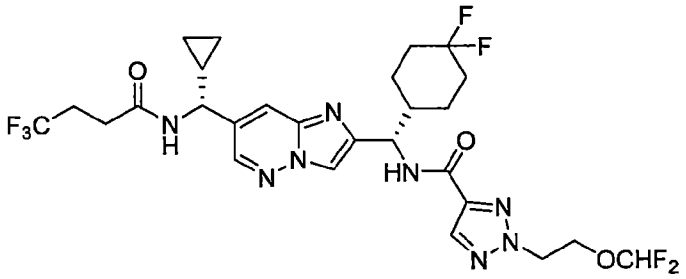


【1028】 如關於實施例32所述製備標題化合物，使用1-(2-(二氟甲氧基)乙

基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物112)代替2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.15 (m, 1H), 5.16(t, J = 8.6Hz, 1H), 4.99 - 4.75 (m, 2H), 4.32 - 4.17 (m, 3H), 2.56- 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 3H), 2.26- 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.66- 1.57 (m, 1H), 1.46- 1.32 (m, 1H), 1.32 - 1.15 (m, 2H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 649.3。

實施例 35

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-2-(2-(二氟甲氧基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

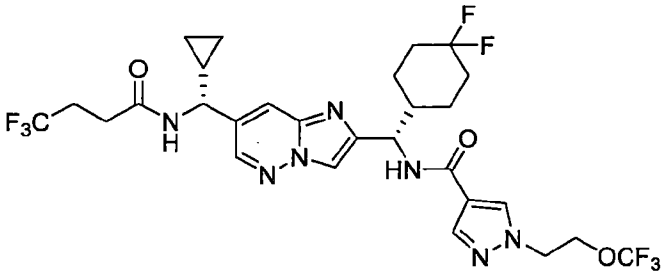


【1029】 如關於實施例32所述製備標題化合物，使用2-(2-(二氟甲氧基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸(中間物109)代替2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.55 - 8.47 (m, 2H), 8.26- 8.21 (m, 2H), 7.96(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.28 (m, 1H), 5.18 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.36(t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.56- 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.64 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.42 - 1.28 (m, 1H), 1.27 - 1.13 (m, 2H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.43 - 0.31 (m, 1H)。
MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 649.3。

實施例36

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二

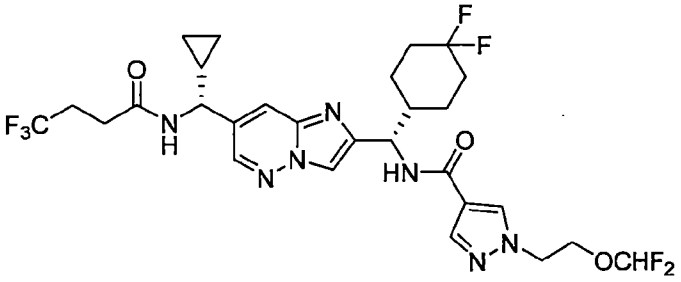
氟環己基)甲基)-1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【1030】 如關於實施例32所述製備標題化合物，使用1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(中間物98)代替2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 2H), 8.16(s, 1H), 8.01 (d, J = 0.6Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.16(t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.46(s, 4H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.56- 2.51 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.66(m, 3H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.44 - 1.31 (m, 1H), 1.30 - 1.14 (m, 2H), 0.62 - 0.45 (m, 3H), 0.14 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 666.3。

實施例37

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

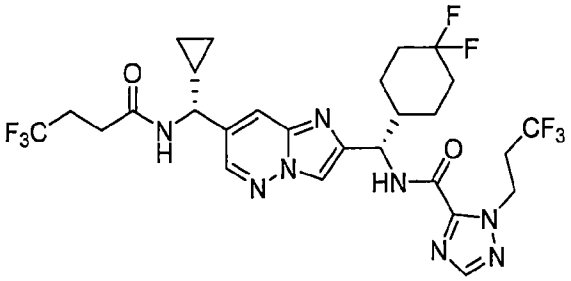


【1031】 如關於實施例32所述製備標題化合物，使用1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(中間物100)代替2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 78.3 Hz, 1H), 5.16(t, J = 8.6Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 4.29 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.56- 2.51 (m, 1H), 2.48

- 2.43 (m, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.67 (m, 3H), 1.64 – 1.56(m, 1H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.29 - 1.15 (m, 2H), 0.61 - 0.44 (m, 3H), 0.40 – 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 648.3。

實施例38

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺

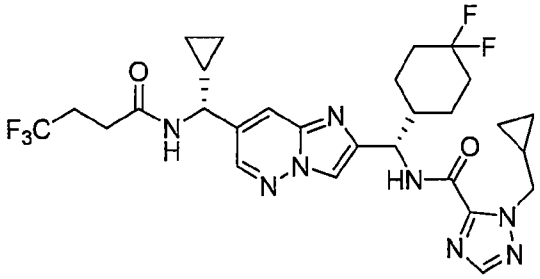


【1032】 將小瓶中裝入攪拌棒、N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(100 mg，0.218 mmol，中間物51)、MeCN (2 mL)、HOBt (31 mg，0.23 mmol)、和1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸(48 mg，0.23 mmol，中間物96)。將反應攪拌5 min，接著添加EDCI (44 mg，0.23 mmol)和Hünig氏鹼(0.056mL，0.33 mmol)並將反應在40°C下攪拌30 min。將反應冷卻至rt並倒在水上並用乙酸乙酯稀釋。分離各層，及將水相用乙酸乙酯(2 x 5 mL)進一步萃取。將合併的有機物用鹽水洗滌，用無水$MgSO_4$乾燥，過濾及濃縮成玻璃狀固體。藉由矽膠層析法(0-100% 乙酸乙酯(具有10% MeOH) / 己烷類)將粗製材料純化。將含有產物之部分濃縮成油狀固體。藉由逆相鹼性HPLC (Gemini® 5 μm C18 110 Å，150 x 21.2 mm，0-100% 乙腈/水 (具有20 mM NH_4OH))將材料進一步純化。將含有產物之部分冷凍乾燥以提供呈白色粉末之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.00 - 2.77 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 1H),

1.28 - 1.15 (m, 2H), 0.64 - 0.44 (m, 3H), 0.41 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ 實測值 651.3。

實施例39

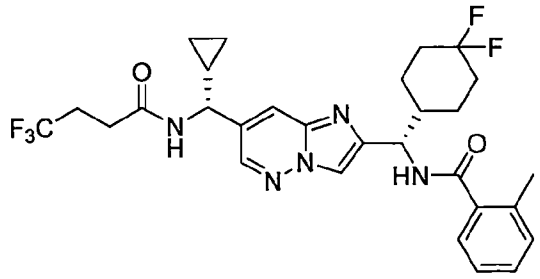
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(環丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺



【1033】 如關於實施例38所述製備標題化合物，使用1-(環丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸(中間物94)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 5.13 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.42 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.56- 2.51 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.86(m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), 1.30 - 1.16(m, 3H), 0.62 - 0.48 (m, 3H), 0.47 - 0.42 (m, 2H), 0.41 - 0.31 (m, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 609.3。

實施例40

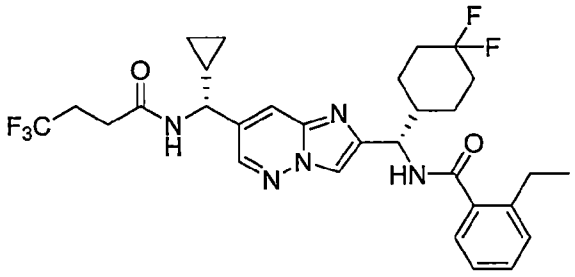
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-甲基苯甲醯胺



【1034】 如關於實施例38所述製備標題化合物，使用2-甲基苯甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.26– 7.20 (m, 2H), 5.25 - 5.20 (m, 1H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.56– 2.51 (m, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.76– 1.64 (m, 2H), 1.50 – 1.27 (m, 2H), 1.26– 1.16 (m, 1H), 0.62 – 0.46 (m, 3H), 0.42 – 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 578.2。

實施例41

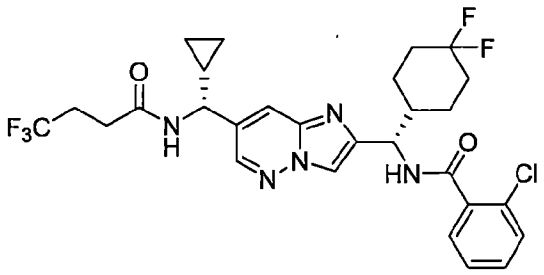
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-乙基苯甲醯胺



【1035】 如關於實施例38所述製備標題化合物，使用2-乙基苯甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 - 8.67 (m, 2H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.16(m, 3H), 5.25 - 5.20 (m, 1H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.86- 1.76(m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.48 - 1.28 (m, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.63 - 0.46 (m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 592。

實施例42

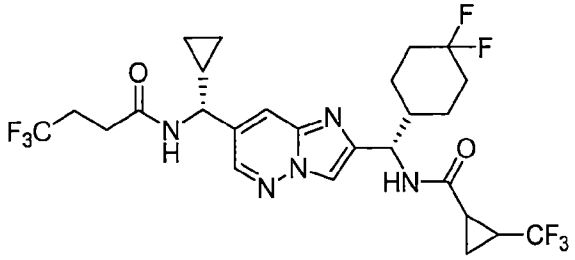
2-氯-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)苯甲醯胺



【1036】 如關於實施例38所述製備標題化合物，使用2-氯苯甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 - 7.83 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 5.31 - 5.14 m，1H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.56- 2.51 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.06- 1.96 (m, 2H), 1.87 - 1.65 (m, 4H), 1.51 - 1.33 (m, 2H), 1.26- 1.15 (m, 1H), 0.62 - 0.47 (m, 3H), 0.42 - 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ 實測值 598.1。

實施例43

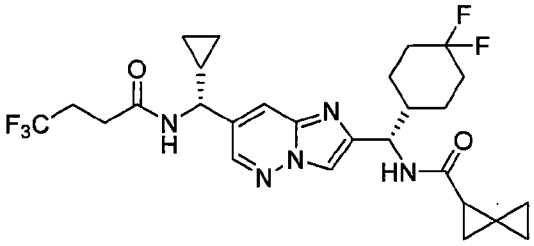
(反-1, 2)-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(三氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺



【1037】 如關於實施例 4 的合成中所述製備標題化合物，使用外消旋反-2-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體非鏡像異構物化合物對。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (dd, J = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 1H), 5.13 – 5.04 (m, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 1H), 2.63 – 2.41 (m, 4H), 2.25 – 2.16(m, 1H), 2.16– 1.94 (m, 4H), 1.93 – 1.56(m, 4H), 1.53 – 1.13 (m, 5H), 0.77 – 0.65 (m, 2H), 0.56– 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 596.4。

實施例 44

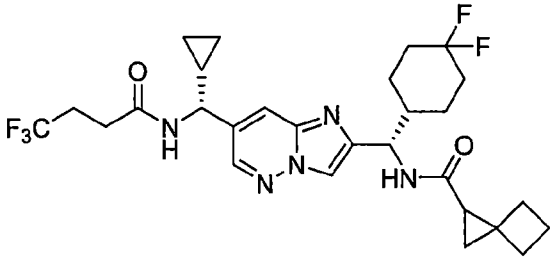
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)螺[2.2]戊烷-1-甲醯胺



【1038】 如關於實施例 4 的合成中所述製備標題化合物，使用螺[2.2]戊烷-1-甲酸代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36– 8.27 (m, 1H), 7.86– 7.72 (m, 2H), 6.39 (dd, J = 13.0, 8.7 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.15 (td, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 9.1, 7.4 Hz, 1H), 2.59 – 2.42 (m, 3H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 3H), 1.50 – 1.11 (m, 4H), 1.06– 0.96 (m, 1H), 0.95 – 0.81 (m, 3H), 0.81 – 0.70 (m, 2H), 0.57 – 0.43 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ 實測值 554.3。

實施例 45

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)螺[2.3]己烷-1-甲醯胺

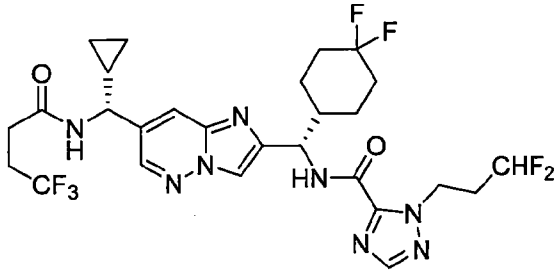


【1039】 如關於實施例 4 的合成中所述製備標題化合物，使用螺[2.3]己烷-1-甲酸代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.88 – 7.76 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 14.5, 8.7 Hz, 1H), 6.15 – 6.04 (m, 1H), 5.23 – 5.08 (m, 1H), 4.39 – 4.27 (m, 1H), 2.62 – 2.41 (m, 4H), 2.27 – 1.83 (m, 7H), 1.81 – 1.55 (m, 4H),

1.53 – 1.38 (m, 1H), 1.38 – 1.11 (m, 4H), 0.97 – 0.83 (m, 1H), 0.81 – 0.69 (m, 2H), 0.57 – 0.42 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 568.2。

實施例 46

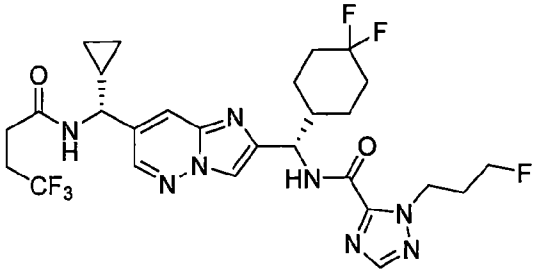
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3-二氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺



【1040】 將微波爐小瓶中加入 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(25 mg，0.054 mmol，中間物 51)、1-(3,3-二氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(17 mg，0.082 mmol，中間物 78)和甲苯(2 mL)。接著，滴加 $AlMe_3$ (0.11 mL，0.22 mmol，在甲苯中之 2 M)且所得混合物在 90°C 下攪拌 1 h。接著將混合物冷卻至 rt 並用 1 N HCl 水溶液淬滅。將混合物用 EtOAc (20 mL)稀釋並用 1 N HCl 水溶液(20 mL)洗滌。將水溶液用 EtOAc (20 mL)進一步萃取並接著將有機物合併，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由製備型 HPLC (Xbridge C18，30 至 100% ACN / 20 mM NH_4OH 水溶液)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 - 8.16 (m, 2H), 7.89 - 7.79 (m, 3H), 7.46- 7.52 (m, 1H), 6.14 - 5.84 (m, 2H), 5.20 (dd, J = 9.1, 7.6Hz, 1H), 5.11 - 4.82 (m, 2H), 4.35 - 4.26(m, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 3H), 2.19 - 1.88 (m, 5H), 1.78 - 1.26 (m, 6H), 1.19 - 1.12 (m, 1H), 0.77 - 0.71 (m, 2H), 0.53 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 633.2。

實施例 47

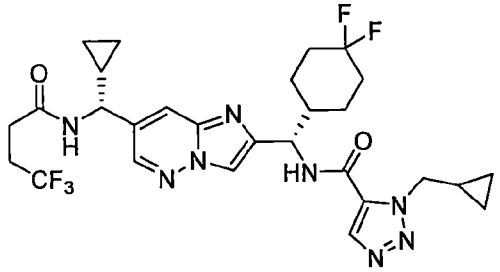
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3-氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺



【1041】 將 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(100 mg，0.22 mmol，中間物 51)、1-(3-氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸(43 mg，0.25 mmol，中間物 80)、HOBt (31 mg，0.23 mmol)、DIPEA (45 μL，0.26mmol)和 ACN (2.4 mL)之混合物攪拌直到均勻。接著，添加 EDCI (44 mg，0.23 mmol)且所得混合物在 rt 下攪拌 3 h，接著在 40℃下攪拌 18.5 h。此時之後，將混合物冷卻至 rt，添加水並將溶液用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(20 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由製備型 HPLC(Xbridge C18，30 至 100% ACN / 20 mM NH_4OH 水溶液)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 3H), 6.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 9.1, 7.6Hz, 1H), 4.87 - 4.76(m, 2H), 4.49 (dt, J = 46.9, 5.7 Hz, 2H), 4.31 (dd, J = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 1.87 (m, 6H), 1.80 - 1.60 (m, 3H), 1.56- 1.33 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 1H), 0.78 - 0.68 (m, 2H), 0.53 - 0.42 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 615.3。

實施例 48

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(環丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺

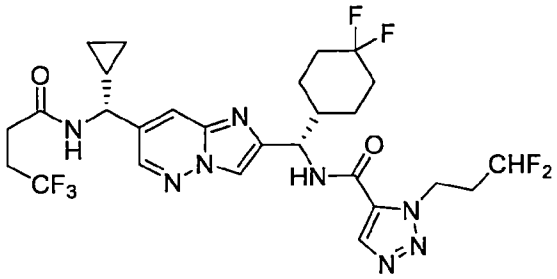


【1042】 將 1-(環丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(47 mg，0.28 mmol，中

間物 82)、HATU (110 mg，0.28 mmol)、DIPEA (75 μL，0.44 mmol)和 DMF (1 mL)之混合物在 rt 下攪拌 5 min。接著，添加 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(100 mg，0.22 mmol，中間物 51)且所得混合物在 rt 下攪拌 1 h。此後，將混合物分溶在飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(20 mL)和 EtOAc (20 mL)之間。將水層用 EtOAc (20 mL)進一步萃取，及接著將有機層合併，用飽和 NH_4Cl 水溶液洗滌，接著鹽水，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由製備型 HPLC (Xbridge C18，30 至 100% ACN / 20 mM NH_4OH 水溶液)將殘餘物純化以提供冷凍乾燥後呈米黃色固體之標題化合物。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 2H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 2.57 - 2.44 (m, 4H), 2.21 – 2.05 (m, 3H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 3H), 1.56- 1.46 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 2H), 1.23 - 1.16 (m, 1H), 0.79 - 0.70 (m, 2H), 0.56- 0.42 (m, 6H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 609.3。

實施例 49

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3-二氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺

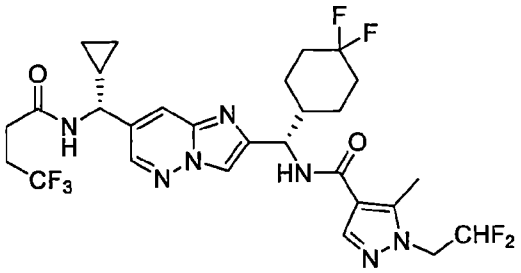


【1043】 如關於實施例 48 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(3,3-二氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物 84)代替 1-(環丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸以提供冷凍乾燥後呈米黃色固體之標題化合物。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.96 (tt, J = 55.8, 4.3 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 2.57 - 2.45 (m, 6H), 2.19 - 2.12

(m, 1H), 2.08 – 2.03 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 3H), 1.56- 1.47 (m, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 1H), 0.78 - 0.71 (m, 2H), 0.55 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 633.3。

實施例 50

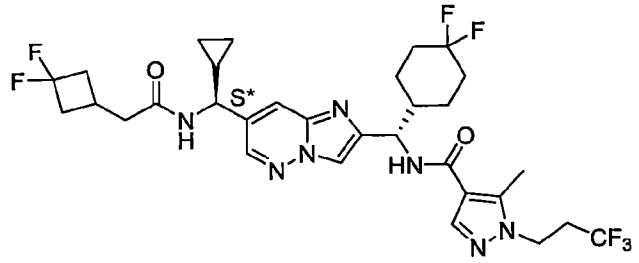
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺



【1044】 如關於實施例 48 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸代替 1-(環丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸以提供冷凍乾燥後呈米黃色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86- 7.81 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.21 - 5.95 (m, 2H), 5.29 - 5.23 (m, 1H), 4.40 (td, J = 13.2, 4.4 Hz, 2H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.56- 2.45 (m, 4H), 2.17 - 1.94 (m, 4H), 1.79 - 1.64 (m, 3H), 1.56- 1.46 (m, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 1H), 0.80 - 0.71 (m, 2H), 0.54 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 632.3。

實施例 51

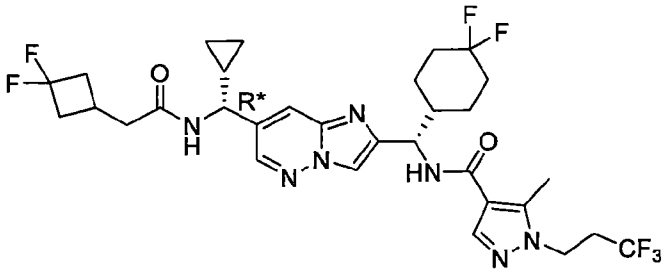
N-((S)-(7-((S*)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



實施例 52

N-((S)-(7-((R*)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-

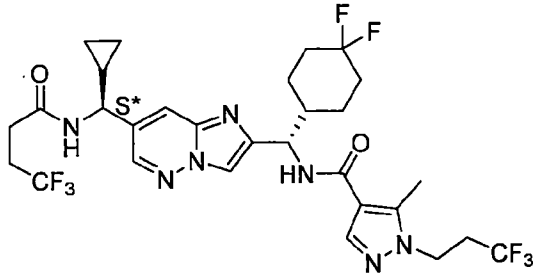
基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【1045】 藉由使用手性固定相之 SFC(Whelk-01 (R、R) (2 x 25 cm)，20% EtOH (0.1% DEA)/CO_2)將 N-((1S)-(7-(環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(中間物 91)純化以產生非鏡像異構物對。第一溶析異構物為實施例 51，次要非鏡像異構物，呈白色固體。第二溶析異構物為實施例 52，主要非鏡像異構物，呈白色固體。實施例 51：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.79 (dt, J = 10.8, 7.0 Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.53 - 2.48 (m, 3H), 2.38 – 1.96(m, 6H), 1.90 - 1.61 (m, 3H), 1.55 - 1.21 (m, 3H), 0.75 - 0.69 (m, 2H), 0.54 - 0.47 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 672.3。實施例 52：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.25 - 5.04 (m, 1H), 4.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.78 (dt, J = 10.8, 7.0 Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.53 - 2.48 (m, 3H), 0.75 - 0.69 (m, 2H), 0.49 (br t, J = 4.5 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 672.3。

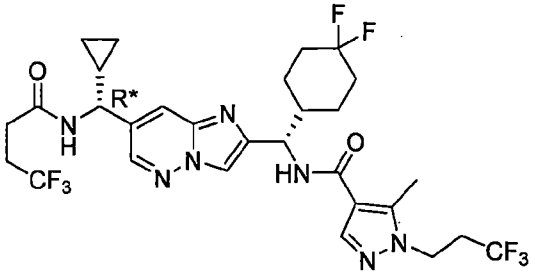
實施例 53

N-((S)-(7-((S*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



實施例 54

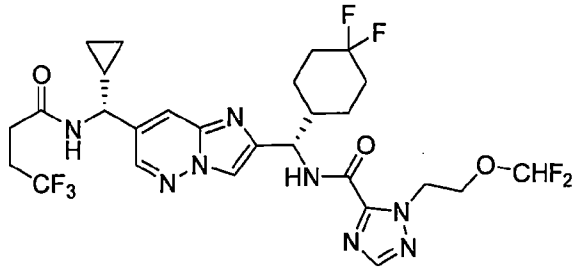
N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【1046】 藉由使用手性固定相之SFC(Whelk-01 (R、R) (2 x 25 cm)，20% MeOH (0.1% DEA)/CO_2)將N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(中間物92)純化以產生非鏡像異構物對。第一溶析異構物為實施例53，次要非鏡像異構物，呈白色固體。第二溶析異構物為實施例54，主要非鏡像異構物，呈白色固體。實施例53：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.70 - 2.56(m, 2H), 2.55 - 2.30 (m, 7H), 2.08 – 1.81 (m, 4H), 1.73 - 1.46(m, 3H), 1.41 – 0.98 (m, 4H), 0.64 - 0.50 (m, 2H), 0.43 - 0.32 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 664.3。實施例54：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.84 – 2.71 (m, 2H), 2.60 – 2.57 (m, 1H), 2.57 – 2.54 (m, 4H), 2.54 – 2.45 (m, 2H), 2.22 – 1.95 (m, 4H), 1.86– 1.59 (m, 3H), 1.54 – 1.33 (m, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 1H), 0.75 – 0.66(m, 2H), 0.54 – 0.46(m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 664.3。

實施例 55

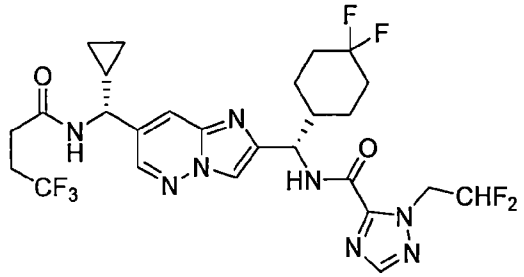
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺



【1047】 將微波爐小瓶中加入 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(100 mg，0.22 mmol，中間物 51)和甲苯(7.3 mL)。接著，滴加 $AlMe_3$ (0.44 mL，0.87 mmol，在甲苯中之 2 M)且所得混合物在 rt 下攪拌 15 min。此後，添加 1-(2-(二氟甲氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(60 mg，0.27 mmol，中間物 120)且混合物在 90℃ 下攪拌 1 h。接著將混合物冷卻至 rt 並用 1 N HCl 水溶液淬滅。將混合物用 EtOAc (20 mL)稀釋並用 1 N HCl 水溶液(20 mL)洗滌。將水溶液用 EtOAc (20 mL)進一步萃取並接著將有機物合併，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由製備型 HPLC(Xbridge C18，30 至 100% ACN / 20 mM NH_4OH 水溶液)，接著製備型 HPLC (Xbridge C18，30 至 100% ACN / 0.05% TFA 水溶液)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 - 8.53 (m, 1H), 8.50 - 8.17 (m, 2H), 7.97 - 7.86(m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 6.11 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 5.23 - 5.14 (m, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 3H), 2.54 - 2.40 (m, 4H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.84 - 1.60 (m, 3H), 1.53 - 1.33 (m, 2H), 1.27 - 1.11 (m, 2H), 0.74 - 0.68 (m, 2H), 0.52 - 0.41 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 649.2。

實施例 56

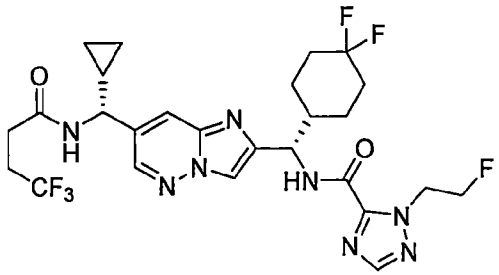
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺



【1048】 如關於實施例 46 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-(2,2-二氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(中間物 113)代替 1-(3,3-二氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 - 8.24 (m, 2H), 7.93 - 7.77 (m, 3H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 6.16(tt, J = 55.4, 4.3 Hz, 1H), 5.20 - 5.11 (m, 1H), 5.04 (td, J = 13.0, 4.3 Hz, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 2.53 - 2.38 (m, 5H), 2.12 - 1.91 (m, 3H), 1.76- 1.58 (m, 3H), 1.52 - 1.33 (m, 2H), 1.19 - 1.08 (m, 1H), 0.71 - 0.63 (m, 2H), 0.50 - 0.38 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 619.0。

實施例 57

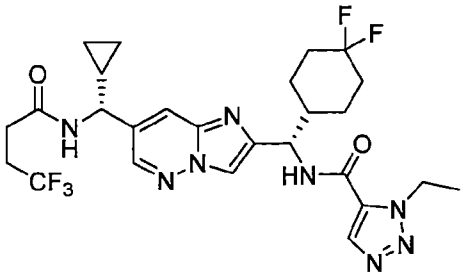
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(2-氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺



【1049】 如關於實施例 46 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-(2-氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(中間物 114)代替 1-(3,3-二氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 9.1, 7.6Hz, 1H), 5.07 - 4.95 (m, 2H), 4.89 - 4.72 (m, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 4H), 2.19 - 1.93 (m, 4H), 1.75 - 1.61 (m, 3H), 1.55 - 1.34 (m, 2H), 1.20 - 1.11 (m, 1H), 0.81 - 0.69 (m, 2H), 0.54 - 0.43 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 601.0。

實施例 58

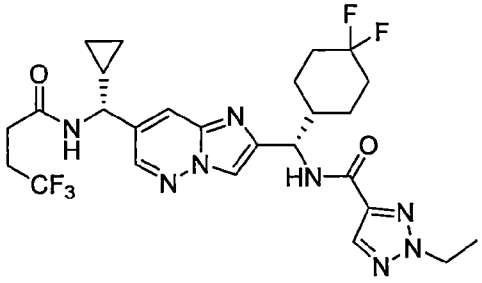
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



【1050】 如實施例 47 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸代替 1-(3-氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.46(d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.28 - 5.20 (m, 1H), 4.76(q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 2.57 - 2.44 (m, 4H), 2.21 - 2.04 (m, 3H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.82 - 1.53 (m, 4H), 1.53 - 1.49 (m, 3H), 1.39 - 1.29 (m, 1H), 1.22 - 1.13 (m, 1H), 0.78 - 0.70 (m, 2H), 0.55 - 0.42 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 583.2。

實施例 59

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

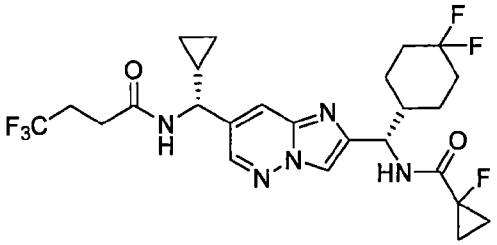


【1051】 如實施例 47 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸代替 1-(3-氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸，及在 40℃下攪拌 1.5 h代替 18.5 h，接著在rt下攪拌 18 h，以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.53 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.34 - 5.25 (m, 1H), 4.47 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 4H), 2.17 - 1.94 (m, 4H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.58 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.54 - 1.36(m, 2H), 1.19 - 1.11 (m, 1H), 0.78 - 0.69 (m, 2H), 0.53 -

0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 583.2。

實施例 60

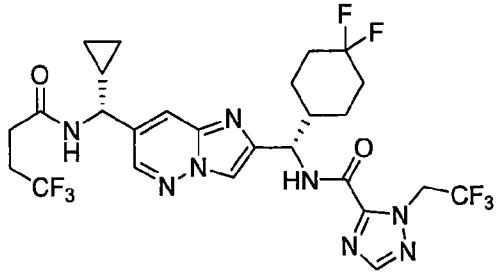
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-1-氟環丙烷-1-甲醯胺



【1052】 如實施例 4 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-氟環丙烷-1-甲酸代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86– 7.82 (m, 2H), 6.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.21 – 5.12 (m, 1H), 4.36– 4.29 (m, 1H), 2.59 – 2.43 (m, 4H), 2.21 – 2.00 (m, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.82 – 1.58 (m, 4H), 1.54 – 1.43 (m, 1H), 1.42 – 1.20 (m, 5H), 1.19 – 1.11 (m, 1H), 0.81 – 0.67 (m, 2H), 0.56– 0.41 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 546.1。

實施例 61

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺

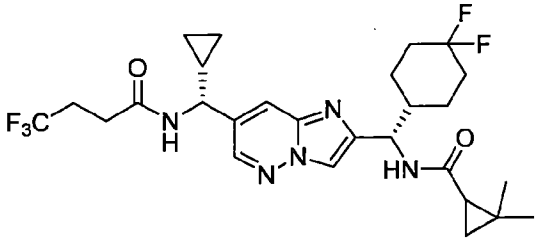


【1053】 將微波爐小瓶中添加 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環已基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(75 mg，0.16mmol，中間物 51)、1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(43 mg，0.2 mmol，中間物 116)和甲苯(5.5 mL)。接著，滴加 $AlMe_3$ (0.33 mL，0.65 mmol，在甲苯中之 2 M)並所得混合物在 90°C 下攪拌 2 h。接著將混合物冷卻至 rt 並用飽和 Rochelle

鹽水溶液淬滅。後在 rt 下攪拌過夜，將混合物分溶在 EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之間。分離各層並將水溶液用 EtOAc (20 mL)進一步萃取。將有機層合併，用無水 Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由製備型 HPLC(Xbridge C18，30 至 100% ACN / 20 mM NH_4OH 水溶液)將殘餘物純化以提供冷凍乾燥後呈米黃色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 - 8.27 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.46- 5.34 (m, 2H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 4.33 - 4.26(m, 1H), 2.53 - 2.42 (m, 4H), 2.20 - 2.08 (m, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.52 - 1.33 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 1H), 0.74 - 0.65 (m, 2H), 0.51 - 0.39 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ 實測值 637.2。

實施例 62

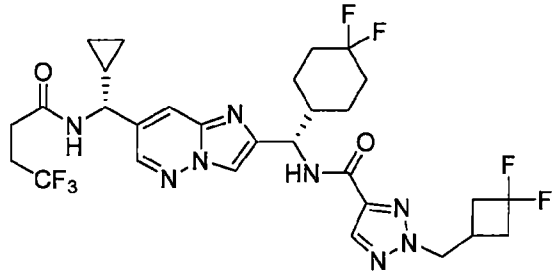
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2,2-二甲基環丙烷-1-甲醯胺



【1054】 如實施例 4 的合成中所述製備標題化合物，使用 2,2-二甲基環丙烷-1-甲酸代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 -7.96 (m, 1H), 7.87 – 7.83 (m, 1H), 5.16– 5.06 (m, 1H), 4.27 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.61 – 2.41 (m, 4H), 2.18 – 1.94 (m, 3H), 1.91 – 1.54 (m, 4H), 1.53 – 1.31 (m, 2H), 1.31 – 1.21 (m, 1H), 1.21 – 1.00 (m, 7H), 0.79 – 0.66 (m, 4H), 0.53 – 0.46 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 556.2。

實施例 63

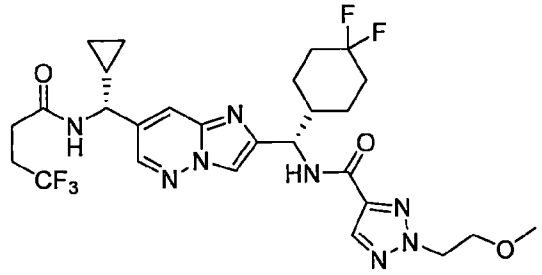
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1055】 將小瓶中裝入攪拌棒、2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸(62 mg，0.29 mmol，中間物119)、HATU (110 mg，0.28 mmol)、DIPEA (0.075 mL，0.44 mmol)和DMF (1 mL，12.91 mmol)。將溶液攪拌5 min，接著添加N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(100 mg，0.218 mmol，中間物51)並將反應攪拌另外3 h。將混合物分溶在EtOAc和飽和$NaHCO_3$水溶液之間。將有機層用飽和氯化銨水溶液、鹽水洗滌，接著用無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-100%乙酸乙酯(具有10% MeOH) / 己烷類)將粗製材料純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 5.17 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.78 - 2.63 (m, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 6H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.64 (m, 5H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.42 - 1.14 (m, 3H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 659.3。

實施例 64

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

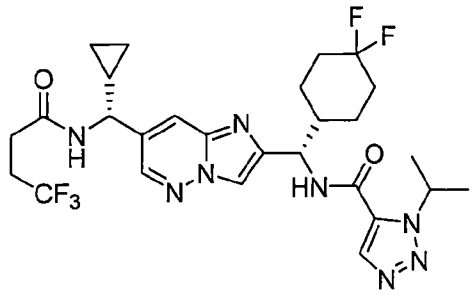


【1056】 如關於實施例 63 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(2-甲氧基乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸(中間物 108)代替 2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-

三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.53 - 8.44 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 1H), 5.18 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 2H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 5.6, 4.8 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 5H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.63 (m, 4H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.42 - 1.14 (m, 3H), 0.62 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 613.3。

實施例 65

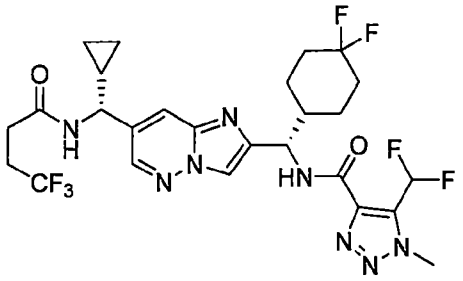
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



【1057】 如關於實施例63的合成所述製備標題化合物，使用3-異丙基-3H-1,2,3-三唑-4-甲酸代替2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 5.45 - 5.31 (m, 1H), 5.16(t, J = 8.6Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 4H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.67 (m, 3H), 1.67 - 1.56(m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 6H), 1.45 - 1.15 (m, 3H), 0.63 - 0.31 (m, 4H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 597.3。

實施例 66

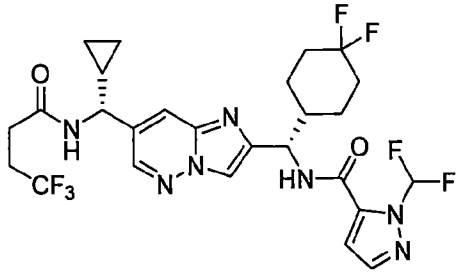
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1058】 如關於實施例63的合成所述製備標題化合物，使用5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸代替2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 7.97 (dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 52.3 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 4H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.64 (m, 5H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.42 - 1.13 (m, 3H), 0.62 - 0.44 (m, 3H), 0.43 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 619.2。

實施例 67

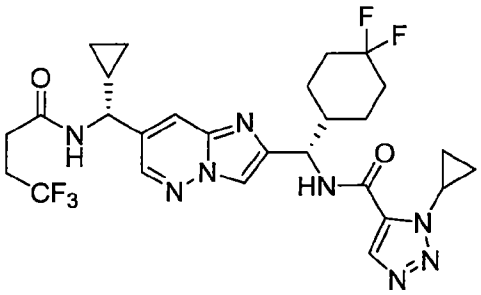
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1059】 如關於實施例63的合成所述製備標題化合物，使用1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸代替2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.58 - 8.49 (m, 1H), 8.44 - 8.11 (m, 2H), 7.91 (d, J = 23.7 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 5.13 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 4H), 2.33 - 1.55 (m, 7H), 1.49 - 1.14 (m, 3H), 0.69 - 0.32 (m, 4H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 604.2。

實施例 68

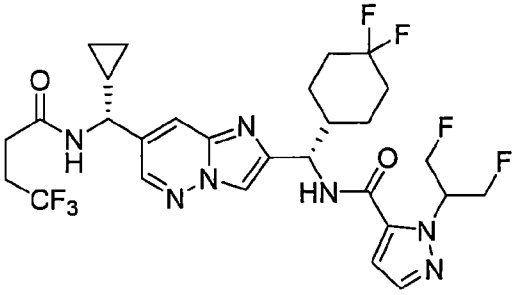
1-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



【1060】 如關於實施例63的合成所述製備標題化合物，使用1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸代替2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 4H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.57 (m, 5H), 1.47 - 1.03 (m, 8H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 595.3。

實施例 69

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(1,3-二氟丙-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺

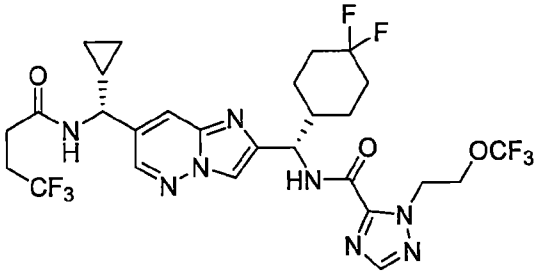


【1061】 如關於實施例63的合成所述製備標題化合物，使用1-(1,3-二氟丙-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物115)代替2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.03 - 5.85 (m, 1H),

5.14 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.94 - 4.66(m, 4H), 4.29 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 4H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.06- 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.67 (m, 3H), 1.67 - 1.56(m, 1H), 1.45 - 1.13 (m, 3H), 0.62 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 632.2。

實施例 70

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺

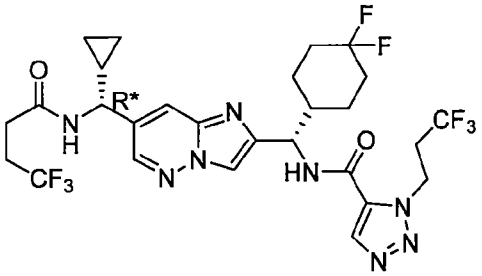


【1062】 將微波爐小瓶中加入N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環已基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(50 mg，0.11 mmol，中間物51)、1-(2-(三氟甲氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(39 mg，0.16mmol，中間物121)和甲苯(4 mL)。接著，滴加$AlMe_3$ (0.22 mL，0.44 mmol，在甲苯中之2 M)並小瓶中加蓋。將所得混合物加熱至90°C經1 h。接著將反應用水淬滅並用0.2 M HCl水溶液酸化。將水層用DCM，鹽水和EtOAc萃取。將有機層用無水Na_2SO_4乾燥，通過Celite®墊過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-100% 乙酸乙酯(具有10% MeOH) / 己烷類)和藉由鹼性逆相 HPLC(ISCO ACCQ Prep、Gemini Prep NX-C18 5 μm 管柱 21.5 X 150 mm，梯度10-70% 乙腈：20 mM 氫氧化銨 (水溶液) 經20 min)將粗製材料純化。將經純化之部分濃縮至乾以產生標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 1H), 5.13 (t, J = 8.6Hz, 1H), 5.01 – 4.86(m, 2H), 4.52 – 4.42 (m, 2H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.49 – 2.42 (m, 4H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 2.06– 1.92 (m, 2H), 1.92 – 1.65 (m, 3H), 1.65 – 1.53 (m, 1H), 1.39 – 1.16(m, 3H), 0.62 – 0.46 (m, 3H), 0.42 – 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$

實測值 667.3。

實施例 71

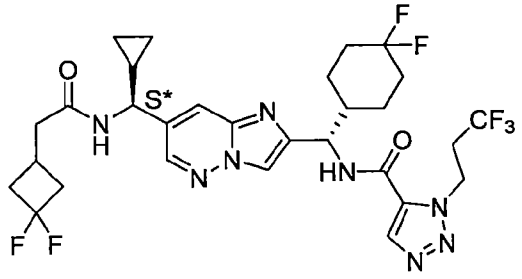
N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



【1063】 藉由使用手性固定相之 SFC(Chiralpak IA，9：1：90 甲醇：異丙醇：具有 0.2%異丙胺之 CO_2)將 N-((1S)-(7-(環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺(中間物 129)純化以產生非鏡像異構物對。第二溶析異構物(實施例 71)係指定 R*：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89–7.84 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.31 (dd, J = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 2.88–2.74 (m, 2H), 2.58–2.40 (m, 4H), 2.20–1.93 (m, 3H), 1.83–1.12 (m, 7H), 0.78–0.68 (m, 2H), 0.55–0.42 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 651.2。

實施例 72

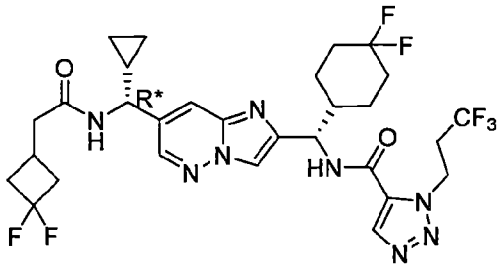
N-((S)-(7-((S*)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



實施例 73

N-((S)-(7-((R*)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-

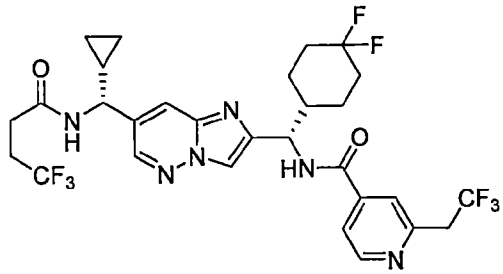
基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



【1064】 藉由使用手性固定相之 SFC(Whelk-O® 1 (s, S)，25% 甲醇，75% CO_2) 將 N-((1S)-(7-(環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺(中間物 130)純化以產生非鏡像異構物對。第一溶析異構物為實施例 72 並指定 S*。第二溶析異構物為實施例 73 並指定 R*。實施例 72：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94–7.89 (m, 1H), 5.16(t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.90 (td, J = 6.9, 3.9 Hz, 2H), 4.26(t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.99–2.84 (m, 2H), 2.71–2.57 (m, 2H), 2.42–2.13 (m, 6H), 2.10–1.55 (m, 6H), 1.44–1.14 (m, 3H), 0.61–0.42 (m, 3H), 0.40–0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 659.1。實施例 73：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.16(t, J = 8.6Hz, 1H), 4.90 (td, J = 6.9, 4.0 Hz, 2H), 4.26(t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.99–2.85 (m, 2H), 2.62 (ddd, J = 13.8, 7.7, 4.2 Hz, 2H), 2.42–2.15 (m, 6H), 2.10–1.56(m, 6H), 1.44–1.14 (m, 3H), 0.61–0.42 (m, 3H), 0.41–0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 659.1。

實施例 74

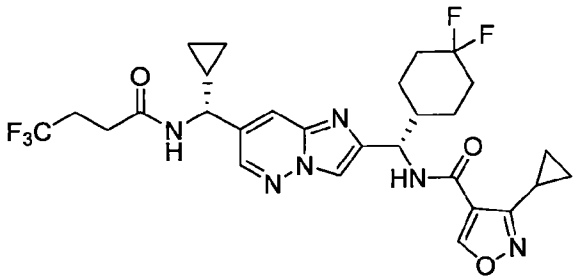
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)異菸鹼醯胺



如關於實施例 47 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(2,2,2-三氟乙基)異菸鹼酸(中間物 134)代替 1-(3-氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.73–8.69 (m, 2H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 9.0, 7.7 Hz, 1H), 3.89 (q, J = 11.4 Hz, 2H), 2.49–2.44 (m, 4H), 2.26–1.14 (m, 10H), 0.63–0.45 (m, 3H), 0.43–0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ 實測值 647.2。

實施例 75

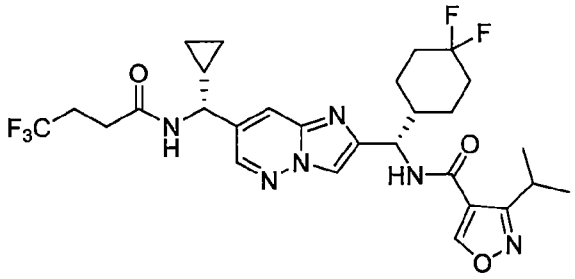
3-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)異噁唑-4-甲醯胺



【1065】 將 DMF (3 mL)、3-環丙基異噁唑-4-甲酸(42.4 mg，0.28 mmol)、Hünig 氏鹼(125 μL，0.73 mmol)和 HATU (97.8 mg，0.26mmol)合併並攪拌 3 min，接著添加 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(100.6mg，0.22 mmol，中間物 51)。將所得混合物在 rt 下攪拌過夜，接著轉移至分液漏斗，用乙酸乙酯稀釋。將水相分離，接著將有機相用去離子水洗滌三次。將有機相用無水硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。經由矽膠層析法(0-100% DCM/(在 DCM 中之 10% (在 MeOH 中之 2 M NH_3)))之純化產生標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.46(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 - 7.90 (m, 1H), 5.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.45 - 2.61 (m, 4H), 2.32 - 2.40 (m, 1H), 2.13 - 2.24 (m, 1H), 1.92 - 2.13 (m, 3H), 1.61 - 1.87 (m, 3H), 1.34 - 1.53 (m, 2H), 1.22 - 1.30 (m, 1H), 0.92 - 1.05 (m, 4H), 0.66- 0.74 (m, 2H), 0.46- 0.52 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 595.1。

實施例 76

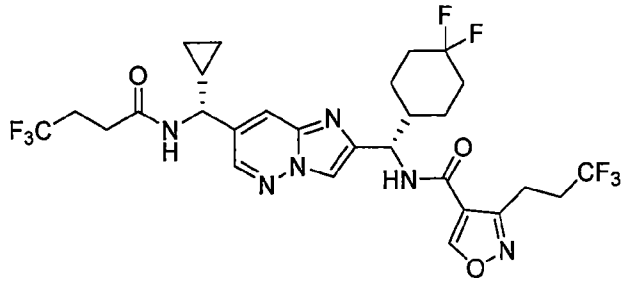
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-異丙基異噁唑-4-甲醯胺



【1066】 如實施例 75 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-異丙基異噁唑-4-甲酸代替 3-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.06(s, 1H), 8.46(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 - 7.88 (m, 1H), 5.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 2.45 - 2.61 (m, 4H), 1.91 - 2.23 (m, 4H), 1.61 - 1.86(m, 3H), 1.44 - 1.54 (m, 1H), 1.34 - 1.44 (m, 1H), 1.24 - 1.30 (m, 7H), 0.66- 0.74 (m, 2H), 0.46- 0.53 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 597.2。

實施例 77

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-(3,3,3-三氟丙基)異噁唑-4-甲醯胺

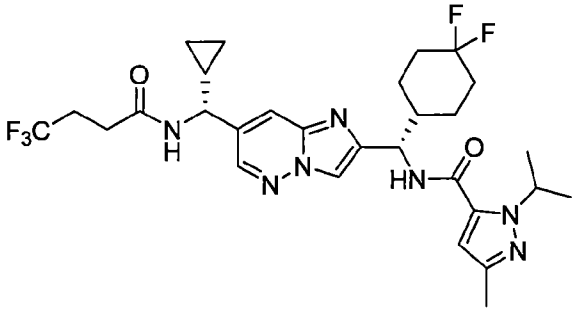


【1067】 如實施例 75 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-(3,3,3-三氟丙基)異噁唑-4-甲酸(中間物 136)代替 3-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 - 7.89 (m, 1H), 5.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.11 - 3.20 (m, 2H), 2.46- 2.66(m, 6H), 2.14 - 2.23 (m, 1H), 1.94 - 2.13 (m, 3H), 1.69 - 1.85 (m, 2H), 1.60 -

1.69 (m, 1H), 1.40 - 1.53 (m, 1H), 1.32 - 1.42 (m, 1H), 1.22 - 1.31 (m, 1H), 0.66- 0.74 (m, 2H), 0.46- 0.52 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 651.1。

實施例 78

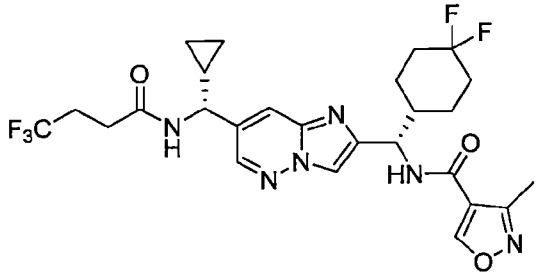
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1068】 如實施例 75 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-異丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸代替 3-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 - 7.91 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.25 - 5.34 (m, 1H), 5.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.45 - 2.61 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.14 - 2.23 (m, 1H), 1.91 - 2.14 (m, 3H), 1.59 - 1.87 (m, 3H), 1.34 - 1.53 (m, 8H), 1.22 - 1.30 (m, 1H), 0.66- 0.74 (m, 2H), 0.46- 0.53 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 610.2。

實施例 79

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-甲基異噁唑-4-甲醯胺

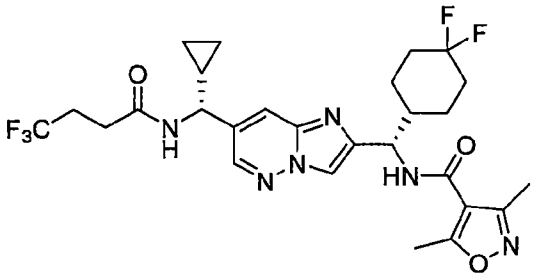


【1069】 如實施例 75 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-甲基異噁唑-4-甲酸代替 3-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.46(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 - 7.89 (m, 1H), 5.22

(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.45 - 2.60 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.92 - 2.23 (m, 4H), 1.59 - 1.87 (m, 3H), 1.43 - 1.54 (m, 1H), 1.32 - 1.42 (m, 1H), 1.21 - 1.30 (m, 1H), 0.66- 0.74 (m, 2H), 0.46- 0.53 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 569.1。

實施例 80

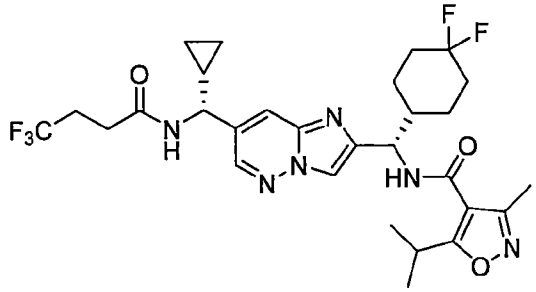
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3,5-二甲基異噁唑-4-甲醯胺



【1070】 如實施例 75 的合成中所述製備標題化合物，使用 3,5-二甲基異噁唑-4-甲酸代替 3-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 - 7.91 (m, 1H), 5.26(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.43 - 2.62 (m, 7H), 2.33 (s, 3H), 1.90 - 2.26(m, 4H), 1.61 - 1.89 (m, 3H), 1.34 - 1.58 (m, 2H), 1.19 - 1.32 (m, 1H), 0.63 - 0.77 (m, 2H), 0.46- 0.54 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 583.1。

實施例 81

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-異丙基-3-甲基異噁唑-4-甲醯胺

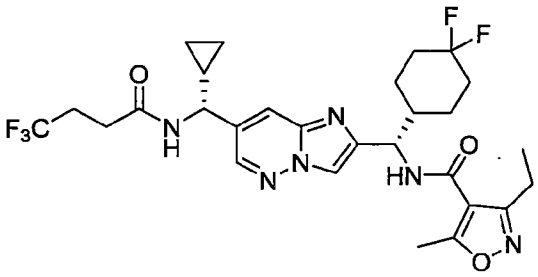


【1071】 如實施例 75 的合成中所述製備標題化合物，使用 5-異丙基-3-甲基異噁唑-4-甲酸代替 3-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (400

MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 - 7.90 (m, 1H), 5.26(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.33 - 3.43 (m, 1H), 2.43 - 2.62 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.98 - 2.25 (m, 3H), 1.88 - 1.98 (m, 1H), 1.61 - 1.88 (m, 3H), 1.35 - 1.57 (m, 2H), 1.22 - 1.31 (m, 7H), 0.65 - 0.76(m, 2H), 0.45 - 0.55 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ 實測值 611.2。

實施例 82

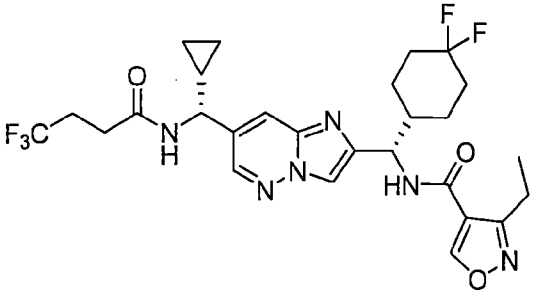
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-乙基-5-甲基異噁唑-4-甲醯胺



【1072】 如實施例 75 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-乙基-5-甲基異噁唑-4-甲酸代替 3-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 - 7.91 (m, 1H), 5.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.26(d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.72 - 2.79 (m, 2H), 2.44 - 2.58 (m, 6H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 1.98 - 2.14 (m, 2H), 1.89 - 1.98 (m, 1H), 1.62 - 1.87 (m, 3H), 1.35 - 1.56(m, 2H), 1.20 - 1.30 (m, 1H), 1.16(t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.66- 0.74 (m, 2H), 0.45 - 0.54 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 597.2。

實施例 83

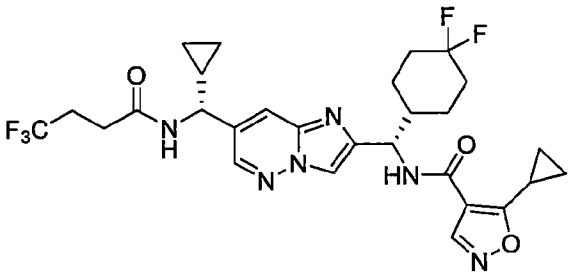
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-乙基異噁唑-4-甲醯胺



【1073】 如實施例 75 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-乙基異噁唑-4-甲酸代替 3-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.46(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 - 7.89 (m, 1H), 5.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.79 - 2.95 (m, 3H), 2.45 - 2.61 (m, 4H), 1.92 - 2.24 (m, 4H), 1.60 - 1.87 (m, 3H), 1.43 - 1.54 (m, 1H), 1.32 - 1.43 (m, 1H), 1.20 - 1.26(m, 3H), 0.66- 0.74 (m, 2H), 0.46- 0.53 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 583.1。

實施例 84

5-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)異噁唑-4-甲醯胺

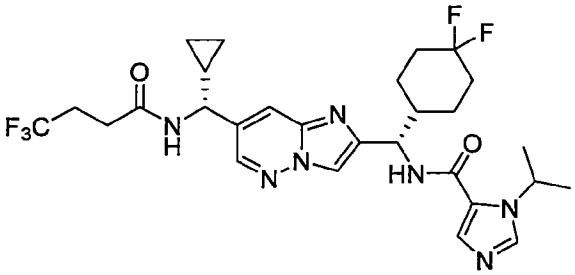


【1074】 將 5-環丙基異噁唑-4-甲酸(40.3 mg，0.26mmol)和亞硫醯氯(3 mL，41.4 mmol)合併及在預先平衡的 80°C 油浴中在氮氛圍下加熱 2.5 h。將反應冷卻至 rt 並在減壓下移除過量亞硫醯氯以產生濃稠的琥珀油。將 DCM (4 mL)加至醯氯添並將溶液在冰水浴中冷卻至 0°C，接著在氮氛圍下添加 Hünig 氏鹼(150 μL，0.87 mmol)和 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(100.3 mg，0.22 mmol，中間物 51)。將內容物在 0℃下攪拌 15 min，接著移除冰浴並使混合物升溫至並在 rt 下攪拌過夜。接著將混合物冷卻至 0°C，用去離子水淬滅，接著轉移至分液漏斗，用乙酸乙酯稀釋。將水相分離，接著將有機相用無水硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。經由矽膠層析法(0-100% EtOAc / 己烷類)之純化產生標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 - 7.90 (m, 1H), 5.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.80 - 2.89 (m, 1H), 2.45 - 2.60 (m,

4H), 2.14 - 2.23 (m, 1H), 2.09 (td, J = 3.3, 6.88 Hz, 1H), 1.95 - 2.05 (m, 2H), 1.68 - 1.85 (m, 2H), 1.59 - 1.68 (m, 1H), 1.43 - 1.54 (m, 1H), 1.32 - 1.42 (m, 1H), 1.21 - 1.31 (m, 1H), 1.11 - 1.20 (m, 4H), 0.66- 0.74 (m, 2H), 0.45 - 0.53 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 595.2。

實施例 85

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-咪唑-5-甲醯胺

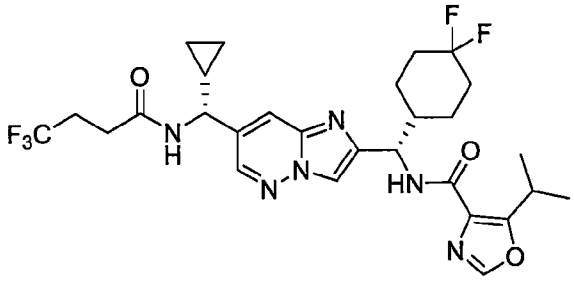


【1075】 將N-(3-二甲基胺基丙基)-N′-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(50 mg，0.26mmol)加至由1-異丙基-1H-咪唑-5-甲酸(40 mg，0.26mmol)、HOAt (36mg，0.26mmol)、Hünig氏鹼(0.18 mL，1.1 mmol)和二氯甲烷(1 mL)組成之溶液。將所得混合物在rt下攪拌10 min，接著添加N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(100 mg，0.22 mmol，中間物51)。將所得混合物在rt下攪拌16h。將反應混合物分溶在飽和氯化銨水溶液(5 mL)和二氯甲烷(5 mL)之間。分離各層，及將水相用二氯甲烷(5 mL x 2)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，用無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮至乾以提供粗製產物。經由製備型HPLC(Boston Prime C18 管柱，150 x 30 mm x 5 μm 管柱(溶析液：45%至75% (v/v) CAN和具有在H_2O中的0.04% NH_3和10 mM NH_4HCO_3之H_2O)之純化並濃縮分離所需產物的部分，將其懸浮於水(10 mL)，冷凍，使用乾冰/乙醇，及接著冷凍乾燥至乾以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.61 - 8.48 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 5.23 - 5.09 (m, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 2.51 - 2.44 (m, 4H), 2.23 -

2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 7H), 1.32 - 1.17 (m, 2H), 0.64 - 0.46(m, 3H), 0.43 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 596.3。

實施例 86

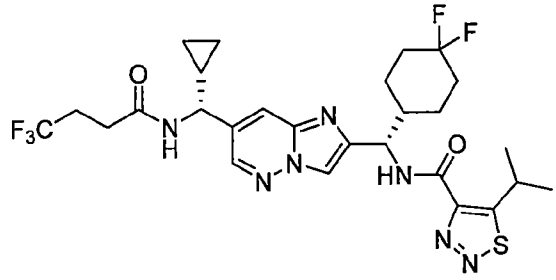
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-異丙基噁唑-4-甲醯胺



【1076】 如實施例 85 的合成中所述製備標題化合物，使用 5-異丙基噁唑-4-甲酸代替 1-異丙基-1H-咪唑-5-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16(d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 2.51 - 2.44 (m, 4H), 2.13 - 1.93 (m, 3H), 1.91 - 1.65 (m, 3H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.41 - 1.29 (m, 1H), 1.26- 1.17 (m, 8H), 0.64 - 0.47 (m, 3H), 0.43 - 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 597.3。

實施例 87

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-異丙基-1,2,3-噻二唑-4-甲醯胺

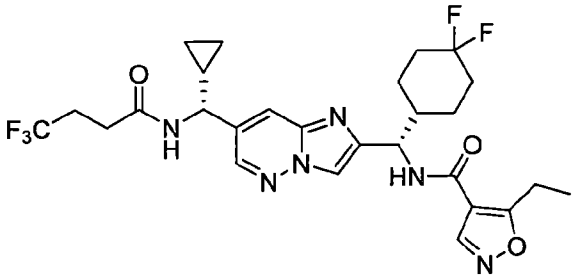


【1077】 如實施例 85 的合成中所述製備標題化合物，使用 5-異丙基-1,2,3-噻二唑-4-甲酸代替 1-異丙基-1H-咪唑-5-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 4H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.45 - 1.36(m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 2H), 0.63 - 0.46(m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 614.2。

實施例 88

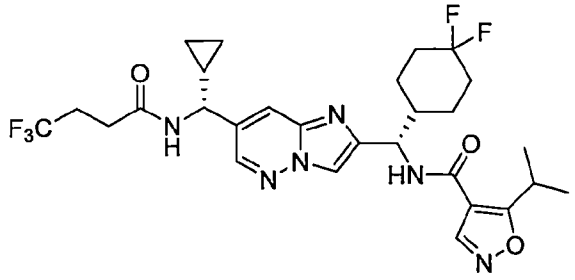
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-乙基異噁唑-4-甲醯胺



【1078】 如實施例 84 的合成中所述製備標題化合物，使用 5-乙基異噁唑-4-甲酸代替 5-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.76(s, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 - 7.91 (m, 1H), 5.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.10 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.44 - 2.61 (m, 4H), 1.95 - 2.23 (m, 4H), 1.58 - 1.88 (m, 3H), 1.33 - 1.54 (m, 2H), 1.22 - 1.30 (m, 4H), 0.66- 0.74 (m, 2H), 0.45 - 0.53 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 583.1。

實施例 89

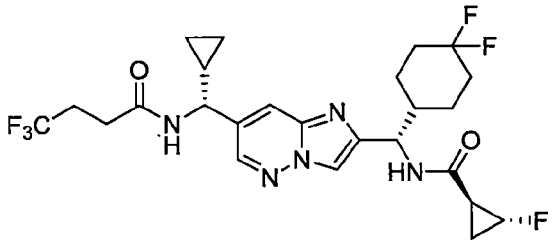
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-異丙基異噁唑-4-甲醯胺



【1079】 如實施例 84 的合成中所述製備標題化合物，使用 5-異丙基異噁唑-4-甲酸代替 5-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.76(s, 1H), 8.46(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 - 7.92 (m, 1H), 5.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.75 - 3.89 (m, 1H), 2.45 - 2.62 (m, 4H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 2.05 - 2.13 (m, 1H), 1.94 - 2.05 (m, 2H), 1.70 - 1.85 (m, 2H), 1.58 - 1.70 (m, 1H), 1.42 - 1.54 (m, 1H), 1.23 - 1.39 (m, 8H), 0.66- 0.74 (m, 2H), 0.46- 0.53 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 597.1。

實施例 90

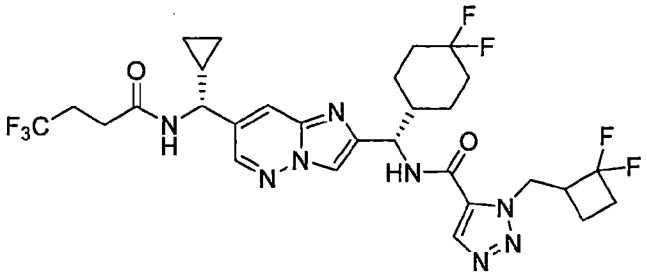
(1S,2R)-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-氟環丙烷-1-甲醯胺



【1080】 如實施例 4 的合成中所述製備標題化合物，使用(1S,2R)-2-氟環丙烷-1-甲酸代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 0.6Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.88 – 4.65 (m, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.64 – 2.41 (m, 4H), 2.26– 1.94 (m, 4H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.54 – 1.10 (m, 5H), 0.77 – 0.66 (m, 2H), 0.56– 0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 546.1。

實施例 91

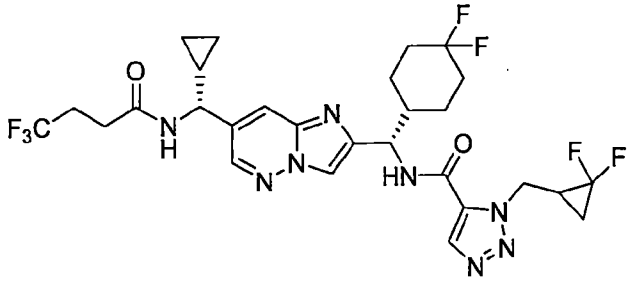
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-((2,2-二氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



【1081】 如實施例4的合成中所述製備標題化合物，使用1-((2,2-二氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物146)代替2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 5.22 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 5.05 - 4.91 (m, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.26(d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.51 - 3.34 (m, 1H), 2.63 - 2.35 (m, 6H), 2.31 - 2.16(m, 1H), 2.16- 1.94 (m, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.56(m, 2H), 1.56- 1.31 (m, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 1H), 0.71 (ddd, J = 7.8, 4.5, 3.0 Hz, 2H), 0.55 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 659.2。

實施例92

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺

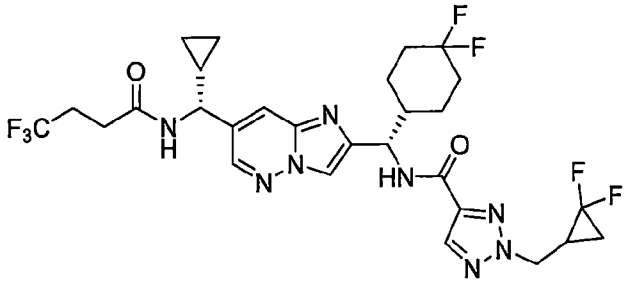


【1082】 如實施例4的合成中所述製備標題化合物，使用1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物151)代替2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 8.11 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.26– 5.18 (m, 1H), 5.01 – 4.85 (m, 1H), 4.79 – 4.61 (m, 1H), 4.35 – 4.22 (m, 1H), 3.17 – 2.79 (m, 1H), 2.61 – 2.35 (m, 4H), 2.35 –

2.19 (m, 1H), 2.19 – 1.86(m, 4H), 1.80 – 1.55 (m, 3H), 1.55 – 1.27 (m, 3H), 1.20 – 1.02 (m, 1H), 0.75 – 0.62 (m, 2H), 0.54 – 0.35 (m, 2H).MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 645.2。

實施例 93

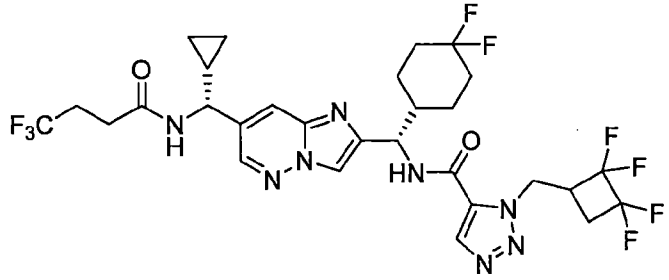
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-((2,2-二氟環丙基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1083】 如實施例 4 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-((2,2-二氟環丙基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸(中間物 152)代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.25 – 5.22 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.44 – 4.36(m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.4, 7.1 Hz, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.52 – 2.38 (m, 4H), 2.26– 2.14 (m, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.78 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.41 (m, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 2H), 1.17 – 1.05 (m, 1H), 0.73 – 0.59 (m, 2H), 0.52 – 0.35 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 645.3。

實施例 94

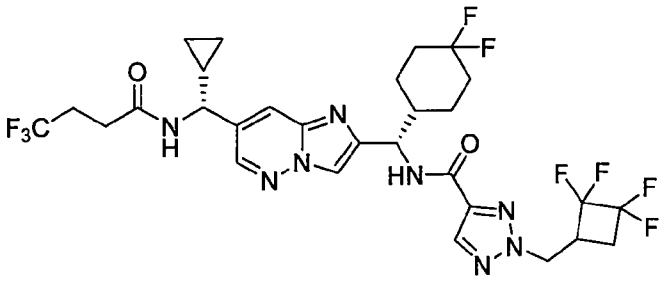
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-((2,2,3,3-四氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



【1084】 如實施例4的合成中所述製備標題化合物，使用1-((2,2,3,3-四氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物148)代替2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.26- 5.18 (m, 1H), 5.10 – 5.01 (m, 1H), 4.91 - 482 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 3.51 - 3.32 (m, 1H), 2.80 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.32 (m, 4H), 2.20 - 1.99 (m, 3H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.81 - 1.56 (m, 3H), 1.56– 1.44 (m, 1H), 1.39 – 1.27 (m, 1H), 1.21 – 1.11 (m, 1H), 0.79 - 0.65 (m, 2H), 0.56-0.39 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 695.3。

實施例 95

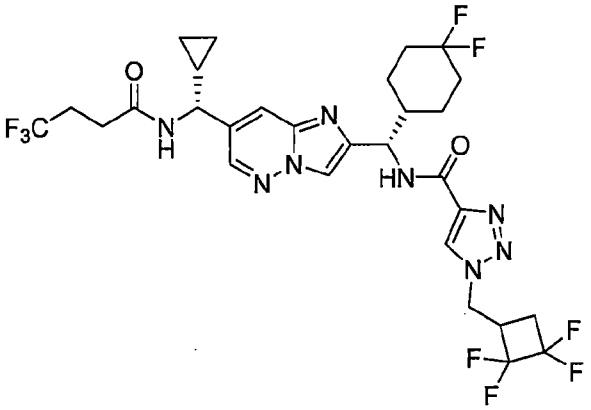
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-((2,2,3,3-四氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1085】 如實施例 4 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-((2,2,3,3-四氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物 149)代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 7.1, 1.6Hz, 1H), 5.25 – 5.21 (m, 1H), 4.78 – 4.70 (m, 1H), 4.54 (dd, J = 14.1, 8.5 Hz, 1H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 3.45 – 3.27 (m, 1H), 2.73 – 2.56(m, 1H), 2.55 – 2.41 (m, 4H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 2H), 2.04 – 1.96(m, 1H), 1.96– 1.87 (m, 1H), 1.78 – 1.54 (m, 3H), 1.53 – 1.41 (m, 1H), 1.41 – 1.28 (m, 1H), 1.17 – 1.05 (m, 1H), 0.74 – 0.60 (m, 2H), 0.52 – 0.36(m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 695.3。

實施例 96

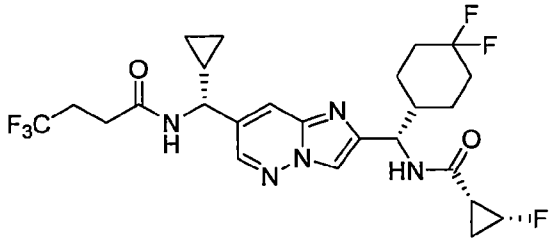
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-1-((2,2,3,3-四氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1086】 如實施例 4 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-((2,2,3,3-四氟環丁基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸(中間物 150)代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 – 7.86(m, 1H), 5.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.88 – 4.78 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.58 – 3.39 (m, 1H), 2.89 – 2.67 (m, 1H), 2.63 – 2.41 (m, 5H), 2.29 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 1.93 (m, 3H), 1.91 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.31 (m, 2H), 1.30 – 1.19 (m, 1H), 0.78 – 0.65 (m, 2H), 0.57 – 0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 695.3。

實施例 97

(1R,2R)-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-2-氟環丙烷-1-甲醯胺

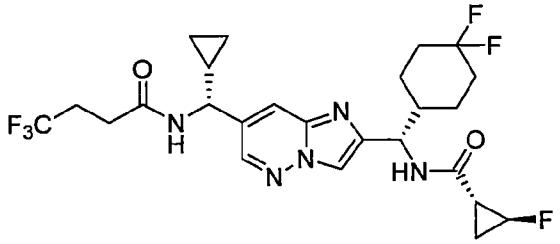


【1087】 如實施例 4 的合成中所述製備標題化合物，使用(1R,2R)-2-氟環丙烷-1-甲酸代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (s,

1H), 7.85 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.23 – 5.08 (m, 1H), 4.94 – 4.62 (m, 1H), 4.27 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.61 – 2.41 (m, 4H), 2.23 – 1.96(m, 3H), 1.96– 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 2H), 1.74 – 1.59 (m, 3H), 1.53 – 1.31 (m, 2H), 1.31 – 1.19 (m, 1H), 1.16– 1.04 (m, 1H), 0.76– 0.64 (m, 2H), 0.56– 0.43 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 546.1。

實施例 98

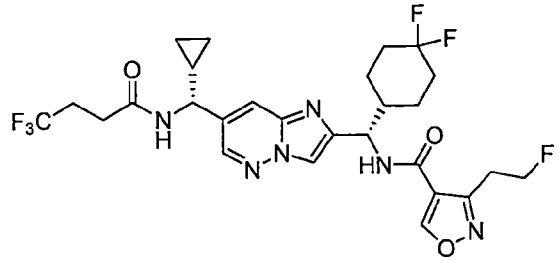
(1R,2S)-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-氟環丙烷-1-甲醯胺



【1088】 如實施例 4 的合成中所述製備標題化合物，使用(1R,2S)-2-氟環丙烷-1-甲酸代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 1H), 5.14 – 5.00 (m, 1H), 4.79 – 4.56(m, 1H), 4.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.64 – 2.41 (m, 4H), 2.28 – 1.92 (m, 5H), 1.92 – 1.55 (m, 4H), 1.50 – 1.31 (m, 2H), 1.31 – 1.16(m, 2H), 0.77 – 0.66(m, 2H), 0.56– 0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ 實測值 546.1。

實施例 99

N-[(S)-[7-[(R)-環丙基-(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-(2-氟乙基)異噁唑-4-甲醯胺

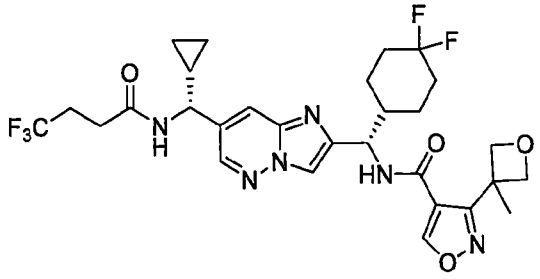


【1089】 將N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(75 mg，0.16mmol，中間物51)、HOBt (23 mg，

0.17 mmol)、DIPEA (0.034 mL，0.2 mmol)、3-(2-氟乙基)異噁唑-4-甲酸(30 mg，0.19 mmol，中間物156)和ACN (1.8 mL)之混合物攪拌直到均勻。接著，添加EDCI (33 mg，0.17 mmol)並將所得混合物在rt下攪拌2 h，接著在40℃下攪拌2 h。將反應冷卻至rt，倒在水上並用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(20 mL)洗滌，用無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由逆相鹼性HPLC (Xbridge C18，30至100% ACN / 20 mM NH_4OH水溶液)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.06- 6.98 (m, 1H), 6.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.86 (td, J = 6.2, 1.6Hz, 1H), 4.76 (td, J = 6.2, 1.6Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 1H), 3.37 (dt, J = 23.6, 6.1 Hz, 2H), 2.56- 2.46(m, 4H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 3H), 1.51 - 1.31 (m, 2H), 1.22 - 1.13 (m, 1H), 0.80 - 0.74 (m, 2H), 0.56- 0.46 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 601.2。

實施例 100

N-[(S)-[7-[(R)-環丙基-(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-(3-甲基氧呾-3-基)異噁唑-4-甲醯胺

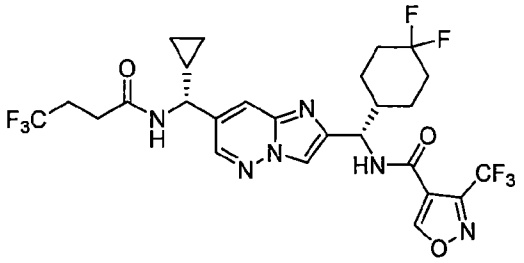


【1090】 如實施例 99 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-(3-甲基氧呾-3-基)-1,2-噁唑-4-甲酸代替 3-(2-氟乙基)異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 6.96(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.06(d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 6.3, 5.0 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 2.58 - 2.46(m, 4H), 2.17 - 1.90 (m, 4H), 1.80 - 1.74 (m, 4H), 1.69

- 1.61 (m, 2H), 1.53 - 1.29 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 0.81 - 0.72 (m, 2H), 0.56- 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 625.2。

實施例 101

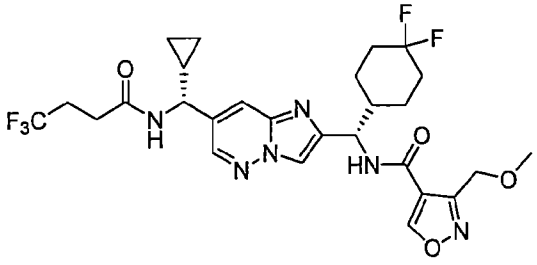
N-[(S)-[7-[(R)-環丙基-(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-(三氟甲基)異噁唑-4-甲醯胺



【1091】 如實施例 99 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-(三氟甲基)異噁唑-4-甲酸代替 3-(2-氟乙基)異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 - 8.95 (m, 1H), 8.37 - 8.30 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 2.57 - 2.44 (m, 4H), 2.17 - 2.03 (m, 3H), 1.96- 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 3H), 1.55 - 1.46(m, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 1H), 1.22 - 1.12 (m, 1H), 0.81 - 0.72 (m, 2H), 0.55 - 0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 623.2。

實施例 102

N-[(S)-[7-[(R)-環丙基-(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-(4,4-二氟環己基)甲基]-3-(甲氧基甲基)異噁唑-4-甲醯胺

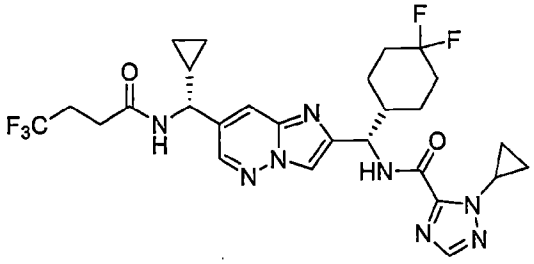


【1092】 如實施例 99 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-4-甲酸代替 3-(2-氟乙基)異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 8.7,

6.6Hz, 1H), 4.76(s, 2H), 4.32 (dd, J = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.56- 2.47 (m, 4H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 4H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.53 - 0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 599.2。

實施例 103

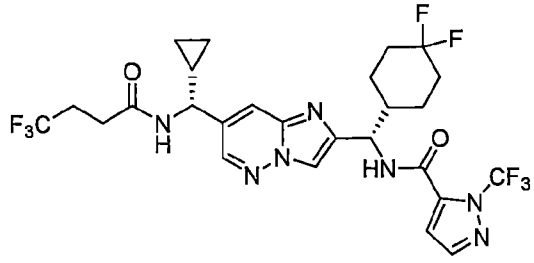
1-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺



【1093】 如實施例 61 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(中間物 161)代替 1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯。藉由手性 SFC (二乙胺基丙基 5 μm，21.2 x 150 mm，85% CO_2，15% MeOH)將材料進一步純化以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.76(s, 1H), 6.08 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 9.1, 7.6Hz, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.36- 4.29 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.56- 2.47 (m, 4H), 2.21 - 1.96 (m, 4H), 1.57 - 1.39 (m, 2H), 1.37 - 1.05 (m, 7H), 0.78 - 0.71 (m, 2H), 0.53 - 0.43 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 595.2。

實施例 104

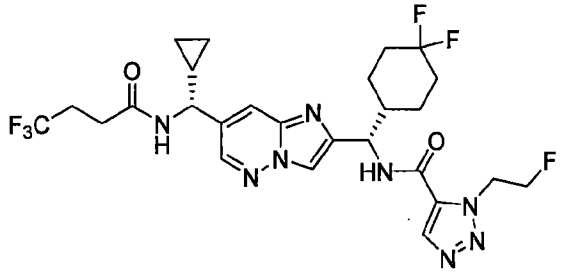
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1094】 如實施例 99 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-三氟甲基-2H-吡唑-3-甲酸代替 3-(2-氟乙基)異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 2.56- 2.46 (m, 4H), 2.18 - 2.04 (m, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.81 - 1.62 (m, 3H), 1.56- 1.47 (m, 1H), 1.38 - 1.31 (m, 1H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 0.80 - 0.72 (m, 2H), 0.54 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 622.1。

實施例 105

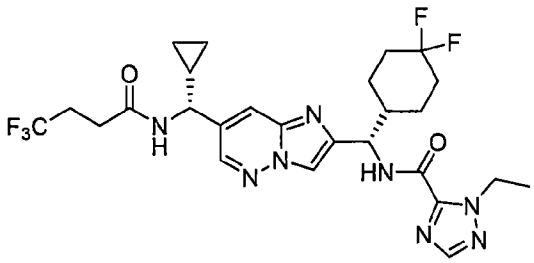
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(2-氟乙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



【1095】 如實施例 99 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-(2-氟乙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物 159)代替 3-(2-氟乙基)異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.17 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 8.6, 7.7 Hz, 1H), 5.13 - 5.01 (m, 2H), 4.90 - 4.73 (m, 2H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 2.58 - 2.45 (m, 4H), 2.20 - 1.93 (m, 4H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 1H), 1.22 - 1.14 (m, 1H), 0.81 - 0.71 (m, 2H), 0.55 - 0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 601.2。

實施例 106

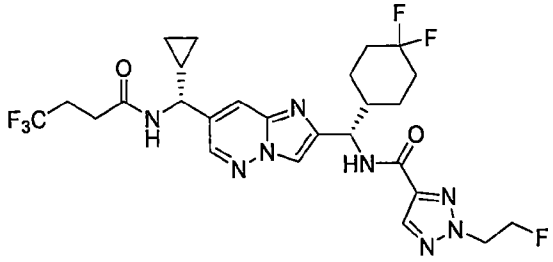
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-乙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺



【1096】 如實施例 61 的合成中所述製備標題化合物，使用 1-乙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯代替 1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 3H), 5.98 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 9.1, 7.5 Hz, 1H), 4.76-4.65 (m, 2H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 2.57 - 2.46(m, 4H), 2.21 - 1.95 (m, 4H), 1.79 - 1.64 (m, 3H), 1.54 - 1.38 (m, 5H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 0.80 - 0.69 (m, 2H), 0.53 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 583.3。

實施例 107

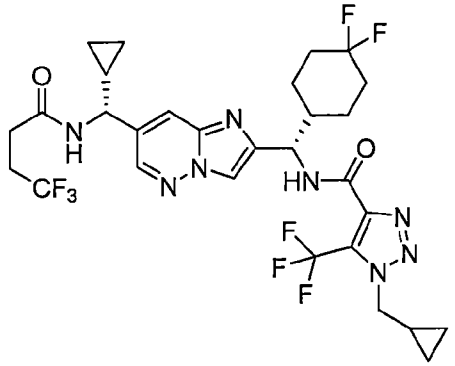
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2-氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1097】 如實施例 99 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-(2-氟乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸(中間物 160)代替 3-(2-氟乙基)異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 9.2, 7.6Hz, 1H), 4.93 (dt, J = 46.6, 4.9 Hz, 2H), 4.73 (dt, J = 24.6, 5.0 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 9.4, 6.9 Hz, 1H), 2.56- 2.46 (m, 4H), 2.18 - 1.96 (m, 4H), 1.77 - 1.66 (m, 3H), 1.57 - 1.37 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 1H), 0.80 - 0.70 (m, 2H), 0.55 - 0.43 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 601.2。

實施例 108

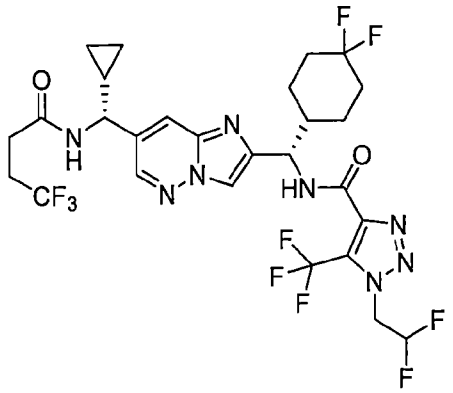
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(環丙基甲基)-5-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1098】 如關於實施例 63 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(環丙基甲基)-5-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸代替 2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸和乙腈代替 DMF 以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 4H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.57 (m, 4H), 1.43 - 1.14 (m, 4H), 0.64 - 0.43 (m, 7H), 0.43 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 677.3。

實施例 109

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)-5-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

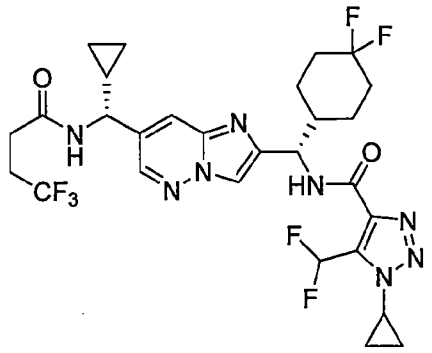


【1099】 如關於實施例63的合成所述製備標題化合物，使用1-(2,2-二氟乙基)-5-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸代替2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-

三唑-4-甲酸和乙腈代替DMF以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.72 - 6.38 (m, 1H), 5.28 - 5.13 (m, 2H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 4H), 2.16 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.09 - 1.55 (m, 7H), 1.44 - 1.13 (m, 3H), 0.65 - 0.46 (m, 3H), 0.43 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 687.2。

實施例 110

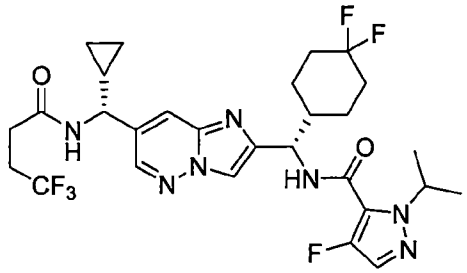
1-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1100】 如關於實施例63的合成所述製備標題化合物，使用1-環丙基-5-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸代替2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸和乙腈代替DMF以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96(dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 52.3 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 4H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.65 (m, 5H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.41 - 1.12 (m, 7H), 0.62 - 0.44 (m, 3H), 0.43 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 645.3。

實施例 111

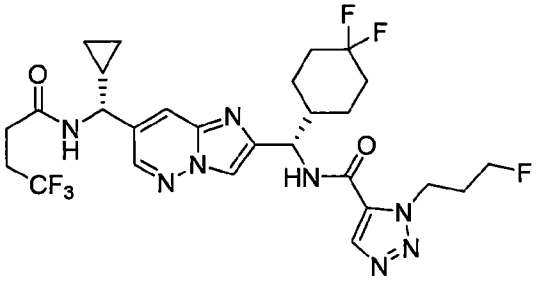
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-氟-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1101】 如關於實施例63的合成所述製備標題化合物，使用4-氟-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸和乙腈代替DMF以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.68 - 8.60 (m, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.60 (d, J = 4.6Hz, 1H), 5.24 - 5.15 (m, 1H), 5.05 - 4.91 (m, 1H), 4.30 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 4H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.06- 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.61 (m, 4H), 1.42 - 1.26(m, 8H), 1.26- 1.13 (m, 1H), 0.64 - 0.46(m, 3H), 0.43 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 614.2。

實施例 112

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺

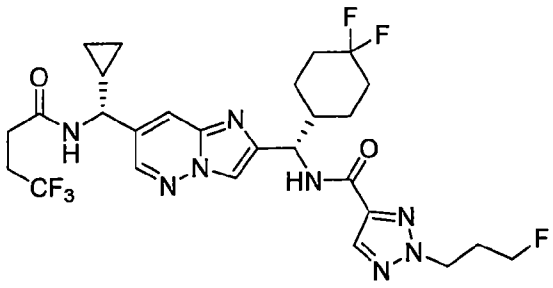


【1102】 如關於實施例 63 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(3-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物 164)代替 2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸和乙腈代替 DMF 以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96- 7.90 (m, 1H), 5.16(t, J = 8.6Hz, 1H), 4.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 2.24 - 2.09 (m, 3H), 2.09 - 1.67 (m, 5H), 1.66- 1.56(m, 1H), 1.45 - 1.14

(m, 3H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 615.3。

實施例 113

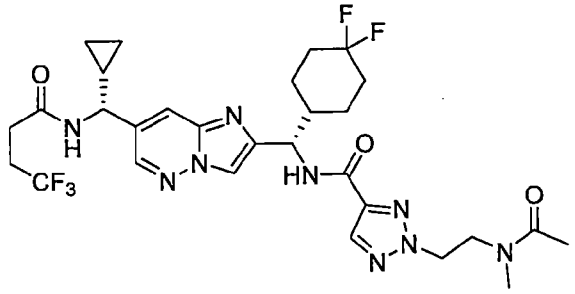
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)- 2-(3-氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1103】 如關於實施例 63 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(3-氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸(中間物 165)代替 2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸和乙腈代替 DMF 以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.53 - 8.46(m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 5.17 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 3H), 4.43 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 4H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.20 - 1.65 (m, 6H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.41 - 1.15 (m, 3H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 615.3。

實施例 114

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2-(N-甲基乙醯胺基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

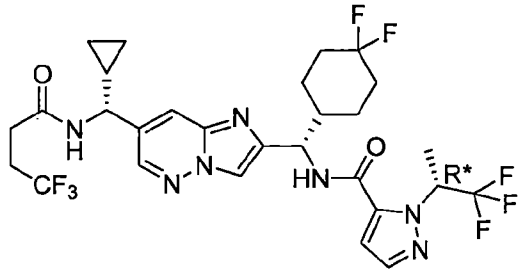


【1104】 如關於實施例 63 的合成所述製備標題化合物，2-(2-(N-甲基乙醯胺基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸(中間物 167)代替 2-((3,3-二氟環丁基)甲

基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸和乙腈代替 DMF 以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 - 8.42 (m, 2H), 8.26- 8.15 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.74 - 4.55 (m, 2H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.86-3.69 (m, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 3H), 2.48 - 2.43 (m, 4H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.06- 1.91 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.88 - 1.64 (m, 4H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.42 - 1.14 (m, 3H), 0.62 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 654.3。

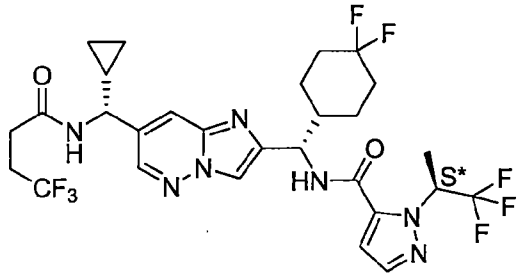
實施例 115

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-((R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例 116

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-((S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺

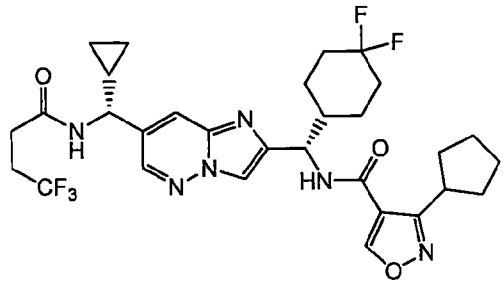


【1105】 如關於實施例 63 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物 169)代替 2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸和乙腈代替 DMF 以提供非鏡像異構物之混合物。藉由矽膠層析法(0 至 100% EtOAc (具有 10% MeOH) / 己烷類)將粗製材料純化以產生帶有雜質的經分離之標題化合物。各者藉由製備型 HPLC (ISCO ACCQ Prep、Gemini Prep

NX-C18 5 μm 管柱，21.5 X 150 mm，梯度 10-70% 乙腈：20 mM 氫氧化銨水溶液經 20 min)之第二次純化產生經純化之標題化合物。實施例 115 為第一溶析異構物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.42 - 6.29 (m, 1H), 5.14 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 4H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 1.71 (m, 5H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.46- 1.14 (m, 3H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.41 - 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 650.2。實施例 116 為第二溶析異構物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96(d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.43 - 6.29 (m, 1H), 5.16(t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 2.26- 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 3H), 1.67 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.44 - 1.13 (m, 3H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.43 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 650.3。

實施例 117

3-環戊基-N-((R)-(7-((S)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)異噁唑-4-甲醯胺

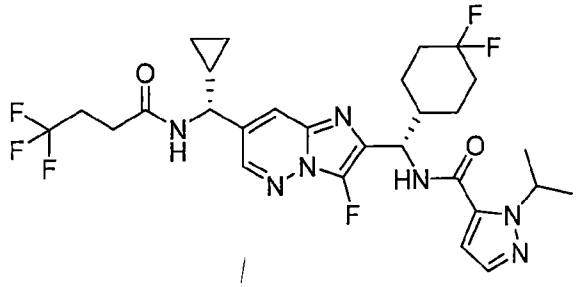


【1106】 將 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(75 mg，0.16mmol，中間物 51)、3-環戊基-1,2-噁唑-4-甲酸(34 mg，0.19 mmol)、HOBt (23 mg，0.17 mmol)、DIPEA (34 μL，0.20 mmol)和 ACN (1.8 mL)之混合物攪拌直到均勻。接著，添加 EDCI (33 mg，0.17 mmol)並所得混合物在 rt 下攪拌 5。此時之後，添加水並將溶液用 EtOAc (2

x 20 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(20 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由製備型 HPLC (Xbridge C18，30 至 100% ACN / 20 mM NH_4OH 水溶液)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.30 – 5.21 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 3.50 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 2.61 – 2.46 (m, 4H), 2.20 – 2.01 (m, 5H), 1.95 (d, J = 13.6Hz, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 4H), 1.71 – 1.66 (m, 3H), 1.54 – 1.46 (m, 1H), 1.39 – 1.31 (m, 1H), 1.26 (s, 1H), 1.21 – 1.15 (m, 1H), 0.91 – 0.82 (m, 1H), 0.82 – 0.71 (m, 2H), 0.51 (ddq, J = 21.8, 9.2, 4.5 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 623.2。

實施例 118

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)-3-氟咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

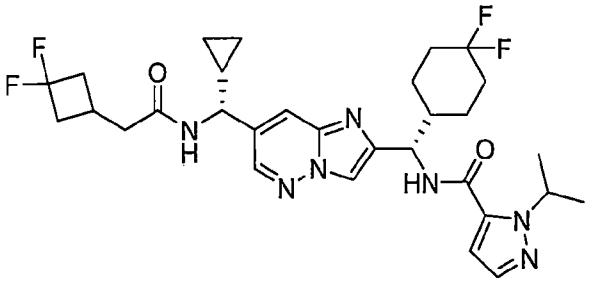


【1107】 如實施例 38 中所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)-3-氟咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(中間物 170)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺，及 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。藉由製備型 HPLC (XBridge C18，10% 至 100% MeCN/水溶液 NH_4OH (20 mM))將材料進一步純化以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.36 (五重峰, J = 6.6Hz, 1H), 5.10 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.12 - 1.91 (m, 3H), 1.87 - 1.67 (m, 2H),

1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.44 - 1.18 (m, 9H), 0.63 - 0.55 (m, 1H), 0.55 - 0.45 (m, 2H), 0.42 – 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 614.3。

實施例 119

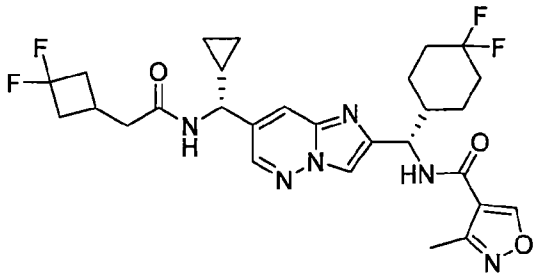
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1108】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 171)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺，及 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.44 – 5.30 (m, 1H), 5.15 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.56(m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.66- 1.55 (m, 1H), 1.44 – 1.28 (m, 7H), 1.30 - 1.15 (m, 2H), 0.61 - 0.54 (m, 1H), 0.54 - 0.49 (m, 1H), 0.49 - 0.42 (m, 1H), 0.39 – 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 604.3。

實施例 120

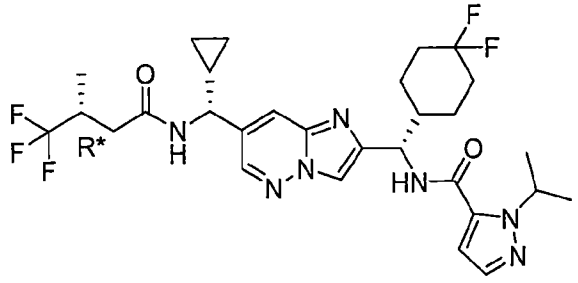
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-甲基異噁唑-4-甲醯胺



【1109】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 171)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺及 3-甲基異噁唑-4-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.56(m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 6H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.68 (m, 3H), 1.66- 1.54 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.31 - 1.16 (m, 2H), 0.61 - 0.55 (m, 1H), 0.55 - 0.49 (m, 1H), 0.49 - 0.43 (m, 1H), 0.39 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 577.2。

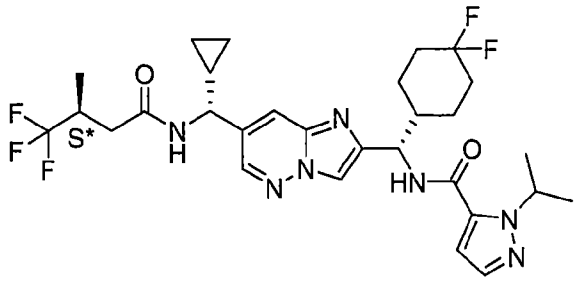
實施例 121

N-((S)-(7-((R)-環丙基((R*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例 122

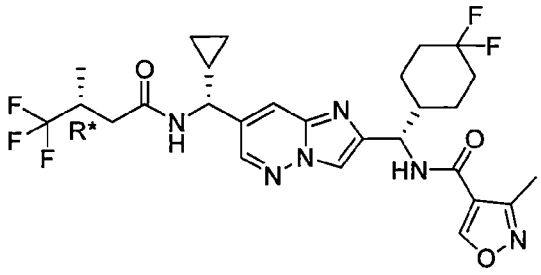
N-((S)-(7-((R)-環丙基((S*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1110】 藉由使用手性固定相之 SFC (AS-H 2 x 25 cm，在 CO_2 中之 15% IPA，100 巴，65 mL/min)將 N-((1S)-(7-((1R)-環丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物 173)純化以提供非鏡像異構物對。實施例 121 為第一溶析非鏡像異構物：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.36 (七重峰, J = 6.6Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.56- 2.52 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.66– 1.57 (m, 1H), 1.43 - 1.28 (m, 7H), 1.27 - 1.18 (m, 2H), 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.62 - 0.46(m, 3H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 610.3。實施例 122 為第二溶析非鏡像異構物：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.36 (七重峰, J = 6.6Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.31 – 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 1H), 1.47 - 1.29 (m, 7H), 1.27 - 1.17 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.62 - 0.55 (m, 1H), 0.55 - 0.45 (m, 2H), 0.42 – 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 610.3。

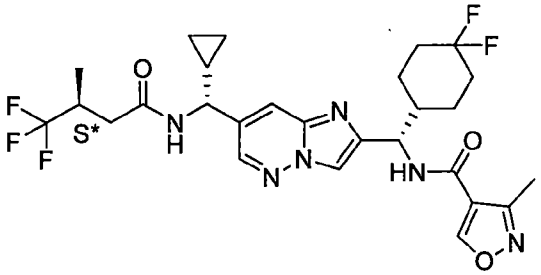
實施例 123

N-((S)-(7-((R)-環丙基((R*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-甲基異噁唑-4-甲醯胺



實施例 124

N-((S)-(7-((R)-環丙基((S*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-甲基異噁唑-4-甲醯胺

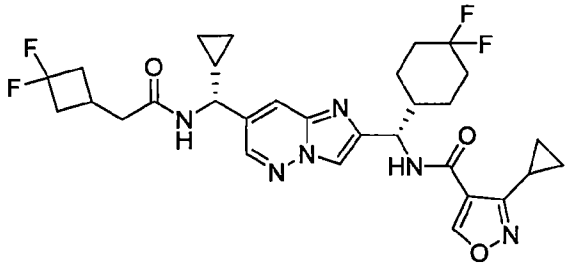


【1111】 藉由使用手性固定相之 SFC(AS-H 2 x 25 cm，10% IPA/CO_2，100 巴，70 mL/min)將 N-((1S)-(7-((1R)-環丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-甲基異噁唑-4-甲醯胺(中間物 174)分離以提供非鏡像異構物對。實施例 123 為第一溶析非鏡像異構物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.76(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.9 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 3H), 1.65 – 1.56(m, 1H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 2H), 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.63 - 0.44 (m, 3H), 0.43 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 583.2。實施例 124 為第二溶析非鏡像異構物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 – 2.96(m, 1H), 2.56- 2.52 (m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.67 (m, 3H), 1.67 – 1.55 (m, 1H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m,

2H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.43 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 583.3。

實施例 125

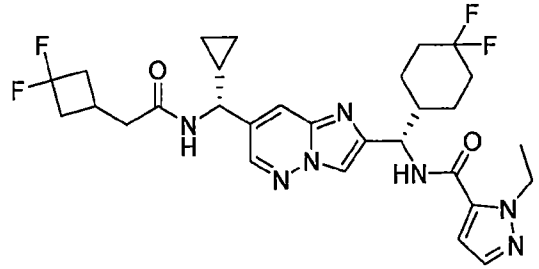
3-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)異噁唑-4-甲醯胺



【1112】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 171)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺及 3-環丙基異噁唑-4-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.73 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.22 (m, 6H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.67 (m, 3H), 1.67 – 1.57 (m, 1H), 1.47 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.15 (m, 2H), 1.05 - 0.93 (m, 2H), 0.93 - 0.82 (m, 2H), 0.62 - 0.43 (m, 3H), 0.41 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 603.3。

實施例 126

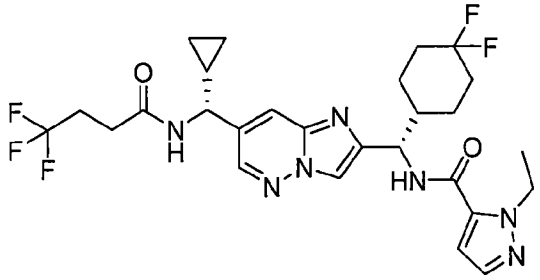
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-乙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1113】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 171)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺及 1-乙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.47 – 4.42 (m, 2H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.56(m, 2H), 2.43 - 2.36(m, 3H), 2.35 – 2.22 m，2H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.17 (m, 5H), 0.61 - 0.49 (m, 2H), 0.49 - 0.41 (m, 1H), 0.40 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 590.3。

實施例 127

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-乙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

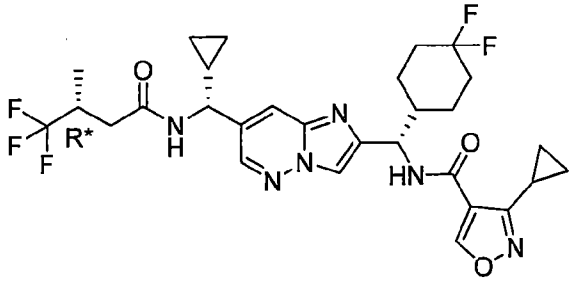


【1114】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 1-乙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 - 8.67 (m, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.48 – 4.41 (m, 2H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.92 – 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.66–1.57 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.30 - 1.16 (m, 5H), 0.62 - 0.46 (m, 3H), 0.43 - 0.31

(m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 582.3。

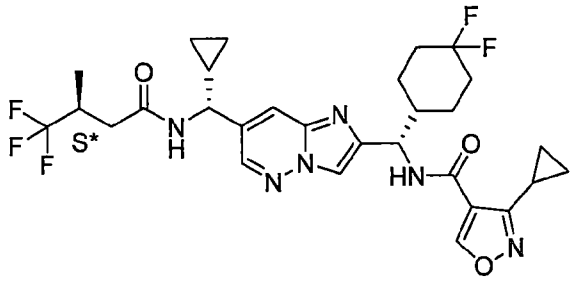
實施例 128

3-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基((R*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)異噁唑-4-甲醯胺



實施例 129

3-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基((S*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)異噁唑-4-甲醯胺

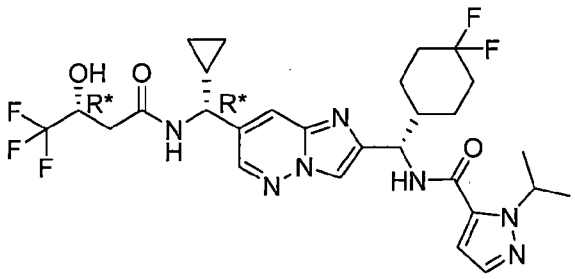


【1115】 藉由使用手性固定相之 SFC(AS-H 2 x 25 cm，15% IPA/CO_2，65 mL / min)將 3-環丙基-N-((1S)-(7-((1R)-環丙基(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)異噁唑-4-甲醯胺(中間物 175)分離以提供非鏡像異構物對，其二者皆藉由製備型 HPLC (XBridge C18，10%至 100% MeCN/NH_4OH水溶液(20 mM))進一步純化。藉由 SFC，實施例 128 為第一溶析非鏡像異構物：^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.76(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.66(d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.70 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.46- 2.39 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.66- 1.58 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.03 - 0.94 (m, 2H), 0.93 - 0.81 (m,

2H), 0.62 - 0.46(m, 3H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 609.2。藉由 SFC，實施例 129 為第二溶析非鏡像異構物：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.66(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.70 (m, 1H), 2.56- 2.51 (m, 1H), 2.46- 2.40 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.66- 1.58 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.32 - 1.17 (m, 2H), 1.04 - 0.96 (m, 5H), 0.93 - 0.82 (m, 2H), 0.62 - 0.56(m, 1H), 0.56- 0.46 (m, 2H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 609.3。

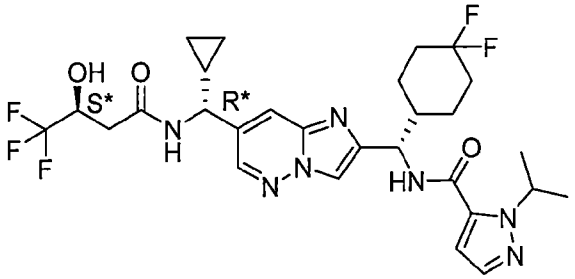
實施例 130

N-((S)-(7-((R*)-環丙基((R*)-4,4,4-三氟-3-羥丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例 131

N-((S)-(7-((R*)-環丙基((S*)-4,4,4-三氟-3-羥丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

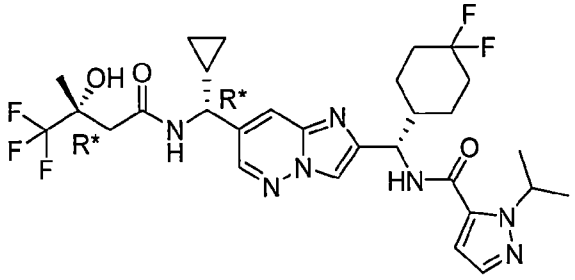


【1116】 藉由使用手性固定相之 SFC (Whelk-01 (R、R) 2 x 25 cm，15% IPA/CO_2，80 mL/min)將 N-((1S)-(7-((1R*)-環丙基(4,4,4-三氟-3-羥丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間

物 177)分離。第一溶析部分為非鏡像異構物之主要對，將進一步進行使用手性固定相之 SFC(Lux 細胞-4 2 x 25 cm，在 CO_2 中之 12% MeOH，80 mL/min)。實施例 130 為第一溶析非鏡像異構物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.37 (td, J = 6.6, 13.2 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.66- 1.56(m, 1H), 1.45 - 1.28 (m, 8H), 1.28 - 1.17 (m, 2H), 0.63 - 0.48 (m, 3H), 0.44 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 612.3。實施例 131 為第二溶析非鏡像異構物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 - 8.65 (m, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.36 (td, J = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.66- 1.58 (m, 1H), 1.44 - 1.29 (m, 8H), 1.28 - 1.18 (m, 2H), 0.61 - 0.48 (m, 3H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 612.3。

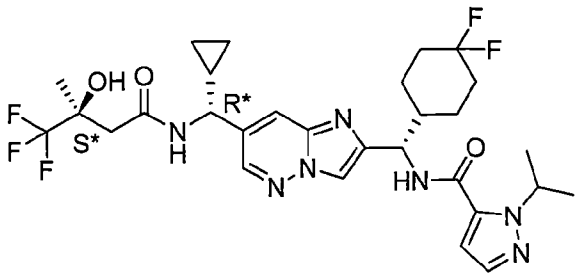
實施例 132

N-((S)-(7-((R*)-環丙基((R*)-4,4,4-三氟-3-羥-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例 133

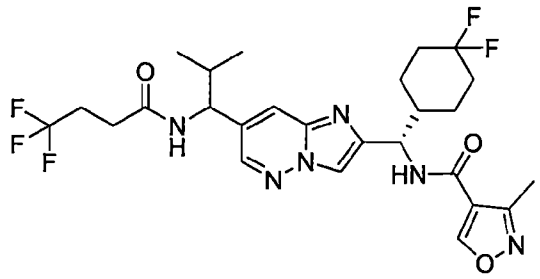
N-((S)-(7-((R*)-環丙基((S*)-4,4,4-三氟-3-羥-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1117】 使用一種使用手性固定相之 SFC(AD-H 2 x 25 cm，15% IPA/CO_2、65 mL/min)將 N-((1S)-(7-((1R*)-環丙基(4,4,4-三氟-3-羥-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物 178)分離。藉由 SFC，實施例 132 為第一溶析非鏡像異構物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 - 8.65 (m, 2H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.43 - 5.31 (m, 1H), 5.15 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.43 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.68 (m, 3H), 1.66- 1.57 (m, 1H), 1.44 - 1.31 (m, 10H), 1.29 - 1.16(m, 2H), 0.63 - 0.49 (m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 626.3。藉由 SFC，實施例 133 為第二溶析非鏡像異構物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76– 8.67 (m, 2H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.43 – 5.31 (m, 1H), 5.15 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.31 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.46- 2.41 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.68 (m, 3H), 1.66- 1.57 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 10H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 0.63 - 0.47 (m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 626.3。

實施例 134

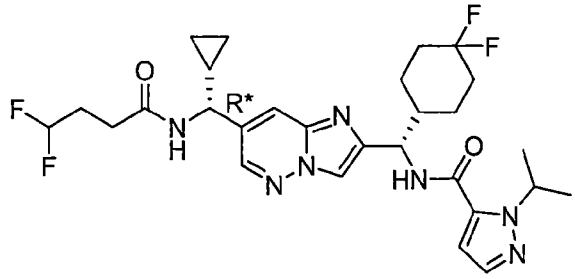
N-((S)-(4,4-二氟環己基)(7-(2-甲基-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-3-甲基異噁唑-4-甲醯胺



【1118】 如關於實施例 39 的合成所述製備標題化合物，非鏡像異構物之混合物，使用 3-甲基異噁唑-4-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲酸及異丙基溴化鎂代替環丙基溴化鎂。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 – 9.39 (m, 1H), 8.67 – 8.62 (m, 1H), 8.52 – 8.44 (m, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.6Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.6Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 571.4。

實施例 135

N-((1S)-(7-((R*)-環丙基(4,4-二氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

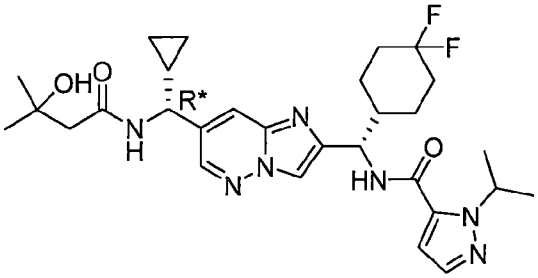


【1119】 藉由使用手性固定相之 SFC (Whelk-O1 (S, S)、5 μm，250 x 21.2 mm，在 CO_2 中之 40% IPA)將 N-((1S)-(7-(環丙基(4,4-二氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物 179)分離。藉由使用手性固定相之 SFC (Chiralpak IC，5 μm，250 x 21.2 mm，在 CO_2 中之 40% IPA)將一部分進一步純化以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H),

6.26- 5.91 (m, 1H), 5.37 (七重峰, J = 6.6Hz, 1H), 5.16(t, J = 8.6Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 4H), 1.91 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.66- 1.57 (m, 1H), 1.43 – 1.28 (m, 7H), 1.28 - 1.17 (m, 2H), 0.62 - 0.55 (m, 1H), 0.54 - 0.45 (m, 2H), 0.42 - 0.36 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 578.3。

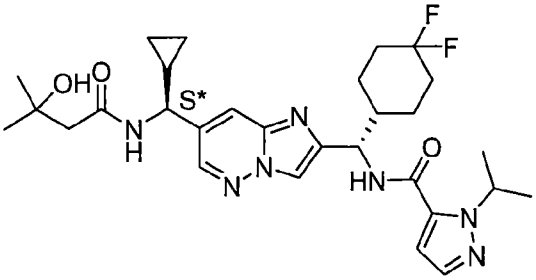
實施例 136

N-((S)-(7-((R*)-環丙基(3-羥-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例 137

N-((S)-(7-((S*)-環丙基(3-羥-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

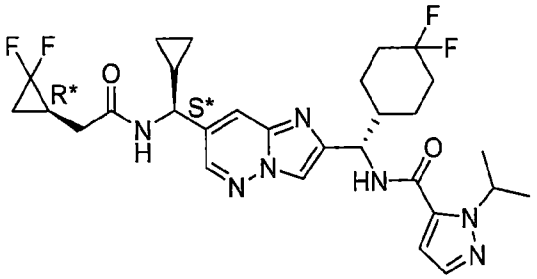


【1120】 使用一種使用手性固定相之 SFC(Whelk-O1 SS3，3 μm，100 x 4.6mm，具有 0.2% TEA 之 35% MeOH /CO_2)將 N-((1S)-(7-(環丙基(3-羥-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物 180)分離以提供標題化合物。實施例 136 為第一溶析非鏡像異構物：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.46- 8.40 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.29 (七重峰, J = 6.6Hz, 1H), 5.08 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.22 (t, J = 8.4 Hz,

1H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 2.06(m, 1H), 2.02 - 1.86(m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.36– 1.22 (m, 7H), 1.21 - 1.11 (m, 2H), 1.10 – 1.03 (m, 6H), 0.55 - 0.40 (m, 3H), 0.34 - 0.26(m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 572.3。實施例 137 為第二溶析非鏡像異構物：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 - 8.36(m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.30 (七重峰, J = 6.6Hz, 1H), 5.08 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.23 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.26- 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.36– 1.22 (m, 7H), 1.21 - 1.11 (m, 2H), 1.10 – 1.03 (m, 6H), 0.56- 0.39 (m, 3H), 0.35 - 0.25 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 572.3。

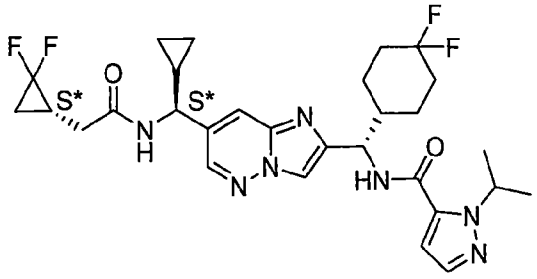
實施例 138

N-((S)-(7-((S*)-環丙基(2-((R*)-2,2-二氟環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例 139

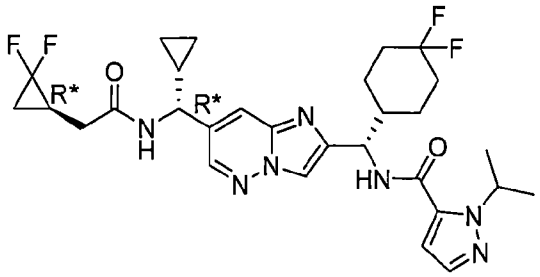
N-((S)-(7-((S*)-環丙基(2-((S*)-2,2-二氟環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例 140

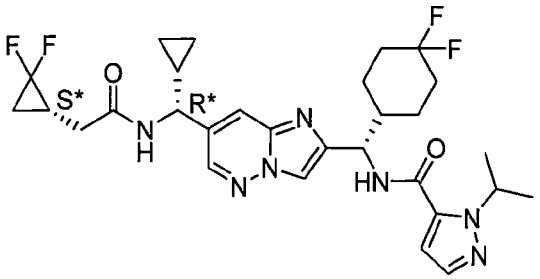
N-((S)-(7-((R*)-環丙基(2-((R*)-2,2-二氟環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒

咁-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例 141

N-((S)-(7-((R*)-環丙基(2-((S*)-2,2-二氟環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咁-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

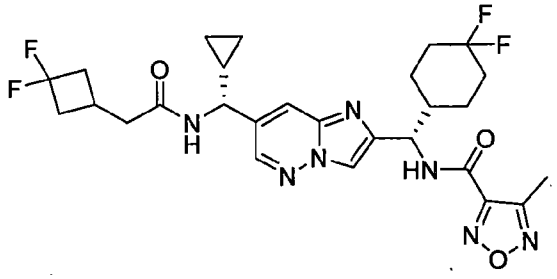


【1121】 藉由使用手性固定相之 SFC (Whelk-O1 (S, S)，5 μm，250 x 21.2 mm，40% IPA/CO_2)將 N-((1S)-(7-(環丙基(2-(2,2-二氟環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咁-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物 181)分離以提供三部分。實施例 138，藉由 SFC 之第二溶析部分，為次要非鏡像異構物：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.37 (七重峰, J = 6.6Hz, 1H), 5.16(t, J = 8.6Hz, 1H), 4.31 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.44 - 1.29 (m, 7H), 1.28 - 1.15 (m, 4H), 0.61 - 0.46(m, 3H), 0.43 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 590.3。實施例 139，藉由 SFC 之第三溶析部分，為次要非鏡像異構物：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.37 (七重峰, J = 6.7 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.30 (t, J = 8.4

Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 4H), 1.66- 1.59 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.44 – 1.28 (m, 7H), 1.26- 1.16(m, 3H), 0.62 - 0.45 (m, 3H), 0.43 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 590.3。第一溶析部分為非鏡像異構物之混合物並藉由使用手性固定相之SFC(CHIRALPAK AD-H，5 μm，250 x 21.2 mm，13% IPA / CO_2)進一步純化。實施例 140，第一溶析部分，為主要非鏡像異構物：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.37 (七重峰, J = 6.6Hz, 1H), 5.16(t, J = 8.6Hz, 1H), 4.31 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.41 - 2.34 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.66- 1.53 (m, 2H), 1.43 - 1.29 (m, 7H), 1.26- 1.15 (m, 3H), 0.62 - 0.46(m, 3H), 0.43 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 590.3。實施例 141，第二溶析部分，為主要非鏡像異構物：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.37 (七重峰, J = 6.6Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.69 (m, 4H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.44 - 1.31 (m, 7H), 1.26- 1.15 (m, 3H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 590.3。

實施例 142

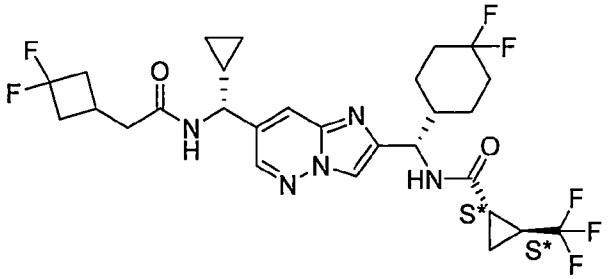
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1122】 將燒瓶中裝入攪拌棒、4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(154 mg，1.2 mmol)、和亞硫醯氯(10.9 mL，150 mmol)。將所得溶液加熱至 80°C 並攪拌 1.5 小時。將混合物濃縮成琥珀色的油並溶於乾燥 DCM (1.2 mL)中以製造 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯之 1M 儲備溶液。將小瓶中裝入 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(100 mg，0.22 mmol，中間物 171)、DCM (5 mL)和 Hunig 氏鹼(150 μL，0.86mmol)。將溶液冷卻至 0°C，及添加 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯(340 uL，0.34 mmol，在 DCM 中之 1M)並隨著將溶液升溫至 rt，將其攪拌 1 h。將反應用水洗滌，接著鹽水，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮成玻璃狀固體。藉由矽膠層析法(0-100%(在乙酸乙酯之 10% MeOH) / 己烷)將粗製材料純化。藉由製備型 HPLC(XBridge C18，10%至 100% MeCN/水溶液 NH_4OH (20 mM))將材料進一步純化。將含有產物之部分冷凍乾燥以提供標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.86(d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.20 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.49 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 - 2.29 (m, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.06(m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.86- 1.79 (m, 1H), 1.78 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.46(m, 1H), 1.36- 1.26(m, 1H), 1.25 - 1.10 (m, 2H), 0.55 - 0.36(m, 3H), 0.34 - 0.26(m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ 實測值 578.3。

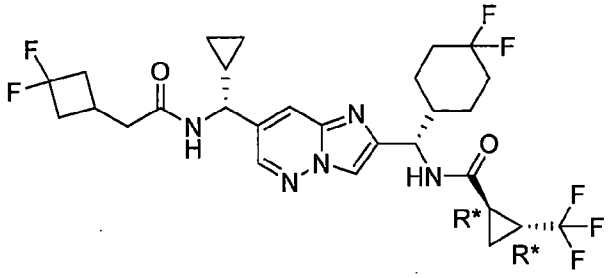
實施例 143

(反-1S*,2S*)-N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(三氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺



實施例 144

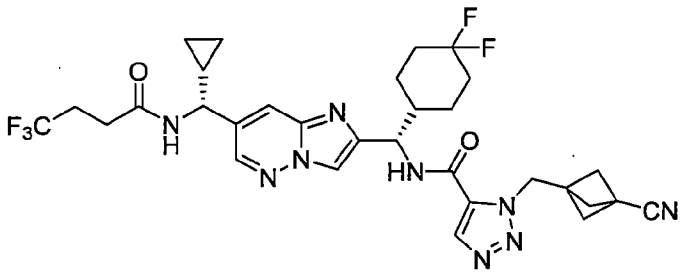
(反-1R*,2R*)-N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(三氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺



【1123】 以使用手性固定相之 SFC (Chiralpak IA，250 x 21 mm，15% MeOH/CO_2)將(反-1,2)-N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(三氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺(中間物 182)分離，以提供標題呈單一反-非鏡像異構物之化合物。藉由 SFC，實施例 143 作為第一溶析部分。實施例 143：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.10 - 4.93 (m, 1H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 3H), 2.37 - 2.23 (m, 3H), 2.14 - 1.92 (m, 4H), 1.86- 1.66 (m, 3H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.39 - 1.26 (m, 1H), 1.25 - 1.13 (m, 4H), 0.64 - 0.43 (m, 3H), 0.43 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 604.3。藉由 SFC，實施例 144 作為第二溶析部分。實施例 144：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.12 - 4.76(m, 1H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.46- 2.36 (m, 3H), 2.36-2.22 (m, 3H), 2.18 - 1.92 (m, 4H), 1.86- 1.66 (m, 3H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.42 - 1.28 (m, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 2H), 1.16- 1.06 (m, 2H), 0.64 - 0.44 (m, 3H), 0.41 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 604.3。

實施例 145

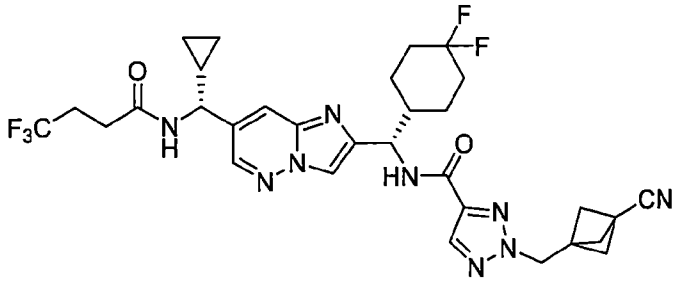
1-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺



【1124】 如實施例4的合成中所述製備標題化合物，使用1-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物187)代替2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.92 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 2.58 - 2.39 (m, 4H), 2.26- 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.87 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 3H), 1.81 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 3H), 1.76- 1.59 (m, 4H), 1.58 - 1.48 (m, 1H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 1.23 - 1.14 (m, 1H), 0.82 - 0.67 (m, 2H), 0.59 - 0.49 (m, 1H), 0.46- 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 660.3。

實施例 146

2-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

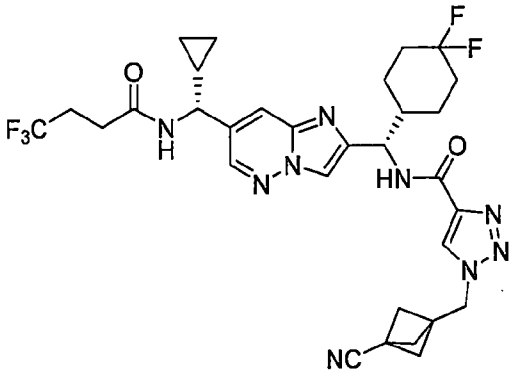


【1125】 如實施例4的合成中所述製備標題化合物，使用2-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸(中間物188)代替2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.86- 7.84 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.32 - 5.26(m, 1H), 4.52 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 2.57 - 2.43 (m, 4H), 2.31 - 2.22 (m, 6H), 2.21 - 2.02

(m, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.61 (m, 3H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.23 - 1.14 (m, 1H), 0.81 - 0.69 (m, 2H), 0.56- 0.42 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 660.3。

實施例 147

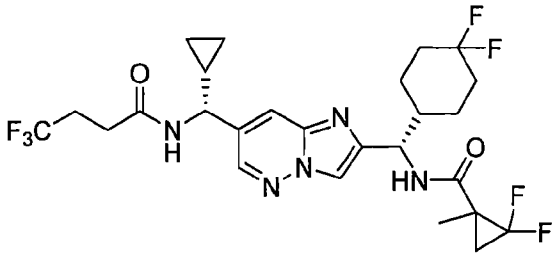
1-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【1126】 如實施例4的合成中所述製備標題化合物，使用1-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸(中間物189)代替2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.86- 7.83 (m, 1H), 6.08 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.35 - 5.27 (m, 1H), 4.49 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 4.36- 4.29 (m, 1H), 2.59 - 2.43 (m, 4H), 2.22 (s, 6H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.82 - 1.62 (m, 4H), 1.61 - 1.48 (m, 1H), 1.47 - 1.36 (m, 1H), 1.21 - 1.11 (m, 1H), 0.80 - 0.68 (m, 2H), 0.56- 0.42 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 660.3。

實施例 148

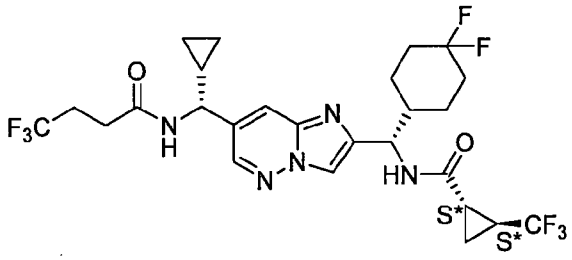
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-甲醯胺



【1127】 如實施例4的合成中所述製備標題化合物，使用2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-甲酸代替2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 - 8.31 (m, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 1H), 7.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 1H), 6.10 - 6.01 (m, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 2.60 - 2.44 (m, 4H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.55 (m, 3H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.49 - 1.36(m, 3H), 1.36-1.22 (m, 2H), 1.22 - 1.13 (m, 1H), 0.83 - 0.69 (m, 2H), 0.58 - 0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 578.3。

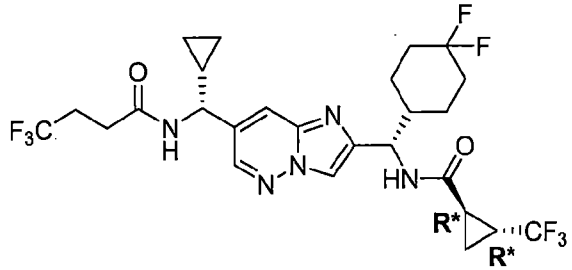
實施例 149

(反-1S*,2S*)-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(三氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺



實施例 150

(反-1R*,2R*)-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(三氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺

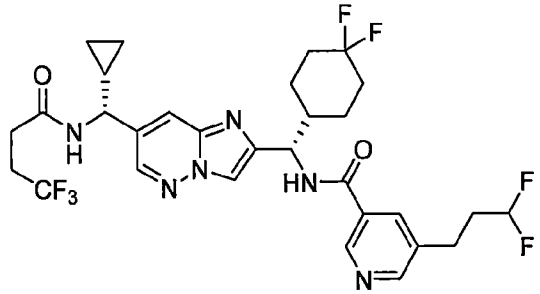


【1128】 藉由 SFC (ChiralPak IG 2 x 25 cm 管柱，用 12% IPA/CO_2 溶析，

100巴，70 mL/min，在220 nm下檢測)將(反-1,2)-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(三氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺(實施例 43)分離以產生二種呈白色固體之非鏡像異構產物。第一溶析異構物為實施例 149：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 0.6Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.26(d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.42 (m, 4H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 4H), 1.92 - 1.57 (m, 4H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 1H), 0.77 - 0.64 (m, 2H), 0.53 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值596.3。第二溶析異構物為實施例 150：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 0.6Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.6Hz, 1H), 2.62 - 2.42 (m, 4H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.16- 1.96 (m, 4H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.66(m, 2H), 1.66- 1.57 (m, 1H), 1.50 - 1.32 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 3H), 0.76- 0.67 (m, 2H), 0.55 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 596.3。

實施例 151

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-(3,3-二氟丙基)菸鹼醯胺

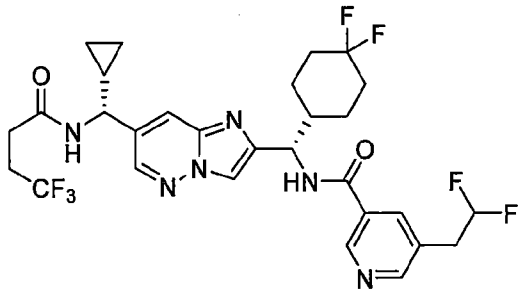


【1129】 將N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(75 mg，0.16mmol，中間物51)、5-(3,3-二氟丙基)菸鹼酸(49 mg，0.24 mmol，中間物194)、HOBt (42 mg，0.27 mmol)、DIPEA (0.12 mL，0.69 mmol)和EDCI (50 mg，0.26mmol)在ACN (2 mL)中之混合物在rt下攪拌。48 h後，將混合物分溶在乙酸乙酯及飽和氯化銨水溶液之間。分離各層。

將有機層用半飽和碳酸氫鈉水溶液及接著鹽水溶液洗滌。將有機層用無水Na_2SO_4乾燥，過濾並吸附在Celite®上用於藉由矽膠層析法(己烷類/乙酸乙酯)純化以提供冷凍乾燥後呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.97– 7.90 (m, 1H), 6.14 (tt, J = 56.6, 4.3 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 2.48– 2.43 (m, 2H), 2.29–1.58 (m, 10H), 1.47–1.14 (m, 4H), 0.62–0.45 (m, 3H), 0.42-0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 643.2。

實施例152

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-(2,2-二氟乙基)菸鹼醯胺

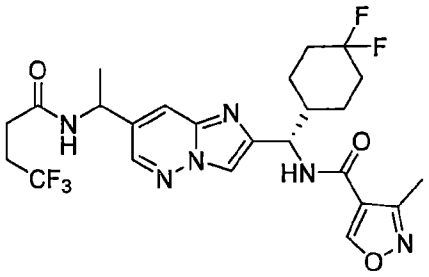


【1130】 如關於實施例151的合成所述製備標題化合物，使用5-(2,2-二氟乙基)菸鹼酸(中間物197)代替5-(3,3-二氟丙基)菸鹼酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99–8.92 (m, 2H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16(t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 6.33 (tt, J = 56.3, 4.4 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.36–3.25 (m, 2H), 2.49–2.42 (m, 4H), 2.24–2.16(m, 1H), 2.10–1.87 (m, 3H), 1.84–1.70 (m, 2H), 1.67–1.59 (m, 1H), 1.45–1.36(m, 1H), 1.32–1.17 (m, 2H), 0.64–0.43 (m, 3H), 0.41–0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 629.2。

實施例153

N-((1S)-(4,4-二氟環己基)(7-(1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)

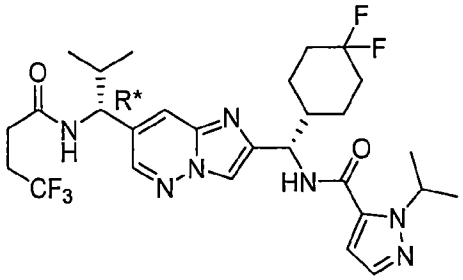
甲基)-3-甲基異噁唑-4-甲醯胺



【1131】 如關於中間物39的合成所述製備標題化合物，使用N-((1S)-(7-(1-胺基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-甲基異噁唑-4-甲醯胺(中間物198)代替N-((1S)-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 9.42 – 9.38 (m, 1H), 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.56(d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.49 – 8.44 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 – 7.83 (m, 1H), 5.19 – 5.10 (m, 1H), 4.98 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.69 (m, 3H), 1.64 – 1.56(m, 1H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.40 – 1.34 (m, 1H), 1.29 – 1.21 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 543.2。

實施例154

N-((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((R*)-2-甲基-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

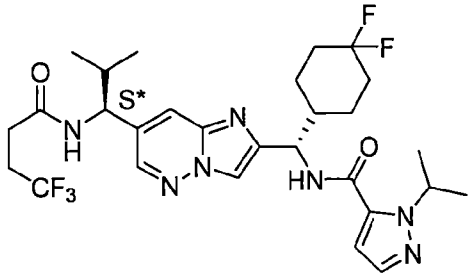


【1132】 如關於中間物 58 的合成所述製備標題化合物，使用N-((S)-(7-((R*)-1-胺基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物 201)代替 N-((1S)-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61

(s, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.41 (td, J = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.54 - 2.29 (m, 4H), 2.16- 1.86(m, 5H), 1.60 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.34 - 1.15 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 598.2。

實施例155

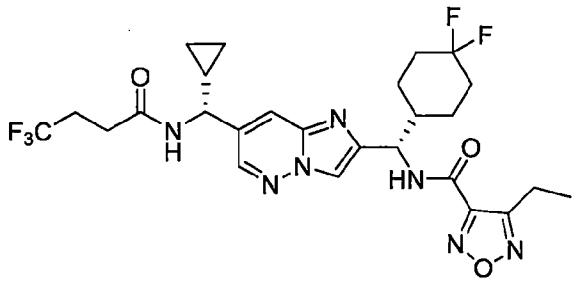
N-((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((S*)-2-甲基-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1133】 如關於中間物 58 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S)-(7-((S*)-1-胺基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物 202)代替 N-((1S)-(7-(胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.46(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45 (td, J = 6.4, 13.2 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.58 - 2.35 (m, 4H), 2.19 - 1.91 (m, 5H), 1.76(s, 2H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.38 - 1.21 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 598.2。

實施例 156

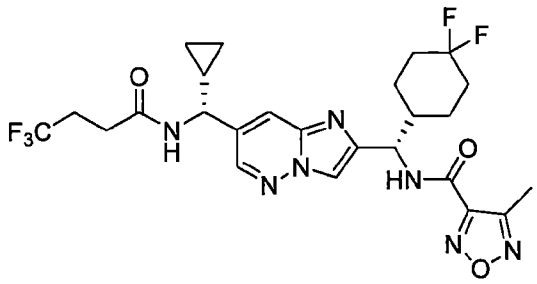
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-乙基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1134】 如實施例 84 的合成中所述製備標題化合物，使用 4-乙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸代替 5-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 5.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.91-3.02 (m, 2H), 2.44-2.61 (m, 4H), 2.17-2.27 (m, 1H), 1.96-2.13 (m, 3H), 1.61-1.88 (m, 3H), 1.33-1.55 (m, 2H), 1.24-1.32 (m, 4H), 0.66-0.74 (m, 2H), 0.45-0.53 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 584.1。

實施例 157

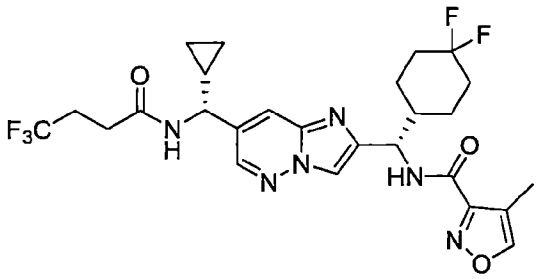
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1135】 如實施例 84 的合成中所述製備標題化合物，使用 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸代替 5-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85-7.90 (m, 1H), 5.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.24-4.31 (m, 1H), 2.52 (s, 7H), 2.16-2.27 (m, 1H), 1.95-2.14 (m, 3H), 1.58-1.88 (m, 3H), 1.32-1.54 (m, 2H), 1.21-1.31 (m, 1H), 0.66-0.74 (m, 2H), 0.46-0.53 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 570.1。

實施例 158

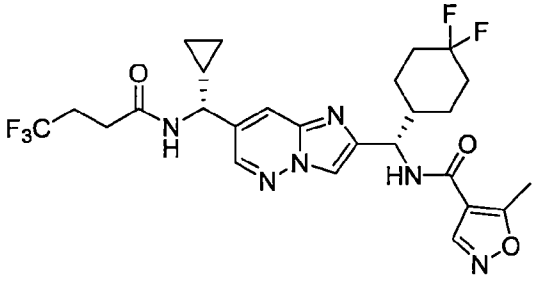
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基異噁唑-3-甲醯胺



【1136】 如實施例 75 的合成中所述製備標題化合物，使用 4-甲基異噁唑-3-甲酸代替 3-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.50-8.52 (m, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 5.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.44-2.60 (m, 4H), 2.14-2.21 (m, 4H), 1.95-2.14 (m, 3H), 1.59-1.87 (m, 3H), 1.33-1.54 (m, 2H), 1.22-1.29 (m, 1H), 0.66-0.74 (m, 2H), 0.46-0.52 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 569.2。

實施例 159

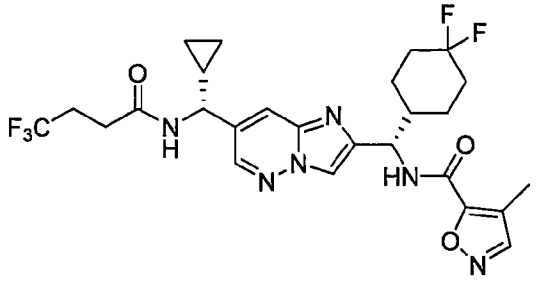
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基異噁唑-4-甲醯胺



【1137】 如實施例 84 的合成中所述製備標題化合物，使用 5-甲基異噁唑-4-甲酸代替 5-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.73-8.77 (m, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 5.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.42-2.59 (m, 4H), 1.94-2.24 (m, 4H), 1.67-1.87 (m, 2H), 1.58-1.67 (m, 1H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.31-1.42 (m, 1H), 1.20-1.30 (m, 1H), 0.66-0.74 (m, 2H), 0.46-0.53 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 569.2。

實施例 160

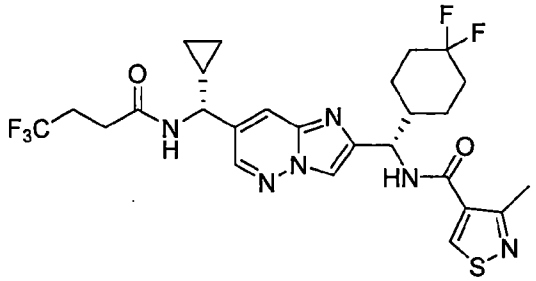
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基異噁唑-5-甲醯胺



【1138】 如實施例 75 的合成中所述製備標題化合物，使用 4-甲基異噁唑-5-甲酸代替 3-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 5.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.45-2.61 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.16-2.26 (m, 1H), 1.95-2.14 (m, 3H), 1.57-1.88 (m, 3H), 1.42-1.53 (m, 1H), 1.31-1.42 (m, 1H), 1.20-1.31 (m, 1H), 0.66-0.74 (m, 2H), 0.46-0.52 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$ 實測值 569.2。

實施例 161

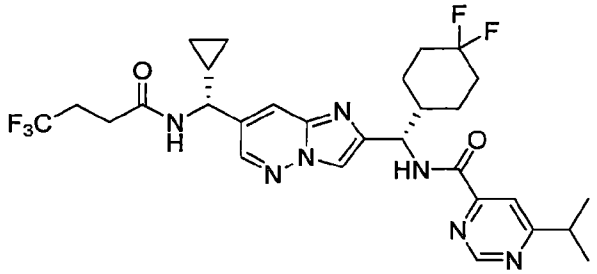
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-甲基異噻唑-4-甲醯胺



【1139】 如實施例 75 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-甲基異噻唑-4-甲酸代替 3-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.27 (s, 1H), 8.46(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 5.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.43-2.59 (m, 7H), 1.94-2.26(m, 4H), 1.62-1.88 (m, 3H), 1.34-1.57 (m, 2H), 1.20-1.31 (m, 1H), 0.66-0.74 (m, 2H), 0.46-0.53 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 585.1。

實施例 162

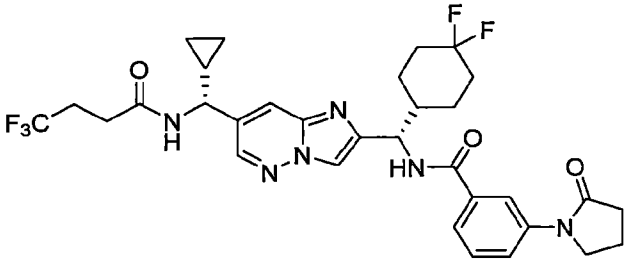
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-異丙基嘧啶-4-甲醯胺



【1140】 如實施例 75 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-異丙基嘧啶-4-甲酸代替 3-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.18 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 5.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.09-3.20 (m, 1H), 2.46-2.62 (m, 4H), 2.20-2.31 (m, 1H), 1.94-2.15 (m, 3H), 1.62-1.90 (m, 3H), 1.43-1.56(m, 1H), 1.31-1.37 (m, 6H), 1.22-1.31 (m, 1H), 1.22-1.31 (m, 1H), 0.67-0.76(m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 608.3。

實施例 163

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲醯胺

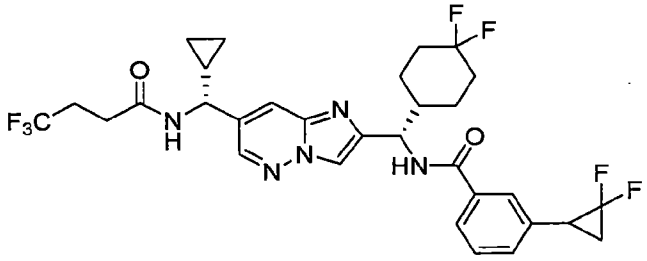


【1141】 將 EDCI (9.1 mg，0.06mmol)、HOAt (7.3 g，0.052 mmol)和 DIPEA (16.5 mg，0.12 mmol)加至 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(23 mg，0.05 mmol，中間物 51)和 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸(13.3 mg，0.065 mmol)在 DMF (1 mL)中之溶液。將反應混合物在 rt 下攪拌 24 h。將混合物在高真空下蒸並將殘餘物溶解在 DMSO 中。藉由 HPLC(Waters X-bridge 管柱 C18 19 x 100 mm；去離子水及使用 HPLC-等級

甲醇作用溶析液，梯度從 30-60 至 80-100 %的甲醇)將所得溶液純化以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.54-2.57 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.19-2.21 (m, 3H), 2.08-2.10 (m, 1H), 2.00-2.01 (m, 2H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.64-1.66(m, 1H), 1.53-1.54 (m, 1H), 1.39-1.41 (m, 1H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 647.2。

實施例 164

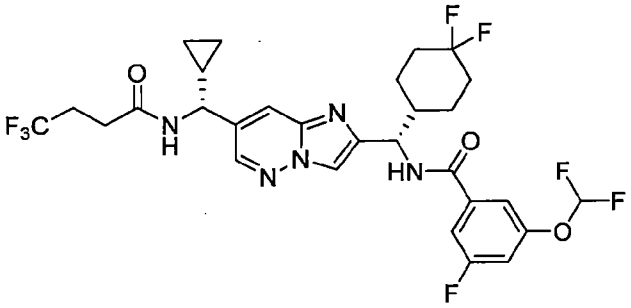
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-(2,2-二氟環丙基)苯甲醯胺



【1142】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-(2,2-二氟環丙基)苯甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.44-8.46(m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73-7.75 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 2H), 5.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.91-2.93 (m, 1H), 2.56-2.58 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.21-2.23 (m, 1H), 2.09-2.11 (m, 1H), 2.00-2.01 (m, 2H), 1.89-1.91 (m, 1H), 1.78-1.80 (m, 3H), 1.62-1.64 (m, 1H), 1.50-1.52 (m, 1H), 1.37-1.39 (m, 1H), 1.22-1.25 (m, 1H), 0.68-0.70 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 640.4。

實施例 165

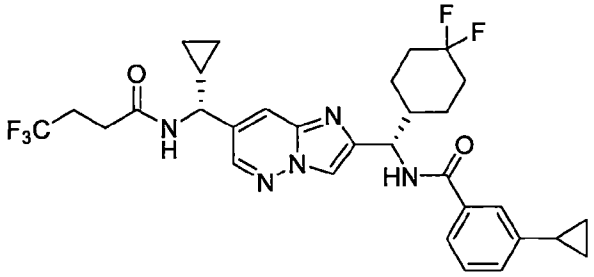
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-(二氟甲氧基)-5-氟苯甲醯胺



【1143】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-(二氟甲氧基)-5-氟苯甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.44-8.46(m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.95 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.22-2.23 (m, 1H), 2.08-2.10 (m, 1H), 2.00-2.01 (m, 2H), 1.79-1.81 (m, 2H), 1.62-1.63 (m, 1H), 1.49-1.52 (m, 1H), 1.36-1.38 (m, 1H), 1.25-1.27 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$ 實測值 648.2。

實施例 166

3-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)苯甲醯胺

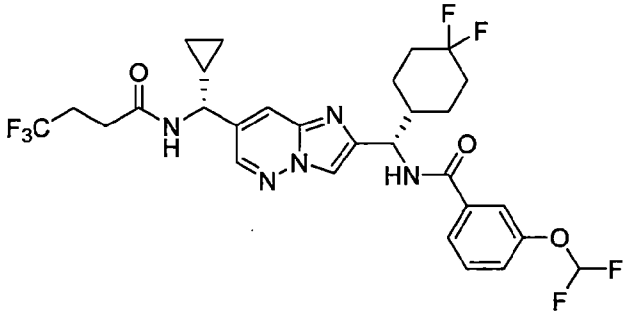


【1144】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-環丙基苯甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.44-8.46(m, 1H), 8.09-8.10 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.56-7.57 (m, 1H), 7.34-7.36(m, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 5.25-5.28 (m, 1H), 4.28-4.29 (m, 1H), 2.54-2.56(m, 2H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.20-2.22 (m, 1H), 2.08-2.10 (m, 1H), 1.98-2.00 (m, 3H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.63-1.64 (m, 1H), 1.50-1.51 (m, 1H), 1.39-1.40 (m, 1H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.98-1.00 (m, 2H), 0.72-0.74 (m, 2H), 0.69-0.71 (m, 2H),

0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 604.4。

實施例 167

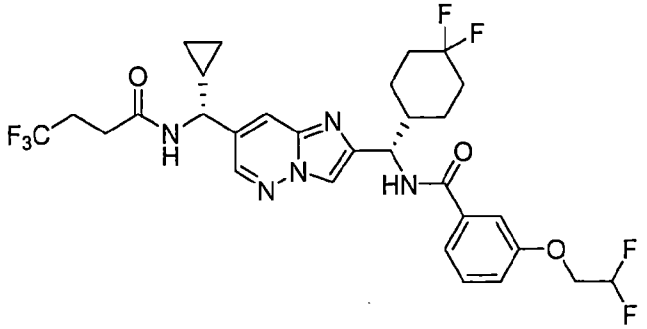
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-(二氟甲氧基)苯甲醯胺



【1145】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-(二氟甲氧基)苯甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.43-8.46(m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 5.27 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.56(m, 2H), 2.46-2.49 (m, 2H), 2.21-2.23 (m, 1H), 2.09-2.11 (m, 1H), 2.00-2.01 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.48-1.51 (m, 1H), 1.39-1.41 (m, 1H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.70-0.72 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 630.2。

實施例 168

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-(2,2-二氟乙氧基)苯甲醯胺

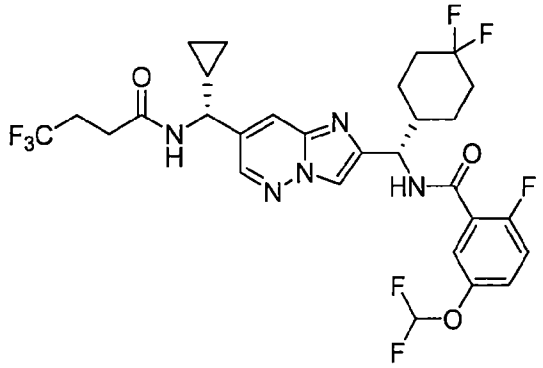


【1146】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-(2,2-二氟乙氧基)苯甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500

MHz, CD_3OD) δ 8.44-8.46(m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.45-7.46(m, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 6.17-6.19 (m, 1H), 5.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.29-4.31 (m, 3H), 2.57-2.59 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 2H), 2.22-2.23 (m, 1H), 2.10-2.11 (m, 1H), 1.99-2.01 (m, 2H), 1.76-1.77 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 1H), 1.50-1.52 (m, 1H), 1.38-1.40 (m, 1H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 644.3。

實施例 169

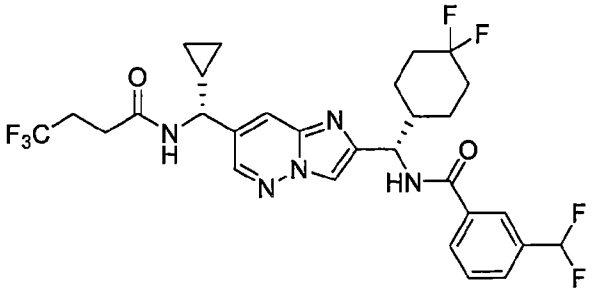
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-5-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲醯胺



【1147】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 5-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.45-7.46(m, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 6.83 (t, J = 73.5 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.19-2.20 (m, 1H), 2.05-2.07 (m, 2H), 1.95-1.97 (m, 1H), 1.75-1.76(m, 2H), 1.66-1.68 (m, 1H), 1.49-1.51 (m, 1H), 1.41-1.44 (m, 1H), 1.26-1.27 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 648.4。

實施例 170

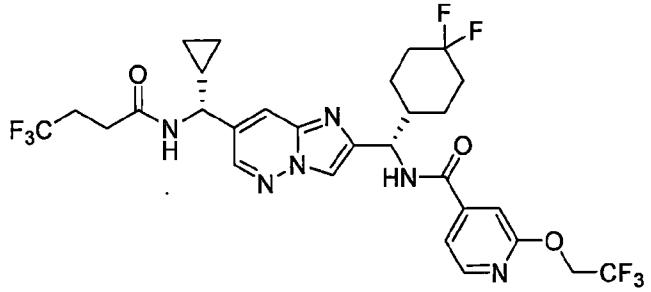
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-3-(二氟甲基)苯甲醯胺



【1148】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-(二氟甲基)苯甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.56-2.57 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.22-2.24 (m, 1H), 2.09-2.11 (m, 1H), 2.02-2.04 (m, 2H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.64-1.65 (m, 1H), 1.52-1.54 (m, 1H), 1.41-1.43 (m, 1H), 1.25-1.27 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 614.4。

實施例 171

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)異菸鹼醯胺

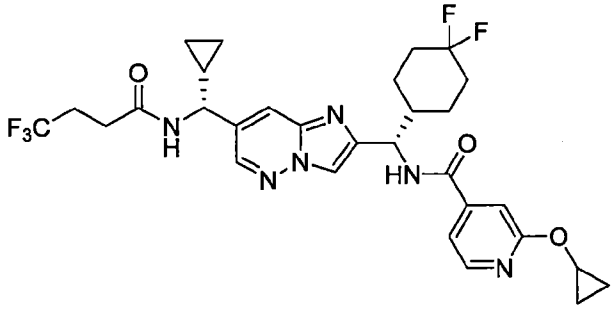


【1149】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-(2,2,2-三氟乙氧基)異菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.25 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.89-4.91 (m, 2H), 4.27 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 2.21-2.22 (m, 1H), 2.08-2.10 (m, 1H), 1.98-2.00 (m, 2H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 1H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.37-1.39 (m, 1H), 1.25-1.26 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。

MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 663.2。

實施例 172

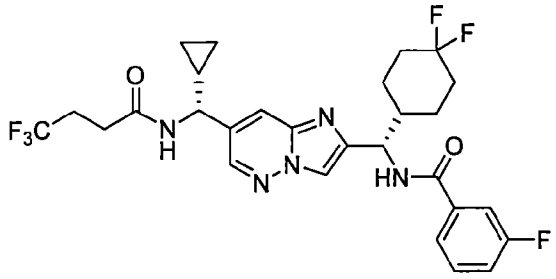
2-環丙氧基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)異菸鹼醯胺



【1150】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-環丙氧基異菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, J = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.26 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.18-4.20 (m, 1H), 2.54-2.56 (m, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 2.20-2.23 (m, 1H), 2.08-2.10 (m, 1H), 1.97-2.00 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 1H), 1.50-1.52 (m, 1H), 1.41-1.43 (m, 1H), 1.25-1.26 (m, 1H), 0.81-0.83 (m, 2H), 0.70-0.73 (m, 4H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 621.2。

實施例 173

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-氟苯甲醯胺

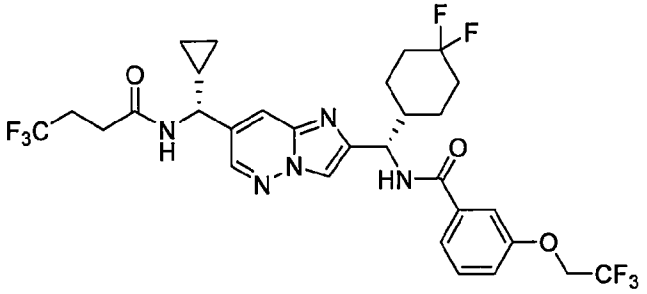


【1151】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-氟苯甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57-7.59

(m, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 5.27 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.56 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.23-2.25 (m, 1H), 2.11-2.13 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 2H), 1.77-1.79 (m, 2H), 1.64-1.66 (m, 1H), 1.49-1.51 (m, 1H), 1.38-1.44 (m, 1H), 1.25-1.27 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.49-0.51 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 582.0。

實施例 174

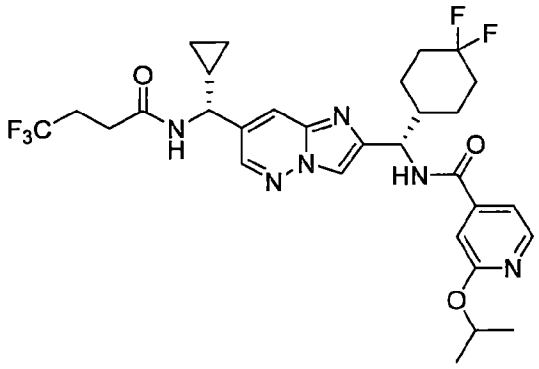
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺



【1152】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53-7.54 (m, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 5.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.60 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.56 (m, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 2.22-2.24 (m, 1H), 2.08-2.10 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 2H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 1H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.37-1.39 (m, 1H), 1.25-1.26 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 662.0。

實施例 175

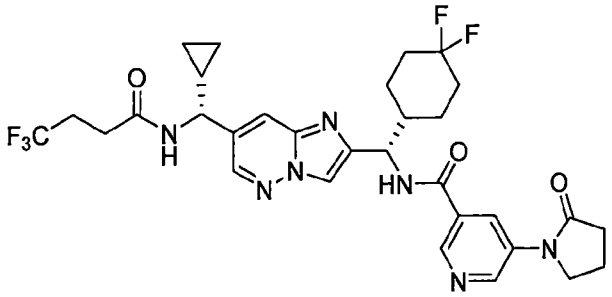
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-2-異丙氧基異菸鹼醯胺



【1153】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-異丙氧基異菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.27-5.29 (m, 1H), 5.25 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.21-2.23 (m, 1H), 2.10-2.11 (m, 1H), 1.98-1.99 (m, 2H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.63-1.64 (m, 1H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.37-1.40 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.24-1.25 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 623.3。

實施例 176

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-(2-側氧吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺

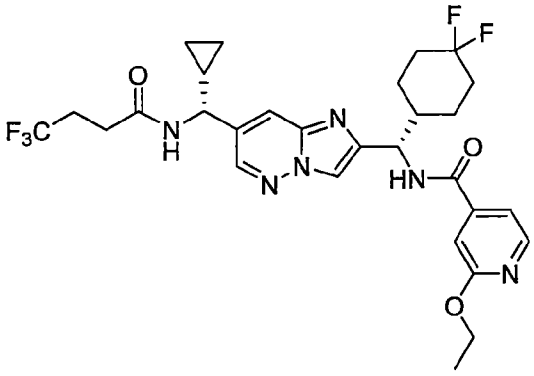


【1154】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 5-(2-側氧吡咯啶-1-基)菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.07-9.08 (m, 1H), 8.76-8.77 (m, 1H), 8.44-8.46(m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.54-2.56(m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.20-2.23 (m, 3H), 2.09-2.11 (m, 1H), 2.01-2.03 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.65-1.66(m, 1H), 1.50-1.52

(m, 1H), 1.39-1.41 (m, 1H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 648.2。

實施例 177

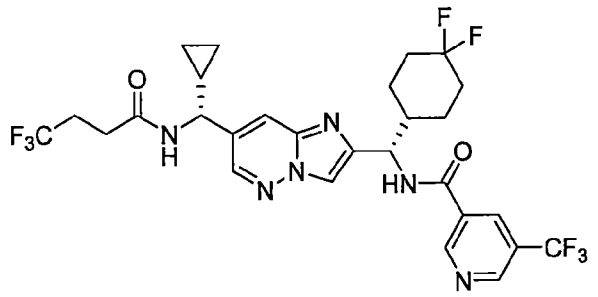
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-2-乙氧基異菸鹼醯胺



【1155】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-乙氧基異菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46-8.47 (m, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.36(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.50-2.53 (m, 2H), 2.20-2.22 (m, 1H), 2.09-2.11 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 2H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 1H), 1.49-1.51 (m, 1H), 1.44-1.45 (m, 1H), 1.36-1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 609.2。

實施例 178

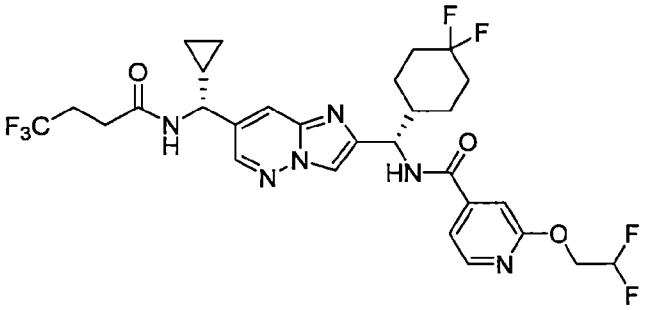
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-5-(三氟甲基)菸鹼醯胺



【1156】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 5-(三氟甲基)菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.24-9.26(m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.55-8.58 (m, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.30 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.56(m, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 2.25-2.26(m, 1H), 2.09-2.11 (m, 1H), 2.01-2.03 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 1H), 1.50-1.52 (m, 1H), 1.40-1.41 (m, 1H), 1.25-1.27 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 633.2。

實施例 179

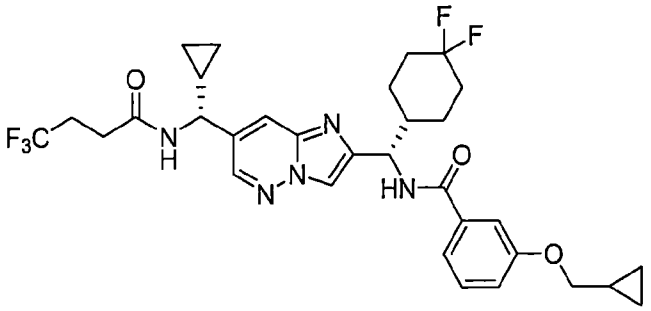
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2,2-二氟乙氧基)異菸鹼醯胺



【1157】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-(2,2-二氟乙氧基)異菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.19-6.21 (m, 1H), 5.25 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.55-4.57 (m, 2H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.54-2.56(m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.20-2.22 (m, 1H), 2.08-2.10 (m, 1H), 1.99-2.01 (m, 2H), 1.77-1.79 (m, 2H), 1.64-1.66(m, 1H), 1.49-1.51 (m, 1H), 1.39-1.41 (m, 1H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 645.2。

實施例 180

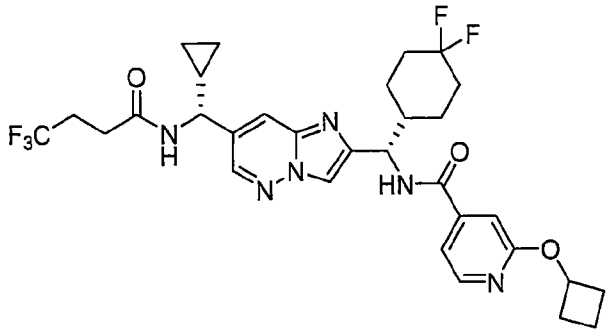
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯胺



【1158】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-(環丙基甲氧基)苯甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.44-8.46(m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.07-7.08 (m, 1H), 5.27 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.46-2.49 (m, 2H), 2.19-2.21 (m, 1H), 2.08-2.10 (m, 1H), 2.00-2.01 (m, 2H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.63-1.64 (m, 1H), 1.48-1.51 (m, 1H), 1.37-1.39 (m, 1H), 1.25-1.26(m, 2H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.58-0.61 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H), 0.33-0.35 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 634.1。

實施例 181

2-環丁氧基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)異菸鹼醯胺

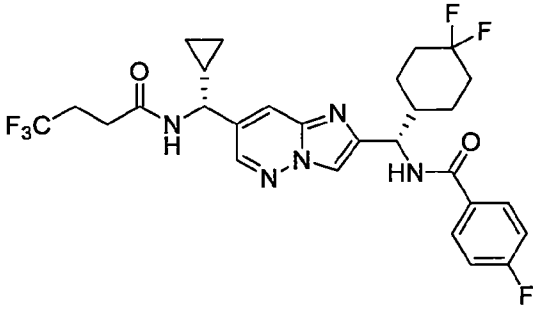


【1159】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-環丁氧基異菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.45-8.47 (m, 1H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.25 (d, J = 8.6Hz, 1H), 5.13-5.17 (m, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.45-2.48 (m, 4H), 2.19-2.21 (m, 1H), 2.10-2.13 (m, 3H), 1.99-2.02 (m, 2H), 1.86-1.89 (m, 1H), 1.80-1.83 (m, 1H), 1.71-1.73 (m, 2H),

1.63-1.64 (m, 1H), 1.49-1.51 (m, 1H), 1.41-1.43 (m, 1H), 1.25-1.27 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 635.3。

實施例 182

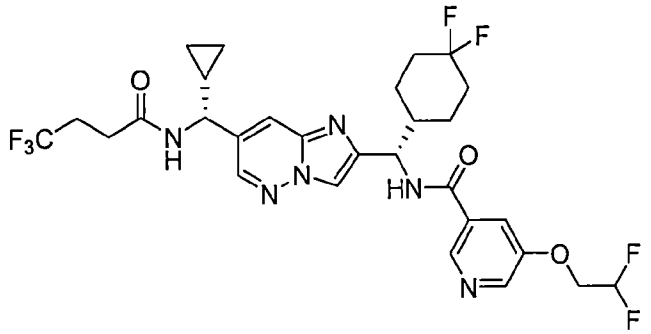
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-氟苯甲醯胺



【1160】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 4-氟苯甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.44-8.48 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89-7.91 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.8, 2H), 5.27 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.56-2.59 (m, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 2.20-2.22 (m, 1H), 2.08-2.10 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 2H), 1.77-1.79 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 1H), 1.49-1.51 (m, 1H), 1.38-1.40 (m, 1H), 1.24-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 582.3。

實施例 183

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-(2,2-二氟乙氧基)菸鹼醯胺

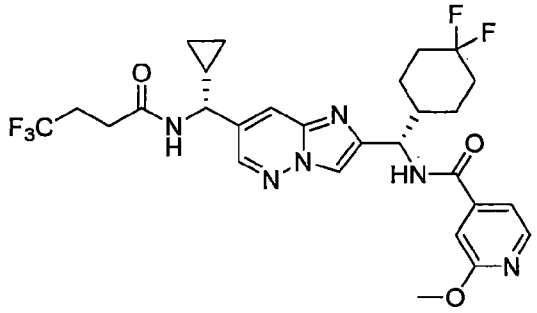


【1161】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 5-(2,2-二氟乙氧基)菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.07-6.09 (m, 2H), 5.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.24-4.26(m, 3H), 2.46-2.49 (m, 4H), 2.08-2.11 (m, 2H), 1.95-1.97 (m, 2H), 1.68-1.70 (m, 3H), 1.49-1.51 (m, 1H), 1.35-1.37 (m, 1H), 1.11-1.13 (m, 1H), 0.70-0.72 (m, 2H), 0.47-0.48 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 645.2。

實施例 184

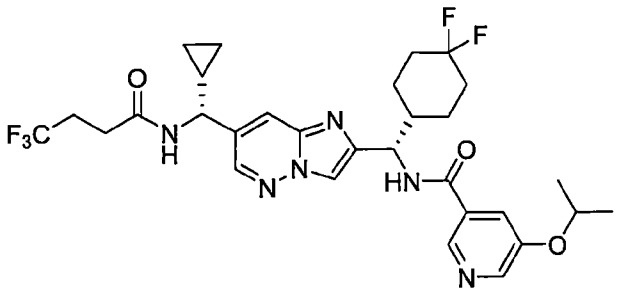
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-甲氧基異菸鹼醯胺



【1162】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-甲氧基異菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87-7.88 (m, 1H), 7.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.57-2.59 (m, 2H), 2.50-2.51 (m, 2H), 2.20-2.22 (m, 1H), 2.09-2.11 (m, 1H), 2.01-2.03 (m, 2H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.64-1.65 (m, 1H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.37-1.39 (m, 1H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 595.0。

實施例 185

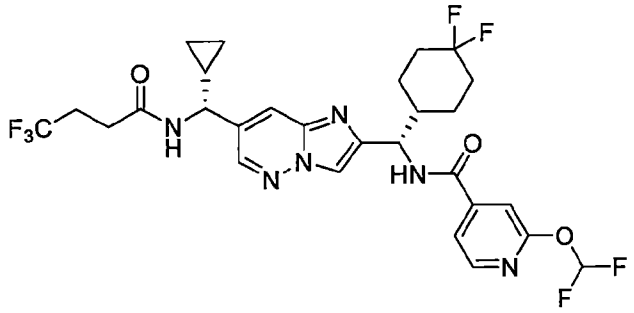
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-異丙氧基菸鹼醯胺



【1163】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 5-異丙氧基菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.55-8.57 (m, 1H), 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 5.28 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.72-4.78 (m, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.20-2.23 (m, 1H), 2.08-2.11 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 2H), 1.79-1.81 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 1H), 1.49-1.51 (m, 1H), 1.40-1.42 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.25-1.27 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 623.2。

實施例 186

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(二氟甲氧基)異菸鹼醯胺

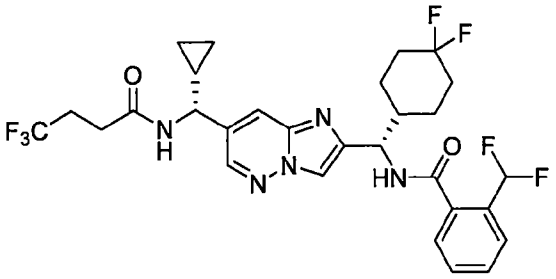


【1164】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-(二氟甲氧基)異菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.36(s, 1H), 5.26(d, J = 8.6Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.54-2.56(m, 2H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.21-2.23 (m, 1H), 2.09-2.11 (m, 1H), 1.99-2.01 (m, 2H), 1.77-1.79 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 1H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.37-1.39 (m, 1H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.70-0.72 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$

實測值 631.4。

實施例 187

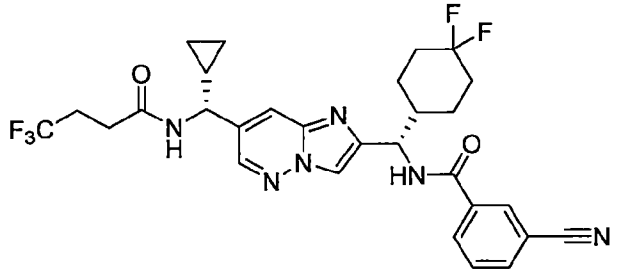
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(二氟甲基)苯甲醯胺



【1165】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-(二氟甲基)苯甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.12 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.18-2.20 (m, 1H), 2.06-2.08 (m, 2H), 1.95-1.97 (m, 1H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.73-1.75 (m, 1H), 1.67-1.69 (m, 1H), 1.53-1.55 (m, 1H), 1.45-1.48 (m, 1H), 1.25-1.27 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.51 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 614.4。

實施例 188

3-氰基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)苯甲醯胺

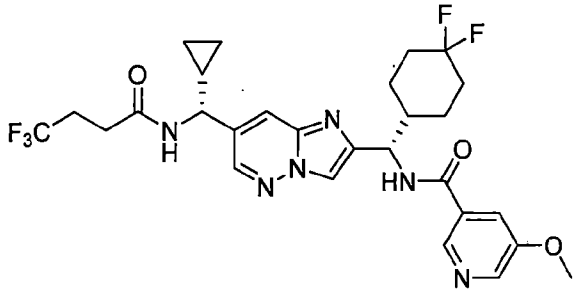


【1166】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-氰基苯甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H),

7.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.87-7.88 (m, 1H), 7.67 (t, J = 7.8, 1H), 5.27 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.54-2.56 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 2H), 2.23-2.25 (m, 1H), 2.08-2.10 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 2H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.64-1.66 (m, 1H), 1.50-1.51 (m, 1H), 1.37-1.39 (m, 1H), 1.25-1.26 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 589.2。

實施例 189

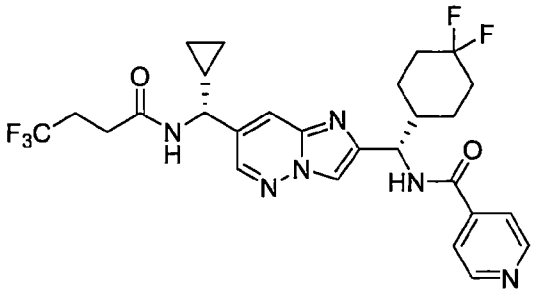
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲氧基菸鹼醯胺



【1167】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 5-甲氧基菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87-7.88 (m, 1H), 7.80-7.81 (m, 1H), 5.29 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.57-2.59 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.23-2.24 (m, 1H), 2.10-2.11 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 2H), 1.79-1.81 (m, 2H), 1.65-1.66 (m, 1H), 1.51-1.53 (m, 1H), 1.38-1.40 (m, 1H), 1.25-1.26 (m, 1H), 0.68-0.70 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 595.2。

實施例 190

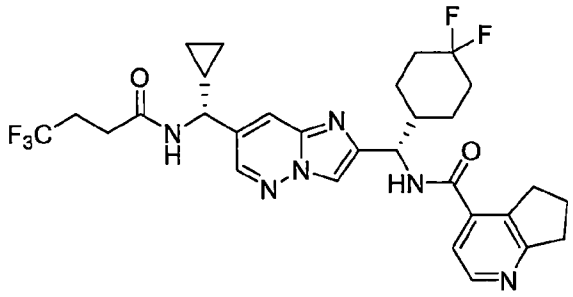
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)異菸鹼醯胺



【1168】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用異菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.68-8.72 (m, 2H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 5.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 2H), 2.20-2.24 (m, 1H), 2.05-2.10 (m, 1H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.63-1.66(m, 1H), 1.50-1.52 (m, 1H), 1.36-1.40 (m, 1H), 1.24-1.28 (m, 1H), 0.70-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 565.2。

實施例 191

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲醯胺

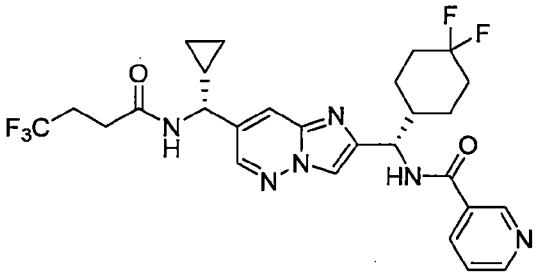


【1169】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.22-2.24 (m, 1H), 2.14-2.16 (m, 2H), 2.05-2.07 (m, 2H), 1.98-2.00 (m, 1H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.69-1.70 (m, 1H), 1.51-1.53 (m, 1H), 1.42-1.43 (m, 1H), 1.24-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.49-0.51 (m, 2H), 2 NH 未觀察到。MS (ESI)

m/z：$[M+H]^+$實測值 605.4。

實施例 192

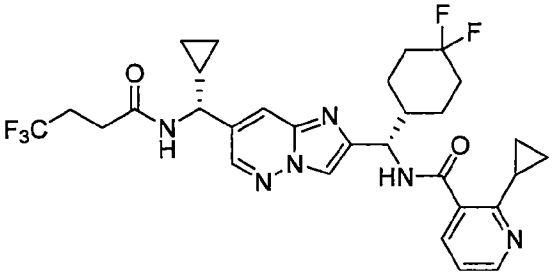
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)菸鹼醯胺



【1170】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.70 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28-8.32 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 5.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.58 (m, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 2.25-2.29 (m, 1H), 2.10-2.12 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 1H), 1.51-1.54 (m, 1H), 1.39-1.41 (m, 1H), 1.25-1.27 (m, 1H), 0.68-0.71 (m, 2H), 0.49-0.51 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 565.2。

實施例 193

2-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)菸鹼醯胺

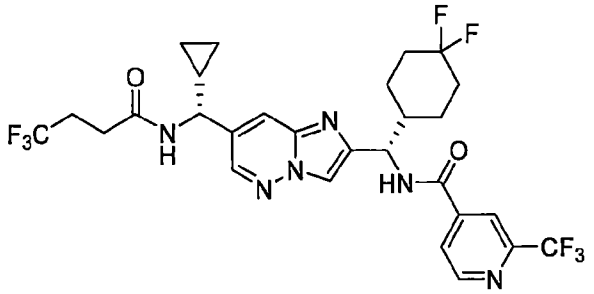


【1171】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-環丙基菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.41-8.43 (m, 1H), 8.09-8.11 (s, 1H), 7.87-7.89 (m,

1H), 7.69-7.70 (m, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 5.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 2H), 2.21-2.23 (m, 2H), 2.06-2.08 (m, 2H), 1.97-1.99 (m, 1H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.73-1.75 (m, 1H), 1.53-1.55 (m, 1H), 1.45-1.47 (m, 1H), 1.26-1.27 (m, 1H), 1.05-1.06 (m, 2H), 0.92-0.94 (m, 2H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.49-0.51 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 605.3。

實施例 194

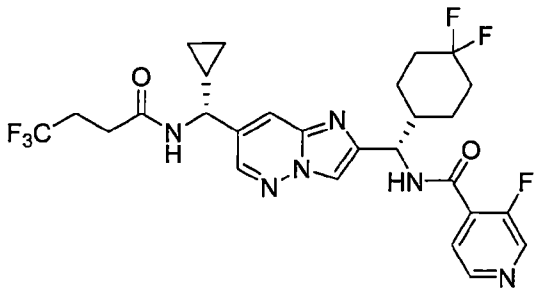
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺



【1172】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-(三氟甲基)異菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.28 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.23-2.26 (m, 1H), 2.09-2.11 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.64-1.66 (m, 1H), 1.50-1.52 (m, 1H), 1.40-1.42 (m, 1H), 1.25-1.26 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 633.4。

實施例 195

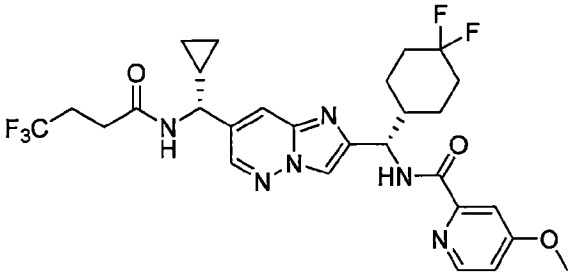
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-氟異菸鹼醯胺



【1173】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-氟異菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.54-2.56(m, 2H), 2.49-2.51 (m, 2H), 2.23-2.25 (m, 1H), 2.07-2.09 (m, 2H), 1.96-1.98 (m, 1H), 1.80-1.82 (m, 1H), 1.74-1.76(m, 1H), 1.68-1.70 (m, 1H), 1.49-1.52 (m, 1H), 1.41-1.44 (m, 1H), 1.25-1.27 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.49-0.51 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 583.2。

實施例 196

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲氧基吡啶甲醯胺

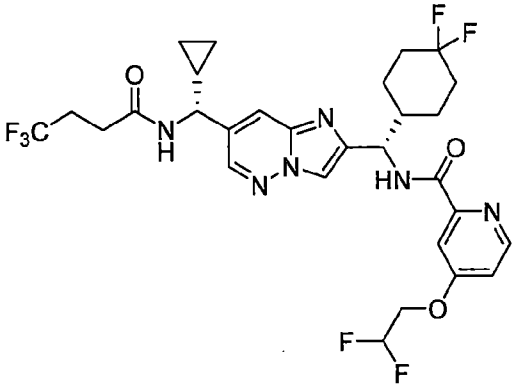


【1174】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 4-甲氧基吡啶甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.45-8.46(m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.88-7.89 (m, 1H), 7.64 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.08-7.10 (m, J = 5.6Hz, 1H), 5.26(d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.54-2.56(m, 2H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.21-2.20 (m, 1H), 2.06-2.07 (m, 2H), 1.95-1.97 (m, 1H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 1H), 1.49-1.50 (m, 1H), 1.38-1.40 (m, 1H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.70-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M

+ H]$^+$實測值 595.0。

實施例 197

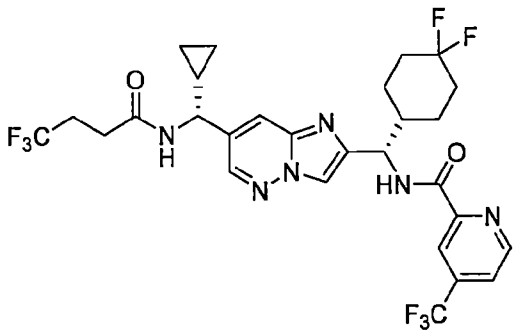
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡啶甲醯胺



【1175】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 4-(2,2-二氟乙氧基)吡啶甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.46(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.17-7.18 (m, 1H), 6.22-6.23 (m, 1H), 5.26(d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.40-4.42 (m, 2H), 4.28-4.30 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 2H), 2.22-2.24 (m, 1H), 2.03-2.05 (m, 3H), 1.77-1.80 (m, 2H), 1.65-1.66(m, 1H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.39-1.41 (m, 1H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.49-0.51 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 645.2。

實施例 198

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

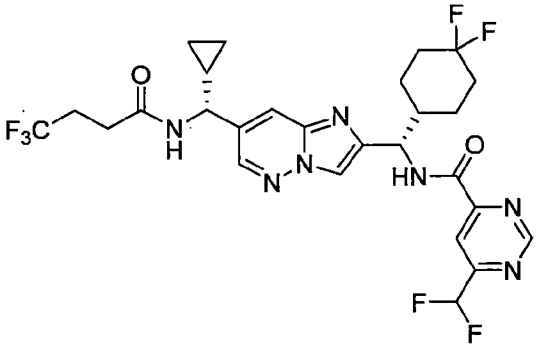


【1176】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 4-(三氟甲基)

吡啶甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 2H), 5.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.24-2.25 (m, 1H), 2.07-2.08 (m, 1H), 1.99 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.64-1.66(m, 1H), 1.49-1.51 (m, 1H), 1.41-1.42 (m, 1H), 1.24-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$ 實測值 633.2。

實施例 199

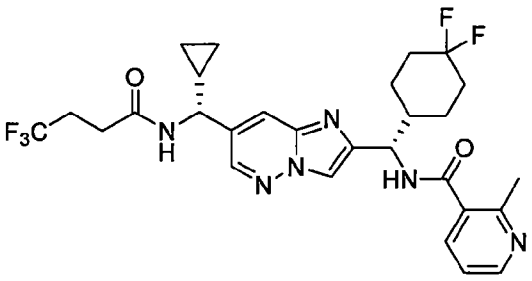
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-(二氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺



【1177】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-(二氟甲基)嘧啶-4-甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.41 (s, 1H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.81 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.23-2.26(m, 1H), 2.09-2.11 (m, 1H), 1.97-1.99 (m, 2H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.65-1.66(m, 1H), 1.49-1.51 (m, 1H), 1.37-1.39 (m, 1H), 1.24-1.25 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$ 實測值 616.4。

實施例 200

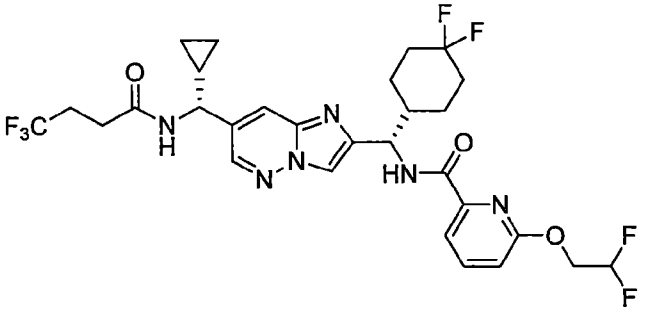
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-甲基菸鹼醯胺



【1178】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-甲基菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.48-8.51 (m, 2H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 5.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.56-2.58 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.49-2.52 (m, 2H), 2.19-2.21 (m, 1H), 2.06-2.08 (m, 2H), 1.97-1.99 (m, 1H), 1.77-1.79 (m, 2H), 1.68-1.70 (m, 1H), 1.51-1.55 (m, 1H), 1.44-1.45 (m, 1H), 1.26-1.28 (m, 1H), 0.69-0.72 (m, 2H), 0.49-0.51 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$ 實測值 579.2。

實施例 201

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶甲醯胺

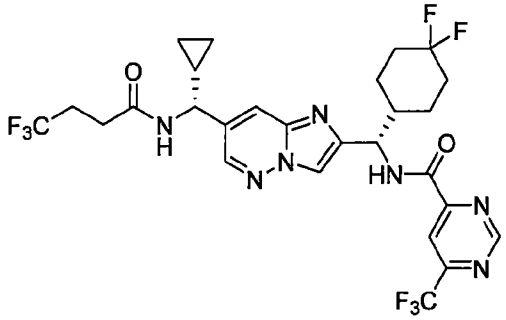


【1179】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.25-6.27 (m, 1H), 5.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.74-4.78 (m, 2H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 2.21-2.23 (m, 1H), 2.07-2.09 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 2H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 1H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.39-1.40 (m, 1H), 1.25-1.26 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H),

0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 645.4。

實施例 202

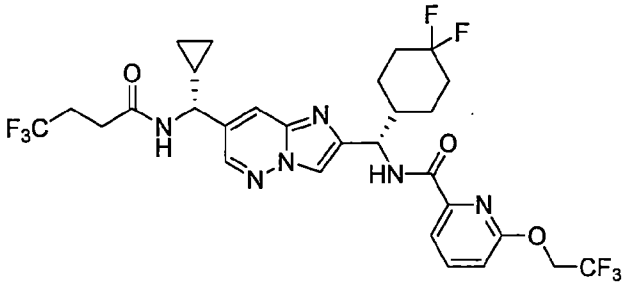
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺



【1180】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.51 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 5.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.54-2.56 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.25-2.27 (m, 1H), 2.06-2.08 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 2H), 1.77-1.80 (m, 2H), 1.65-1.66(m, 1H), 1.47-1.49 (m, 1H), 1.38-1.40 (m, 1H), 1.25-1.26 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 634.4。

實施例 203

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶甲醯胺

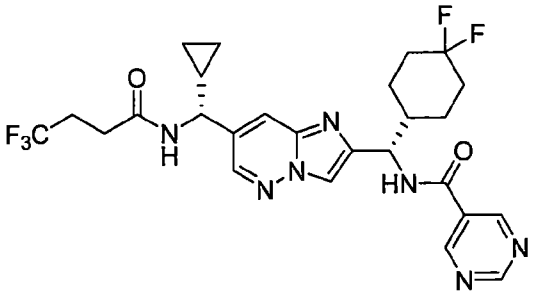


【1181】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (t, J = 7.8 Hz, 1H),

7.86-7.88 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.06-5.08 (m, 2H), 4.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.54-2.56 (m, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 2.24-2.25 (m, 1H), 2.08-2.09 (m, 1H), 1.98-2.00 (m, 2H), 1.77-1.79 (m, 2H), 1.63-1.64 (m, 1H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.38-1.40 (m, 1H), 1.24-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 663.2。

實施例 204

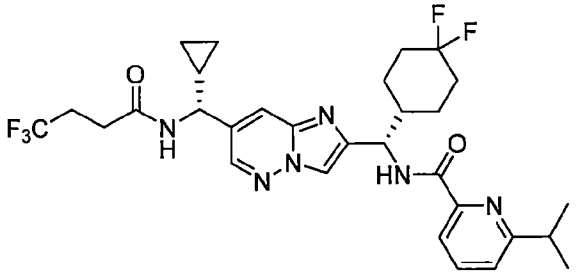
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)嘧啶-5-甲醯胺



【1182】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用嘧啶-5-甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.28 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 5.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.54-2.56(m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 1H), 2.08-2.11 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 2H), 1.76-1.80 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 1H), 1.48-1.52 (m, 1H), 1.40-1.41 (m, 1H), 1.24-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 566.2。

實施例 205

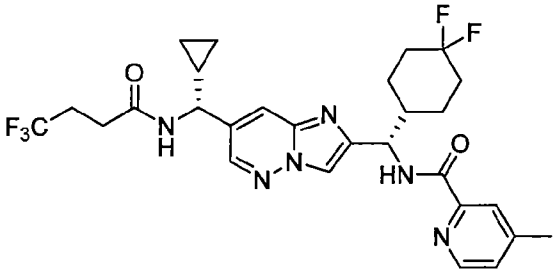
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-異丙基吡啶甲醯胺



【1183】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-異丙基吡啶甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88-7.90 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.14-3.16(m, 1H), 2.55-2.56(m, 2H), 2.49-2.51 (m, 2H), 2.25-2.27 (m, 1H), 2.08-2.10 (m, 1H), 2.01-2.03 (m, 1H), 1.95-1.97 (m, 1H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.65-1.66(m, 1H), 1.51-1.53 (m, 1H), 1.43-1.45 (m, 1H), 1.35-1.37 (m, 6H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.49-0.51 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 607.1。

實施例 206

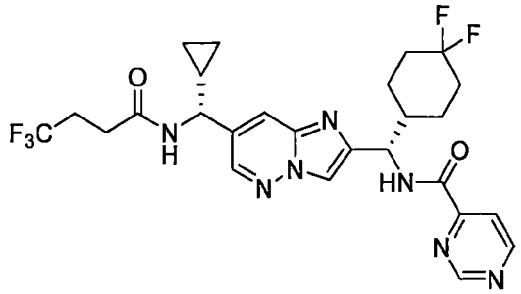
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基吡啶甲醯胺



【1184】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 4-甲基吡啶甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 5.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.51-2.56 (m, 2H), 2.50-2.55 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.20-2.22 (m, 1H), 2.01-2.04 (m, 2H), 1.95-1.97 (m, 1H), 1.74-1.78 (m, 2H), 1.64-1.65 (m, 1H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.37-1.40 (m, 1H), 1.25-1.28 (m, 1H), 0.68-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 579.2。

實施例 207

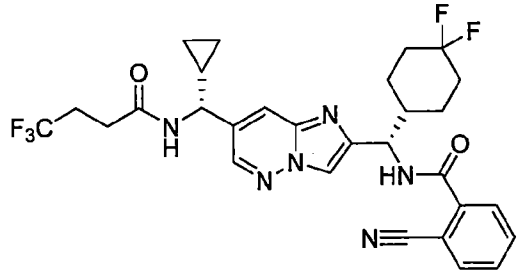
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)嘧啶-4-甲醯胺



【1185】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用嘧啶-4-甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.51-2.54 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.01-2.05 (m, 1H), 1.94-1.97 (m, 2H), 1.74-1.78 (m, 2H), 1.62-1.68 (m, 1H), 1.44-1.48 (m, 2H), 1.20-1.24 (m, 1H), 0.65-0.69 (m, 2H), 0.45-0.48 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 566.1。

實施例 208

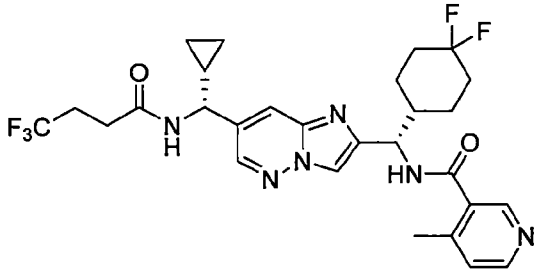
2-氰基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)苯甲醯胺



【1186】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-氰基苯甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.44-8.45 (m, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 7.81-7.84 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 1H), 7.71-7.73 (m, 1H), 5.54-5.56(m, 1H), 4.27-4.29 (m, 1H), 3.02-3.05 (m, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 2.04-2.05 (m, 2H), 1.85-1.87 (m, 2H), 1.77-1.78 (m, 2H), 1.44-1.48 (m, 2H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.69-0.70 (m, 2H), 0.48-0.49 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 589.2。

實施例 209

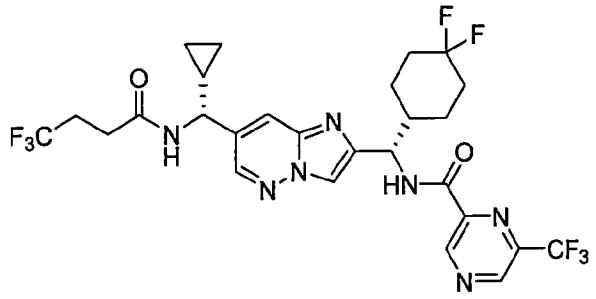
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基菸鹼醯胺



【1187】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 4-甲基菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.57-2.59 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.19-2.22 (m, 1H), 2.08-2.10 (m, 2H), 1.96-1.98 (m, 1H), 1.82-1.85 (m, 1H), 1.75-1.77 (m, 1H), 1.68-1.70 (m, 1H), 1.55-1.58 (m, 1H), 1.44-1.46 (m, 1H), 1.27-1.29 (m, 1H), 0.70-0.72 (m, 2H), 0.49-0.51 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 579.2。

實施例 210

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啉-2-甲醯胺

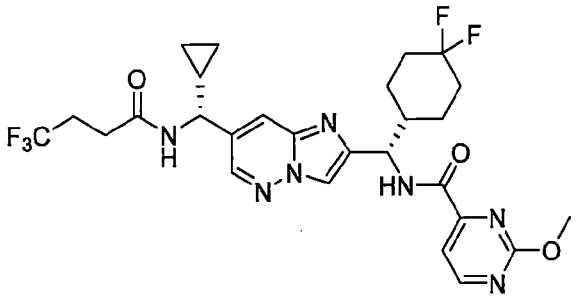


【1188】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-(三氟甲基)吡啉-2-甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.52 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.54-2.56 (m, 2H),

2.47-2.49 (m, 2H), 2.27-2.28 (m, 1H), 2.08-2.10 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 2H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.49-1.50 (m, 1H), 1.38-1.40 (m, 1H), 1.25-1.26 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 634.4。

實施例 211

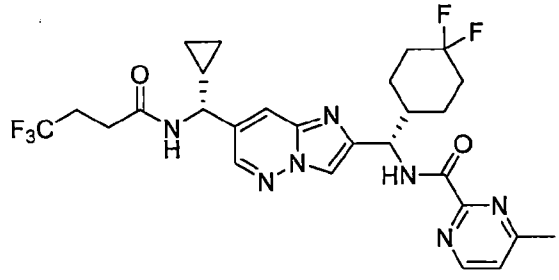
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-甲氧基嘧啶-4-甲醯胺



【1189】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-甲氧基嘧啶-4-甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.68 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.54-2.56(m, 2H), 2.49-2.51 (m, 2H), 2.25-2.26(m, 1H), 2.03-2.04 (m, 1H), 1.97-1.98 (m, 2H), 1.77-1.78 (m, 2H), 1.64-1.65 (m, 1H), 1.46-1.48 (m, 2H), 1.26-1.27 (m, 1H), 0.70-0.72 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 596.0。

實施例 212

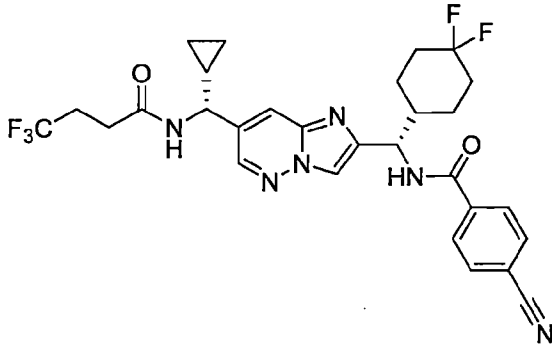
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基嘧啶-2-甲醯胺



【1190】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 4-甲基嘧啶-2-甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.76(d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.21-2.25 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 1.98-2.00 (m, 2H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.64-1.65 (m, 1H), 1.55-1.53 (m, 1H), 1.42-1.44 (m, 1H), 1.24-1.26(m, 1H), 0.68-0.70 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 580.2。

實施例 213

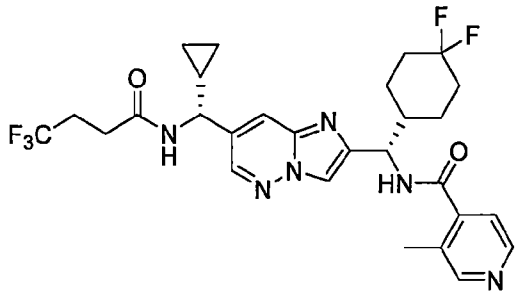
4-氰基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)苯甲醯胺



【1191】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 4-氰基苯甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H), 7.87-7.88 (m, 1H), 7.83-7.85 (m, 2H), 5.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.24-2.25 (m, 1H), 2.09-2.11 (m, 1H), 2.01-2.03 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.64-1.66(m, 1H), 1.50-1.53 (m, 1H), 1.39-1.40 (m, 1H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.70-0.72 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 589.2。

實施例 214

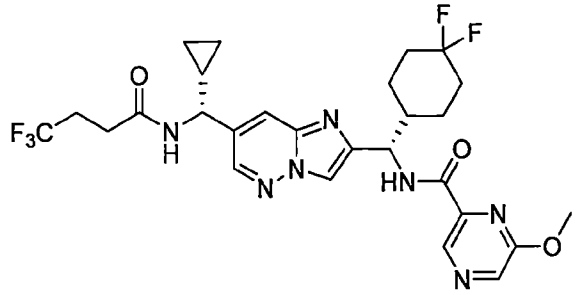
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-甲基異菸鹼醯胺



【1192】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-甲基異菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46-8.48 (m, 2H), 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.56-2.58 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.22 (m, 1H), 2.06-2.08 (m, 2H), 1.96-1.99 (m, 1H), 1.81-1.83 (m, 1H), 1.74-1.76(m, 1H), 1.68-1.70 (m, 1H), 1.49-1.51 (m, 2H), 1.24-1.26(m, 1H), 0.70-0.72 (m, 2H), 0.48-0.51 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$ 實測值 579.0。

實施例 215

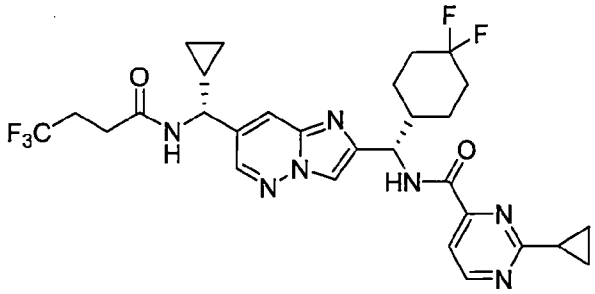
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-甲氧基吡吡-2-甲醯胺



【1193】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-甲氧基吡吡-2-甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.75-8.77 (m, 1H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.42-8.44 (m, 1H), 8.14-8.16(m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 5.27-5.29 (m, 1H), 4.26-4.28 (m, 1H), 4.11-4.13 (m, 3H), 2.55-2.56(m, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 2.24-2.26(m, 1H), 2.09-2.10 (m, 1H), 2.00-2.01 (m, 2H), 1.77-1.79 (m, 2H), 1.65-1.66(m, 1H), 1.44-1.45 (m, 2H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 596.0。

實施例 216

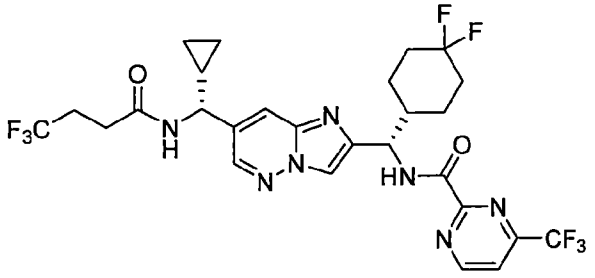
2-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)嘧啶-4-甲醯胺



【1194】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-環丙基嘧啶-4-甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.57-2.59 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.34-2.36(m, 1H), 2.21-2.24 (m, 1H), 2.10-2.11 (m, 1H), 1.97-1.99 (m, 2H), 1.75-1.77 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 1H), 1.47-1.49 (m, 1H), 1.38-1.40 (m, 1H), 1.25-1.26 (m, 1H), 1.19-1.21 (m, 2H), 1.16-1.18 (m, 1H), 1.12-1.14 (m, 1H), 0.70-0.72 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 606.2。

實施例 217

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-甲醯胺

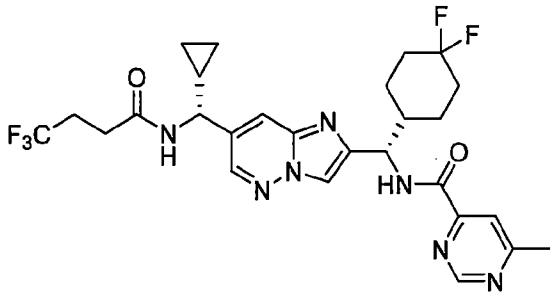


【1195】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 4-(三氟甲基)嘧啶-2-甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.25-9.27 (m, 1H), 8.44-8.47 (m, 1H), 8.15-8.16 (m, 1H), 8.06-8.07

(m, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 5.31-5.33 (m, 1H), 4.27-4.28 (m, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.27-2.28 (m, 1H), 2.08-2.10 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 2H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.65-1.66(m, 1H), 1.49-1.51 (m, 1H), 1.39-1.41 (m, 1H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.68-0.70 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 634.4。

實施例 218

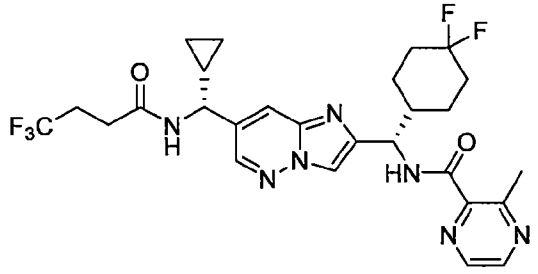
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-甲基嘧啶-4-甲醯胺



【1196】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-甲基嘧啶-4-甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 5.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.56-2.58 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 1H), 2.06-2.09 (m, 2H), 1.95-1.97 (m, 1H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 1H), 1.45-1.48 (m, 1H), 1.36-1.39 (m, 1H), 1.24-1.26(m, 1H), 0.70-0.72 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 580.2。

實施例 219

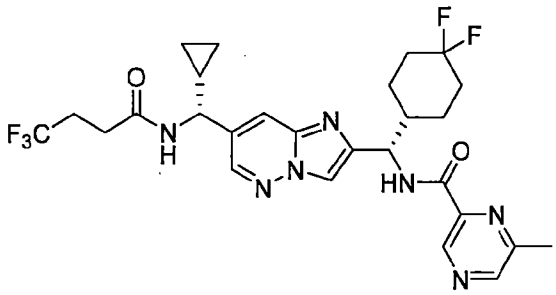
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-甲基吡啉-2-甲醯胺



【1197】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 3-甲基吡啡-2-甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53-8.51 (m, 1H), 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 5.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.56-2.58 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.21-2.23 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 3H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.40-1.42 (m, 1H), 1.24-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 580.0。

實施例 220

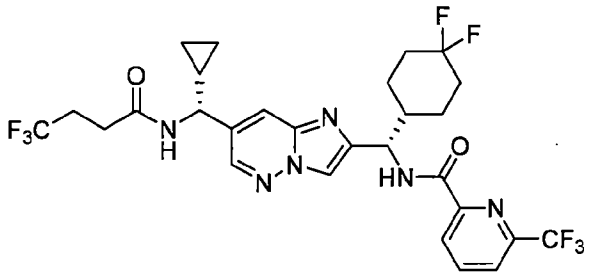
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-甲基吡吡-2-甲醯胺



【1198】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-甲基吡吡-2-甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 5.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.56-2.58 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.23-2.25 (m, 1H), 2.07-2.09 (m, 1H), 1.98-2.00 (m, 2H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 1H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.39-1.41 (m, 1H), 1.19-1.24 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 580.2。

實施例 221

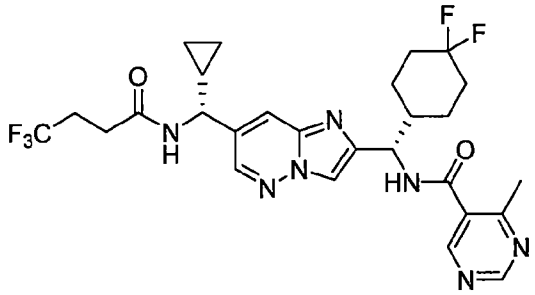
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【1199】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-(三氟甲基)吡啶甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.45-8.47 (m, 1H), 8.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.6Hz, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 2.25-2.27 (m, 1H), 2.09-2.10 (m, 1H), 2.01-2.03 (m, 2H), 1.77-1.80 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 1H), 1.47-1.49 (m, 1H), 1.38-1.40 (m, 1H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 633.2。

實施例 222

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基嘧啶-5-甲醯胺

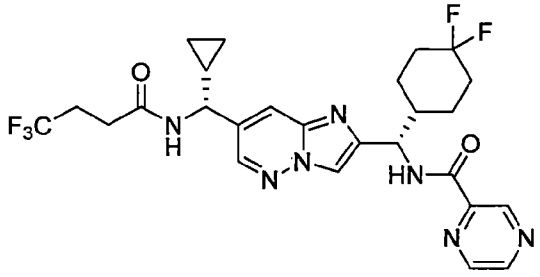


【1200】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 4-甲基嘧啶-5-甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.06(s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 5.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.58-2.60 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.53-2.55 (m, 1H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.20-2.23 (m, 1H), 2.07-2.09 (m, 2H), 1.96-1.99 (m, 1H), 1.80-1.83 (m, 1H), 1.76-1.78 (m, 1H), 1.69-1.71 (m, 1H), 1.53-1.56(m, 1H), 1.42-1.46(m, 1H), 1.25-1.27 (m, 1H), 0.70-0.72 (m, 2H), 0.49-0.51 (m, 2H)。MS (ESI)

m/z：$[M+H]^+$實測值 580.0。

實施例 223

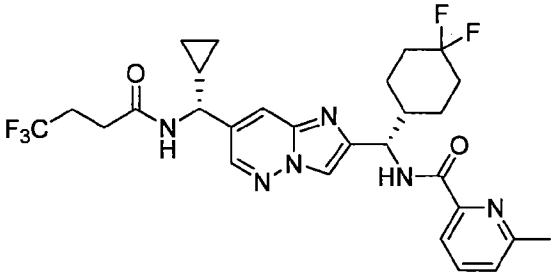
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)吡吡-2-甲醯胺



【1201】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用吡吡-2-甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.25 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.68-8.71 (m, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 5.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.55-2.59 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 2H), 2.23-2.25 (m, 1H), 2.05-2.08 (m, 1H), 1.96-2.00 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.63-1.66(m, 1H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.36-1.40 (m, 1H), 1.24-1.28 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 566.0。

實施例 224

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-甲基吡啶甲醯胺

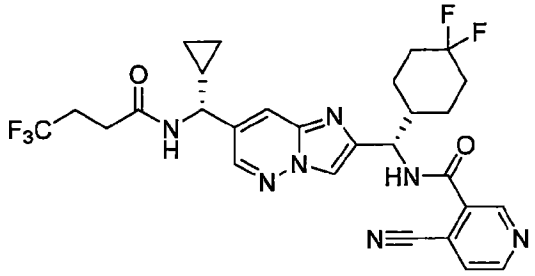


【1202】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-甲基吡啶甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H), 7.83 (t, J = 7.7 Hz,

1H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.26(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55-2.58 (m, 2H), 2.47-2.56(m, 2H), 2.20-2.23 (m, 1H), 2.06-2.09 (m, 1H), 1.98-2.00 (m, 2H), 1.75-1.77 (m, 2H), 1.60-1.63 (m, 1H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.38-1.40 (m, 1H), 1.24-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 579.2。

實施例 225

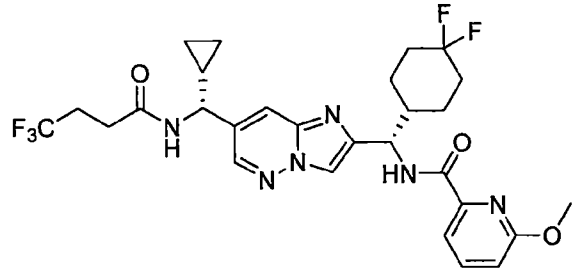
4-氰基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)菸鹼醯胺



【1203】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 4-氰基菸鹼酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.03-9.05 (m, 1H), 8.94-8.96(m, 1H), 8.45-8.46(m, 1H), 8.28-8.29 (m, 1H), 7.99-8.00 (m, 1H), 7.84-7.86(m, 1H), 5.55-5.56(m, 1H), 4.26-4.28 (m, 1H), 3.05-3.07 (m, 1H), 2.53-2.55 (m, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 2.04-2.05 (m, 2H), 1.85-1.86(m, 2H), 1.75-1.77 (m, 2H), 1.42-1.43 (m, 2H), 1.23-1.24 (m, 1H), 0.67-0.69 (m, 2H), 0.47-0.49 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 590.0。

實施例 226

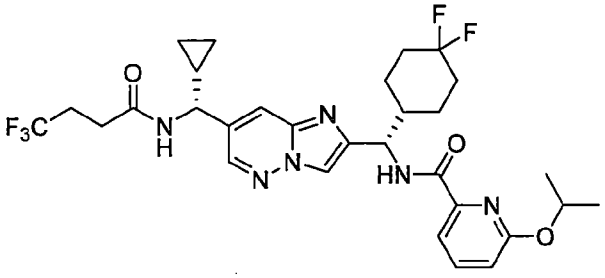
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-甲氧基吡啶甲醯胺



【1204】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-甲氧基吡啶甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (t, J = 7.8, 1H), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.49-2.50 (m, 2H), 2.23-2.25 (m, 1H), 2.09-2.10 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 2H), 1.75-1.77 (m, 2H), 1.66-1.68 (m, 1H), 1.51-1.52 (m, 1H), 1.42-1.45 (m, 1H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 595.2。

實施例 227

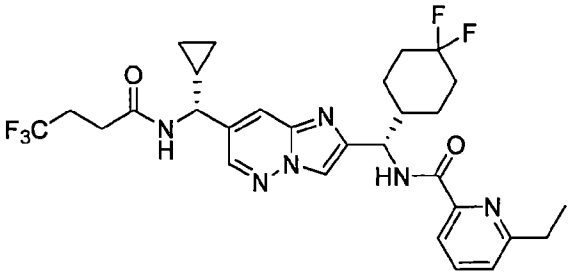
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-異丙氧基吡啶甲醯胺



【1205】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-異丙氧基吡啶甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.45-8.47 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 5.45-5.47 (m, 1H), 5.25-5.27 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 2.56-2.59 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.21-2.23 (m, 1H), 2.05-2.07 (m, 2H), 1.91-1.94 (m, 1H), 1.79-1.82 (m, 2H), 1.69-1.71 (m, 1H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.37-1.40 (m, 7H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 623.3。

實施例 228

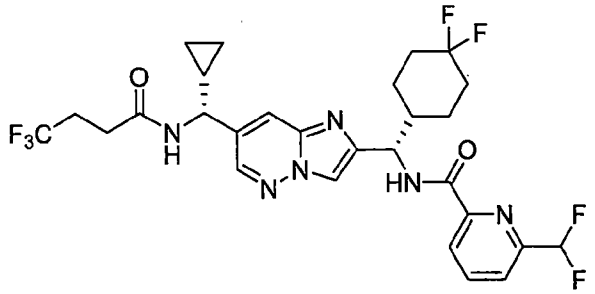
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-乙基吡啶甲醯胺



【1206】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-乙基吡啶甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91-7.92 (m, 2H), 7.86(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.90 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.55-2.56(m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.25-2.26(m, 1H), 2.09-2.11 (m, 1H), 1.97-1.98 (m, 2H), 1.79-1.81 (m, 2H), 1.64 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.49-1.51 (m, 1H), 1.38-1.40 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.25-1.26(m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 593.2。

實施例 229

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-(二氟甲基)吡啶甲醯胺

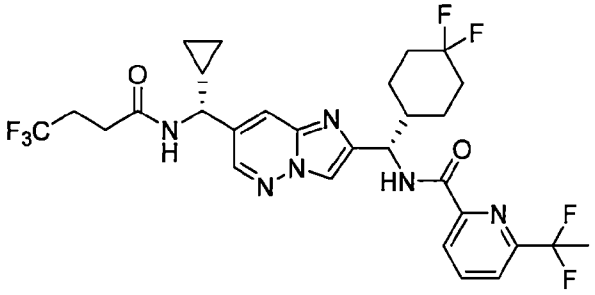


【1207】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-(二氟甲基)吡啶甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 2H), 6.83 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.54-2.56(m, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 2.24-2.26(m, 1H), 2.07-2.09 (m, 1H), 2.00-2.01 (m, 2H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 1H), 1.47-1.49 (m, 1H), 1.38-1.39 (m, 1H), 1.24-1.26 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。

MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 615.4。

實施例 230

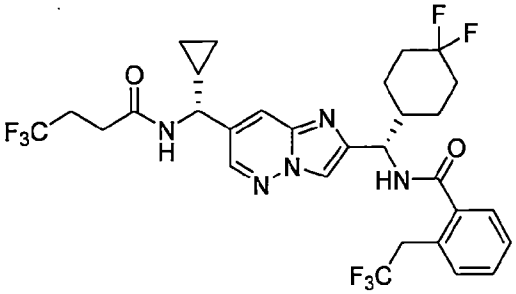
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-(1,1-二氟乙基)吡啶甲醯胺



【1208】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 6-(1,1-二氟乙基)吡啶甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12-8.14 (m, 2H), 7.90-7.93 (m, 2H), 5.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55-2.56(m, 2H), 2.45-2.48 (m, 2H), 2.24-2.27 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 4H), 2.00-2.01 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 2H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.38-1.40 (m, 1H), 1.25-1.26 (m, 1H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 629.2。

實施例 231

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺

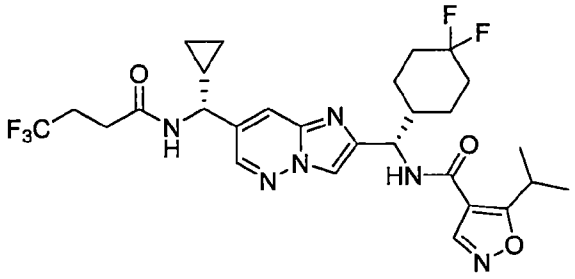


【1209】 如實施例 163 的合成中所述製備標題化合物，使用 2-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酸代替 3-(2-側氧吡咯啶-1-基)苯甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.47-7.48 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 5.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H),

3.74-3.78 (m, 2H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.19-2.21 (m, 1H), 2.06-2.08 (m, 2H), 1.98-2.00 (m, 1H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.66-1.68 (m, 1H), 1.50-1.52 (m, 1H), 1.42-1.44 (m, 1H), 1.24-1.26 (m, 1H), 0.70-0.72 (m, 2H), 0.48-0.51 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 646.4。

實施例 232

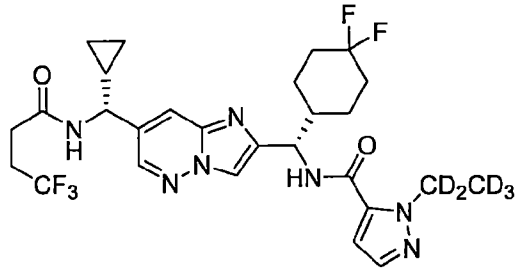
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-異丙基異噁唑-4-甲醯胺



【1210】 如實施例 84 的合成中所述製備標題化合物，使用 5-異丙基異噁唑-4-甲酸代替 5-環丙基異噁唑-4-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83-7.92 (m, 1H), 5.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.75-3.89 (m, 1H), 2.45-2.62 (m, 4H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.94-2.05 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.42-1.54 (m, 1H), 1.23-1.39 (m, 8H), 0.66-0.74 (m, 2H), 0.46-0.53 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 597.1。

實施例 233

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲醯胺

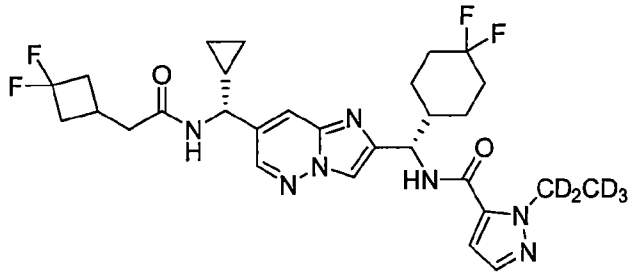


【1211】 將小瓶中裝入攪拌棒、N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)

咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(75 mg，0.16mmol，中間物 51)、1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲酸(23 mg，0.16mmol，中間物 204)、MeCN (2.64 mL，50.6mmol)、1-甲基咪唑(0.044 mL，0.54 mmol)、和氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸鹽(53 mg，0.19 mmol)。將反應在室溫下攪拌 2 h。將反應混合物過濾並藉由鹼性逆相 HPLC (ISCO ACCQPrep，X-Bridge Prep C18 5 μm 管柱 50 X 100 mm，梯度 10-70% 20 mM 氫氧化銨 (aq)：乙腈經 15 min)直接純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76- 8.65 (m, 2H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.21 - 5.11 (m, 1H), 4.36- 4.23 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 4H), 2.26- 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.55 (m, 6H), 1.46- 1.11 (m, 3H), 0.63 - 0.30 (m, 4H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 587.3。

實施例 234

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲醯胺

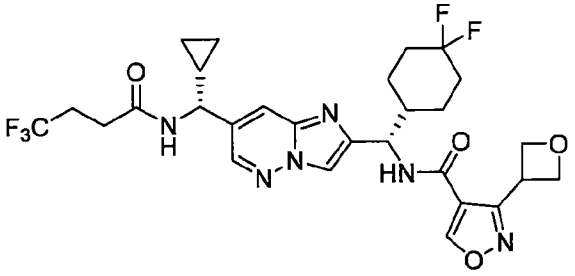


【1212】 如關於實施例 233 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環已基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 171)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環已基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺及藉由矽膠層析法(0-100% (10% MeOH/EtOAc) / 己烷類)第二純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.16(t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.73 -

2.57 (m, 2H), 2.46- 2.12 (m, 6H), 2.12 - 1.56(m, 6H), 1.46- 1.14 (m, 3H), 0.64 - 0.27 (m, 4H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 595.3。

實施例 235

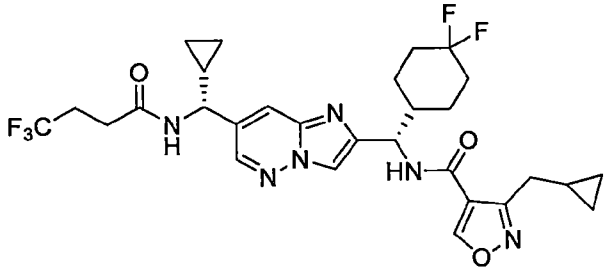
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-(氧呾-3-基)異噁唑-4-甲醯胺



【1213】 如關於實施例 47 的合成所述製備標題化合物，使用 3-(氧呾-3-基)異噁唑-4-甲酸(中間物 206)代替 1-(3-氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸，及將混合物在 40℃下攪拌 2 h 代替在 rt 下攪拌 3 h，接著在 40℃下攪拌 18.5 h，以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86- 7.76 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.16(d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 5.10 - 5.02 (m, 2H), 5.03 - 4.91 (m, 2H), 4.66- 4.57 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 2.57 - 2.44 (m, 4H), 2.19 - 1.99 (m, 3H), 1.97 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.59 (m, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 1.36- 1.26 (m, 1H), 1.22 - 1.13 (m, 1H), 0.80 - 0.70 (m, 2H), 0.56- 0.43 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 611.1。

實施例 236

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-(環丙基甲基)異噁唑-4-甲醯胺

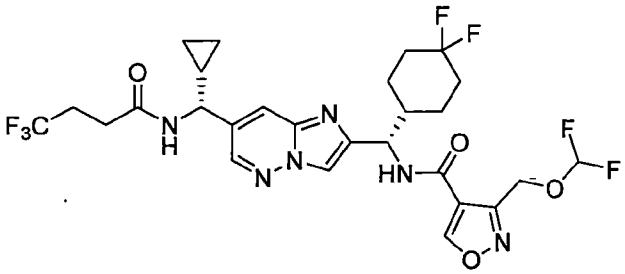


【1214】 如關於實施例 47 的合成所述製備標題化合物，使用 3-(環丙基甲

基)異噁唑-4-甲酸(中間物 208)代替 1-(3-氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸，及將混合物在 rt 下攪拌 2 h，接著在 40℃下攪拌 30 min 代替在 rt 下攪拌 3 h，接著在 40℃下攪拌 18.5 h，以提供呈米黃色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.29 - 5.22 (m, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 2.86(dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 2H), 2.56- 2.47 (m, 4H), 2.16- 1.94 (m, 4H), 1.75 - 1.59 (m, 3H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 1H), 1.21 - 1.12 (m, 2H), 0.80 - 0.72 (m, 2H), 0.54 - 0.46 (m, 4H), 0.26- 0.21 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 609.2。

實施例 237

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-((二氟甲氧基)甲基)異噁唑-4-甲醯胺

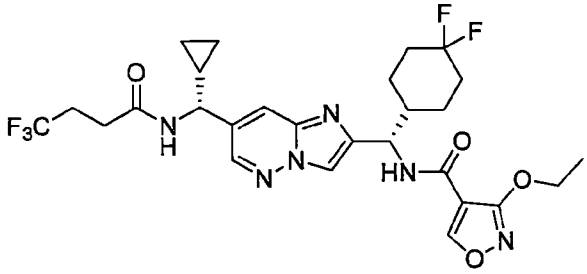


【1215】 如關於實施例 47 的合成所述製備標題化合物，使用 3-((二氟甲氧基)甲基)異噁唑-4-甲酸(中間物 214)代替 1-(3-氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸，及將混合物在 40℃下攪拌 2 h 代替在 rt 下攪拌 3 h，接著在 40℃下攪拌 18.5 h，以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 6.47 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.30 - 5.24 (m, 1H), 5.22 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 4H), 2.17 - 2.03 (m, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 3H), 1.53 - 1.32 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 0.79 - 0.72 (m, 2H), 0.54 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 635.2。

實施例 238

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二

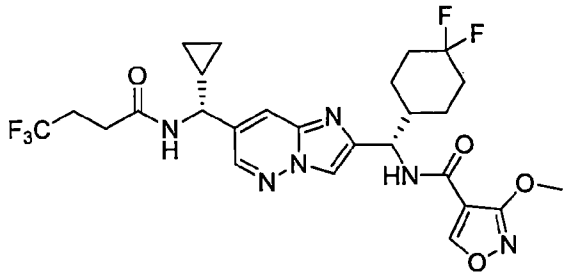
氟環己基)甲基)-3-乙氧基異噁唑-4-甲醯胺



【1216】 如關於實施例 47 的合成所述製備標題化合物，使用 3-乙氧基異噁唑-4-甲酸(中間物 217)代替 1-(3-氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸，及將混合物在 40℃下攪拌 2 h 代替在 rt 下攪拌 3 h，接著在 40℃下攪拌 18.5 h，以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 2H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 4H), 2.19 - 2.06 (m, 3H), 1.91 - 1.87 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 3H), 1.58 - 1.53 (m, 3H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.20 - 1.13 (m, 1H), 0.79 - 0.70 (m, 2H), 0.54 - 0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 599.2。

實施例 239

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-甲氧基異噁唑-4-甲醯胺

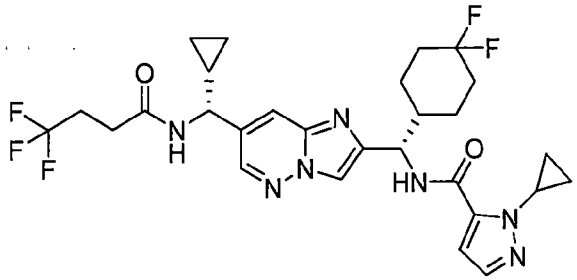


【1217】 如關於實施例 47 的合成所述製備標題化合物，使用 3-甲氧基異噁唑-4-甲酸(中間物 219)代替 1-(3-氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸，及將混合物在 40℃下攪拌 2 h 代替在 rt 下攪拌 3 h，接著在 40℃下攪拌 18.5 h，以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.30 - 5.24

(m, 1H), 4.36- 4.29 (m, 1H), 4.16(s, 3H), 2.56- 2.48 (m, 4H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.96- 1.88 (m, 1H), 1.76- 1.64 (m, 3H), 1.52 - 1.36(m, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.53 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 585.2。

實施例240

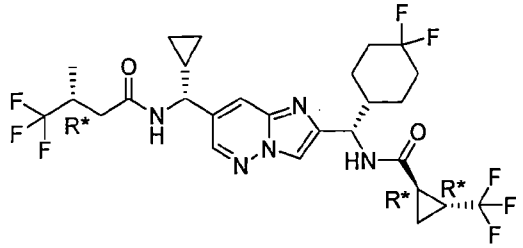
1-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1218】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用1-環丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (dd, J = 6.3, 8.3 Hz, 2H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d、H2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.56- 2.52 (m, 1H), 2.47 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.46- 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.17 (m, 2H), 1.11 - 0.99 (m, 2H), 0.97 - 0.85 (m, 2H), 0.62 - 0.46 (m, 3H), 0.41 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 594.3。

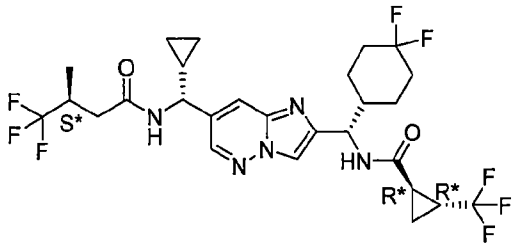
實施例241

(反-1R*,2R*)-N-((S)-(7-((R)-環丙基((R*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(三氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺



實施例242

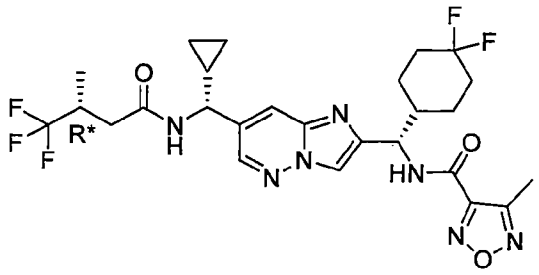
(反-1R*,2R*)-N-((S)-(7-((R)-環丙基((S*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(三氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺



【1219】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用4,4,4-三氟-3-甲基丁酸代替4,4,4-三氟丁酸，及反-2-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。藉由使用手性固定相之SFC (固定相：AD-H 2 x 25 cm，動相：12% 異丙醇 / CO_2)將所得非鏡像異構物之混合物分離。第二溶析部分提供呈白色粉末之實施例241。第三溶析部分提供呈白色粉末之實施例242。實施例241：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 - 8.68 (m, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.07 - 4.91 (m, 1H), 4.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 3H), 1.86- 1.68 (m, 3H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.41 - 1.29 (m, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 2H), 1.16- 1.05 (m, 5H), 0.64 - 0.46 (m, 3H), 0.44 - 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 610.2。實施例242：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86- 8.71 (m, 2H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.12 - 4.85 (m, 1H), 4.31 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.85 - 2.70 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 3H), 1.85 - 1.68 (m, 3H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 1H), 1.27 - 1.19 (m, 2H), 1.17 - 1.05 (m, 2H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.64 - 0.45 (m, 3H), 0.43 - 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 610.3。

實施例243

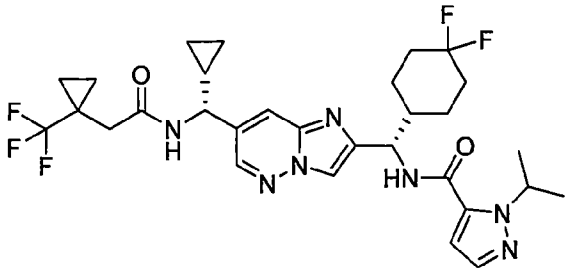
N-((S)-(7-((R)-環丙基((R*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1220】 將小瓶中裝入攪拌棒、N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺(150 mg，0.32 mmol，中間物229)、DCM (7 mL)、和Hünig氏鹼(0.22 mL，1.2 mmol)。將小瓶中冷卻至0°C並以在DCM中之溶液滴加4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯(0.5 mL，0.5 mmol，在DCM中之1 M，中間物222)。將反應攪拌過夜，隨其逐漸升溫至rt。將反應用DCM進一步稀釋並藉由添加水淬滅。分離各層，及將有機相用鹽水洗滌，用無水$MgSO_4$乾燥，過濾及濃縮。藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc (具有10% MeOH) / 己烷類)將粗製材料純化。藉由鹼性製備型HPLC (Gemini® 5 μm C18 110 Å，150 x 21.2 mm，0-100% 乙腈/水(具有20 mM NH_4OH))將材料進一步純化。藉由使用手性固定相之SFC (固定相：Whelk O1 SS，3 μm，100 x 4.6mm，動相：具有0.2% 異丙胺之12% 甲醇：異丙醇 (1：1)，88% CO_2)將非鏡像異構物分離。將第三溶析峰濃縮，溶解在最少MeCN /水中及冷凍乾燥以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.19 - 5.13 (m, 1H), 4.36- 4.22 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.86(m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 3H), 1.01 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.62 - 0.56 (m, 1H), 0.56- 0.46 (m, 2H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值584.3。

實施例244

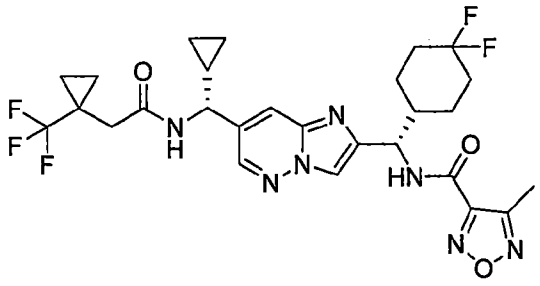
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1221】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸，及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 - 8.62 (m, 2H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.37 (spt, J = 6.6Hz, 1H), 5.19 - 5.07 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 2.56- 2.52 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.66- 1.58 (m, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 7H), 1.31 - 1.18 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 4H), 0.63 - 0.46(m, 3H), 0.41 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 622.3。

實施例245

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

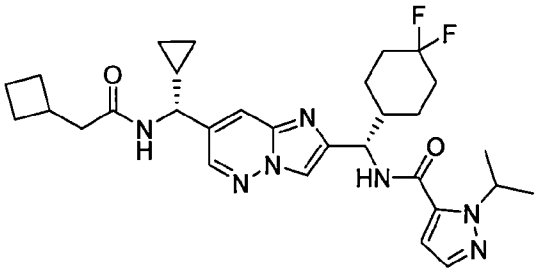


【1222】 將小瓶中裝入攪拌棒、N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺(150 mg，0.31 mmol，中間物230)、4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(38 mg，0.29 mmol)、和MeCN (5mL)。將1-甲基咪唑(83 μL，1.0 mmol)和氯-N,N,N′,N′-四甲基甲脒六氟磷酸鹽(99 mg，0.35 mmol)加至此攪拌溶液。將反應在rt下攪拌15 min。將粗製反應倒在水上並用EtOAc(3 x 5 mL)萃取。將合併的有機物用鹽水洗滌，用無水$MgSO_4$乾燥，

過濾及濃縮。藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc (具有10% MeOH) / 己烷類)將所得材料純化。將含有產物之部分濃縮，溶解在最少MeCN /水中及冷凍乾燥以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.26(t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.56- 2.52 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 4H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.86- 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.56(m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.16(m, 2H), 0.96- 0.84 (m, 4H), 0.63 - 0.46(m, 3H), 0.40 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 596.2。

實施例246

N-((S)-(7-((R)-(2-環丁基乙醯胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

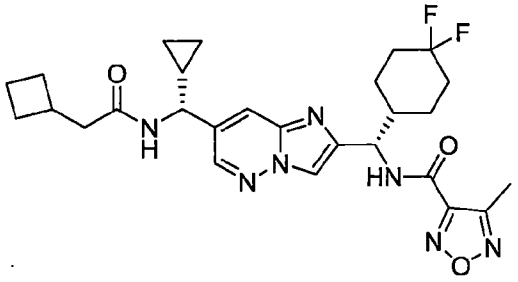


【1223】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用2-環丁基乙酸代替4,4,4-三氟丁酸，及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.34 - 5.25 (m, 1H), 5.14 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.26 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 4H), 1.70 - 1.58 (m, 3H), 1.43 - 1.31 (m, 7H), 1.30 - 1.14 (m, 2H), 0.60 - 0.43 (m, 3H), 0.38 - 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 568.3。

實施例247

N-((S)-(7-((R)-(2-環丁基乙醯胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二

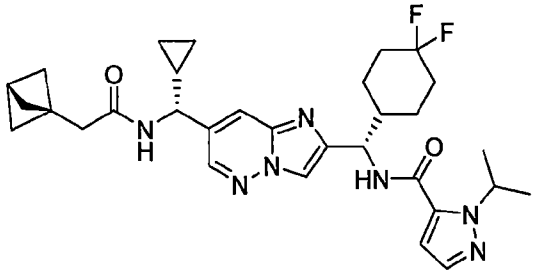
氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1224】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用2-環丁基乙酸代替4,4,4-三氟丁酸，及4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96- 7.87 (m, 1H), 5.17 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 3H), 2.29 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 5H), 1.83 - 1.75 (m, 3H), 1.75 - 1.57 (m, 4H), 1.46- 1.34 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H), 1.23 - 1.15 (m, 1H), 0.61 - 0.43 (m, 3H), 0.41 - 0.30 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 542.3。

實施例248

N-((S)-(7-((R)-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

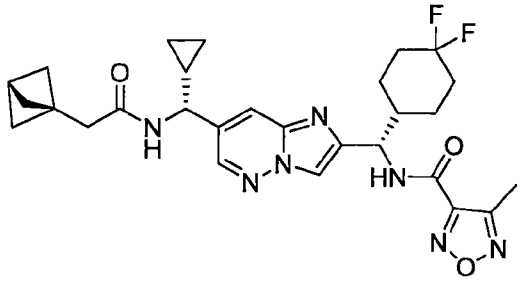


【1225】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸，及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 - 7.86 (m, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.44 - 5.31 (m, 1H), 5.16 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.6Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.11

- 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.71 (m, 3H), 1.71 - 1.59 (m, 7H), 1.45 - 1.30 (m, 7H), 1.28 - 1.16 (m, 2H), 0.62 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 580.3。

實施例249

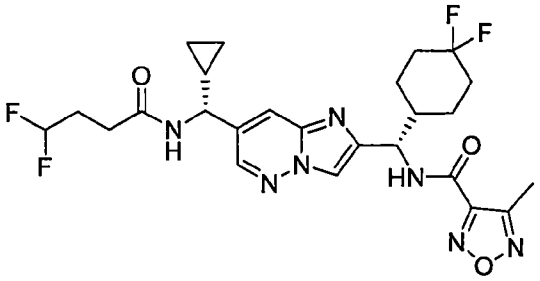
N-((S)-(7-((R)-(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1226】 將小瓶中裝入攪拌棒、N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(75 mg，0.17 mmol，中間物224)、4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸2,5-二側氧吡咯啶-1-基酯(38 mg，0.17 mmol，中間物223)、MeCN (1 mL)和DIPEA (38 μL，0.22 mmol)。將反應在rt下攪拌15 min。將反應混合物倒在水上並用EtOAc (3 x 3 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水$MgSO_4$乾燥，過濾及濃縮。藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc (具有10% MeOH) / 己烷類)將粗製材料純化。將含有產物之部分濃縮成玻璃狀固體，將其溶解在最少MeCN /水中及冷凍乾燥以產生呈白色粉末之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 5.18 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.28 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 4H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.57 (m, 9H), 1.46- 1.16(m, 3H), 0.65 - 0.44 (m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 554.2。

實施例250

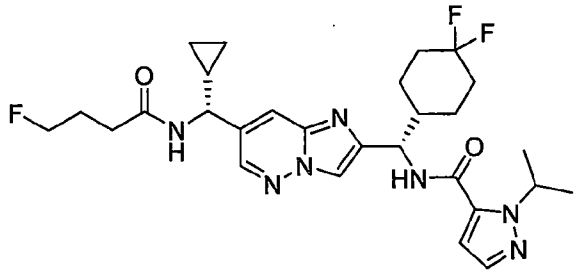
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4-二氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1227】 如關於實施例249的合成所述製備標題化合物，使用4,4-二氟丁酸代替2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31 - 8.13 (m, 1H), 8.04 - 7.81 (m, 1H), 6.30 - 5.84 (m, 1H), 5.17 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.26- 2.13 (m, 1H), 2.13 - 1.95 (m, 4H), 1.95 - 1.67 (m, 3H), 1.67 - 1.56(m, 1H), 1.45 - 1.15 (m, 3H), 0.63 - 0.44 (m, 3H), 0.43 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 552.2。

實施例251

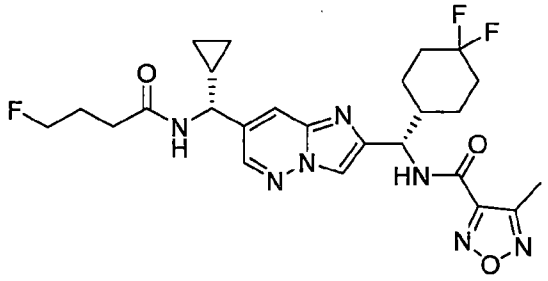
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4-氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1228】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用4-氟丁酸代替4,4,4-三氟丁酸，及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96- 7.88 (m, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.42 – 5.34 (m, 1H), 5.16(t, J = 8.6Hz, 1H), 4.54 - 4.33 (m, 2H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.31 - 2.26(m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.69 (m, 5H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.44 - 1.31 (m, 7H), 1.31 - 1.17 (m, 2H), 0.62 - 0.44 (m, 3H), 0.42 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 560.3。

實施例252

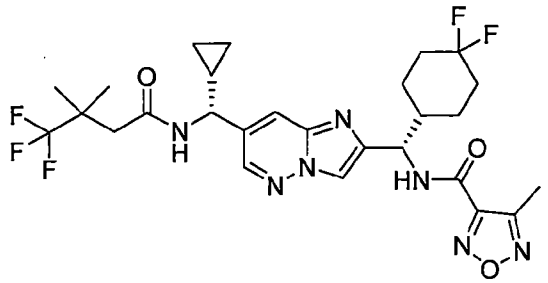
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4-氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1229】 如關於實施例249的合成所述製備標題化合物，使用4-氟丁酸代替2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酸。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.53 - 4.33 (m, 2H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.46 (m, 3H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.86- 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.66- 1.58 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 1.24 - 1.17 (m, 1H), 0.62 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 534.2。

實施例253

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

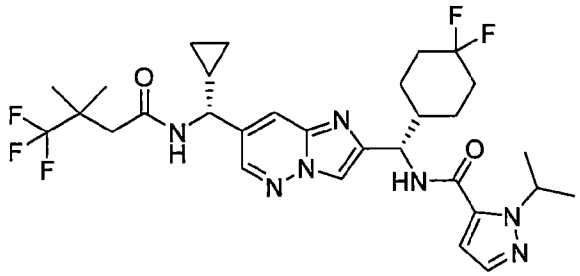


【1230】 如關於實施例249的合成所述製備標題化合物，使用4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酸代替2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酸。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H),

2.40 - 2.31 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.86-1.69 (m, 2H), 1.66- 1.57 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 1.21 - 1.18 (m, 3H), 1.17 - 1.14 (m, 3H), 0.63 - 0.46(m, 3H), 0.42 - 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 598.2。

實施例254

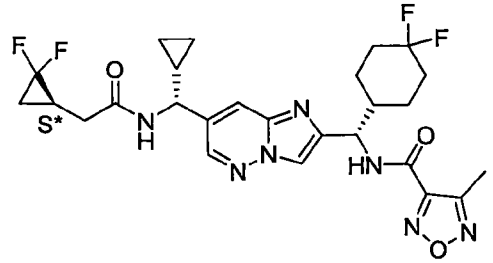
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1231】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酸代替4,4,4-三氟丁酸，及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.46- 5.28 (m, 1H), 5.16 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.44 - 1.26 (m, 8H), 1.26- 1.22 (m, 1H), 1.21 - 1.18 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.63 - 0.46 (m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 624.3。

實施例255

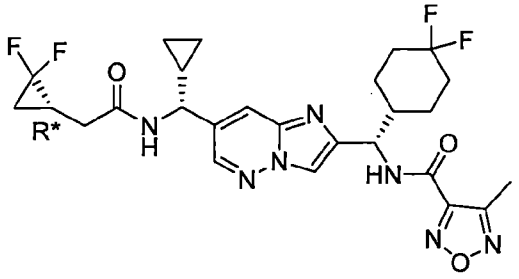
N-((S)-(7-((R)-1-環丙基-2-((S*)-2,2-二氟環丙基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1232】 將小瓶中裝入攪拌棒、N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-((S*)-2,2-二氟環丙基)乙醯胺(75 mg，0.16mmol，中間物221)、4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸2,5-二側氧吡咯啶-1-基酯(37 mg，0.16mmol，中間物223)、MeCN (1 mL)、和Hünig氏鹼(37 μL，0.21 mmol)。將反應在rt下攪拌10 min，接著倒在水上。將混合物水溶液用EtOAc (3 x 5 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水$MgSO_4$乾燥，過濾及濃縮。藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc (具有10% MeOH) / 己烷類)將粗製材料純化。將含有產物之部分濃縮，溶解在最少MeCN /水中及冷凍乾燥以產生呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.22 - 5.03 (m, 1H), 4.31 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.40 - 2.36(m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.70 (m, 4H), 1.66- 1.59 (m, 1H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.25 (m, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 2H), 0.62 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 564.3。

實施例256

N-((S)-(7-((R)-1-環丙基-2-((R*)-2,2-二氟環丙基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

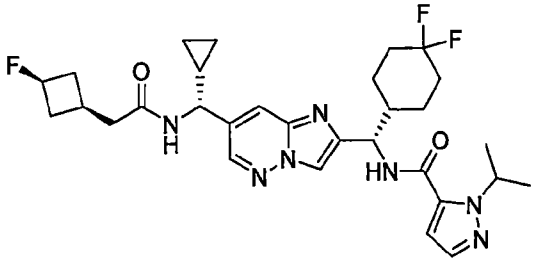


【1233】 如實施例255中所述製備標題化合物，使用N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-((R*)-2,2-二氟環丙基)乙醯胺(中間物220)代替N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-((S*)-2,2-二氟環丙基)乙醯胺以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.60 (d,

J = 7.6Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.24 - 5.10 (m, 1H), 4.31 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.41 - 2.35 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.86(m, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.14 (m, 3H), 0.62 - 0.46 (m, 3H), 0.42 - 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 564.2。

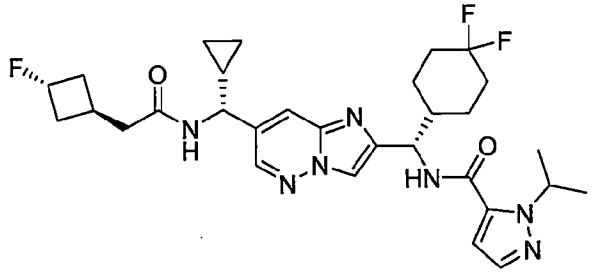
實施例257

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(順-3-氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例258

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(反-3-氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

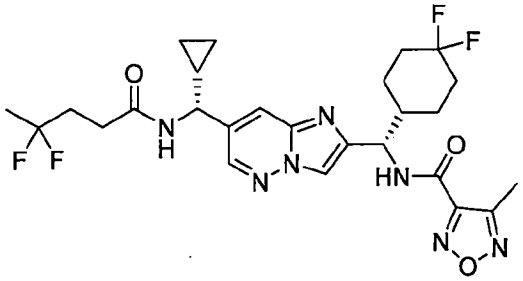


【1234】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用2-(3-氟環丁基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸，及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。藉由SFC使用手性固定相(固定相：OD-H 2 x 25 cm，動相：10% MeOH (0.1% NPA) / CO_2)分離所得非鏡像異構物之混合物。將第一溶析次要異構物，實施例257，分離為白色粉末。將第二溶析主要異構物，實施例258，冷凍乾燥成白色粉末。實施例257：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.48 - 5.25 (m,

1H), 5.15 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.98 - 4.76 (m, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.46- 2.35 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.66- 1.58 (m, 1H), 1.38 - 1.32 (m, 7H), 1.30 - 1.23 (m, 1H), 1.23 - 1.18 (m, 1H), 0.61 - 0.45 (m, 3H), 0.39 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 586.3。實施例258：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 - 8.68 (m, 1H), 8.55 - 8.50 (m, 1H), 8.50 - 8.46 (m, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.51 - 7.46(m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 5.41 – 5.33 (m, 1H), 5.24 - 5.06 (m, 2H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.33 - 2.29 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 3H), 2.16- 1.95 (m, 4H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 7H), 1.30 - 1.18 (m, 2H), 0.61 - 0.43 (m, 3H), 0.40 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 586.3。

實施例259

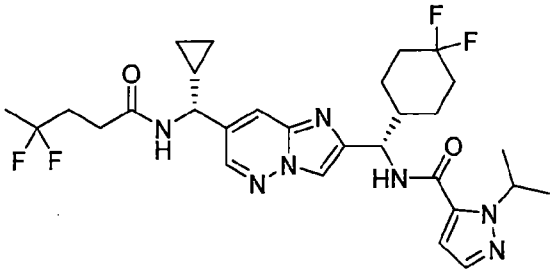
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4-二氟戊醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1235】 如關於實施例249的合成所述製備標題化合物，使用4,4-二氟戊酸代替2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.17 - 5.01 (m, 1H), 4.22 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.16- 2.00 (m, 3H), 1.99 - 1.86(m, 2H), 1.86- 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 4H), 1.37 - 1.26(m, 1H), 1.25 - 1.09 (m, 2H), 0.54 - 0.37 (m, 3H), 0.34 - 0.26(m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 566.2。

實施例260

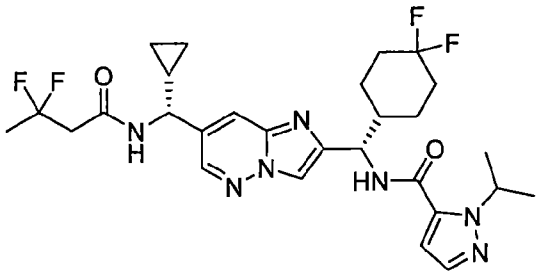
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4-二氟戊醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1236】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用4,4-二氟戊酸代替4,4,4-三氟丁酸，及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.34-5.25 (m, 1H), 5.08 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.22 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 2H), 2.16- 2.00 (m, 3H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 4H), 1.36- 1.24 (m, 7H), 1.23 - 1.09 (m, 2H), 0.54 - 0.37 (m, 3H), 0.34 - 0.26(m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 592.3。

實施例261

N-((S)-(7-((R)-環丙基(3,3-二氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

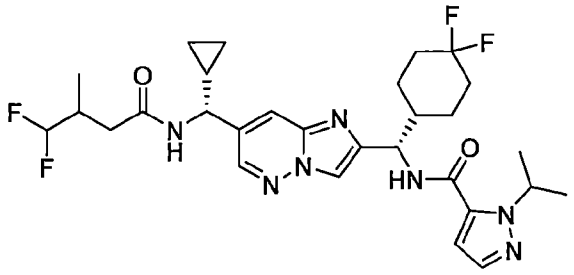


【1237】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用3,3-二氟丁酸代替4,4,4-三氟丁酸，及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76(d, J = 7.6Hz, 1H), 8.64 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H),

8.13 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.34 - 5.25 (m, 1H), 5.08 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.23 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 15.2 Hz, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.86(m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.61 (t, J = 19.3 Hz, 3H), 1.57 - 1.51 (m, 1H), 1.36- 1.24 (m, 7H), 1.23 - 1.10 (m, 2H), 0.56- 0.39 (m, 3H), 0.35 - 0.26(m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 578.3。

實施例262

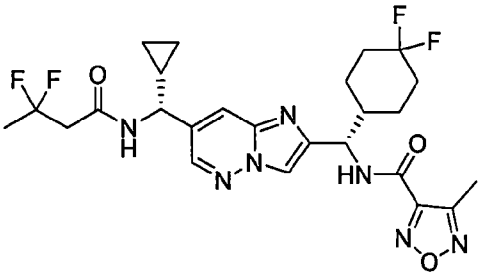
N-((1S)-(7-((1R)-環丙基(4,4-二氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1238】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用4,4-二氟-3-甲基丁酸代替4,4,4-三氟丁酸，及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76- 8.63 (m, 2H), 8.51 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.16- 5.74 (m, 1H), 5.42 - 5.33 (m, 1H), 5.15 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.36- 4.20 (m, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.66- 1.58 (m, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 7H), 1.30 - 1.18 (m, 2H), 0.96- 0.84 (m, 3H), 0.62 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 592.3。

實施例263

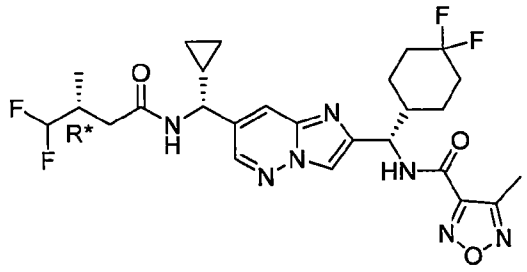
N-((S)-(7-((R)-環丙基(3,3-二氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1239】 如關於實施例249的合成所述製備標題化合物，使用3,3-二氟丁酸代替2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酸。藉由鹼性逆相HPLC(Gemini® 5 μm，C18，110 Å，150 x 21.2 mm，0-100% ACN /水(具有20 mM NH_4OH))將反應進一步純化。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.76(d, J = 7.6Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.18 - 4.97 (m, 1H), 4.34 - 4.00 (m, 1H), 2.84 (t, J = 15.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.16- 2.06(m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.66(m, 2H), 1.66- 1.57 (m, 3H), 1.56- 1.50 (m, 1H), 1.36- 1.26(m, 1H), 1.25 - 1.11 (m, 2H), 0.57 - 0.41 (m, 3H), 0.34 - 0.27 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 552.2。

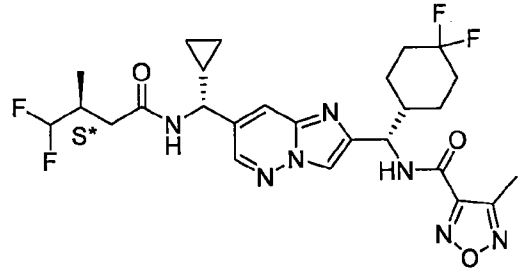
實施例264

N-((S)-(7-((R)-環丙基((R*)-4,4-二氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例265

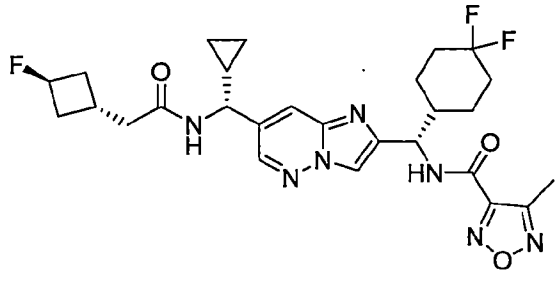
N-((S)-(7-((R)-環丙基((S*)-4,4-二氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1240】 如關於實施例249的合成所述製備標題化合物，使用4,4-二氟-3-甲基丁酸代替2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酸。藉由使用手性固定相之SFC (固定相：IC (2 x 25 cm)，動相：13% 異丙醇 / CO_2)將非鏡像異構物分離。第一溶析部分提供呈白色粉末之實施例264。第二溶析部分提供呈白色粉末之實施例265。實施例264：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.15 - 5.79 (m, 1H), 5.17 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.16(m, 1H), 2.16- 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.86- 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.32 - 1.17 (m, 2H), 0.91 - 0.84 (m, 3H), 0.62 - 0.45 (m, 3H), 0.43 - 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 566.2。實施例265：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 7.95 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.14 - 5.73 (m, 1H), 5.17 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.86- 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.18 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.64 - 0.46 (m, 3H), 0.42 - 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 566.2。

實施例266

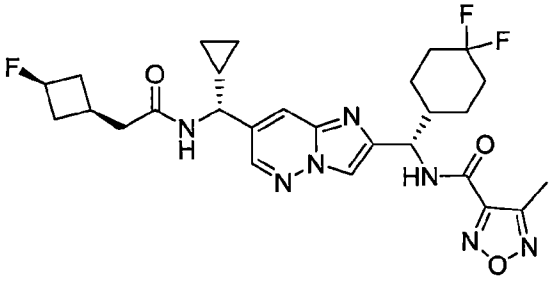
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(反-3-氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例267

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(順-3-氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-

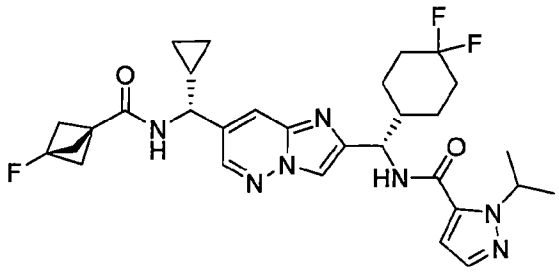
基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1241】 如關於實施例249的合成所述製備標題化合物，使用2-(3-氟環丁基)乙酸代替2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酸。藉由使用手性固定相之SFC (固定相：IC (2 x 25 cm)，動相：20% 乙醇 / CO_2)將非鏡像異構物分離。第一溶析部分提供呈白色粉末之次要非鏡像異構物，實施例266。第二溶析部分提供呈白色粉末之主要非鏡像異構物，實施例267。實施例266：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.26- 5.10 (m, 1H), 5.01 - 4.73 (m, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 3H), 1.93 - 1.70 (m, 5H), 1.67 - 1.56(m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.32 - 1.25 (m, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 1H), 0.62 - 0.44 (m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 560.3。實施例267：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.23 - 5.07 (m, 2H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.29 - 2.15 (m, 3H), 2.15 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 2H), 0.61 - 0.43 (m, 3H), 0.40 - 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 560.3。

實施例268

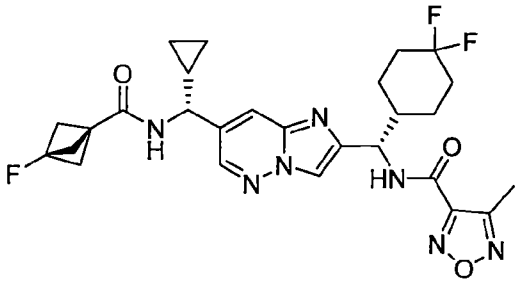
N-((S)-(7-((R)-環丙基(3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1242】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸代替4,4,4-三氟丁酸，及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.33 (m, 1H), 5.15 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 2.6Hz, 6H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.66- 1.57 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 7H), 1.32 - 1.20 (m, 2H), 0.64 - 0.43 (m, 3H), 0.42 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 584.3。

實施例269

N-((S)-(7-((R)-環丙基(3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

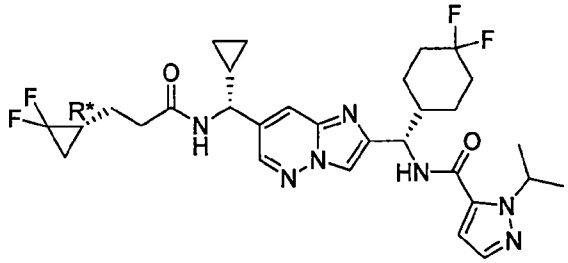


【1243】 如關於實施例249的合成所述製備標題化合物，使用3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸代替2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96(d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.25 - 4.98 (m, 1H), 4.25 (t, J = 8.6Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (d, J = 2.6Hz, 6H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.96(m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.66- 1.55 (m, 1H), 1.45 - 1.35

(m, 1H), 1.35 - 1.21 (m, 2H), 0.66- 0.45 (m, 3H), 0.43 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 558.3。

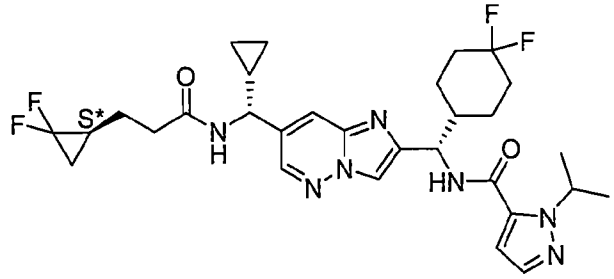
實施例270

N-((S)-(7-((R)-環丙基(3-((R*)-2,2-二氟環丙基)丙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例271

N-((S)-(7-((R)-環丙基(3-((S*)-2,2-二氟環丙基)丙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

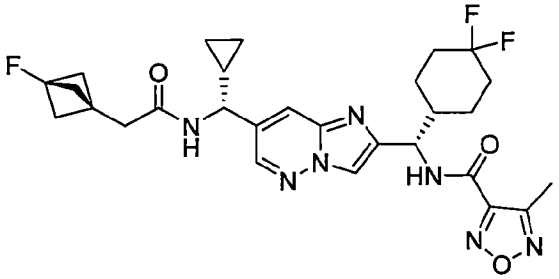


【1244】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用3-(2,2-二氟環丙基)丙酸代替4,4,4-三氟丁酸，及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。藉由使用非手性固定相之SFC(固定相：AD-H (2 x 25 cm)，動相：15% 異丙醇 / CO_2)將非鏡像異構物分離。第一溶析部分提供呈白色粉末之實施例270。第二溶析部分提供呈白色粉末之實施例271。實施例270：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.43 -5.32 (m, 1H), 5.16(t, J = 8.6Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.36- 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 4H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 6H), 1.29 - 1.17

(m, 2H), 1.12 - 1.01 (m, 1H), 0.63 - 0.44 (m, 3H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 604.3。實施例271：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.45 - 5.26(m, 1H), 5.16 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 4H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.42 - 1.26 (m, 7H), 1.26- 1.16 (m, 2H), 1.15 - 1.02 (m, 1H), 0.63 - 0.43 (m, 3H), 0.43 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 604.3。

實施例272

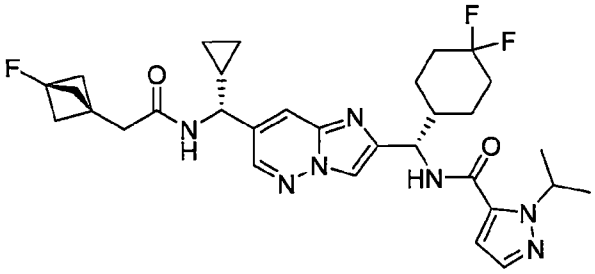
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1245】 如關於實施例249的合成所述製備標題化合物，使用N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(中間物228)代替N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)(環丙基)甲基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.11 - 1.87 (m, 10H), 1.86- 1.68 (m, 2H), 1.66- 1.56(m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.16(m, 2H), 0.64 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 572.2。

實施例273

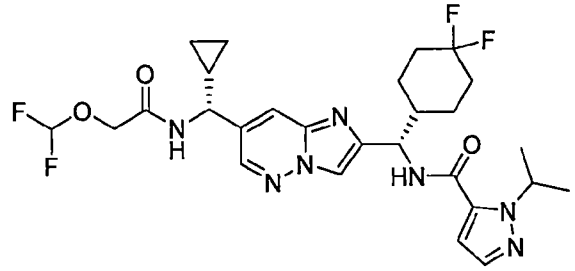
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1246】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(中間物228)代替N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.43 - 5.30 (m, 1H), 5.16 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.26(t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.91 (m, 8H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.46- 1.30 (m, 7H), 1.29 - 1.17 (m, 2H), 0.64 - 0.44 (m, 3H), 0.44 - 0.29 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 598.3。

實施例274

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(二氟甲氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

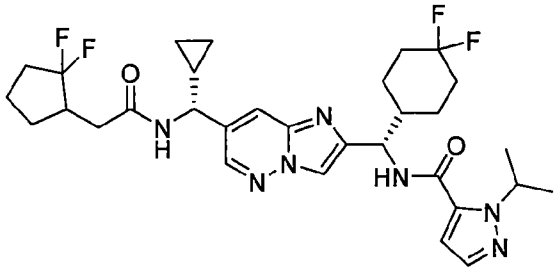


【1247】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用2-(二氟甲氧

基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 - 8.65 (m, 2H), 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.43 (m, 2H), 5.44 - 5.31 (m, 1H), 5.16(t, J = 8.6Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.30 (t, J = 8.6Hz, 1H), 2.26- 2.11 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.67 (m, 3H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.46- 1.21 (m, 9H), 0.66- 0.48 (m, 3H), 0.44 - 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 580.3。

實施例275

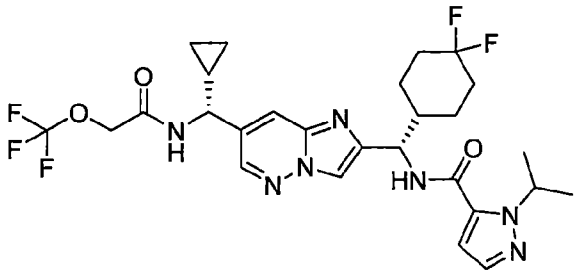
N-((1S)-(7-((1R)-環丙基(2-(2,2-二氟環戊基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1248】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用2-(2,2-二氟環戊基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 0.6Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.42 - 5.33 (m, 1H), 5.16 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.68 (m, 5H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.49 - 1.31 (m, 8H), 1.30 - 1.16 (m, 2H), 0.63 - 0.44 (m, 3H), 0.41 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 618.3。

實施例276

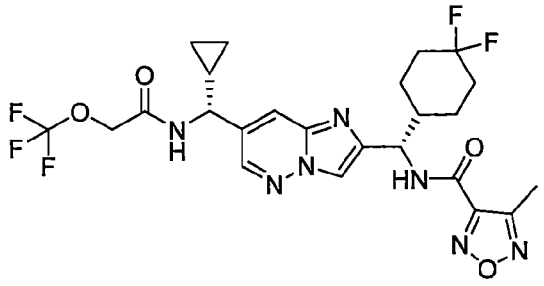
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(三氟甲氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1249】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用2-(三氟甲氧基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 5.16 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.31 (t, J = 8.6Hz, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.68 (m, 3H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.43 - 1.30 (m, 8H), 1.29 - 1.21 (m, 1H), 0.65 - 0.48 (m, 3H), 0.43 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 598.2。

實施例277

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(三氟甲氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

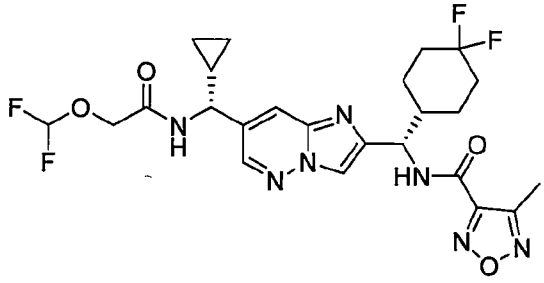


【1250】 如關於實施例249的合成所述製備標題化合物，使用2-(三氟甲氧基)乙酸代替2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.56(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.31 (t, J = 8.6Hz, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 3H), 2.26- 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.46- 1.35 (m, 1H),

1.35 - 1.21 (m, 2H), 0.67 - 0.49 (m, 3H), 0.47 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 572.2。

實施例278

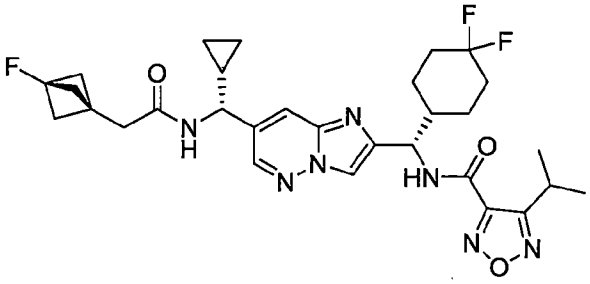
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(二氟甲氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1251】 如關於實施例249的合成所述製備標題化合物，使用2-(二氟甲氧基)乙酸代替2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.56(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.54 (m, 1H), 5.18 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.30 (t, J = 8.6Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.56(m, 1H), 1.46- 1.21 (m, 3H), 0.67 - 0.49 (m, 3H), 0.44 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 554.2。

實施例279

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-異丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

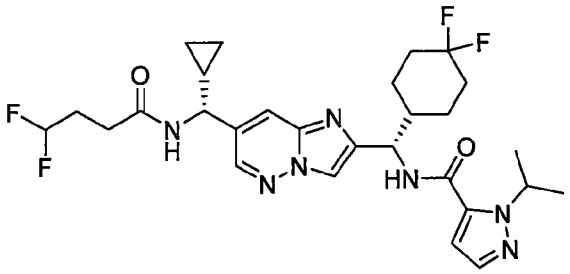


【1252】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲

基)-2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(中間物228)代替N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺，及4-異丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物569)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.54 - 2.52 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.96- 1.93 (m, 6H), 1.93 - 1.68 (m, 3H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.46- 1.32 (m, 1H), 1.32 - 1.16(m, 9H), 0.66- 0.45 (m, 3H), 0.44 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 600.3。

實施例280

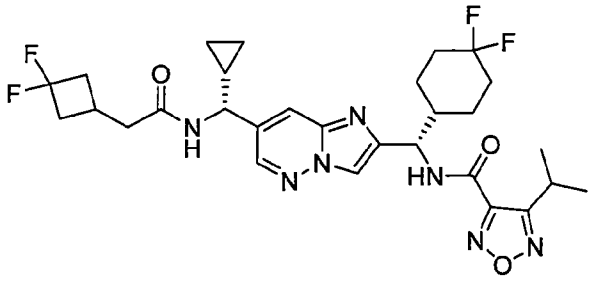
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4-二氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1253】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用4,4-二氟丁酸代替4,4,4-三氟丁酸，及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.26- 5.85 (m, 1H), 5.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 1.95 (m, 4H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.46- 1.32 (m, 1H), 1.32 - 1.16 (m, 8H), 0.64 - 0.44 (m, 3H), 0.43 - 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 580.2。

實施例281

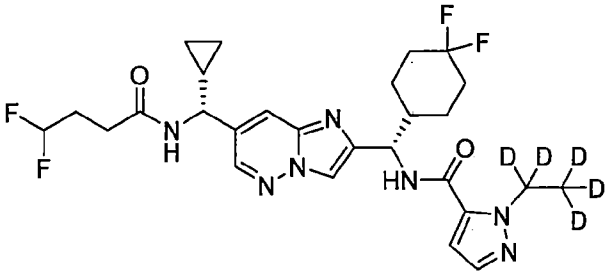
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-異丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1254】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸，及4-異丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物569)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.74 - 2.57 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 3H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.69 (m, 3H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.46- 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 8H), 0.64 - 0.44 (m, 3H), 0.43 - 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 606.3。

實施例282

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4-二氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲醯胺

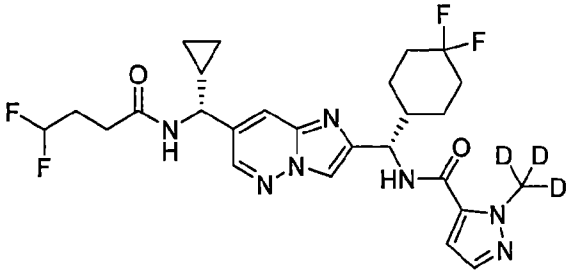


【1255】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用4,4-二氟丁酸代替4,4,4-三氟丁酸，及1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物204)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H),

8.21 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.26- 5.85 (m, 1H), 5.16 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 4H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.66- 1.58 (m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.16(m, 2H), 0.63 - 0.44 (m, 3H), 0.43 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 569.3。

實施例283

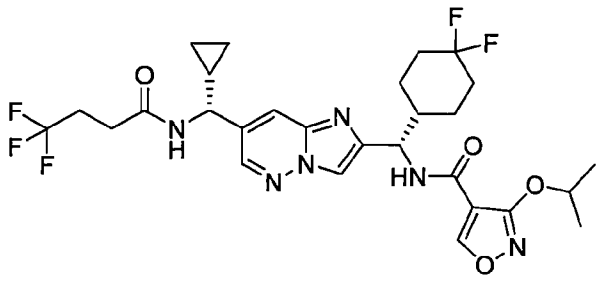
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4-二氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1256】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用4,4-二氟丁酸代替4,4,4-三氟丁酸，及1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物435)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.30 - 5.81 (m, 1H), 5.15 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 4H), 1.93 - 1.86(m, 1H), 1.86- 1.67 (m, 2H), 1.66- 1.56 (m, 1H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 1.32 - 1.14 (m, 2H), 0.63 - 0.44 (m, 3H), 0.43 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 553.3。

實施例284

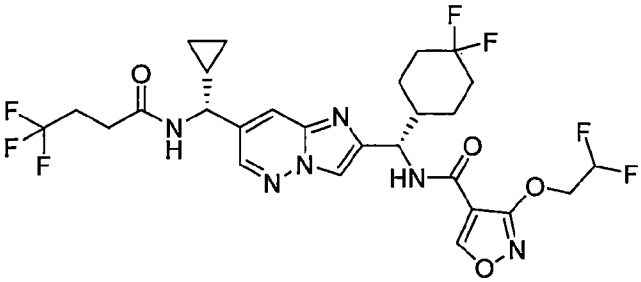
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-3-異丙氧基異噁唑-4-甲醯胺



【1257】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用3-異丙氧基異噁唑-4-甲酸(中間物572)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.74 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 3H), 2.13 - 1.93 (m, 3H), 1.88 - 1.76(m, 2H), 1.76- 1.60 (m, 2H), 1.49 - 1.44 (m, 3H), 1.44 - 1.40 (m, 3H), 1.40 - 1.27 (m, 2H), 1.27 - 1.16(m, 2H), 0.65 - 0.48 (m, 3H), 0.43 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 613.3。

實施例285

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-4-甲醯胺

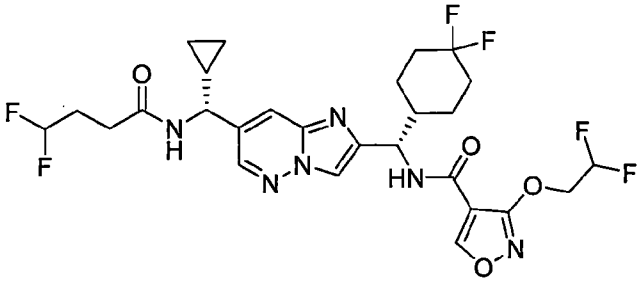


【1258】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用3-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-4-甲酸(中間物573)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.76-8.70 (m, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 - 6.18 (m, 1H), 5.19 - 5.13 (m, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 4.30 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 3H), 2.15 - 1.93 (m, 3H), 1.88 - 1.79

(m, 2H), 1.79 - 1.60 (m, 2H), 1.43 - 1.31 (m, 1H), 1.30 - 1.16 (m, 2H), 0.64 - 0.46 (m, 3H), 0.43 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 635.2。

實施例286

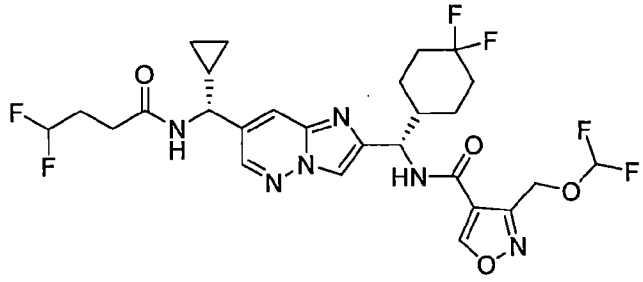
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4-二氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-4-甲醯胺



【1259】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用4,4-二氟丁酸代替4,4,4-三氟丁酸，及3-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-4-甲酸(中間物573)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.66(d, J = 7.6Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.63 - 6.28 (m, 1H), 6.26- 5.87 (m, 1H), 5.29 - 5.10 (m, 1H), 4.72 - 4.52 (m, 2H), 4.37 - 4.22 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 2.16- 1.92 (m, 5H), 1.90 - 1.58 (m, 4H), 1.44 - 1.13 (m, 3H), 0.64 - 0.45 (m, 3H), 0.44 - 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 617.2。

實施例287

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4-二氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-((二氟甲氧基)甲基)異噁唑-4-甲醯胺

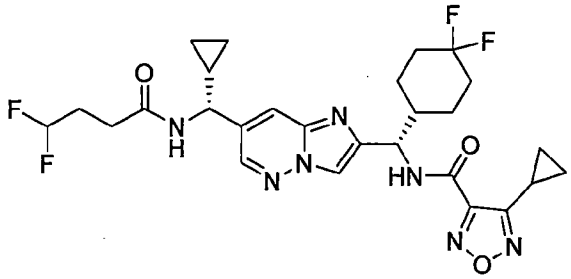


【1260】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用4,4-二氟丁酸代替4,4,4-三氟丁酸，及3-((二氟甲氧基)甲基)異噁唑-4-甲酸(中間物214)代替

1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56(s, 1H), 8.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.66(d, J = 7.6Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.03 - 6.55 (m, 1H), 6.27 - 5.81 (m, 1H), 5.26- 5.10 (m, 3H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 1.93 (m, 4H), 1.91 - 1.68 (m, 3H), 1.66- 1.57 (m, 1H), 1.46-1.16(m, 3H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.44 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 617.2。

實施例288

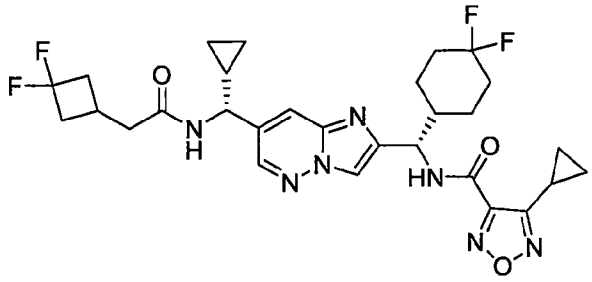
4-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4-二氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1261】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用4,4-二氟丁酸代替4,4,4-三氟丁酸，及4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物570)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.25 - 5.87 (m, 1H), 5.27 - 4.89 (m, 1H), 4.42 - 4.21 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 1.96(m, 4H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.46-1.26(m, 2H), 1.26- 1.18 (m, 1H), 1.16- 1.09 (m, 2H), 0.99 - 0.94 (m, 2H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.44 - 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 578.2。

實施例289

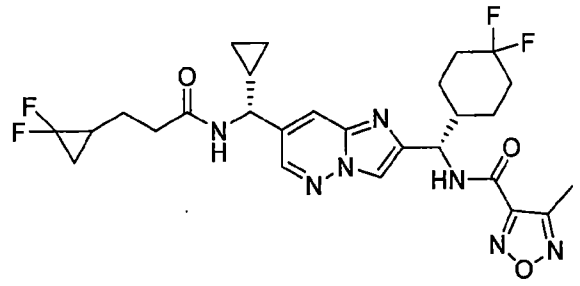
4-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1262】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸，及4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物570)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.18 - 5.06(m, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 1H), 2.66- 2.48 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 3H), 2.29 - 2.16(m, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.39 - 1.18 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 1H), 1.09 - 1.01 (m, 2H), 0.92 - 0.86(m, 2H), 0.55 - 0.36(m, 3H), 0.33 - 0.26(m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 604.3。

實施例290

N-((1S)-(7-((1R)-環丙基(3-(2,2-二氟環丙基)丙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

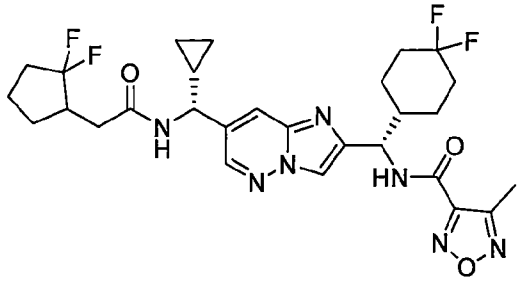


【1263】 如關於實施例249的合成所述製備標題化合物，使用3-(2,2-二氟環丙基)丙酸代替2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 1.6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.22 - 5.12 (m, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 3H), 2.32 - 2.26(m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 4H), 1.52 - 1.34 (m, 2H), 1.33 - 1.17 (m,

2H), 1.13 - 1.02 (m, 1H), 0.63 - 0.44 (m, 3H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 578.2。

實施例291

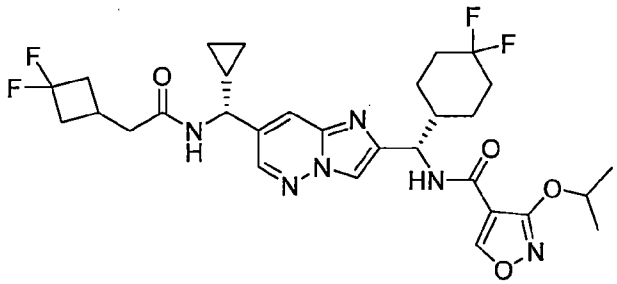
N-((1S)-(7-((1R)-環丙基(2-(2,2-二氟環戊基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1264】 如關於實施例249的合成所述製備標題化合物，使用2-(2,2-二氟環戊基)乙酸代替2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 1H), 8.16(s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 5.10 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.21 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.21 - 2.18 (m, 2H), 2.18 - 2.02 (m, 3H), 2.01 - 1.87 (m, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.62 (m, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.40 - 1.26(m, 2H), 1.25 - 1.10 (m, 2H), 0.54 - 0.36(m, 3H), 0.34 - 0.27 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 592.3。

實施例292

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-異丙氧基異噁唑-4-甲醯胺

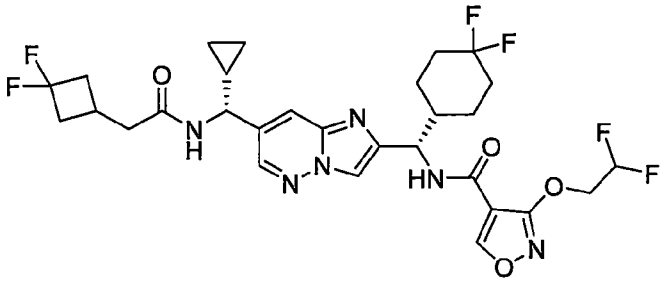


【1265】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸，及3-異丙氧基異噁唑-4-甲酸(中間物572)代替

1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.64 - 8.57 (m, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 4.99 - 4.88 (m, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.74 - 2.56(m, 2H), 2.46- 2.37 (m, 3H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 2.14 - 1.92 (m, 3H), 1.89 - 1.76(m, 2H), 1.76- 1.59 (m, 2H), 1.49 - 1.44 (m, 3H), 1.44 - 1.39 (m, 3H), 1.37 - 1.15 (m, 3H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 621.3。

實施例293

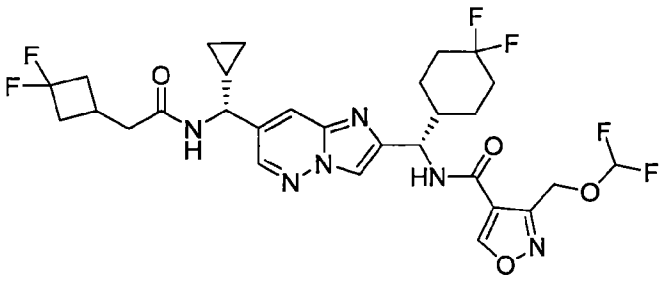
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-4-甲醯胺



【1266】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸，及3-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-4-甲酸(中間物573)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 - 6.23 (m, 1H), 5.22 - 5.09 (m, 1H), 4.73 - 4.53 (m, 2H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.73 - 2.56(m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 3H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 2.15 - 1.92 (m, 3H), 1.87 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.41 - 1.14 (m, 3H), 0.63 - 0.44 (m, 3H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 643.2。

實施例294

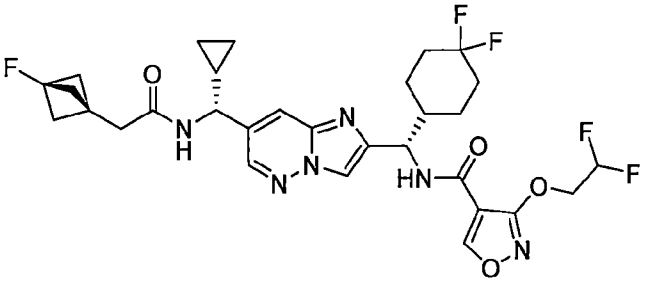
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-((二氟甲氧基)甲基)異噁唑-4-甲醯胺



【1267】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用2-(3,3-二氟環丁基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸，及3-((二氟甲氧基)甲基)異噁唑-4-甲酸(中間物214)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56(s, 1H), 8.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.53 (m, 1H), 5.27 - 5.07 (m, 3H), 4.34 - 4.21 (m, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.47 - 2.22 (m, 5H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.68 (m, 3H), 1.66- 1.57 (m, 1H), 1.46- 1.14 (m, 3H), 0.63 - 0.42 (m, 3H), 0.42 - 0.28 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ 實測值 643.2。

實施例295

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-4-甲醯胺

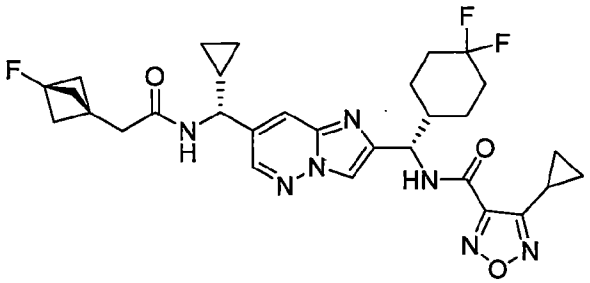


【1268】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(中間物228)代替N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺，及3-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-4-甲酸(中間物573)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

9.29 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 - 6.27 (m, 1H), 5.26- 5.08 (m, 1H), 4.71 - 4.47 (m, 2H), 4.33 - 4.15 (m, 1H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.14 - 1.91 (m, 9H), 1.88 - 1.59 (m, 4H), 1.43 - 1.15 (m, 3H), 0.65 - 0.44 (m, 3H), 0.43 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 637.2。

實施例296

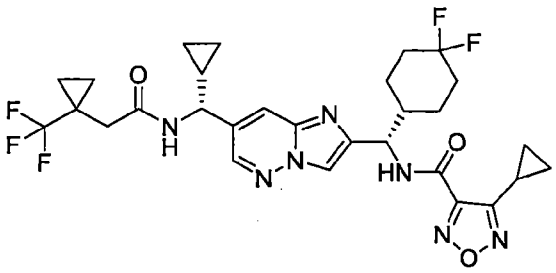
4-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1269】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(中間物228)代替N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺，及4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物570)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.19 - 5.00 (m, 1H), 4.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 8H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 1.39 - 1.09 (m, 3H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 0.93 - 0.86 (m, 2H), 0.58 - 0.37 (m, 3H), 0.33 - 0.26 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 598.2。

實施例297

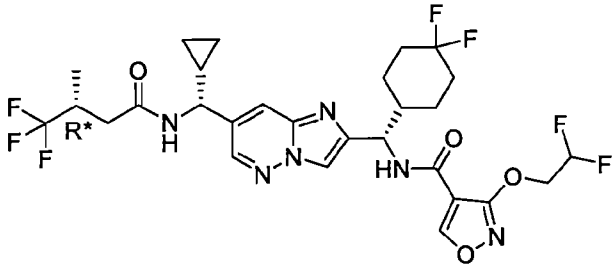
4-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1270】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙酸代替4,4,4-三氟丁酸，及4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物570)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.43 - 8.41 (m, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 5.16- 5.08 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 2.45 - 2.44 (m, 2H), 2.24 - 2.16(m, 1H), 2.16- 2.06(m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.86- 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 1H), 1.26- 1.11 (m, 2H), 1.07 - 1.01 (m, 2H), 0.92 - 0.87 (m, 2H), 0.87 - 0.73 (m, 4H), 0.55 - 0.38 (m, 3H), 0.33 - 0.25 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 622.2。

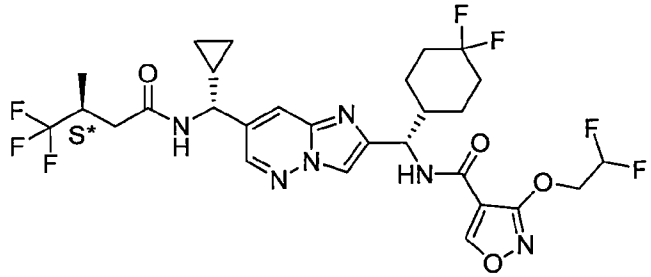
實施例298

N-((S)-(7-((R)-環丙基((R*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-4-甲醯胺



實施例299

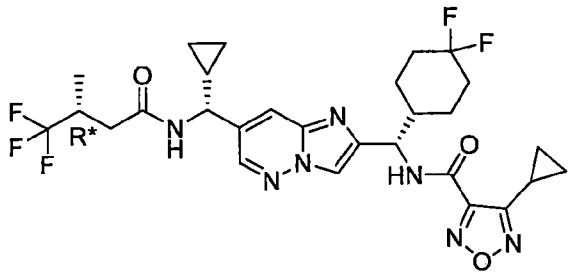
N-((S)-(7-((R)-環丙基((S*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-4-甲醯胺



【1271】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用4,4,4-三氟-3-甲基丁酸代替4,4,4-三氟丁酸，及3-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-4-甲酸(中間物573)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。藉由使用手性固定相之SFC (固定相：AD-H (3 x 25 cm)，動相：20% 異丙醇 / CO_2)將非鏡像異構物分離。第一溶析部分提供呈白色粉末之實施例298。第二溶析部分提供呈白色粉末之實施例299。實施例298：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 - 9.14 (m, 1H), 8.81 - 8.74 (m, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 6.63 - 6.24 (m, 1H), 5.18 - 5.12 (m, 1H), 4.77 - 4.51 (m, 2H), 4.41 - 4.21 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.56- 2.52 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 1.92 (m, 3H), 1.87 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 2H), 1.11 - 1.06 (m, 3H), 0.65 - 0.47 (m, 3H), 0.43 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 649.3。實施例299：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 6.59 - 6.24 (m, 1H), 5.23 - 5.09 (m, 1H), 4.72 - 4.52 (m, 2H), 4.40 - 4.21 (m, 1H), 2.85 - 2.70 (m, 1H), 2.56- 2.52 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 3H), 1.87 - 1.69 (m, 3H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 2H), 1.03 - 0.97 (m, 3H), 0.64 - 0.45 (m, 3H), 0.43 - 0.36 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 649.2。

實施例300

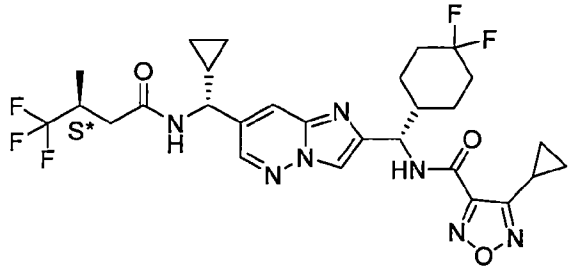
4-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基((R*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例301

4-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基((S*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并

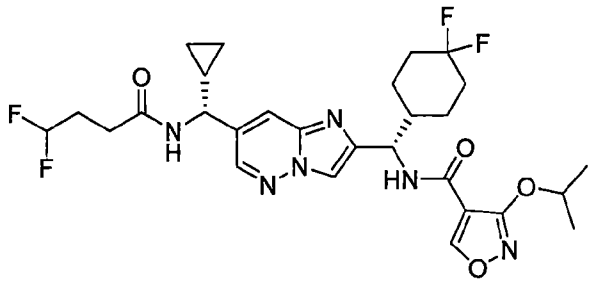
[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1272】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用4,4,4-三氟-3-甲基丁酸代替4,4,4-三氟丁酸，及4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物570)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。藉由使用非手性固定相之SFC(固定相：IC (2 x 15 cm)，動相：12%異丙醇 / CO_2)將非鏡像異構物分離。第一溶析部分提供呈白色粉末之實施例300。第二溶析部分提供呈白色粉末之實施例301。實施例300：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.31 - 5.08 (m, 1H), 4.45 - 4.14 (m, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.56- 2.52 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.66- 1.59 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.17 (m, 2H), 1.16- 1.08 (m, 2H), 1.03 - 0.99 (m, 3H), 0.99 - 0.94 (m, 2H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 610.2。實施例301：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.24 - 5.15 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.66- 1.58 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 2H), 1.15 - 1.10 (m, 2H), 1.09 - 1.06 (m, 3H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.43 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 610.2。

實施例302

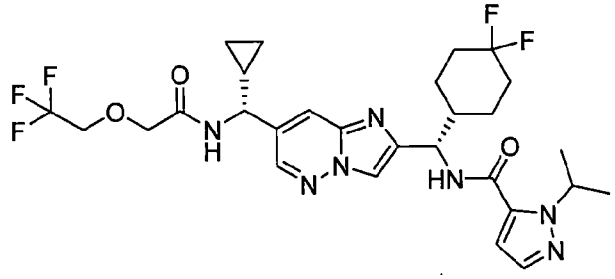
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4-二氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-異丙氧基異噁唑-4-甲醯胺



【1273】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用4,4-二氟丁酸代替4,4,4-三氟丁酸，及3-異丙氧基異噁唑-4-甲酸(中間物572)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.30 - 5.88 (m, 1H), 5.24 - 5.11 (m, 1H), 4.99 - 4.88 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 2H), 2.14 - 1.94 (m, 5H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.76- 1.60 (m, 2H), 1.49 - 1.44 (m, 3H), 1.44 - 1.40 (m, 3H), 1.39 - 1.25 (m, 2H), 1.24 - 1.16 (m, 1H), 0.64 - 0.46 (m, 3H), 0.44 - 0.36 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 595.3。

實施例303

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

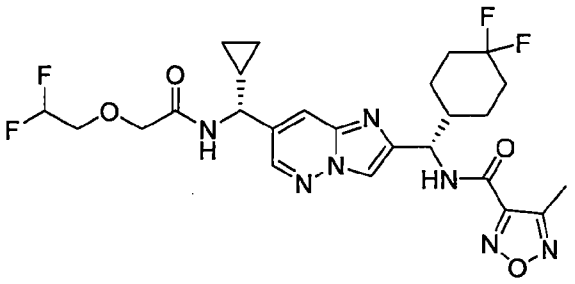


【1274】 將Hünig氏鹼(0.41 mL，2.4 mmol)加至1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸(72 mg，0.47 mmol)、N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醯胺鹽酸鹽(266mg，0.70 mmol，中間物232)、EDCI (179 mg，0.93 mmol)和HOBt (76mg，0.56mmol)在DCM (3 mL)中之溶液。將混合物在rt下攪拌過夜。將混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物，藉由矽膠層析法(0-2% MeOH / DCM)將其純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.43 - 5.30 (m, 1H), 5.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 4H), 2.22 - 1.93 (m, 3H), 1.91 - 1.55 (m, 4H), 1.41 - 1.24 (m, 9H), 0.65 - 0.46 (m, 3H), 0.43 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 612.3。

實施例304

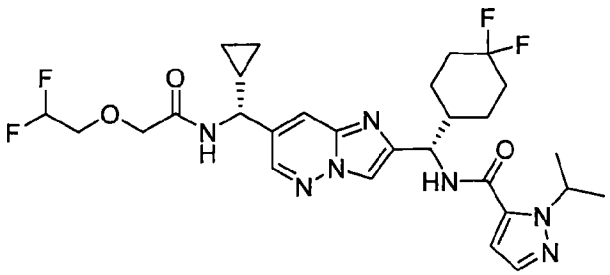
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(2,2-二氟乙氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1275】 將4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(21 mg，0.17 mmol)、EDCI (64 mg，0.33 mmol)、HOBt (27 mg，0.20 mmol)、和DIPEA (108 mg，0.84 mmol)加至N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(2,2-二氟乙氧基)乙醯胺(84 mg，0.18 mmol，中間物233)在DCM (3 mL)中之溶液。將混合物在rt下攪拌過夜並在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法(0-5% MeOH / DCM)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.60 - 8.53 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.36- 6.04 (m, 1H), 5.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.25 - 2.11(m, 1H), 2.09 - 1.66(m, 5H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.44 - 1.22 (m, 3H), 0.65 - 0.46 (m, 3H), 0.43 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 568.3。

實施例305

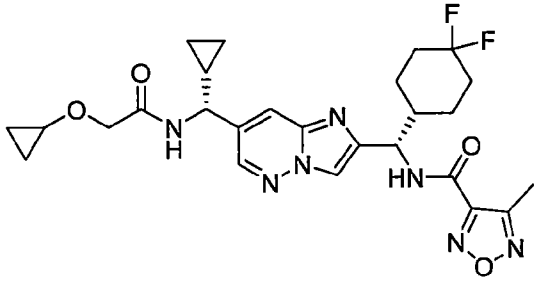
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(2,2-二氟乙氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1276】 如關於實施例304所述製備標題化合物，使用1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸以提供粗製殘餘物。藉由SFC (固定相：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 x 30 mm，5 μm)，動相：15% EtOH (0.1% NH_4OH) / CO_2)將粗製物進一步純化以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.58 - 8.52 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.35 - 6.04 (m, 1H), 5.42 - 5.31 (m, 1H), 5.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.86- 3.73 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.66(m, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 8H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 0.64 - 0.46 (m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 594.2。

實施例306

N-((S)-(7-((R)-(2-環丙氧基乙醯胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

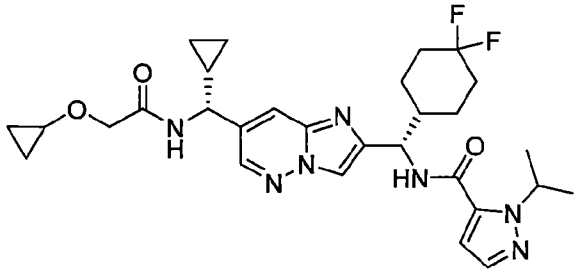


【1277】 如關於實施例303所述製備標題化合物，使用2-環丙氧基乙酸(中間物234)代替2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酸及4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸代替1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸以提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.61 - 8.53 (m, 1H), 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.6Hz, 1H), 5.16 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.94 (s,

2H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.18 - 1.59 (m, 7H), 1.40 - 1.23 (m, 3H), 0.62 - 0.33 (m, 8H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 544.2。

實施例307

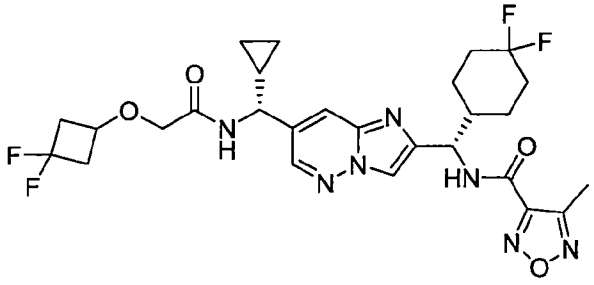
N-((S)-(7-((R)-(2-環丙氧基乙醯胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1278】 如關於實施例303所述製備標題化合物，使用2-環丙氧基乙酸(中間物234)代替2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酸以提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.44 - 3.40 (m, 1H), 2.18 - 2.16(m, 1H), 2.07 - 1.96(m, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 3H), 1.62 - 1.59 (m, 1H), 1.38 - 1.31 (m, 7H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 0.62 - 0.43 (m, 7H), 0.40 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 570.2。

實施例308

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

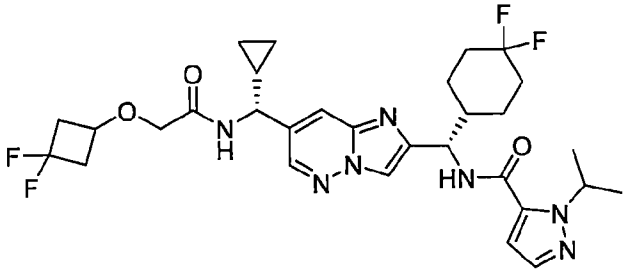


【1279】 如關於實施例303所述製備標題化合物，使用(S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)

甲銨(methanaminium)三氟乙酸鹽(中間物236)代替N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醯胺鹽酸鹽。藉由製備型HPLC(固定相：Boston Prime C18 150 x 30 mm x 5 μm，動相：50-80% (v/v) CH_3CN / H_2O (具有0.05% NH_4OH + 10 mM NH_4HCO_3))將粗製材料純化以提供呈白色粉末之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.62 - 8.50 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.26(t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.67 (m, 5H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.44 - 1.21 (m, 3H), 0.65 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 594.2。

實施例309

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

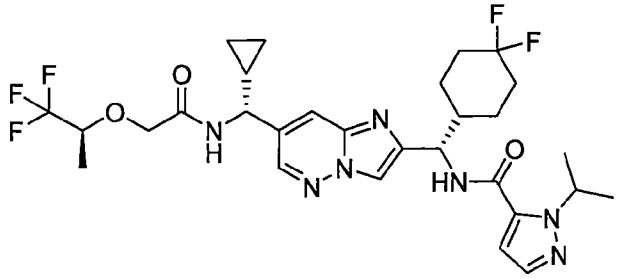


【1280】 如關於實施例303所述製備標題化合物，使用(S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲銨(methanaminium)三氟乙酸鹽(中間物236)代替N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醯胺鹽酸鹽及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由製備型HPLC(固定相：Phenomenex Gemini-NX 150 x 30 mm x 5 μm，動相：42-72% (v/v) MeCN / H_2O (具有0.05% NH_4OH + 10 mM NH_4HCO_3))將粗製材料純化以提供呈白色粉末之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 9.6Hz, 1H), 8.60 - 8.50 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.91

(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.44 - 5.29 (m, 1H), 5.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.67 (m, 3H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 8H), 1.27 - 1.16 (m, 1H), 0.65 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 620.3。

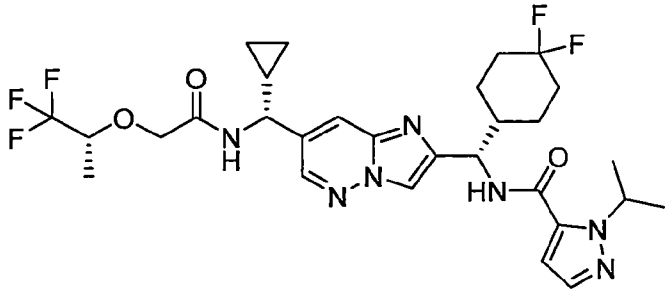
實施例310

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例311

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

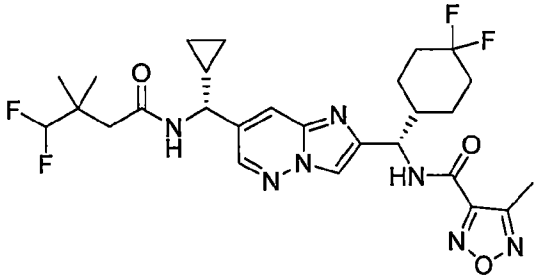


【1281】 如關於實施例303所述製備標題化合物，使用2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)乙酸代替2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酸以提供非鏡像異構物之混合物。藉由使用手性固定相之SFC (固定相：DAICEL CHIRALPAK AS (250 x 30 mm x 10 μm，動相：15% EtOH (0.1% NH_4OH) / CO_2)將非鏡像異構物解析。第一溶析異構物提供實施例310，藉由比較以鏡像異構純起始材料製成的材料確認彼等之立體化學。第二溶析部分提供呈白色粉末之實施例311。實施例310：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 7.6Hz, 1H),

8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.43 - 5.32 (m, 1H), 5.16(t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.67 (m, 3H), 1.66- 1.57 (m, 1H), 1.39 - 1.24 (m, 12H), 0.66- 0.46(m, 3H), 0.43 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 626.2。實施例311：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.56(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.44 - 5.31 (m, 1H), 5.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.42 - 1.23 (m, 12H), 0.65 - 0.47 (m, 3H), 0.44 - 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 626.2。

實施例312

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4-二氟-3,3-二甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

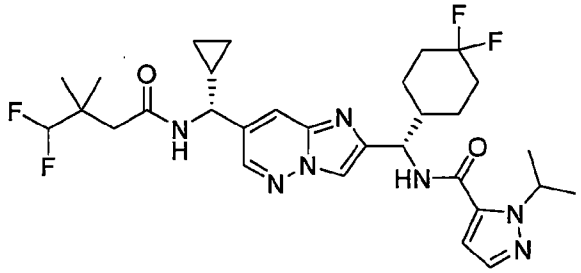


【1282】 將DIPEA (0.15 mL，0.86mmol)加至4,4-二氟-3,3-二甲基丁酸(100 mg，0.66mmol，中間物239)、N-((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(117 mg，0.26mmol，中間物287)、EDCI (101 mg，0.53 mmol)和HOBt (42.7 mg，0.32 mmol)在DCM(5 mL)中之溶液。將混合物在rt下攪拌過夜。將混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法(0-4% MeOH / DCM)，接著使用手性固定相之SFC (固定相：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 x 30 mm，5 μm，動相：10% 乙醇 (0.1% NH_4OH) / CO_2)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H),

8.24 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.07 - 5.76(m, 1H), 5.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.27 - 2.13 (m, 3H), 2.09 - 1.69 (m, 5H), 1.66- 1.56 (m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.30 - 1.17 (m, 2H), 0.99 (s, 6H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 580.2。

實施例313

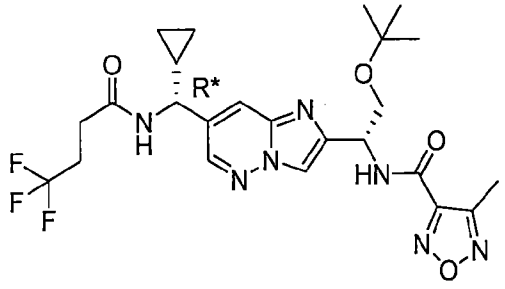
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4-二氟-3,3-二甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1283】 如關於實施例303所述製備標題化合物，使用4,4-二氟-3,3-二甲基丁酸(中間物239)代替2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 - 8.71 (m, 2H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.08 - 5.76 (m, 1H), 5.43 - 5.32 (m, 1H), 5.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 3H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.67 (m, 3H), 1.66- 1.57 (m, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 7H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.00 (s, 6H), 0.63 - 0.46 (m, 3H), 0.43 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 606.2。

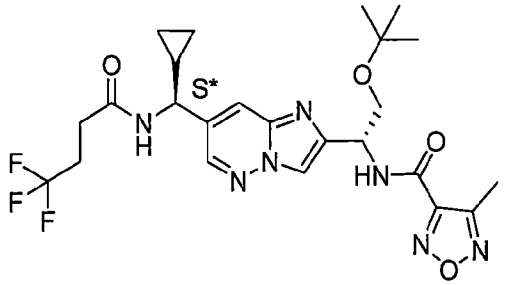
實施例 314

N-((R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例 315

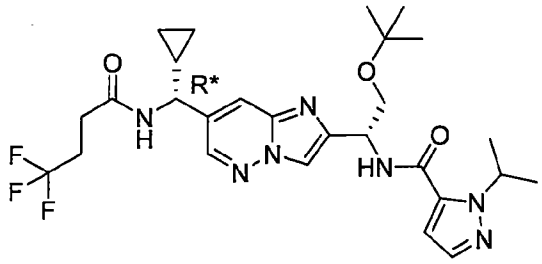
N-((R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-((S*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1284】 將 N-((2-((R)-1-胺基-2-(三級丁氧基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(47 mg，0.11 mmol，中間物 249)、4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(15 mg，0.12 mmol)、DIPEA (30 μL，0.17 mmol)、和 HOBt (16mg，0.12 mmol)在 MeCN (2 mL)中之溶液加熱至 45°C，添加，接著添加 EDCI (22 mg，0.12 mmol)。將反應在此溫度下攪拌 2 h，接著用 H_2O 淬滅。所得將混合物用 EtOAc 萃取，接著將合併的有機物濃縮並藉由矽膠層析法(20-100% EtOAc/己烷類)純化。藉由使用手性固定相之 SFC (AD-H，20/80 (在 iPrOH 中之 0.1%二乙胺)/CO_2)的純化提供標題化合物。實施例 314 為第一溶析峰及實施例 315 為第二溶析峰。實施例 314：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 6.03 - 5.90 (m, 1H), 5.53 - 5.38 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.60 - 2.44 (m, 4H), 1.24 - 1.13 (m, 10H), 0.83 - 0.67 (m, 2H), 0.57 - 0.41 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 538.3。實施例 315：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 1H), 6.03 - 5.93 (m, 1H), 5.51 - 5.42 (m, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.59 - 2.44 (m, 4H), 1.23 - 1.12 (m, 10H), 0.84 - 0.68 (m, 2H), 0.57 - 0.40 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 538.3。

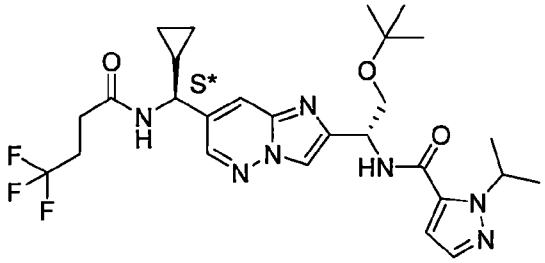
實施例 316

N-((R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)乙基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例 317

N-((R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-((S*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)乙基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

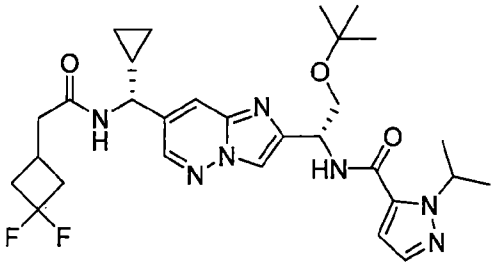


【1285】 如關於實施例 314 和實施例 315 所述製備標題化合物，使用 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由使用手性固定相之 SFC (AD-H，20/80 (在 iPrOH 中之 0.1%二乙胺) / CO_2)的純化提供標題化合物。實施例 316 為第一溶析峰及實施例 317 為第二溶析峰。實施例 316：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06- 6.98 (m, 1H), 6.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.02 - 5.94 (m, 1H), 5.58 - 5.47 (m, 1H), 5.46- 5.37 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 8.9, 4.6Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 9.0, 5.6Hz, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 4H), 1.53 - 1.47 (m, 6H), 1.21 - 1.13 (m, 10H), 0.83 - 0.67 (m, 2H), 0.57 - 0.41 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 564.3。實施例 317：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.99 (br d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.56- 5.39 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 9.0, 7.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 9.1, 4.6Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 9.1, 5.6Hz, 1H), 2.58 - 2.46 (m, 4H), 1.53 - 1.47 (m, 6H), 1.20 - 1.14 (m, 10H), 0.83 - 0.67 (m, 2H), 0.44 - 0.55 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值

564.3。

實施例 318

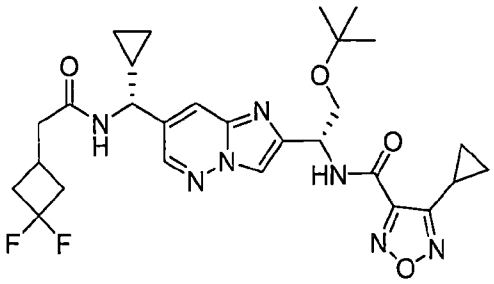
N-((R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1286】 如關於實施例 314 所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((R)-1-胺基-2-(三級丁氧基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 252)代替 N-((2-((R)-1-胺基-2-(三級丁氧基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺及 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66- 8.55 (m, 2H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.86(d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.50 - 5.36(m, 1H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 4.27 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.85 - 3.76(m, 1H), 3.75 - 3.66(m, 1H), 2.72 - 2.56(m, 2H), 2.44 – 2.36(m, 3H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 6H), 1.25 - 1.16(m, 1H), 1.14 (s, 9H), 0.62 - 0.41 (m, 3H), 0.40 - 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 572.3。

實施例 319

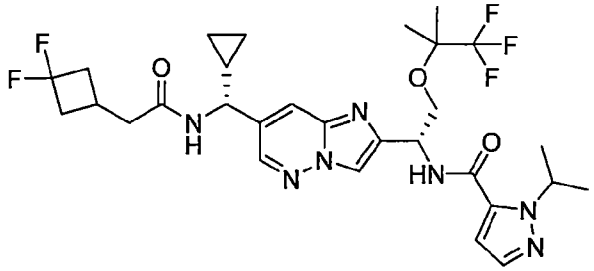
N-((R)-2-(三級丁氧基)-1-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙基)-4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1287】 如關於實施例 314 所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((R)-1-胺基-2-(三級丁氧基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 252)代替 N-((2-((R)-1-胺基-2-(三級丁氧基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺及 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (d, J = 8.6Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96- 7.92 (m, 1H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 3H), 2.39 - 2.21 (m, 5H), 1.28 - 1.09 (m, 12H), 1.04 - 0.98 (m, 2H), 0.63 - 0.41 (m, 3H), 0.40 - 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 572.3。

實施例 320

N-((R)-1-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

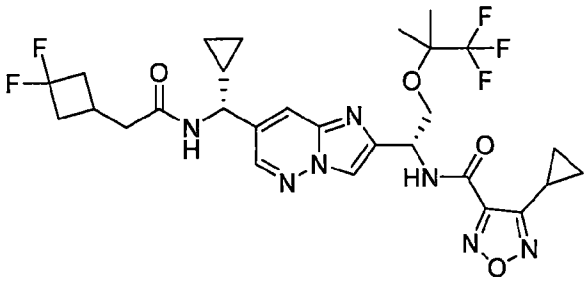


【1288】 將((R)-1-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸三級丁基酯(96mg，0.16mmol，中間物 261)用 HCl (0.41 mL，1.6mmol，在 1,4-二噁烷中之 4 M)處理且所得混合物加熱至 45°C 過夜。將反應用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物溶解在 MeCN (1.6mL)中，接著添加 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸(38 mg，0.24 mmol)、DIPEA (84 μL，0.49 mmol)、和 HOBt (39 mg，0.24 mmol)。將反應加熱至 45°C，接著添加 EDCI (62 mg，0.33 mmol)。將反應在此溫度下攪拌 40 min，接著用 H_2O 稀釋，過濾，及藉由製備型 HPLC (XBridge C18 OBD 50 x 100 mm，5-95% MeCN

/ H_2O (具有 20 mM NH_4OH))純化以提供標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.47 - 5.31 (m, 2H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.43 - 2.22 (m, 5H), 1.40 - 1.31 (m, 12H), 1.31 - 1.13 (m, 1H), 0.61 - 0.43 (m, 3H), 0.43 - 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 626.3。

實施例 321

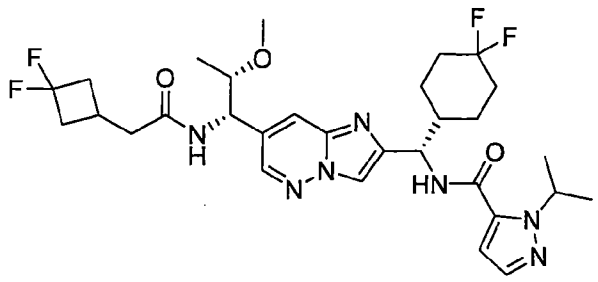
4-環丙基-N-((R)-1-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1289】 如關於實施例 320 所述製備標題化合物，使用 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46(d, J = 8.6Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96- 7.92 (m, 1H), 5.46- 5.35 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.06- 3.88 (m, 2H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.42 - 2.22 (m, 6H), 1.36- 1.32 (m, 6H), 1.25 - 1.11 (m, 3H), 1.03 - 0.96(m, 2H), 0.62 - 0.43 (m, 3H), 0.40 - 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 626.2。

實施例 322

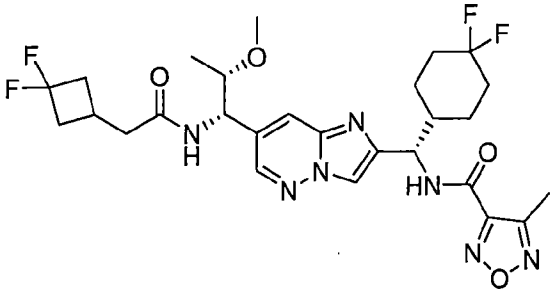
N-((S)-(7-((1S,2S)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1290】 將 DIPEA (0.18 mL，1.03 mmol)加至 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸(31 mg，0.20 mmol)、N-((1S,2S)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲氧基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺鹽酸鹽(107 mg，0.2 mmol，中間物 274)、EDCI (77.5 mg，0.404 mmol)和 HOBt (33 mg，0.24 mmol)在無水 DCM (5 mL)中之溶液。添加後，將混合物在 rt 下攪拌過夜，接著濃縮。藉由矽膠層析法(0-2% MeOH/CH_2Cl_2)的純化提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.54 - 8.45 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.43 - 5.31 (m, 1H), 5.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.41 - 2.24 (m, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 3H), 1.66- 1.57 (m, 1H), 1.41 - 1.28 (m, 8H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 622.2。

實施例 323

N-((S)-(7-((1S,2S)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

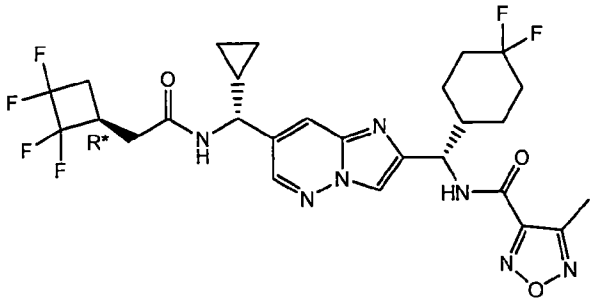


【1291】 如關於實施例 322 所述製備標題化合物，使用 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.55 - 8.46 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H),

5.07 - 5.00 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.44 - 2.24 (m, 4H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.68 (m, 6H), 1.66- 1.57 (m, 1H), 1.44 - 1.26(m, 2H), 1.08 (d, J = 5.6Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 596.2。

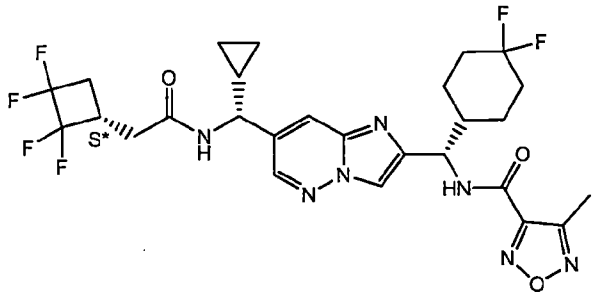
實施例 324

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-((R*)-2,2,3,3-四氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例 325

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-((S*)-2,2,3,3-四氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

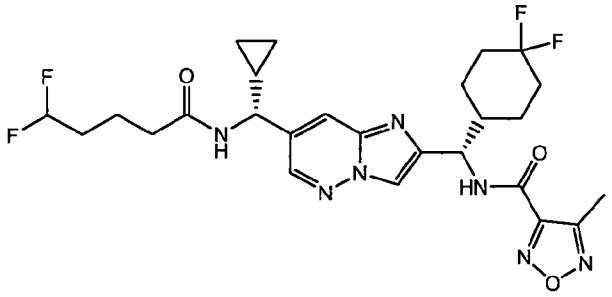


【1292】 將 EDCI (52 mg，0.27 mmol)加至 N-((S)-(7-((R)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(100 mg，0.22 mmol，中間物 287)、(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸(46mg，0.25 mmol)、HOBt (36mg，0.27 mmol)和 Et_3N (156μL，1.12 mmol)在 ACN (1 mL)中之混合物。將所得混合物在 40℃下攪拌 2.5 h。此後，將混合物濃縮至乾並藉由矽膠層析法(0-5% MeOH / DCM)純化以提供呈淡黃色固體之標題化合物的混合物。藉由使用手性固定相之 SFC (Daicel Chiralpak IG，250 x 30 mm，10 μm，35：65 (在 IPA 中之 0.1% NH_4OH)/CO_2)將混合物純化以產生非鏡像異構物對。第一溶析異構物為實施例 324，及第二溶析異構物為實施例 325。實施例 324：^1H NMR (400 MHz,

CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.25 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.26(d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.21 - 3.04 (m, 1H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.35 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.00 (br s、2H), 1.91 - 1.69 (m, 2H), 1.65 (br d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.56- 1.33 (m, 2H), 1.25 (ddd, J = 3.9, 8.3, 12.5 Hz, 1H), 0.75 - 0.65 (m, 2H), 0.54 - 0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 614.4。實施例 325：^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86(s, 1H), 5.25 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.26 (br d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.21 - 3.02 (m, 1H), 2.78 - 2.64 (m, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.31 - 2.14 (m, 2H), 2.08 (dt, J = 3.5, 6.9 Hz, 1H), 2.01 (br d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 2H), 1.64 (br d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.56-1.35 (m, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 1H), 0.70 (br dd, J = 5.6, 7.7 Hz, 2H), 0.50 (br d, J = 2.9 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 614.4。

實施例 326

N-((S)-(7-((R)-環丙基(5,5-二氟戊醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

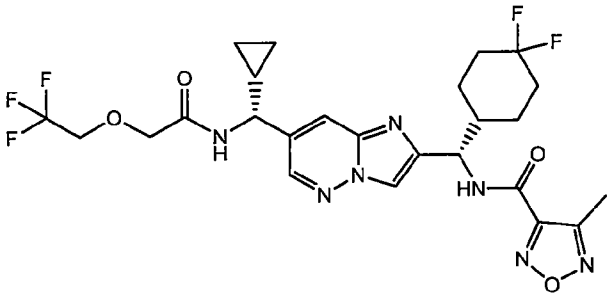


【1293】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用 5,5-二氟戊酸代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸，及在 40℃下進行反應 16h 代替 2.5 h。藉由製備型 HPLC(Boston Prime C18 150 x 30 mm，5 μm 管柱；50-80% ACN /水(0.05% NH_4OH + 10 mM NH_4CO_3))將粗製材料純化以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06(d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.89 - 5.48 (m, 1H), 4.80 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.81 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.73 - 1.31 (m, 7H), 1.30 - 1.16 (m, 3H), 1.09 - 0.78 (m, 3H), 0.26- 0.07 (m,

3H), 0.01 (td, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 566.2。

實施例 327

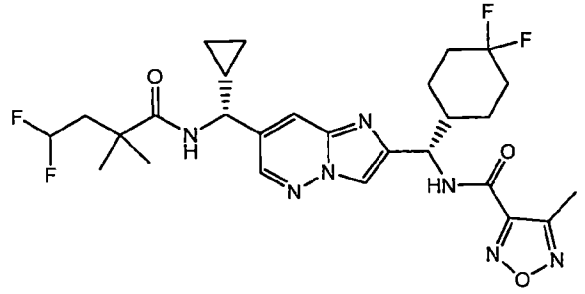
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1294】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酸代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸，及在 40℃下進行反應 16h 代替 2.5 h。藉由製備型 HPLC(Welch Xtimate C18 150 x 30 mm，5 μm 管柱；45-75% ACN /水(0.05% NH_4OH))將粗製材料純化以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.04 - 3.86(m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.20 - 1.93 (m, 4H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.64 - 1.59 (m, 1H), 1.57 - 1.28 (m, 2H), 1.27 - 1.10 (m, 1H), 0.89 - 0.66 (m, 2H), 0.62 - 0.33 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 586.3。

實施例 328

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4-二氟-2,2-二甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

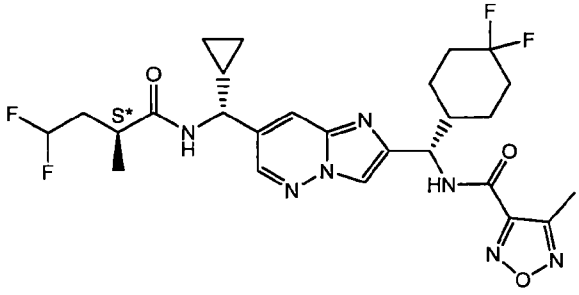


【1295】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用 4,4-二氟-2,2-二甲基丁酸代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸，及在 40℃下進行反應 16h 代替

2.5 h。藉由製備型 HPLC (Welch Xtimate C18 150 x 30 mm，5 μm 管柱；46-76% ACN /水(0.05% NH_4OH))將粗製材料純化以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.05 - 5.70 (m, 1H), 5.23 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 9.5, 6.6Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.20 - 1.90 (m, 5H), 1.83 - 1.10 (m, 13H), 0.81 - 0.66 (m, 2H), 0.51 - 0.43 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 580.3。

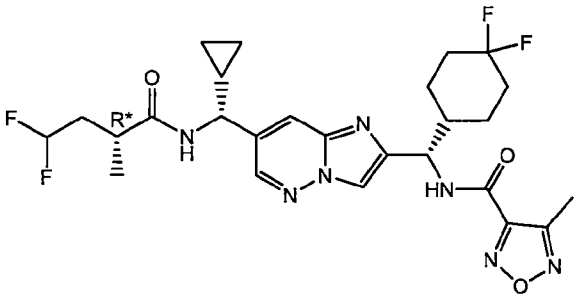
實施例 329

N-((S)-(7-((R)-環丙基((S*)-4,4-二氟-2-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例 330

N-((S)-(7-((R)-環丙基((R*)-4,4-二氟-2-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

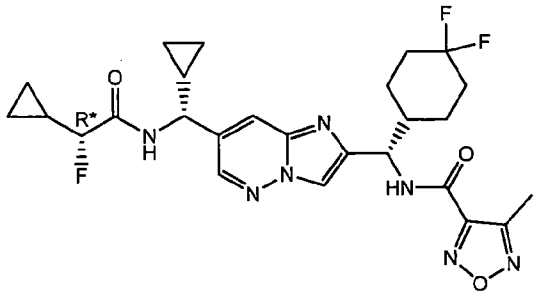


【1296】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用 4,4-二氟-2-甲基丁酸代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸，及在 40℃下進行反應 16h 代替 2.5 h。藉由矽膠層析法(0-80% EtOAc / 石油醚)，接著使用手性固定相之 SFC (Daicel Chiralpak AD，250 x 30 mm，10 μm，35：65 (在 EtOH 中之 0.1% NH_4OH)/CO_2)將粗製材料純化以產生非鏡像異構物對。第一溶析異構物為實施例 330，及第二溶析異構物為實施例 329。實施例 329：^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J =

2.1 Hz, 1H), 7.93 – 7.78 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.05 – 5.66(m, 1H), 5.22 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 2.63 – 2.49 (m, 4H), 2.40 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 1.27 (m, 9H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.18 – 1.05 (m, 1H), 0.84 – 0.66 (m, 2H), 0.56– 0.40 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$ 實測值 566.2。實施例 330：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.99 - 5.59 (m, 1H), 5.22 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.20 (m, 1H), 2.68 - 2.49 (m, 4H), 2.39 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 1.75 (m, 6H), 1.64 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 1H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.26(d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21 - 1.08 (m, 1H), 0.81 - 0.65 (m, 2H), 0.53 - 0.37 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 566.2。

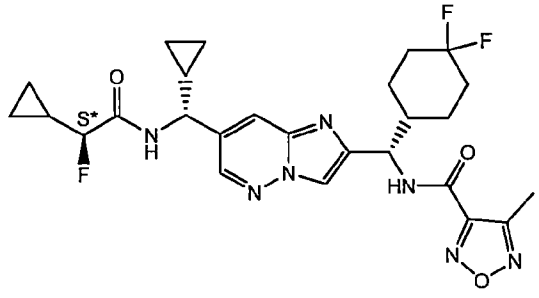
實施例 331

N-((S)-(7-((R)-環丙基((R*)-2-環丙基-2-氟乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例 332

N-((S)-(7-((R)-環丙基((S*)-2-環丙基-2-氟乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

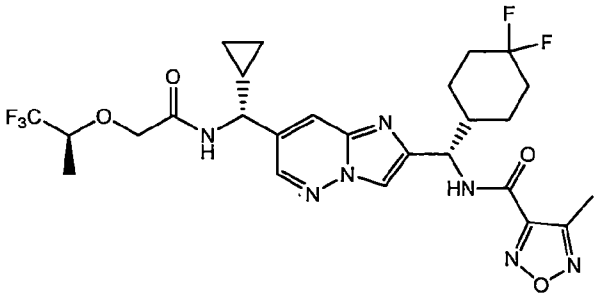


【1297】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用 2-環丙基-2-氟乙酸代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸。藉由矽膠層析法(0-70% EtOAc / 石油醚)，

接著使用手性固定相之 SFC (Daicel Chiralpak AD，250 x 30 mm，10 μm，35：65 (在 IPA 中之 0.1% NH_4OH)/CO_2)將粗製材料純化以產生非鏡像異構物對。第一溶析異構物為實施例 331，及第二溶析異構物為實施例 332。實施例 331：^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86- 6.72 (m, 1H), 5.23 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 1H), 4.36- 4.28 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.20 - 1.92 (m, 4H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 1H), 1.43 - 1.30 (m, 1H), 1.28 - 1.13 (m, 2H), 0.84 - 0.69 (m, 3H), 0.65 - 0.57 (m, 2H), 0.56- 0.40 (m, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 546.2。實施例 332：^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.18 (dd, J = 8.9, 7.7 Hz, 1H), 4.54 – 4.25 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.13 – 1.90 (m, 4H), 1.76– 1.09 (m, 9H), 0.81 – 0.66 (m, 2H), 0.66– 0.54 (m, 2H), 0.52 – 0.39 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 546.2。

實施例 333

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

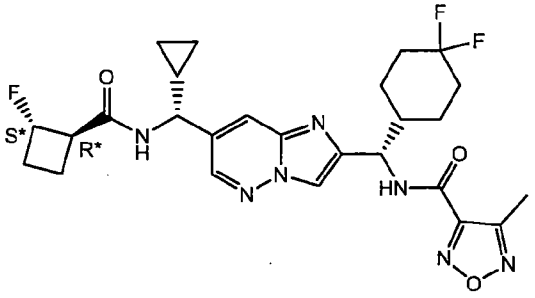


【1298】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用(S)-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)乙酸代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸，及在 25°C 下進行反應過夜代替在 40℃下進行反應 2.5 h。藉由製備型 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 150 x 30 mm，5 μm 管柱；45-75% ACN /水(0.05% NH_4OH + 10 mM NH_4CO_3))將粗製材料純化以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.26- 4.13 (m, 2H), 3.91 (td,

J = 6.4, 12.7 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.76(m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.48 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.41 - 1.33 (m, 1H), 1.24 (dt, J = 4.1, 8.3 Hz, 1H), 0.78 (dt, J = 4.9, 7.3 Hz, 2H), 0.58 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 600.4。

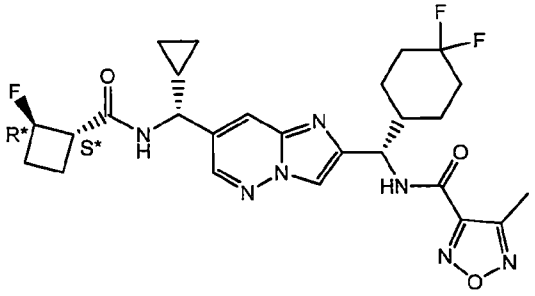
實施例 334

N-((S)-(7-((R)-環丙基((1R*,2S*)-2-氟環丁烷-1-甲醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



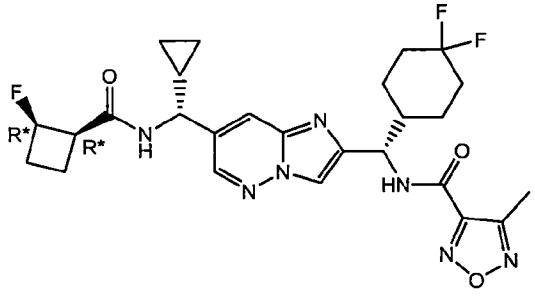
實施例 335

N-((S)-(7-((R)-環丙基((1S*,2R*)-2-氟環丁烷-1-甲醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



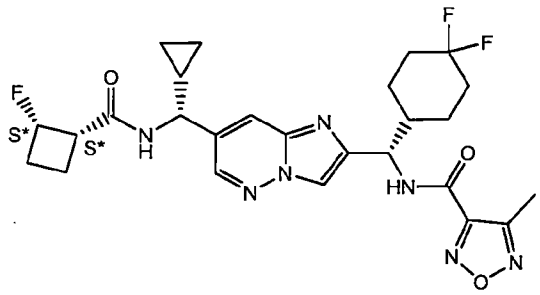
實施例 336

N-((S)-(7-((R)-環丙基((1R*,2R*)-2-氟環丁烷-1-甲醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例 337

N-((S)-(7-((R)-環丙基((1S*,2S*)-2-氟環丁烷-1-甲醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

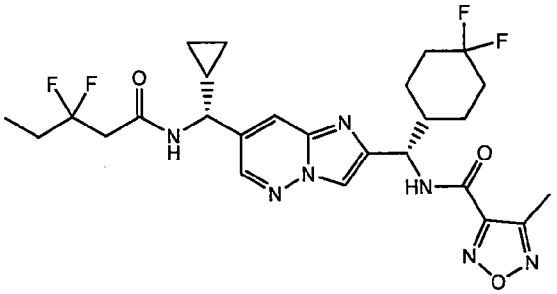


【1299】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用 2-氟環丁烷-1-甲酸代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸，及在 25°C 下進行反應過夜代替在 40℃下進行反應 2.5 h。藉由矽膠層析法(0-5% MeOH / DCM)，接著使用手性固定相之 SFC (Daicel Chiralpak AD-H，250 x 30 mm，5 μm，35：65 (在 IPA 中之 0.1% NH_4OH)/CO_2)將粗製材料純化以產生四種非鏡像異構物。第一溶析異構物為實施例 334，第二溶析異構物為實施例 335，第三溶析異構物為實施例 336，及第四溶析異構物為實施例 337。實施例 334：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.14 - 4.87 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 7.0, 9.4 Hz, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 6H), 1.81 - 1.69 (m, 4H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.46- 1.31 (m, 1H), 1.25 - 1.12 (m, 1H), 0.83 - 0.70 (m, 2H), 0.56- 0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 546.4。實施例 335：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (br s、1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.00 (br s、1H), 5.34 - 5.21 (m, 1H), 5.17 - 4.92 (m, 1H), 4.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 1.95 (m, 6H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.16 (br s、1H), 0.75 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 0.60 - 0.40 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 546.4。實施例 336：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 3.2, 6.7 Hz, 1H), 5.35 - 5.08 (m, 2H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.50 - 2.29 (m, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.84 -

1.71 (m, 3H), 1.64 - 1.47 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 1H), 1.22 - 1.08 (m, 1H), 0.83 - 0.62 (m, 2H), 0.51 (q, J = 4.8 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 546.4。實施例 337：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 - 8.34 (m, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 6.23 (br s、1H), 5.34 - 5.07 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 6.5, 9.1 Hz, 1H), 3.48 - 3.24 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.51 - 2.27 (m, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 1.96(m, 2H), 1.85 - 1.68 (m, 3H), 1.64 - 1.46(m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.24 - 1.14 (m, 1H), 0.75 (dq, J = 5.1, 8.5 Hz, 2H), 0.62 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 546.4。

實施例 338

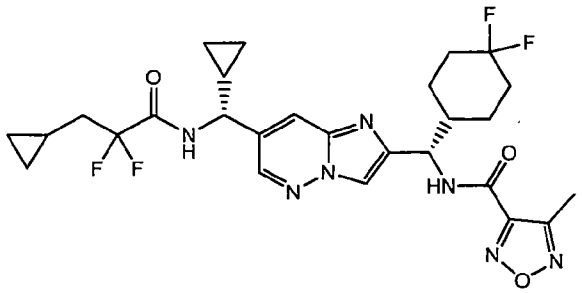
N-((S)-(7-((R)-環丙基(3,3-二氟戊醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1300】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用 3,3-二氟戊酸代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸，及在 40℃下進行反應 16h 代替 2.5 h。藉由製備型 HPLC (Boston Prime C18，150 x 30 mm，5 μm 管柱；50-80% ACN /水(0.05% NH_4OH))將粗製材料純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 2.86 (t, J = 16.4 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.13 (br s、2H), 2.04 - 1.88 (m, 4H), 1.82 -1.65 (m, 3H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.43 - 1.29 (m, 1H), 1.21 - 1.10 (m, 1H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.79 - 0.66 (m, 2H), 0.54 - 0.43 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 566.3。

實施例 339

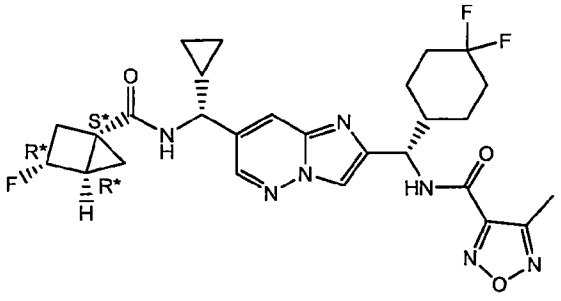
N-((S)-(7-((R)-環丙基(3-環丙基-2,2-二氟丙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1301】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用 3-環丙基-2,2-二氟丙酸代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸，及在 40℃下進行反應 16h 代替 2.5 h。藉由製備型 HPLC (Venusil ASB 苯基，150 x 30 mm，5 μm 管柱；49-79% ACN / 水(0.05% HCl))將粗製材料純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.46(s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.90 (dt, J = 7.1, 16.0 Hz, 4H), 1.67 - 1.50 (m, 3H), 1.41 - 1.30 (m, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 1H), 1.17 - 1.05 (m, 1H), 0.72 - 0.56(m, 3H), 0.45 - 0.29 (m, 4H), 0.10 - 0.05 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 578.3。

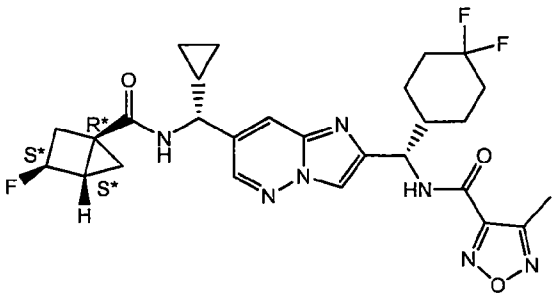
實施例 340

N-((S)-(7-((R)-環丙基((1S*,3R*,4R*)-3-氟雙環[2.1.0]戊烷-1-甲醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例 341

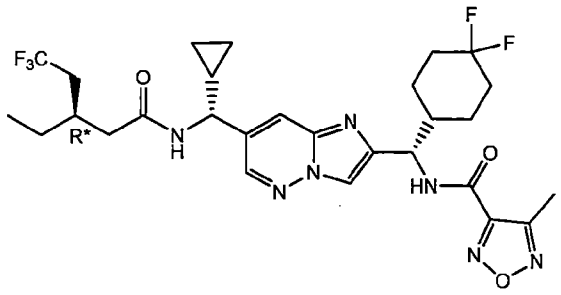
N-((S)-(7-((R)-環丙基((1R*,3S*,4S*)-3-氟雙環[2.1.0]戊烷-1-甲醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1302】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用 rac-(1R,3S,4S)-3-氟雙環[2.1.0]戊烷-1-甲酸代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸，及在 40℃下進行反應 16h 代替 2.5 h。藉由矽膠層析法(0-80% EtOAc / 石油醚)，接著使用手性固定相之 SFC (Daicel Chiralpak AD，250 x 30 mm，10 μm，60：40 (在 EtOH 中之 0.1% NH_4OH)/CO_2)將粗製材料純化以產生二種非鏡像異構物。第一溶析異構物為實施例 340 和第二溶析異構物為實施例 341。實施例 340：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.76 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.04 (d, J = 6.6Hz, 1H), 5.22 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.73 - 4.44 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 6.9, 9.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.36- 2.18 (m, 2H), 2.17 - 1.91 (m, 5H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.70 (m, 1H), 1.59 (br s、1H), 1.56- 1.43 (m, 1H), 1.43 - 1.29 (m, 1H), 1.21 - 1.17 (m, 1H), 1.16- 1.12 (m, 1H), 0.79 - 0.68 (m, 2H), 0.55 - 0.41 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 558.2。實施例 341：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.71 – 4.49 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 9.4, 6.8 Hz, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.37 – 1.92 (m, 6H), 1.67 (s, 8H), 0.88 – 0.67 (m, 2H), 0.64 – 0.36(m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 558.3。

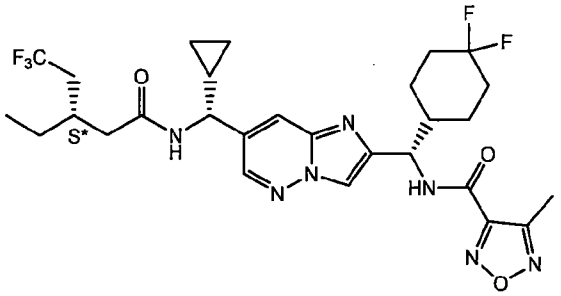
實施例 342

N-((S)-(7-((R)-環丙基((R*)-3-乙基-5,5,5-三氟戊醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例 343

N-((S)-(7-((R)-環丙基((S*)-3-乙基-5,5,5-三氟戊醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

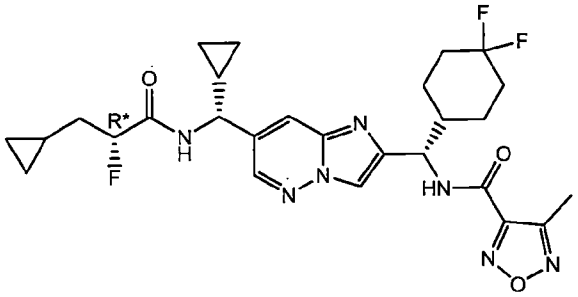


【1303】 如關於中間物 91 的合成所述製備標題化合物，使用 3-乙基-5,5,5-三氟戊酸代替 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸。藉由矽膠層析法(0-50% EtOAc / 石油醚)，接著使用手性固定相之 SFC (Daicel Chiralpak IG，250 x 30 mm，10 μm，30：70 (在 IPA 中之 0.1% NH_4OH)/CO_2)將粗製材料純化以產生二種非鏡像異構物。第一溶析異構物為實施例 342 和第二溶析異構物為實施例 343。實施例 342：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.36– 1.55 (m, 11H), 1.46– 1.17 (m, 5H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.61 – 0.44 (m, 4H), 0.45 – 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 612.4。實施例 343：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.22 (m, 2H), 2.19 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 2.07 (dt, J = 5.6, 12.5 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 1.60 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 3H), 1.29 - 1.16(m, 2H), 0.91 - 0.81 (m, 3H), 0.63 - 0.44 (m, 3H), 0.37 (td, J = 4.2, 9.0 Hz,

1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 612.2。

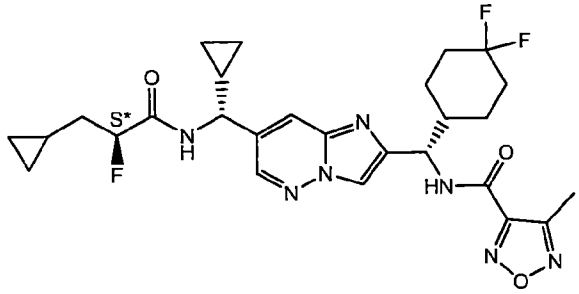
實施例 344

N-((S)-(7-((R)-環丙基((R*)-3-環丙基-2-氟丙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例 345

N-((S)-(7-((R)-環丙基((S*)-3-環丙基-2-氟丙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

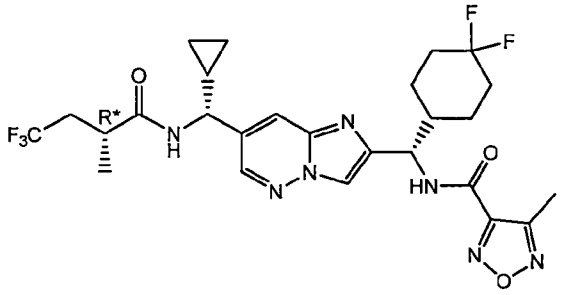


【1304】 如關於中間物 91 的合成所述製備標題化合物，使用 3-環丙基-2-氟丙酸代替 2-(3,3-二氟環丁基)乙酸，及在 rt 下進行反應 30 min 代替 2 h。藉由矽膠層析法(0-50% EtOAc / 石油醚)，接著使用手性固定相之 SFC (Daicel Chiralpak IG，250 x 30 mm，10 μm，35：65 (在 IPA 中之 0.1% NH_4OH)/CO_2)將粗製材料純化以產生二種非鏡像異構物。第一溶析異構物為實施例 344 和第二溶析異構物為實施例 345。實施例 344：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.12 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.41 - 1.26 (m, 2H), 1.21 - 1.18 (m, 1H), 0.73 - 0.61 (m, 1H), 0.60 - 0.52 (m, 1H), 0.51 - 0.40 (m, 2H), 0.38 - 0.28 (m, 2H), 0.27 - 0.16 (m, 1H), 0.11

- 0.07 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 560.2。實施例 345：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.98 - 4.79 (m, 1H), 4.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 1H), 0.77 - 0.60 (m, 1H), 0.54 - 0.36 (m, 3H), 0.35 - 0.22 (m, 3H), 0.08 - 0.07 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 560.2。

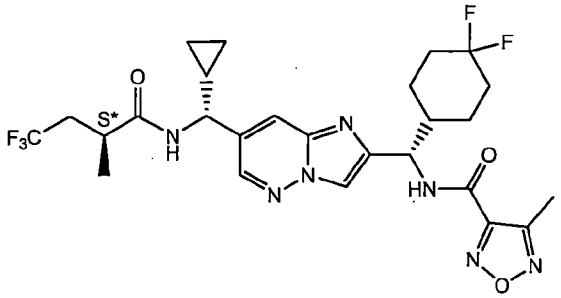
實施例 346

N-((S)-(7-((R)-環丙基((R*)-4,4,4-三氟-2-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例 347

N-((S)-(7-((R)-環丙基((S*)-4,4,4-三氟-2-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

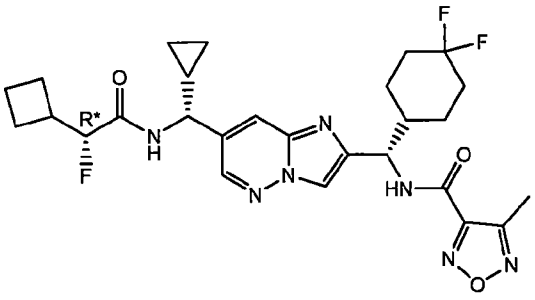


【1305】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用 2-甲基-4,4,4-三氟丁酸代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸，及在 30℃下進行反應 16h 代替在 40℃下進行反應 2.5 h。藉由矽膠層析法(0-100% DCM / 石油醚)，接著使用手性固定相之 SFC (Daicel Chiralpak AS，250 x 30 mm，10 μm，50：50 (在 EtOH 中之 0.1% NH_4OH)/CO_2)將粗製材料純化以產生二種非鏡像異構物。第一溶析異構

物為實施例 346 和第二溶析異構物為實施例 347。實施例 346：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 7.5, 9.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.66 (m, 1H), 2.66- 2.64 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.25 - 2.10 (m, 3H), 2.09 - 1.96(m, 2H), 1.86- 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.70 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.25 - 1.14 (m, 1H), 0.87 - 0.69 (m, 2H), 0.58 - 0.42 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 584.2。實施例 347：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 7.0, 9.3 Hz, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 3H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.87 -1.75 (m, 1H), 1.72 -1.77 (m, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.23 - 1.10 (m, 1H), 0.85 - 0.69 (m, 2H), 0.58 - 0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 584.2。

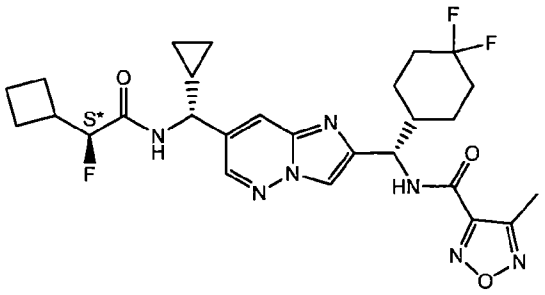
實施例 348

N-((S)-(7-((R)-((R*)-2-環丁基-2-氟乙醯胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例 349

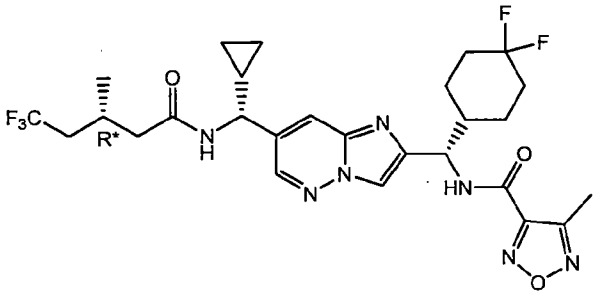
N-((S)-(7-((R)-((S*)-2-環丁基-2-氟乙醯胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1306】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用 2-環丁基-2-氟乙酸代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸，及在 30℃下進行反應 16h 代替在 40℃下進行反 2.5 h。藉由矽膠層析法(0-100% DCM / 石油醚)，接著使用手性固定相之 SFC (Daicel Chiralpak AS，250 x 30 mm，10 μm，50：50 (在 EtOH 中之 0.1% NH_4OH)/CO_2)將粗製材料純化以產生二種非鏡像異構物。第一溶析異構物為實施例 348 和第二溶析異構物為實施例 349。實施例 348：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7..88 (s, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.75 (m, 1H), 5.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.97 - 4.76(m, 1H), 4.44 - 4.14 (m, 1H), 3.07 - 2.79 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 4H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.46- 1.32 (m, 1H), 1.30 - 1.16 (m, 1H), 0.85 - 0.72 (m, 2H), 0.61 - 0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 560.2。實施例 349：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.78 - 6.75 (m, 1H), 5.27 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.96- 4.70 (m, 1H), 4.39 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.11 - 2.83 (m, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 3H), 2.26- 2.13 (m, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.60 - 1.47 (m, 1H), 1.46-1.32 (m, 1H), 1.30 - 1.14 (m, 1H), 0.89 - 0.68 (m, 2H), 0.58 - 0.41 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 560.3。

實施例 350

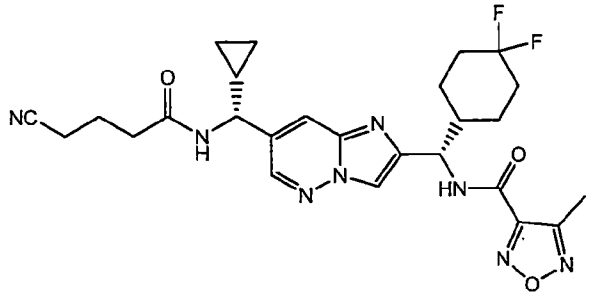
N-((S)-(7-((R)-環丙基((R*)-5,5,5-三氟-3-甲基戊醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1307】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用 5,5,5-三氟-3-甲基-戊酸代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸，及在 40°C 下進行反應過夜代替 2.5 h。藉由矽膠層析法(0-50% EtOAc / 石油醚)，接著使用手性固定相之 SFC (Phenomenex-Cellulose-2，250 x 30 mm，5 μm，25：75 (在 MeOH 中之 0.1% NH_4OH)/CO_2)將粗製材料純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.76(d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.96(d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.26(t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.27 - 1.96(m, 7H), 1.77 - 1.67 (m, 3H), 1.55 - 1.50 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.23 - 1.06(m, 4H), 0.82 - 0.70 (m, 2H), 0.55 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 598.2。

實施例 351

N-((S)-(7-((R)-(4-氰基丁醯胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

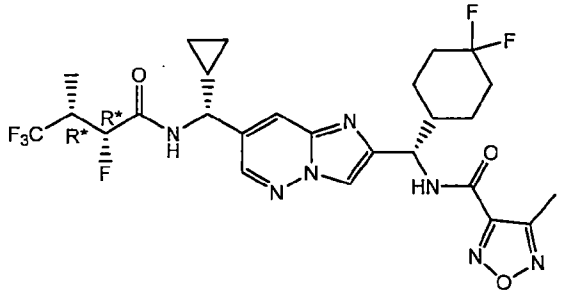


【1308】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用 4-氰基丁酸代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸，並在 40°C 下進行反應過夜代替 2.5 h。藉由製備型 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 150 x 30 mm，5 μm 管柱；34-64% ACN /水 (0.05% NH_4OH))將粗製材料純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.23 (d,

J = 8.6Hz, 1H), 4.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.55 – 2.36(m, 7H), 2.20 (d, J = 10.5 Hz, 4H), 2.13 – 1.56(m, 7H), 1.56– 1.11 (m, 3H), 0.88 – 0.59 (m, 1H), 0.51 – 0.43 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 541.3。

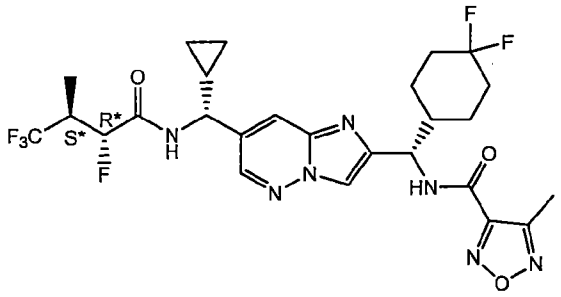
實施例 352

N-((S)-(7-((R)-環丙基((2R*,3R*)-2,4,4,4-四氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



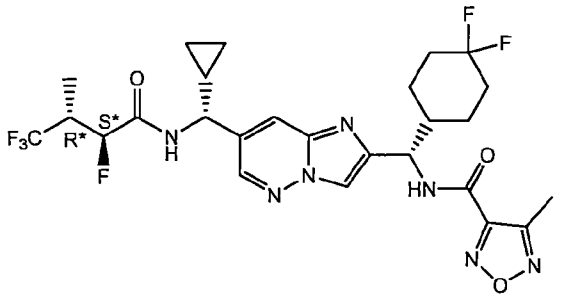
實施例 353

N-((S)-(7-((R)-環丙基((2R*,3S*)-2,4,4,4-四氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例 354

N-((S)-(7-((R)-環丙基((2S*,3R*)-2,4,4,4-四氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

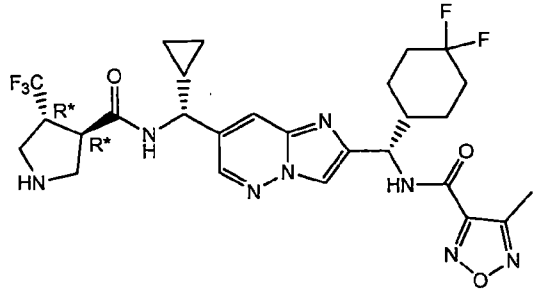


【1309】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用 2,4,4,4-四氟-3-甲基丁酸代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸，及在 40°C 下進行反應過夜代替 2.5

h。藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc / 石油醚)，接著使用手性固定相之 SFC (Daicel Chiralpak AD-H，250 x 30 mm，5 μm，30：70 (在 IPA 中之 0.1% NH_4OH)/CO_2) 將粗製材料純化以產生三種非鏡像異構物。第一溶析異構物為實施例 352，第三溶析異構物為實施例 353，及第四溶析異構物為實施例 354。實施例 352：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.44 - 5.28 (m, 1H), 5.25 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.07 - 2.87 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.30 - 2.13 (m, 1H), 2.16- 1.97 (m, 3H), 1.91 - 1.70 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.56- 1.36(m, 3H), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.78 - 0.68 (m, 2H), 0.52 (d, J = 4.9 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 602.2。實施例 353：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.42 - 5.26(m, 1H), 5.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.13 - 2.90 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.20 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 3H), 1.88 - 1.57 (m, 3H), 1.54 - 1.32 (m, 3H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.80 - 0.65 (m, 2H), 0.58 - 0.42 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 602.3。實施例 354：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.23 (d, J = 8.6Hz, 1H), 5.10 - 4.95 (m, 1H), 4.28 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.17 - 2.98 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 3H), 1.84 - 1.58 (m, 3H), 1.53 - 1.34 (m, 3H), 1.29 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.76- 0.66(m, 2H), 0.57 - 0.42 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 602.2。

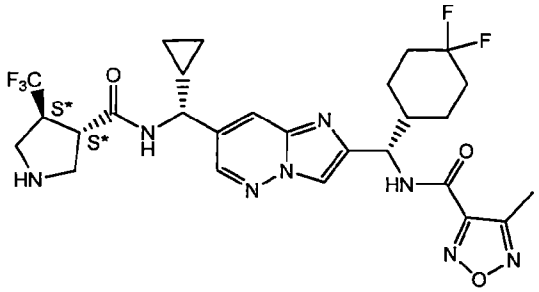
實施例 355

N-((S)-(7-((R)-環丙基((反-3R*,4R*)-4-(三氟甲基)吡咯啶-3-甲醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例 356

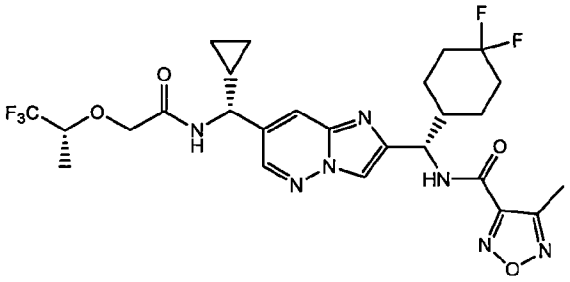
N-((S)-(7-((R)-環丙基((反-3S*,4S*)-4-(三氟甲基)吡咯啶-3-甲醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1310】 將 TFA (0.5 mL，6.53 mmol)加至(反-3,4)-3-(((R)-環丙基(2-((S)-(4,4-二氟環己基)(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)甲基)胺甲醯基)-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁基酯(60 mg，0.084 mmol，中間物 288)在 DCM(1.5 mL)中之溶液並將所得混合物在 rt 下攪拌 16h。將反應混合物濃縮至乾，接著將殘餘物用 DCM (5 mL)稀釋並添加幾滴飽和 $NaHCO_3$ 水溶液。將混合物在 rt 下攪拌 10 min，接著濃縮至乾。藉由使用手性固定相之 SFC (Daicel Chiralpak AS，250 x 30 mm，10 μm，25：75 (在 IPA 中之 0.1% NH_4OH)/CO_2)將粗製材料純化以提供呈單一反-非鏡像異構物之標題化合物。第一溶析異構物為實施例 355 和第二溶析異構物為實施例 356。實施例 355：^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36– 8.25 (m, 1H), 7.93 – 7.74 (m, 3H), 6.39 (dd, J = 17.2, 6.9 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.83 – 4.40 (m, 2H), 4.39 – 4.18 (m, 1H), 3.37 – 2.94 (m, 4H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.27 – 1.01 (m, 10H), 0.84 – 0.56 (m, 2H), 0.67 – 0.39 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 611.4。實施例 356：^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 – 7.67 (m, 3H), 6.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.31 – 4.19 (m, 1H), 3.29 – 2.71 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 2.22 – 1.84 (m, 5H), 1.49 – 1.02 (m, 5H), 0.73 – 0.59 (m, 2H), 0.50 – 0.33 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M + H]+實測值 611.4。

實施例 357

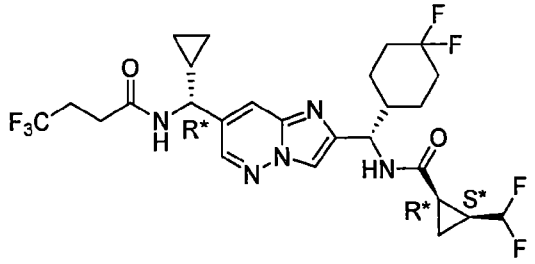
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1311】 如關於實施例 324 的合成所述製備標題化合物，使用(R)-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)乙酸代替(2,2,3,3-四氟環丁基)乙酸，及在 rt 下進行反應 15 h 代替在 40℃下進行反應 2.5 h。藉由製備型 HPLC (Welch Xtimate C18 150 x 30 mm，5 μm 管柱；10-40% ACN /水(0.05% NH_4OH))將粗製材料純化以提供標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.79 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.73 - 1.30 (m, 5H), 1.26- 1.20 (m, 1H), 1.06- 0.85 (m, 6H), 0.28 - 0.09 (m, 3H), 0.06- 0.05 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 600.1。

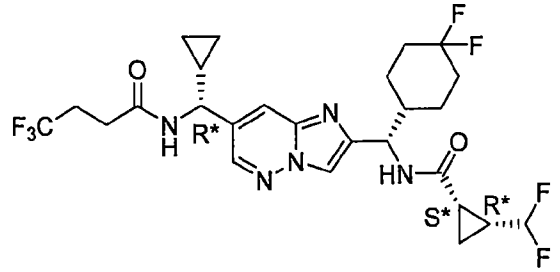
實施例 358

(1R*,2S*)-N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(二氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺



實施例 359

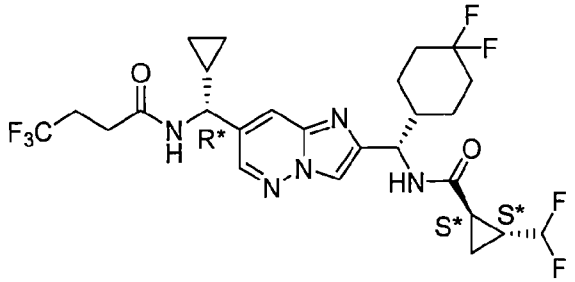
(1S*,2R*)-N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(二氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺



【1312】 如關於實施例 4 的合成所述製備標題化合物，使用順-2-(二氟甲基)環丙烷-1-甲酸(中間物 293)代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸。經由使用手性固定相之 SFC (Chiralpak® IA，20：80 EtOH/CO_2)分離非鏡像異構物。第一溶析異構物為實施例 359，及第二溶析異構物為實施例 358。實施例 358：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 5.74 (td, J = 56.0, 7.7 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.62 - 2.42 (m, 4H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.90 - 1.57 (m, 4H), 1.52 - 1.34 (m, 2H), 1.34 - 1.10 (m, 4H), 0.76- 0.66 (m, 2H), 0.55 - 0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 578.2。實施例 359：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.85 (td, J = 56.1, 7.7 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.60 - 2.41 (m, 4H), 2.18 - 1.94 (m, 4H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 3H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.50 - 1.31 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 1H), 0.75 - 0.64 (m, 2H), 0.55 - 0.46 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 578.3。

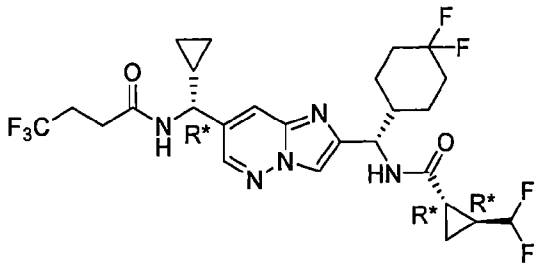
實施例 360

(1S*,2S*)-N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(二氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺



實施例 361

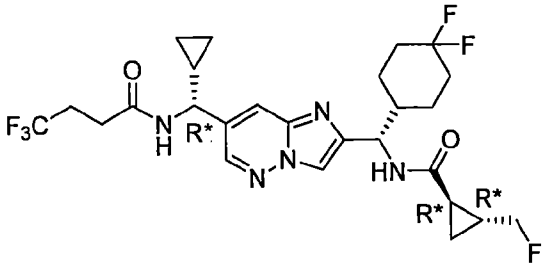
(1R*,2R*)-N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(二氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺



【1313】 如關於實施例 4 的合成所述製備標題化合物，使用反-2-(二氟甲基)環丙烷-1-甲酸(中間物 298)代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸。經由使用手性固定相之 SFC (Chiralpak® IA，15：85 EtOH/CO_2)分離非鏡像異構物。第一溶析異構物為實施例 360，及第二溶析異構物為實施例 361。實施例 360：^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.79 (td, J = 57.1, 4.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.96(m, 2H), 1.92 - 1.67 (m, 4H), 1.66- 1.58 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 1.16- 1.09 (m, 1H), 1.07 - 0.98 (m, 1H), 0.75 - 0.65 (m, 2H), 0.55 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 578.3。實施例 361：^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.79 (td, J = 57.1, 4.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.67 (m, 4H), 1.66- 1.58 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 1.16- 1.09 (m, 1H), 1.07 - 0.98 (m, 1H), 0.75 - 0.65 (m, 2H), 0.55 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 578.3。

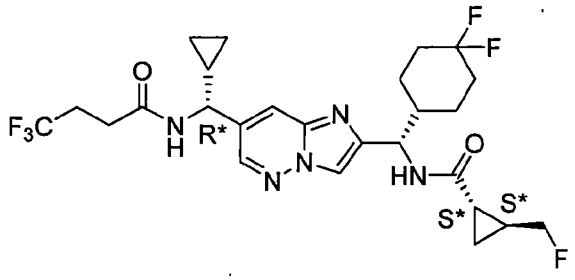
實施例 362

(1R*,2R*)-N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺



實施例 363

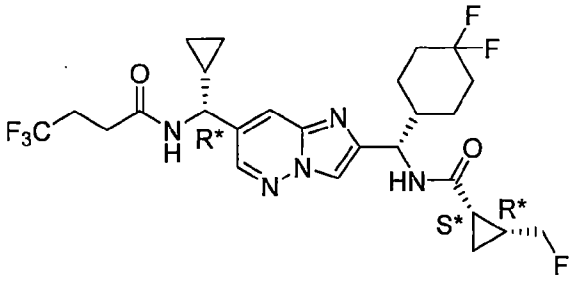
(1S*,2S*)-N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺



【1314】 如關於實施例 4 的合成所述製備標題化合物，使用反-2-(氟甲基)環丙烷-1-甲酸(中間物 302)代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸。經由使用手性固定相之 SFC (Chiralpak® AD-H，20：80 MeOH/CO_2)分離非鏡像異構物。第一溶析異構物為實施例 362，及第二溶析異構物為實施例 363。實施例 362：^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.44 (ddd, J = 48.6, 9.9, 6.1 Hz, 1H), 4.32 - 4.26(m, 1H), 4.19 (ddd, J = 47.9, 9.9, 7.5 Hz, 1H), 2.63 - 2.43 (m, 4H), 2.17 - 1.96 (m, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.66(m, 4H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 1H), 1.14 - 1.06(m, 1H), 0.86- 0.78 (m, 1H), 0.75 - 0.66 (m, 2H), 0.55 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 560.3。實施例 363：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.56- 4.36 (m, 1H), 4.34 - 4.08 (m, 2H), 2.62 - 2.42 (m, 4H), 2.18 - 1.94 (m, 3H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 4H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 1H), 1.14 - 1.06 (m, 1H), 0.87 - 0.79 (m, 1H), 0.75 - 0.65 (m, 2H), 0.55 - 0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 560.3。

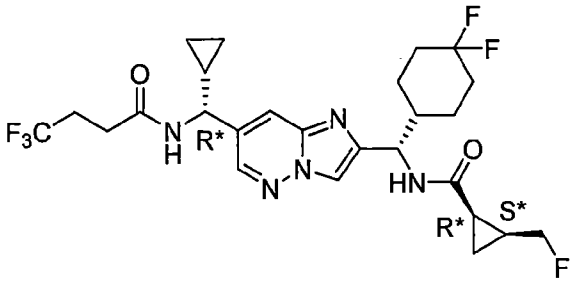
實施例 364

(1S*,2R*)-N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺



實施例 365

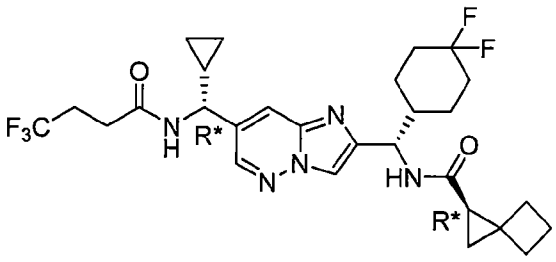
(1R*,2S*)-N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺



【1315】 如關於實施例 4 的合成所述製備標題化合物，使用順-2-(氟甲基)環丙烷-1-甲酸(中間物 300)代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸。經由使用手性固定相之 SFC (Chiralpak® AD-H，20：80 EtOH/CO_2)分離非鏡像異構物。第一溶析異構物為實施例 364，及第二溶析異構物為實施例 365。實施例 364：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 0.6Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.79 - 4.60 (m, 1H), 4.53 - 4.35 (m, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.61 - 2.41 (m, 4H), 2.17 - 1.91 (m, 4H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 3H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.50 - 1.31 (m, 2H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 2H), 0.77 - 0.63 (m, 2H), 0.55 - 0.40 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 560.3。實施例 365：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 5.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.50 (m, 1H), 4.42 - 4.21 (m, 2H), 2.61 - 2.42 (m, 4H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 3H), 1.88 - 1.61 (m, 5H), 1.52 - 1.35 (m, 2H), 1.33 - 1.21 (m, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 2H), 0.75 - 0.66 (m, 2H), 0.54 - 0.46 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 560.3。

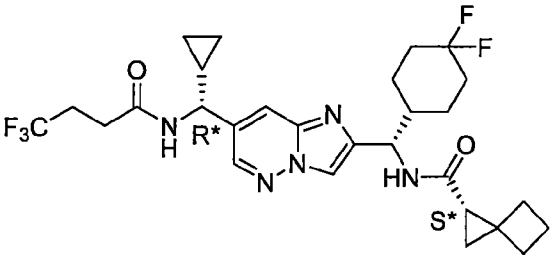
實施例 366

(R*)-N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)螺[2.3]己烷-1-甲醯胺



實施例 367

(S*)-N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)螺[2.3]己烷-1-甲醯胺

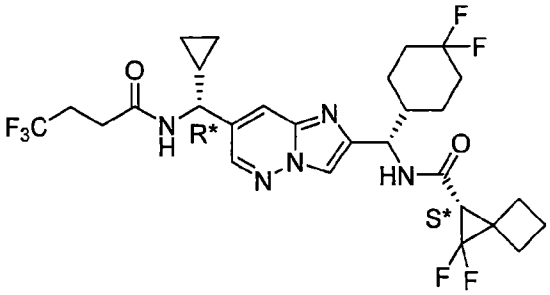


【1316】 如關於實施例 4 的合成所述製備標題化合物，使用螺[2.3]己烷-1-甲酸代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸。經由使用手性固定相之 SFC (Chiralpak® IA，20：80 EtOH/CO_2)分離非鏡像異構物。第一溶析異構物為實施例 366，及第二溶析異構物為實施例 367。實施例 366：^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 5.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.18 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.53 - 2.44 (m, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 1.97 (m, 8H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 1.14 - 1.08 (m, 1H), 0.89 (dd, J = 8.3, 4.6Hz, 1H), 0.74 - 0.64 (m, 2H), 0.55 – 0 ..45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 568.2。實施例 367：^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 0.6Hz, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 5.10 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 9.5, 0.9 Hz, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.54 - 2.45 (m, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.16- 1.95 (m, 7H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.66(dd, J = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.39 - 1.30 (m,

1H), 1.30 - 1.21 (m, 1H), 1.16- 1.12 (m, 1H), 0.92 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 0.75 - 0.66(m, 2H), 0.54 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 568.2。

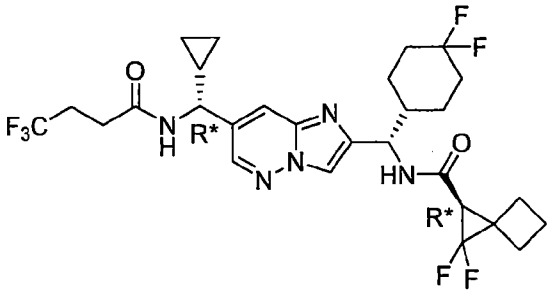
實施例 368

(S*)-N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2,2-二氟螺[2.3]己烷-1-甲醯胺



實施例 369

(R*)-N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2,2-二氟螺[2.3]己烷-1-甲醯胺

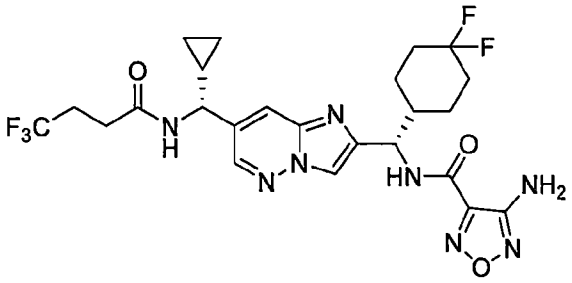


【1317】 如關於實施例4的合成所述製備標題化合物，使用2,2-二氟螺[2.3]己烷-1-甲酸代替 2-((2,2-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸。經由使用手性固定相之 SFC (Chiralpak® AD-H，20：80 MeOH/CO_2)分離非鏡像異構物。第一溶析異構物為實施例 368，及第二溶析異構物為實施例 369。實施例 368：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 5.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 2.61 - 2.40 (m, 5H), 2.37 - 2.24 (m, 4H), 2.17 - 1.95 (m, 5H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.52 - 1.31 (m, 2H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 0.74 - 0.66 (m, 2H), 0.53 - 0.47 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 604.2。實施例 369：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86(dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 1H), 2.61 - 2.45

(m, 4H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 4H), 2.15 - 1.95 (m, 5H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.49 - 1.30 (m, 2H), 1.30 - 1.21 (m, 1H), 0.76- 0.64 (m, 2H), 0.55 - 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 604.2。

實施例 370

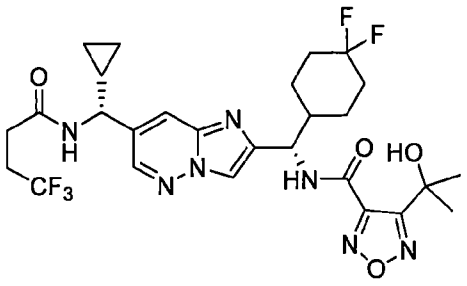
4-胺基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1318】 將圓底燒瓶中加入(E)-2-(((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺基)-N-羥基-2-側氧乙醯亞胺醯氰(290 mg，0.53 mmol，中間物 323)和 THF (2.1 mL)。添加 50%羥胺水溶液(42 μL，0.69 mmol)並將混合物在 35°C 下加熱直到起始材料完全消耗。當時，將反應冷卻至 rt 並以固體形式分批添加 CDI (130 mg，0.80 mmol)。一旦先前形成的中間物完全消耗，將反應混合物在減壓下濃縮並藉由製備型鹼性 HPLC (XBridge Prep OBD，5 μm C18，10-100% 乙腈/水 (具有 20 mM NH_4OH))直接純化。將含有產物之部分冷凍乾燥以提供呈白色粉末之標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.13 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.49 – 2.42 (m, 4H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 2.09 – 1.83 (m, 3H), 1.83 – 1.67 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 1H), 1.45 – 1.32 (m, 1H), 1.29 – 1.14 (m, 2H), 0.61 – 0.44 (m, 3H), 0.40 – 0.30 (m, 1H)。MS (ESI)：m/z：$[M+H]^+$實測值 571.2。

實施例 371

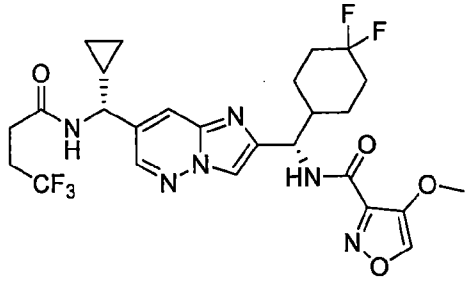
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(2-羥丙-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1319】 如關於中間物 359 的合成所述製備標題化合物，使用 6,6-二甲基-4H,6H-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮(中間物 350)代替 4H,6H-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 – 7.82 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 2H), 2.26– 2.11 (m, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.61 (m, 4H), 1.60 – 1.48 (m, 7H), 1.48 – 1.26 (m, 2H), 1.26– 1.14 (m, 1H), 0.63 – 0.46 (m, 3H), 0.42 – 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 614.3。

實施例 372

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲氧基異噁唑-3-甲醯胺

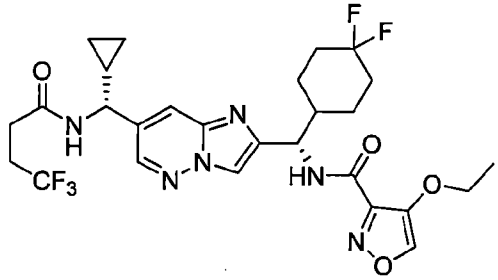


【1320】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 4-甲氧基異噁唑-3-甲酸(中間物 307)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈灰白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, J = 0.6Hz, 1H), 8.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 – 7.93 (m, 1H), 5.16(t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.55 – 2.52 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 4H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 1H), 1.41 – 1.30 (m, 1H), 1.31 – 1.23 (m, 1H), 1.23 –

1.18 (m, 1H), 0.64 – 0.46 (m, 3H), 0.43 – 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 585.2。

實施例 373

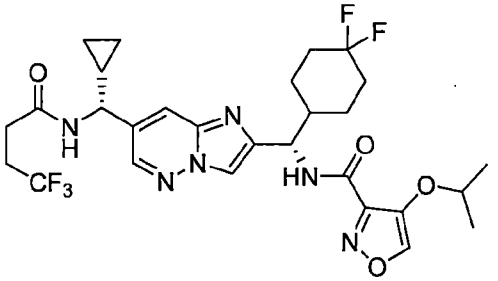
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-乙氧基異噁唑-3-甲醯胺



【1321】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 4-乙氧基異噁唑-3-甲酸(中間物 308)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈灰白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.76(d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 – 7.85 (m, 1H), 5.18 (dd, J = 8.9, 7.3 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (qd, J = 7.0, 2.4 Hz, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.49 – 2.42 (m, 3H), 2.16– 2.07 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 1H), 1.42 – 1.35 (m, 1H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 – 1.25 (m, 1H), 1.25 – 1.14 (m, 1H), 0.62 – 0.55 (m, 1H), 0.55 – 0.47 (m, 2H), 0.41 – 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 598.6。

實施例 374

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-異丙氧基異噁唑-3-甲醯胺

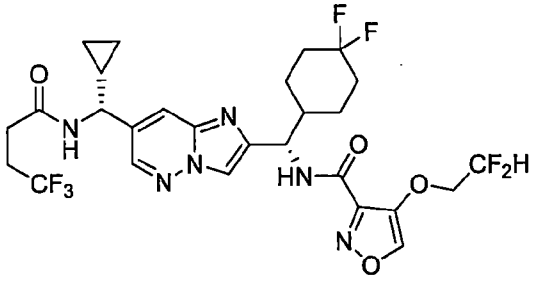


【1322】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 4-異丙氧基

異噁唑-3-甲酸(中間物 309)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈灰白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 2H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 0.6Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 8.9, 7.1 Hz, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 4H), 2.17 – 2.06(m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.85 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.70 (m, 1H), 1.64 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.42 – 1.32 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.26– 1.11 (m, 2H), 0.61 – 0.47 (m, 3H), 0.38 (dq, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z：[M+H]$^+$實測值 613.3。

實施例 375

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-3-甲醯胺

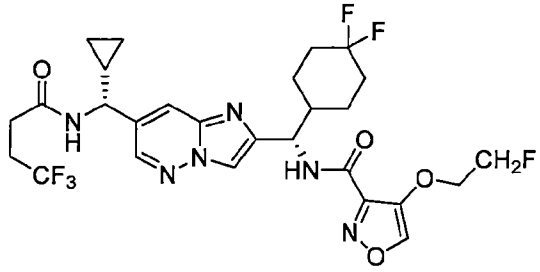


【1323】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 4-(2,2-二氟乙氧基)異噁唑-3-甲酸(中間物311)代替2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈灰白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 0.6Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 6.36(tt, J = 54.2, 3.5 Hz, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 4.41 – 4.26(m, 3H), 2.51 (s, 1H), 2.49 – 2.39 (m, 3H), 2.23 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.85 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.61 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.45 – 1.31 (m, 1H), 1.31 – 1.23 (m, 1H), 1.20 (tq, J = 8.6, 4.6Hz, 1H), 0.62 – 0.46(m, 3H), 0.38 (dq, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z：[M+H]$^+$實測值 635.2。

實施例 376

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二

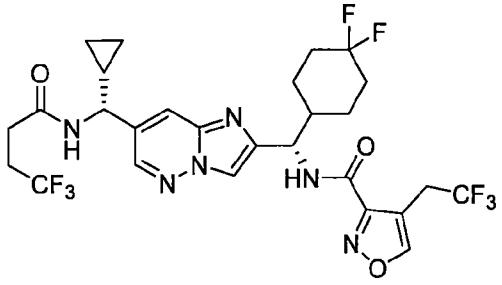
氟環己基)甲基)-4-(2-氟乙氧基)異噁唑-3-甲醯胺



【1324】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 4-(2-氟乙氧基)異噁唑-3-甲酸(中間物 310)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈灰白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 5.21 – 5.14 (m, 1H), 4.79 – 4.74 (m, 1H), 4.74 – 4.65 (m, 1H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.28 – 4.25 (m, 1H), 4.24 – 4.21 (m, 1H), 2.55 – 2.52 (m, 1H), 2.49 – 2.46(m, 3H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.67 – 1.61 (m, 1H), 1.43 – 1.33 (m, 1H), 1.33 – 1.24 (m, 1H), 1.24 – 1.15 (m, 1H), 0.62 – 0.47 (m, 3H), 0.38 (dq, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 617.2。

實施例 377

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(2,2,2-三氟乙基)異噁唑-3-甲醯胺

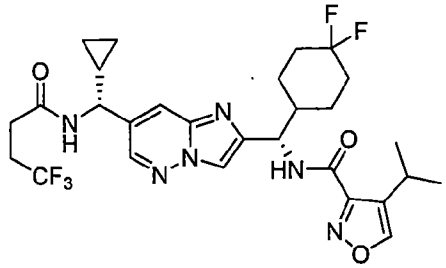


【1325】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 4-(2,2,2-三氟乙基)異噁唑-3-甲酸(中間物 317)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈灰白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 9.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H),

7.95 (dt, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 4H), 2.23 – 2.10 (m, 1H), 2.08 – 1.91 (m, 2H), 1.89 – 1.67 (m, 3H), 1.60 (d, J = 13.6Hz, 1H), 1.44 – 1.30 (m, 1H), 1.30 – 1.13 (m, 2H), 0.62 – 0.43 (m, 3H), 0.41 – 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 637.2。

實施例 378

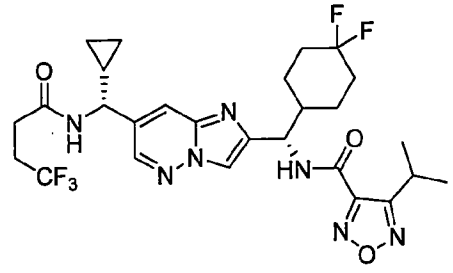
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-異丙基異噁唑-3-甲醯胺



【1326】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 4-異丙基異噁唑-3-甲酸(中間物 318)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈灰白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.42 – 2.36(m, 4H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.84 – 1.62 (m, 3H), 1.66– 1.55 (m, 1H), 1.43 – 1.32 (m, 1H), 1.31 – 1.17 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.56– 0.39 (m, 3H), 0.42 – 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 597.3。

實施例 379

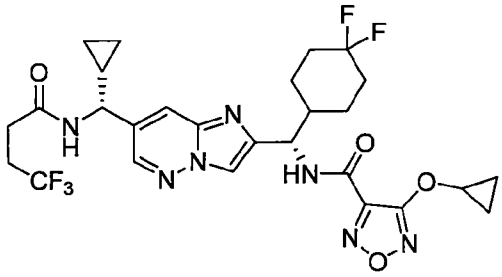
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-異丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1327】 將亞膦酸苯三甲酯(0.85 mL，7.2 mmol)加至 4-(((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲醯基)-3-異丙基-1,2,5-噁二唑 2-氧化物(220 mg，0.36mmol，中間物 360)在甲苯(1.8 mL)中之溶液。接著將反應加熱至 120°C 過夜，之後將反應混合物冷卻至 rt 並用 1 M HCl 水溶液(20 mL)稀釋。將雙相合物分離並用 EtOAc (3 x 15 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，及濃縮以提供粗製產物。藉由矽膠層析法(0-100% EtOAc (10% MeOH) / 己烷類)的純化提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 1H), 5.18 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 3H), 1.62 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 7H), 1.23 - 1.16 (m, 1H), 0.62 - 0.55 (m, 1H), 0.55 - 0.47 (m, 2H), 0.41 - 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 598.3。

實施例 380

4-環丙氧基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

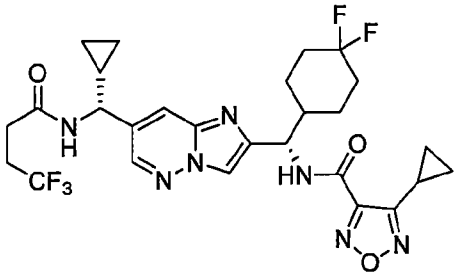


【1328】 如關於中間物 325 的合成所述製備標題化合物，使用環丙醇代替 2,2,2-三氟乙醇及 4-氯-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(中間物 324)代替 4-氯-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺以提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (t, J = 9.6Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 – 8.13 (m, 1H), 7.96– 7.92 (m, 1H), 5.21 – 5.12 (m, 1H), 4.44 – 4.38

(m, 1H), 4.38 – 4.34 (m, 1H), 4.33 – 4.26(m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 3H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.88 – 1.67 (m, 3H), 1.65 – 1.57 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.38 – 1.13 (m, 3H), 0.91 – 0.80 (m, 3H), 0.63 – 0.55 (m, 1H), 0.55 – 0.46(m, 2H), 0.44 – 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 612.2。

實施例 381

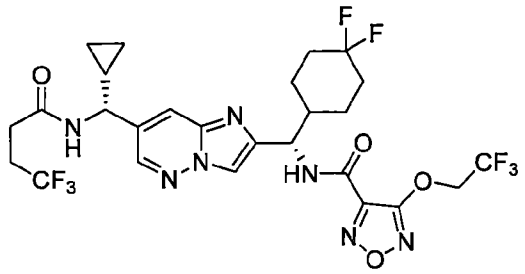
4-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1329】 如關於實施例 379 的合成所述製備標題化合物，使用 3-環丙基-4-(((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲醯基)-1,2,5-噁二唑 2-氧化物(中間物 361)代替 4-(((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲醯基)-3-異丙基-1,2,5-噁二唑 2-氧化物以提供呈灰白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 – 7.73 (m, 1H), 5.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 9.0, 7.7 Hz, 1H), 2.56– 2.51 (m, 1H), 2.49 – 2.42 (m, 3H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 2.11 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.69 (m, 3H), 1.66– 1.57 (m, 1H), 1.46– 1.25 (m, 2H), 1.24 – 1.16(m, 1H), 1.15 – 1.09 (m, 2H), 0.99 – 0.93 (m, 2H), 0.62 – 0.45 (m, 3H), 0.43 – 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 596.2。

實施例 382

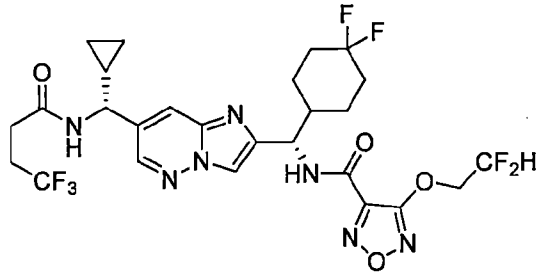
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1330】 如關於中間物 325 的合成所述製備標題化合物，使用 4-氯-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(中間物 324)代替 4-氯-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺以提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 – 7.87 (m, 1H), 5.20 – 5.09 (m, 3H), 4.29 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.48 – 2.44 (m, 4H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.90 – 1.68 (m, 3H), 1.66– 1.56 (m, 1H), 1.42 – 1.26 (m, 2H), 1.26– 1.16 (m, 1H), 0.61 – 0.55 (m, 1H), 0.55 – 0.45 (m, 2H), 0.41 – 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 654.2。

實施例 383

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-4-(2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

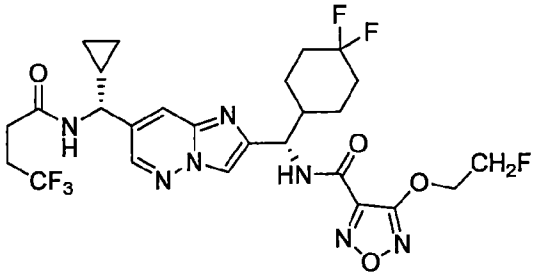


【1331】 如關於中間物 325 的合成所述製備標題化合物，使用 2,2-二氟乙醇代替 2,2,2-三氟乙醇及 4-氯-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(中間物 324)代替 4-氯-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺以提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 – 7.84 (m, 1H), 6.43 (tt, J = 53.6, 3.1 Hz, 1H), 5.16

(dd, J = 9.0, 7.8 Hz, 1H), 4.77 – 4.63 (m, 2H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 3H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 2H), 1.92 – 1.68 (m, 3H), 1.66– 1.57 (m, 1H), 1.43 – 1.25 (m, 2H), 1.25 – 1.16 (m, 1H), 0.64 – 0.55 (m, 1H), 0.55 – 0.47 (m, 2H), 0.42 – 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 635.5。

實施例 384

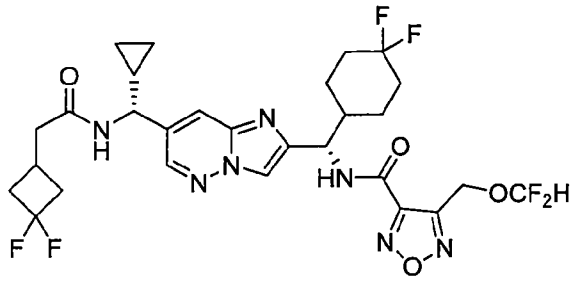
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-4-(2-氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1332】 如關於中間物 325 的合成所述製備標題化合物，使用 2-氟乙醇代替 2,2,2-三氟乙醇及 4-氯-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(中間物 324)代替 4-氯-N-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺以提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 – 7.87 (m, 1H), 5.21 – 5.12 (m, 1H), 4.87 – 4.71 (m, 2H), 4.69 – 4.55 (m, 2H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 3H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.69 (m, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 1H), 1.44 – 1.26(m, 2H), 1.25 – 1.15 (m, 1H), 0.64 – 0.55 (m, 1H), 0.55 – 0.47 (m, 2H), 0.42 – 0.30 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 618.2。

實施例 385

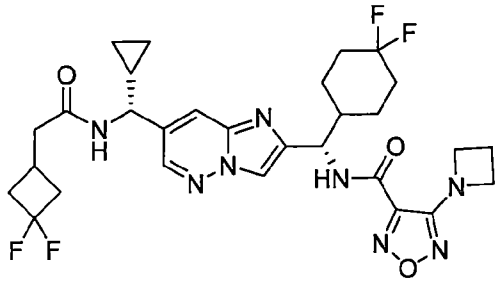
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-4-((二氟甲氧基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1333】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 4-((二氟甲氧基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 347)代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸及 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 171)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺以提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.83 (t, J = 74.5 Hz, 1H), 5.36– 5.25 (m, 2H), 5.15 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.26(t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.84 – 2.55 (m, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 3H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 2.11 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.50 (m, 1H), 1.45 – 1.33 (m, 1H), 1.32 – 1.10 (m, 3H), 0.62 – 0.42 (m, 3H), 0.40 – 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 644.3。

實施例 386

4-(氮呾-1-基)-N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

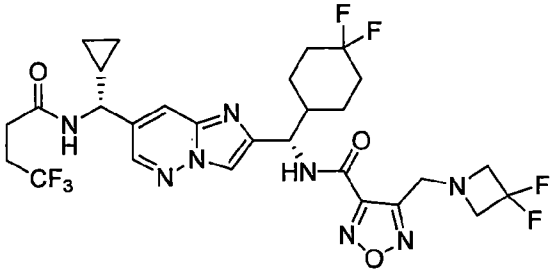


【1334】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 4-(氮呾-1-基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 333)代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸及 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)

甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 171)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺以提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 – 7.92 (m, 1H), 5.14 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 7.6Hz, 4H), 2.70 – 2.56(m, 2H), 2.42 – 2.35 (m, 3H), 2.35 – 2.22 (m, 4H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.67 (m, 3H), 1.64 – 1.52 (m, 1H), 1.43 – 1.33 (m, 1H), 1.31 – 1.14 (m, 2H), 0.65 – 0.41 (m, 3H), 0.42 – 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 619.2。

實施例 387

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-((3,3-二氟氮咀-1-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

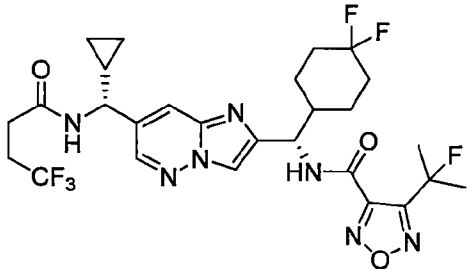


【1335】 在 0℃下將三乙胺(0.03 mL，0.22 mmol)和甲磺醯氯(6.4 μL，82 μmol)依次加至 N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(羥甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(32 mg，55 μmol，中間物 57)在 DCM(0.55 mL)中之溶液。反應攪拌 20 min，接著添加 3,3-二氟氮咀鹽酸鹽(14 mg，0.11 mmol)。將反應攪拌 1.5 h，用 DMF (1.5 mL)稀釋，過濾，及藉由製備型鹼性 HPLC(XBridge Prep C18 5 μm，50 x 100 mm，10-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))純化。將含有產物之部分冷凍乾燥以提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 – 7.92 (m, 1H), 5.20 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 3.77 (td, J = 12.5, 3.7 Hz, 4H), 2.48 – 2.41 (m, 4H), 2.23 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 1.87 (m, 3H), 1.86– 1.68 (m, 2H), 1.68

– 1.56(m, 1H), 1.45 – 1.27 (m, 2H), 1.27 – 1.15 (m, 1H), 0.63 – 0.44 (m, 3H), 0.43 – 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 661.2。

實施例 388

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-4-(2-氟丙-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

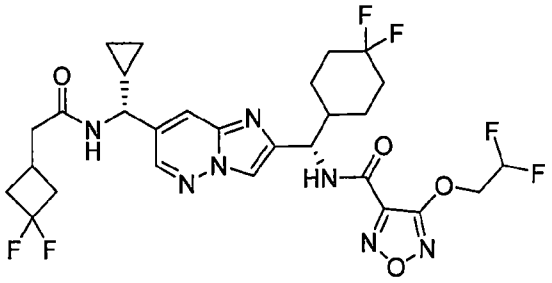


【1336】 在-78℃下將 DAST (16μL，0.12 mmol) 滴加至 N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-4-(2-羥丙-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(50 mg，82 μmol，實施例 371)在 DCM(4.1 mL)中之溶液。完成 DAST 添加後，將反應升溫至 0°C 並攪拌 1 h。將反應用 $NaHCO_3$ 之飽和水溶液淬滅，轉移至分液漏斗，及用 DCM (3 x 15 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾。藉由製備型鹼性 HPLC(XBridge Prep C18 5 μm，50 x 100 mm，10-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))，接著使用手性固定相之 SFC (固定相：Whelk O1 SS 5 μm，21 x 250 mm，動相：25% MeOH (具有 0.2% i-$PrNH_2$) / CO_2)將殘餘物純化以提供呈灰白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.24 – 5.17 (m, 1H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 4H), 2.24 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.68 (m, 8H), 1.68 – 1.59 (m, 1H), 1.46– 1.28 (m, 2H), 1.26– 1.13 (m, 2H), 0.67 – 0.45 (m, 3H), 0.43 – 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ 實測值 616.3。

實施例 389

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-

基)(4,4-二氟環已基)甲基)-4-(2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

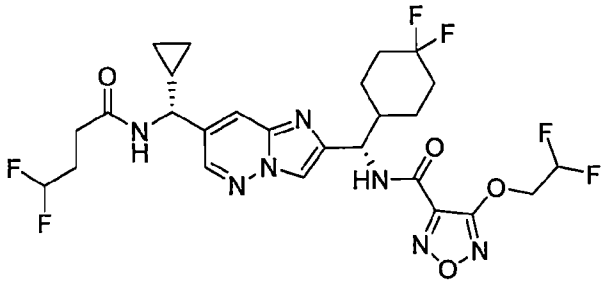


【1337】 如關於實施例 142 的合成所述製備標題化合物，使用 4-(2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯(中間物 362)代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯以提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 – 7.80 (m, 1H), 6.43 (tt, J = 53.6, 3.1 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.83 – 4.59 (m, 2H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 2H), 2.43 – 2.22 (m, 5H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.85 (t, J = 15.1 Hz, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 1H), 1.66– 1.54 (m, 1H), 1.47 – 1.10 (m, 3H), 0.65 – 0.42 (m, 3H), 0.43 – 0.32 (m, 1H)。

MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 644.3。

實施例 390

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4-二氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-4-(2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

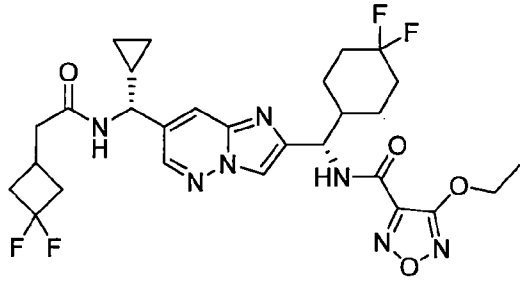


【1338】 如關於實施例 142 的合成所述製備標題化合物，使用 4,4-二氟丁酸代替 4,4,4-三氟丁酸，及 4-(2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯(中間物 362)代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 53.7, 3.1 Hz,

1H), 6.07 (tt, J = 56.9, 4.3 Hz, 1H), 5.16(t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.83 – 4.57 (m, 2H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.40 – 2.24 (m, 2H), 2.21 – 1.93 (m, 5H), 1.91 – 1.67 (m, 3H), 1.67 – 1.54 (m, 1H), 1.46– 1.10 (m, 3H), 0.64 – 0.45 (m, 3H), 0.44 – 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 618.2。

實施例 391

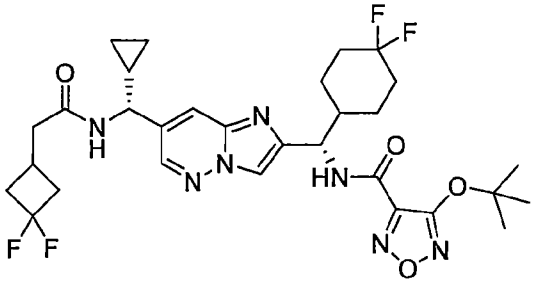
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-乙氧基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1339】 如關於實施例 142 的合成所述製備標題化合物，使用 4-乙氧基-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯(中間物 341)代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯以提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96– 7.90 (m, 1H), 5.17 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.52 – 4.34 (m, 2H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 2H), 2.44 – 2.21 (m, 5H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.67 (m, 3H), 1.67 – 1.56(m, 1H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.38 – 1.16(m, 3H), 0.64 – 0.43 (m, 3H), 0.40 – 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 608.3。

實施例 392

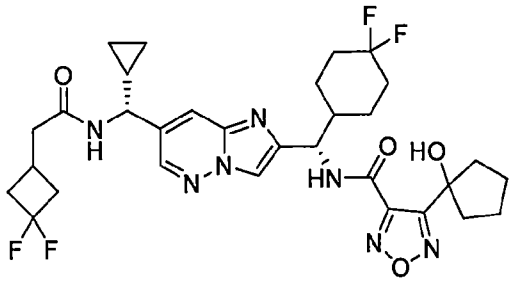
4-(三級丁氧基)-N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1340】 如關於實施例 142 的合成所述製備標題化合物，使用 4-(三級丁氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯(中間物 337)代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羰基氯以提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.35 – 5.02 (m, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.82 – 2.55 (m, 2H), 2.44 – 2.20 (m, 4H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.68 (m, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.44 – 1.27 (m, 2H), 1.27 – 1.14 (m, 2H), 0.63 – 0.44 (m, 3H), 0.41 – 0.29 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 636.3。

實施例 393

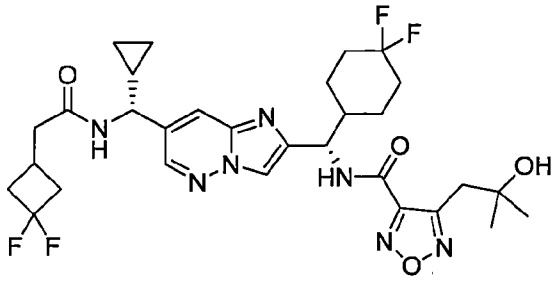
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(1-羥環戊基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1341】 如關於中間物 359 的合成所述製備標題化合物，使用 6'H-螺[環戊烷-1, 4'-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑]-6'-酮(中間物 365)代替 4H,6H-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮以提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.30 – 5.14 (m, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.42 – 2.15 (m, 6H), 2.11 – 1.93 (m, 6H), 1.91 – 1.57 (m, 8H), 1.51 – 1.26(m, 2H), 1.26– 1.15 (m, 1H), 0.64 – 0.44 (m, 3H), 0.40 – 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 648.2。

實施例 394

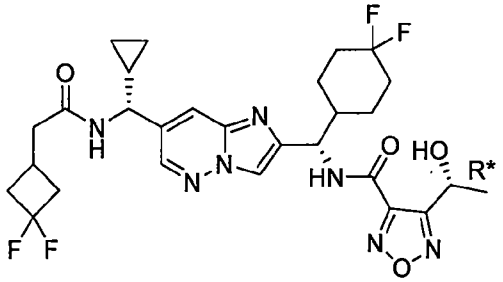
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1342】 如關於實施例 499 的合成所述製備標題化合物，使用 6,6-二甲基-6,7-二氫-4H-哌喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮(中間物 358)代替 6,6-二甲基呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4(6H)-酮以提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56(s, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.77 – 2.56 (m, 2H), 2.42 – 2.21 (m, 4H), 2.21 – 1.94 (m, 3H), 1.91 – 1.57 (m, 5H), 1.47 – 1.17 (m, 3H), 1.12 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 0.63 – 0.43 (m, 3H), 0.34 – 0.25 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 636.2。

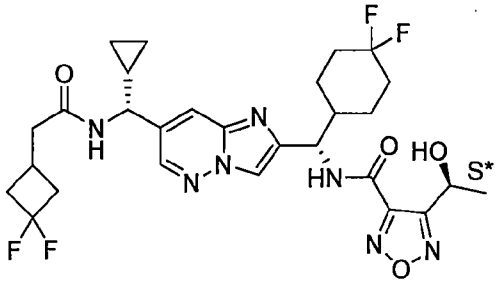
實施例 395

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-((R*)-1-羥乙基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例 396

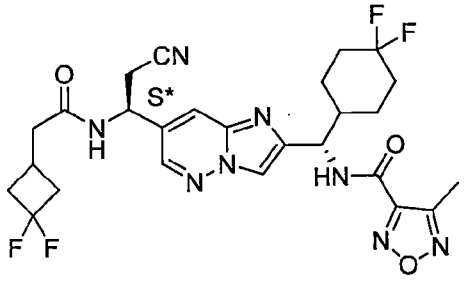
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-((S*)-1-羥乙基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1343】 如關於中間物 359 的合成所述製備標題化合物，使用 6-甲基-4H,6H-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮(中間物 353)代替 4H,6H-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮以提供標題化合物。藉由使用手性固定相之 SFC (固定相：Chiralpak IH 5 μm，250 x 21 mm，動相：具有 0.2% TEA 之 20% MeOH，80% CO_2)將非鏡像異構物分離。第一溶析非鏡像異構物為實施例 395 和第二溶析非鏡像異構物為實施例 396。實施例 395：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.25 – 5.13 (m, 2H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.72 – 2.57 (m, 2H), 2.50 – 2.49 (m, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 3H), 2.36– 2.25 (m, 2H), 2.24 – 2.12 (m, 1H), 2.09 – 1.96(m, 1H), 1.90 – 1.70 (m, 1H), 1.67 – 1.59 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.46– 1.25 (m, 1H), 1.25 – 1.14 (m, 2H), 0.64 – 0.44 (m, 3H), 0.41 – 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 608.5。實施例 396：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 5.6Hz, 1H), 5.25 – 5.06 (m, 2H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.29 – 3.26 (m, 3H), 2.70 – 2.56(m, 2H), 2.42 – 2.23 (m, 5H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 1H), 1.90 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.45 – 1.07 (m, 2H), 0.60 – 0.42 (m, 3H), 0.40 – 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 608.5。

實施例 397

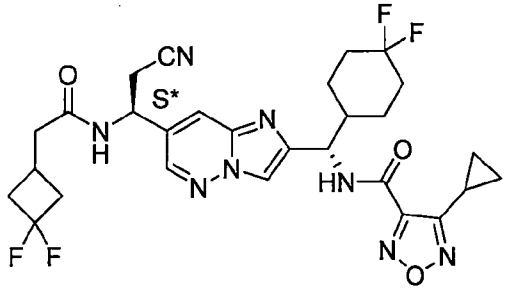
N-((S)-(7-((S*)-2-氰基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1344】 如關於實施例 493 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-氰基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 369)代替 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 – 8.00 (m, 1H), 5.34 – 5.28 (m, 1H), 5.18 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 16.9, 5.7 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 16.9, 8.5 Hz, 1H), 2.75 – 2.58 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.45 – 2.40 (m, 3H), 2.36– 2.25 (m, 2H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.43 – 1.33 (m, 1H), 1.31 – 1.19 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 577.3。

實施例 398

N-((S)-(7-((S*)-2-氰基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

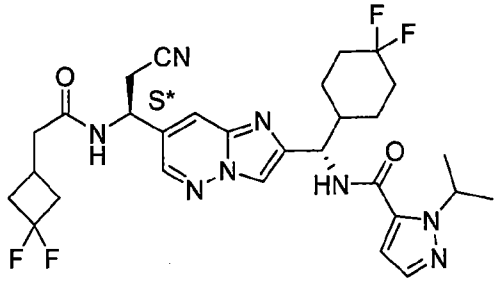


【1345】 如關於實施例 493 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-氰基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 369)代替 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺及 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 0.6Hz, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 1H), 5.34 – 5.28 (m, 1H), 5.20 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 16.9, 5.7 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 16.9, 8.5 Hz, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 2H), 2.46– 2.38 (m, 3H), 2.36– 2.25 (m, 3H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.08 –

1.95 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 1H), 1.46– 1.34 (m, 1H), 1.33 – 1.18 (m, 1H), 1.15 – 1.07 (m, 2H), 1.00 – 0.93 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 603.3。

實施例 399

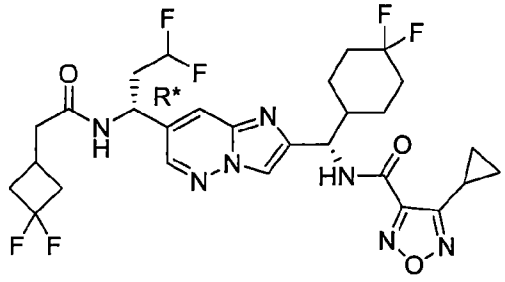
N-((S)-(7-((S*)-2-氰基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1346】 如關於實施例 493 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-氰基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 369)代替 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺及 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.40 – 5.27 (m, 2H), 5.16 (t, J = 8.6Hz, 1H), 3.20 – 3.05 (m, 2H), 2.74 – 2.59 (m, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 3H), 2.37 – 2.24 (m, 2H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.68 (m, 3H), 1.66– 1.56 (m, 1H), 1.44 – 1.20 (m, 8H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 603.4。

實施例 400

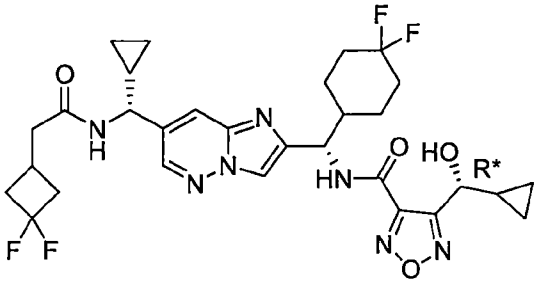
4-環丙基-N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-3,3-二氟丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1347】 如關於實施例 493 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-3,3-二氟丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 375)代替 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺及 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 0.6Hz, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 6.13 (tt, J = 56.0, 4.6Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 7.6Hz, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 2H), 2.47 – 2.33 (m, 5H), 2.33 – 2.22 (m, 3H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.69 (m, 3H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.45 – 1.35 (m, 1H), 1.33 – 1.21 (m, 1H), 1.15 – 1.07 (m, 2H), 0.97 – 0.93 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 628.2。

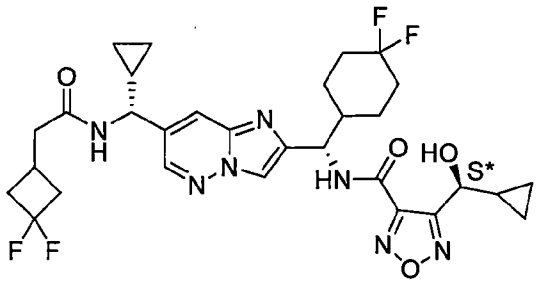
實施例 401

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-((R*)-環丙基(羥)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例 402

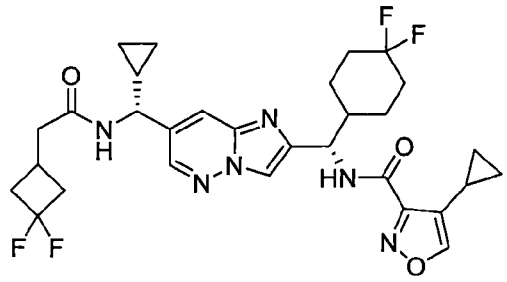
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-((S*)-環丙基(羥)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1348】 如關於中間物 359 的合成所述製備標題化合物，使用 6-環丙基-4H,6H-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮(中間物 356)代替 4H,6H-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮以提供呈灰白色固體之標題化合物。藉由使用手性固定相之 SFC (固定相：Chiralpak IH 5 μm 250 x 21 mm，動相：15% MeOH、85% CO_2)將非鏡像異構物分離兩次。第一溶析非鏡像異構物為實施例 401 和第二溶析非鏡像異構物為實施例 402。實施例 401：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 1H), 6.10 (d, J = 5.6Hz, 1H), 5.22 – 5.15 (m, 1H), 4.43 – 4.36 (m, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.75 – 2.52 (m, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 3H), 2.36– 2.23 (m, 2H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 2H), 1.90 – 1.69 (m, 3H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.46– 1.25 (m, 3H), 1.25 – 1.17 (m, 1H), 0.63 – 0.34 (m, 7H), 0.31 – 0.23 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 634.3。實施例 402：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 2H), 2.44 – 2.36(m, 3H), 2.36– 2.23 (m, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 2.10 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.69 (m, 3H), 1.69 – 1.57 (m, 1H), 1.45 – 1.25 (m, 3H), 1.25 – 1.13 (m, 1H), 0.64 – 0.22 (m, 8H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 634.2。

實施例 403

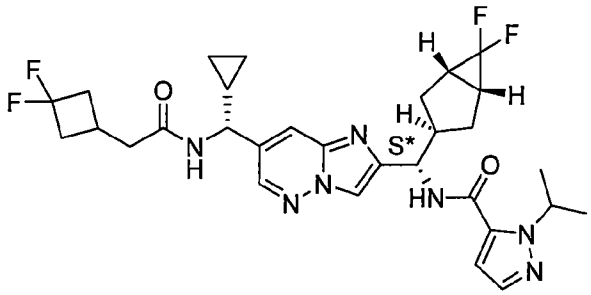
4-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)異噁唑-3-甲醯胺



【1349】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 4-環丙基異噁唑-3-甲酸(中間物 314)代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸及 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 171)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺以提供呈灰白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.74 – 2.56 (m, 2H), 2.45 – 2.21 (m, 5H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.67 (m, 4H), 1.67 – 1.54 (m, 1H), 1.45 – 1.16(m, 3H), 0.92 – 0.78 (m, 2H), 0.64 – 0.32 (m, 6H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 603.3。

實施例 404

N-((S*)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

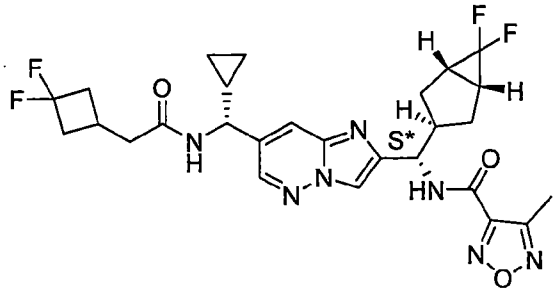


【1350】 如關於實施例 493 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((S*)-胺基((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 386)代替 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲

基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 – 7.89 (m, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.38 (七重峰, J = 6.6Hz, 1H), 5.09 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.26(t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.77 – 2.56(m, 3H), 2.43 – 2.22 (m, 5H), 2.17 – 2.02 (m, 3H), 1.99 – 1.77 (m, 3H), 1.36(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.26– 1.14 (m, 1H), 0.64 – 0.31 (m, 4H)。MS (ESI) m/z：[M+H]$^+$實測值 602.3。

實施例 405

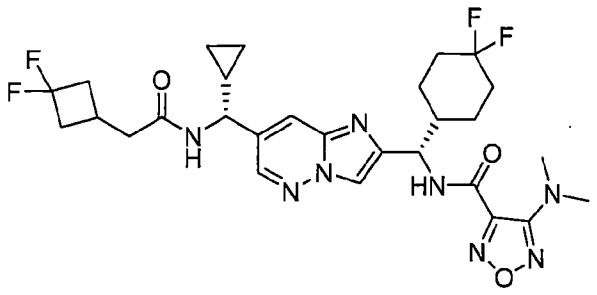
N-((S*)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1351】 如關於實施例 493 的合成所述製備標題化合物，使用N-((R)-(2-((S*)-胺基((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 386)代替N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.77 – 2.56 (m, 3H), 2.47 – 2.22 (m, 8H), 2.19 – 2.04 (m, 3H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 1.29 – 1.15 (m, 1H), 0.62 – 0.31 (m, 4H)。MS (ESI) m/z：[M+H]$^+$實測值 576.3。

實施例 406

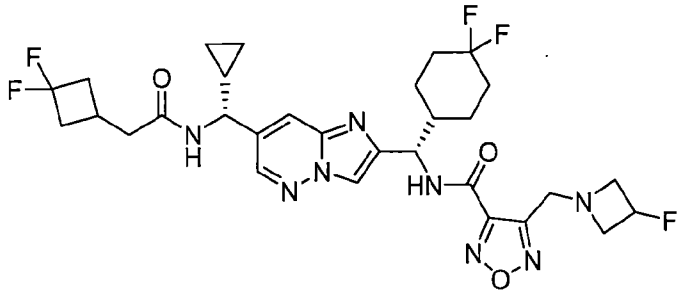
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(二甲胺基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1352】 將 DIPEA (140 μL，0.8 mmol)加至 4-(二甲胺基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(25 mg，0.16mmol，中間物 389)和 HATU (91 mg，0.24 mmol)在 DCM(5 mL)中之混合物並將所得混合物在 rt 下攪拌 1 h。接著，添加 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(75 mg，0.16mmol，中間物 171)並將混合物在 rt 下攪拌過夜。將反應用 DCM (10 mL)稀釋，用水(15 mL)，接著鹽水(20 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-2% MeOH / DCM)，接著製備型 HPLC (Phenomenex Gemini-NX，150 x 30 mm，5 μm，45-75% ACN /水(0.05% NH_4OH))將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.73 - 2.58 (m, 2H), 2.43 - 2.25 (m, 5H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.69 (m, 3H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.43 - 1.19 (m, 3H), 0.64 - 0.44 (m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 607.2。

實施例 407

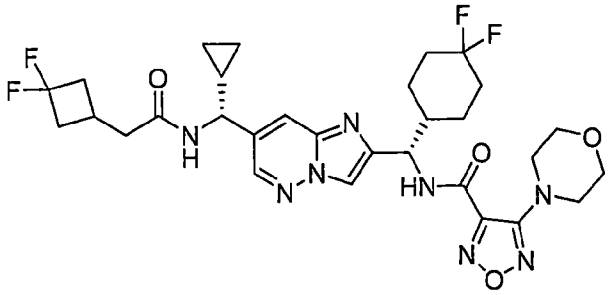
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-((3-氟氮咀-1-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1353】 將 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(35 mg，0.08 mmol，中間物 171)加至 4-((3-氟氮呾-1-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(23 mg，0.11 mmol，中間物 393)、HATU (34 mg，0.09 mmol)、DIPEA (39 μL，0.22 mmol)和 DMF (1.5 mL)之混合物。將所得混合物在 rt 下攪拌過夜，接著藉由製備型 HPLC(Boston Prime C18，150 x 30 mm，5 μm，48 to 78% ACN /水(0.05% NH_4OH + 10 mM NH_4HCO_3)純化以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 7.93 (d, J = 1.6Hz, 1H), 5.37 - 5.10 (m, 2H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.40 - 2.39 (m, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 3H), 1.66- 1.58 (m, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (m, 2H), 0.59 - 0.46(m, 3H), 0.39 - 0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 651.3。

實施例 408

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-嗎啉基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

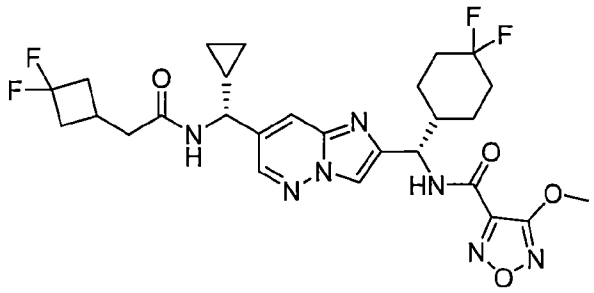


【1354】 將 DIPEA (0.09 mL，0.51 mmol)加至 4-嗎啉基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(31 mg，0.16mmol，中間物 396)和 1-丙烷膦酸酐(245 mg，0.38 mmol，在 THF 中之 50%)在 DCM(1 mL)中之混合物，及將所得混合物在 30℃下攪拌 30 min。接著，添加 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(60 mg，0.13 mmol，中間物 171)並將混合物在 30℃下攪拌過夜。此後，將混合物分溶在水(20 mL)和 DCM (20 mL)之間並

將水溶液用 DCM (3 x 50 mL)進一步萃取。將有機層合併，用水(20 mL)和鹽水(20 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-10% MeOH / DCM)將殘餘物純化以提供呈黃色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.13 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 4H), 3.24 - 3.17 (m, 4H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.42 - 2.38 (m, 2H), 2.36- 2.22 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.68 (m, 3H), 1.65 - 1.56(m, 1H), 1.44 - 1.13 (m, 4H), 0.64 - 0.44 (m, 3H), 0.41 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ 實測值 649.3。

實施例 409

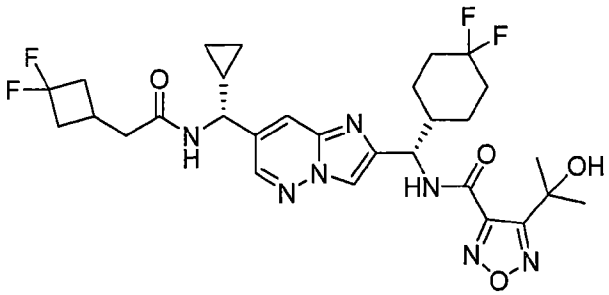
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1355】 如關於實施例 408 的合成所述製備標題化合物，使用 4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 399)代替 4-嗎啉基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由矽膠層析法(0-2% MeOH / DCM)將粗製殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.6Hz, 1H), 5.16(t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.72 - 2.56(m, 2H), 2.44 - 2.23 (m, 5H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.64 - 1.56(m, 1H), 1.44 - 1.16(m, 3H), 0.63 - 0.44 (m, 3H), 0.41 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 594.2。

實施例 410

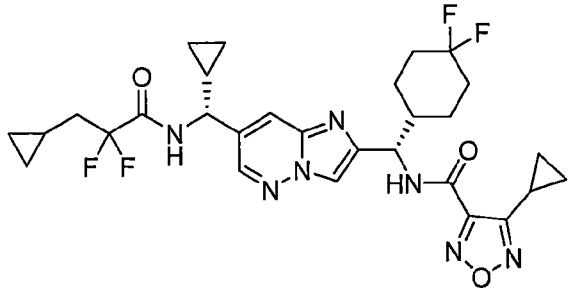
N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(2-羥丙-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1356】 將 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(109 mg，0.23 mmol，中間物 171)加至 6,6-二甲基-4H,6H-呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4-酮(30 mg，0.19 mmol，中間物 350)和 TBD (8.1 mg，0.06mmol)在 THF (2 mL)中之混合物並將所得混合物在 75°C 下攪拌過夜。將反應混合物濃縮至乾並藉由製備型 HPLC(Phenomenex Gemini-NX，150 x 30 mm，5 μm，42-72% ACN /水(0.05% NH_4OH))將殘餘物純化。將純的物質懸浮於水(10 mL)中，在乾冰中/ EtOH 冷凍並冷凍乾燥至乾以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 - 9.62 (m、1H), 8.62 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.27 (t, J = 8.6Hz, 1H), 2.73 - 2.56(m, 2H), 2.44 - 2.12 (m, 6H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.62 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.48 - 1.28 (m, 2H), 1.25 - 1.15 (m, 1H), 0.62 - 0.44 (m, 3H), 0.41 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 622.2。

實施例 411

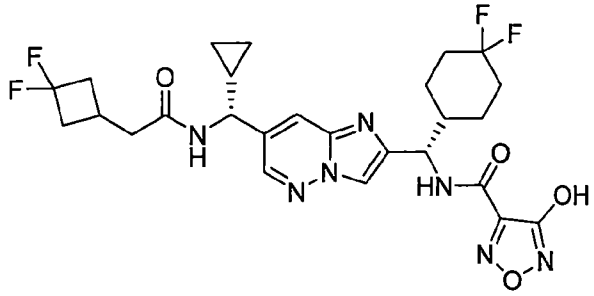
4-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(3-環丙基-2,2-二氟丙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1357】 如關於實施例 322 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-3-環丙基-2,2-二氟丙醯胺(中間物 401)代替 N-((1S,2S)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲氧基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺鹽酸鹽及 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸。藉由矽膠層析法(0-25% EtOAc / 石油醚)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。藉由製備型 HPLC (Boston Prime C18，150 x 30 mm，5 μm，50 至 80% ACN /水(0.05% 水溶液 NH_3 + 10 mM NH_4HCO_3))將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 - 9.47 (m, 2H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.05 - 1.71 (m, 7H), 1.66- 1.56 (m, 1H), 1.51 - 1.36 (m, 2H), 1.30 - 1.23 (m, 1H), 1.15 - 1.09 (m, 1H), 1.15 - 1.09 (m, 1H), 0.99 - 0.94 (m, 2H), 0.70 - 0.50 (m, 4H), 0.46- 0.37 (m, 2H), 0.36- 0.29 (m, 1H), 0.14 - 0.02 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 604.2。

實施例 412

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-羥基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

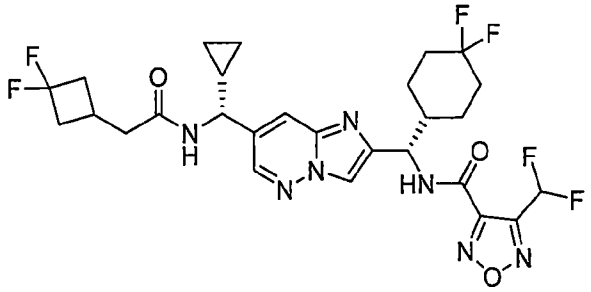


【1358】 將 N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-硝基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(50 mg，0.08 mmol，中間物 405)、NaOH (5 mg，0.12 mmol)和 THF / H_2O (2：1，6mL)之混合物在 30℃下攪拌 2 h。此後，將混合物用水(20 mL)稀釋並用 EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌 (10 mL)，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃

縮至乾。藉由製備型 HPLC (Boston Prime C18，150 x 30 mm，5 μm，20-50% ACN /水(0.05%的 25% NH_3 水溶液+ 10 mM NH_4HCO_3))將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.19 (t, J = 7.6Hz, 1H), 4.26(t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 4H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.96(m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 3H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.43 - 1.24 (m, 4H), 0.65 - 0.51 (m, 2H), 0.51 - 0.41 (m, 1H), 0.41 - 0.29 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 580.2。

實施例 413

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(二氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

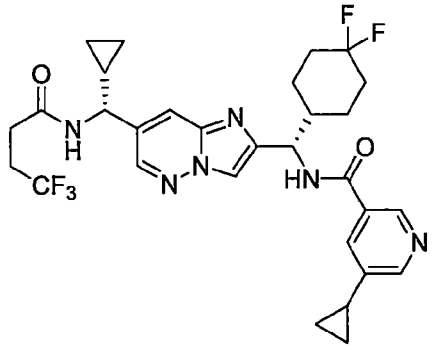


【1359】 在 0℃下將 DAST (0.06mL，0.5 mmol)加至 N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲醯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(140 mg，0.24 mmol，中間物 407)在無水 DCM (2 mL)中之溶液，並將所得混合物攪拌 2 h，同時升溫至 rt。此後，將混合物倒入飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(50 mL)中並用 DCM (2 x 30 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(50 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮至乾。藉由製備型 HPLC (Phenomenex Gemini-NX C18，75 x 30 mm，3 μm，50 至 80% ACN /水(0.05% NH_4OH + 10 mM NH_4HCO_3))將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.33 (m, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 2H), 2.40 - 2.38 (m, 2H), 2.35 - 2.18 (m,

3H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.45 - 1.26 (m, 2H), 1.26- 1.14 (m, 2H), 0.61 - 0.43 (m, 3H), 0.40 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 614.2。

實施例 414

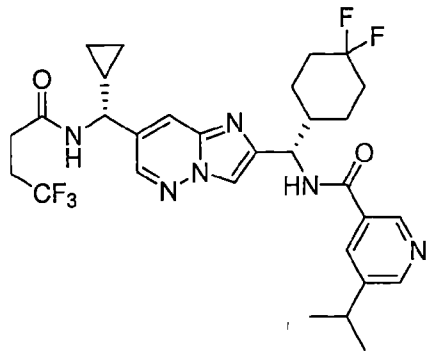
5-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)菸鹼醯胺



【1360】 如關於實施例 48 的合成所述製備標題化合物，使用 5-環丙基菸鹼酸代替 1-(環丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76(d, J = 7.6Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 21.5, 2.1 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 2H), 5.31 - 5.10 (m, 1H), 4.39 - 4.26(m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 4H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.13 - 1.55 (m, 8H), 1.45 - 1.17 (m, 2H), 1.10 - 1.03 (m, 2H), 0.88 (dt, J = 6.8, 4.5 Hz, 2H), 0.65 - 0.33 (m, 4H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值，605.2。

實施例 415

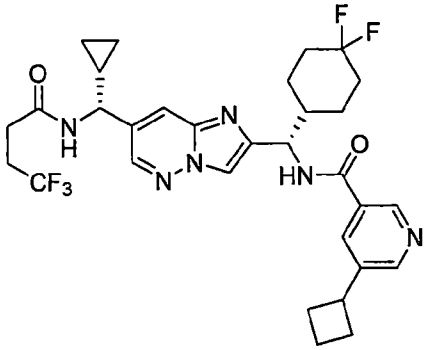
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-異丙基菸鹼醯胺



【1361】 如關於實施例 48 的合成所述製備標題化合物，使用 5-異丙基菸鹼酸代替 1-(環丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.80 - 8.68 (m, 2H), 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.34 - 8.24 (m, 2H), 8.05 - 7.92 (m, 1H), 5.30 - 5.20 (m, 1H), 4.37 - 4.26(m, 1H), 3.16- 3.00 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 6H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 1H), 1.35 - 1.14 (m, 7H), 0.64 - 0.46 (m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值，607.3。

實施例 416

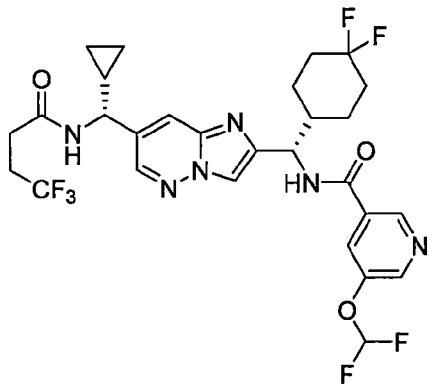
5-環丁基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)菸鹼醯胺



【1362】 如關於實施例 48 的合成所述製備標題化合物，使用 5-環丁基菸鹼酸代替 1-(環丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.25 - 5.16(m, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 6H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.31 - 2.12 (m, 3H), 2.12 - 1.57 (m, 6H), 1.45 - 1.16(m, 3H), 0.64 - 0.32 (m, 4H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值，619.3。

實施例 417

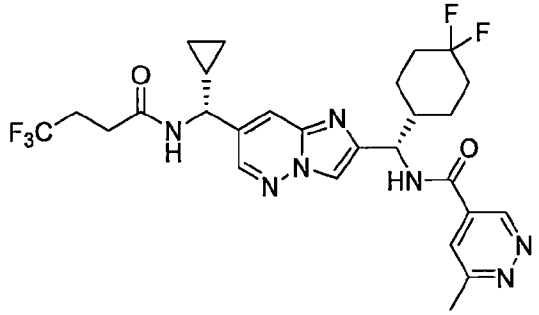
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-(二氟甲氧基)菸鹼醯胺



【1363】 如關於實施例 48 的合成所述製備標題化合物，使用 5-(二氟甲氧基)菸鹼酸代替 1-(環丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸以提供標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 2H), 8.36(s, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 8.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.21 (m, 1H), 5.26- 5.17 (m, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 3H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 1.61 (m, 7H), 1.46- 1.14 (m, 3H), 0.66- 0.33 (m, 4H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值，631.2。

實施例 418

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-甲基嗒吡-4-甲醯胺

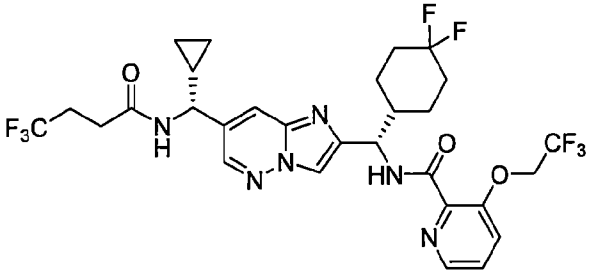


【1364】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 6-甲基嗒吡-4-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.55 - 2.57 (m, 2H), 2.47 - 2.49 (m, 2H), 2.24 - 2.27 (m, 1H), 2.09 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 2.02 (m, 2H), 1.78 - 1.80 (m, 2H), 1.66- 1.69 (m, 1H), 1.49 - 1.52 (m, 1H), 1.39 - 1.42

(m, 1H), 1.25 - 1.28 (m, 1H), 0.69 - 0.71 (m, 2H), 0.48 - 0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 580.2。

實施例 419

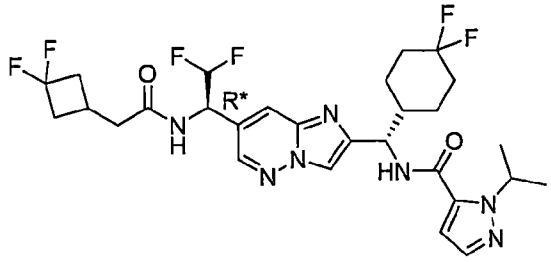
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶甲醯胺



【1365】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86-7.87 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 5.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.67 - 4.69 (m, 2H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55 - 2.57 (m, 2H), 2.48 - 2.50 (m, 2H), 2.20 - 2.22 (m, 1H), 2.05 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 2.01 (m, 2H), 1.77 - 1.79 (m, 2H), 1.68 - 1.69 (m, 1H), 1.53 - 1.55 (m, 1H), 1.46- 1.48 (m, 1H), 1.25 - 1.27 (m, 1H), 0.69 - 0.71 (m, 2H), 0.48 - 0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 663.2。

實施例 420

N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

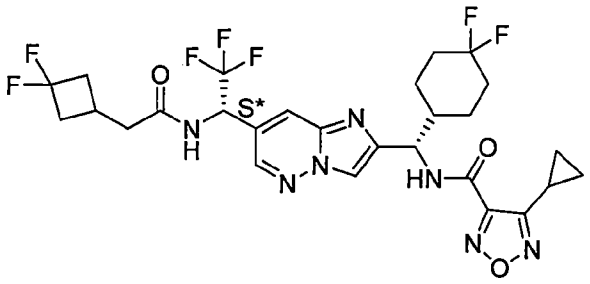


【1366】 如關於實施例513的合成所述製備標題化合物，使用N-(1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2,2-二氟乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物526)代替N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并

[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺，及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由使用手性固定相之SFC (Regis (S,S) Whelk-O® 1，20：80 MeOH / CO_2)進行額外的純化步驟提供呈白色粉末之標題化合物(第二溶析異構物)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 614.2。

實施例421

4-環丙基-N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

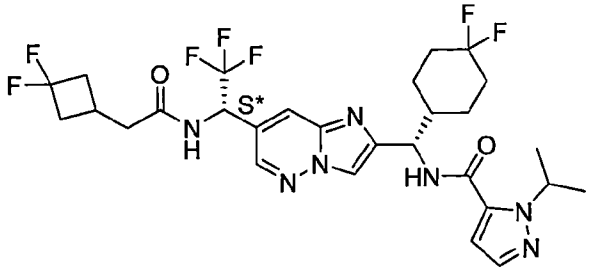


【1367】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物530)代替N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺，及4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由製備型 HPLC (Waters XSelect CSH 5 μm C18，19 x 100 mm，45-80% MeCN / H_2O (具有 0.16% TFA))將粗製產物純化。將合併的含有產物之部分冷凍乾燥以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 9.27 (d, J = 9.6Hz, 1H), 8.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.24 – 5.18 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.46- 2.39 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.06- 1.94 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.34 - 1.23 (m, 1H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 632.2。

實施例422

N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒

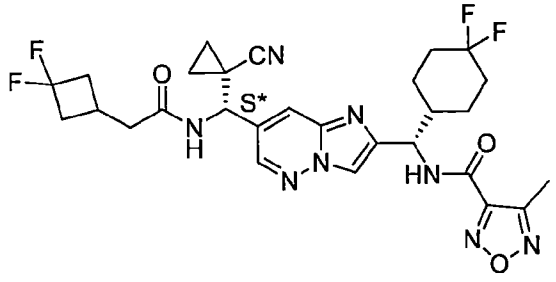
咁-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1368】 如關於實施例513的合成所述製備標題化合物，使用N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咁-7-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物530)代替N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咁-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺，及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由製備型HPLC (Waters XSelect CSH 5 μm C18，19 x 100 mm，40-75% MeCN / H_2O (具有0.16% TFA))將粗製產物純化。將合併的部分冷凍乾燥以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.23 – 5.17 (m, 1H), 2.73 - 2.58 (m, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.46- 2.38 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.06- 1.93 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.43 - 1.37 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.30 - 1.20 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 632.3。

實施例 423

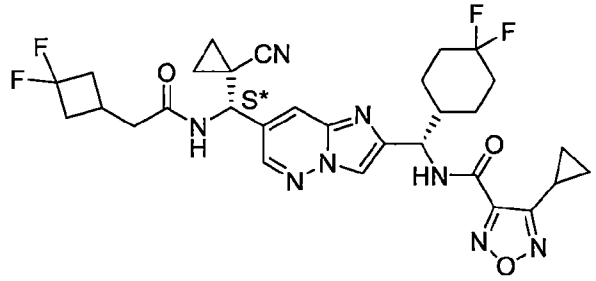
N-((S)-(7-((S*)-(1-氰基環丙基)(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咁-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1369】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 540)代替 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺。藉由製備型 HPLC (Waters XBridge BEH 5 μm C18，19 x 100 mm，40-75% MeCN / H_2O (具有 0.16% NH_4OH))將粗製產物純化。將含有產物之部分濃縮至乾以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 5.22 – 5.16 (m, 1H), 4.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.47 (m, 7H), 2.20 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.86- 1.70 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.45 - 1.18 (m, 5H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 603.2。

實施例 424

N-((S)-(7-((S*)-(1-氰基環丙基)(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

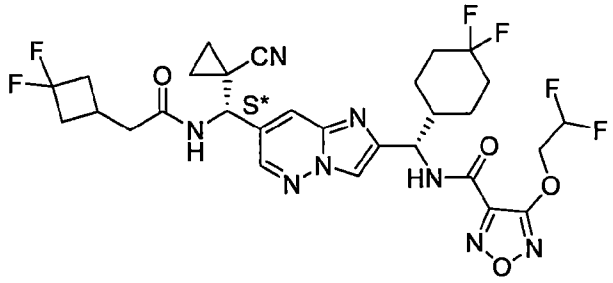


【1370】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 540)代替 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺，及 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由製備型 HPLC (Waters XBridge BEH C18，5 μm，19 x 100 mm，40-75% MeCN / H_2O (具有 0.16% NH_4OH))進行純化。將含有產物之部分濃縮至乾以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H),

8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 5.24 – 5.19 (m, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.46- 2.25 (m, 5H), 2.20 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.86- 1.71 (m, 2H), 1.64 (mz、1H), 1.52 - 1.46 (m, 1H), 1.43 - 1.25 (m, 4H), 1.21 (m, 1H), 1.15 - 1.09 (m, 2H), 0.96 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 629.3。

實施例 425

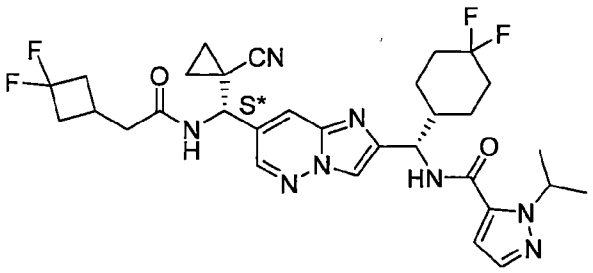
N-((S)-(7-((S*)-(1-氰基環丙基)(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1371】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 540)代替 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺，及 4-(2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 330)代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由製備型 HPLC (Waters XBridge BEH 5 μm C18，19 x 100 mm，40-75% MeCN / H_2O (具有 0.16% NH_4OH))進行純化。將含有產物之部分濃縮至乾以提供呈白色粉末之標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 – 8.13 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 5.21 – 5.17 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.75 - 4.66(m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.47 - 2.26 (m, 4H、被 DMSO 峰遮蔽)、2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.70 (m, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.44 - 1.25 (m, 4H), 1.21 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 669.2。

實施例 426

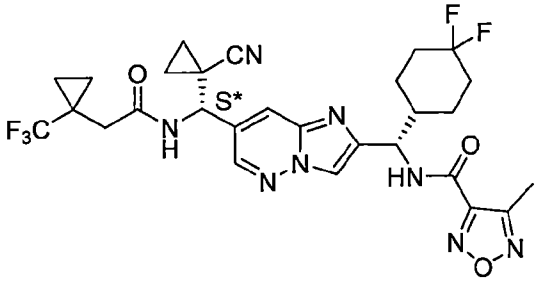
N-((S)-(7-((S*)-(1-氰基環丙基)(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1372】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 540)代替 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺，及 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由製備型 HPLC (Waters XSelect CSH 5 μm C18，19 x 100 mm，15-55% MeCN / H_2O (具有 0.16% TFA))進行純化。將含有產物之部分濃縮至乾以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.23 – 5.21 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.46- 2.27 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.69 (m, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 1H), 1.44 - 1.25 (m, 10H), 1.20 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 629.3。

實施例 427

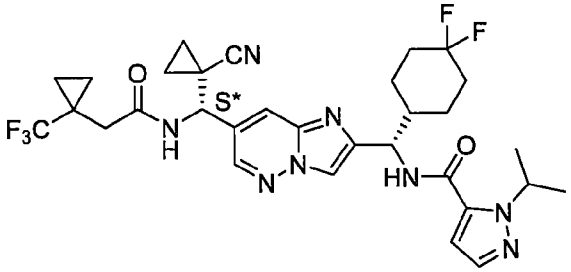
N-((S)-(7-((S*)-(1-氰基環丙基)(2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1373】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺(中間物 541)代替 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺。藉由製備型 HPLC (Waters XSelect CSH 5 μm C18，19 x 100 mm，30-65% MeCN / H_2O (具有 0.16% TFA))進行純化。將含有產物之部分濃縮至乾以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 5.22 - 5.17 (m, 1H), 4.79 (d, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.10 - 1.87 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.44 - 1.16 (m, 5H), 0.99 - 0.90 (m, 4H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 621.2。

實施例 428

N-((S)-(7-((S*)-(1-氰基環丙基)(2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

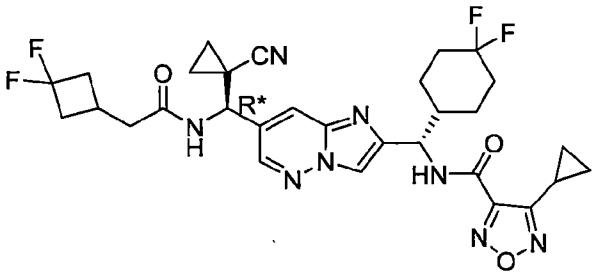


【1374】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺(中間物 541)代替 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺，及 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由製備型 HPLC (Waters XSelect CSH 5 μm C18，19 x 100 mm，30-65% MeCN / H_2O (具有 0.16% TFA))進行純化。將含有產物之部分濃縮至乾以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 9.0 Hz,

1H), 8.61 – 8.57 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 – 8.09 (m, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 – 5.32 (m, 1H), 5.21 – 5.15 (m, 1H), 4.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.66– 2.55 (m, 2H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 2H), 1.92 – 1.69 (m, 3H), 1.68 –1.59 (m, 1H), 1.56– 1.50 (m, 1H), 1.42 – 1.30 (m, 8H), 1.30 – 1.17 (m, 2H), 0.98 – 0.85 (m, 5H).)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 647.2。

實施例 429

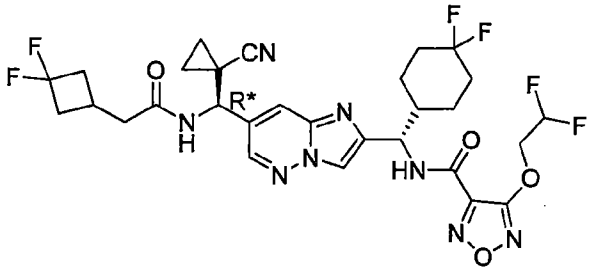
N-((S)-(7-((R*)-(1-氰基環丙基)(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1375】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 542)代替 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺，及 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由製備型 HPLC (Waters XBridge BEH 5 μm C18，19 x 100 mm，40-75% MeCN / H_2O (具有 0.16% NH_4OH))進行純化。將含有產物之部分濃縮至乾以提供呈白色粉末之標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.24 – 5.18 (m, 1H), 4.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.47 - 2.14 (m, 5H), 2.08 - 1.88 (m, 4H), 1.86- 1.70 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 1H), 1.44 - 1.24 (m, 4H), 1.21 (m, 1H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ 實測值 629.3。

實施例 430

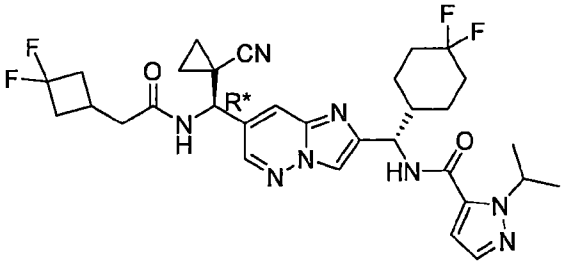
N-((S)-(7-((R*)-(1-氰基環丙基)(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1376】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 542)代替 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺，及 4-(2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 330)代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由製備型 HPLC (Waters XBridge BEH 5 μm C18，19 x 100 mm，40-75% MeCN / H_2O (具有 0.16% NH_4OH))進行純化。將含有產物之部分濃縮至乾以提供呈白色粉末之標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (m, 1H), 8.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 3.1, 53.6Hz, 1H), 5.22 – 5.16 (m, 1H), 4.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (dt, J = 2.9, 14.7 Hz, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.47 - 2.26(m, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.50 - 1.44 (m, 1H), 1.43 - 1.25 (m, 4H), 1.24 - 1.18 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 669.2。

實施例 431

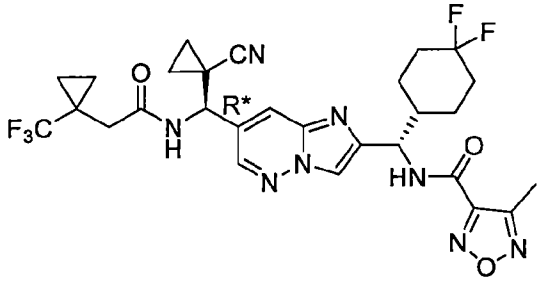
N-((S)-(7-((R*)-(1-氰基環丙基)(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1377】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 542)代替 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺，及 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由製備型 HPLC (Waters XSelect CSH 5 μm C18，19 x 100 mm，15-55% MeCN / H_2O (具有 0.16% TFA))進行純化。將含有產物之部分濃縮至乾以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.21 – 5.15 (m, 1H), 4.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.46- 2.26 (m, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.63 m，1H), 1.51 - 1.45 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.31 - 1.17 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 629.3。

實施例 432

N-((S)-(7-((R*)-(1-氰基環丙基)(2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

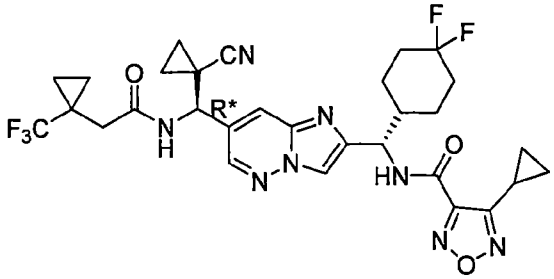


【1378】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺(中間物 543)代替 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺。藉由製備型 HPLC (Waters XBridge BEH 5 μm C18，19 x 100 mm，40-75%

MeCN / H_2O (具有 0.16% NH_4OH)))進行純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色粉末之標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.22 – 5.16 (m, 1H), 4.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.66- 2.56 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.86- 1.69 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.56- 1.49 (m, 1H), 1.45 - 1.24 (m, 4H), 1.23 - 1.17 (m, 1H), 0.99 - 0.88 (m, 4H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 621.5。

實施例 433

N-((S)-(7-((R*)-(1-氰基環丙基)(2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

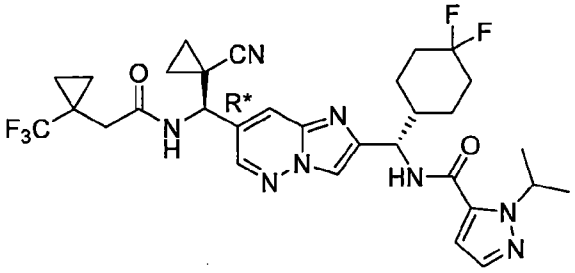


【1379】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺(中間物 543)代替 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺，及 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由製備型 HPLC (Waters XBridge BEH 5 μm C18，19 x 100 mm，40-75% MeCN / H_2O (具有 0.16% NH_4OH)))進行純化。將含有產物之部分濃縮至乾以提供呈白色粉末之標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.24 – 5.19 (m, 1H), 4.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.28 m，1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.86- 1.70 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.56- 1.49 (m, 1H), 1.46- 1.25 (m, 4H), 1.23 - 1.17 (m, 1H), 1.14 - 1.09 (m, 2H), 0.98 -

0.90 (m, 6H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 647.2。

實施例 434

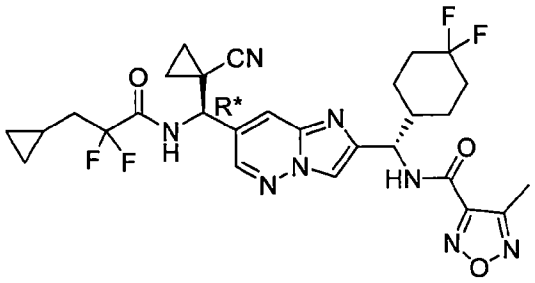
N-((S)-(7-((R*)-(1-氰基環丙基)(2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1380】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-2-(1-(三氟甲基)環丙基)乙醯胺(中間物 543)代替 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺，及 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由製備型 HPLC (Waters XBridge BEH 5 μm C18，19 x 100 mm，40-75% MeCN / H_2O (具有 0.16% NH_4OH)))進行純化。將含有產物之部分濃縮至乾以提供呈白色粉末之標題化合物 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.21 – 5.16 (m, 1H), 4.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.66- 2.55 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.56- 1.50 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 3H), 1.36 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.30 - 1.14 (m, 2H), 0.99 - 0.89 (m, 4H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 647.2。

實施例 435

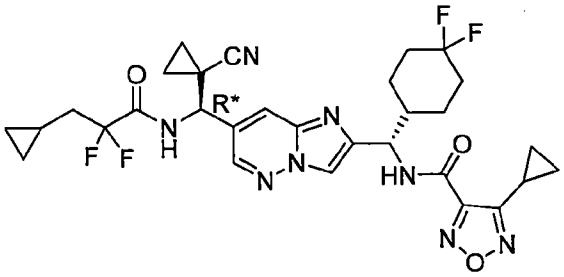
N-((S)-(7-((R*)-(1-氰基環丙基)(3-環丙基-2,2-二氟丙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1381】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-3-環丙基-2,2-二氟丙醯胺(中間物 544)代替 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺。藉由製備型 HPLC (Waters XBridge BEH C18，5 μm，19 x 100 mm，40-75% MeCN / H_2O (具有 0.16% NH_4OH)))進行純化。將含有產物之部分濃縮至乾以提供呈白色粉末之標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (m, 1H), 9.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 5.19 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.06- 1.88 (m, 5H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 4H), 1.33 - 1.19 (m, 2H), 0.80 - 0.68 (m, 1H), 0.52 - 0.37 (m, 2H), 0.18 - 0.08 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 603.2。

實施例 436

N-((S)-(7-((R*)-(1-氰基環丙基)(3-環丙基-2,2-二氟丙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

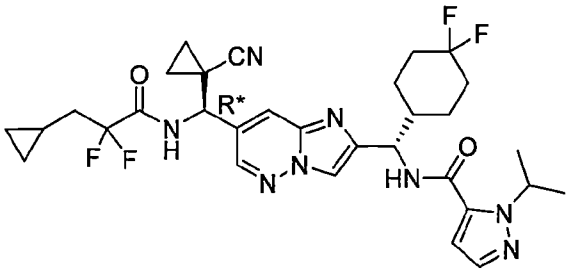


【1382】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-3-環丙基-2,2-二氟丙醯胺(中間物 544)代替 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯

胺及4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物570)代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由製備型 HPLC (Waters XBridge BEH C18，5 μm，19 x 100 mm，40-75% MeCN / H_2O (具有 0.16% NH_4OH))進行純化。將含有產物之部分濃縮至乾以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.28 (tt, J = 5.0, 8.4 Hz, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 4H), 1.91 (m, 1H), 1.86- 1.70 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.49 - 1.37 (m, 4H), 1.36- 1.19 (m, 2H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), 0.78 - 0.69 (m, 1H), 0.50 - 0.36(m, 2H), 0.18 - 0.08 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 629.6。

實施例 437

N-((S)-(7-((R*)-(1-氰基環丙基)(3-環丙基-2,2-二氟丙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

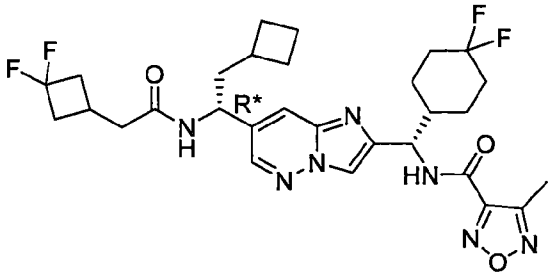


【1383】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丙基)甲基)-3-環丙基-2,2-二氟丙醯胺(中間物 544)代替 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺及 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由製備型 HPLC (Waters XBridge BEH C18，5 μm，19 x 100 mm，40-75% MeCN / H_2O (具有 0.16% NH_4OH))進行純化。將含有產物之部分濃縮至乾以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (m, 1H), 8.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.18 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H),

2.10 - 1.94 (m, 3H), 1.92 - 1.69 (m, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 3H), 1.36 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.29 - 1.12 (m, 3H), 0.78 - 0.69 (m, 1H), 0.49 - 0.37 (m, 2H), 0.17 - 0.09 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 629.3。

實施例 438

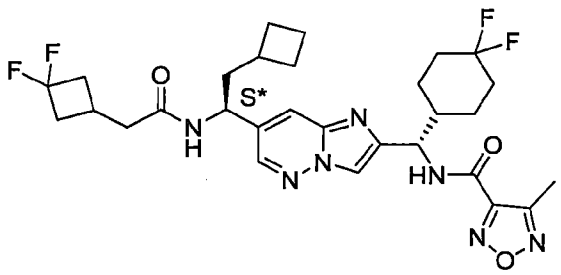
N-((S)-(7-((R*)-2-環丁基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1384】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 N-(1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-7-基)-2-環丁基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 549)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺及 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。經由 SFC (Daicel ChiralPak AD-H，250 x 30 mm，5 μm，30% EtOH (含有 0.1% NH_4OH) / CO_2)進行第二次純化，及第一溶析異構物提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.6Hz, 1H), 5.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.70 (m, 1H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.45 (m, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 4H), 2.29 - 2.13 (m, 3H), 2.00 (d, J = 7.6Hz, 3H), 1.94 - 1.56 (m, 11H), 1.32 - 1.26 (m, 1H), 1.23 - 1.18 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 606.2。

實施例 439

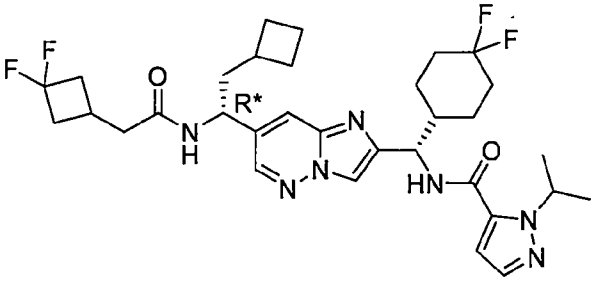
N-((S)-(7-((S*)-2-環丁基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1385】 如關於實施例 438 的合成所述製備標題化合物。經由 SFC (Daicel ChiralPak AD-H，250 x 30 mm，5 μm，30% EtOH (含有 0.1% NH_4OH) / CO_2)進行第二次純化。將含有產物之部分合併以提供呈白色固體之標題化合物，第二溶析異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.46(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.6Hz, 1H), 5.16(t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.41 - 2.12 (m, 7H), 2.09 - 1.94 (m, 3H), 1.92 - 1.55 (m, 11H), 1.43 - 1.31 (m, 1H), 1.27 - 1.13 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 606.2。

實施例 440

N-((S)-(7-((R*)-2-環丁基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

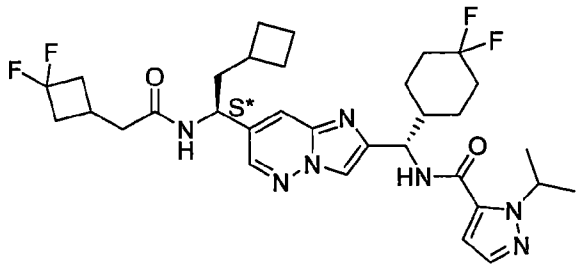


【1386】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 N-(1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-7-基)-2-環丁基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 549)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 171)和 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。經由 SFC (Daicel ChiralPak AD-H，250 x 30 mm，5 μm，30% IPA (含有 0.1% NH_4OH) / CO_2)進行第二次純化。將含有產物之部分合併以提供呈白色固體之第一溶析異構物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 - 5.31 (m, 1H), 5.14 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.42 - 2.10 (m, 7H), 2.08 - 1.94 (m, 3H), 1.91 - 1.56(m, 10H), 1.43 - 1.30 (m, 7H), 1.28 - 1.13 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 632.3。

實施例 441

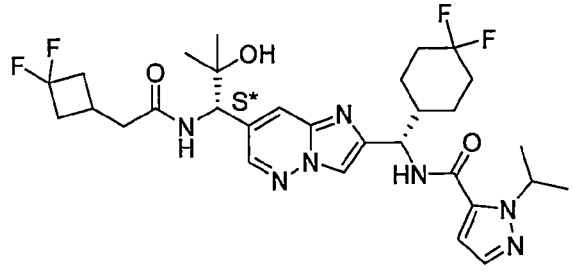
N-((S)-(7-((S*)-2-環丁基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1387】 如關於實施例 440 的合成所述製備標題化合物。經由 SFC (Daicel ChiralPak AD-H，250 x 30 mm，5 μm，30% EtOH (含有 0.1% NH_4OH) / CO_2)進行第二次純化。將含有產物之部分合併以提供呈白色固體之第二溶析異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.48 - 8.42 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 - 5.30 (m, 1H), 5.14 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 2.72 - 2.56 (m, 2H), 2.40 - 2.13 (m, 7H), 2.08 - 1.94 (m, 3H), 1.91 - 1.57 (m, 10H), 1.40 - 1.30 (m, 7H), 1.30 - 1.15 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 632.3。

實施例 442

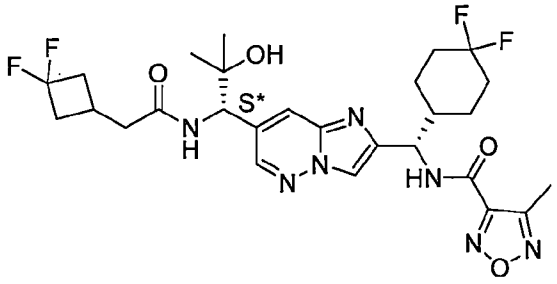
N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-羥基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1388】 在 rt 下將新鮮蒸餾 $PhSiH_3$ (80.7 mg，0.75 mmol)和 $Co(acac)_2$ (19.2 mg，74.5 μmol)加至 N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(180 mg，0.298 mmol，中間物 558)和攪拌棒(在無水 THF(3.0 mL)中之溶液。以 O_2 通入反應燒瓶中並將混合物在 O_2 氛圍(15 psi)下於 25°C 劇烈攪拌 6h，然後將其倒入 H_2O (20 mL)中並用 EtOAc(10 mL x 3)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮至乾以產生粗製產物，藉由矽膠層析法(0-9% MeOH / CH_2Cl_2)將其純化。藉由 SFC (Daicel ChiralPak AD，250 x 30 mm，10 μm，(35% EtOH (含有 0.04% NH_4OH 水溶液) / CO_2)，接著 HPLC (Boston Prime C18 150 x 30 mm，5 μm，40-70% (v/v) MeCN / H_2O (具有 0.05% NH_4OH 水溶液))將此不純的物質進一步純化以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 - 5.31 (m, 1H), 5.14 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90 - 4.80 (m, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.46- 2.24 (m, 5H), 2.22 - 1.67 (m, 7H), 1.66- 1.57 (m, 1H), 1.36(d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.29 - 1.22 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 622.3。

實施例 443

N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-羥基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

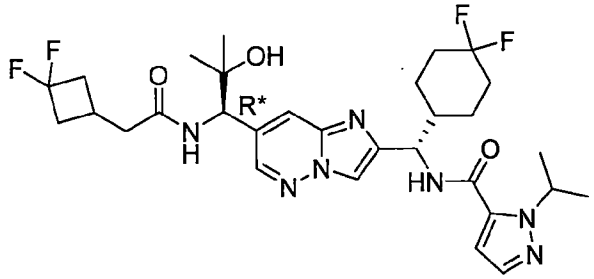


【1389】 如關於實施例 442 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒

咁-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(中間物 559)代替N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒咁-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.6Hz, 1H), 5.16 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.39 - 2.14 (m, 5H), 2.07 - 1.67 (m, 6H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.40 - 1.23 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 596.2。

實施例 444

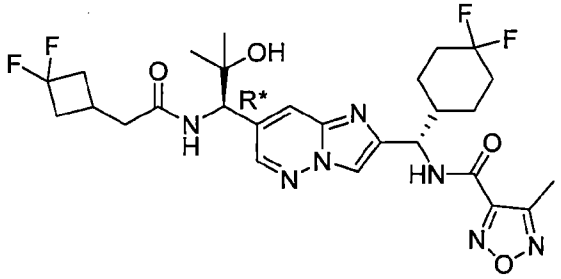
N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-羥基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒咁-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1390】 如關於實施例 442 的合成所述製備標題化合物，使用N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒咁-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物 560)代替N-((S)-(7-((*R)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒咁-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 5.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.46- 2.26 (m, 5H), 2.19 - 1.68 (m, 7H), 1.66- 1.57 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.28 - 1.22 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 622.2。

實施例 445

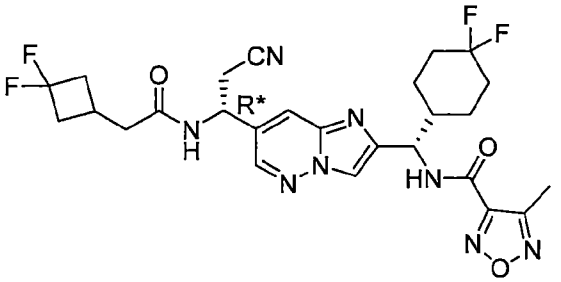
N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-羥基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1391】 如關於實施例 442 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(中間物 561)代替 N-((S)-(7-((*R)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基烯丙基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.16 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 - 2.16(m, 5H), 2.08 - 1.67 (m, 6H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.41 - 1.22 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 596.2。

實施例 446

N-((S)-(7-((R*)-2-氰基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

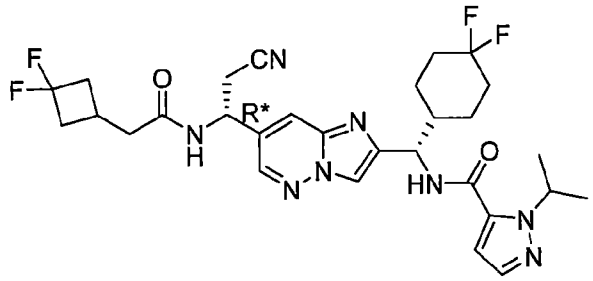


【1392】 如關於中間物 439 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-7-基)-2-氰基乙

基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 565)代替 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 442)以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 5.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.21 - 3.05 (m, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.45 - 2.36(m, 3H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.18-2.20 (m, 1H), 2.07 - 1.68 (m, 5H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M+H]$^+$實測值 577.2。

實施例 447

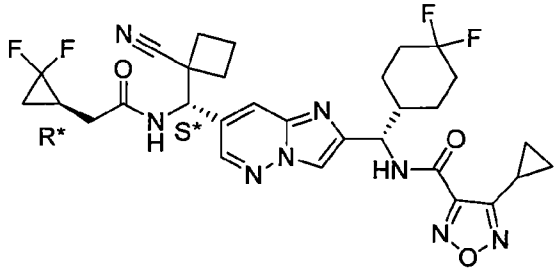
N-((S)-(7-((R*)-2-氰基-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1393】 如關於中間物 439 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-氰基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 565)代替 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 442)和 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.05 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.40 - 5.27 (m, 2H), 5.16(t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.21 - 3.05 (m, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.45 - 2.27 (m, 5H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.67 (m, 3H), 1.62-1.59 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 6H), 1.28 - 1.22 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M+H]$^+$實測值 603.5。

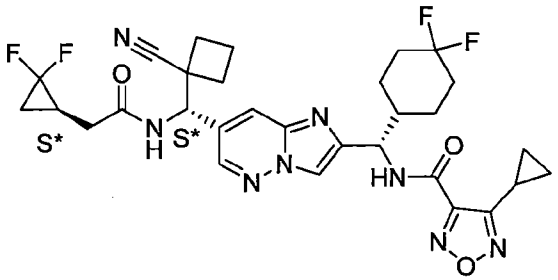
實施例 448

N-((S)-(7-((S*)-(1-氰基環丁基)(2-((R*)-2,2-二氟環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



實施例 449

N-((S)-(7-((S*)-(1-氰基環丁基)(2-((S*)-2,2-二氟環丙基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

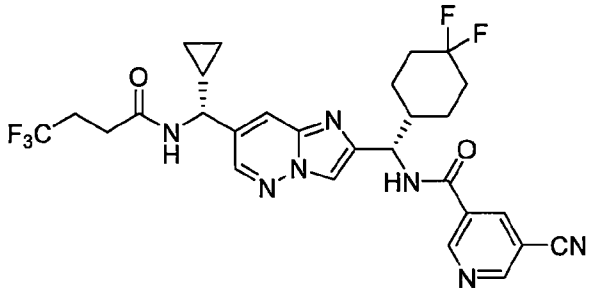


【1394】 如關於實施例 487 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丁基)甲基)-2-(2,2-二氟環丙基)乙醯胺(中間物433)代替N-((S)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺。藉由使用手性固定相之 SFC (Lux Cellulose 4 5 μm，250 x 21 mm，動相：具有 0.2% 異丙胺之 10% 甲醇/ 異丙醇 (1：1)，90% CO_2)將非鏡像異構物分離。第一溶析異構物為實施例 448 和第二溶析異構物為實施例 449。實施例 448：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 - 9.24 (m, 1H), 8.84 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.47 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.56- 2.52 (m, 1H), 2.47 (br d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 2.13 - 1.94 (m, 4H), 1.90 - 1.69 (m, 4H), 1.66-1.50 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H), 1.24 - 1.16 (m, 1H), 1.13 - 1.10

(m, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 629.1。實施例 449：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (br s、1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.45 (br s、1H), 5.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.56- 2.51 (m, 1H), 2.46(d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 1.95 (m, 4H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.66- 1.54 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.29 (dt, J = 9.3, 12.3 Hz, 1H), 1.25 - 1.18 (m, 1H), 1.13 - 1.11 (m, 2H), 0.96- 0.93 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 629.1。

實施例 450

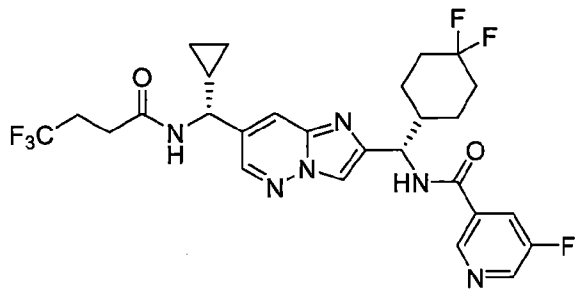
5-氰基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)菸鹼醯胺



【1395】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 5-氰基菸鹼酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.04 - 9.05 (m, 1H), 8.61 - 8.62 (m, 1H), 8.46(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.55 - 2.57 (m, 2H), 2.49 - 2.50 (m, 2H), 2.25 - 2.26(m, 1H), 2.11 - 2.13 (m, 1H), 2.00 - 2.03 (m, 2H), 1.77 - 1.80 (m, 2H), 1.67 - 1.68 (m, 1H), 1.49 - 1.51 (m, 1H), 1.38 - 1.40 (m, 1H), 1.25 - 1.27 (m, 1H), 0.69 - 0.71 (m, 2H), 0.48 - 0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 590.2。

實施例 451

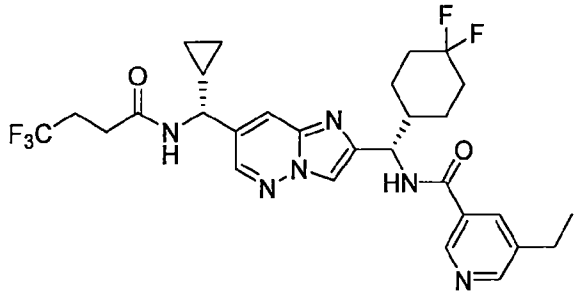
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-氟菸鹼醯胺



【1396】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 5-氟菸鹼酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 - 8.07 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.28 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55 - 2.58 (m, 2H), 2.49 - 2.51 (m, 2H), 2.20 - 2.23 (m, 1H), 2.10 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 2.02 (m, 2H), 1.78 - 1.80 (m, 2H), 1.64 - 1.66 (m, 1H), 1.50 - 1.52 (m, 1H), 1.39 - 1.42 (m, 1H), 1.25 - 1.26 (m, 1H), 0.69 - 0.71 (m, 2H), 0.48 - 0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 583.2。

實施例 452

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-乙基菸鹼醯胺

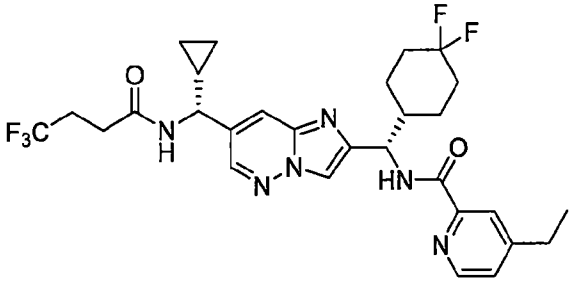


【1397】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 5-乙基菸鹼酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.80 - 8.82 (m, 1H), 8.55 - 8.56 (m, 1H), 8.46- 8.47 (m, 1H), 8.12 - 8.14 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 5.29 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.55 - 2.57 (m, 2H), 2.48 - 2.50 (m, 2H), 2.25 - 2.27 (m, 1H), 2.08 - 2.11 (m, 1H), 2.02 - 2.03 (m, 2H), 1.79 - 1.80 (m, 2H), 1.64 - 1.66 (m, 1H), 1.52 - 1.53 (m, 1H), 1.40 - 1.42 (m,

1H), 1.30 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.25 - 1.26 (m, 1H), 0.69 - 0.71 (m, 2H), 0.48 - 0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 593.2。

實施例 453

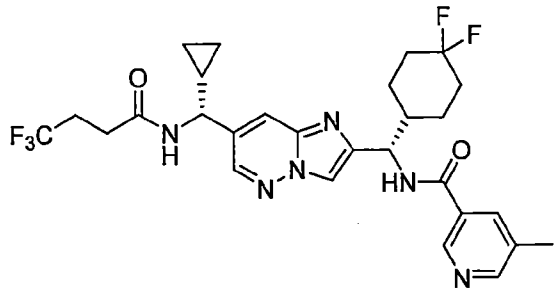
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-乙基吡啶甲醯胺



【1398】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 4-乙基吡啶甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 - 7.89 (m, 1H), 7.42 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.56- 2.58 (m, 2H), 2.49 - 2.50 (m, 2H), 2.23 - 2.24 (m, 1H), 2.04 - 2.06 (m, 2H), 1.97 - 1.99 (m, 1H), 1.78 - 1.79 (m, 2H), 1.66- 1.68 (m, 1H), 1.49 - 1.50 (m, 1H), 1.39 - 1.40 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.22 - 1.24 (m, 1H), 0.69 - 0.71 (m, 2H), 0.50 - 0.51 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 593.2。

實施例 454

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-甲基菸鹼醯胺

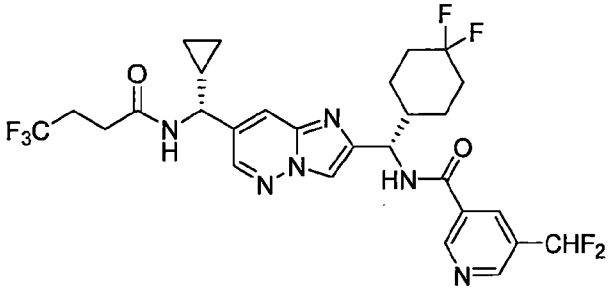


【1399】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 5-甲基菸鹼酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ

8.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 - 8.12 (m, 2H), 7.85 - 7.88 (m, 1H), 5.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.56- 2.58 (m, 2H), 2.48 - 2.50 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.21 - 2.24 (m, 1H), 2.08 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 2.02 (m, 2H), 1.78 - 1.79 (m, 2H), 1.66- 1.68 (m, 1H), 1.49 - 1.52 (m, 1H), 1.38 - 1.42 (m, 1H), 1.24 - 1.26(m, 1H), 0.69 - 0.71 (m, 2H), 0.48 - 0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 579.2。

實施例 455

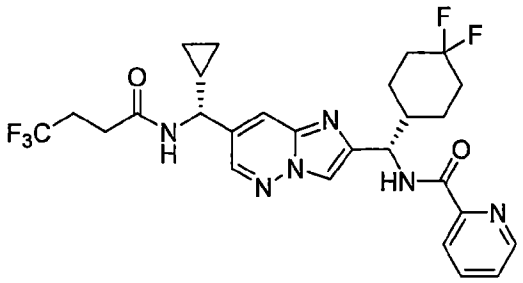
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-(二氟甲基)菸鹼醯胺



【1400】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 5-(二氟甲基)菸鹼酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.45 - 8.47 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.00 (t, J = 55.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.55 - 2.57 (m, 2H), 2.48 - 2.50 (m, 2H), 2.23 - 2.25 (m, 1H), 2.09 - 2.11 (m, 1H), 2.01 - 2.03 (m, 2H), 1.81 - 1.82 (m, 2H), 1.65 - 1.67 (m, 1H), 1.50 - 1.52 (m, 1H), 1.39 - 1.42 (m, 1H), 1.25 - 1.27 (m, 1H), 0.69 - 0.71 (m, 2H), 0.48 - 0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ 實測值 615.4。

實施例 456

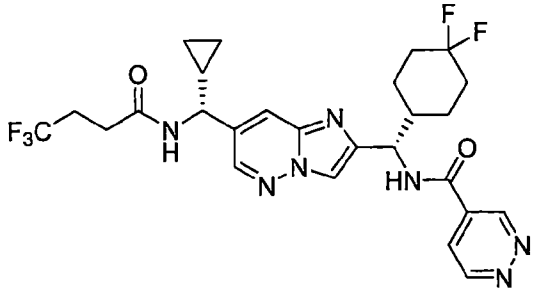
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)吡啶甲醯胺



【1401】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用吡啶甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.96 (m, 1H), 7.85 - 7.87 (m, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 5.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.56- 2.58 (m, 2H), 2.48 - 2.50 (m, 2H), 2.21 - 2.23 (m, 1H), 2.04 - 2.06 (m, 1H), 1.97 - 2.00 (m, 2H), 1.77 - 1.79 (m, 2H), 1.64 - 1.65 (m, 1H), 1.48 - 1.52 (m, 1H), 1.38 - 1.42 (m, 1H), 1.26- 1.28 (m, 1H), 0.68 - 0.70 (m, 2H), 0.48 - 0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 565.2。

實施例 457

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)嗒吡-4-甲醯胺

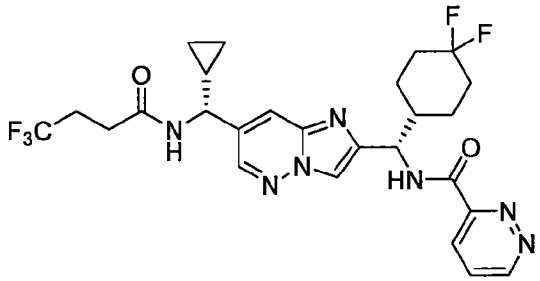


【1402】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用嗒吡-4-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.55 (s, 1H), 9.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 - 8.06 (m, 1H), 7.87 - 7.89 (m, 1H), 5.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.53 - 2.56 (m, 2H), 2.47 - 2.50 (m, 2H), 2.21 - 2.25 (m, 1H), 2.06- 2.10 (m, 1H), 2.00 - 2.02 (m, 2H), 1.76- 1.80 (m, 2H), 1.63 - 1.69 (m, 1H), 1.54 - 1.56 (m, 1H), 1.42 - 1.48 (m, 1H), 1.22 - 1.26(m, 1H), 0.69 - 0.71 (m, 2H), 0.48 - 0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$

實測值 566.2。

實施例 458

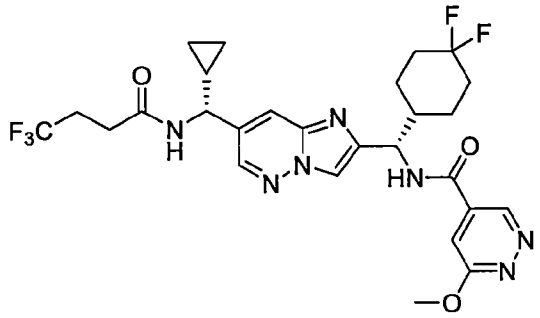
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)嗒吡-3-甲醯胺



【1403】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用嗒吡-3-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.31 - 9.38 (m, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26- 8.31 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 - 7.92 (m, 2H), 5.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.56- 2.59 (m, 2H), 2.44 - 2.49 (m, 2H), 2.23 - 2.26 (m, 1H), 2.03 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 2.02 (m, 2H), 1.74 - 1.79 (m, 2H), 1.63 - 1.67 (m, 1H), 1.48 - 1.51 (m, 1H), 1.38 - 1.42 (m, 1H), 1.22 - 1.26 (m, 1H), 0.68 - 0.71 (m, 2H), 0.48 - 0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 566.2。

實施例 459

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-6-甲氧基嗒吡-4-甲醯胺

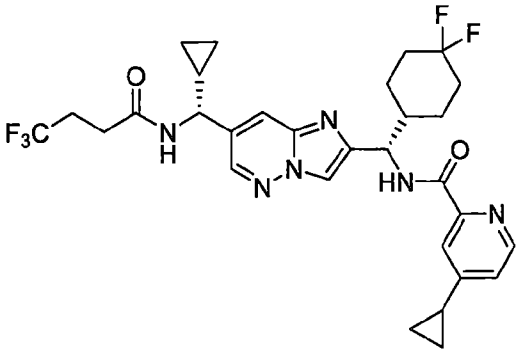


【1404】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 6-甲氧基嗒吡-4-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 - 7.88 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.15 (s,

3H), 2.57 - 2.59 (m, 2H), 2.49 - 2.50 (m, 2H), 2.21 - 2.23 (m, 1H), 2.08 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 2.03 (m, 2H), 1.78 - 1.79 (m, 2H), 1.64 - 1.65 (m, 1H), 1.48 - 1.50 (m, 1H), 1.37 - 1.39 (m, 1H), 1.25 - 1.26(m, 1H), 0.69 - 0.70 (m, 2H), 0.49 - 0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+2H]^+$實測值 597.2。

實施例 460

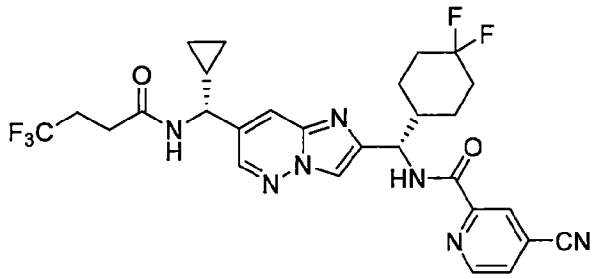
4-環丙基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)吡啶甲醯胺



【1405】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 4-環丙基吡啶甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.25 - 7.26 (m, 1H), 5.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.54 - 2.56(m, 2H), 2.51 - 2.53 (m, 2H), 2.20 - 2.22 (m, 1H), 2.08 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 2.04 (m, 2H), 1.96- 1.98 (m, 1H), 1.76- 1.78 (m, 2H), 1.63 - 1.64 (m, 1H), 1.48 - 1.50 (m, 1H), 1.39 - 1.41 (m, 1H), 1.23 - 1.25 (m, 1H), 1.15 - 1.17 (m, 1H), 1.12 - 1.14 (m, 1H), 0.86- 0.87 (m, 2H), 0.69 - 0.71 (m, 2H), 0.48 - 0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 605.3。

實施例 461

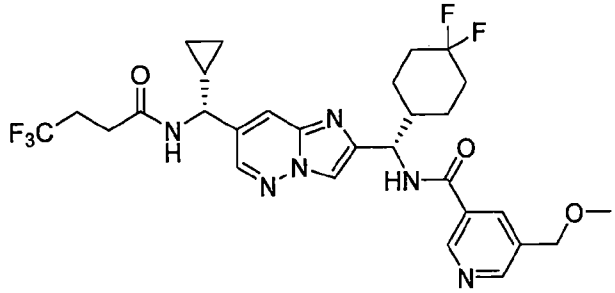
4-氰基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)吡啶甲醯胺



【1406】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 4-氰基吡啶甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.56- 2.58 (m, 2H), 2.48 - 2.50 (m, 2H), 2.22 - 2.24 (m, 1H), 2.04 - 2.06 (m, 2H), 1.98 - 1.99 (m, 1H), 1.78 - 1.79 (m, 2H), 1.63 - 1.65 (m, 1H), 1.48 - 1.50 (m, 1H), 1.36- 1.38 (m, 1H), 1.27 - 1.28 (m, 1H), 0.69 - 0.71 (m, 2H), 0.48 - 0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 590.2。

實施例 462

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-5-(甲氧基甲基)菸鹼醯胺

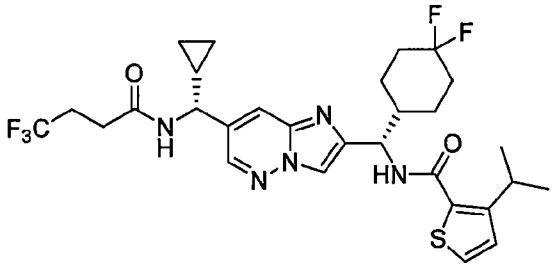


【1407】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 5-(甲氧基甲基)菸鹼酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 - 7.90 (m, 1H), 5.29 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.55 - 2.57 (m, 2H), 2.49 - 2.50 (m, 2H), 2.23 - 2.25 (m, 1H), 2.08 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 2.02 (m, 2H), 1.79 - 1.81 (m, 2H), 1.64 - 1.66(m, 1H), 1.51 - 1.53 (m, 1H), 1.38 - 1.40 (m, 1H), 1.23 - 1.25 (m, 1H), 0.69 - 0.71

(m, 2H), 0.48 - 0.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 609.2。

實施例 463

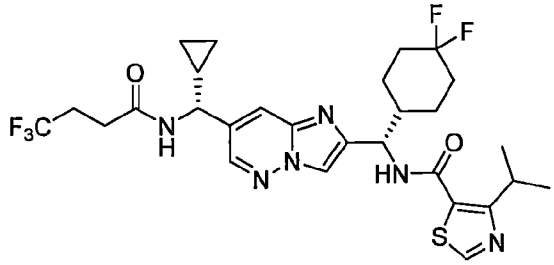
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-異丙基噻吩-2-甲醯胺



【1408】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 3-異丙基噻吩-2-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.56(d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.09 (m, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 4H), 2.18 - 1.94 (m, 3H), 1.87 - 1.67 (m, 3H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.62 - 0.46(m, 3H), 0.41 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 612.2。

實施例 464

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-異丙基噻唑-5-甲醯胺

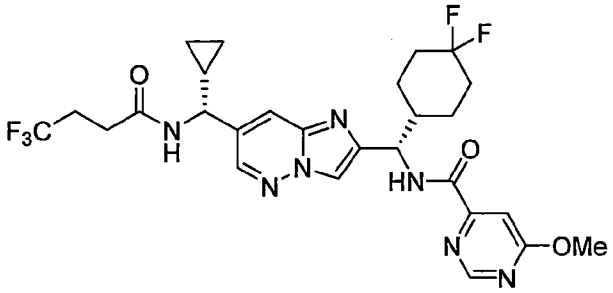


【1409】 如關於實施例 38 的合成所述製備標題化合物，使用 4-異丙基噻唑-5-甲酸代替 1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.74 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H),

3.63 - 3.51 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 3H), 2.22 - 1.91 (m, 3H), 1.89 - 1.53 (m, 4H), 1.42 - 1.15 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.64 - 0.43 (m, 3H), 0.42 - 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 613.2。

實施例 465

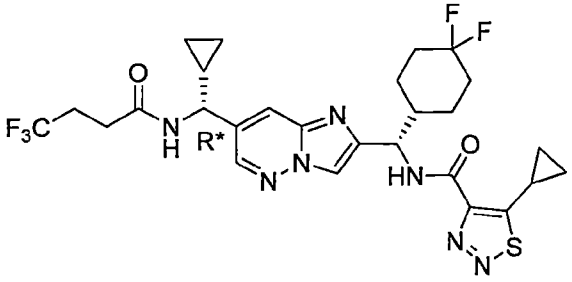
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-6-甲氧基嘧啶-4-甲醯胺



【1410】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 6-甲氧基嘧啶-4-甲酸代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86- 7.90 (m, 1H), 7.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.45 - 2.61 (m, 4H), 2.17 - 2.28 (m, 1H), 1.91 - 2.11 (m, 3H), 1.59 - 1.87 (m, 3H), 1.34 - 1.51 (m, 2H), 1.21 - 1.32 (m, 1H), 0.66- 0.74 (m, 2H), 0.46- 0.52 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 596.1。

實施例 466

5-環丙基-N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,3-噻二唑-4-甲醯胺

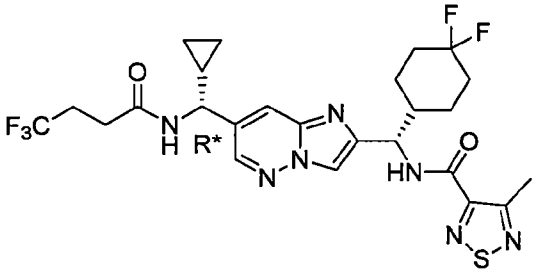


【1411】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 5-環丙基-1,2,3-噻二唑-4-甲酸代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸及

N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(中間物 411)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.47 - 8.56 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96- 8.00 (m, 1H), 5.26 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.25 - 4.33 (m, 1H), 3.16- 3.24 (m, 1H), 2.44 - 2.49 (m, 3H), 2.14 - 2.27 (m, 1H), 1.90 - 2.10 (m, 3H), 1.70 - 1.86(m, 2H), 1.58 - 1.69 (m, 1H), 1.38 - 1.48 (m, 3H), 1.13 - 1.37 (m, 3H), 0.80 - 0.89 (m, 2H), 0.47 - 0.61 (m, 3H), 0.33 - 0.42 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 612.1。

實施例 467

N-((S)-(7-((R*)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺

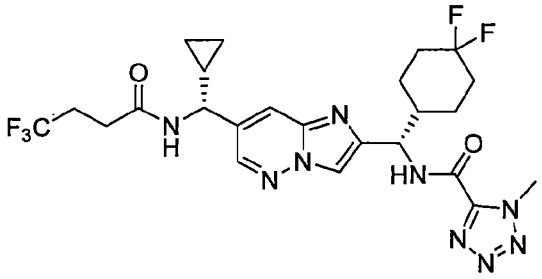


【1412】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 4-甲基-1,2,5-噻二唑-3-甲酸代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸及 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(中間物 411)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86- 7.92 (m, 1H), 5.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.45 - 2.62 (m, 4H), 2.16- 2.30 (m, 1H), 1.94 - 2.15 (m, 3H), 1.59 - 1.90 (m, 3H), 1.34 - 1.55 (m, 2H), 1.20 - 1.32 (m, 1H), 0.65 - 0.75 (m, 2H), 0.46- 0.53 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 586.1。

實施例 468

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二

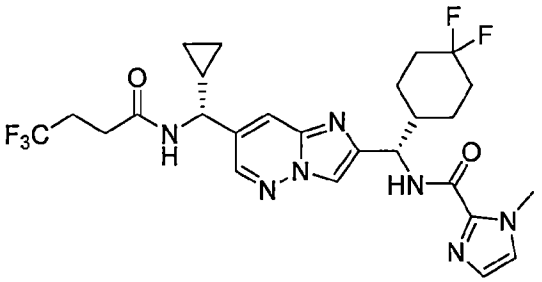
氟環己基)甲基)-1-甲基-1H-四唑-5-甲醯胺



【1413】 如關於實施例 142 的合成所述製備標題化合物，使用 1-甲基-1H-四唑-5-甲酸鉀代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 - 7.87 (m, 1H), 5.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.26 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.45 - 2.62 (m, 4H), 2.14 - 2.26(m, 1H), 1.92 - 2.14 (m, 3H), 1.56- 1.89 (m, 3H), 1.42 - 1.54 (m, 1H), 1.21 - 1.42 (m, 2H), 0.66- 0.75 (m, 2H), 0.46- 0.53 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 570.1。

實施例 469

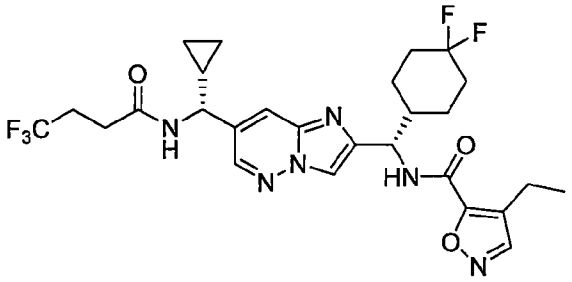
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺



【1414】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 - 7.89 (m, 1H), 7.22 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.45 - 2.62 (m, 4H), 2.13 - 2.25 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.61 - 1.87 (m, 3H), 1.33 - 1.55 (m, 2H), 1.20 - 1.31 (m, 1H), 0.65 - 0.74 (m, 2H), 0.46- 0.52 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 568.2。

實施例 470

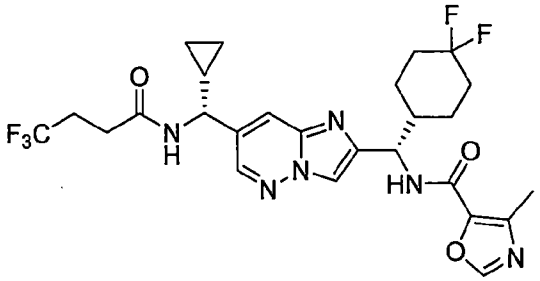
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-乙基異噁唑-5-甲醯胺



【1415】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 4-乙基異噁唑-5-甲酸代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.43 - 8.46 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.86- 7.89 (m, 1H), 5.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.78 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 - 2.62 (m, 4H), 2.15 - 2.27 (m, 1H), 1.96- 2.13 (m, 3H), 1.67 - 1.85 (m, 2H), 1.58 - 1.66 (m, 1H), 1.31 - 1.53 (m, 2H), 1.22 - 1.30 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.66- 0.74 (m, 2H), 0.46- 0.52 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 583.2。

實施例 471

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基噁唑-5-甲醯胺

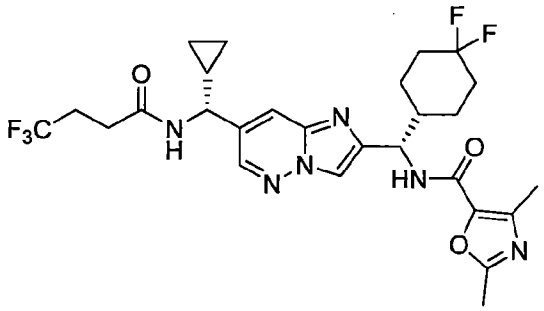


【1416】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 4-甲基噁唑-5-甲酸代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 1H), 5.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 3H), 1.74 - 1.56 (m, 2H), 1.52 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.41 - 1.21 (m, 2H), 1.19 - 1.11 (m, 1H), 0.64 - 0.54 (m, 2H), 0.44 - 0.35 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：

$[M+H]^+$實測值 569.2。

實施例 472

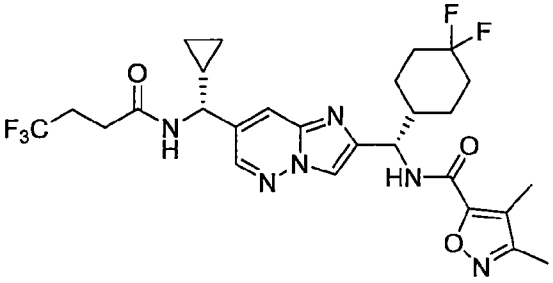
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2,4-二甲基噁唑-5-甲醯胺



【1417】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 2,4-二甲基噁唑-5-甲酸代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 5.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 7H), 2.30 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 3H), 1.73 - 1.57 (m, 2H), 1.56- 1.49 (m, 1H), 1.39 - 1.21 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 1H), 0.64 - 0.54 (m, 2H), 0.44 - 0.33 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 583.2。

實施例 473

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3,4-二甲基異噁唑-5-甲醯胺

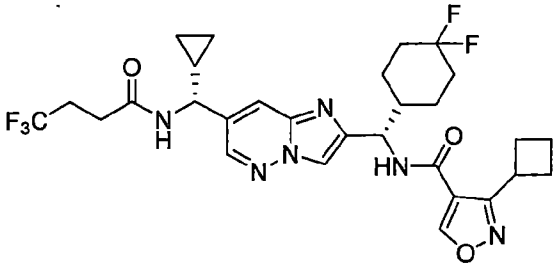


【1418】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 3,4-二甲基異噁唑-5-甲酸代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 5.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.63 - 2.45 (m, 7H), 2.35 (s, 3H), 2.23 - 2.02 (m, 3H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.89 - 1.64 (m, 3H), 1.58 - 1.37 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 0.78

- 0.67 (m, 2H), 0.55 - 0.48 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 583.2。

實施例 474

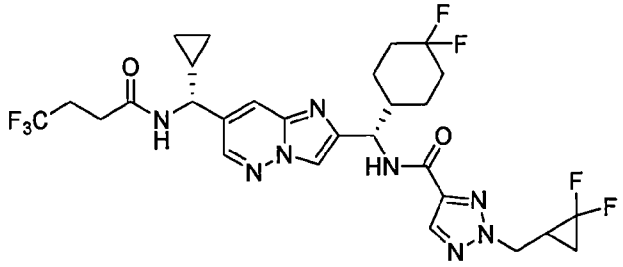
3-環丁基-N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)異噁唑-4-甲醯胺



【1419】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 3-環丁基異噁唑-4-甲酸代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.34 – 5.22 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.3, 6.8 Hz, 1H), 3.86 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 2.59 – 2.48 (m, 4H), 2.45 – 2.39 (m, 2H), 2.17 – 2.01 (m, 3H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.53 – 1.46 (m, 1H), 1.37 – 1.14 (m, 5H), 0.91 – 0.81 (m, 1H), 0.81 – 0.73 (m, 2H), 0.51 (ddt, J = 21.7, 9.3, 4.4 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 609.2。

實施例 475

N-((R)-(7-((S)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺

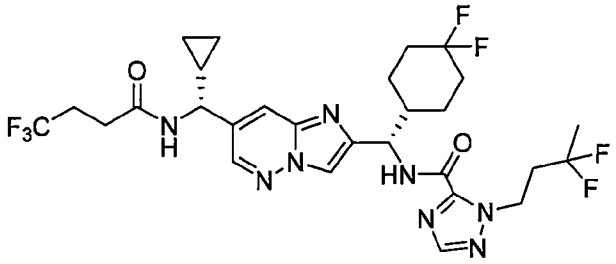


【1420】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 1-((2,2-二氟環丙基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸鋰(中間物 413)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (t, J = 1.6Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H),

7.86– 7.84 (m, 2H), 6.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 9.5, 7.5 Hz, 1H), 4.90 – 4.69 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 2.54 – 2.47 (m, 3H), 2.29 – 1.94 (m, 5H), 1.76– 1.66 (m, 2H), 1.56– 1.37 (m, 4H), 1.21 – 1.10 (m, 2H), 0.87 (ddq, J = 19.4, 15.1, 8.4, 6.9 Hz, 1H), 0.75 (ddq, J = 13.2, 9.0, 4.4 Hz, 2H), 0.49 (ddq, J = 18.1, 9.5, 4.6Hz, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 645.2。

實施例 476

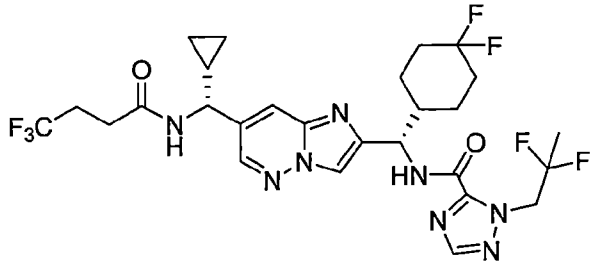
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(3,3-二氟丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺



【1421】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(3,3-二氟丁基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(中間物 415)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 3H), 6.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 9.2, 7.6Hz, 1H), 4.95 – 4.84 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 2.61 – 2.44 (m, 6H), 2.21 – 1.94 (m, 4H), 1.66(t, J = 18.5 Hz, 5H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 1.45 – 1.32 (m, 1H), 1.20 – 1.13 (m, 2H), 0.80 – 0.68 (m, 2H), 0.52 – 0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 647.2。

實施例 477

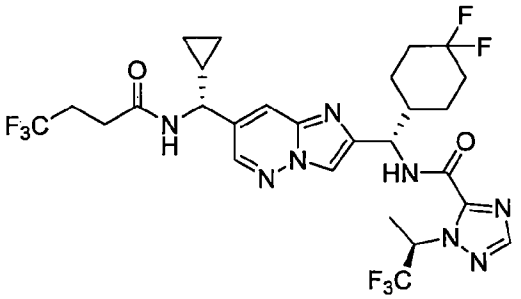
N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(2,2-二氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺



【1422】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(2,2-二氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸鋰(中間物 417)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.23 – 5.09 (m, 3H), 4.32 (dd, J = 9.4, 6.9 Hz, 1H), 2.56– 2.47 (m, 4H), 2.20 – 2.09 (m, 2H), 1.98 – 1.93 (m, 1H), 1.86(s, 1H), 1.65 (t, J = 18.6Hz, 6H), 1.51 (qd, J = 12.8, 3.8 Hz, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 1H), 1.22 – 1.12 (m, 1H), 0.89 – 0.71 (m, 2H), 0.55 – 0.43 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 633.2。

實施例 478

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺

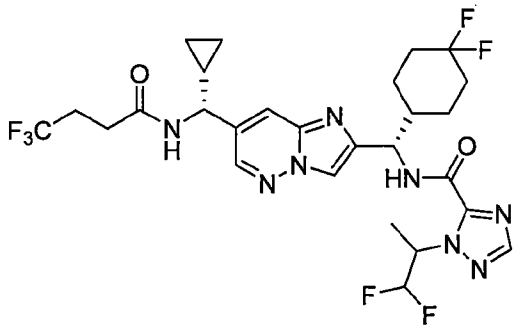


【1423】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用(R)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸鋰(中間物 419)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.6Hz, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 6.47 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 6.06(d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 9.1, 7.8 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 2.59 – 2.45 (m, 4H), 2.20 – 1.95 (m, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 6H), 1.58 – 1.50 (m, 1H), 1.42 – 1.35 (m, 1H), 1.29 – 1.23 (m, 1H), 1.22 – 1.12 (m, 1H), 0.80 – 0.72 (m, 2H), 0.55 – 0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 651.2。

實施例 479

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二

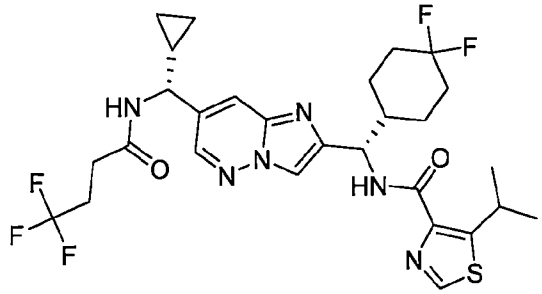
氟環已基)甲基)-1-(1,1-二氟丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺



【1424】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(1,1-二氟丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸鋰(中間物 421)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 14.1, 9.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 6.22 – 5.83 (m, 3H), 5.21 (ddd, J = 9.1, 7.6, 5.4 Hz, 1H), 4.32 (dt, J = 9.5, 6.1 Hz, 1H), 2.57 – 2.44 (m, 4H), 2.20 – 2.02 (m, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.78 – 1.61 (m, 7H), 1.59 – 1.47 (m, 1H), 1.16(tt, J = 9.1, 3.8 Hz, 1H), 0.75 (ddt, J = 7.7, 6.4, 3.8 Hz, 2H), 0.55 – 0.43 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 633.2。

實施例 480

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環已基)甲基)-5-異丙基噻唑-4-甲醯胺

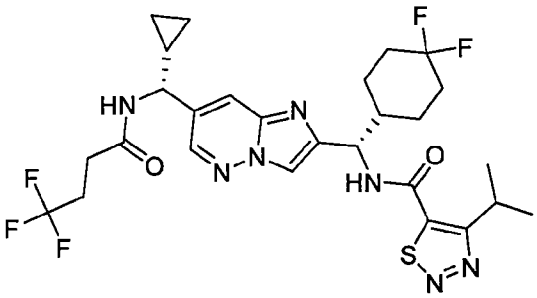


【1425】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 5-異丙基噻唑-4-甲酸代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.53 - 8.50 (m, 1H), 8.50 - 8.46(m, 1H), 8.26(s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 2.50 - 2.43 (m, 4H), 2.12 - 1.94 (m, 3H), 1.91 - 1.67 (m, 3H), 1.63 - 1.54

(m, 1H), 1.35 - 1.19 (m, 9H), 0.60 - 0.46(m, 3H), 0.43 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 613.3。

實施例 481

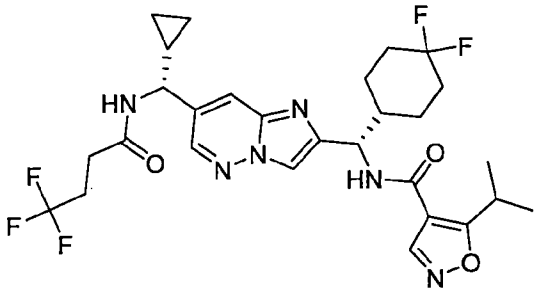
N-[(S)-[7-[(R)-環丙基-(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-(4,4-二氟環己基)甲基]-4-異丙基-噻二唑-5-甲醯胺



【1426】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 4-異丙基-1,2,3-噻二唑-5-甲酸代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.06(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 2.50 - 2.41 (m, 4H), 2.16- 1.90 (m, 3H), 1.89 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.78 - 1.60 (m, 3H), 1.42 (dd, J = 6.8, 5.2 Hz, 6H), 1.35 - 1.16(m, 2H), 1.16- 1.05 (m, 1H), 0.76- 0.64 (m, 2H), 0.50 - 0.37 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 614.2。

實施例 482

N-[(S)-[7-[(R)-環丙基-(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-(4,4-二氟環己基)甲基]-5-異丙基-異噁唑-4-甲醯胺

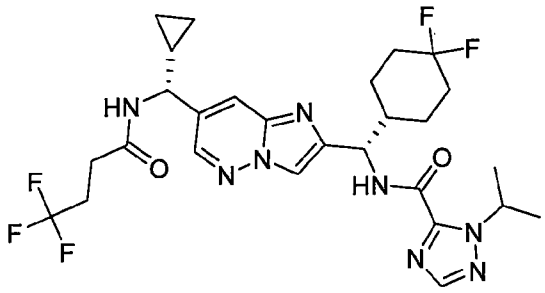


【1427】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 5-異丙基異噁唑-4-甲酸代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標

題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46(s, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.26(t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 7.2, 8.8 Hz, 1H), 3.85 (td, J = 7.2, 14.0 Hz, 1H), 2.61 - 2.43 (m, 4H), 2.23 - 1.94 (m, 4H), 1.76- 1.58 (m, 3H), 1.56- 1.43 (m, 1H), 1.35 (dd, J = 6.8, 14.0 Hz, 6H), 1.32 - 1.12 (m, 2H), 0.82 - 0.68 (m, 2H), 0.58 - 0.42 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 597.2。

實施例 483

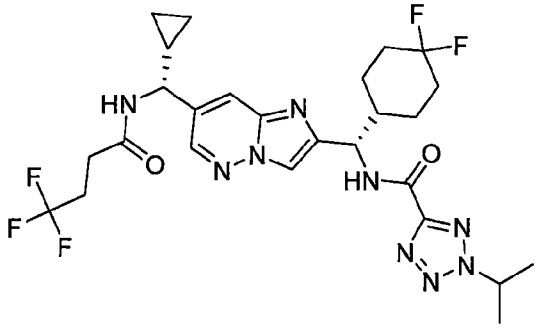
N-[(S)-[7-[(R)-環丙基-(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-(4,4-二氟環己基)甲基]-2-異丙基-1,2,4-三唑-3-甲醯胺



【1428】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 1-異丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸鋰(中間物 423)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.6Hz, 1H), 5.55 (五重峰, J = 6.8 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 4H), 2.19 - 1.56(m, 7H), 1.40 (dd, J = 6.8, 18.8 Hz, 6H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 2H), 0.65 - 0.45 (m, 3H), 0.43 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 597.2。

實施例 484

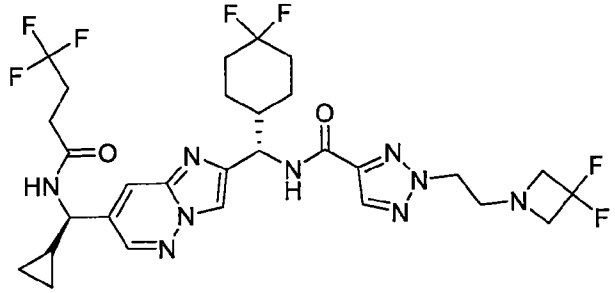
N-[(S)-[7-[(R)-環丙基-(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-(4,4-二氟環己基)甲基]-2-異丙基-四唑-5-甲醯胺



【1429】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 1-異丙基-1H-四唑-5-甲酸鋰(中間物 425)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.76(d, J = 7.6Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.27 - 5.13 (m, 2H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 1.87 (m, 3H), 1.87 - 1.67 (m, 2H), 1.66- 1.54 (m, 7H), 1.48 - 1.08 (m, 4H), 0.66- 0.45 (m, 3H), 0.43 - 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 598.2。

實施例 485

N-[(S)-[7-[(R)-環丙基-(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-(4,4-二氟環己基)甲基]-2-[2-(3,3-二氟氮咀-1-基)乙基]三唑-4-甲醯胺

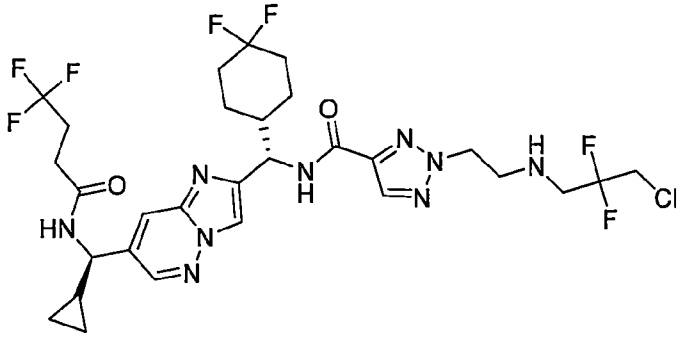


【1430】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(2-(3,3-二氟氮咀-1-基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸鋰(中間物 428)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76(d, J = 7.6Hz, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 2H), 8.26-8.17 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 5.17 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.09 (t, J = 5.6Hz, 2H), 2.47 (s, 4H), 2.22 - 1.63(m, 7H), 1.58 (d, J = 11.6Hz, 1H), 1.42 - 1.13 (m, 4H), 0.63 - 0.45 (m, 3H), 0.42 -0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M

+ H]$^+$實測值 674.2。

實施例 486

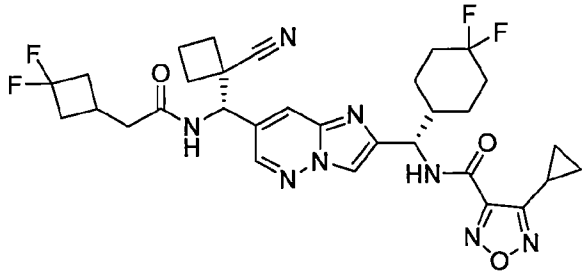
2-[2-[(3-氯-2,2-二氟-丙基)胺基]乙基]-N-[(S)-[7-[(R)-環丙基-(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基]咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基]-(4,4-二氟環己基)甲基]三唑-4-甲醯胺



【1431】 如關於實施例 32 的合成所述製備標題化合物，使用 2-(2-(3,3-二氟氮咀-1-基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸鋰(中間物 428)代替 2-(3,3-二氟丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.50 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.17 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.52 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 8.6Hz, 1H), 3.94 (t, J = 14.2 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.04 (t, J = 14.2 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.20 - 1.53 (m, 8H), 1.41 - 1.10 (m, 4H), 0.63 - 0.44 (m, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 710.2。

實施例 487

N-((S)-(7-((S)-(1-氰基環丁基)(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

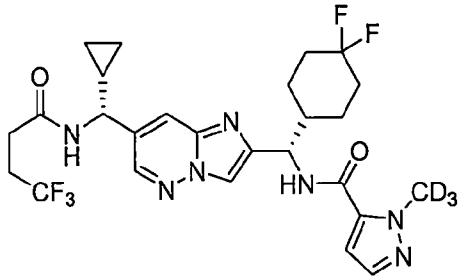


【1432】 將 N,N-二異丙基乙胺(0.364 mL，2.12 mmol)加至 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(164 mg，1.06mmol，中間物 570)和 1-丙烷膦酸酐(0.569 mL，

0.956mmol，在 EtOAc 中之 50%)在中 EtOAc (2.66mL)之攪拌溶液。5 min 後，添加在 1：1 DCM：EtOAc (4 mL)中之 N-((S*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(1-氰基環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(269 mg，0.531 mmol，中間物 432)。6h 後，將反應用 HCl 水溶液(25 mL，0.05 M)稀釋並用 EtOAc (4 x 15 mL)萃取水層。將合併的有機物用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(15-60% 丙酮 / 己烷類)將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物。根據得自標題化合物(N-((S)-(7-((S)-(1-氰基環丁基)(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺的立體化學)的 X-射線晶體結構之數據確認此化合物，結合至 IL-17A。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 8.6Hz, 1H), 5.20 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.53 - 2.44 (m, 3H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 4H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.63 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 1.29 (dq, J = 3.5, 12.5 Hz, 1H), 1.13 - 1.08 (m, 2H), 0.98 - 0.94 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 542.8。

實施例 488

N-((S)-(7-((R)-環丙基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-5-甲醯胺

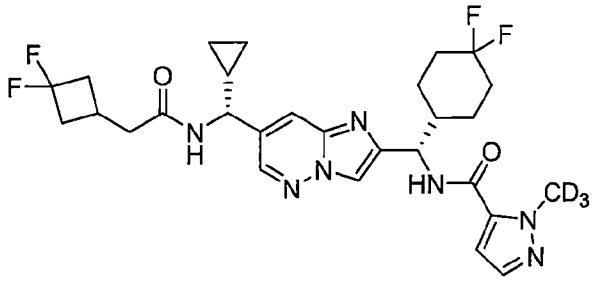


【1433】 如關於實施例 63 的合成所述製備標題化合物，使用 1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物 435)代替 2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸及乙腈代替 DMF 以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.77 - 8.66(m, 2H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96- 7.89 (m, 1H), 7.46(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 4H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.55 (m, 6H), 1.47 - 1.14 (m, 3H), 0.64 - 0.45 (m, 3H), 0.43 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 571.2。

實施例 489

N-((S)-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-5-甲醯胺

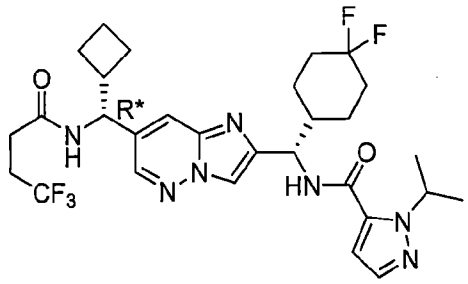


【1434】 如關於實施例 63 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 171)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺，1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物 435)代替 2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸，乙腈代替 DMF，及藉由製備型鹼性 HPLC (Gemini Prep NX-C18 5 μm，21.5 x 150 mm 管柱，10-70% 乙腈/ 20 mM 氫氧化銨水溶液經 20 min)、製備型酸性 HPLC (SunFire Prep C18 OBD 5 μm，30 x 250 mm 管柱，10-100% 乙腈/ 0.05% 水溶液 TFA 經 20 min)和矽膠層析法(0-10% MeOH / DCM)之另外純化提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.23 (m, 5H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.86- 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.44 - 1.32 (m, 1H),

1.32 - 1.14 (m, 2H), 0.63 - 0.43 (m, 3H), 0.41 - 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$ 實測值 579.3。

實施例 490

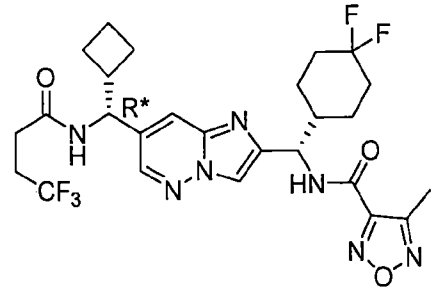
N-((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1435】 如關於中間物 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(中間物 440)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.54 - 8.40 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.44 - 5.31 (m, 1H), 5.15 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.92 - 4.80 (m, 1H), 2.76-2.61 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 4H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 3H), 1.93 - 1.67 (m, 8H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.46- 1.18 (m, 8H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 610.3。

實施例 491

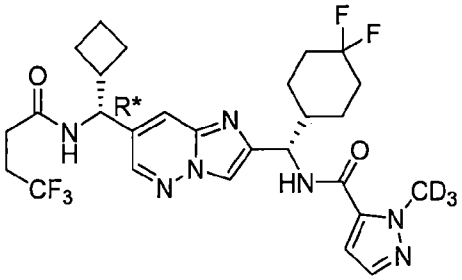
N-((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1436】 如關於實施例 249 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(中間物 440)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺及藉由製備型鹼性 HPLC(X-Bridge Prep C18 5 μm，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將材料純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.53 - 8.41 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 6H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.67 (m, 12H), 1.67 - 1.56(m, 1H), 1.48 - 1.18 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 584.3。

實施例 492

N-((S)-(7-((R*)-環丁基(4,4,4-三氟丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-5-甲醯胺

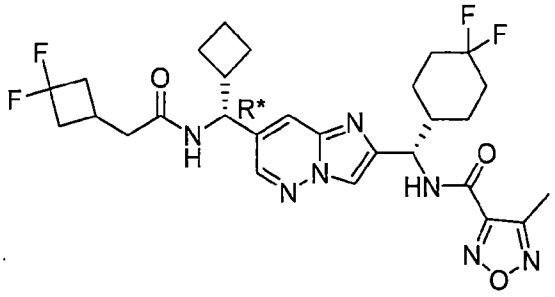


【1437】 如關於中間物 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺(中間物 440)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物 435)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸及藉由製備型鹼性 HPLC(X-Bridge Prep C18 5 μm，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將材料純化以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H),

5.14 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.91 – 4.82 (m, 1H), 2.76– 2.63 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 4H), 2.24 – 2.12 (m, 1H), 2.12 – 1.66 (m, 11H), 1.66– 1.54 (m, 1H), 1.44 – 1.18 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 585.3。

實施例 493

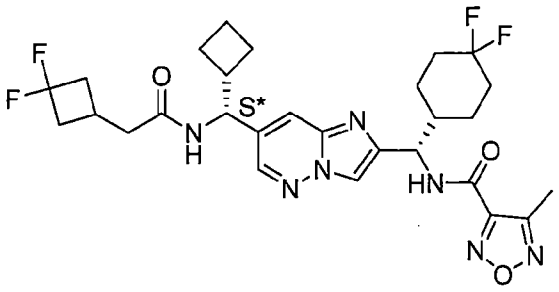
N-((S)-(7-((R*)-環丁基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1438】 將 DIPEA (0.09 mL，0.519 mmol)加至 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(17.3 mg，0.135 mmol)、1-丙烷膦酸酐(198.2 mg，0.312 mmol，在 EtOAc 中之 50%)和 DCM (1.5 mL)之混合物。將所得混合物在 30℃下攪拌 0.5 h。接下來，添加 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(50 mg，0.104 mmol，中間物 442)並將所得混合物在 30℃下攪拌 12 h。此後，將混合物用水(5 mL)和 DCM (10 mL)稀釋。將有機層分離並用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮至乾。藉由矽膠層析法(0-100% 乙酸乙酯 / 石油醚)將粗製材料純化，接著殘餘物懸浮在水(20 mL)中，冷凍，及冷凍乾燥至乾以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 5.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 - 2.26 (m, 5H), 2.25 - 1.91 (m, 6H), 1.84 - 1.61 (m, 8H), 1.41 - 1.25 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 592.2。

實施例 494

N-((S)-(7-((S*)-環丁基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

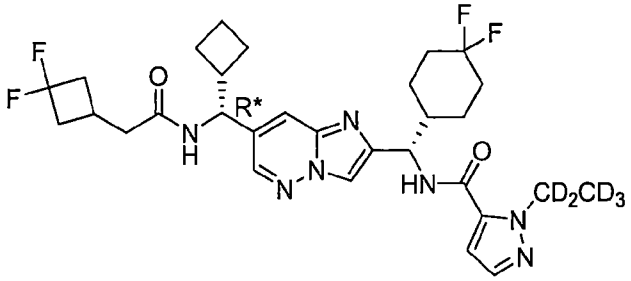


【1439】 如關於中間物 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 442)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸，及藉由矽膠製備型薄層層析法(50% 乙酸乙酯 / 己烷類)純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 5.16(t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.40 -2.23 (m, 5H), 2.22 - 1.89 (m, 6H), 1.83 - 1.55 (m, 8H), 1.41 - 1.21 (m, 2H)。

【1440】 MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 592.2。

實施例 495

N-((S)-(7-((R*)-環丁基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲醯胺

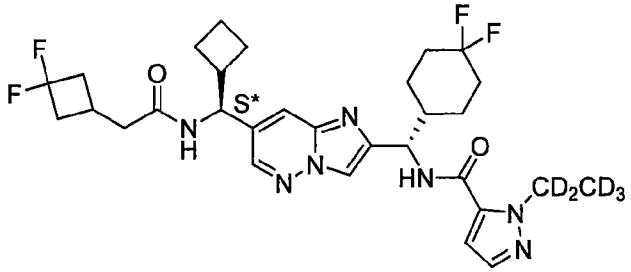


【1441】 如關於中間物 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 442)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，1-(乙基

-d_5)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物 204)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸及藉由矽膠層析法(0-100% 乙酸乙酯 / 石油醚)將材料純化，接著殘餘物懸浮於水(20 mL)，冷凍，及冷凍乾燥至乾以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.6Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.41 - 2.23 (m, 5H), 2.21 - 1.85 (m, 6H), 1.83 - 1.58 (m, 8H), 1.41 - 1.22 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 609.3。

實施例 496

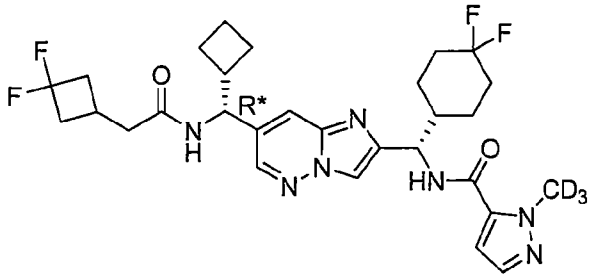
N-((S)-(7-((S*)-環丁基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1442】 如關於中間物 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 443)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物 204)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸及藉由製備型 HPLC(Phenomenex Gemini C18，40-70% MeCN / 水溶液 NH_4OH (0.05%))將材料純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.16(t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.45 - 2.24 (m, 5H), 2.24 - 1.85 (m, 6H), 1.84 - 1.52 (m, 8H), 1.46- 1.18 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 609.3。

實施例 497

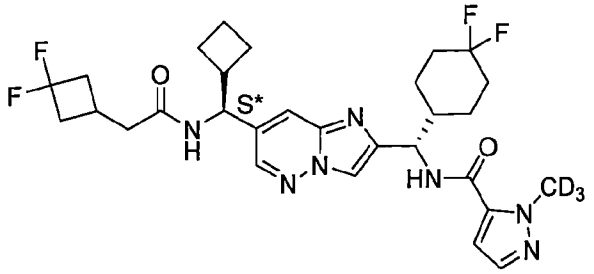
N-((S)-(7-((R*)-環丁基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1443】 如關於中間物 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 442)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物 435)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸及藉由矽膠層析法(0-100% 乙酸乙酯 / 石油醚)將材料純化，懸浮於水(20 mL)，使用乾冰/ 乙醇冷凍混合物，及接著冷凍乾燥至乾以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.43 - 2.16 (m, 6H), 2.16-1.83 (m, 5H), 1.83 - 1.55 (m, 8H), 1.42 - 1.20 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 593.3。

實施例 498

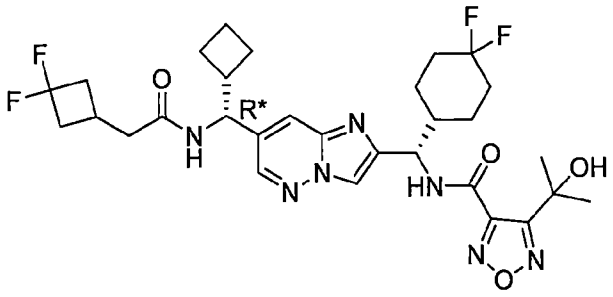
N-((S)-(7-((S*)-環丁基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1444】 如關於中間物 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 443)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物 435)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸及藉由製備型 HPLC (Phenomenex Gemini C18，40-70% MeCN / NH_4OH 水溶液(0.05%))將材料純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.43 - 2.18 (m, 6H), 2.16- 1.88 (m, 5H), 1.84 - 1.57 (m, 8H), 1.45 - 1.17(m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 593.3。

實施例 499

N-((S)-(7-((R*)-環丁基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(2-羥丙-2-基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

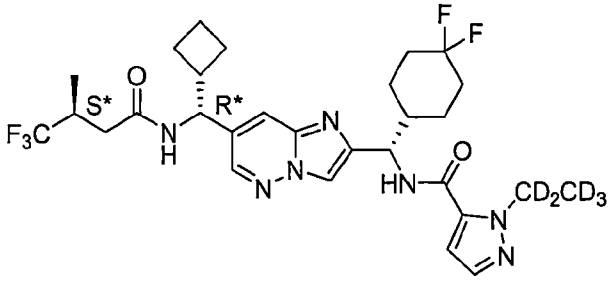


【1445】 將 N-((*R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(60 mg，0.13 mmol，中間物 442)加進在氮氣下於 20°C 之含有 6,6-二甲基呋喃并[3,4-c][1,2,5]噁二唑-4(6H)-酮(21.1 mg，0.14 mmol，中間物 350)、三氮雜雙環癸烯(5.20 mg，0.04 mmol)、攪拌棒、和 THF (5 mL)之溶液的 10 mL 單頸圓底燒瓶中。所得將混合物在 75°C 下加熱 12 h。將混合物濃縮並藉由矽膠層析法(0-100% 乙酸乙酯 / 石油醚)將殘餘物純化，懸浮於水(20 mL)中，使用乾冰/ EtOH 冷凍，接著冷凍乾燥至乾以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H),

8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.41 - 2.25 (m, 5H), 2.22 - 1.85 (m, 6H), 1.79-1.65 (m, 8H), 1.58 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.41 - 1.24 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 636.2。

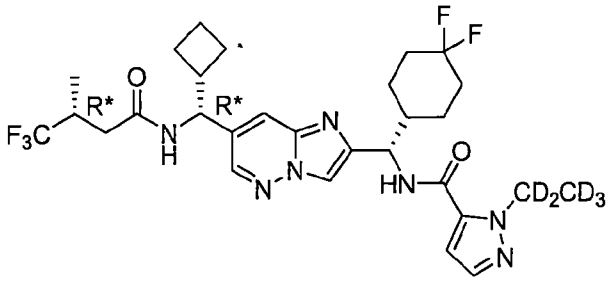
實施例 500

N-((S)-(7-((R*)-環丁基((S*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例 501

N-((S)-(7-((R*)-環丁基((R*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲醯胺

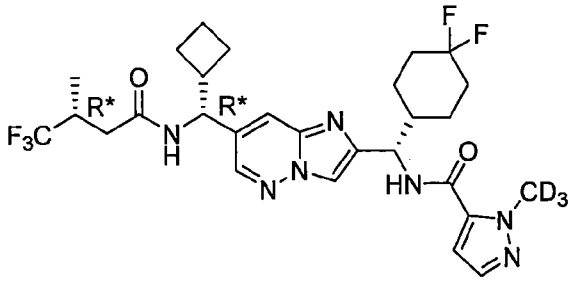


【1446】 如關於中間物 63 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺(中間物 445)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺，1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物 204)代替 2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸及藉由矽膠製備型薄層層析法(50% 乙酸乙酯 / 石油醚)將材料純化以提供呈白色固體之非鏡像異構物之混合物。藉由使用手性固定相之 SFC (Daicel Chiralpak® IE，20 / 80 EtOH (具有 0.1%的 25% NH_3 水溶液) / CO_2)將非鏡像異構

物分離。第一溶析異構物為實施例 500，及第二溶析異構物為實施例 501。實施例 500：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.6Hz, 1H), 5.14 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.62 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 1.87 (m, 4H), 1.85 - 1.59 (m, 8H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.13 (m, 2H), 0.97 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 615.3。實施例 501：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.14 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.08 - 1.86 (m, 4H), 1.83 - 1.57 (m, 8H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.26- 1.17 (m, 2H), 1.05 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 615.3。

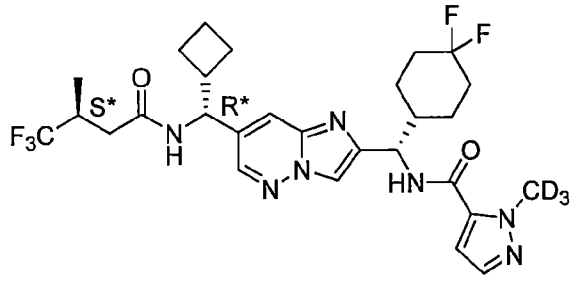
實施例 502

N-((S)-(7-((R*)-環丁基((R*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例 503

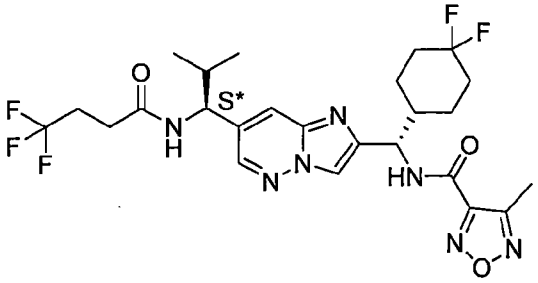
N-((S)-(7-((R*)-環丁基((S*)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1447】 如關於中間物 63 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丁基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺(中間物 445)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺，1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物 435)代替 2-((3,3-二氟環丁基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸及藉由矽膠製備型薄層層析法(50% 乙酸乙酯 / 石油醚)將材料純化以提供呈白色固體之非鏡像異構物的混合物。藉由使用手性固定相之 SFC (Daicel Chiralpak® IE，20 / 80 EtOH (具有 0.1%的 25% NH_3 水溶液) / CO_2)將非鏡像異構物分離。第一溶析異構物為實施例 502，及第二溶析異構物為實施例 503。實施例 502：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 2.26- 2.13 (m, 2H), 2.08 - 1.88 (m, 4H), 1.83 - 1.57 (m, 8H), 1.41 - 1.34 (m, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 2H), 0.97 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 599.2。實施例 503：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 1.90 (m, 4H), 1.85 - 1.60 (m, 8H), 1.37 - 1.33 (m, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.05 (d, J = 7.2 Hz, 3H)MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 599.2。

實施例 504

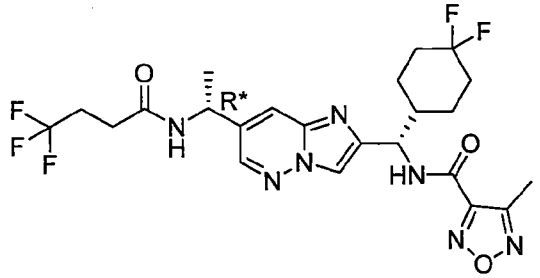
N-((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((S*)-2-甲基-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1448】 如關於實施例 142 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-4,4,4-三氟丁醯胺(中間物 515)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 5.19 – 5.14 (m, 1H), 4.71– 4.67 (m, 1H), 2.46(m, 6H), 2.17 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 572.2。

實施例 505

N-((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((R*)-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

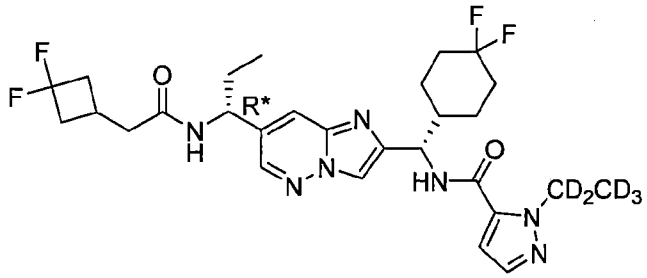


【1449】 如關於實施例142的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)乙基)-4,4,4-三氟丁醯胺(中間物519)代替N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 5.18 – 5.14 (m, 1H), 5.02 – 4.95 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 6H), 2.17 (m, 1H), 2.11 – 1.66(m, 5H), 1.60 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26(m, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 544.2。

實施例 506

N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-

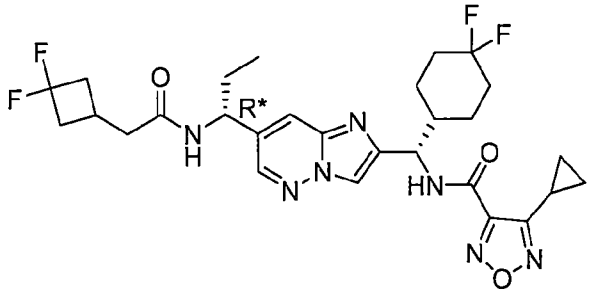
基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1450】 將 N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(50 mg，0.11 mmol，中間物 450)、TEA (31 μL，0.22 mmol)、1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲酸(24 mg，0.17 mmol，中間物 204)、和 DCM (2.5 mL)加至具有攪拌棒之小瓶中。接著慢慢地，添加 1-丙烷膦酸酐(56mg，0.18 mmol)。將反應攪拌 19 hrs。將反應用乙腈稀釋，過濾及藉由逆相鹼性 HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm 管柱 50 x 100 mm，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))直接純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.46(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.82 – 4.71 (m, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 2H), 2.44 – 2.13 (m, 6H), 2.12 – 1.56(m, 8H), 1.45 – 1.19 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值，583.2。

實施例 507

4-環丙基-N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

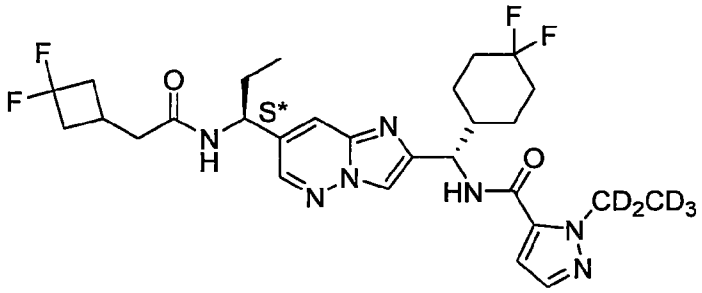


【1451】 如關於實施例 506 的合成所述製備標題化合物，使用 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲酸以提供呈白色

固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.86– 4.75 (m, 1H), 2.77 – 2.59 (m, 2H), 2.48 – 2.15 (m, 7H), 2.14 – 1.71 (m, 7H), 1.71 – 1.58 (m, 1H), 1.51 – 1.23 (m, 2H), 1.19 – 1.10 (m, 2H), 1.04 – 0.96 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 592.1。

實施例 508

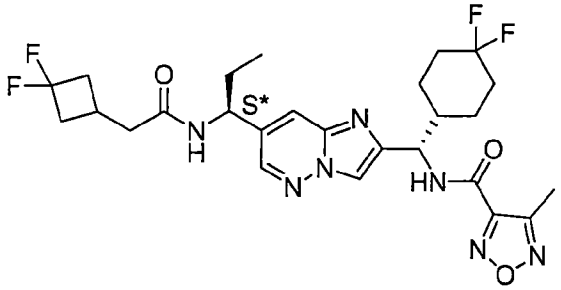
N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1452】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 451)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物 204)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸並藉由製備型鹼性 HPLC(X-Bridge Prep C18 5 μm，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將材料純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.46(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 2.72 - 2.55 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 3H), 2.35 - 2.12 (m, 3H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 4H), 1.61 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.45 - 1.19 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 583.2。

實施例 509

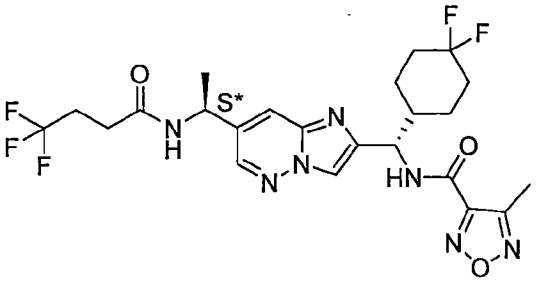
N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1453】 如關於實施例 249 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 451)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺及藉由製備型鹼性 HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將材料純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 5.17 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 4H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 566.2。

實施例 510

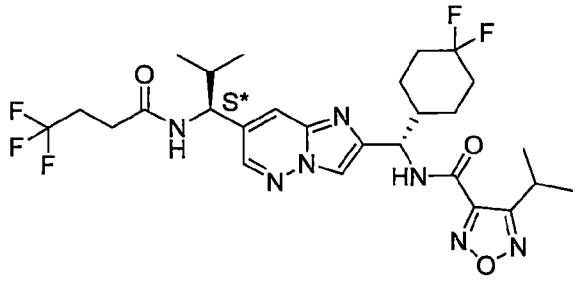
N-((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((S*)-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1454】 如關於實施例142的合成所述製備標題化合物，使用N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)乙基)-4,4,4-三氟丁醯胺(中間物520)代替N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 5.19 – 5.14 (m, 1H), 5.02 – 4.95 (m, 1H), 2.46(m, 7H), 2.17 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.85 – 1.69 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.41 – 1.33 (m, 1H), 1.27 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 544.2。

實施例 511

N-((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((S*)-2-甲基-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-4-異丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

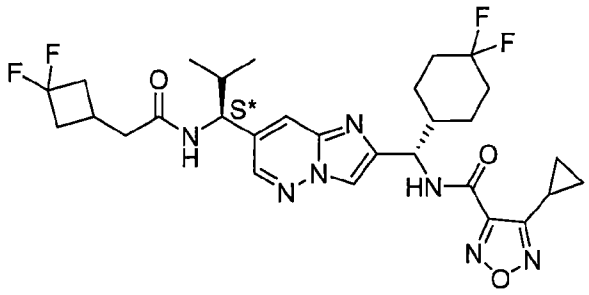


【1455】 將微波小瓶中加入4-(((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((S*)-2-甲基-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)胺甲醯基)-3-異丙基-1,2,5-噁二唑2-氧化物(302 mg，0.491 mmol，中間物516)和甲苯(2.45 mL)。將小瓶密封並接著用N_2除氣和回填(3次)。接著滴加亞膦酸苯三甲酯(1.15 mL，9.82 mmol)並將反應加熱至120°C經16h。此時，將反應用1 M HCl水溶液稀釋並將反應用EtOAc (3 x 15 mL)萃取。將合併的有機萃取物用無水$MgSO_4$乾燥，過濾，及濃縮至乾以產生黃色油，藉由製備型鹼性HPLC(Gemini® 5 µm，C18，110 Å，150 x 21.2 mm，0-100% MeCN / H_2O (具有20 mM NH_4OH))將其純化。將含有產物之部分冷凍乾燥以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.90

(d, J = 7.6Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 8.9, 7.6Hz, 1H), 4.75 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.58 (七重峰, J = 6.9 Hz, 1H), 2.58 - 2.38 (m, 4H), 2.20 - 2.01 (m, 4H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.82 - 1.67 (m, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 600.2。

實施例 512

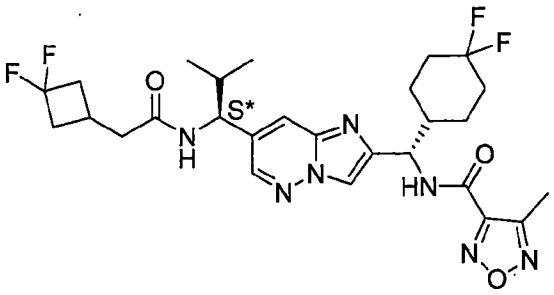
4-環丙基-N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1456】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物517)代替N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺，及4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物570)代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.22 – 5.17 (m, 1H), 4.71 – 4.65 (m, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.28 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.05 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.34 m，2H), 1.16- 1.07 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 606.2。

實施例 513

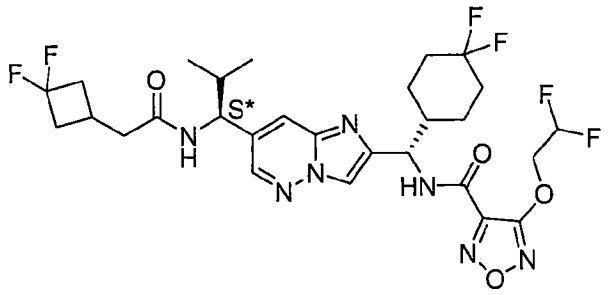
N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1457】 將小瓶中加入攪拌棒、4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(63 mg，0.49 mmol)、EtOAc (1.23 mL)、1-丙烷膦酸酐(在 EtOAc 中之 50%，0.262 mL，0.441 mmol)、和 DIPEA (0.168 mL，0.98 mmol)。將混合物攪拌 5 min，此時添加 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(115 mg，0.245 mmol，中間物 517)。將反應攪拌 24 h，此時將其用 0.05 M HCl 水溶液稀釋並接著用 EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併的有機層用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，及濃縮至乾。將殘餘物溶解在最少 DMSO 中並藉由酸性製備型 HPLC (Waters XBridge CSH 5 μm C18，19 x 100 mm，10-65% MeCN / H_2O (具有 0.16% TFA))純化以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.20 – 5.15 (m, 1H), 4.70 – 4.65 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 4H), 2.33 - 2.14 (m, 3H), 2.09 - 1.87 (m, 4H), 1.77 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.43 - 1.22 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 580.2。

實施例 514

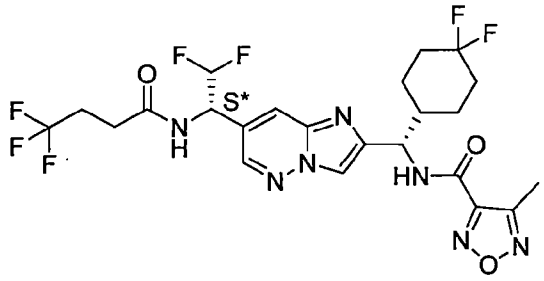
N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1458】 如關於實施例 513 的合成所述製備標題化合物，使用 4-(2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 330)代替 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36(d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 53.6, 3.1 Hz, 1H), 5.16(t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 3H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.69 (m, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.33 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 646.3。

實施例 515

N-((S)-(7-((S*)-2,2-二氟-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

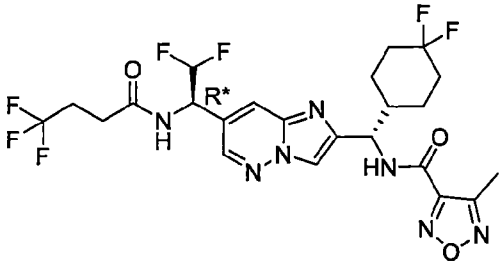


【1459】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用N-(1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2,2-二氟乙基)-4,4,4-三氟丁醯胺(中間物525)代替N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺，及4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。藉由使用手性固定相之SFC (Regis (S,S) Whelk-O® 1，20：80 MeOH / CO_2)進行額外的純化步驟提供呈白色粉末之標題化合物(第一溶析異構物)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 9.06(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 5.63 – 5.52 (m, 1H), 5.23 – 5.15 (m, 1H), 2.61 – 2.51 (m, 4H), 2.46(s, 3H), 2.18 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.90 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.60 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.44 – 1.33 (m, 1H), 1.27 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：

$[M+H]^+$實測值 580.1。

實施例 516

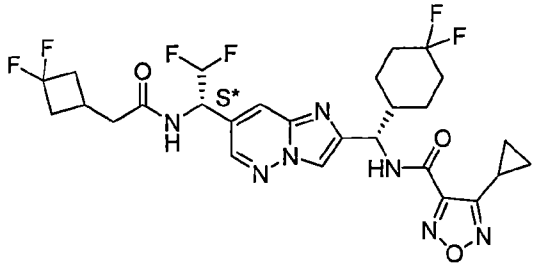
N-((S)-(7-((R*)-2,2-二氟-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1460】 如關於實施例38的合成所述製備標題化合物，使用N-(1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2,2-二氟乙基)-4,4,4-三氟丁醯胺(中間物525)代替N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟丁醯胺，及4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸代替1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸。藉由使用手性固定相之SFC (Regis (S,S) Whelk-O® 1，20：80 MeOH / CO_2)進行額外的純化步驟提供呈白色粉末之標題化合物(第二溶析異構物)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 0.6Hz, 1H), 8.16– 8.15 (m, 1H), 6.37 (td, J = 54.9, 3.0 Hz, 1H), 5.62 – 5.50 (m, 1H), 5.21 – 5.13 (m, 1H), 2.61 – 2.51 (m, 4H), 2.46(s, 3H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.06– 1.87 (m, 3H), 1.86– 1.69 (m, 2H), 1.60 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.44 – 1.34 (m, 1H), 1.32 – 1.22 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 580.1。

實施例 517

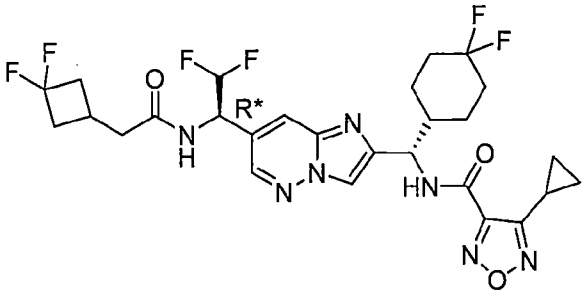
4-環丙基-N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1461】 如關於實施例513的合成所述製備標題化合物，使用N-(1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2,2-二氟乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物526)代替N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺，及4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物570)代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由使用手性固定相之SFC (Regis (S,S) Whelk-O® 1，20：80 MeOH / CO_2)進行額外的純化步驟提供呈白色粉末之標題化合物(第一溶析異構物)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.35 (dt, J = 2.9, 55.0 Hz, 1H), 5.60 - 5.47 (m, 1H), 5.23 – 5.17 (m, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.46- 2.37 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 614.2。

實施例 518

4-環丙基-N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

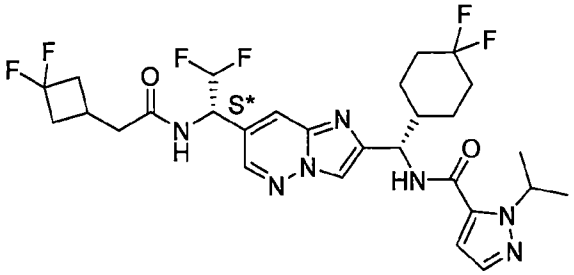


【1462】 如關於實施例513的合成所述製備標題化合物，使用N-(1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2,2-二氟乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物526)代替N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺，及4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物570)代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由使用手性固定相之SFC (Regis (S,S) Whelk-O® 1，20：80 MeOH / CO_2)進行額外的純化步驟提供呈

白色粉末之標題化合物(第二溶析異構物)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 614.2。

實施例 519

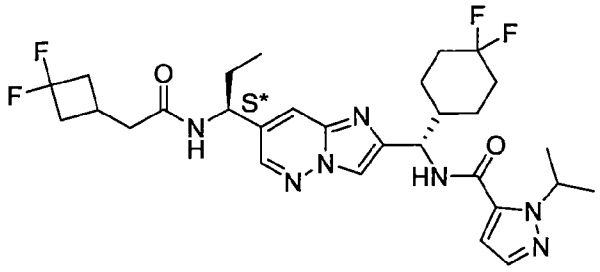
N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1463】 如關於實施例513的合成所述製備標題化合物，使用N-(1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2,2-二氟乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物526)代替N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺，及1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸。藉由使用手性固定相之SFC (Regis (S,S) Whelk-O® 1，20：80 MeOH / CO_2)進行額外的純化步驟提供呈白色粉末之標題化合物(第一溶析異構物)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.35 (dt, J = 2.8, 55.0 Hz, 1H), 5.60 - 5.47 (m, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 1H), 5.19 – 5.14 (m, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 1.36(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.30 - 1.20 (m, 1H), 1.02 (m, 1H) MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 614.2。

實施例 520

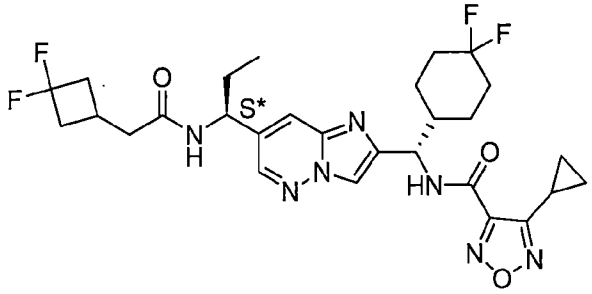
N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1464】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 451)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，及藉由製備型鹼性 HPLC(X-Bridge Prep C18 5 μm，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將材料純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.46(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 - 5.32 (m, 1H), 5.15 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.67 (m, 5H), 1.66- 1.56 (m, 1H), 1.44 - 1.20 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 592.2。

實施例 521

4-環丙基-N-((S*)-(7-((R)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

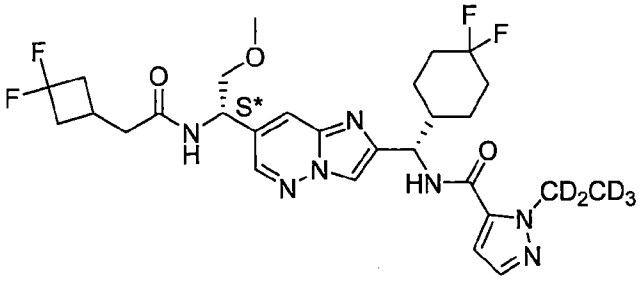


【1465】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)丙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 451)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己

基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸並藉由製備型鹼性 HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將材料純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.22 – 5.15 (m, 1H), 4.82 – 4.73 (m, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 3H), 2.35 – 2.23 (m, 3H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.88 (m, 1H), 1.85 – 1.69 (m, 4H), 1.66– 1.57 (m, 1H), 1.45 – 1.35 (m, 1H), 1.35 – 1.23 (m, 1H), 1.16– 1.08 (m, 2H), 1.00 – 0.93 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 592.2。

實施例 522

N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲醯胺

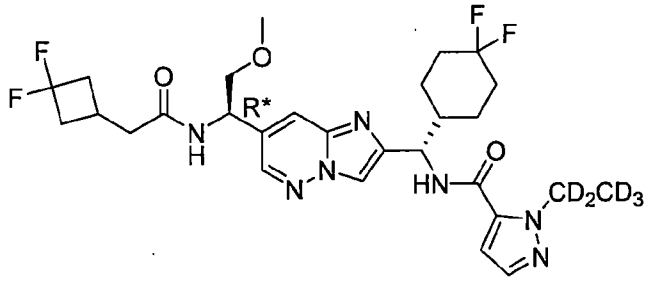


【1466】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 458)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物 204)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸並藉由製備型鹼性 HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將材料純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.57 - 8.44 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H),

5.21 - 5.04 (m, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.74 - 2.57 (m, 2H), 2.46- 2.24 (m, 5H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.53 (m, 1H), 1.44 - 1.32 (m, 1H), 1.32 - 1.16 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 599.3。

實施例 523

N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒咿-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲醯胺

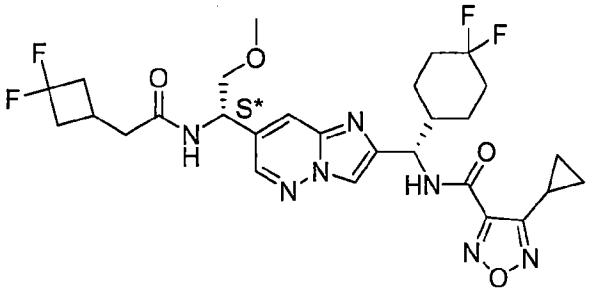


【1467】 如關於實施例173的合成所述製備標題化合物，使用N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咿-7-基)-2-甲氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物458)代替N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咿-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物204)代替1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸並藉由製備型鹼性HPLC(X-Bridge Prep C18 5 μm，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有20 mM NH_4OH))將材料純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.56- 8.46(m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.07 (m, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.72 - 2.55 (m, 2H), 2.46- 2.23 (m, 5H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.67 (m, 3H), 1.66- 1.55 (m, 1H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 1H)。

【1468】 MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 599.3。

實施例 524

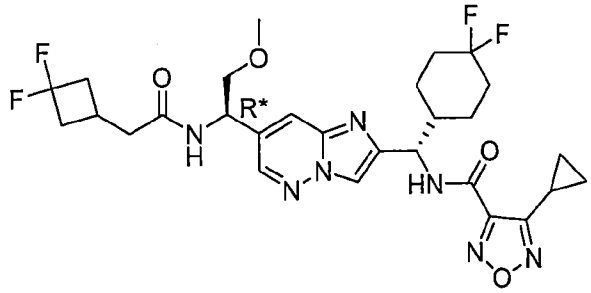
4-環丙基-N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒咿-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1469】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 458)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺及 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸。藉由製備型鹼性 HPLC(X-Bridge Prep C18 5 μm，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH)，接著製備型酸性 HPLC (SunFire® Prep C18 5 μm，30 x 250 mm 管柱，0-100% 乙腈(0.05% TFA) /水(0.05% TFA))將材料純化。將所需的部分濃縮並藉由通過二氧化矽塞(具有 2.0 M 氨之 10% MeOH / DCM)溶析將材料純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.58 - 8.44 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.96- 7.90 (m, 1H), 5.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.16- 5.07 (m, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.75 - 2.56(m, 2H), 2.45 - 2.12 (m, 7H), 2.12 - 1.67 (m, 5H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.47 - 1.22 (m, 2H), 1.19 - 1.07 (m, 2H), 1.01 - 0.89 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 608.3。

實施例 525

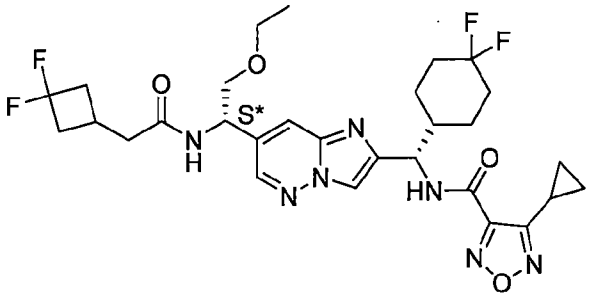
4-環丙基-N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1470】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 457)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺及 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸。藉由製備型鹼性 HPLC(X-Bridge Prep C18 5 μm，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH)，接著製備型酸性 HPLC (SunFire® Prep C18 5 μm，30 x 250 mm 管柱，0-100% 乙腈(0.05% TFA) /水(0.05% TFA))將材料純化。將所需的部分濃縮並藉由通過二氧化矽塞(具有 2.0 M 氨之 10% MeOH / DCM)溶析將材料純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.57 - 8.46(m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.98 - 7.86(m, 1H), 5.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.16- 5.07 (m, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.73 - 2.56(m, 2H), 2.47 - 2.12 (m, 7H), 2.12 - 1.68 (m, 5H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 1.50 - 1.21 (m, 2H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 1.00 - 0.89 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 608.3。

實施例 526

4-環丙基-N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

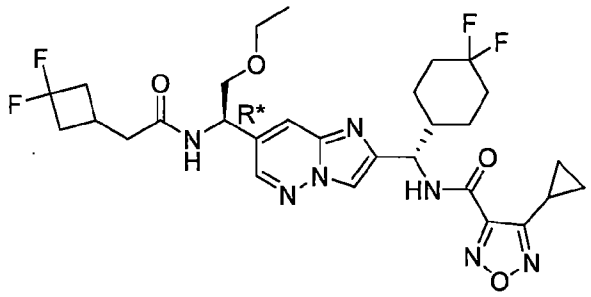


【1471】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-乙氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 465)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，4-環

丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸並藉由製備型鹼性 HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將材料純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.54 - 8.44 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.24 - 5.16(m, 1H), 5.14 - 5.05 (m, 1H), 3.67 - 3.56(m, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 2.74 - 2.55 (m, 2H), 2.46- 2.12 (m, 7H), 2.12 - 1.68 (m, 5H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.47 - 1.21 (m, 2H), 1.17 - 1.05 (m, 5H), 1.00 - 0.92 (m, 2H).MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 622.3。

實施例 527

4-環丙基-N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

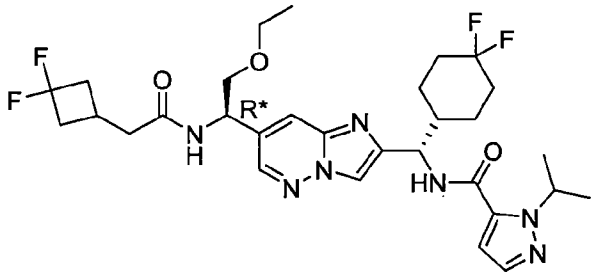


【1472】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-乙氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 464)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，及 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸並藉由製備型鹼性 HPLC (X-Bridge Prep 5 μm C18，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有20 mM NH_4OH))將材料純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.54 - 8.44 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.23 - 5.16(m, 1H), 5.13 - 5.06(m, 1H), 3.66- 3.59 (m, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 2.71 - 2.56(m, 2H), 2.45 - 2.25 (m, 6H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.70 (m, 5H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.44 - 1.22 (m, 2H), 1.16-

1.05 (m, 5H), 1.04 - 0.91 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 622.3。

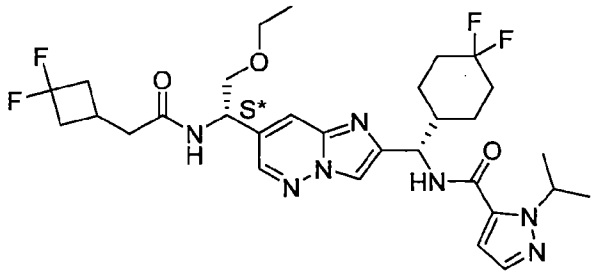
實施例 528

N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例 529

N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

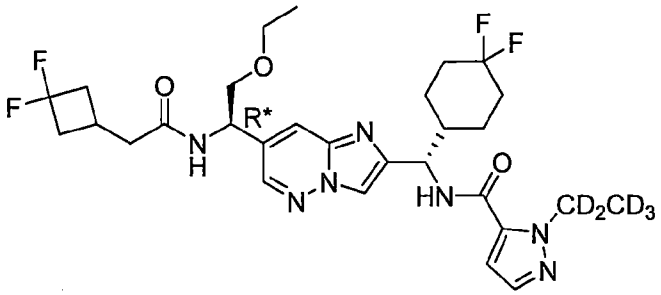


【1473】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)-2-乙氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 464)和 N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)-2-乙氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 465)之混合物代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺。藉由使用手性固定相之 SFC (Chiralpak IA，15：85 MeOH / CO_2)分離異構物以提供標題化合物。實施例 528 為第一溶析部分及實施例 529 為第二溶析部分。實施例 528：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.53 - 8.45 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.37 (七重峰, J = 6.6Hz, 1H), 5.19 - 5.04 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 2.71 - 2.56(m, 2H), 2.45

- 2.11 (m, 6H), 2.11 - 1.66 (m, 5H), 1.66- 1.56(m, 1H), 1.45 - 1.19 (m, 8H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 622.3。實施例 529：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.53 - 8.46(m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 5.19 - 5.05 (m, 2H), 3.66- 3.58 (m, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 2.72 - 2.56(m, 2H), 2.45 - 2.11 (m, 6H), 2.11 - 1.67 (m, 5H), 1.67 - 1.56(m, 1H), 1.43 - 1.19 (m, 8H), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 622.3。

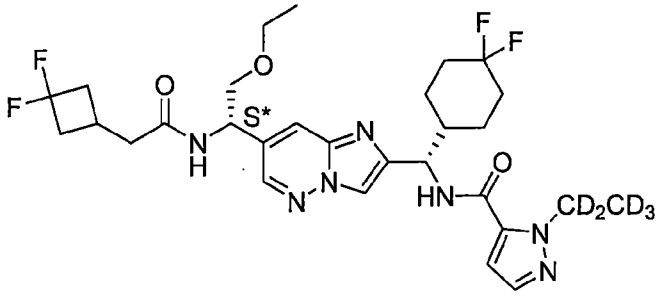
實施例 530

N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒咿-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲醯胺



實施例 531

N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒咿-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲醯胺

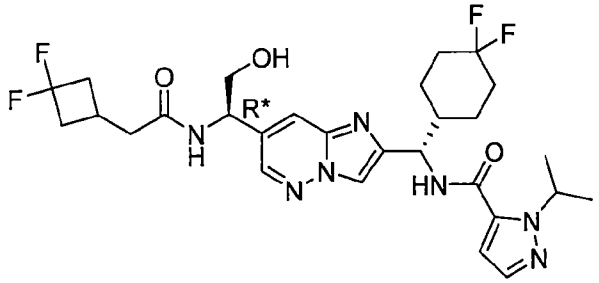


【1474】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咿-7-基)-2-乙氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物464)和N-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咿-7-基)-2-乙氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 465)之混合物代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]

嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺及 1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物 204)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸。藉由使用手性固定相之 SFC (Chiralpak IA，15：85 MeOH / CO_2)分離異構物以提供標題化合物。實施例 530 為第一溶析部分及實施例 531 為第二溶析部分。實施例 530：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.53 - 8.42 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.22 - 5.03 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 2.72 - 2.56(m, 2H), 2.46- 2.12 (m, 6H), 2.11 - 1.67 (m, 5H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.45 - 1.19 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 613.4。實施例 531：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.53 - 8.45 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.05 (m, 2H), 3.66- 3.57 (m, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 2.72 - 2.56(m, 2H), 2.46- 2.11 (m, 6H), 2.10 - 1.67 (m, 5H), 1.66- 1.56(m, 1H), 1.45 - 1.19 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 613.3。

實施例 532

N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-羥乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

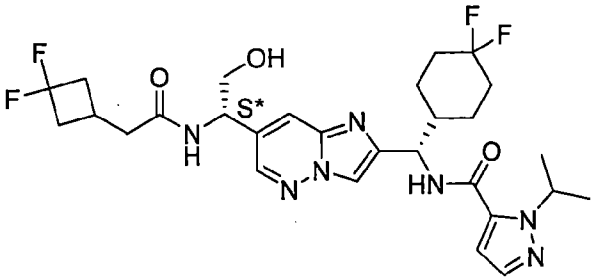


【1475】 將 N-((S)-(7-((R*)-2-(苯甲氧基)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(55 mg，0.11 mmol，中間物 470)溶解在乙醇(15 mL)中並將溶液在環路中在 60°C 下以 1.0 mL/min、1 巴 H_2 通過使用 10% Pd/C 觸媒筒之 ThalesNano H-cube 經 4 h。將反應混合物濃縮至乾並藉由矽膠層析法(0-10% MeOH / DCM)純化以

提供呈白色泡沫之標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.46(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.40 - 5.33 (m, 1H), 5.15 (t, J = 8.6Hz, 1H), 5.01 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.45 - 2.36(m, 3H), 2.36- 2.25 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.56(m, 1H), 1.43 - 1.20 (m, 8H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 594.3。

實施例 533

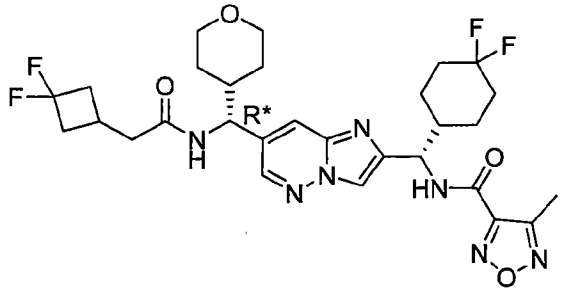
N-((S)-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-羥乙基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1476】 如關於實施例 532 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S)-(7-((S*)-2-(苯甲氧基)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺(中間物 471)代替 N-((S)-(7-((R*)-2-(苯甲氧基)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒咔-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺以提供呈白色泡沫之標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.46(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.31 (m, 1H), 5.15 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.47 - 2.36(m, 3H), 2.36- 2.24 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.44 - 1.19 (m, 8H)。MS (ESI) m/z：[M + H]$^+$實測值 594.3。

實施例 534

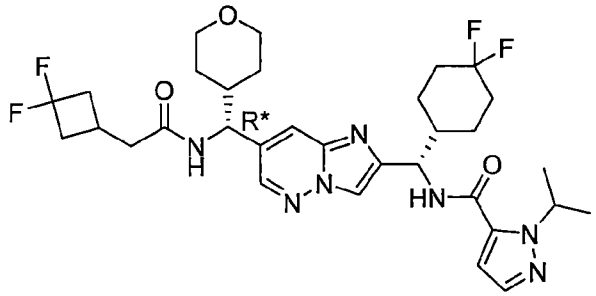
N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1477】 如關於實施例 249 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 475)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺及藉由製備型鹼性 HPLC(X-Bridge Prep 5 μm C18，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將材料純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 - 8.42 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 4.70 (t, J = 8.6Hz, 1H), 3.89 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.44 - 2.34 (m, 3H), 2.33 - 2.12 (m, 3H), 2.10 - 1.87 (m, 4H), 1.84 - 1.66(m, 3H), 1.65 - 1.56(m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 3H), 1.21 - 1.13 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M + H]^+$實測值 622.3。

實施例 535

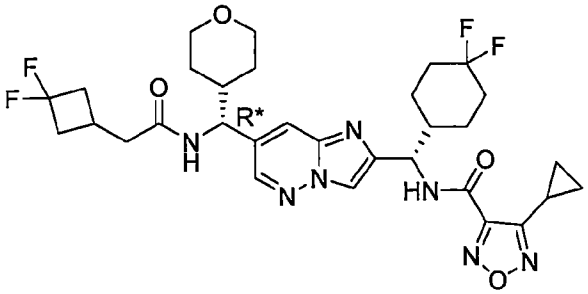
N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1478】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 475)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺及藉由製備型鹼性 HPLC (X-Bridge Prep 5 μm C18，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將材料純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.39 - 5.33 (m, 1H), 5.15 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 8.6Hz, 1H), 3.92 - 3.74 (m, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.33 - 2.12 (m, 3H), 2.09 - 1.84 (m, 4H), 1.84 - 1.66(m, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.44 - 1.31 (m, 7H), 1.31 - 1.21 (m, 3H), 1.20 - 1.13 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 648.2。

實施例 536

4-環丙基-N-((S)-(7-((R*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

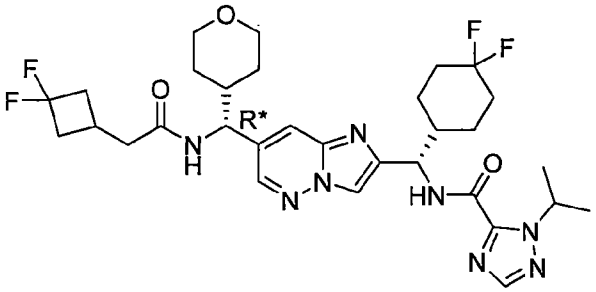


【1479】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 475)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺及 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸。藉由製備型鹼性 HPLC(X-Bridge Prep 5 μm C18，50 x 100 mm 管柱，0-100%

乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))，接著製備型酸性 HPLC (SunFire® Prep 5 μm C18，30 x 250 mm 管柱，0-100% 乙腈(0.05% TFA) /水(0.05% TFA))將材料純化。將含有產物之部分濃縮並藉由通過矽膠塞溶析(具有 2.0 M 氨之 10% MeOH / DCM)將所得材料純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.52 – 8.39 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 8.6Hz, 1H), 3.89 (d, J = 9.6Hz, 1H), 3.78 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.29 – 3.12 (m, 2H), 2.73 – 2.55 (m, 2H), 2.45 – 2.12 (m, 7H), 2.11 – 1.55 (m, 8H), 1.46– 1.07 (m, 7H), 1.03 – 0.89 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 648.3。

實施例 537

N-((S)-(7-((R*)-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺

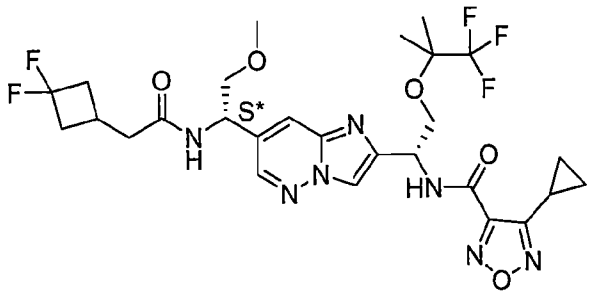


【1480】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R*)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 475)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺及 1-異丙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸鋰(中間物 423)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸。藉由製備型鹼性 HPLC (X-Bridge Prep 5 μm C18，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))，接著另一製備型鹼性 HPLC (XBridge Prep 5 μm C18，19 x 100 mm 管柱，35-70% 乙腈(0.17 NH_3) /水)將材料純化。將含有產物之部分濃縮以提供呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.50 – 8.42 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (d, J =

2.2 Hz, 1H), 5.58 – 5.51 (m, 1H), 5.14 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.70 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.92 – 3.86(m, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.27 – 3.15 (m, 2H), 2.70 – 2.56(m, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 3H), 2.33 – 1.65 (m, 10H), 1.63 – 1.55 (m, 1H), 1.45 – 1.21 (m, 10H), 1.21 – 1.13 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 649.3。

實施例 538

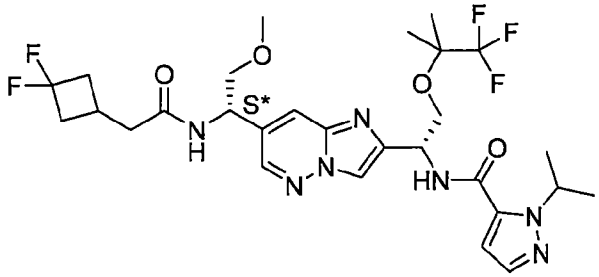
4-環丙基-N-((R)-1-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1481】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-1-(2-((R)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 484)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，及 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸並藉由製備型鹼性 HPLC(X-Bridge Prep 5 μm C18，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將材料純化。藉由矽膠層析法(0-100% 乙酸乙酯(具有 10% MeOH) / 己烷類)並使用手性固定相之 SFC (Chiralpak IA，15：85 MeOH / CO_2)之另外純化提供標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (d, J = 8.6Hz, 1H), 8.60 - 8.48 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.46- 5.35 (m, 1H), 5.17 - 5.07 (m, 1H), 4.06- 3.90 (m, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.46- 2.23 (m, 6H), 1.35 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 1.18 - 1.12 (m, 2H), 1.04 - 0.95 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 630.3。

實施例 539

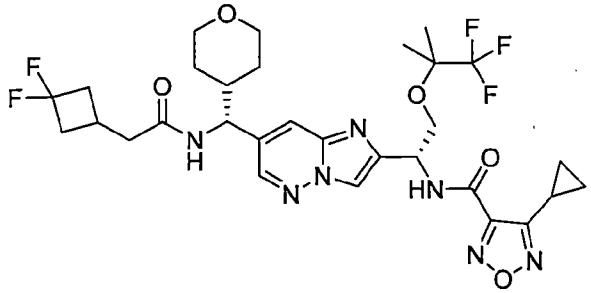
N-((R)-1-(7-((S*)-1-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1482】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((S*)-1-(2-((R)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-7-基)-2-甲氧基乙基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 484)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺及藉由製備型鹼性 HPLC(X-Bridge Prep 5 μm C18，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將材料純化。藉由使用手性固定相之 SFC (Chiralpak IA，15：85 MeOH / CO_2)進行額外的純化步驟提供標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, J = 8.6Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.46- 5.33 (m, 2H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.89 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.45 - 2.23 (m, 5H), 1.46- 1.29 (m, 12H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 630.3。

實施例 540

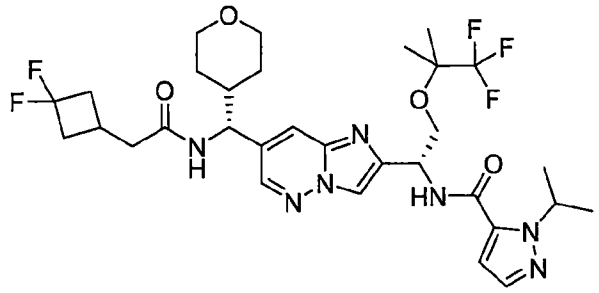
4-環丙基-N-((R)-1-(7-((R)-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1483】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((R)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 491)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，及 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸並藉由製備型鹼性 HPLC(X-Bridge Prep 5 μm C18，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將材料純化。藉由使用手性固定相之 SFC (Chiralpak IA，15：85 MeOH / CO_2)進行額外的純化步驟提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (d, J = 8.6Hz, 1H), 8.53 - 8.42 (m, 2H), 8.20 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.45 - 5.35 (m, 1H), 4.71 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.06- 3.85 (m, 3H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 2.71 - 2.54 (m, 2H), 2.44 - 2.19 (m, 6H), 2.00 - 1.86(m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.39 - 1.21 (m, 8H), 1.20 - 1.11 (m, 3H), 1.04 - 0.94 (m, 2H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 670.3。

實施例 541

N-((R)-1-(7-((R)-(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺

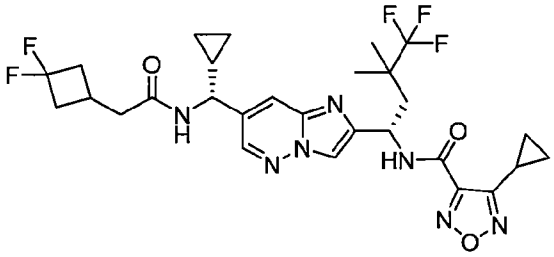


【1484】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((R)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 491)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺。藉由使用手性固定相之 SFC (Chiralpak IA，15：

85 MeOH / CO_2)進行額外的純化步驟提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, J = 8.6Hz, 1H), 8.51 - 8.43 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.47 - 5.31 (m, 2H), 4.71 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.06- 3.96 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.30 - 3.13 (m, 2H), 2.71 - 2.54 (m, 2H), 2.45 - 2.18 (m, 5H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.40 - 1.20 (m, 14H), 1.20 - 1.09 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M+H]$^+$實測值 670.3。

實施例 542

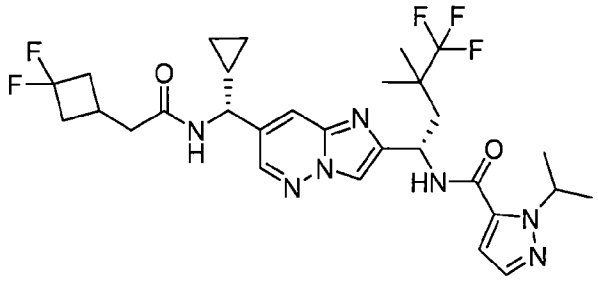
4-環丙基-N-((S)-1-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1485】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((S)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 501)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，及 4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(中間物 570)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸並藉由製備型鹼性 HPLC (X-Bridge Prep 5 μm C18，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將所得材料純化以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 1H), 5.51 - 5.42 (m, 1H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.45 - 2.22 (m, 8H), 1.27 - 1.10 (m, 9H), 1.05 - 0.93 (m, 2H), 0.62 - 0.43 (m, 3H), 0.41 - 0.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：[M+H]$^+$實測值 610.3。

實施例 543

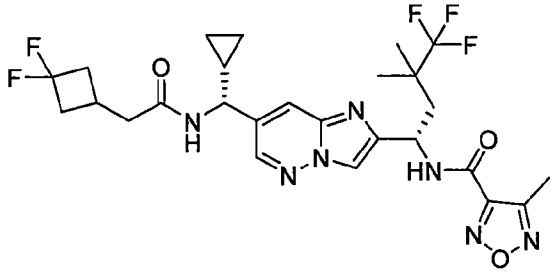
N-((S)-1-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1486】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((S)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 501)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺及藉由製備型鹼性 HPLC(X-Bridge Prep 5 μm C18，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將所得材料純化以提供標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.50 - 5.39 (m, 2H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.43 - 2.17 (m, 7H), 1.37 (dd, J = 6.6, 1.0 Hz, 6H), 1.19 (s, 7H), 0.63 - 0.44 (m, 3H), 0.41 - 0.29 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 610.3。

實施例 544

N-((S)-1-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺

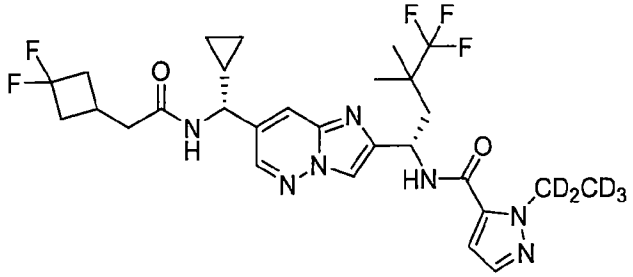


【1487】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((S)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 501)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，

及 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸並藉由製備型鹼性 HPLC(X-Bridge Prep 5 μm C18，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將所得材料純化以提供標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96(d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.50 - 5.38 (m, 1H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.56(m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45 - 2.19 (m, 7H), 1.28 - 1.13 (m, 7H), 0.65 - 0.43 (m, 3H), 0.43 - 0.28 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 584.2。

實施例 545

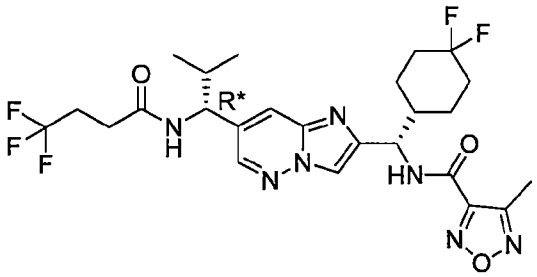
N-((S)-1-(7-((R)-環丙基(2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲醯胺



【1488】 如關於實施例 173 的合成所述製備標題化合物，使用 N-((R)-(2-((S)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺(中間物 501)代替 N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁醯胺，及 1-(乙基-d_5)-1H-吡唑-5-甲酸(中間物 204)代替 1-異丙基-1H-吡唑-5-甲酸並藉由製備型鹼性 HPLC(X-Bridge Prep 5 μm C18，50 x 100 mm 管柱，0-100% 乙腈/水(具有 20 mM NH_4OH))將所得材料純化以提供標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.88 (m, 1H), 5.50 - 5.40 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.45 - 2.17 (m, 7H), 1.26- 1.11 (m, 7H), 0.61 - 0.43 (m, 3H), 0.42 - 0.29 (m, 1H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 601.3。

實施例 546

N-((S)-(4,4-二氟環己基)(7-((R*)-2-甲基-1-(4,4,4-三氟丁醯胺基)丙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺



【1489】 如關於實施例142的合成所述製備標題化合物，使用N-((R*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲基丙基)-4,4,4-三氟丁醯胺(中間物514)代替N-((R)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-2-(3,3-二氟環丁基)乙醯胺以提供呈白色粉末之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.19 – 5.14 (m, 1H), 4.71 – 4.67 (m, 1H), 2.47 (m, 7H), 2.18 (m, 1H), 2.10 – 1.86 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.33 – 1.21 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z：$[M+H]^+$實測值 572.2。

體外生物數據

IL-17A(FLAG-標籤)：IL-17RA(His-標籤)結合中斷 Eu-HTRF 分析

【1490】 以 HTRF 供體發色團(銪穴狀化合物)標記針對 IL-17A 之 FLAG 標籤(SEQ ID NO:1)的抗體。IL-17A 以二聚體存在，該二聚體由於形成跨越環(loop-spanning)的分子內雙硫鍵(disulfide bridge)而被"鎖入"此種四級結構中。該分析中使用的 IL-17RA 之構築體不包括受體的外膜部分且與 C 端 10xHis 標籤(SEQ ID NO:2)融合。以 HTRF 受體發色團("D2")標記針對 IL-17RA 嵌合體之 His 標籤的抗體。螢光共振能量轉移(FRET)取決於供體發色團至受體的鄰區，IL-17A 和 IL-17RA 之間的結合之中斷造成 FRET 的減少/損失。因此，此分析允許藉由監測供體對受體的螢光強度來評估化合物對結合 IL-17A 和 IL-17RA 的影響。如

下所述進行此分析。

【1491】 將總共22個稀釋點的40 nl之2倍系列稀釋化合物溶液加入1536孔白色小體積非結合板(Greiner #782904)的每個孔中，然後將2 μl之FLAG標籤IL-17A以在PBS+0.01% Triton-X100溶液中之2x終濃度(2.5 nM)加至每個孔中。將分析板短暫離心，然後在rt下培養1 h。製備含有2x 5nM 10HISxIL-17RA、2x 2.5nM Eu-抗-FLAG (CISBIO)、2x 5nM D2-抗-HIS (CISBIO)在PBS + 0.01% Triton-X100 + 200 mM氟化鉀(Sigma 60238)中之混合溶液並將2 μl混合物加至分析板的每個孔中。將該板短暫離心，然後在rt下培養2 h。使用BMG Pherastar測量於供體(620 nm)和受體(665 nm)波長處的HTRF強度。計算於兩個波長的強度之間的比率，及對化合物濃度作圖，並將數據擬合於單位點競爭模式以產生化合物的IC_{50}。

【1492】 IL-17A 透過與二聚體受體 IL-17RA/RC 結合直接作用於角質細胞，並驅動許多已知在乾癬病變組織中升高的發炎介質的產生。阻斷IL-17A與IL-17R 相互作用的 IL-17A 小分子抑制劑會抑制其靶細胞(諸如角質細胞)中的IL-17A信號傳導。評估化合物功能活性對人正常角質細胞(NHK)中IL-17A誘導之G-CSF產生的影響。

NHK分析

【1493】 在燒瓶中之角質細胞生長培養基(Lonza)中培養成人正常人類角質細胞，直至達到～90% 匯合，接著將細胞以3000-4000細胞/孔的密度轉移至384-孔板。然後將重組人類IL-17A (Gibco PHC9174) 以滴定化合物或DMSO在rt下預培養1 h，接著加至細胞培養板。在含有5% FBS的培養物中，IL-17A之最終濃度為5 ng/mL和DMSO為0.2%。將細胞在37°C下培養/處理24 h。收集上清液並透過 HTRF 技術使用人類 G-CSF 套組(CisBio)測量 G-CSF 產生。從標準曲線外推 G-CSF 濃度並使用 GraphPad Prism 確定IC_{50}。使用 CellTiter-Glo 套組 (Promega)評估細胞活力，並將化合物對細胞活力的影響與DMSO對照組進行比較。

【1494】 在多次測試化合物的情況下，所示 IC_{50} 值為測量值的簡單平均值。

【1495】 表 3

實施例	HTRF IC_{50} (μm)	NHK IC_{50} (μm)
1	0.18	0.30
2	7.6	>20
3	0.097	0.30
4	0.10	0.37
5	1.1	1.9
6	0.29	0.57
7	4.9	>20
8	0.22	0.36
9	8.3	>20
10	0.21	0.044
11	0.69	1.4
12	0.085	0.18
13	7.6	20
14	0.12	0.050
15	1.9	4.8
16	0.13	0.13
17	1.3	1.2
18	0.19	0.42
19	3.9	3.8
20	0.16	0.65
21	0.23	0.72
22	0.14	0.32
23	0.054	0.082
24	0.063	0.084
25	0.071	0.35
26	0.068	0.23
27	0.10	0.65
28	0.090	0.39
29	0.046	0.37
30	0.34	1.0
31	0.36	1.3
32	0.14	0.24
33	4.5	>20
34	0.18	0.064
35	0.12	0.20
36	0.14	0.12
37	0.23	0.63
38	0.078	0.40
39	0.11	0.43
40	0.41	1.2

41	0.35	2.0
42	0.41	2.2
43	0.24	0.72
44	0.74	1.4
45	0.24	0.71
46	0.13	0.64
47	0.18	0.64
48	0.063	0.16
49	0.095	0.11
50	0.35	1.0
51	12	~18
52	0.28	0.67
53	11	>20
54	0.32	0.71
55	0.10	0.21
56	0.17	0.73
57	0.22	0.77
58	0.081	0.27
59	0.42	3.6
60	0.39	3.5
61	0.19	1.2
62	0.83	~4.0
63	0.13	0.20
64	0.63	2.0
65	0.11	0.072
66	0.23	3.5
67	0.082	0.18
68	0.15	0.25
69	0.11	0.055
70	0.049	0.11
71	0.10	0.18
72	0.078	0.086
73	1.9	~15
74	0.12	0.058
75	0.050	0.092
76	0.067	0.067
77	0.050	0.060
78	0.26	0.33
79	0.084	0.15
80	17	>20
81	5.6	>20
82	3.0	>20
83	0.033	0.060
84	0.080	0.16
85	0.25	0.34
86	0.21	0.35

87	0.033	0.095
88	0.056	0.11
89	0.043	0.065
90	1.5	~20
91	0.092	0.12
92	0.11	0.14
93	0.15	0.28
94	0.11	0.15
95	0.10	0.26
96	0.37	2.2
97	5.4	>20
98	0.77	2.3
99	0.057	0.060
100	0.16	0.085
101	0.039	0.16
102	0.12	0.27
103	0.11	0.37
104	0.090	0.55
105	0.11	0.55
106	0.13	0.83
107	0.15	0.97
108	0.91	>20
109	0.44	20
110	0.41	>20
111	0.052	0.41
112	0.12	0.16
113	0.43	0.40
114	2.1	0.37
115	0.19	0.14
116	0.10	0.21
117	0.049	0.12
118	0.25	0.37
119	0.096	0.036
120	0.048	0.15
121	0.088	0.11
122	0.11	0.22
123	0.055	0.13
124	0.11	0.69
125	0.037	0.078
126	0.046	0.084
127	0.040	0.10
128	0.032	0.096
129	0.051	0.25
130	0.27	0.39
131	0.087	0.10
132	0.22	0.26

133	0.15	0.36
134	0.18	0.11
135	0.11	0.23
136	0.40	0.79
137	14	>20
138	0.78	1.3
139	0.73	0.69
140	0.070	0.089
141	0.13	0.20
142	0.034	0.14
143	0.13	0.45
144	1.4	7.0
145	0.65	0.30
146	0.68	0.71
147	1.7	>20
148	0.94	1.7
149	0.24	0.51
150	1.3	>20
151	0.067	0.20
152	0.032	0.18
153	0.42	0.48
154	0.43	0.64
155	0.13	0.053
156	0.013	0.060
157	0.036	0.15
158	0.048	0.21
159	0.10	0.26
160	0.073	0.27
161	0.061	0.31
162	0.15	0.94
163	0.12	0.10
164	0.055	0.13
165	0.052	0.13
166	0.057	0.13
167	0.037	0.16
168	0.038	0.19
169	0.037	0.20
170	0.041	0.22
171	0.048	0.32
172	0.044	0.32
173	0.060	0.34
174	0.080	0.39
175	0.080	0.40
176	0.11	0.42
177	0.053	0.44
178	0.067	0.45

179	0.045	0.45
180	0.13	0.45
181	0.080	0.46
182	0.085	0.51
183	0.069	0.52
184	0.11	0.59
185	0.045	0.69
186	0.11	0.72
187	0.26	0.73
188	0.15	0.75
189	0.23	0.81
190	0.22	0.82
191	0.29	1.1
192	0.24	1.2
193	0.50	1.3
194	0.14	1.6
195	0.58	1.6
196	0.48	1.7
197	0.30	1.7
198	0.41	1.8
199	0.23	2.0
200	0.76	2.2
201	0.47	2.2
202	0.44	2.3
203	0.19	2.7
204	0.32	3.3
205	0.39	3.7
206	0.54	4.0
207	1.8	8.4
208	5.3	>20
209	1.4	>20
210	0.62	>20
211	4.3	>20
212	13	>20
213	0.45	20
214	2.9	>20
215	2.0	>20
216	1.6	>20
217	4.6	>20
218	2.0	>20
219	2.1	>20
220	15	>20
221	16	>20
222	1.0	>20
223	2.9	>20
224	1.7	>20

225	9.5	>20
226	2.5	>20
227	0.90	20
228	1.0	>20
229	1.2	>20
230	2.0	>20
231	0.32	>20
232	0.043	0.065
233	0.047	0.051
234	0.085	0.052
235	0.10	0.22
236	0.046	0.36
237	0.052	0.088
238	0.19	0.83
239	0.43	1.3
240	0.13	0.21
241	3.4	>20
242	1.3	0.79
243	0.089	0.27
244	0.14	0.12
245	0.14	0.29
246	0.090	0.041
247	0.062	0.19
248	0.049	0.037
249	0.024	0.098
250	0.098	0.39
251	0.20	0.77
252	0.64	7.7
253	0.22	0.76
254	0.29	0.20
255	0.17	0.60
256	0.056	0.25
257	0.11	0.12
258	0.13	0.046
259	0.12	0.62
260	0.12	0.18
261	0.13	0.43
262	0.12	0.12
263	0.21	1.8
264	0.048	0.35
265	0.21	1.1
266	0.056	0.29
267	0.087	0.35
268	0.75	3.0
269	2.0	20
270	0.15	0.038

271	0.14	0.067
272	0.086	0.29
273	0.16	0.071
274	0.33	0.95
275	0.17	0.15
276	0.15	0.14
277	0.18	0.69
278	1.1	2.5
279	0.036	0.064
280	0.054	0.12
281	0.024	0.026
282	0.16	0.42
283	0.31	0.69
284	0.22	0.92
285	0.12	0.34
286	0.31	7.5
287	0.14	0.41
288	0.071	0.20
289	0.037	0.023
290	0.083	0.22
291	0.37	4.0
292	0.22	0.87
293	0.16	0.54
294	0.086	0.038
295	0.15	0.71
296	0.022	0.050
297	0.031	0.087
298	0.25	0.61
299	0.30	0.84
300	0.11	0.32
301	0.053	0.056
302	1.2	>20
303	0.25	0.28
304	0.62	0.91
305	0.14	1.1
306	0.21	1.5
307	0.11	0.42
308	0.20	1.7
309	0.10	0.29
310	0.17	0.22
311	0.21	0.33
312	0.37	3.2
313	0.16	0.48
314	0.56	2.1
315	13	>20
316	0.24	0.70

317	9.9	>20
318	0.27	0.48
319	0.066	0.33
320	0.074	0.062
321	0.017	0.032
322	0.31	0.096
323	0.12	0.67
324	0.061	0.30
325	0.091	0.30
326	0.12	1.1
327	0.20	0.89
328	2.4	>20
329	0.93	2.2
330	0.56	2.2
331	0.31	1.5
332	1.5	12
333	0.18	0.62
334	4.4	>20
335	7.5	>20
336	5.0	>20
337	3.5	>20
338	0.36	2.0
339	0.077	0.19
340	8.6	>20
341	4.8	>20
342	0.34	1.4
343	0.17	0.43
344	0.052	0.23
345	0.18	0.67
346	0.15	0.44
347	0.47	1.6
348	0.069	0.22
349	0.42	1.7
350	0.27	0.66
351	2.6	--
352	0.12	0.19
353	0.63	0.97
354	0.73	2.7
355	19	--
356	0.52	7.8
357	0.95	2.5
358	0.45	2.1
359	1.1	10
360	2.7	>20
361	0.21	1.7
362	4.2	>20

363	0.64	1.1
364	2.1	>20
365	1.2	>20
366	2.4	>20
367	0.24	0.63
368	1.6	9.8
369	0.14	0.53
370	0.14	0.47
371	0.14	0.45
372	0.12	0.74
373	0.062	0.24
374	0.046	0.24
375	0.043	0.17
376	0.079	0.28
377	0.060	0.085
378	0.055	0.095
379	0.017	0.030
380	0.048	0.030
381	0.027	0.031
382	0.051	0.011
383	0.051	0.019
384	0.066	0.031
385	0.035	0.032
386	0.069	0.23
387	--	0.072
388	0.085	0.10
389	0.056	0.029
390	0.086	0.13
391	0.043	0.047
392	--	0.037
393	0.094	0.12
394	0.20	0.24
395	0.048	0.17
396	0.050	0.19
397	0.12	0.60
398	0.042	0.071
399	0.31	0.094
400	0.049	0.035
401	0.15	0.057
402	0.11	0.11
403	0.063	0.17
404	0.18	0.058
405	0.10	0.35
406	0.077	0.29
407	0.24	0.097
408	0.054	0.37

409	0.085	0.14
410	0.12	0.23
411	0.078	0.049
412	>50	>20
413	0.061	0.17
414	0.057	0.73
415	0.073	0.50
416	0.062	0.55
417	0.068	0.41
418	4.6	>20
419	1.3	>20
420	--	4.1
421	0.098	0.043
422	0.26	0.082
423	0.078	0.13
424	0.047	0.040
425	0.099	0.020
426	0.34	0.10
427	0.10	0.37
428	0.37	0.12
429	2.0	>20
430	1.6	12
431	3.8	>20
432	3.7	>20
433	1.3	>20
434	3.3	>20
435	3.8	>20
436	1.3	>20
437	3.8	>20
438	0.47	8.0
439	0.099	0.15
440	0.092	0.059
441	--	1.1
442	--	0.60
443	--	0.52
444	2.3	11
445	5.8	>20
446	0.71	8.8
447	0.30	1.1
448	0.035	0.012
449	0.028	0.0047
450	0.81	1.7
451	0.12	0.83
452	0.10	0.57
453	0.15	3.9
454	0.32	3.4

455	0.13	0.85
456	0.78	>20
457	1.2	2.9
458	7.8	>20
459	1.3	>20
460	0.11	1.1
461	1.6	>20
462	0.14	1.1
463	0.094	0.38
464	--	0.63
465	0.92	1.6
466	0.034	0.21
467	0.058	0.36
468	0.75	1.7
469	1.2	>20
470	0.054	0.11
471	0.38	2.3
472	45	>20
473	8.5	>20
474	0.041	0.13
475	0.13	0.33
476	0.13	0.39
477	0.29	1.4
478	0.45	0.85
479	0.19	0.43
480	0.14	0.47
481	--	0.47
482	--	0.076
483	0.075	0.38
484	0.55	4.6
485	0.92	0.31
486	0.30	1.1
487	0.045	0.0060
488	0.095	0.22
489	0.054	0.14
490	0.15	0.067
491	0.039	0.085
492	0.065	0.095
493	0.079	0.12
494	1.0	>20
495	0.040	0.30
496	0.69	10
497	0.091	0.15
498	0.38	20
499	0.18	0.16
500	0.15	0.14

501	0.12	0.095
502	0.16	0.40
503	0.10	0.13
504	0.046	0.093
505	5.4	>20
506	0.20	0.13
507	0.056	0.042
508	1.2	10
509	1.9	>20
510	0.083	0.44
511	0.046	0.021
512	0.030	0.035
513	0.074	0.15
514	0.087	0.042
515	--	0.14
516	1.9	>20
517	0.046	0.045
518	--	2.9
519	0.19	0.053
520	0.66	5.0
521	0.39	8.0
522	2.2	3.6
523	0.27	0.11
524	0.38	3.7
525	0.059	0.042
526	0.32	1.2
527	0.057	0.11
528	0.90	2.4
529	0.34	0.12
530	0.98	4.6
531	0.22	0.11
532	1.5	2.8
533	0.48	0.15
534	0.096	0.070
535	0.44	0.089
536	0.049	0.012
537	0.15	0.15
538	0.024	0.080
539	0.13	0.078
540	0.014	0.0096
541	0.13	0.029
542	0.052	0.046
543	0.18	0.072
544	0.12	0.24
545	0.17	0.15
546	0.64	>20

【1496】 雖然前述詳細說明以提供用於說明目的之實施例教示本發明的原理，但應理解本發明的實施包括在下列申請專利範圍及其同等物之範圍內的所有常見變化、修改及/或修飾。

【1497】 本文引用的所有文件均以引用方式併入。

SEQ ID NO：1

名稱：IL-17A-Flag

【1498】 MATGSRTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAGSDYKDDDDKGSGSG SLEVLFQGPGITIPRNPGCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPKRSSDYY NRSTSPWNLHRNEDPERYPSVIWEAQCRHLGCINADGNVDYHMNSVPIQQEI LVLRREPPHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVQ

SEQ ID NO：2

名稱：IL-17RA

【1499】 MKFLVNVALVFMVVYISYIYALRLLDHRALVCSQPGLNCTV KNSTCLDDSWIHPRNLTPSSPKDLQIQLHFAHTQQGDLFPVAHIEWTLQTDAS ILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRRWRFTFSHFVVDPDQEY EVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSGSLWDPNITV ETLEAHQLRVSFTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMHHIPAPRPEEFHQ RSNVTLTLRNLKGCCRHQVQIQPFFSSCLNDCLRHSATVSCPEMPDTPEPIPD YMPLWGSGGHHHHHHHHHH*

【符號說明】無

【生物材料寄存】無

序列表

<110> 美商健生生物科技公司(Janssen Biotech, Inc.)
Goldberg, Steven
Kummer, David
Keith, John
Woods, Craig
Rhorer, Timonthy
Tanis, Virginia
Martin, Connor
Meduna, Steven
Xue, Xiaohua
McCarver, Stefan
Loskot, Steven
Valdes, Alexander

<120> 作為IL-17調節劑之咪唑并嗒吡類

<130> JBI6306USPSP1

<160> 2

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 182
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 具有FLAG標籤之人類IL-17A

<400> 1

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Gly Ser Asp Tyr Lys Asp
20 25 30

Asp Asp Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln
35 40 45

Gly Pro Gly Ile Thr Ile Pro Arg Asn Pro Gly Cys Pro Asn Ser Glu
50 55 60

Asp Lys Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn Leu Asn Ile His Asn
65 70 75 80

Arg Asn Thr Asn Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser Asp Tyr Tyr Asn Arg
85 90 95

Ser Thr Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu Asp Pro Glu Arg Tyr
100 105 110

Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Gln Cys Arg His Leu Gly Cys Ile Asn
115 120 125

Ala Asp Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln
130 135 140

Glu Ile Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Pro His Cys Pro Asn Ser Phe
145 150 155 160

Arg Leu Glu Lys Ile Leu Val Ser Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro
165 170 175

Ile Val His His Val Gln
180

<210> 2
<211> 323
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 具有His標籤之IL17A

<400> 2

Met Lys Phe Leu Val Asn Val Ala Leu Val Phe Met Val Val Tyr Ile
1 5 10 15

Ser Tyr Ile Tyr Ala Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys
20 25 30

Ser Gln Pro Gly Leu Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp
35 40 45

Asp Ser Trp Ile His Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp
50 55 60

Leu Gln Ile Gln Leu His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe
65 70 75 80

Pro Val Ala His Ile Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu
85 90 95

Tyr Leu Glu Gly Ala Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu
100 105 110

Arg Leu Cys Val Arg Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His
115 120 125

Arg Arg Trp Arg Phe Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln
130 135 140

Glu Tyr Glu Val Thr Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly
145 150 155 160

Asp Pro Asn His Gln Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His
165 170 175

Ala Arg Met Lys Val Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp
180 185 190

Asp Pro Asn Ile Thr Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val
195 200 205

Ser Phe Thr Leu Trp Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr
210 215 220

Ser Phe Pro His Met Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His
225 230 235 240

Ile Pro Ala Pro Arg Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr
245 250 255

Leu Thr Leu Arg Asn Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile
260 265 270

Gln Pro Phe Phe Ser Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala
275 280 285

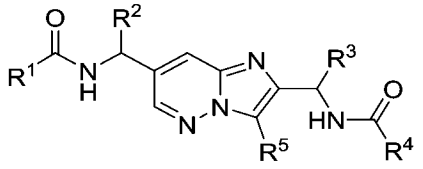
Thr Val Ser Cys Pro Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp
290 295 300

Tyr Met Pro Leu Trp Gly Ser Gly Gly His His His His His His His
305 310 315 320

His His His

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式 I'化合物：



(I')、

或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 為-$C_{(1-6)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-環丙基-$C_{(1-3)}$全氟烷基、或具有 1 至 2 個氮原子的 5-至 6-員雜環基；

其中該-$C_{(1-6)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{1a} 基團取代；

其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至六個 R^{1b} 基團取代；及

其中該 5-至 6-員雜環基係未經取代或經一至三個 R^{1c} 基團取代；

R^2 為 H、-$C_{(3-5)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、或具有 1 至 2 個氧原子的 6-員雜環；

其中該-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至六個 R^{2a} 基團取代；及其中該-$C_{(3-5)}$環烷基係未經取代或經-CN 取代；

R^{1a}、R^{1b} 和 R^{2a} 各自獨立地為氟、-$C_{(3-5)}$環烷基、-CN、-OH、-$OC_{(1-3)}$烷基或-$OC_{(3-4)}$環烷基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基和-$OC_{(3-4)}$環烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

各 R^{1c} 獨立地為-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或-$C_{(1-4)}$烷基，其係未經取代或經一至六個氟原子取代；

R^3 為-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(3-6)}$烷基或-$C_{(1-2)}$烷基-O-$C_{(1-3)}$烷基，其中該-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(3-6)}$烷基和-$C_{(1-2)}$烷基-O-$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至五個各自獨立地選自下列之 R^{3a} 基團取代：氟、-CH_3 -CHF_2、-CF_3、OH 和=O；

R^4 為-$C_{(3-6)}$環烷基、苯基、或具有 1 至 4 個選自 N、O、和 S 之雜原子的 5 至 6-員雜芳基；

其中該 $C_{(3-6)}$環烷基係未經取代或經一至三個各自獨立地選自下列之 R^{4a} 基團取代：鹵素、-$OC_{(1-3)}$烷基、和-$C_{(1-4)}$烷基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基、和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

或者，連接至同一個環原子之二個 R^{4a} 基團可與彼等所連接之原子組合以形成 $C_{(3-6)}$環烷基；

其中該苯基係未經取代或經一至三個各自獨立地選自下列之 R^{4b} 基團取代：鹵素、-CN、-$C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$C_{(1-4)}$烷基和具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該-$OC_{(1-3)}$烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-4)}$烷基係未經取代或經一至三個氟原子取代，及其中該雜環係未經取代或經 1 個側氧基取代；

其中該 5-至 6-員雜芳基係未經取代或經一或二個 R^{4c} 基團取代；

各 R^{4c} 獨立地為鹵素、-CN、-OH、-N(R^{4c1})(R^{4c2})、-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$OC_{(0-2)}$烷基-$C_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、或具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3 至 6-員雜環基，其中該-$C_{(0-2)}$烷基 $C_{(3-6)}$環烷基、-$C_{(1-4)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基和雜環基係未經取代或經一至六個 R^{4d} 基團取代；

或者，連接至相鄰環原子之二個 R^{4c} 基團可組合以形成 $C_{(4-6)}$環烷基；

各 R^{4d} 獨立地為氟、-CN、-OH、側氧基、-$C_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(3-4)}$環烷基、-$C_{(0-2)}$烷基-N(R^{4d1})(R^{4d2})、-$C_{(0-2)}$烷基-N($C_{(1-4)}$烷基)C(O)($C_{(1-4)}$烷基)或具有 1 至 2 個選自 N 和 O 之雜原子的 3-至 6-員雜環基，其中該-$C_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(1-3)}$烷基、-$OC_{(3-4)}$環烷基和雜環基係未經取代或經一至三個氟原子取代；

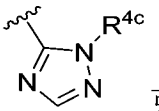
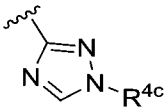
R^{4c1}、R^{4c2}、R^{4d1} 和 R^{4d2} 各自獨立地為 H 或–$C_{(1-3)}$烷基，其中該–$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至六個選自氟和氯之基團取代 ；

或者 R^{4d1} 和 R^{4d2} 可與彼等所連接之原子組合以形成具有 1 至 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子的 3-至 6-員雜環基，其中該雜環基係未經取代或經 1 至 4 個氟原子取代；及

R^5 為氫或鹵素；

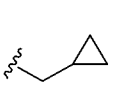
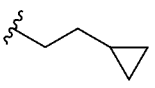
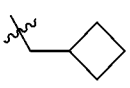
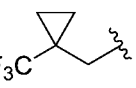
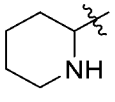
其中

當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為

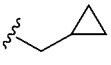
 或  ，及

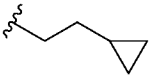
當 R^4 為經取代之 6-員雜芳基，該經取代之雜芳基在對位未經取代。

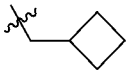
【請求項2】 如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中：

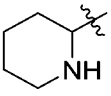
R^1 為-$C_{(3-5)}$烷基、  、  、  、  、或  ；

其中該-$C_{(3-5)}$烷基係經一至六個 R^{1a} 基團取代；

其中該  係未經取代或經一至二個氟原子取代；

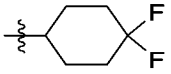
其中該  係未經取代或經一至四個氟原子取代；

其中該  係經二個氟原子取代；及

其中該  係經-CF_3 取代；

各 R^{1a} 獨立地為-OH 或氟；

R^2 為 H、甲基、異丙基、環丙基、或環丁基；其中該環丙基和環丁基係未經取代或經-CN 取代；

R^3 為環己基或  ；

R^4 為環丙基、螺戊基、螺己基、苯基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,5-噁二唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、1,2,3-噻二唑基或 1,2,5-噻二唑基；

其中該環丙基係經一至二個選自下列之基團取代：氟和 $C_{(1)}$烷基，其係未經取代或經三個氟原子取代；

其中該苯基係未經取代或經-氯、或-$C_{(1-2)}$烷基取代；

其中該 1,2,3-噻二唑基和 1,2,5-噻二唑基係經 $C_{(2-3)}$烷基取代；

其中該吡唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,5-噁二唑基、三唑基、四唑基和咪唑基係經一或二個 R^{4c} 基團取代；

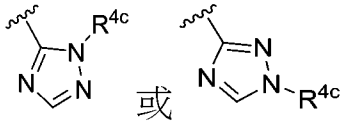
各 R^{4c} 獨立地為-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基、或-$C_{(1-3)}$烷基，其中該-$C_{(0-1)}$烷基 $C_{(3-4)}$環烷基和-$C_{(1-3)}$烷基係未經取代或經一至四個 R^{4d} 基團取代；

各 R^{4d} 獨立地為-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、或氟；及

R^5 為氫；

其中

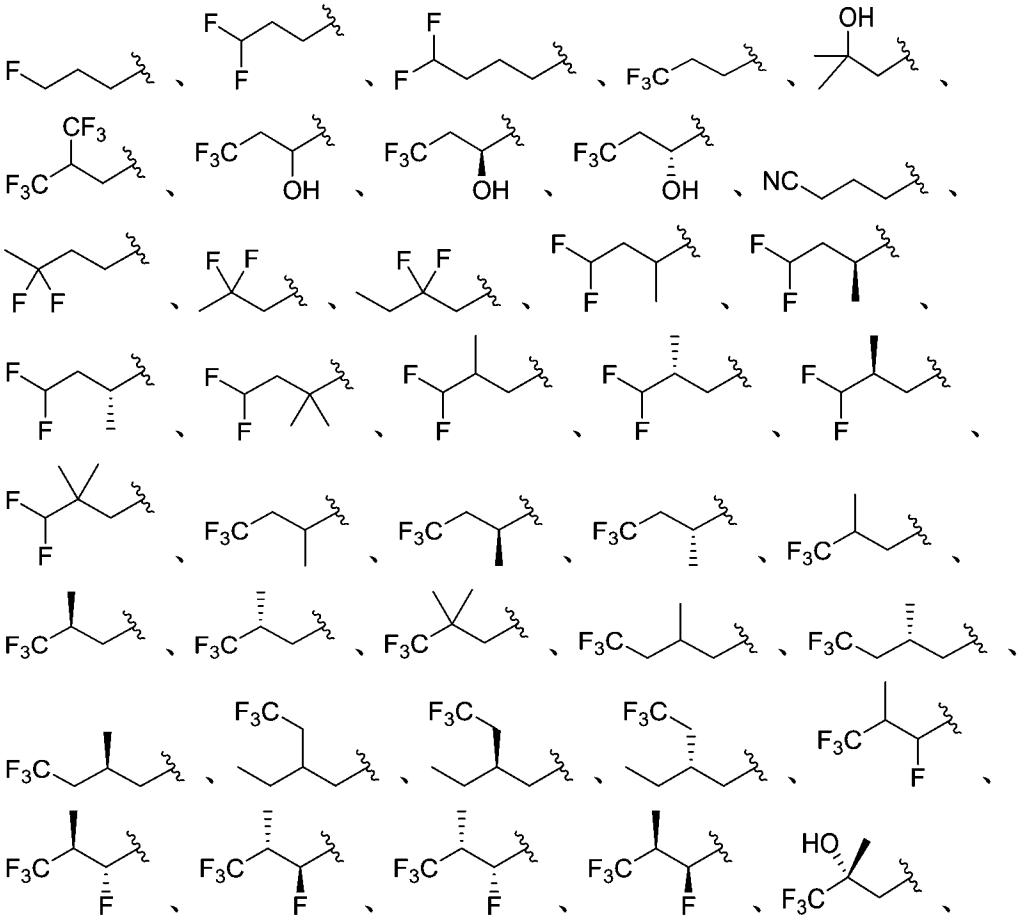
當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為

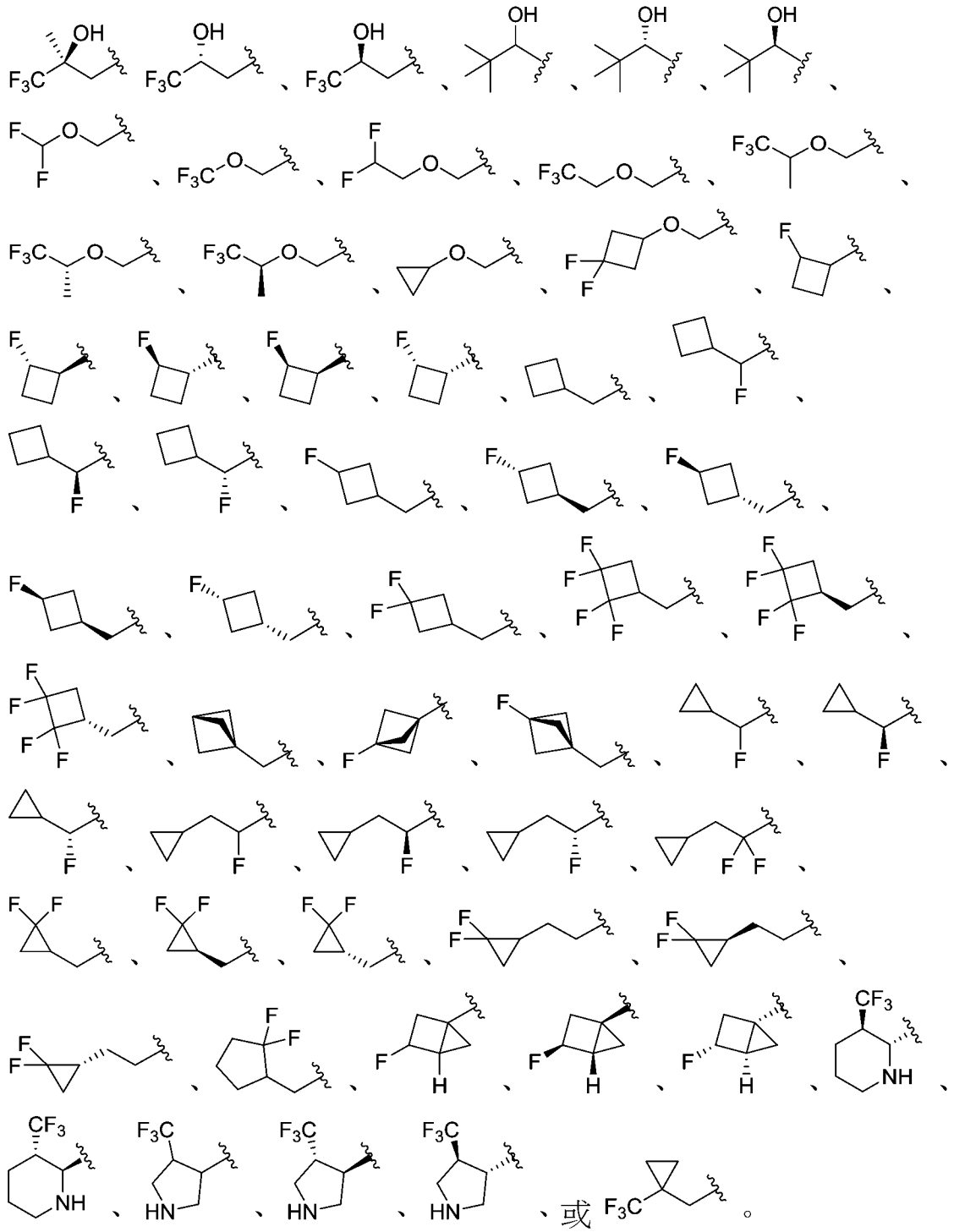


或

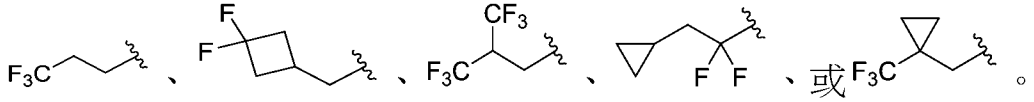
。

【請求項3】如請求項 2 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為：





【請求項4】如請求項 2 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為：

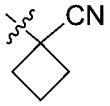


【請求項5】如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為經-CN 取代之環丙基。

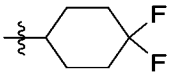
【請求項6】 如請求項 5 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為

。

【請求項7】 如請求項 5 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為經-CN 取代之環丁基。

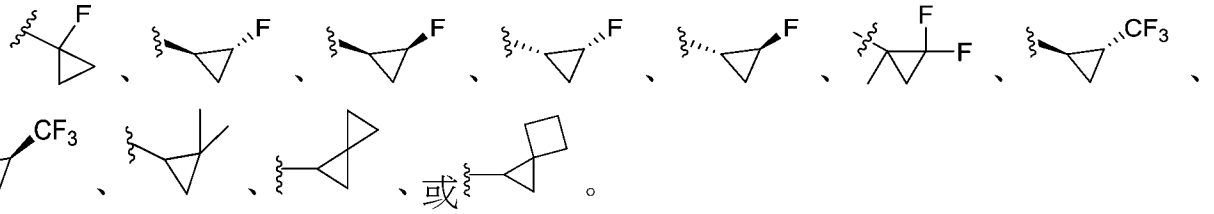
【請求項8】 如請求項 7 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^2 為： 

。

【請求項9】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^3 為 

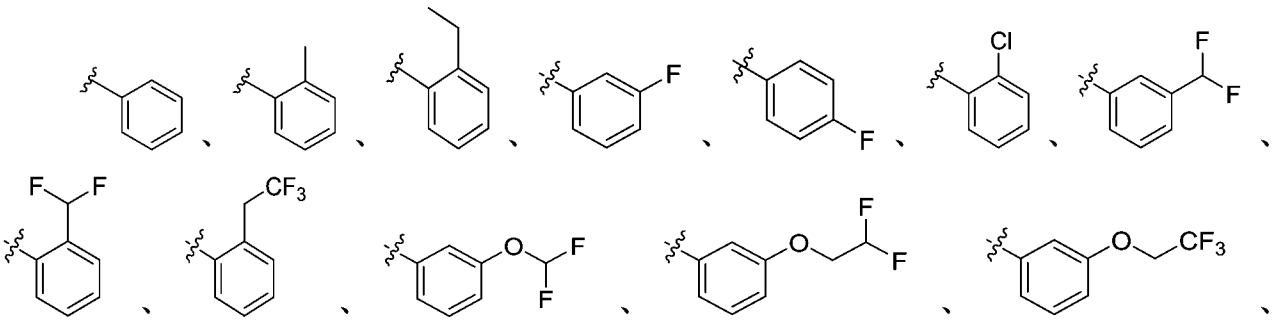
。

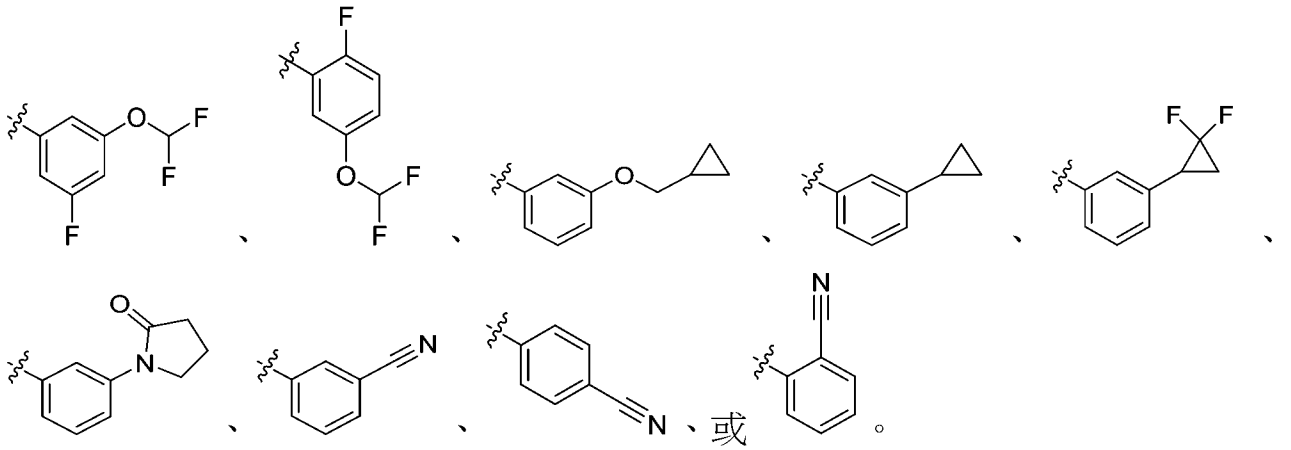
【請求項10】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：



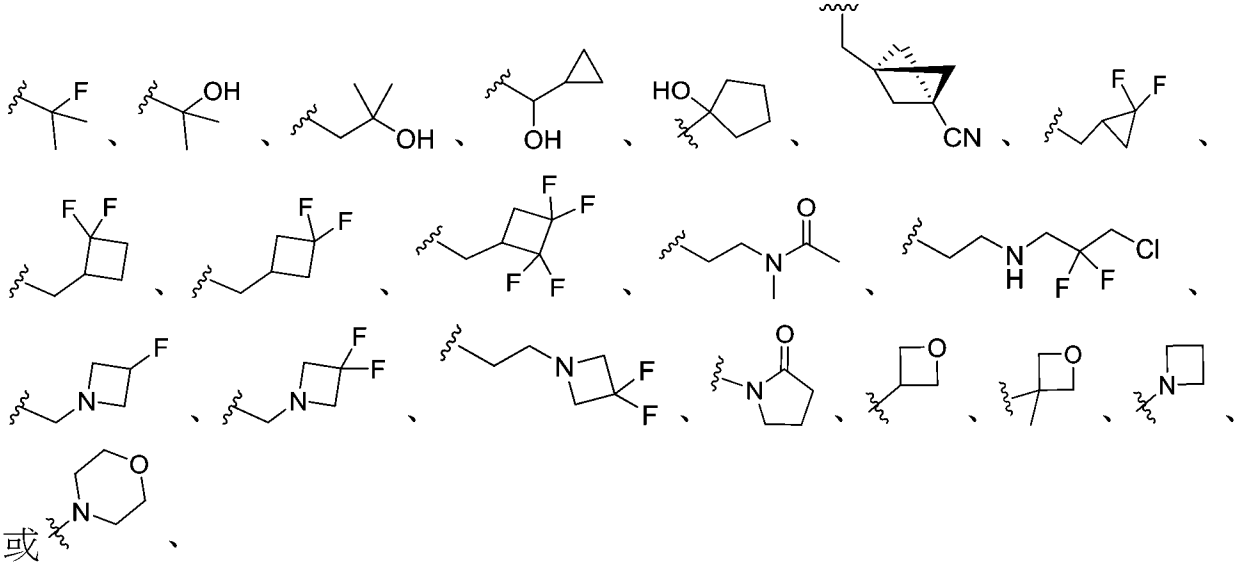
。

【請求項11】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：

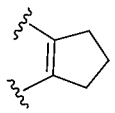




【請求項12】如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中各R^{4c}獨立地為氟、-CN、-NH_2、$N(CH_3)_2$、甲基、乙基、異丙基、-CD_3、-CD_2CD_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OC(CH_3)_3$、$CH(CH_3)OH$、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-CF_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_2F$、-$CH_2CH_2CHF_2$、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH(CH_3)CHF_2$、-$CH(CH_3)CF_3$、-$CH(CH_2F)_2$、-$CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CF_2CH_3$、-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2OCHF_2$、-$CH_2CH_2OCF_3$、-CH_2OCHF_2、-$OCHF_2$、-OCH_2CHF_2、-OCH_2CH_2F、-OCH_2CF_3、環丙基、環丁基、環戊基、-CH_2-環丙基、-O-環丙基、-O-環丁基、



或者連接至相鄰環原子之二個R^{4c}基團可組合以形成基團：

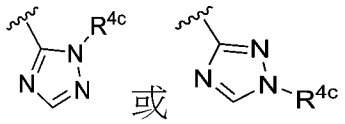


。

【請求項13】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中

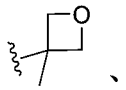
R^4 為吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基或噻二唑基，其係經一或二個 R^{4c} 基團取代，

其中當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為

 或 。

【請求項14】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為

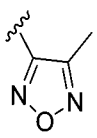
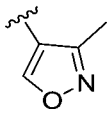
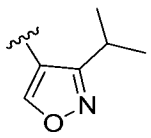
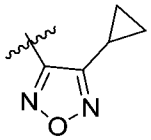
異噁唑基，其係經一或二個各自獨立為下列之 R^{4c} 基團取代：甲基、乙基、異丙基、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2$-OCH_3、環丙基、環戊基、或

 、

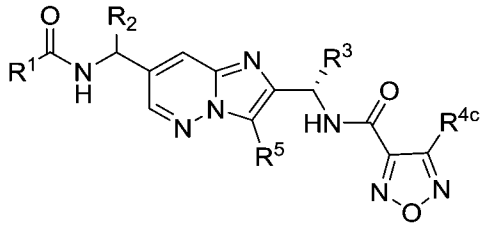
經一個異丙基取代之噁唑基、或

經一個甲基或乙基取代之噁二唑基。

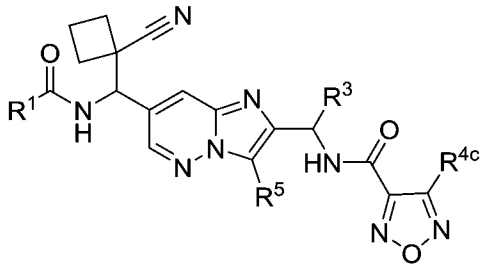
【請求項15】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為：

 、  、  、或  。

【請求項16】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I’f 化合物：

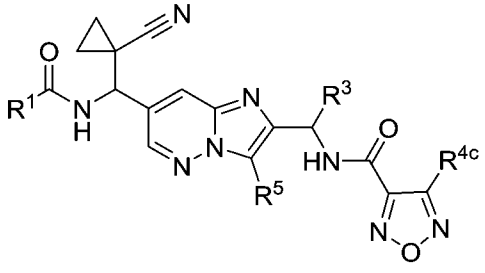
 (I’f)。

【請求項17】 如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I’g 化合物：



(I’g)。

【請求項18】 如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為式 I’h 化合物：



(I’h)。

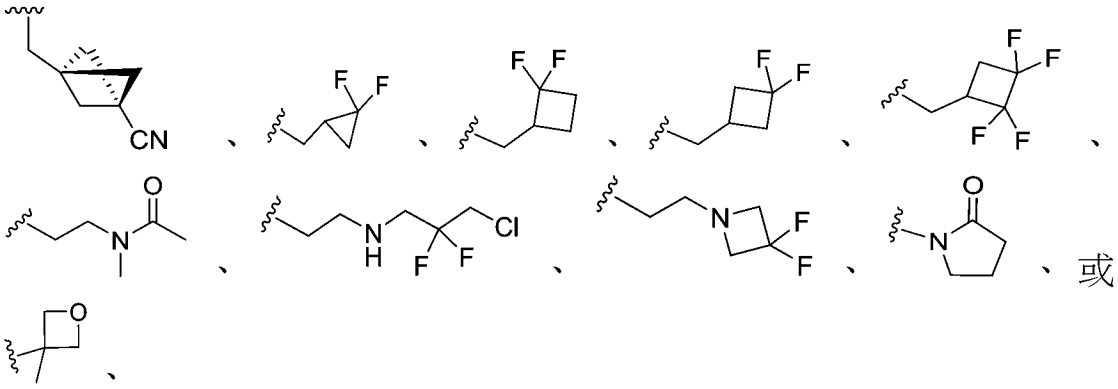
【請求項19】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為

吡唑基，其係經一或二個各自獨立為下列之 R^{4c} 基團取代：環丙基、甲基、乙基、異丙基、$-CD_3$、$-CD_2CD_3$、氟、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CH(CH_3)CF_3$、$-CH(CH_2F)_2$、$-CH_2CH_2OCHF_2$、或$-CH_2CH_2OCF_3$、或經一個甲基或異丙基取代之咪唑基。

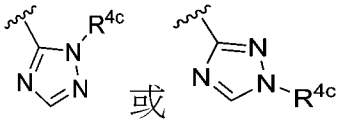
【請求項20】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^4 為三唑基，其係未經取代或經一或二個 R^{4c} 基團取代；及

各 R^{4c} 獨立地為甲基、乙基、異丙基、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2OCHF_2$、$-CH_2CH_2OCF_3$、環丙基、$-CH_2$-環丙基、

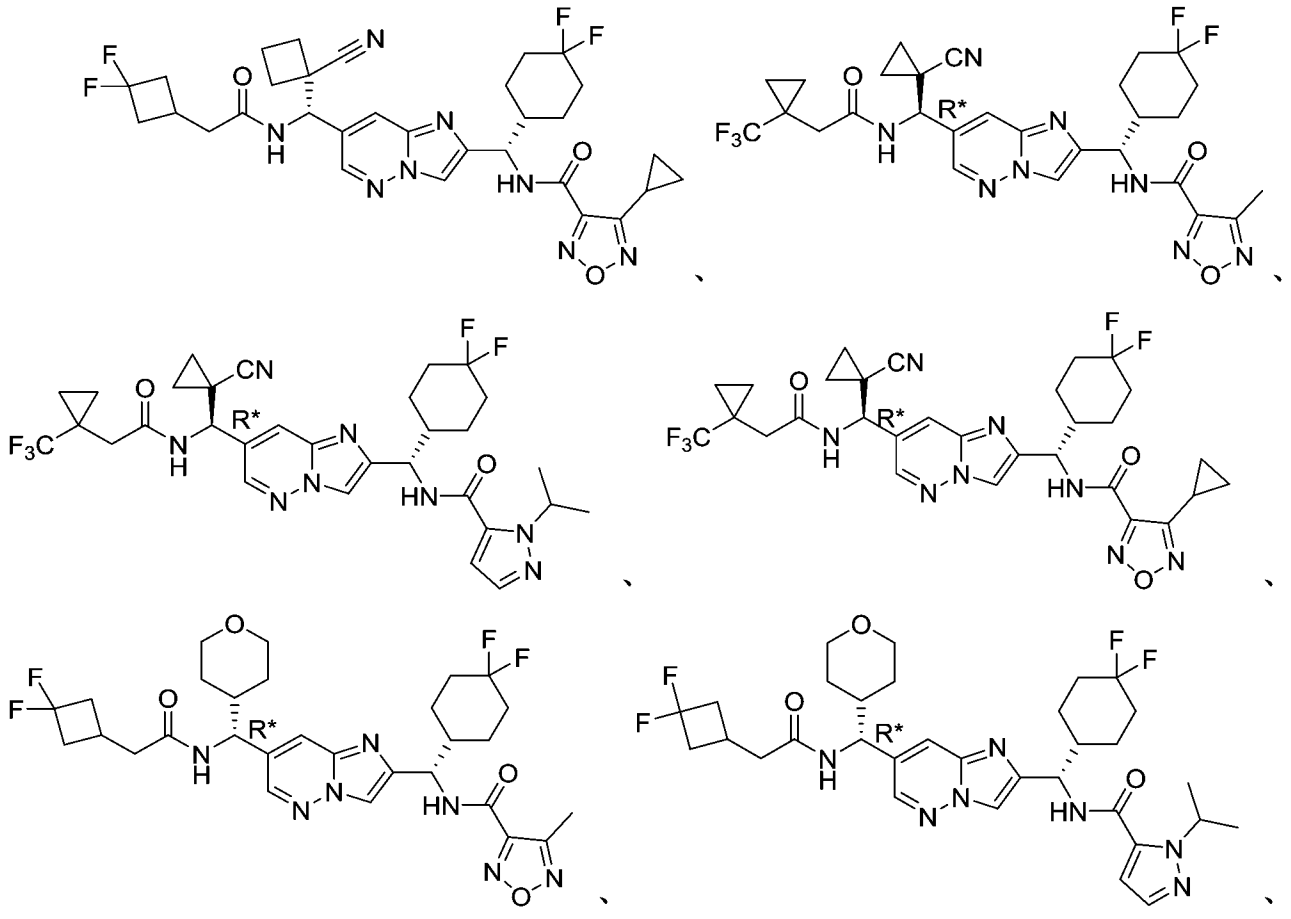


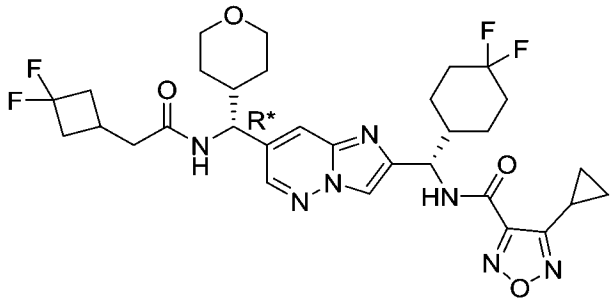
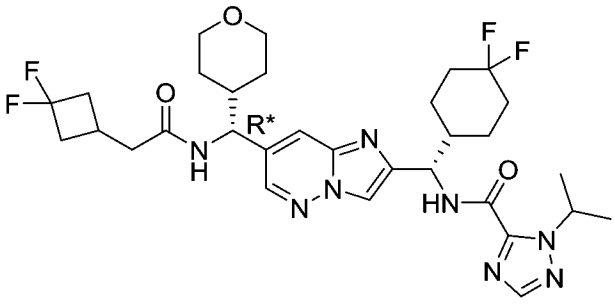
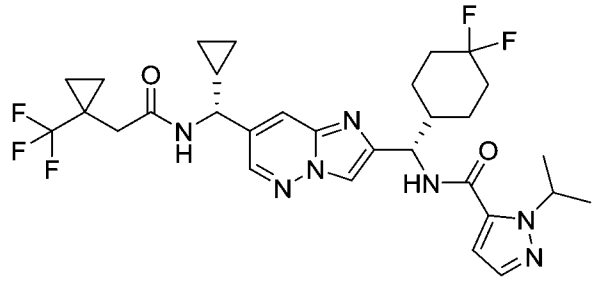
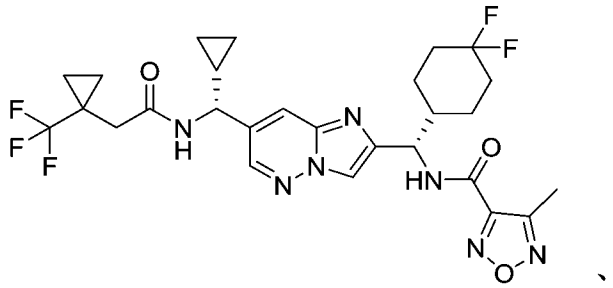
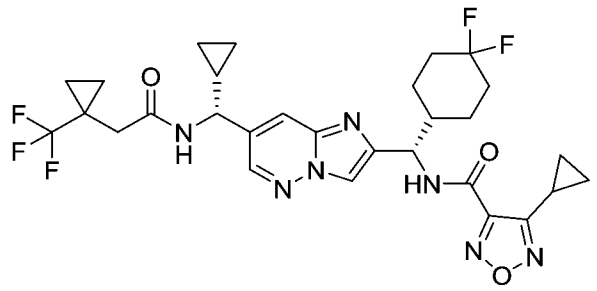
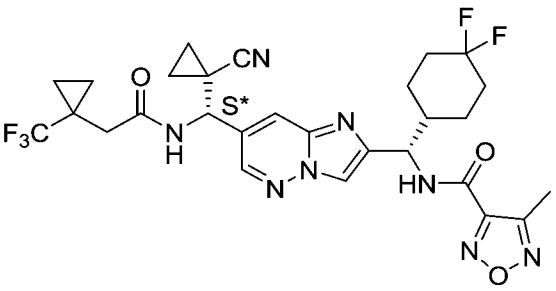
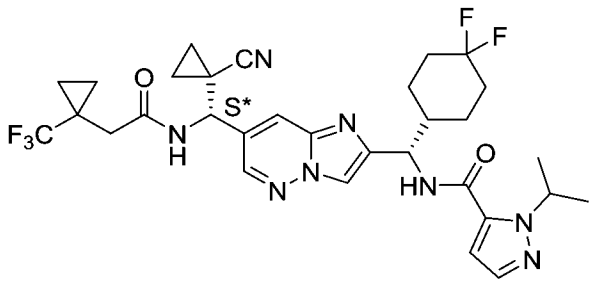
其中當 R^4 為 1,2,4-三唑基時，則 R^4 為



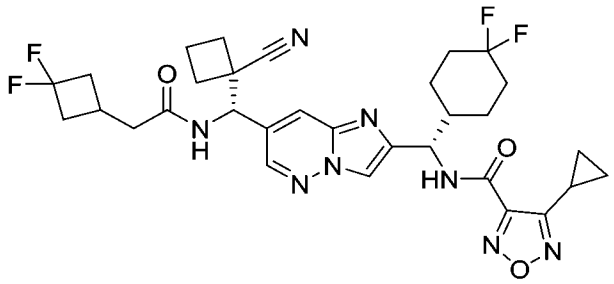
【請求項21】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^4 為噻吩基、噻唑基、異噻唑基或噻二唑基，各自經甲基、異丙基或環丙基取代。

【請求項22】 如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其選自由下列所組成之群組：

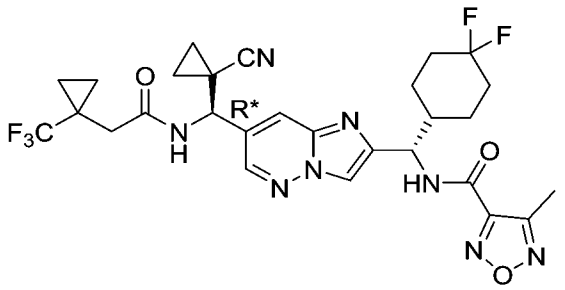


 、  、  、  、  、  、和  。

【請求項23】如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為

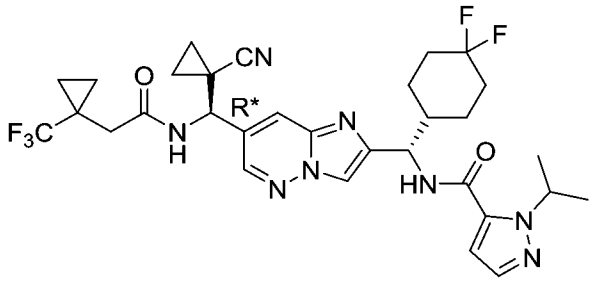
 。

【請求項24】如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為



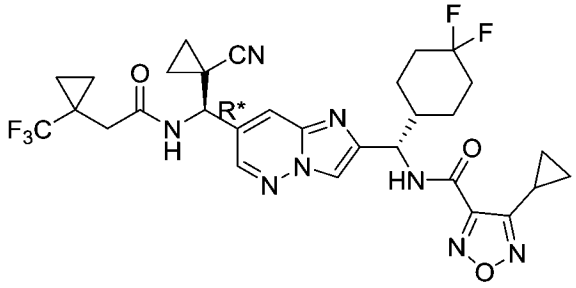
。

【請求項25】 如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為



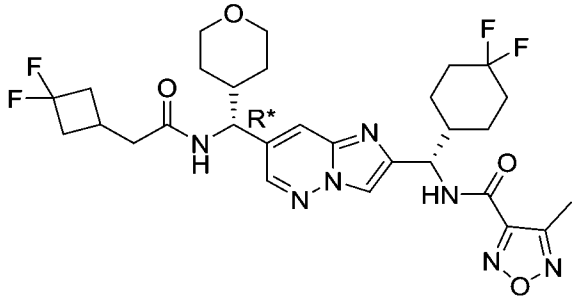
。

【請求項26】 如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為



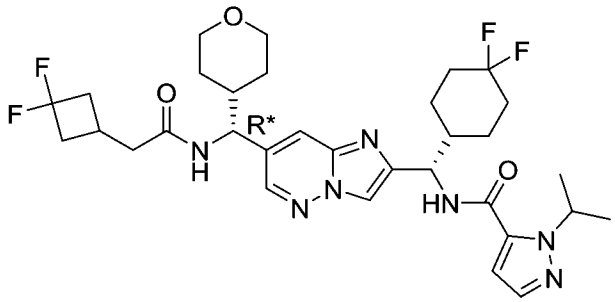
。

【請求項27】 如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為



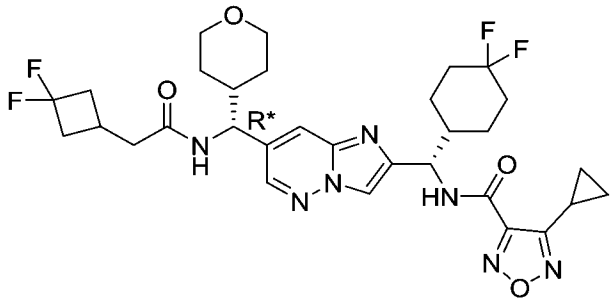
。

【請求項28】 如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為



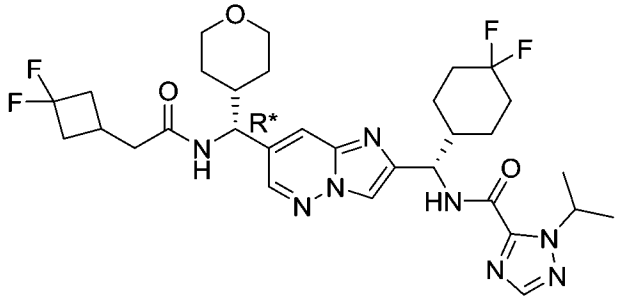
。

【請求項29】 如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為



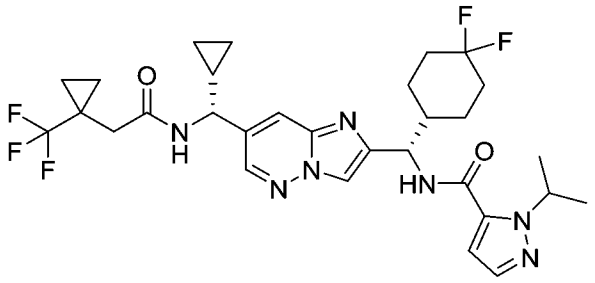
。

【請求項30】如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為



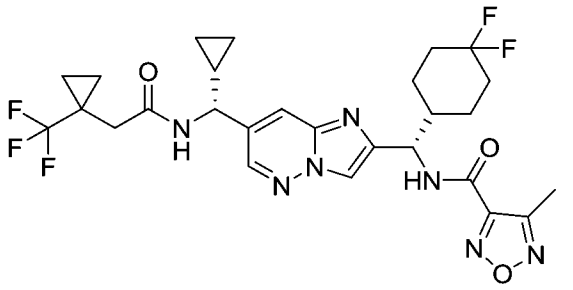
。

【請求項31】如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為



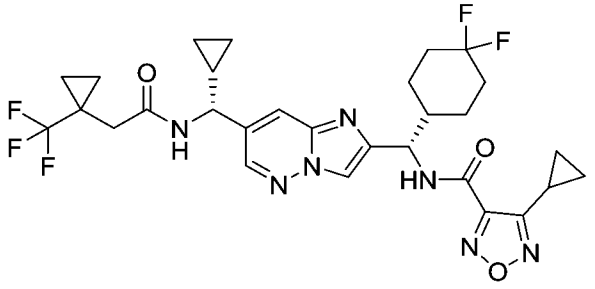
。

【請求項32】如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為



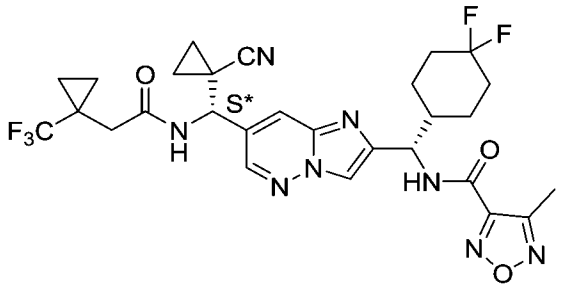
。

【請求項33】如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為



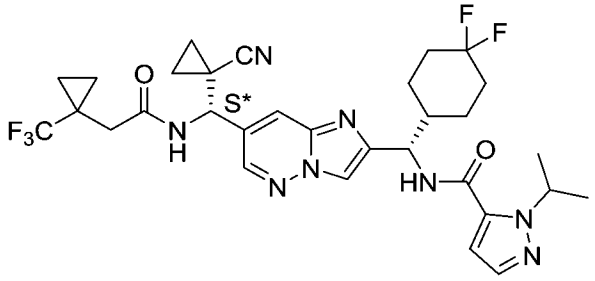
。

【請求項34】如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為



。

【請求項35】 如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其為



。

【請求項36】 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 35 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、和醫藥上可接受的載體。

【請求項37】 如請求項 36 之醫藥組成物，其係口服投予。

【請求項38】 如請求項 37 之醫藥組成物，其係以錠劑或膠囊投予。

【請求項39】 一種至少一種如請求項 1 至 35 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽用於製備治療及/或改善 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病的藥物之用途。

【請求項40】 如請求項 39 之用途，其中該 IL-17A 媒介的發炎症候群、病症、或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、關節黏連性脊椎炎、化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)、大疱性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、和全身性紅斑狼瘡。