I623530

(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 I623530 B**

(45)公告日： 中華民國 107 (2018) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：106105786 (22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 04 月 02 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/12 (2006.01)* *C07D403/12 (2006.01)*
A61K31/4709 (2006.01) *A61K31/517 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/04/04 美國 61/975,473

(71)申請人：輝瑞大藥廠 (美國) PFIZER INC. (US)
美國

(72)發明人：安德森 大衛 蘭道夫 ANDERSON, DAVID RANDOLPH (US)；邦那吉 馬克愛德華 BUNNAGE, MARK EDWARD (GB)；庫蘭 凱文 約瑟夫 CURRAN, KEVIN JOSEPH (US)；德哈特 克里斯多弗 馬丁 DEHNHARDT, CHRISTOPH MARTIN (US)；蓋弗倫 洛利 克林 GAVRIN, LORI KRIM (US)；古德柏 喬亞當 GOLDBERG, JOEL ADAM (US)；韓 聖一 HAN, SEUNGIL (US)；海普渥斯 大衛 HEPWORTH, DAVID (GB)；黃 鴻志 HUANG, HORNG-CHIH (US)；李 亞瑟 LEE, ARTHUR (US)；李 凱瑟琳 琳 LEE, KATHERINE LIN (US)；羅福林 法蘭克 艾爾卓吉 LOVERING, FRANK ELDRIDGE (US)；羅威 麥可 丹尼斯 LOWE, MICHAEL DENNIS (US)；瑪索斯 約翰 保羅 MATHIAS, JOHN PAUL (GB)；帕派歐安諾 尼可勞斯 PAPAIOANNOU, NIKOLAOS (US)；帕尼艾克謝 PATNY, AKSHAY (IN)；皮爾斯 貝琪 蘇珊 PIERCE, BETSY SUSAN (US)；賽亞 艾迪恩 SAIAH, EDDINE (US)；史托貝奇 喬瑟夫 威爾特 STROHBACH, JOSEPH WALTER (US)；楚派 約翰 大衛 TRZUPEK, JOHN DAVID (US)；法蓋斯 理察 VARGAS, RICHARD (US)；王 曉崙 WANG, XIAOLUN (US)；萊特 史蒂芬 韋恩 WRIGHT, STEPHEN WAYNE (US)；薩爾夫 克里斯多佛 沃夫甘 ZAPF, CHRISTOPH WOLFGANG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW	I593683B	TW	200538120A
CN	101245022A	EP	0347932A2
EP	1777218A1	US	3673238
WO	97/31006A1		

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：24 項 圖式數：2 共 380 頁

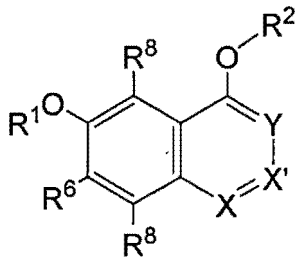
(54)名稱

雙環稠合之雜芳基或芳基化合物

BICYCLIC-FUSED HETEROARYL OR ARYL COMPOUNDS

(57)摘要

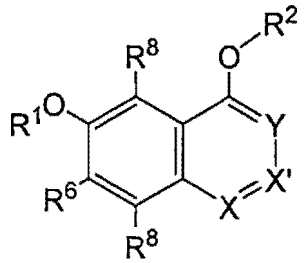
本發明揭示化合物、該等化合物之互變異構體及醫藥學上可接受之鹽，其中該等化合物具有如本說明書中所定義之式 **Ia** 之結構：



Ia 。

亦揭示相應的醫藥組合物、治療方法、合成方法及中間物。

Compounds, tautomers and pharmaceutically acceptable salts of the compounds are disclosed, wherein the compounds have the structure of Formula **Ia**,



Ia

as defined in the specification. Corresponding pharmaceutical compositions, methods of treatment, methods of synthesis, and intermediates are also disclosed.

指定代表圖：

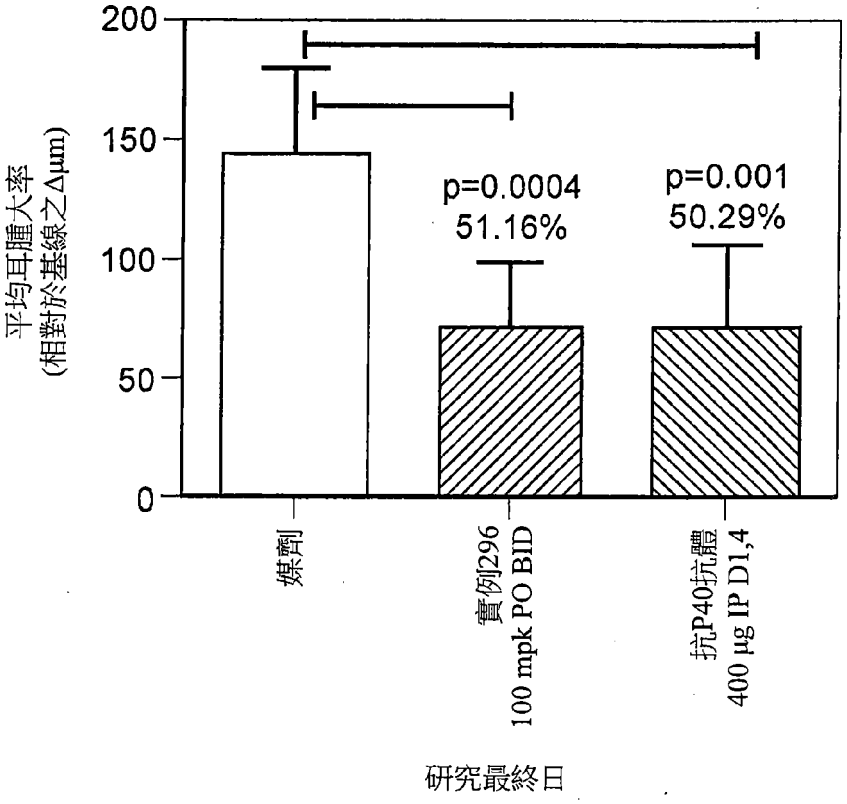
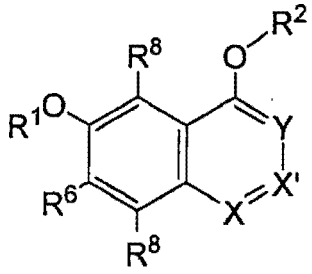

200
150
100
50
0
平均耳腫大率
(相對於基線之Δμm)
p=0.0004
51.16%
p=0.001
50.29%
媒劑
實例296
100 mpk PO BID
抗P40抗體
400 μg IP D1,4
研究最終日

圖1

特徵化學式：


R2
O
R8
R1O
Y
X'
R6
X
R8

Ia

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

雙環稠合之雜芳基或芳基化合物

BICYCLIC-FUSED HETEROARYL OR ARYL COMPOUNDS

【技術領域】

本發明係關於適用於治療與介白素-1受體相關激酶(Interleukin-1 Receptor Associated Kinase，IRAK)有關之自體免疫及發炎疾病的化合物，且更特定言之，係關於調節IRAK4功能的化合物。

【先前技術】

蛋白激酶為催化蛋白質中之特定殘基發生磷酸化的酶家族，主要分類為酪胺酸及絲胺酸/蘇胺酸激酶。某些激酶受到多種機制異常調節而產生的不當活性咸信為多種疾病的潛在原因，包括(但不限於)癌症、心血管疾病、過敏症、哮喘、呼吸性疾病、自體免疫疾病、發炎疾病、骨骼疾病、代謝障礙以及神經及神經退化性疾病。因而，搜尋激酶的強效及選擇性抑制劑作為多種人類疾病的潛在療法。

靶向先天性免疫系統來治療自體免疫疾病及無菌發炎受到相當大的關注。先天性免疫系統中的受體提供防禦細菌及病毒侵害的第一道防線。此等受體識別細菌及病毒產物以及促炎性細胞激素且藉此起始信號級聯，最終引起發炎性細胞激素(諸如TNFα、IL6及干擾素)上調。最近已變得顯而易見的是，自產生配位體(諸如核酸及炎症產物(諸如高遷移率蛋白質B1群組(high-mobility group protein B1，HMGB1)及晚期糖基化最終產物(Advanced Glycated End-products，AGE))為鐸(Toll)樣受體(TLRs)的配位體，鐸樣受體為先天性免疫系統的關鍵受體(O'Neill 2003, Kanzler等人2007, Wagner 2006)。此表明

TLRs在因自體免疫所致之炎症的起始及延續中起作用。

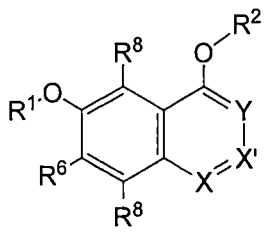
介白素-1受體相關激酶4 (IRAK4)為一種涉及先天性免疫力調節的受到普遍表現之絲胺酸/蘇胺酸激酶(Suzuki及Saito 2006)。IRAK4負責起始來自TLRs及IL-1/18受體家族成員的信號傳導。IRAK4在小鼠中的激酶減能基因敲入及靶向缺失據報導可減少TLR及IL-1誘導促炎性細胞激素(Kawagoe等人2007；Fraczek等人2008；Kim等人2007)。IRAK4激酶死亡基因敲入小鼠亦已顯示可在抗原誘發關節炎(AIA)及血清轉移誘發(K/BxN)關節炎模型中對所誘發的關節炎具有抗性(Koziczak-Holbro 2009)。同樣，缺乏IRAK4的人類似乎亦不能對鐸(Toll)配位體及IL-1的攻擊有反應(Hernandez及Bastian 2006)。然而，無IRAK4個體的免疫缺乏性表型僅限於受到革蘭氏陽性細菌(gram positive bacteria)的攻擊，但不受到革蘭氏陰性細菌、病毒或真菌的攻擊。此革蘭氏陽性敏感性亦隨著年齡增長而減弱，此意指在IRAK4不存在下先天性免疫力的冗餘或補償機制(Lavine等人2007)。

此等資料表明，IRAK4激酶活性抑制劑應具有治療細胞激素驅動性自體免疫疾病、同時免疫抑制副作用最小的治療價值。其他近期研究表明，靶向IRAK4可適用於其他發炎病理學，諸如動脈粥樣硬化及瀰漫性大B細胞淋巴瘤(Rekhter等人2008；Ngo等人2011)。因此，IRAK4激酶活性抑制劑為多種疾病(包括(但不限於)自體免疫、發炎、心血管疾病、癌症及代謝疾病)的潛在治療劑。欲知其他資訊，參見以下參考文獻：N. Suzuki及T. Saito, *Trends in Immunology*, 2006, **27**, 566；T. Kawagoe, S. Sato, A. Jung, M. Yamamoto, K. Matsui, H. Kato, S. Uematsu, O. Takeuchi及S. Akira, *Journal of Experimental Medicine*, 2007, **204**, 1013；J. Fraczek, T. W. Kim, H. Xiao, J. Yao, Q. Wen, Y. Li, J.-L. Casanova, J. Pryjma及X. Li, *Journal of Biological Chemistry*, 2008, **283**, 31697；T. W. Kim, K. Staschke, K. Bulek, J. Yao, K. Peters,

K.-H. Oh, Y. Vandenburg, H. Xiao, W. Qian, T. Hamilton, B. Min, G. Sen, R. Gilmour及X. Li, *Journal of Experimental Medicine*, 2007, **204**, 1025；M. Koziczak-Holbro, A. Littlewood-Evans, B. Pollinger, J. Kovarik, J. Dawson, G. Zenke, C. Burkhart, M. Muller及H. Gram, *Arthritis & Rheumatism*, 2009, **60**, 1661；M. Hernandez及J. F. Bastian, *Current Allergy and Asthma Reports*, 2006, **6**, 468；E. Lavine, R. Somech, J. Y. Zhang, A. Puel, X. Bossuyt, C. Picard, J. L. Casanova及C. M. Roifman, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, **120**, 948；M. Rekhter, K. Staschke, T. Estridge, P. Rutherford, N. Jackson, D. Gifford-Moore, P. Foxworthy, C. Reidy, X.-d. Huang, M. Kalbfleisch, K. Hui, M.-S. Kuo, R. Gilmour及C. J. Vlahos, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, **367**, 642；O'Neill, L. A. (2003). "Therapeutic targeting of Toll-like receptors for inflammatory and infectious diseases." *Curr Opin Pharmacol* **3**(4): 396；Kanzler, H等人(2007)「Therapeutic targeting of innate immunity with toll-like receptor agonists and antagonists.」 *Nature Medicine* **13**:552；Wagner, H. (2006)「Endogenous TLR ligands and autoimmunity」 *Advances in Immunol* **91**: 159；Ngo, V. N.等人(2011)「Oncogenically active MyD88 mutations in human lymphoma」 *Nature* **470**: 115。

【發明內容】

本發明提供式**Ia**化合物，



Ia

其中

X及X'各自獨立地為CR^8、N或$-N^+-O^-$；Y獨立地為N、$-N^+-O^-$或$CR^{8'}$；限制條件為X、X'或Y中之至少一者既不為N、亦不為$-N^+-O^-$，且X、X'或Y中不超過一者為$-N^+-O^-$；

R^1為C_1-C_6烷基；C_2-C_6烯基；C_2-C_6炔基；$-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3至7員環烷基)；具有1至3個雜原子的$-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3至7員雜環烷基)；具有1至3個雜原子的$-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(5至10員雜芳基)；或$-(CR^{3a}R^{3b})_m$-C_6-C_{12}芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或芳基視情況經1至5個鹵素、氘、$-OR^5$、$-SR^5$、$-NR^{11a}R^{11b}$、氰基、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基或-C_1-C_6烷氧基取代；

R^2為$-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3至10員環烷基)；具有1至3個雜原子的$-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3-至10員雜環烷基)；具有1至3個雜原子的$-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(5至10員雜芳基)；或$-(CR^{3a}R^{3b})_m$-C_6-C_{12}芳基；其中該環烷基、雜環烷基、雜芳基或芳基視情況經1至5個R^4取代；且其中，若該雜環烷基及雜芳基上的雜原子為N，則該N視情況經$R^{4'}$取代；或R^2為C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經NH_2、OH或氰基取代；

R^{3a}及R^{3b}在每次出現時獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^4在每次出現時獨立地為一鍵、氘、鹵素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^5$、$-SR^5$、$-S(O)R^9$、$-S(O)_2R^9$、$-NR^{11a}R^{11b}$、$-C(O)R^{10}$、$-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3至7員環烷基)、具有1至3個雜原子的$-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(4至10員雜環烷基)、具有1至3個雜原子的$-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(5至10員雜芳基)，或$-(CR^{3a}R^{3b})_n$-C_6-C_{12}芳基，其中該烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或芳基各自視情況且獨立地經1至5個氘、鹵素、OR^5、$-SR^5$、$-NR^{11a}R^{11b}$、氰基、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基或C_1-C_6烷氧基取代；或兩個R^4與各鍵結的碳一起形成3至6員環烷基或4至6員雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基視情況經1至3個鹵素、氘、$-OR^5$、-

SR^5、$-NR^{11a}R^{11b}$、氰基或C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，其中該烷基或烷氧基視情況經鹵素、氘、$-OR^5$、$-SR^5$、$-NR^{11a}R^{11b}$或氰基取代；且其中若該雜環烷基上的雜原子為N，則該N視情況經$R^{4'}$取代；

$R^{4'}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、$-C(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^9$、$-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3至7員環烷基)、$-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(4至10員雜環烷基)或$C(O)(CH_2)_tCN$；其中該烷基、烯基、環烷基或雜環烷基各自視情況且獨立地經1至5個氘、鹵素、OH、氰基或C_1-C_6烷氧基取代；或R^4及$R^{4'}$與各鍵結的原子一起形成3至6員環烷基或4至6員雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基視情況經1至3個鹵素、氘、$-OR^5$、$-SR^5$、$-NR^{11a}R^{11b}$、氰基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，其中該烷基或烷氧基視情況經鹵素、氘、$-OR^5$、$-SR^5$、$-NR^{11a}R^{11b}$或氰基取代；

R^5獨立地為氫或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經鹵素、氘、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基硫醇基(thiolyl)、$-NR^{11a}R^{11b}$、氰基、C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基取代；或兩個R^5與其所鍵結的氧原子一起形成5或6員雜環烷基；

R^6為$-C(O)NHR^7$、CO_2R^7或氰基；

R^7為氫或C_1-C_6烷基；

各R^8獨立地為氫、鹵素、氰基、$-OR^5$、$-SR^5$、$-NR^{11a}R^{11b}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、3至10員雜環烷基或5至6員雜芳基或芳基，其中該烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或芳基視情況經1至3個鹵素、$-NR^{11a}R^{11b}$、$-OR^5$、$-SR^5$、氰基、C_1-C_3烷基、$-C(O)R^{10}$或側氧基取代；

$R^{8'}$為氫、氘、鹵素、氰基、$-OR^5$、$-SR^5$或$NR^{11a}NR^{11b}$；

R^9為$-(CR^{3a}R^{3b})_p$-(C_1-C_3烷基)、$-(CR^{3a}R^{3b})_p$-(4至6員環烷基)、$-(CR^{3a}R^{3b})_p$-(4至6員雜環烷基)或$-(CR^{3a}R^{3b})_p$-(C_5-C_9芳基)，其中該烷基、環烷基、雜環烷基或芳基各自視情況經氟或C_1-C_3烷基取代；

R^{10}為C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氘、鹵素、OH、C_1-C_6烷

氧基或氰基取代；

R^{11a}及R^{11b}各自獨立地為氫或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氘、C_1-C_6烷氧基或氰基取代；且若為C_2-C_6烷基，則該烷基視情況經氘、C_1-C_6烷氧基、氰基、鹵素或OH取代；

m獨立地為0、1、2或3；

n獨立地為0、1、2或3；

p獨立地為0或1；及

t為1、2或3；

或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或該化合物或該鹽之互變異構體。

本發明亦提供包含該等化合物的醫藥組合物、使用該等化合物的方法、使用該等化合物及其他治療劑的組合療法及製備該等化合物的方法。本發明亦提供適用於製備本發明化合物的中間物。

詳言之，本發明之新穎的式I之雙環激酶抑制劑化合物具有抑制IRAK4的治療作用，適用於包括(但不限於)以下之疾病及/或病症範圍：癌症、過敏性疾病、自體免疫疾病、發炎疾病及/或與發炎及疼痛有關的病症及/或病狀、增生性疾病、造血障礙、血液學惡性疾病、骨骼病症、腎病、纖維化疾病及/或病症、代謝障礙、肌肉疾病及/或病症、呼吸性疾病、肺病、遺傳發育性疾病、神經及神經退化性疾病及/或病症、慢性發炎脫髓鞘神經病、心血管、血管或心臟疾病、眼科/眼疾病、創傷修復、感染及病毒性疾病。因此，對於廣泛範圍的未滿足需求而言，抑制IRAK4會具有治療多種適應症的潛力。

【圖式簡單說明】

圖1：第5天耳腫大(μm)相對於基線耳量測值的平均變化。經實例296 (每天PO BID×5天)及P40 Ab (IP，第1、4天)處理的小鼠在最後一天的耳腫大相較於媒劑而言顯著減小(p值及%)。

圖2：圖2為使用實例26之膠原蛋白誘發性關節炎大鼠模型的Δ爪體積。

【實施方式】

參考本發明之例示性實施例之以下詳細說明及其中所包括之實例可更容易理解本發明。應瞭解，本發明不限於特定合成方法，其當然可變化。亦應瞭解，本文所用術語僅為了描述特定實施例，而非為了限制。

本文所提及之所有專利、專利申請案及參考文獻均以全文引用之方式併入本文中。

本發明的其他特徵及優點根據描述本發明的本說明書及隨附申請專利範圍將顯而易見。本發明之多個特徵不必定被申請專利範圍完全捕捉。然而應瞭解，所有此類新穎標的物均為本發明的一部分。

定義

除非本文另外定義，否則結合本發明所用的科學及技術術語具有一般技術者通常所瞭解的含義。除非上下文另外明確指示，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。

術語「約」係指表示標稱值加或減10%之近似值的相對術語，其在一個實施例中係指加或減5%，在另一實施例中係指加或減2%。在本發明之領域中，此近似程度為適當的，除非具體陳述的值需要更緊密的範圍。

術語「烷基」係指僅由碳及氫原子組成的直鏈或分支鏈飽和烴部分。在一個實施例中，具有1至6個碳原子；且在另一個實施例中，具有1至4個碳原子；且在另一個實施例中，具有1至3個碳原子。此類取代基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基(包括正丙基及異丙基)、丁基(包括正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基)、戊基、異戊

基、己基及其類似基團。適當時，烷基視情況可在每個碳上經取代，如申請專利範圍所定義。典型取代包括(但不限於)氟、氯、OH、氰基、烷基(視情況經取代)、環烷基及其類似基團。

在一些情況下，烴取代基(亦即烷基、環烷基等)中的碳原子數目係由字首「C_x-C_y-」或「C_{x-y}」指示，其中x為取代基中的最小碳原子數目且y為取代基中的最大碳原子數目。因此，舉例而言，「C_1-C_6烷基」或「C_{1-6}烷基」係指含有1至6個碳原子的烷基取代基。進一步說明之，C_3-C_6環烷基或C_{3-6}環烷基係指含有3至6個碳環原子的飽和環烷基。

除非另外指明，否則單獨或作為另一術語之一部分的「伸烷基」係指分支鏈或直鏈或環狀飽和烴二價基團，其具有所述數目個碳原子，典型地為1至6個碳原子，且具有因自母烷烴之同一個或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而衍生的兩個單價基團中心。典型的伸烷基包括(但不限於)亞甲基(-CH_2-)、1,2-伸乙基(-CH_2CH_2-)、2,2-二亞甲基、1,3-伸丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、2-甲基伸丙基、1,4-伸丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)及其類似基團；適當時，其視情況經1至5個如上文所定義之的適合取代基取代，諸如氟、氯、氘核、氰基、三氟甲基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_6-C_{10})芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或(C_1-C_6)烷基。當本發明化合物含有C_2-C_6烯基時，該化合物可以純E(異側)形式、純Z(同側)形式或其任何混合物形式存在。

「亞烷基」或「烯基」係指由烷烴因同一碳原子上的兩個氫原子移除而形成的二價基團，其自由價為雙鍵的一部分，其視情況如本文所述經取代。術語亞烷基亦包括「重烯(allenes)」，其中一個碳原子與其兩個相鄰碳中心中之每一者均具有雙鍵，諸如丙二烯(propadiene)。適當時，烯基視情況可在每個碳上經取代，如申請專利範圍所定義；適當時，視情況經1至5個如上文及在此所定義之適合

取代基取代，諸如氟、氯、氘核、氰基、三氟甲基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_6-C_{10})芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或(C_1-C_6)烷基。

「炔基」係指具有至少一個碳碳參鍵的脂族烴，包括具有至少一個碳碳參鍵的直鏈、分支鏈或環狀基團，其視情況如本文所述經取代。較佳地，其為具有2至6個碳原子的低碳炔基。舉例而言，如本文所使用，術語「(C_2-C_6)炔基」在本文中用於意謂具有2至6個碳原子及1個參鍵之如上文所定義的直鏈或分支鏈烴鏈炔基。適當時，炔基視情況可在每個碳上經取代，如申請專利範圍所定義。典型取代包括(但不限於)適當時，視情況經1至5個如上文及在此所定義之適合取代基取代，諸如氟、氯、氘核、氰基、三氟甲基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_6-C_{10})芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或(C_1-C_6)烷基。

術語「環烷基」係指由單環、雙環或三環組成、含有3至10個碳的完全氫化非芳族環。因此，環烷基可為單個環，其典型地含有3至7個環原子。實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基及環己基。或者，2或3個環可稠合在一起，諸如雙環癸基及十氫萘基。術語「環烷基」亦包括橋接的雙環烷基系統，諸如(但不限於)雙環[2.2.1]庚烷及雙環[1.1.1]戊烷。適當時，環烷基可如本文所述，視情況經1至5個如上文所定義之適合取代基取代，諸如氟、氯、氘核、氰基、三氟甲基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_6-C_{10})芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或(C_1-C_6)烷基。

術語「雜環烷基」意謂由1至3個環組成、併有1、2、3或4個雜原子(選自N、O或S)及3至10個碳原子的單價飽和部分。雜環烷基視情況可如本文所定義經取代。雜環烷基部分之實例包括(但不限於)視情況經取代之哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、氮呼基、吡咯啶基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、噁唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、哢啶基、喹啉基、異

喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑啶基、苯并噻唑啶基、苯并唑啶基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞碸、噻嗎啉基碸、二氫喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及其類似基團。適當時，雜環烷基視情況可經1至5個如本文所定義的適合取代基取代，諸如氟、氯、氘核、氰基、三氟甲基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_6-C_{10})芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或(C_1-C_6)烷基。

除非另外指明，否則單獨或與另一術語組合的術語「雜烷基」意謂(除非另有說明)由所述數目個碳原子及1至3個選自由O、N及S組成之群之雜原子組成的直鏈或分支鏈飽和烴基，且其中氮及硫原子視情況可經氧化且氮雜原子視情況可經四級化。雜原子O、N及S可置放於雜烷基之任一內部位置。雜原子S可置放於雜烷基之任一位置，包括烷基與分子其餘部分連接之位置。至多兩個雜原子可為連續的。

除非另外指明，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「伸雜烷基意謂衍生自雜烷基(如上文所定義)的二價基團。在伸雜烷基中，雜原子亦可佔據任一或兩個鏈端。

可互換使用的術語「烷氧基」與「烷基氧基」係指式-OR之部分，其中R為經由氧原子鍵結的如本文所定義之直鏈飽和烷基或分支鏈飽和烷基部分。烷氧基視情況可如本文所定義經取代。此類烷氧基之非限制性實例為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基及其類似基團。

術語「芳基」意謂含有1或2個環之碳環芳族系統，其中該等環可稠合。若該等環稠合，則環中之一者必須為完全不飽和且稠環可為完全飽和、部分不飽和或完全不飽和的。術語「稠合」意謂第二個環藉由與第一個環共有(亦即，共用)兩個相鄰原子而存在(亦即，連接或形成)。術語「稠合」等效於術語「縮合」。芳基視情況可如本文所定義經取代。術語「芳基」涵蓋芳族基團，諸如苯基、萘基、四氫萘

基、茚滿基、聯苯基、苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮基、2,3-二氫-1*H*茚基及1,2,3,4-四氫萘基。適當時，芳基視情況可經1至5個如上文所定義之適合取代基取代，諸如氟、氯、氘核、氰基、三氟甲基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_6-C_{10})芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或(C_1-C_6)烷基。

術語「雜芳基」係指含有5至6個環原子之芳族環結構，其中至少一個環原子為雜原子(亦即，氧、氮或硫)，其餘環原子係獨立地選自由碳、氧、氮及硫組成之群。雜芳基取代基之實例包括6員環取代基，諸如吡啶基、吡唑基、嘧啶基及噠嗪基；及5員環取代基，諸如三唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基及異噻唑基。在具有雜芳基取代基的基團中，雜芳基取代基中之結合至這個基團的環原子可為個雜原子之一，或其可為環碳原子。類似地，若雜芳基取代基又經基團或取代基取代，則該基團或取代基可結合至該等雜原子之一，或其可結合至環碳原子。術語「雜芳基」亦包括吡啶基*N*-氧化物及含有吡啶*N*-氧化物環之基團。

其他實例包括呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶-2(1*H*)-酮基、噠嗪-2(1*H*)-酮基、嘧啶-2(1*H*)-酮基、吡嗪-2(1*H*)-酮基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-*a*]吡啶基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啉基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[*b*]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[*c*]吡啶基、1,4,5,6-四氫環戊并[*c*]吡唑基、2,4,5,6-四氫環戊并[c]吡唑基、5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*b*][1,2,4]三唑基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶基、4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑基及4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑基。適當時，雜芳基視情況可經1至5個如本文所定義的適合取代基取代，諸

如氟、氯、氘核、氰基、三氟甲基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_6-C_{10})芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或(C_1-C_6)烷基。

單環雜芳基及雜環烷基之實例包括呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、二氫噻吩基、四氫噻吩基、吡咯基、異吡咯基、吡咯啉基、吡咯啶基、咪唑基、異咪唑基、咪唑啉基、咪唑啶基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啶基、三唑基、四唑基、二硫雜環戊烯基、氧硫雜環戊烯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、噻噁二唑基、氧噻唑基、噁二唑基(包括噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基)、哌喃基(包括1,2-哌喃基或1,4-哌喃基、二氫哌喃基、吡啶基、哌啶基、二嗪基(包括噠嗪基、嘧啶基、哌嗪基、三嗪基(包括均三嗪基、偏三嗪基及連三嗪基)、噁嗪基(包括2*H*-1,2-噁嗪基、6*H*-1,3-噁嗪基或2*H*-1,4-噁嗪基)、異噁嗪基(包括鄰異噁嗪基或對異噁嗪基)、噁唑啶基、異噁唑啶基、噁噻嗪基(包括1,2,5-噁噻嗪基或1,2,6-噁噻嗪基)、噁二嗪基(包括*2H*-1,2,4-噁二嗪基或*2H*-1,2,5-噁二嗪基)及嗎啉基。

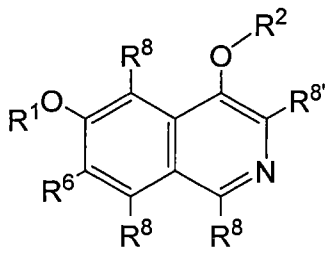
術語「雜芳基」亦包括具有一個或兩個環的稠合環系統，其中此等環可稠合，其中稠合如上文所定義。應瞭解，若在未指示特定連接點的情況下，碳環或雜環部分可經由不同環原子鍵結或以其他方式連接至指定基質，則所有可能點均為吾人所欲的，無論經由碳原子或例如三價氮原子。舉例而言，術語「吡啶基」意謂2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基，術語「噻吩基」意謂2-噻吩基或3-噻吩基等。

在一些情況下，含有一或多個雜原子之環狀取代基(亦即，雜芳基或雜環烷基)中之原子數目由字首「x至y員」指示，其中x為形成該取代基之環狀部分之原子的最小數目且y為形成該取代基之環狀部分之原子的最大數目。因此，舉例而言，「5至6員雜芳基」係指雜芳基

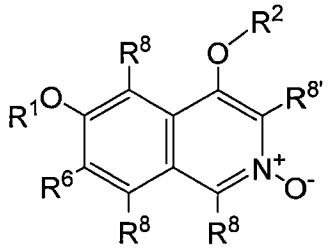
之環狀部分中含有5至6個原子(包括一或多個雜原子)的雜芳基。本發明用的雜原子係選自氮、氧及硫。

本發明化合物可含有鹼性氮原子(例如烷基胺或雜環，諸如吡啶等)，其可藉由氧化劑(例如MCPBA及/或過氧化氫)處理而轉化成N-氧化物，從而得到本發明的其他化合物。因此，可轉化成N-氧化物(N→O或-N+-O-)衍生物的所有含氮化合物均為本發明的一部分。

熟習此項技術者會瞭解，代謝物可作為化合物降解及清除之天然生物化學過程的一部分形成。舉例而言，一些本發明化合物可天然地形成N-氧化物，如下文在式If'化合物中或在式Ia化合物之其他區域中所描述。作為天然生物化學過程之一部分形成的代謝物(諸如此等物或其他物)屬於本發明之範疇內。



IIf



IIf'

若取代基描述為「獨立地」具有超過一個變數，則取代基之各實例的選擇獨立於可利用之變數清單中的其他變數。因此，各取代基與其他取代基可相同或不同。

「患者」或「個體」係指溫血動物，諸如天竺鼠、小鼠、大鼠、沙鼠、貓、家兔、狗、牛、山羊、綿羊、馬、猴、黑猩猩及人類。

術語「醫藥學上可接受」意謂物質或組合物在化學上及/或毒理學上必須與組成調配物之其他成分及/或經其治療之哺乳動物相容。

術語「治療有效量」意謂本發明化合物的一種量，其(i)治療或預防特定疾病、病狀或病症；(ii)減輕、改善或消除特定疾病、病狀

或病症之一或多種症狀；或(iii)預防或延遲本文所述之特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀發作。

除非另外指明，否則如本文所用之術語「治療」意謂逆轉、緩解、抑制該術語所適用之病症或病狀或該病症或病狀之一或多種症狀的進展、延遲其發作或預防該病症或病狀。除非另外指明，否則如本文所用，術語「治療(treatment)」係指治療行為，如「治療(treating)」在上文中剛剛定義。術語「治療」亦包括對個體之佐劑治療及新佐劑治療。為避免疑問，本文中提及「治療」包括提及治癒性、姑息性及預防性治療，及投與用於此類治療的藥劑。

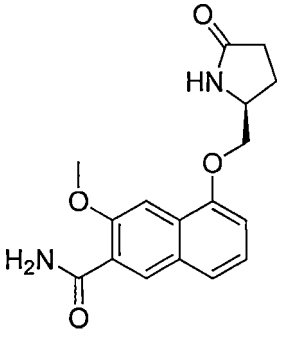
如本文所用，術語「式**I**」、「式**Ia**」、「式**IIa-IIg**」、「式**III**」及「式**IIIa**」在下文中可稱為「本發明之化合物」、「本發明」及統稱「式**I**化合物」。因此，術語「式**I**化合物」包括式**Ia**、**IIa-IIg**、**III**及**IIIa**化合物。此類術語的定義亦包括式**I**化合物之所有形式，包括其水合物、溶劑合物、異構體、結晶及非結晶形式、同晶型物、多晶型物、互變異構體及代謝物。舉例而言，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以非溶劑化及溶劑化形式存在。當緊密地結合溶劑或水時，複合物將具有與濕度無關之明確化學計量。然而當溶劑或水弱結合時(如在通道溶劑合物及吸濕化合物中)，水/溶劑含量將依賴於濕度及乾燥條件。在此等情況下，非化學計量將為標準。

本發明化合物具有不對稱碳原子。本發明化合物之碳碳鍵在本文中可使用實線(——)、實心楔形()或點線楔形()描繪。使用實線描繪連接至不對稱碳原子之鍵意指包括該碳原子處的所有可能立體異構體(例如特定對映異構體、外消旋混合物等)。使用實心或點線楔形描繪連接至不對稱碳原子之鍵意指僅意欲包括所示立體異構體。式**I**化合物可含有超過一個不對稱碳原子。在彼等化合物中，使用實線描繪連接至不對稱碳原子之鍵意指意欲包括所有可能之立體異

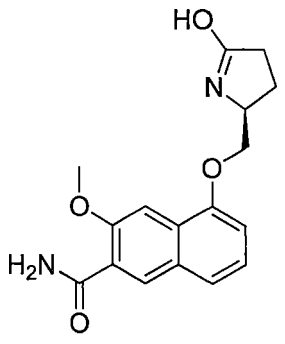
構體。舉例而言，除非另外說明，否則預期式**I**化合物可以對映異構體及非對映異構體形式或以外消旋物及其混合物形式存在。使用實線描繪連接至式**I**化合物中一或多個不對稱碳原子之鍵且使用實心或點線楔形描繪連接至相同化合物中其他不對稱碳原子之鍵，意指存在非對映異構體之混合物。

式**I**之立體異構體包括本發明化合物的順式及反式異構體、光學異構體(諸如*R*及*S*對映異構體、非對映異構體)、幾何異構體、旋轉異構體、構形異構體及互變異構體，包括展現超過一種類型之異構現象的化合物；及其混合物(諸如外消旋物及非對映異構對)。亦包括酸加成鹽或鹼加成鹽，其中相對離子具有光學活性(例如D-乳酸鹽或L-離胺酸)或外消旋性(例如DL-酒石酸鹽或DL-精胺酸)。

本發明化合物可展現互變異構現象。舉例而言，藉由173例示的化合物可以若干種互變異構形式存在，包括吡咯啶-2-酮形式(實例173a)及5-羥基-3,4-二氫-2H-吡咯形式(實例173b)。所有此類互變異構形式均包括於式I化合物之範疇及本發明之範疇內。一般技術者會瞭解且認識到，本文所述之多個實例可展現互變異構現象且屬於式**I**、**Ia**、**IIa-IIg**、**III**及**IIIa**化合物之範疇內。互變異構體係以溶液中互變異構體集合之混合物形式存在。在固體形式中，通常以一種互變異構體占主導。即使描述一種互變異構體，本發明亦包括本發明化合物之所有互變異構體及其鹽。互變異構體之實例藉由實例173a及173b描述。



實例173a



實例173b

當任一種外消旋物結晶時，可能有兩種不同類型之晶體。第一種類型為上文所提及之外消旋化合物(真實外消旋物)，其中產生的一種均質晶體形式含有等莫耳量之兩種對映異構體。第二種類型為外消旋混合物或聚結物，其中等莫耳量產生各包含單一對映異構體的兩種晶體形式。

本發明化合物可以衍生自無機酸或有機酸之鹽的形式使用。視特定化合物而定，化合物之鹽可由於該鹽之一或多種物理特性而為有利的，諸如在不同溫度及濕度下之醫藥穩定性增強，或在水或油中之所需溶解度。在一些情況下，使用化合物之鹽亦可有助於化合物之分離、純化及/或解析。

在意欲向患者投與鹽(相較於例如在活體外情形下使用)時，該鹽較佳為醫藥學上可接受的。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指藉由將式I化合物與酸或鹼合併所製備的鹽，該酸的陰離子或該鹼的陽離子通常被認為適用於人類消費。醫藥學上可接受之鹽因其水溶性大於母化合物而特別適用作本發明方法的產物。用於醫藥時，本發明化合物之鹽為無毒的「醫藥學上可接受之鹽」。術語「醫藥學上可接受之鹽」內所涵蓋之鹽係指本發明化合物之無毒鹽，其通常由游離鹼與適合有機酸或無機酸反應所製備。

本發明化合物之適合的醫藥學上可接受之酸加成鹽在可能時包括衍生自以下酸之酸加成鹽：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、氫氟酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸、磺酸及硫酸；及有機酸，諸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、乙醇酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、丁二酸、甲苯磺酸、酒石酸及三氟乙酸。適合的有機酸通常包括例如脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類別之有機酸。

適合有機酸之特定實例包括乙酸鹽、三氟乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、羥乙酸鹽、葡糖酸鹽、二葡糖酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丙酮酸鹽、天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、鄰胺基苯甲酸鹽、硬脂酸鹽、水楊酸鹽、對羥基苯甲酸鹽、苯基乙酸鹽、杏仁酸鹽、恩波酸鹽(embonate)(雙羥萘酸鹽)、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、泛酸鹽、甲苯磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、對胺基苯磺酸鹽、環己胺基磺酸鹽、海藻酸鹽(algenate)、β-羥基丁酸鹽、半乳糖二酸鹽、半乳糖醛酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽(alginate)、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二烷基硫酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、乙二酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、硫代氰酸鹽及十一烷酸鹽。

此外，在本發明化合物帶有酸性部分的情況下，其適合之醫藥學上可接受之鹽可包括鹼金屬鹽，亦即，鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽或鎂鹽；及與適合有機配位體形成之鹽，例如四級銨鹽。在另一個實施例中，鹼鹽由形成無毒鹽之鹼形成，包括鋁、精胺酸、苄星青黴素(benzathine)、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺(diolamine)、甘胺酸、離胺酸、葡甲胺、乙醇胺(olamine)、緩血酸胺及鋅鹽。

有機鹽可由二級、三級或四級胺鹽製得，諸如緩血酸胺、二乙胺、*N,N'*-二苄甲基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(*N*-甲基葡糖胺)及普魯卡因(procaine)。含鹼氮基團可用試劑四級化，諸如低碳烷基(C_1-C_6)鹵化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸基、十二烷基、十四烷基及十八烷基氯化物、溴化物及碘化物)、芳基烷基鹵

化物(例如苯甲基及苯乙基溴化物)及其他試劑。

在一個實施例中，亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

本發明化合物之所謂「前藥」亦屬於本發明範疇內。因此，本身可具有極小藥理學活性或無藥理學活性的本發明化合物之某些衍生物在投與體內或體表時，可轉化為具有所需活性之本發明化合物，例如藉由水解分裂來轉化。此類衍生物稱為「前藥」。關於前藥使用的其他資訊可見於「Pro-drugs as Novel Delivery Systems, 第14卷, ACS研討會系列叢書(T. Higuchi及V. Stella)及「Bioreversible Carriers in Drug Design,」 Pergamon Press, 1987 (E. B. Roche編, 美國醫藥學會(American Pharmaceutical Association))。根據本發明之前藥可例如藉由用熟習此項技術者已知為「前部分」的某些部分置換任一式**I**化合物中存在的適當官能基來製備，如例如H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述。

本發明亦包括經同位素標記之化合物，其與式**I**中所述之化合物相同，但事實上一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常所發現之原子質量或質量數的原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、硫、氟及氯之同位素，分別諸如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{11}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl。含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素的本發明化合物、其前藥，及該等化合物或該等前藥之醫藥學上可接受之鹽屬於本發明之範疇內。某些經同位素標記之本發明化合物(例如其中併有諸如^{3}H及^{14}C之放射性同位素者)適用於藥物及/或受質組織分佈分析。氚化(亦即^{3}H)及碳-14(亦即^{14}C)同位素因其容易製備及可偵測性而尤佳。此外，用諸如氘(亦即^{2}H)之較重同位素取代由於更大的代謝穩定性而可提供某些治療優勢，例如增加活體內半衰期或減少劑量需求，且因此在一些

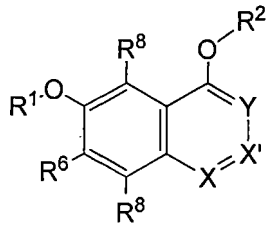
情況下可為較佳。如申請專利範圍中所主張的本發明化合物可特定地定義氘核或氘取代。取代基中缺乏術語氘核、氘核或氘(以上所有者可互換使用)不應暗示排除氘核。

經同位素標記之本發明式**I**化合物及其前藥通常可藉由用容易得到的經同位素標記之試劑取代非同位素標記之試劑、藉由執行下文流程及/或實例及製備中所揭示的程序來製備。

本文中標明的所有專利及公開案均以全文引用的方式併入本文中出於所有目的。

本發明之化合物

在一個實施例中，如上文所述及如本文更充分所述，本發明係關於式**Ia**化合物，



Ia

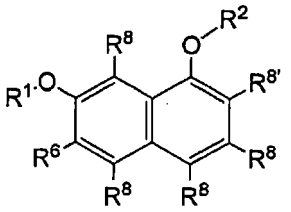
其中

X及X'各自獨立地為CR^8、N或$-N^+-O-$；Y獨立地為N、$-N^+-O^-$或$CR^{8'}$；限制條件為X、X'或Y中之至少一者既不為N、亦不為$-N^+-O^-$且X、X'或Y中不超過一者為$-N^+-O^-$；或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或該化合物或該鹽之互變異構體。

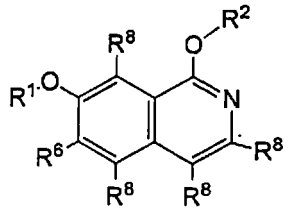
在一個態樣中，本發明提供式**Ia**化合物，其中X為N，X'為CR^8且Y為$CR^{8'}$；X為N，X'為N且Y為$CR^{8'}$；X為N，X'為CR^8且Y為N；X為CR^8，X'及Y為N；X及X'為CR^8且Y為N；X為CR^8且Y為$CR^{8'}$且X'為N；X及X'為CR^8且Y為$CR^{8'}$；或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或該鹽之互變異構體。在另一態樣中，R^6為$-C(O)NHR^7$、$-CO_2R^7$或氰基；且R^7

為氫；或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或該化合物或該鹽之互變異構體。

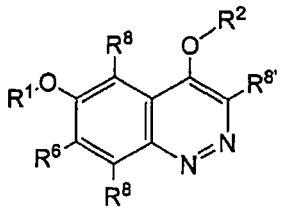
本發明亦提供式**IIa**、**IIb**、**IIc**、**IId**、**IIe**、**IIf**或**IIg**化合物，



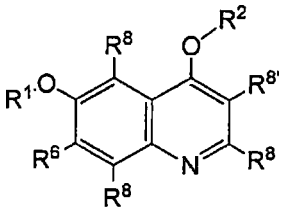
IIa、



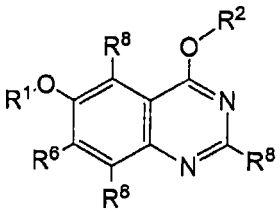
IIb、



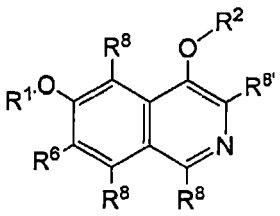
IIc、



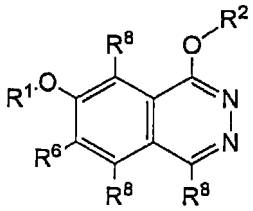
IId、



IIe、



IIf或



IIg；

其中R^1為C_1-C_6烷基；C_2-C_6烯基；C_2-C_6炔基；-$(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3至7員環烷基)；或具有1至3雜原子的-$(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3至7員雜環烷基)；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基或雜環烷基視情況經1至5個鹵素、氘、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$、氰基、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基或-C_1-C_6烷氧基取代；

R^2為-$(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3至7員環烷基)，其中該環烷基視情況經1至4個R^4取代；具有1至3個雜原子的-$(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3至7員雜環烷基)，其中該雜環烷基視情況在碳原子上經1至5個R^4取代且其中若雜原子為N，則該N視情況經$R^{4'}$取代；或R^2為C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經NH_2、

氰基或鹵素取代；

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^4在每次出現時獨立地且視情況為鹵素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、-OR^5、-SR^5、-$S(O)R^9$、-$S(O)_2R^9$、-$C(O)R^{10}$、-$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3至7員環烷基)或-$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(4至7員雜環烷基)，其中該烷基、環烷基或雜環烷基各自視情況且獨立地經1至5個氘、鹵素、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$、氰基、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基或$NR^{11a}R^{11b}$取代；或兩個R^4與各鍵結的碳一起形成3至6員環烷基或4至6員雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基視情況經1至3個鹵素、氘、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$、氰基或C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，其中該烷基或烷氧基視情況經鹵素、氘、-OR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$或氰基取代；且其中若該雜環烷基上的雜原子為N，則該N視情況經$R^{4'}$取代；

$R^{4'}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、-$S(O)R^9$、-$S(O)_2R^9$、-$C(O)R^{10}$、$C(O)(CH_2)_tCN$；其中該烷基視情況經NH_2、氰基或鹵素-$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3至7員環烷基)或$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(4至10員雜環烷基)取代，其中該烷基、烯基、環烷基或雜環烷基各自視情況且獨立地經1至5個氘、鹵素、OH、氰基或C_1-C_6烷氧基取代；或R^4及$R^{4'}$與各鍵結的原子一起形成3至6員環烷基或4至6員雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基視情況經1至3個鹵素、氘、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$、氰基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，其中該烷基或烷氧基視情況經鹵素、氘、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$或氰基取代；

R^5為氫或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經鹵素取代；

R^6為-$C(O)NHR^7$或氰基；

R^7為氫或C_1-C_6烷基；

R^8獨立地為氫、鹵素、氰基、-$NR^{11a}R^{11b}$、C_1-C_6烷基、5至6員雜芳基或5至6員芳基，其中該烷基或雜芳基或芳基視情況經1至3個鹵

素、-$NR^{11a}R^{11b}$、C_1-C_3烷基或側氧基取代；

$R^{8'}$為氫、氘、鹵素、氰基、-OR^5或$NR^{11a}NR^{11b}$；

R^9為-$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(C_1-C_3烷基)、-$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(4至6員環烷基)、-$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(4至6員雜環烷基)或-$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(C_5-C_9芳基)，其中該烷基、環烷基、雜環烷基或芳基各自視情況經氟或C_1-C_3烷基取代；

R^{10}為C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氟或氰基取代；

R^{11a}及R^{11b}各自獨立地為氫或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經OH取代；

m獨立地為0、1或2；

n獨立地為0或1；

p獨立地為0或1；及

t為0、1、2或3；

或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或該化合物或該鹽之互變異構體。

在本發明之一個態樣中，R^1為C_1-C_4烷基；C_2-C_4烯基；C_2-C_4炔基；-$(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3至6員環烷基)；或具有1至3個雜原子的-$(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3至5員雜環烷基)；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基或雜環烷基視情況經1至3個鹵素、氘、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$、氰基、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基或C_1-C_6烷氧基取代；R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為氫或C_1-C_3烷基；R^6為-C(O)NHR^7或氰基；R^7為氫；且m獨立地為0或1。

在另一態樣中，本發明提供化合物，其中R^1為氟甲基；二氟甲基；三氟甲基；甲基、乙基、丙基或異丙基，各自視情況經1至3個氟或氘取代；丙二烯、炔丙基、環丙基、環丁基、環戊基、環丙基甲基、氧雜環丁烷或四氫呋喃，其中每一者視情況經氟或C_1-C_3烷基取代。

在另一態樣中，R^2係選自吡咯啶基、吡咯啶-2-酮基、哌啶基、

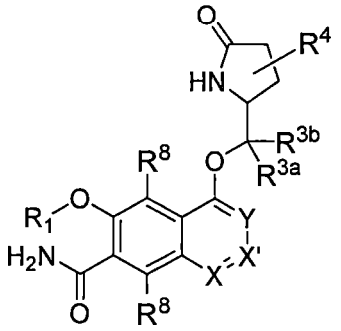
哌啶-2-酮基、八氫-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶基、噁唑啶基、噁唑啶-2-酮基、1,3-氧氮雜環己-2-酮基、咪唑啶基、咪唑啶-2-酮基、嗎啉基、嗎啉-3-酮基、噻唑基、異噻唑基、異噻唑啶-1,1-二側氧基(dioxidyl)、1,2-噻嗪烷1,1-二側氧基、六氫環戊并[*b*]吡咯-2(1*H*)-酮基、八氫環戊并[*c*]吡咯基、氮雜環丁烷基、六氫-1*H*-吲哚-2(3*H*)-酮基、八氫-1*H*-異吲哚基、氮雜環庚烷基、四氫呋喃基、1,3-二氧雜環戊烷基、氧雜環丁烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、4-氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烷基、四氫-2*H*-哌喃基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑基、環己-2-烯基或1,2,3,4-四氫異喹啉基；其中該烷基、環烷基或雜環烷基視情況經1至4個R^4取代。

在另一態樣中，R^2中之環烷基及雜環烷基視情況經1至4個R^4取代；或兩個R^4與各鍵結的碳一起形成3至6員環烷基或4至6員雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基視情況經1至3個F、Cl、OH、氰基、C_1-C_3烷基(視情況經OH、F或Cl取代)、C_1-C_3氟烷基或C_1-C_6烷氧基取代；R^q獨立地為氫、氘或C_1-C_3烷基，其中該烷基視情況經鹵素取代；R^{3a}及R^{3b}在每次出現時獨立地為氫或C_1-C_3烷基；R^4在每次出現時獨立地且視情況為鹵素；C_1-C_3烷基；C_2-C_4烯基；側氧基；$-OR^5$；$-C(O)R^{10}$；$-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3至5員環烷基)；或$-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(4至7員雜環烷基)，其中該烷基、環烷基或雜環烷基各自視情況且獨立地經1至5個氘、鹵素、OH、氰基、C_1-C_6烷氧基或$-NR^{11a}R^{11b}$取代；或兩個R^4與各鍵結的碳一起形成環丙基、環丁基或環戊基，其中該環丙基、環丁基或環戊基視情況經1至3個鹵素、OH、甲基、乙基、丙基、C_1-C_3氟烷基、C_1-C_3羥基烷基、甲氧基或乙氧基取代；或兩個R^4與各鍵結的碳一起形成4至6員雜環烷基，其中該雜環烷基視情況經1至3個氟、C_1-C_3烷基或C_1-C_3氟烷基取代；R^5為氫、甲基或乙基；R^9為苯基；R^{10}為C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氟或氰基取代；且R^{11a}及R^{11b}各自獨

立地為H或C_1-C_6烷基；或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或該鹽之互變異構體。

在另一態樣中，R^4係選自F、Cl、OH；C_1-C_3烷基，視情況經1至5個氘、Cl、F、OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基取代；或兩個R^4與各鍵結的碳一起形成環丙基、環丁基或環戊基，其中該環丙基、環丁基或環戊基視情況經1至3個Cl、F、OH、甲基、乙基、丙基、C_1-C_3氟烷基、C_1-C_3羥基烷基、甲氧基或乙氧基取代；或兩個R^4與各鍵結的碳一起形成4至6員雜環烷基，其中該雜環烷基視情況經1至3個氟、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、-C(O)$(CH_2)_t$CN取代；或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或該鹽之互變異構體。

在另一個實施例中，本發明係關於式**III**化合物



III

其中

X及X'各自獨立地為CR^8或N；Y獨立地為N或$CR^{8'}$；限制條件為X、X'或Y中之至少一者不為N；

R^1為C_1-C_6烷基或C_1-C_6環烷基，其中該烷基或環烷基視情況經氘、鹵素、OH、氰基、C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基硫醇基取代；

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^4在每次出現時(1次、2次、3次、4次或5次)獨立地且視情況為鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、-OR^5、-$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3至6員環烷基)或-

$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(4至6員雜環烷基)，其中該烷基、環烷基或雜環烷基各自視情況且獨立地經1至5個氘、鹵素、OH、CN、$-C(O)(CH_2)_tCN$或$-C_1$-C_6烷氧基取代；$-NR^{11a}R^{11b}$；兩個R^4與各鍵結的碳一起形成環丙基、環丁基或環戊基，其中該環丙基、環丁基或環戊基視情況經1至3個F、Cl、OH、甲基、乙基、丙基、C_1-C_3氟烷基、C_1-C_3二氟烷基、C_1-C_3三氟烷基、C_1-C_3羥基烷基、甲氧基或乙氧基取代；

R^5為氫或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氟取代；

R^8獨立地為氫、鹵素、氰基、$-NR^{11a}R^{11b}$、C_1-C_6烷基、5至6員雜芳基或芳基，其中該烷基或雜芳基或芳基視情況經1、2或3個鹵素、$-NR^{11a}R^{11b}$、C_1-C_3烷基或側氧基取代；

$R^{8'}$為氫、氘、鹵素或氰基；

R^{10}為C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氟或氰基取代；

R^{11a}及R^{11b}各自獨立地為氫或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經OH取代；

n獨立地為0或1；及

t為1、2或3；

或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或該化合物或該鹽之互變異構體。

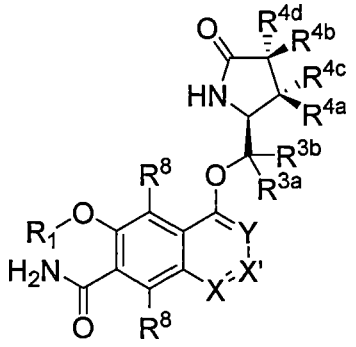
在一個態樣中，本發明係關於其中Y為N；X且X'為CR^8的化合物。在另一態樣中，X及X'各自為CR^8且Y為$CR^{8'}$。在另一態樣中，X及Y為N且X'為CR^8。在另一態樣中，X為N，X'為CR^8且Y為$CR^{8'}$。

在另一態樣中，R^1為C_1-C_3烷基，其中該烷基視情況經1至3個氘、F、Cl或C_1-C_3烷氧基取代；且R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為氫或甲基。在另一態樣中，R^4在每次出現時獨立地且視情況為F；Cl；OH；或C_1-C_3烷基，視情況經1至5個氘、Cl、F、OH、C_1-C_3烷基或C_1-C_3烷氧基取代；或兩個R^4與其所鍵結的碳一起形成環丙基、環丁基或環戊

基，其中該環丙基、環丁基或環戊基視情況經1至3個Cl、F、OH、甲基、乙基、丙基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3二鹵烷基、C_1-C_3三鹵烷基、C_1-C_3羥基烷基、甲氧基或乙氧基取代；或兩個R^4與其所鍵結的碳一起形成4至6員雜環烷基，其中該雜環烷基視情況經1至3個氟、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基或-C(O)$(CH_2)_t$CN取代。

在另一態樣中，R^1為甲基、乙基、丙基或異丙基，其中該等R^1部分中之每一者視情況經氘、氟或甲氧基取代；R^4獨立地且視情況選自氟、OH、甲基、乙基、乙烯基、丙基，其中該甲基、乙基、乙烯基或丙基視情況經1、2或3個氟、OH或甲氧基取代；或兩個R^4與其所鍵結的碳一起形成環丙基、環丁基或環戊基，其中該環丙基、環丁基或環戊基視情況經1至3個Cl、F、OH、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、甲氧基甲基、丙基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3二鹵烷基、C_1-C_3三鹵烷基、C_1-C_3羥基烷基、甲氧基或乙氧基取代；且R^8獨立地為氫、鹵素或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氟取代。

在另一個實施例中，本發明係關於式**IIIa**化合物，



IIIa

其中

X及X'各自獨立地為CR^8或N；Y獨立地為N或$CR^{8'}$；限制條件為X、X'或Y中之至少一者不為N；

R^1為C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氘、鹵素、OH、C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基或C_1-C_6烷氧基取代；

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^{4a}及R^{4b}各自獨立地為氫、氘、氟、OH、-OR^5、甲基、乙基、乙烯基、環丙基或丙基，視情況經1至5個氘、氟、甲氧基或OH取代；

R^{4c}及R^{4d}在每次出現時獨立地且視情況為鹵素、OH、氘、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、-OR^5、-$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3至6員環烷基)或-$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(4至6員雜環烷基)，其中該烷基、環烷基及雜環烷基各自視情況且獨立地經1至5個氘、鹵素、OH、氰基或C_1-C_6烷氧基取代；NH_2；或R^{4c}及R^{4d}與其所鍵結的碳一起形成4至7員雜環烷基或3至7員環烷基，其中該雜環烷基或環烷基視情況經1至3個氟、C_1-C_3烷基或C_1-C_3氟烷基取代；或

R^{4a}及R^{4c}與其所鍵結的碳一起形成4至7員雜環烷基或3至7員環烷基，其中該雜環烷基或環烷基視情況經1至3個氟、C_1-C_3烷基或C_1-C_3氟烷基取代；

R^5為氫或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氟取代；

R^8為氫、鹵素或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經鹵素取代；

$R^{8'}$為氫、氘、鹵素或氰基；及

n獨立地為0或1；

或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或該化合物或該鹽之互變異構體。

在一個態樣中，本發明提供：R^8為氫、甲基或氟；R^1為甲基、乙基、異丙基或丙基，視情況經氘取代；R^{4a}為氫、甲基、乙基或丙基，視情況經氘、氟、甲氧基取代；R^{4b}為氫或氟；R^{4c}為氫或OH；R^{4d}為氫、氟、甲氧基或OH，或視情況經1、2或3個氟取代的甲基或視情況經1、2或3個氟取代的乙基；或R^{4c}及R^{4d}或替代地，R^{4a}及R^{4c}與其所鍵結的碳一起形成環丙基，視情況經1至3個氟、C_1-C_3烷基或C_1-

C_3氟烷基取代；或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或該化合物或該鹽之互變異構體。

在另一個實施例中，本發明係關於表1或表3中所述之化合物；或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或該化合物或該鹽之互變異構體。

在另一個實施例中，本發明係關於表2中所述之中間化合物；或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或該化合物或該鹽之互變異構體。

在另一個實施例中，本發明係關於表2中所述之中間化合物的合成方法及製備，如本文所述之流程及製備章節中詳述。在另一態樣中，本發明係關於表1或表3中之化合物的合成方法及製備，如本文所述之流程及製備章節中詳述。

IRAK4適應症

本發明化合物亦適用於治療及/或預防由IRAK酶介導或以其他方式與IRAK酶有關之疾病或病狀；該方法包含向有需要之個體投與有效量之本發明化合物。

疾病可為(但不限於)以下類別之一：自體免疫疾病、發炎疾病、過敏性疾病、代謝疾病、基於感染之疾病、基於創傷或組織損傷之疾病、纖維化疾病、遺傳疾病、由IL1路徑之過度活性驅動的疾病、心血管疾病、血管疾病、心臟疾病、神經疾病、神經退化性疾病、呼吸性疾病、肺病、呼吸道疾病、腎病、皮膚及/或皮膚學疾病、肝病、胃腸疾病、口腔疾病、疼痛及感官疾病、造血疾病、關節疾病、肌肉疾病、骨骼疾病及眼科及/或眼疾病。

特定自體免疫疾病包括(但不限於)：類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬、過敏性皮炎、全身性紅斑狼瘡(及所得併發症)、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、多發性硬化、哮喘、腎絲球腎炎、大腸急躁症、發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、僵直性脊椎炎、白塞氏疾病(Behçet's disease)、狼瘡腎炎、硬皮病、全身性硬皮

病、1型或幼年發作型糖尿病、普禿(alopecia universalis)、急性播散性腦脊髓炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、抗磷脂抗體症候群、惡性貧血之萎縮性胃炎、自體免疫禿髮症、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫肝炎、自體免疫腦脊髓炎、自體免疫血小板減少症、大皰性類天疱瘡、卻格司氏病(Chagas disease)、乳糜瀉、慢性肝炎、科幹氏症候群(Cogan's syndrome)、皮肌炎、子宮內膜異位、古德巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、格雷夫斯氏病(Graves' disease)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barré syndrome)、橋本氏疾病(Hashimoto's disease)(或橋本氏甲狀腺炎)、溶血性貧血、化膿性汗腺炎、特發性血小板減少性紫癜、間質性膀胱炎、膜性腎絲球病變、硬斑病、重症肌無力、發作性睡病、天疱瘡、惡性貧血、結節性多動脈炎、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、萊特氏症候群(Reiter's syndrome)、精神分裂症、交感性眼炎、全身性硬化症、顳動脈炎、甲狀腺炎、血管炎、白斑病、外陰疼痛、韋格納氏肉芽腫病、掌蹠角化病、幼年發作型全身性特發性關節炎(SJIA)，或本文各別類別中所列的適應症。

特定發炎疾病包括(但不限於)：慢性阻塞性肺病、呼吸道超反應性、囊腫性纖維化、急性呼吸窘迫症候群、竇炎、鼻炎、齒齦炎、動脈粥樣硬化、慢性前列腺炎、腎絲球腎炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、牙周病，或本文中各別類別中所列的適應症。

特定疼痛病狀包括(但不限於)：發炎性疼痛、手術疼痛、內臟疼痛、牙疼、月經前期疼痛、中樞疼痛、因燒傷所致之疼痛、偏頭痛或叢集性頭痛、神經損傷、間質性膀胱炎、癌痛、病毒、寄生蟲或細菌感染、創傷後損傷、與大腸急躁症有關的疼痛、痛風、與本說明書內所列之其他適應症中之任一者有關的疼痛，或本文中各別類別中所列的適應症。

特定呼吸性、呼吸道及肺病狀包括(但不限於)：哮喘(其可涵蓋

慢性、晚期、支氣管、過敏性、內因性、外因性或灰塵)、慢性阻塞性肺病、特發性肺部纖維化、肺動脈高血壓、囊腫性纖維化、間質性肺病、急性肺損傷、類肉瘤病、過敏性鼻炎、慢性咳嗽、支氣管炎、復發性呼吸道阻塞、肺氣腫或支氣管痙攣，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

特定胃腸(GI)病症包括(但不限於)：大腸急躁症(IBS)、發炎性腸病(IBD)、膽絞痛及其他膽病症、腎絞痛、腹瀉型IBS、與GI脹氣有關的疼痛、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、大腸急躁症、乳糜瀉、直腸炎、嗜伊紅血球性胃腸炎、肥大細胞增多症，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

特定過敏性疾病包括(但不限於)：全身性過敏反應、過敏性鼻炎、過敏性皮炎、過敏性風疹、血管性水腫、過敏性哮喘、針對以下的過敏性反應：食物、藥物、昆蟲叮咬、花粉；或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

基於感染的特定疾病包括(但不限於)：敗血症、敗血性休克、病毒性疾病、瘧疾、萊姆病(Lyme disease)、眼感染、結膜炎、惠普爾病(Whipple Disease)，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

基於創傷及組織損傷的特定病狀包括(但不限於)：腎絲球損害、再灌注損傷(例如心臟、腎臟、肺)、脊髓損傷、組織疤痕、組織黏著、組織修復、移植排斥(例如心臟、肺、骨髓、軟骨、角膜、腎臟、肢體、肝臟、肌肉、肌母細胞、胰臟、胰臟胰島、皮膚、神經、小腸、氣管)、過敏反應，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

特定纖維化疾病包括(但不限於)：特發性肺纖維化、肝纖維化、腎纖維化，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

被認為受IL1路徑之過度活性驅動的特定疾病包括(但不限於)：隱熱蛋白相關性週期症候群、肌炎，及以下論文及其中所含補充性資

訊中所包括的適應症：C. A. Dinarello, A. Simon及J. W. M. van der Meer, Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases, Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(8), 633-652, http://dx.doi.org/10.1038/nrd3800，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

特定眼科/眼疾病包括(但不限於)：葡萄膜炎、老年性黃斑變性、糖尿病性黃斑水腫、角膜結膜炎、與白塞氏疾病有關的葡萄膜炎、春季結膜炎、角膜炎、晶狀體誘發葡萄膜炎、疱疹性角膜炎、圓錐角膜炎、角膜上皮營養不良、眼天疱瘡、穆倫氏潰瘍(Mooren's ulcer)、鞏膜炎、格雷夫氏眼病(Graves' ophthalmopathy)、沃格特-小柳-原田症候群(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome)、乾燥性角膜結膜炎、小皰、虹膜睫狀體炎、交感性眼炎、過敏性結膜炎、眼新血管生成、乾眼症候群，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

特定的關節、肌肉及骨骼病症包括(但不限於)：骨關節炎、骨質疏鬆、類風濕性關節炎、幼年型關節炎、牛皮癬性關節炎、侵蝕性手骨關節炎、關節纖維化/創傷性膝損傷、前十字形膝韌帶撕裂、復發性多軟骨炎、復發性多灶性骨髓炎、瑪吉德症候群(Majeed Syndrome)、僵直性脊椎炎、腰椎痛風、抗合成酶症候群、特發性發炎性肌病、關節軟骨鈣質沉著病、幼年發作型全身性特發性關節炎(SJIA)、痛風及焦磷酸鹽晶體關節炎，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

特定的皮膚/皮膚學疾病包括(但不限於)：牛皮癬、異位性皮膚炎、皮膚狼瘡、痤瘡、皮肌炎、濕疹、瘙癢症、硬皮病、斯維特症候群(Sweet Syndrome)/嗜中性皮膚病、嗜中性脂層炎、肢端皮炎(膿皰型牛皮癬之形式)，本文中各別疾病類別中所列的適應症。

特定腎病包括(但不限於)：急性腎臟損傷(AKI)(敗血症-AKI、冠

狀動脈繞通移植-AKI、心臟手術-AKI、非心臟手術-AKI、移植手術-AKI、順鉑-AKI、造影劑/顯影劑誘發AKI)、腎絲球腎炎、IgA腎病變、新月形GN、狼瘡腎炎、HIV相關腎病變、膜性腎病變、C3腎絲球病變、緻密沈積物疾病、ANCA血管炎、糖尿病性腎病變、溶血性-尿毒症性症候群、非典型性溶血性-尿毒症性症候群、腎病症候群(nephrotic syndrome)、腎病症候群(nephritic syndrome)、高血壓腎硬化、ApoL1腎病變、病灶性區段性腎絲球硬化、奧爾波特症候群(Alport syndrome)、范康尼氏症候群(Fanconi syndrome)、結晶性腎病變、腎石病、腎病症候群、腎移植排斥、澱粉樣變性、SJIA腎絲球腎炎，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

特定遺傳疾病包括(但不限於)：家族性地中海熱(FMF)、CAPS(FCAS、穆克爾-韋爾斯症候群(Muckle-Wells Syndrome)、NOMID/CINCA)、CAPS雄性不孕症、NLRP12自發炎症候群，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

特定造血疾病包括(但不限於)：溶血性貧血，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

特定肝病包括(但不限於)：肝纖維化、肝硬化、非酒精性脂肝炎(NASH)，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

特定口腔疾病包括(但不限於)：齒齦炎、牙周病，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

特定代謝疾病包括(但不限於)：2型糖尿病(及所致併發症)、痛風及高尿酸血症、代謝症候群、抗胰島素症、肥胖，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

本發明之化合物亦適用於治療選自以下之增生性疾病：良性或惡性腫瘤、實體腫瘤、腦癌、腎癌、肝癌、腎上腺癌、膀胱癌、乳癌、胃癌、胃腫瘤、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、前列腺癌、胰臟癌、

肺癌、陰道癌、宮頸癌、睪丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、皮膚癌、骨癌或甲狀腺癌、肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、多發性骨髓瘤、胃腸癌(尤其為結腸癌或結腸直腸腺瘤)、頸部及頭部之腫瘤、表皮過度增生、牛皮癬、前列腺增生、贅瘤、上皮特徵之贅瘤、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、淋巴瘤、霍奇金氏(Hodgkins)及非霍奇金氏、乳腺癌、濾泡癌、未分化性瘤、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑色素瘤、惰性多發性骨髓瘤或血液惡性疾病(包括白血病、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、ABC DLBCL、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)/白血病、急性淋巴細胞性白血病、B細胞前淋巴細胞白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia，WM)、脾邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、漿細胞瘤、血管內大B細胞淋巴瘤)，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

心血管病狀包括(但不限於)冠心病、急性冠狀症候群、缺血性心臟病、初發性或復發性心肌梗塞、繼發性心肌梗塞、非ST段升高型心肌梗塞或ST段升高型心肌梗塞、缺血性猝死、暫時性缺血性發作、周邊閉塞性動脈疾病、絞痛、動脈粥樣硬化、高血壓、心臟衰竭(諸如充血性心臟衰竭)、舒張性功能障礙(諸如左心室舒張性功能障礙、舒張性心臟衰竭及舒張性填充能力減弱)、收縮性功能障礙(諸如射血分數減小的收縮性心臟衰竭)、血管炎、ANCA血管炎、心肌梗塞後心臟重塑心房纖維化、心律不整(心室)、局部缺血、肥厚性心肌病、心因性猝死、心肌及血管纖維化、動脈順應性減弱、心肌壞死性病變、血管損害、左心室肥大、射血分數降低、心臟病變、血管壁肥大、內皮增厚、冠狀動脈之類纖維蛋白壞死、不良重塑、中風及其類似病狀，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。亦包括靜脈血栓、

深靜脈血栓、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓、腦動脈血栓、腦栓塞、腎臟栓塞、肺栓塞，及因以下所致的血栓：(a)假體瓣膜或其他植入物；(b)留置導管；(c)血管內支架；(d)心肺繞通；(e)血液透析或(f)使血液暴露於促進血栓之人工表面的其他程序。應注意，血栓包括血管閉塞(例如，在繞通後)及再閉塞(例如，在經皮經管腔冠狀動脈血管成形術期間或之後)。

2型糖尿病之心血管併發症與發炎有關，因此本發明化合物可用於治療糖尿病及糖尿病性併發症，諸如大血管疾病、高血糖症、代謝症候群、葡萄糖耐受性異常、高尿酸血症、葡萄糖尿、白內障、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病變、糖尿病性視網膜病變、肥胖、血脂異常、高血壓、高胰島素血症及抗胰島素症症候群，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

先天性免疫力及發炎與疾病的關係已在神經發炎性及神經退化性病狀中得到證明。因此，本發明化合物特別適用於治療哺乳動物(包括人類)的神經發炎性及神經退化性病狀(亦即病症或疾病)，諸如多發性硬化、偏頭痛、癲癇症、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、腦損傷、中風、腦血管疾病(包括腦動脈硬化、腦澱粉狀蛋白血管病變、遺傳性腦出血及腦缺氧-缺血)；認知障礙(包括健忘症、老年癡呆症、HIV相關性癡呆、阿茲海默氏相關性癡呆、亨廷頓氏相關性癡呆(Huntington's associated dementia)、路易體性癡呆(Lewy body dementia)、血管性癡呆、藥物相關性癡呆、譫妄及輕度認知障礙)；精神缺陷(包括唐氏症候群(Down syndrome)及X脆折症候群)；睡眠障礙(包括睡眠過度、晝夜節律睡眠障礙、失眠、類睡症及睡眠剝奪)及精神病學病症(諸如焦慮(包括急性壓力症、全身性焦慮症、社交焦慮症、恐慌症、創傷後壓力症及強迫症)；人為病症(包括急性幻覺性躁症)；衝動控制型障礙(包括強迫性

賭博及間歇性狂暴症)；情緒障礙(包括I型雙極症、II型雙極症、躁症、混合性情感狀態、嚴重抑鬱症、慢性抑鬱症、季節性抑鬱症、精神病性抑鬱症及產後抑鬱症)；精神運動性病症；精神病性病症(包括精神分裂症、分裂情感性精神障礙、類精神分裂症及妄想症)；藥物依賴(包括麻醉劑依賴、酒精中毒、安非他明依賴性(amphetamine dependence)、可卡因成癮(cocaine addiction)、尼古丁依賴(nicotine dependence)及藥物戒斷症候群)；飲食障礙(包括厭食症、貪食症、狂吃症、暴食及食冰癖)；及兒科精神病症(包括注意力不足病症、注意力不足/過動症、品行障礙及自閉症)、肌萎縮性側索硬化症、慢性疲勞症候群，或本文中各別疾病類別中所列的適應症。

典型地，本發明化合物係以有效治療如本文所述之病狀的量投與。本發明化合物係藉由任何適合途徑、以適於此類途徑之醫藥組合物形式且以有效達成所欲治療之劑量投與。治療醫學病狀之進展所需之化合物之治療有效劑量容易由一般技術者使用醫藥技術中所熟悉之臨床前及臨床方法確定。

本發明化合物可經口投與。經口投藥可包括吞咽，使得化合物進入胃腸道，或可使用頰內或舌下投藥，藉此使得化合物直接自口腔進入血流中。

在另一個實施例中，本發明化合物亦可直接投與血流中、肌肉中或內部器官中。適用於非經腸投藥之方式包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內及皮下。適用於非經腸投藥之裝置包括針(包括微針)注射器、無針注射器及輸注技術。

在另一個實施例中，本發明化合物亦可局部投與皮膚或黏膜，亦即經皮(dermally)或透皮(transdermally)。在另一個實施例中，本發明化合物亦可經鼻內或藉由吸入投與。在另一實施例中，本發明化合

物亦可經直腸或經陰道投與。在另一實施例中，本發明化合物亦可直接投與眼或耳。

化合物及/或含有該等化合物之組合物的給藥方案係基於多種因素，包括患者之類型、年齡、體重、性別及醫學病狀；病狀之嚴重度；投藥途徑；及所用特定化合物之活性。因此，給藥方案可廣泛變化。每天每公斤體重約0.01 mg至約100 mg之劑量水準適用於治療上文指示之病狀。在一個實施例中，本發明化合物之總日劑量(以單次劑量或分次劑量投與)通常為約0.01 mg/kg至約100 mg/kg。在另一實施例中，本發明化合物之總日劑量為約0.1 mg/kg至約50 mg/kg，且在另一實施例中，為約0.5 mg/kg至約30 mg/kg(亦即，毫克本發明化合物/公斤體重)。在一個實施例中，劑量為0.01至10毫克/公斤/天。在另一實施例中，劑量為0.1至1.0毫克/公斤/天。劑量單位組合物可含有構成日劑量的此類量或其次倍量。在許多情況下，一天重複投與化合物多次(通常不超過4次)。必要時，通常可使用每天多次劑量來增加總日劑量。

經口投藥時，組合物可以含有約0.01 mg至約500 mg活性成分或在另一個實施例中約1 mg至約100 mg活性成分的錠劑形式提供。在靜脈內投藥之情況下，在恆定速率輸注期間，劑量可在約0.1至約10毫克/公斤/分鐘範圍內。

本發明之適合個體包括哺乳動物個體。本發明之哺乳動物包括(但不限於)犬、貓、牛、山羊、馬、綿羊、豬、嚙齒動物、兔類動物、靈長類動物及其類似動物，且涵蓋未出生之哺乳動物。在一個實施例中，人類為適合個體。人類個體可為任一性別且處於任何發育階段。

在另一實施例中，本發明包含一或多種本發明化合物用於製備供治療本文中所述病狀之藥劑的用途。

治療本文中所提及的病狀時，本發明化合物可以化合物本身形式投與。或者，醫藥學上可接受之鹽適合於醫學應用，因為其水溶性大於母化合物。

在另一實施例中，本發明包含醫藥組合物。該等醫藥組合物包含與醫藥學上可接受之載劑一起呈遞之本發明化合物。載劑可為固體、液體或兩者，且可與化合物一起調配為單位劑量組合物，例如錠劑，其可含有0.05重量%至95重量%之活性化合物。本發明化合物可與作為靶向藥物載劑之適合聚合物偶合。亦可存在其他藥理學活性物質。

本發明化合物可藉由任何適合途徑，較佳以適於此途徑之醫藥組合物形式且以有效達成所欲治療之劑量投與。活性化合物及組合物例如可經口、經直腸、非經腸或局部投與。

固體劑型之經口投與可例如以不連續單元形式呈遞，諸如硬或軟膠囊、丸劑、扁囊劑、口含錠或錠劑，各自含有預定量之至少一種本發明化合物。在另一實施例中，經口投藥可以粉末或顆粒形式進行。在另一實施例中，口服劑型為舌下劑型，諸如口含錠。在此類固體劑型中，式I化合物通常與一或多種佐劑合併。此類膠囊或錠劑可含有控制釋放調配物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑或可製備有腸溶衣。

在另一實施例中，經口投藥可以液體劑型進行。用於經口投與之液體劑型包括(例如)醫藥學上可接受之乳液、溶液、懸浮液、糖漿及含有此項技術中常用之惰性稀釋劑(例如水)之酏劑。此類組合物亦可包含佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑、懸浮劑、調味劑(例如甜味劑)及/或芳香劑。

在另一實施例中，本發明包含非經腸劑型。「非經腸投藥」包括例如皮下注射、靜脈內注射、腹膜內注射、肌肉內注射、胸骨內注射

及輸注。可注射製劑(例如無菌可注射水性或油性懸浮液)可根據已知技術、使用適合分散劑、濕潤劑及/或懸浮劑調配。

在另一實施例中，本發明包含局部劑型。「局部投藥」包括例如經皮投藥，諸如經由經皮貼片或離子導入療法裝置；眼內投藥；或鼻內或吸入投藥。用於局部投與之組合物亦包括例如局部凝膠、噴霧劑、軟膏及乳膏。局部調配物可包括增強活性成分吸收或滲透穿過皮膚或其他受影響區域的化合物。當本發明化合物藉由經皮裝置投與時，投與將使用儲集器及多孔膜類型之貼片或固體基質種類之貼片實現。用於此目的之典型調配物包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳膏、軟膏、敷粉、敷料、泡沫劑、薄膜、皮膚貼劑、糯米紙囊劑、植入物、海綿、纖維、繃帶及微乳液。亦可使用脂質體。典型載劑包括乙醇、水、礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可合併穿透增強劑；參見例如J. Pharm. Sci., 88(10), 955-958, Finnin及Morgan (1999年10月)。

適於局部投與眼之調配物包括例如滴眼劑，其中本發明化合物溶解或懸浮於適合載劑中。適合於眼部或耳部投與之典型調配物可呈微米尺寸化懸浮液或溶液於pH經調節之等張性無菌生理鹽水中的滴劑形式。適合於眼部及耳部投藥之其他調配物包括軟膏、可生物降解(例如可吸收凝膠海綿、膠原蛋白)及不可生物降解性植入物(例如聚矽氧)、糯米紙囊劑、鏡片及微粒或囊泡系統(諸如非離子表面活性劑囊泡或脂質體)。聚合物(諸如交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻糖醛酸、纖維素聚合物(例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素)或雜多醣聚合物(例如結冷膠(gelan gum))可與防腐劑(諸如苯紮氯銨(benzalkonium chloride))一起併入。此類調配物亦可藉由離子導入療法遞送。

鼻內投與或吸入投與時，本發明之活性化合物宜利用由患者擠

壓或抽吸之泵浦噴霧容器、以溶液或懸浮液形式遞送，或利用加壓容器或噴霧器、經由使用適合推進劑、以氣溶膠噴霧呈遞形式遞送。適合於鼻內投與之調配物通常以乾粉形式(單獨，或作為混合物，例如與乳糖乾燥摻合，或作為混合組分粒子，例如與磷脂(諸如磷脂醯膽鹼)混合)、自乾粉吸入器投與，或以氣溶膠噴霧形式、自使用或不使用適合推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)的加壓容器、泵浦、噴霧器、霧化器(較佳為利用電流體動力學產生細霧之霧化器)或噴霧器投與。鼻內使用時，粉末可包含生物黏著劑，例如聚葡萄胺糖或環糊精。

在另一實施例中，本發明包含直腸劑型。此類直腸劑型可呈例如栓劑形式。可可脂為傳統的栓劑基質，但適當時可使用各種替代物。

亦可使用醫藥技術中已知之其他載劑材料及投藥模式。本發明之醫藥組合物可藉由任一種所熟知的藥學技術製備，諸如有效的調配及投藥程序。上文關於有效調配及投藥程序之考慮因素在此項技術中已熟知且描述於標準教科書中。藥物之調配論述於例如Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975；Liberman等人編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Kibbe等人編, Handbook of Pharmaceutical Excipients (第3版), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999。

本發明化合物可單獨或與其他治療劑組合用於治療各種病狀或疾病病況。本發明化合物及其他治療劑可同時投與(於同一劑型中或於各別劑型中)或依序投與。

兩種或兩種以上化合物可同時、並行或依序投與。另外，同時投藥可藉由在投藥之前混合化合物或藉由在同一時間點但在不同解剖

部位或使用不同投藥途徑投與化合物進行。

片語「並行投藥」、「共投藥」、「同時投藥」及「同時投與」意謂化合物組合投與。

本發明包括將如以式**I**化合物所提供之IRAK抑制劑化合物與一或多種其他醫藥活性劑組合使用。若投與活性劑之組合，則其可以各別劑型或合併成單一劑型依序或同時投與。因此，本發明亦包括醫藥組合物，其包含一定量的：(a)包含式**I**化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽的第一藥劑；(b)第二醫藥活性劑；及(c)醫藥學上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑。

本發明化合物可單獨投與或與一或多種其他治療劑組合投與。「組合投與」或「組合療法」意謂本發明化合物及一或多種其他治療劑並行投與所治療之哺乳動物。當組合投與時，各組分可同時投與或依序、以任何順序在不同時間點投與。因此，各組分可分開但時間上充分接近地投與，以便提供所需治療作用。因此，本文中所述之預防及治療方法包括使用組合藥劑。

組合藥劑係以治療有效量投與哺乳動物，包括人類。「治療有效量」意謂單獨或與另一治療劑組合投與哺乳動物之本發明化合物的一種量，其有效治療預定疾病/病狀，例如發炎性病狀，諸如全身性紅斑狼瘡。關於適用於治療狼瘡的治療劑，亦參見T. Koutsokeras及T. Healy, Systemic lupus erythematosus and lupus nephritis, *Nat Rev Drug Discov*, **2014**, 13(3), 173-174。

詳言之，預期本發明化合物可聯合以下治療劑投與：

非類固醇消炎藥(NSAIDs)，包括(但不限於)非選擇性COX1/2抑制劑，諸如吡羅昔康(piroxicam)、萘普生(naproxen)、氟比洛芬(flubiprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、酮基布洛芬(ketoprofen)、布洛芬(ibuprofen)、依託度酸(etodolac，Lodine)、甲芬那酸(mefanamic

acid)、舒林酸(sulindac)、阿帕宗(apazone)、吡唑啉酮(諸如苯基丁氮酮)、水楊酸鹽(諸如阿司匹林(aspirin))；選擇性COX2抑制劑，諸如：塞內昔布(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、依他昔布(etoricoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、美洛昔康(meloxicam)；

免疫調節劑及/或消炎劑，包括(但不限於)甲胺喋呤(methotrexate)、來氟米特(leflunomide)、環索奈德氯喹(ciclesonide chloroquine)、羥氯喹(hydroxychloroquine)、d-青黴胺(d-penicillamine)、金諾芬(auranofin)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、硫金蘋果酸鈉(sodium aurothiomalate)、環孢靈(cyclosporine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、色甘酸(cromolyn)、羥基脲(hydroxycarbamide)、類視黃素(retinoids)、反丁烯二酸酯(諸如反丁烯二酸單甲酯及反丁烯二酸二甲酯)、乙酸格拉替美(glatiramer acetate)、米托蒽醌(mitoxantrone)、特立氟胺(teriflunomide)、甲磺司特(suplatast tosilate)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)及環磷醯胺(cyclophosphamide)、拉喹莫德(laquinimod)、伏環孢素(voclosporin)、PUR-118、AMG 357、AMG 811、BCT197；

抗瘧疾藥，包括(但不限於)羥氯喹(Plaquenil)及氯喹(Aralen)、環磷醯胺(Cytoxan)、甲胺喋呤(Rheumatrex)、硫唑嘌呤(Imuran)、美沙拉嗪(mesalamine，Asacol)及柳氮磺胺吡啶(Azulfidine)：

抗生素，包括(但不限於)甲硝噠唑(Flagyl)或環丙沙星(ciprofloxacin)；

抗TNFα劑，包括(但不限於)英利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol)、戈利木單抗(golimumab)及依那西普(etanercept)；

抗CD20劑，包括(但不限於)利妥昔單抗、奧克珠單抗、奧伐木單抗及PF-05280586；

止瀉藥，諸如苯乙哌啶(diphenoxylate，Lomotil)及洛哌丁胺(loperamide，Imodium)；

膽酸結合劑，諸如消膽胺、阿洛司瓊(alosetron，Lotronex)及魯比前列酮(ubiprostone，Amitiza)；

輕瀉劑，諸如鎂乳(Milk of Magnesia)、聚乙二醇(MiraLax)、雙醋苯啶(Dulcolax)、考萊托爾(Correctol)及散肚秘(Senokot)，及抗膽鹼激導性劑或鎮痙劑，諸如雙環維林(dicyclomine，Bentyl)；

T淋巴細胞活化抑制劑，包括(但不限於)阿巴西普(abatacept)；

抗IL1療法，包括(但不限於)阿那白滯素(anakinra)、利納西普(rilonacept)、康納單抗(canakinumab)、介維單抗(gevokizumab)、MABp1及MEDI-8968；

可經口、藉由吸入、藉由注射、局部、直腸、經眼遞送給予的糖皮質激素受體調節劑，包括(但不限於)倍他米松(betamethasone)、潑尼松(prednisone)、氫皮質酮(hydrocortisone)、潑尼龍(prednisolone)、氟尼縮松(flunisolide)、曲安奈德(triamcinoline acetonide)、倍氯米松(beclomethasone)、二丙酸酯(dipropionate)、布地奈德(budesonide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、氟西奈德(fluocinonide)、去羥米松(desoximetasone)、甲基潑尼龍(methylprednisolone)或PF-04171327；

胺基水楊酸衍生物，包括(但不限於)柳氮磺胺吡啶及美沙拉嗪；

抗α4整合素藥劑，包括(但不限於)那他珠單抗(natalizumab)；

α1-或α2-腎上腺素激導性促效劑，包括(但不限於)環己丙甲胺(propylhexidrine)、苯腎上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、假麻黃素(pseudoephedrine)或萘唑啉鹽酸鹽(naphazoline hydrochloride)、羥間唑啉鹽酸鹽(oxymetazoline

hydrochloride)、四氫唑啉鹽酸鹽(tetrahydrozoline hydrochloride)、賽洛唑啉鹽酸鹽(xylometazoline hydrochloride)或乙諾那林鹽酸鹽(ethylnorepinephrine hydrochloride)；

β-腎上腺素激導性促效劑，包括(但不限於)間羥異丙腎上腺素(metaproterenol)、異丙去甲腎上腺素(isoprotenerol)、異丙腎上腺素(isoprenaline)、舒喘寧(albuterol)、羥甲異丁腎上腺素(salbutamol)、福莫特羅(formoterol)、沙美特羅(salmeterol)、特布他林(terbutaline)、奧西那林(orciprenaline)、雙甲苯喘定甲磺酸鹽(botolterol mesylate)、吡布特羅(pirbuterol)；

抗膽鹼激導性藥劑，包括(但不限於)異丙托溴銨(ipratropium bromide)、噻托溴銨(tiotropium bromide)、氧托溴銨(oxitropium bromide)、阿地溴銨(aclindinium bromide)、格隆溴銨(glycopyrrolate)、哌侖西平(pirenzipine)或替侖西平(telenzepine)；

吸入性長效β-促效劑、長效蕈毒鹼拮抗劑及長效皮質類固醇，包括(但不限於)以下參考文獻中所包括的彼等物：Y. Mushtaq, The COPD pipeline, *Nat Rev Drug Discov*, **2014**, 13(4), 253-254. http://dx.doi.org/10.1038/nrd425；

白三烯路徑調節劑，包括(但不限於)5-LO抑制劑(諸如齊留通(zileuton))、FLAP拮抗劑(諸如維夫拉朋(veliflapon)、非波納朋(fiboflapon))、LTD4拮抗劑(諸如孟魯司特(montelukast)、紮魯司特(zafirlukast)或普魯司特(pranlukast)；

H1受體拮抗劑，包括(但不限於)西替利嗪(cetirizine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、菲索芬那定(fexofenadine)、阿司咪唑(astemizole)、氮拉斯汀(azelastine)或氯芬尼拉明(chlorpheniramine)；

PDE4抑制劑，包括(但不限於)阿普司特(apremilast)、羅氟司特

(roflumilast)或AN2728；

維生素D受體調節劑，包括(但不限於)帕利骨化醇(paricalcitol)；

Nrf2路徑活化劑，包括(但不限於)反丁烯二酸鹽、蘿蔔硫素(sulfurophane)及甲基巴多索隆(bardoxolone methyl)；

RAR相關孤兒受體(ROR)家族(尤其RORg)之調節劑；

趨化激素受體之調節劑及/或拮抗劑，包括(但不限於)CCR2拮抗劑(諸如CCX140、BMS-741672、PF-4634817、CCX-872、NOX-E36)、CCR2/5拮抗劑(諸如PF-4634817)、CCR9(諸如維色隆(vercirnon)、CCX507)、CCR1調節劑、CCR4調節劑、CCR5調節劑、CCR6調節劑、CXCR6調節劑、CXCR7調節劑)及CXCR2調節劑(諸如達尼日辛(danirixin)、AZD5069)；

前列腺素，包括(但不限於)前列環素(prostacyclin)；

PDE5抑制劑，包括(但不限於)西地那非(sildenafil)、PF-489791、伐地那非(vardenafil)及他達拉非(tadalafil)；

內皮素受體拮抗劑，包括(但不限於)波生坦(bosentan)、安立生坦(ambrisentan)、斯帕森坦(sparsentan)、阿曲生坦(atrasentan)、齊泊騰坦(zibotentan)及馬西替坦(macitentan)；

可溶性鳥苷酸環化酶活化劑包括(但不限於)瑞司瓜特(riociguat)；

干擾素，包括(但不限於)干擾素β-1a、干擾素β-1b；

神經鞘胺醇1-磷酸酯受體調節劑，包括(但不限於)芬戈莫德(fingolimod)、硼絲莫德(ponesimod)；

補體路徑抑制劑，包括(但不限於) C5aR拮抗劑(諸如CCX168、PMX-53、NN8210)、C5抑制劑(諸如艾庫組單抗(eculizumab))、補體因子B及D之抑制劑、MASP2(諸如OMS-721)及ARC-1905之抑制劑；

傑納斯激酶(Janus kinases)(JAK1、JAK2、JAK3、TYK2中之一者

或多者)之抑制劑，包括(但不限於)得森替尼(decernotinib)、瑟杜替尼(cerdulatinib)、JTE-052、蘆可替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitnib)、巴瑞替尼(Baricitinib)、皮非替尼(Peficitinib)、GLPG-0634、INCB-47986、INCB-039110、PF-04965842、XL-019、ABT-494、R-348、GSK-2586184、AC-410、BMS-911543及PF-06263276；

其他消炎性或免疫調節性激酶之抑制劑包括(但不限於)脾酪胺酸激酶(SYK)抑制劑、p38 MAP激酶抑制劑(諸如PF-3715455、PH-797804、AZD-7624、AKP-001、UR-13870、FX-005、塞嗎莫德(semapimod)、皮美替尼(pexmetinib)、ARRY-797、RV-568、迪嗎莫德(dilmapimod)、那力替尼(ralimetinib))、PI3K抑制劑(諸如GSK-2126458、皮拉力絲(pilaralisib)、GSK-2269557)、PI3Kg及/或PI3Kd抑制劑(諸如CAL-101/GS-1101、杜維力絲(duvelisib))、JNK抑制劑、ERK1及/或2抑制劑、IKKb抑制劑、BTK抑制劑、ITK抑制劑、ASK1抑制劑(諸如GS-4997)、PKC抑制劑(諸如索塔妥林(sotrastaurin))、TrkA拮抗劑(諸如CT-327)、MEK1抑制劑(諸如E6201)；

抗氧化劑，包括(但不限於)髓過氧化物酶抑制劑(諸如AZD-3241)、NOX4及其他NOX酶(諸如GKT-137831)及N-乙醯基半胱胺酸；

IL5抑制劑，包括(但不限於)美泊利單抗(mepolizumab)、瑞利珠單抗(reslizumab)及苯納珠單抗(benralizumab)；

IL4抑制劑，包括(但不限於)帕考珠單抗(pascolizumab)、艾曲賽普(altrakincept)及匹曲親納(pitrakinra)；

IL13抑制劑，包括(但不限於)塔羅金單抗(tralokinumab)、安魯金單抗(anrukinzumab)及雷布瑞奇單抗(lebrikizumab)；

抗IL6藥劑，包括(但不限於)托西利單抗(tocilizumab)、奧諾奇單抗(olokizumab)、思圖昔單抗(siltuximab)、PF-4236921及思魯庫單抗(sirukumab)；

IL17/IL17R之抑制劑/拮抗劑，包括(但不限於)塞庫金單抗(secukinumab)、RG-7624、布羅達單抗(brodalumab)及伊科奇單抗(ixekizumab)；

IL12及/或IL23拮抗劑，包括(但不限於)替爪奇單抗(tildrakizumab)、鼓賽庫單抗(guselkumab)、MEDI2070及AMG 139；

IL33抑制劑，包括(但不限於)AMG 282；

IL9抑制劑，包括(但不限於)MEDI-528；

GM-CSF抑制劑，包括(但不限於)MT203；

抗CD4藥劑，包括(但不限於)曲加力單抗(tregalizumab)及力者莫德(rigerimod)；

CRTH2拮抗劑，包括(但不限於)AZD-1981；

B淋巴細胞刺激劑(BLYS；亦稱為BAFF)(一種通常在SLE患者中增加的蛋白質)之抑制劑，包括(但不限於)貝利單抗(belimumab)、塔巴單抗(tabalumab)、布里莫德(blisibimod)及阿塞西普(atacicept)；

CD22特異性單株抗體，包括(但不限於)依帕珠單抗(epratuzumab)；

干擾素-α抑制劑，包括(但不限於)絲法力單抗(sifalimumab)及隆嗒力單抗(rontalizumab)；

I型干擾素受體之抑制劑，包括(但不限於)MEDI-546；

FcγRIIB促效劑，包括(但不限於)SM-101；

熱休克蛋白10(Hsp10，亦稱為伴侶蛋白10或EPF)之經修飾及/或重組型式，包括(但不限於)INV-103；

TNF超家族受體12A(TWEAK受體)之抑制劑，包括(但不限於)BIIB-023、恩納瓦單抗(enavatuzumab)及RG-7212；

黃嘌呤氧化酶抑制劑，包括(但不限於)別嘌呤醇(allopurinol)、苯溴馬隆(benzbromarone)、非布司他(febuxostat)、托匹斯塔

(topiroxostat)、巯異嘌呤(tisopurine)及肌醇(inositols)；

URAT1(亦稱為SLC22A12)之抑制劑，包括(但不限於)萊辛那得(lesinurad)、RDEA 3170、UR1102及萊沃斯龐(levotofispam)；

用於痛風及/或降低尿酸含量的其他療法，包括(但不限於)秋水仙鹼(colchicines)、培羅替酶(pegloticase)、苯碘達隆(benziodarone)、異溴尼酮(isobrominidione)、BCX4208及阿鹵芬納(arhalofenate)；

鐸樣受體(TLRs)之抑制劑，包括(但不限於) TLR7、TLR8、TLR9(諸如IMO-8400、IMO-3100、DV-1179)、TLR2及/或TLR 4(諸如VB-201、OPN-305)中之一或多者；

TLRs促效劑，包括(但不限於) TLR7 (諸如GSK2245035、AZD8848)、TLR9 (諸如AZD1419)；

SIRT1活化劑，包括(但不限於) SRT2104；

A3受體促效劑，包括(但不限於) CF101；

用於治療牛皮癬的其他藥劑，包括(但不限於)IDP-118、LAS41004、LEO 80185、LEO 90100、PH-10、WBI-1001、CNT01959、BT-061、辛脂(cimzia)、優西努單抗(ustekinumab)、MK-3222/SCH 900222、ACT-128800、AEB071、亞利崔托寧(alitretinoin)、ASP015K、Apo805K1、BMS-582949、FP187、海科托納(hectoral)(度骨化醇)、LEO 22811、Ly3009104 (INCB28050)、鈣泊三醇發泡體(STF 115469)、托法替尼(tofacitinib)(CP-690、550)、M518101及CycloPsorb™；

抗纖維化藥劑，包括(但不限於)吡非尼酮；LOXL2抑制劑(諸如辛圖珠單抗(Simtuzumab))、FT-011、表皮調節素及/或TGFα之調節劑(諸如LY-3016859)、TGFβ調節劑(諸如LY-2382770、福萊索單抗)；

脯胺醯基羥化酶抑制劑，包括(但不限於) GSK1278863、FG-2216、ASP-1517/FG-4592、AKB-6548、JTZ-951、BAY-85-3934及DS-

1093；

粒細胞巨噬細胞群落刺激因子抑制劑，包括(但不限於) GSK3196165 (MOR103)、PD-0360324及嗎里木單抗(mavrilimumab)；

MAdCAM及/或α4β7整合素之抑制劑，包括(但不限於) PF-00547659及MEDI7183 (阿布里單抗(abrilumab))；

結締組織生長因子(CTGF)之抑制劑，包括(但不限於) PF-06473871；組織蛋白酶C之抑制劑，包括(但不限於) GSK2793660；

可溶性環氧化物水解酶之抑制劑，包括(但不限於) GSK2269557；

TNFR1相關性死亡域蛋白之抑制劑，包括(但不限於) GSK2862277；

抗CD19藥劑，包括(但不限於) MEDI-551及AMG 729；

抗B7RP1藥劑/ICOS配位體之抑制劑，包括(但不限於) MEDI5872及AMG-557；

胸腺基質淋巴蛋白之抑制劑，包括(但不限於) AMG157；

IL2抑制劑，包括(但不限於)達利珠單抗(daclizumab)；

富白胺酸重複神經元蛋白6A之抑制劑，包括(但不限於)抗Lingo (Biogen)；

整合素之抑制劑，包括(但不限於)α-V/β-6 (STX-100)及α-V/β-3 (VPI-2690B)；

抗CD40L藥劑，包括(但不限於) CDP-7657；

多巴胺D3受體之調節劑，包括(但不限於) ABT-614；

半乳糖凝集素-3之抑制劑及/或調節劑，包括(但不限於) GCS-100及GR-MD-02；

用於治療糖尿病性腎病變的藥劑，包括(但不限於) DA-9801及ASP-8232；

用於治療急性腎臟損傷的藥劑，包括(但不限於) THR-184、TRC-160334、NX-001、EA-230、ABT-719、CMX-2043、BB-3及MTP-131；

發炎體之調節劑，包括(但不限於) NLRP3抑制劑；

布羅莫域調節劑，包括(但不限於) BRD4；

GPR43調節劑；及

TRP通道抑制劑，包括(但不限於) TRPA1、TRPC3、TRPC5、TRPC6及TRPC6。

其他治療劑包括抗凝劑或凝固抑制劑、抗血小板劑或血小板抑制劑、凝血酶抑制劑、溶栓劑或纖維蛋白溶解劑、抗心律不整藥劑、抗高血壓劑、鈣離子通道阻斷劑(L型及T型)、強心苷、利尿劑、鹽皮質激素受體拮抗劑、NO供給劑(諸如有機硝酸鹽)、NO促進劑(諸如磷酸二酯酶抑制劑)、降膽固醇/脂質劑及脂質分佈療法、抗糖尿病劑、抗抑鬱劑、消炎劑(類固醇及非類固醇)、抗骨質疏鬆劑、激素置換療法、口服避孕藥、抗肥胖劑、抗焦慮劑、抗增生劑、抗腫瘤劑、抗潰瘍及胃食道逆流病劑、生長激素及/或生長激素促分泌物、甲狀腺模擬物(包括甲狀腺激素受體拮抗劑)、抗感染劑、抗病毒劑、抗細菌劑及抗真菌劑。

包括ICU背景中所用之藥劑，例如多巴酚丁胺(dobutamine)、多巴胺(dopamine)、腎上腺素(epinephrine)、硝化甘油(nitroglycerin)、硝普鹽(nitroprusside)等。

包括適用於治療血管炎之組合藥劑，例如硫唑嘌呤、環磷醯胺、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、利妥昔單抗(rituximab)等。

在另一實施例中，本發明提供一種組合，其中第二藥劑為至少一種選自Xa因子抑制劑、抗凝劑、抗血小板劑、凝血酶抑制劑、溶

栓劑及纖維蛋白溶解劑的藥劑。例示性Xa因子抑制劑包括阿派沙班(apixaban)及利伐沙班(rivaroxaban)。適合與本發明化合物組合使用的抗凝劑之實例包括肝素(例如未分化及低分子量肝素，諸如依諾肝素(enoxaparin)及達肝素(dalteparin))。

在另一實施例中，第二藥劑為至少一種選自以下的藥劑：華法林(warfarin)、未分化肝素、低分子量肝素、合成五醣、水蛭素(hirudin)、阿加曲班(argatrobanas)、阿司匹林、布洛芬、萘普生、舒林酸、吲哚美辛(indomethacin)、甲芬那酸(mefenamate)、屈噁昔康(droxicam)、雙氯芬酸(diclofenac)、苯磺唑酮(sulfinpyrazone)、吡羅昔康(piroxicam)、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)、替羅非班(tirofiban)、埃替非巴肽(eptifibatide)、阿昔單抗(abciximab)、美拉加群(melagatran)、二硫酸水蛭素、組織纖維蛋白溶酶原活化因子、經修飾之組織纖維蛋白溶酶原活化因子、阿尼普酶(anistreplase)、尿激酶及鏈激酶。

在另一個實施例中，藥劑為至少一種抗血小板劑。尤其較佳的抗血小板藥劑為阿司匹林及氯吡格雷。如本文所用，術語抗血小板劑(或血小板抑制劑)表示抑制血小板功能(例如藉由抑制血小板聚集、黏著或顆粒狀分泌)之藥劑。藥劑包括(但不限於)各種已知的非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、舒林酸、吲哚美辛、甲芬那酸、屈噁昔康、雙氯芬酸、苯磺唑酮、吡羅昔康及其醫藥學上可接受之鹽或前藥。在NSAIDS中，阿司匹林(乙醯水楊酸或ASA)及COX-2抑制劑(諸如塞內昔布或吡羅昔康)為較佳。其他適合的血小板抑制劑包括IIb/IIIa拮抗劑(例如替羅非班、埃替非巴肽及阿昔單抗)；血栓素-A2-受體拮抗劑(例如伊非曲班(ifetroban))；血栓素-A2-合成酶抑制劑；PDE-III抑制劑(例如，Pletal、雙嘧達莫(dipyridamole))；及其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

如本文所用，術語抗血小板劑(或血小板抑制劑)亦意欲包括ADP(腺苷二磷酸鹽)受體拮抗劑，較佳為嘌呤(purinergic)受體P_2Y_1及P_2Y_{12}之拮抗劑，其中P_2Y_{12}甚至更佳。較佳之P_2Y_{12}受體拮抗劑包括替卡格雷(ticagrelor)、普拉格雷(prasugrel)、噻氯匹定(ticlopidine)及氯吡格雷(clopidogrel)，包括其醫藥學上可接受之鹽或前藥。氯吡格雷為甚至更佳的藥劑。噻氯匹定及氯吡格雷亦為較佳化合物，因為已知其在使用時對胃腸道為溫和的。

如本文所用，術語凝血酶抑制劑(或抗凝血酶劑)表示絲胺酸蛋白酶凝血酶之抑制劑。藉由抑制凝血酶，中斷各種凝血酶介導過程，諸如凝血酶介導之血小板活化(亦即，例如血小板凝集及/或纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑-1及/或血清素之顆粒分泌)及/或纖維蛋白形成。多種凝血酶抑制劑已為熟習此項技術者所知，且預期此等抑制劑與本發明化合物組合使用。該等抑制劑包括(但不限於)硼酸精胺酸衍生物(boroarginine derivatives)、硼酸肽(boropeptides)、肝素、水蛭素、阿加曲班及美拉加群，包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥。硼酸精胺酸衍生物及硼酸肽包括酮酸之N-乙醯基及肽衍生物，諸如離胺酸、鳥胺酸、精胺酸、高精胺酸及其相應異硫鋶類似物之C端α-胺基酮酸衍生物。如本文所用，術語水蛭素包括水蛭素之適合衍生物或類似物，在本文中稱為水蛭肽(hirulog)，諸如二硫酸水蛭素(disulfatohirudin)。如本文所用，術語溶血栓劑或纖維蛋白溶解劑(或溶血栓劑或血纖維蛋白溶解劑)表示溶解血塊(血栓)之藥劑。此類藥劑包括組織纖維蛋白溶酶原活化因子(天然或重組)及其修飾形式、阿尼普酶(anistreplase)、尿激酶、鏈激酶、替奈普酶(tenecteplase；TNK)、蘭替普酶(lanoteplase；nPA)、VIIa因子抑制劑、PAI-1抑制劑(亦即，組織纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑之不活化劑)、α2-抗纖維蛋白溶酶抑制劑，及大茴香醯化(anisoylated)纖維蛋白溶酶原鏈激酶活化因子複合

物，包括其醫藥學上可接受之鹽或前藥。如本文所用，術語阿尼普酶係指大茴香醯化纖維蛋白溶酶原鏈激酶活化因子複合物，如EP 028,489中所描述，其揭示內容以引用的方式併入本文中。如本文所用，術語尿激酶意欲表示雙鏈尿激酶與單鏈尿激酶，後者在本文中亦稱作尿激酶原。適合抗心律不整劑之實例包括：I級藥劑(諸如普羅帕酮(propafenone))；II級藥劑(諸如美托洛爾(metoprolol)、阿替洛爾(atenolol)、卡伐地洛(carvadiol)及普萘洛爾(propranolol))；III級藥劑(諸如索他洛爾(sotalol)、多非利特(dofetilide)、胺碘酮(amiodarone)、阿齊利特(azimilide)及伊布利特(ibutilide))；IV級藥劑(諸如地爾硫卓(diltiazem)及維拉帕米(verapamil))；K^+通道開放劑，諸如I_{Ach}抑制劑及I_{Kur}抑制劑(例如WO01/40231中揭示之化合物)。

本發明化合物可與抗高血壓劑組合使用，且此類抗高血壓活性容易由熟習此項技術者根據標準分析(例如血壓量測)測定。適合抗高血壓劑之實例包括；α腎上腺素激導性阻斷劑；β腎上腺素激導性阻斷劑；鈣離子通道阻斷劑(例如地爾硫卓、維拉帕米、硝苯地平(nifedipine)及胺氯地平(amlodipine))；血管擴張劑(例如聯胺肼(hydralazine))；利尿劑(例如氯噻嗪、氫氯噻嗪、氟甲噻嗪、氫氟噻嗪、苄氟甲噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯噻嗪、多噻嗪、苄噻嗪、依他尼酸三庫來那芬(ethacrynic acid tricrynafen)、氯噻酮、托西邁(torsemide)、呋喃苯胺酸、姆索利胺(musolimine)、布美他尼(bumetanide)、胺苯喋啶(triamterene)、胺氯吡脒(amiloride)、螺內酯)；腎素抑制劑；ACE抑制劑(例如卡托普利(captopril)、佐芬普利(zofenopril)、福辛普利(fosinopril)、依那普利(enalapril)、西那普利(ceranopril)、西唑普利(cilazopril)、地拉普利(delapril)、噴托普利(pentopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、賴諾普利(lisinopril))；AT-1受體拮抗劑(例如洛沙坦(losartan)、依貝沙坦

(irbesartan)、纈沙坦(valsartan))；ET受體拮抗劑(例如西他生坦(Sitaxsentan)、阿曲生坦(atrasentan)及美國專利第5,612,359及6,043,265號中揭示之化合物)；雙重ET/AII拮抗劑(例如WO 00/01389中揭示之化合物)；中性內肽酶(NEP)抑制劑；血管肽酶抑制劑(雙重NEP-ACE抑制劑)(例如吉莫曲拉(gemopatrilat)及硝酸鹽)。例示性抗心絞痛劑為伊伐布雷定(ivabradine)。

適合鈣離子通道阻斷劑(L型或T型)之實例包括地爾硫卓、維拉帕米、硝苯地平及胺氯地平及米貝地爾(mybefradil)。適合強心苷之實例包括毛地黃(digitalis)及哇巴因(ouabain)。

在一個實施例中，本發明化合物可與一或多種利尿劑共投與。適合利尿劑之實例包括(a)亨氏環利尿劑(loop diuretics)，諸如呋喃苯胺酸(諸如LASIX™)、托西邁(諸如DEMADEX™)、布美他尼(諸如BUMEX™)及依他尼酸(諸如EDECRIN™)；(b)噻嗪型利尿劑，諸如氯噻嗪(諸如DIURIL™、ESIDRIX™或HYDRODIURIL™)、氫氯噻嗪(諸如MICROZIDE™或ORETIC™)、苄噻嗪、氫氟噻嗪(諸如SALURON™)、苄氟甲噻嗪、甲基氯噻嗪、多噻嗪、三氯甲噻嗪及吲達帕胺(indapamide)(諸如LOZOL™)；(c)苄甲內醯胺型利尿劑，諸如氯噻酮(諸如HYGROTON™)及美托拉宗(metolazone)(諸如ZAROXOLYN™)；(d)喹唑啉型利尿劑，諸如喹乙唑酮；及(e)保鉀利尿劑，諸如胺苯喋啶(triamterene)(諸如DYRENIUM™)及胺氯吡脒(amiloride)(諸如MIDAMOR™或MODURETIC™)。在另一實施例中，本發明化合物可與亨氏環利尿劑共投與。在另一實施例中，亨氏環利尿劑係選自呋喃苯胺酸及托西邁。在再另一個實施例中，一或多種本發明化合物可與呋喃苯胺酸共投與。在再另一個實施例中，一或多種本發明化合物可與托西邁(torsemide)共投與，托西邁視情況可為托西邁之經控制或經修飾釋放形式。

在另一實施例中，本發明化合物可與噻嗪型利尿劑共投與。在再另一個實施例中，噻嗪型利尿劑係選自由氯噻嗪及氫氯噻嗪組成之群。在再另一個實施例中，一或多種本發明化合物可與氯噻嗪共投與。在再另一個實施例中，一或多種本發明化合物可與氫氯噻嗪共投與。在另一實施例中，一或多種本發明化合物可與苄甲內醯胺型利尿劑共投與。在再另一個實施例中，苄甲內醯胺型利尿劑為氯噻酮。

適合鹽皮質激素受體拮抗劑組合之實例包括螺內酯及依普利酮(eplerenone)。適合磷酸二酯酶抑制劑組合之實例包括：PDE III抑制劑(諸如西洛他唑(cilostazol))；及PDE V抑制劑(諸如西地那非(sildenafil))。

本發明化合物可與膽固醇調節劑(包括降膽固醇劑)組合使用，諸如脂肪酶抑制劑、HMG-CoA還原酶抑制劑、HMG-CoA合成酶抑制劑、HMG-CoA還原酶基因表現抑制劑、HMG-CoA合成酶基因表現抑制劑、MTP/Apo B分泌抑制劑、CETP抑制劑、膽酸吸收抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、膽固醇合成抑制劑、角鯊烯合成酶抑制劑、角鯊烯環氧酶抑制劑、角鯊烯環化酶抑制劑、角鯊烯環氧酶/角鯊烯環化酶抑制劑組合、祛脂乙酯製劑(fibrate)、菸酸、離子交換樹脂、抗氧化劑、ACAT抑制劑或膽酸錯隔劑或諸如米泊美生(mipomersen)之藥劑。

適合降膽固醇/脂質劑及脂質分佈療法之實例包括：HMG-CoA還原酶抑制劑(例如普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin))；NK-104(亦稱為伊伐他汀(itavastatin)或尼伐他汀(nisvastatin或尼貝伐他汀(nisbastatin))及ZD-4522(亦稱為羅素他汀(rosuvastatin)或阿他伐他汀(atavastatin)或維沙他汀(visastatin))；角鯊烯合成酶抑制劑；纖維酸酯；膽酸錯隔劑(諸如降膽敏(questran))；

ACAT抑制劑；MTP抑制劑；脂加氧酶抑制劑；膽固醇吸收抑制劑；及膽甾醇酯轉移蛋白抑制劑。

消炎劑亦包括sPLA2及lpPLA2抑制劑(諸如達雷拉地(darapladib))、5 LO抑制劑(諸如阿曲魯頓(atrelueton))及IL-1及IL-1r拮抗劑(諸如康納單抗(canakinumab))。

其他動脈粥樣硬化藥劑包括調節PCSK9(例如稱為玻可昔單抗(bococizumab))作用的藥劑。

2型糖尿病之心血管併發症與MPO之有害含量有關，因此，本發明化合物可與抗糖尿病藥劑(尤其2型抗糖尿病藥劑)組合使用。適合抗糖尿病藥劑之實例包括(例如胰島素、二甲雙胍(metfomin)、DPPIV抑制劑、GLP-1促效劑、類似物及模擬物、SGLT1及SGLT2抑制劑)。適合抗糖尿病藥劑包括乙醯基CoA羧化酶-(ACC)抑制劑，諸如WO2009144554、WO2003072197、WO2009144555及WO2008065508中所述之彼等物；二醯甘油O-醯基轉移酶1(DGAT-1)抑制劑，諸如WO09016462或WO2010086820中所述之彼等物、AZD7687或LCQ908；二醯甘油O-醯基轉移酶(DGAT-2)抑制劑；單醯甘油O-醯基轉移酶抑制劑；磷酸二酯酶(PDE)-10抑制劑；AMPK活化劑；磺醯脲(例如醋磺環已脲(acetohexamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、特泌胰(diabinese)、格列本脲(glibenclamide)、格列吡嗪(glipizide)、格列本脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格列齊特(gliclazide)、格列太特(glipentide)、格列喹酮(gliquidone)、格列索脲(glisolamide)、甲磺氮卓脲(tolazamide)及甲苯磺丁尿(tolbutamide))；美格替耐(meglitinide)；α-澱粉酶抑制劑(例如澱粉酶抑肽(tendamistat)；萃他汀(trestatin)及AL-3688)；α-葡糖苷水解酶抑制劑(例如醣祿(acarbose))；α-葡糖苷酶抑制劑(例如脂解素(adiposine)、卡格列波糖(camiglibose)、乙格列酯(emiglitate)、米格列醇(miglitol)、伏格列波

糖(voglibose)、普拉米星-Q(pradimicin-Q)及沙波他汀(salbostatin))；PPARγ促效劑(例如巴拉列酮(balaglitazone)、環格列酮(ciglitazone)、達格列酮(darglitazone)、恩格列酮(englitazone)、伊薩列酮(isaglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)及羅格列酮(rosiglitazone))；PPAR α/γ促效劑(例如CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767及SB-219994)；二胍(例如二甲雙胍)；升糖素樣肽1(GLP-1)調節劑，諸如促效劑(例如腸促胰島素類似物-3及腸促胰島素類似物-4)；利拉魯肽(liraglutide)；阿必魯肽(albiglutide)；艾塞那肽(exenatide)(Byetta®)；阿必魯肽；利司那肽(lixisenatide)；度拉糖肽(dulaglutide)；司美魯肽(semaglutide)；NN-9924；TTP-054；蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制劑(例如特羅杜明(trodusquemine)、西替歐醛萃取物(hyrtiosal extract)，及Zhang,S.等人, Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)所揭示的化合物)；SIRT-1抑制劑(例如白藜蘆醇()、GSK2245840或GSK184072)；二肽基肽酶IV(DPP-IV)抑制劑(例如WO2005116014中之彼等物、西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、多格列汀(dutogliptin)、利拉利汀(linagliptin)及沙格列汀(saxagliptin))；胰島素促泌素；脂肪酸氧化抑制劑；A2拮抗劑；c-jun胺基末端激酶(JNK)抑制劑；葡糖激酶活化劑(GKa)，諸如WO2010103437、WO2010103438、WO2010013161、WO2007122482中所述之彼等物、TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658或GKM-001；胰島素；胰島素模擬物；肝糖磷酸化酶抑制劑(例如GSK1362885)；VPAC2受體促效劑；SGLT2抑制劑，諸如E. C. Chao等人Nature Reviews Drug Discovery, 9, 551-559 (2010年7月)中所述之彼等物，包括達格列淨(dapagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、依帕列淨(empagliflozin)、托格列淨

(tofogliflozin)(CSG452)、ASP-1941、THR1474、TS-071、ISIS388626及LX4211；以及WO2010023594中的彼等物；升糖素受體調節劑，諸如Demong, D. E.等人Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137中所述之彼等物；GPR119調節劑，尤其促效劑，諸如WO2010140092、WO2010128425、WO2010128414、WO2010106457、Jones, R. M.等人之Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170中所述之彼等物(例如MBX-2982、GSK1292263、APD597及PSN821)；FGF21衍生物或類似物，諸如Kharitonenkov, A.等人, Current Opinion in Investigational Drugs 2009,10(4)359-364中所述之彼等物；TGR5(亦稱為GPBAR1)受體調節劑，尤其促效劑，諸如Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry,2010, 10(4), 386-396中所述之彼等物及INT777；GPR40促效劑，諸如Medina, J. C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85中所述之彼等物，包括(但不限於)TAK-875、GPR120調節劑，尤其促效劑；高親和力菸鹼酸受體(HM74A)活化劑；及SGLT1抑制劑，諸如GSK1614235。可與本發明化合物組合之抗糖尿病劑之另一代表性清單可見於例如WO2011005611之第28頁第35行至第30頁第19行。較佳抗糖尿病劑為二甲雙胍及DPP-IV抑制劑(例如西他列汀、維格列汀、阿格列汀、多格列汀、利拉利汀及沙格列汀)。其他抗糖尿病劑可包括肉鹼軟脂醯基轉移酶之抑制劑或調節劑；果糖1,6-二磷酸酶之抑制劑；醛醣還原酶之抑制劑；鹽皮質激素受體抑制劑；TORC2之抑制劑；CCR2及/或CCR5之抑制劑；PKC同功異型物(例如PKCα、PKCβ、PKCγ)之抑制劑；脂肪酸合成酶之抑制劑；絲胺酸軟脂醯基轉移酶之抑制劑；GPR81、GPR39、GPR43、GPR41、GPR105、Kv1.3、視黃醇結合蛋白4、糖皮質激素受體、生長抑素受體(例如SSTR1、SSTR2、SSTR3及SSTR5)之調節劑；PDHK2或PDHK4之抑制劑或調節劑；MAP4K4

之抑制劑；IL1家族(包括IL1β)之調節劑；及RXRα之調節劑。另外，適合的抗糖尿病劑包括Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51所列之機制。

熟習此項技術者將認識到，本發明化合物亦可聯合其他心血管或腦血管療法(包括PCI、血管支架術、藥物溶離血管內支架、幹細胞療法)及醫學裝置(諸如植入起搏器、電震發生器)或心臟再同步療法使用。

本發明化合物可與神經發炎性及神經退化性藥劑組合用於哺乳動物。其他神經發炎性及神經退化性藥劑之實例包括抗抑鬱劑、抗精神病劑、抗疼痛劑、抗阿茲海默氏病藥劑及抗焦慮劑。可與本發明化合物組合使用的特定類別之抗抑鬱劑的實例包括去甲腎上腺素再吸收抑制劑、選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)、NK-1受體拮抗劑、單胺氧化酶抑制劑(MAOI)、單胺氧化酶之可逆抑制劑(RIMA)、血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)、促皮質素釋放因子(CRF)拮抗劑及非典型抗抑鬱劑。適合之去甲腎上腺素再吸收抑制劑包括三級胺三環化合物及二級胺三環化合物。適合三級胺三環化合物及二級胺三環化合物之實例包括阿米替林(amitriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、多塞平(doxepin)、丙咪嗪(imipramine)、曲米帕明(trimipramine)、度硫平(dothiepin)、布替林(butriptyline)、去甲替林(nortriptyline)、普羅替林(protriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、地昔帕明(desipramine)及麥普替林(maprotiline)。適合SSRI之實例包括氟西汀(fluoxetine)、氟伏沙明(fluvoxamine)、帕羅西汀(paroxetine)及舍曲林(sertraline)。單胺氧化酶抑制劑之實例包括異卡波肼(isocarboxazid)、苯乙肼(phenelzine)及特安帕明(tranylcyclopramine)。單胺氧化酶之適合可逆抑制劑的實例包括嗎氯貝胺(moclobemide)。適用於本發明中之SNRI之實例包括文拉法辛

(venlafaxine)。適合非典型性抗抑鬱劑之實例包括安非他酮(bupropion)、鋰、曲唑酮(trazodone)及維洛沙嗪(viloxazine)。抗阿茲海默氏症藥劑之實例包括NMDA受體拮抗劑(諸如美金剛(memantine))及膽鹼酯酶抑制劑(諸如多奈哌齊(donepezil)及加蘭他敏(galantamine))。可與本發明化合物組合使用的適合抗焦慮劑類別之實例包括苯并二氮呯及血清素1A受體(5-HT1A)促效劑，及CRF拮抗劑。適合之苯并二氮呯包括阿普唑侖(alprazolam)、氯二氮環氧化物(chlordiazepoxide)、氯硝西泮(clonazepam)、氯氮卓鹽(chlorazepate)、安定(diazepam)、勞拉西泮(lorazepam)、奧沙西泮(oxazepam)及普拉西泮(prazepam)。適合5-HT1A受體促效劑包括丁螺環酮(buspirone)及伊沙匹隆(ipsapirone)。適合CRF拮抗劑包括弗瑟範特(verucerfont)。適合之非典型抗精神病藥包括帕潘立酮(paliperidone)、齊拉西酮(ziprasidone)、利培酮(risperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)、奧氮平(olanzapine)及喹硫平(quetiapine)。適合的菸鹼乙醯膽鹼促效劑包括CP-601927及伐侖克林(varenicline)。抗疼痛劑包括普瑞巴林(pregabalin)、加巴噴丁(gabapentin)、可樂定(clonidine)、新斯的明(neostigmine)、氯苯胺丁酸(baclofen)、咪達唑侖(midazolam)、氯胺酮(ketamine)及齊考諾肽(ziconotide)。

本發明進一步包含適用於執行上述治療方法之套組。在一個實施例中，套組含有包含一或多種本發明化合物的第一劑型及用於該劑型之容器，其量足以進行本發明方法。

在另一實施例中，本發明之套組包含一或多種本發明化合物。

本發明進一步包含適用於合成本發明化合物(包括其鹽及/或互變異構體)的中間化合物。

一般合成流程

式I化合物可藉由下述方法，連同有機化學技術中已知之合成方

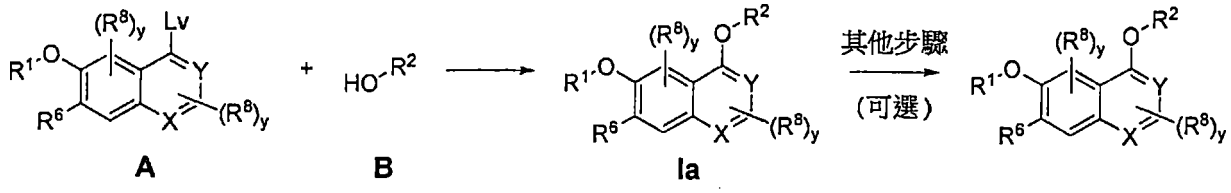
法或一般技術者所熟悉之修飾及轉化來製備。本文所用之起始物質可市購或可藉由此項技術中已知之常規方法[諸如標準參考書(諸如*Compendium of Organic Synthetic Methods*, 第 I-XII 卷 (Wiley-Interscience出版))中所揭示的彼等方法]製備。較佳方法包括(但不限於)下述彼等方法。

在任一以下合成程序期間，可能必需及/或需要保護任何有關分子上之敏感性或反應性基團。此可藉助於習知保護基團達成，諸如以下文獻中所述之彼等基團：T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981；T. W. Greene及P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991；以及 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999，該等文獻均以引用的方式併入本文中。

式**I**化合物或其醫藥學上可接受之鹽可根據下文所論述之反應流程製備。除非另外指明，否則流程中之取代基如上文所定義。產物之分離及純化係藉由一般化學技術者已知的標準程序實現。

熟習此項技術者應瞭解，流程、方法及實例中所用的各種符號、上標及下標係為了方便表示而使用且/或用於反映其引入流程中的次序，且不希望必定對應於隨附申請專利範圍中的符號、上標或下標。另外，熟習此項技術者將認識到，在許多情況下，此等化合物為混合物及對映異構體，其可在合成流程的不同階段、利用習知技術(諸如(但不限於)結晶、正相層析法、逆相層析法及對掌性層析法)分離，得到單一對映異構體。該等流程代表適用於合成本發明化合物的方法。其不以任何方式限制本發明之範疇。

流程1

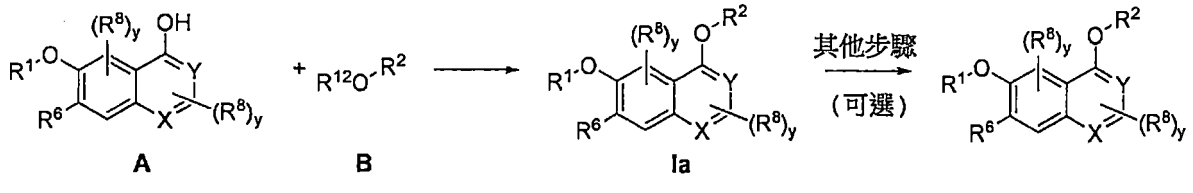


A　　B　　Ia

流程1說明製備式**Ia**化合物的方法。用式**B**化合物(例如參見流程9，或可市購)處理式**A**化合物(其中Lv為可置換的離去基(諸如氯或氟))，得到式**Ia**之產物。反應典型地在適合鹼(諸如碳酸銫、第三丁醇鉀、氫化鈉或六甲基二矽烷胺基鉀)存在下、在適合溶劑或溶劑混合物(諸如THF或二甲基甲醯胺)中進行。式**A**化合物可如後續流程中所述製備。式R^2-OH化合物可獲自商業供應商，或藉由化學文獻中所報導的方法製備，或可如後續流程中所述製備。

必要時，可針對式**Ia**化合物實現其他轉化。舉例而言，可對式**Ia**化合物(其中R^6=CN)進行腈水解反應，得到式**Ia**化合物，其中R^6=$CONH_2$。反應可以熟習此項技術者已知的多種方法進行，例如使用酸或鹼，視情況在氧化劑(諸如過氧化氫)存在下，或藉由使用化學或酶促催化劑來進行。在其他情況下，式**Ia**化合物可用諸如酸之試劑進一步處理，以使保護基團(諸如第三丁氧羰基)裂解，及/或用其他試劑處理，以衍生諸如羧基、胺基或羥基之官能基。

流程2



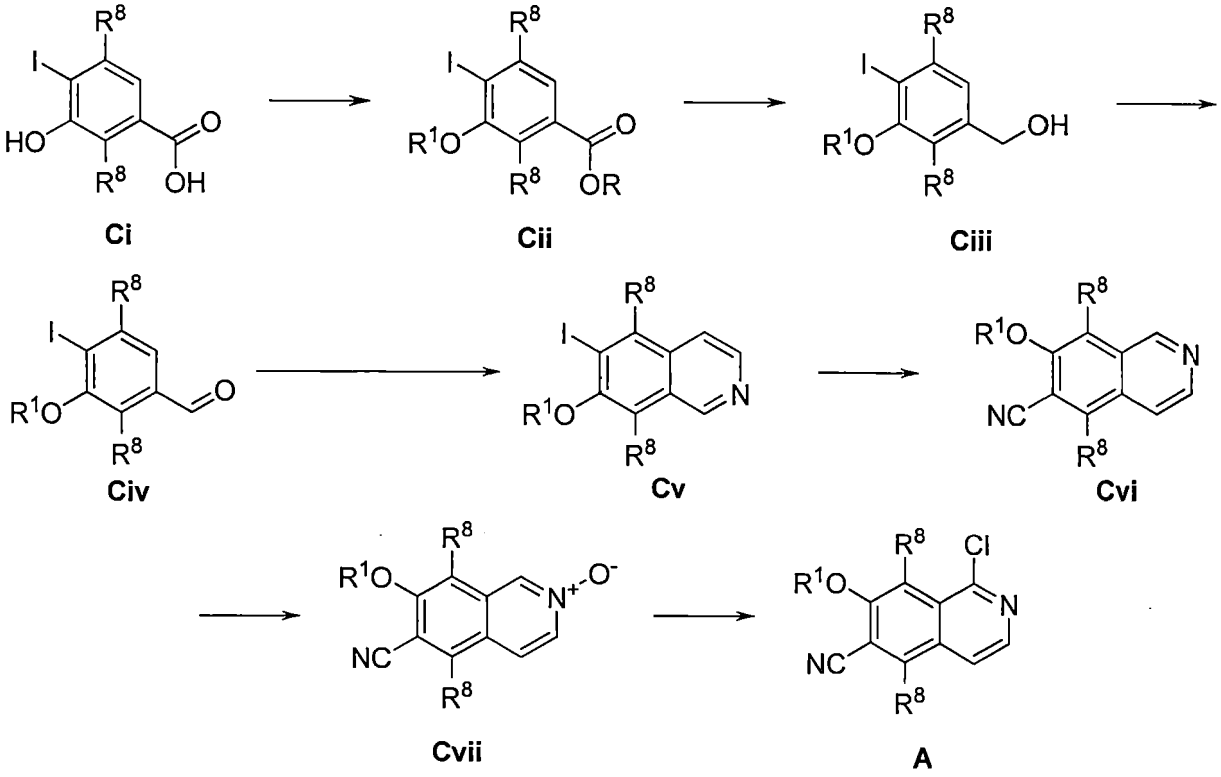
A　　B　　Ia

流程2說明用於製備式**Ia**化合物(尤其適於其中式**A**化合物中之X與Y均為碳的彼等實例)的另一方法。此方法提供使用熟習此項技術者已知之方法、用式**B**化合物(其中R^{12}O-基團為羥基或磺酸酯，諸如對甲苯磺酸酯或甲烷磺酸酯；例如參見流程9，或可市購)使式**A**化合物發生烷基化，得到式**Ia**之產物。舉例而言，此反應可藉由在適合溶劑

(諸如THF)中、在三苯膦及偶氮二甲酸酯存在下用式**B**化合物(R^{12}=H)處理式**A**化合物(「光延反應(Mitsunobu reaction)」)來進行。或者，可使用式**B**化合物($R^{12}O$=TsO或其他磺酸酯)、在鹼(諸如碳酸銫)存在下、在適合溶劑(諸如THF或二甲基甲醯胺)中實現式**A**化合物之烷基化。

必要時，可針對式**Ia**化合物實現進一步轉化。舉例而言，可對其中R^6=CN的式**Ia**化合物進行腈水解反應，得到其中R^6=$CONH_2$的式**Ia**化合物。反應可以熟習此項技術者已知的多種方法進行，例如使用酸或鹼，視情況在氧化劑(諸如過氧化氫)存在下，或藉由使用化學或酶促催化劑來進行。在其他情況下，式**Ia**化合物可用諸如酸之試劑進一步處理，以使保護基團(諸如第三丁氧羰基)裂解，及/或用其他試劑處理，以衍生諸如羧基、胺基或羥基之官能基。

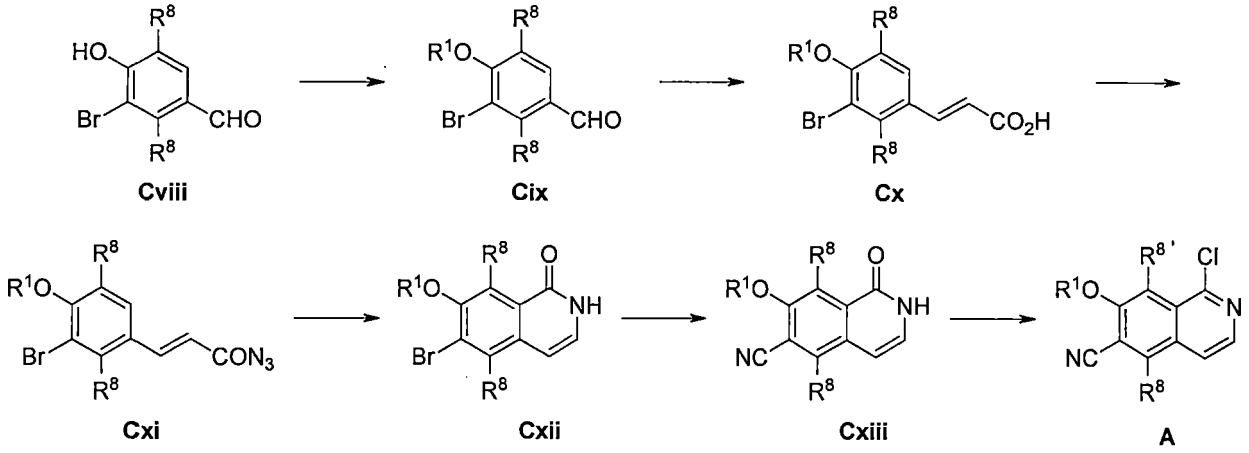
流程3



流程3說明用於製備式**A**化合物的方法，其中Y=N且X=CH，如上文所說明。式**Ci**之酸在適合溶劑(諸如DMF)中用烷化劑(例如碘甲烷

(R^1=甲基)及鹼(諸如K_2CO_3))處理。所得式**Cii**之酯接著在溶劑(諸如THF)中藉由適合還原劑(諸如$NaBH_4$)處理而還原成式**Ciii**化合物。使用熟習此項技術者已知之方法(諸如用氯鉻酸吡錠或二氧化錳處理)將式**Ciii**之醇氧化為式**Civ**之醛。異喹啉環係由式**Civ**之醛經與胺基乙醛縮醛反應、隨後用醚合三氟化硼處理來形成，如Synthetic Communications 1999, 29 (9), 第1617頁中所述。所得式**Cv**之異喹啉使用熟習此項技術者已知之方法(諸如在溶劑(諸如DMF或吡啶)中用氰化銅(I)處理)發生氰化，得到式**Cvi**之腈。用適合氧化劑(諸如過氧化氫或過酸(諸如間氯過苯甲酸或過氧乙酸))氧化，產生式**Cvii**之異喹啉N-氧化物。此可藉由熟習此項技術者已知之方法鹵化，通常藉由在另一種溶劑存在或不存在下用氧氯化磷處理，得到式**A**之中間物(Lv=Cl)。

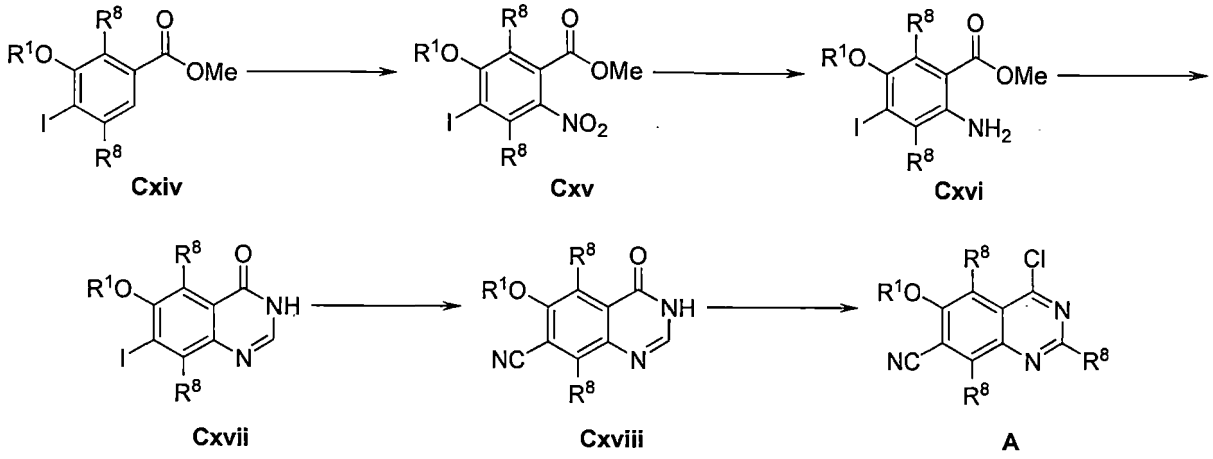
流程4



流程4說明用於製備式**A**化合物的方法，其中Y=N且X=CH。式**Cviii**之醛在適合溶劑(諸如DMF或DMSO)中用烷化劑(例如2-溴丙烷(R^1=異丙基))及鹼(諸如K_2CO_3)處理。式**Cix**之醛接著使用丙二酸、典型地在吡啶及哌啶存在下進行克諾文諾蓋爾縮合(Knoevenagel condensation)，得到式**Cx**之酸。酸可藉由熟習此項技術者已知的多種方式轉化成式**Cxi**之醯基疊氮化物，例如藉由用氯甲酸酯依序處理，

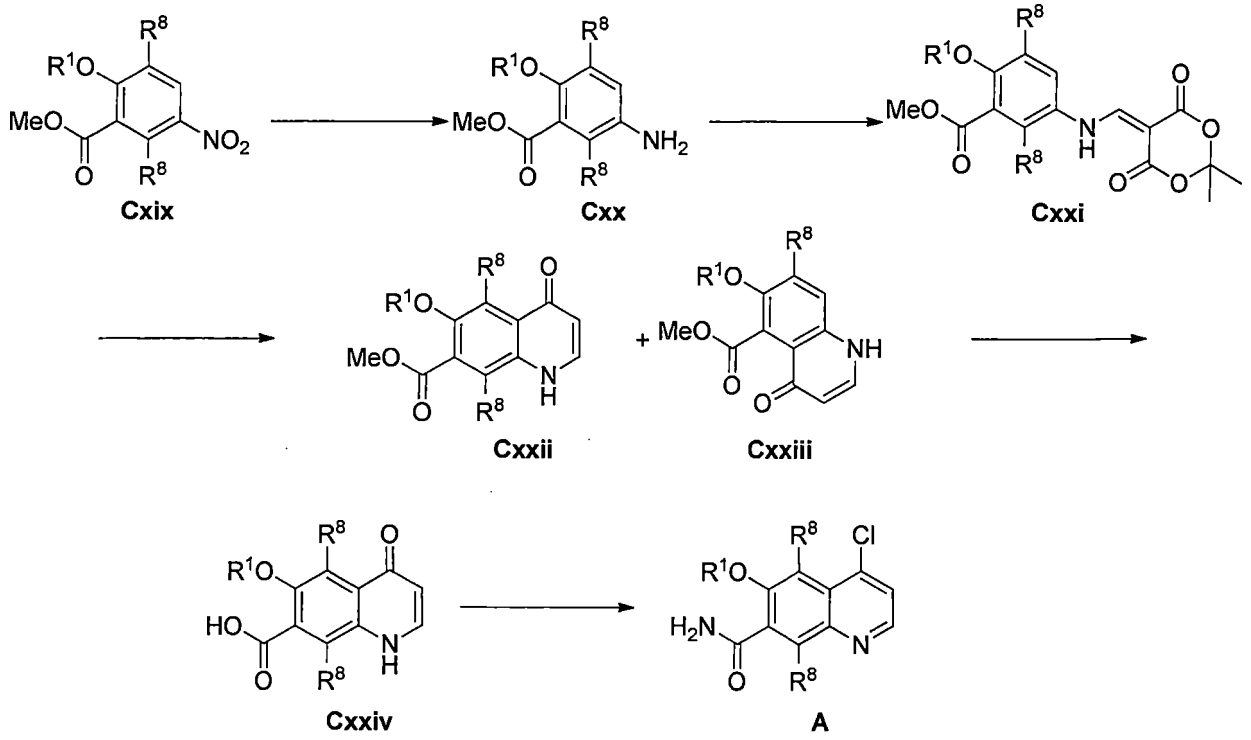
隨後與疊氮化鈉進行反應。暴露於熱時，醯基疊氮化物可經歷庫爾提斯反應(Curtius reaction)，最後得到式**Cxii**化合物。庫爾提斯反應可在適合溶劑(例如二苯醚)中、在典型地超過200℃的溫度下實現。使用熟習此項技術者已知之方法(諸如在鈀催化下用氰化鋅處理)使式**Cxii**化合物發生氰化，得到式**Cxiii**化合物。此可藉由熟習此項技術者已知之方法鹵化，通常藉由在另一種溶劑存在或不存在下用氧氯化磷處理，得到式**A**之中間物(Y=N，X=CH，Lv=Cl)。

流程5



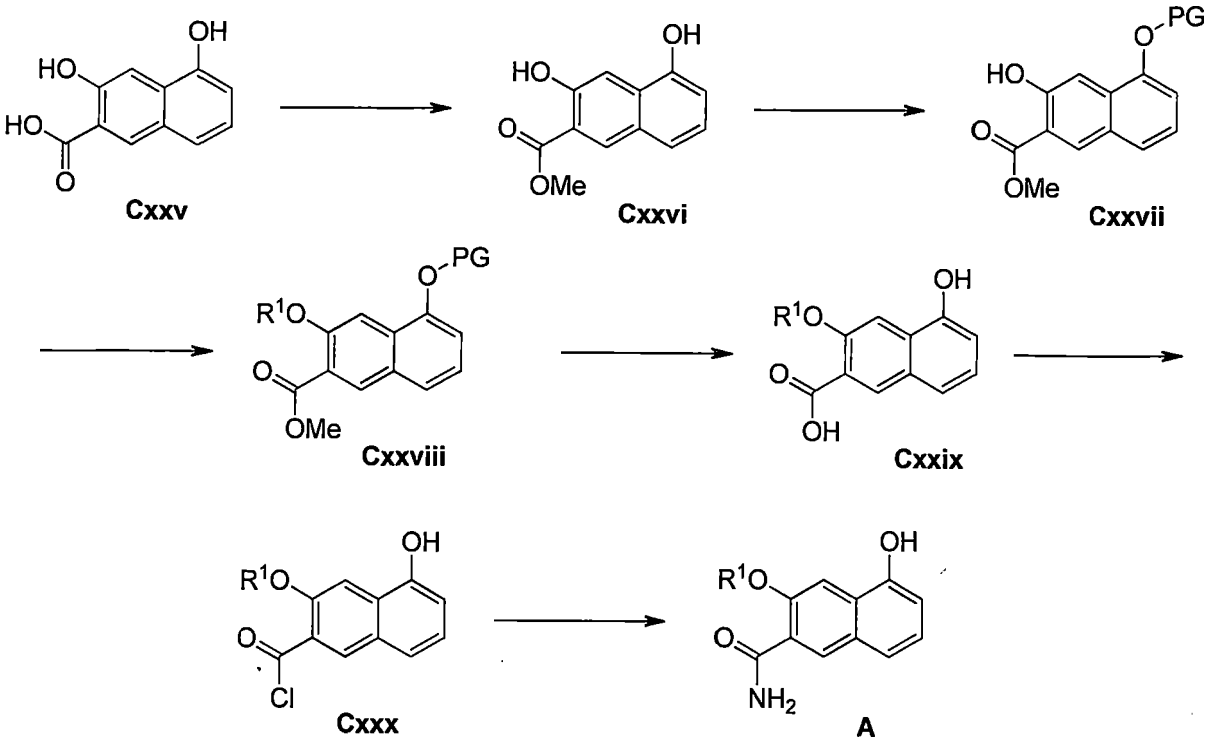
流程5說明用於製備式**A**化合物的方法，其中X及Y=N。式**Cxiv**之酯使用硝酸進行硝化，得到式**Cxv**化合物，其接著可藉由熟習此項技術者已知之方法(例如在酸溶液中用氯化錫(II)處理)還原為式**Cxvi**之胺。隨後用甲醯胺或類似試劑處理可用於實現式**Cxvii**之喹唑啉酮的形成。所得式**Cxvii**之喹唑啉酮使用熟習此項技術者已知之方法發生氰化，諸如在溶劑(諸如THF)中用氰化鋅及鈀催化劑(諸如肆(三苯膦)鈀(0)處理)，得到式**Cxviii**之腈。此可藉由熟習此項技術者已知之方法鹵化，通常藉由在另一種溶劑存在或不存在下用氧氯化磷處理，得到式**A**之中間物(Lv=Cl)。

流程6



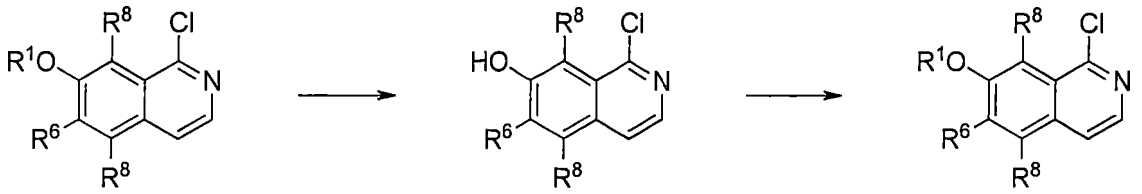
流程6說明製備式**A**化合物之方法。式**Cxix**之硝基苯甲酸酯藉由熟習此項技術者已知之方法還原，例如在諸如乙醇之溶劑中、在鈀催化劑存在下藉由氫氣還原為式**Cxx**之胺。此胺與丙二酸酸衍生物(諸如米氏酸(Meldrum's acid))在原甲酸三烷酯(諸如原甲酸三乙酯)存在下、在適合溶劑(諸如乙醇)中縮合，得到式**Cxxi**化合物。藉由加熱式**Cxxi**化合物至溫度典型地超過200℃且典型地在溶劑(諸如二苯醚或Dowtherm A)中進行來實現熱環化，得到式**Cxxii**之喹諾酮，在一些情況下同時得到式**Cxxiii**之區位異構體。分離此等異構體可藉由在溶劑(諸如THF水溶液)中用鹼金屬氫氧化物(例如氫氧化鋰)進行選擇性皂化來實現，得到所需式**Cxxiv**之喹諾酮。此化合物可藉由熟習此項技術者已知之方法鹵化，通常在另一種溶劑存在或不存在下用氧氯化磷處理。羧酸接著可藉由熟習此項技術者已知之方法轉化成羧醯胺；例如藉由在反應相容性溶劑(諸如1,4-二噁烷)中用過量的氨處理，得到式**A**之中間物。

流程7



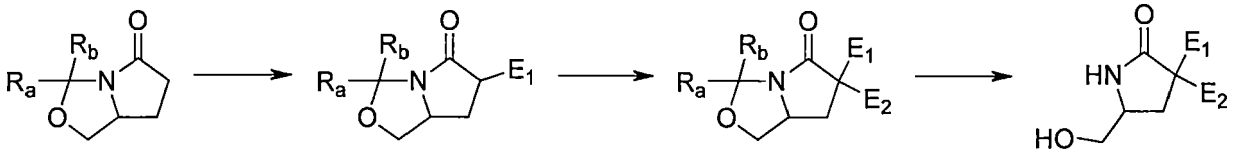
流程7說明用於製備式**A**化合物的方法，其中X與Y均為碳。可使式**Cxxv**之萘酚進行費歇爾酯化反應(Fischer esterification)，得到式**Cxxvi**化合物。遠端羥基可使用適合保護基(PG)遮蔽，例如藉由使用熟習此項技術者已知的標準條件形成矽烷基醚，例如在適合溶劑(諸如1,2-二氯乙烷)中使用第三丁基二苯基矽烷基氯化物及咪唑形成矽烷基醚，得到式**Cxxvii**化合物。近端羥基可使用醇R^1-OH、在三苯膦及偶氮二甲酸酯存在下、在適合溶劑(諸如THF)中進行烷基化(「光延反應」)，得到式**Cxxviii**化合物，其可藉由鹼金屬進行皂化，得到式**Cxxix**化合物。轉化為一級醯胺可使用熟習此項技術者已知的標準方法實現，例如藉由使用諸如乙二醯氯之試劑而轉化為醯基氯化物，得到式**Cxxx**化合物，其可藉由熟習此項技術者已知之方法轉化成式**A**之一級醯胺，例如藉由典型地在適合溶劑(諸如THF、水，或溶劑混合物)存在下暴露於過量的氨。

流程8



流程8說明用於製備式**A**之其他化合物的方法。在此方法中，使式**A**化合物發生去烷基化以移除R^1烷基，得到式**Ai**化合物。去烷基反應可藉由熟習此項技術者已知的標準方法實現，例如藉由在諸如DCM之溶劑中使用無水氯化鋁或三溴化硼實現，且當R^6=CN時，可為最有利的。隨後可使用熟習此項技術者已知的方法使OH基團實現烷基化以安裝新的R^1基團，得到新的式**A**化合物，例如藉由在適合溶劑(諸如THF)中、在三苯膦及偶氮二甲酸酯存在下用醇R^1-OH處理(「光延反應」)，或藉由在適合溶劑(諸如THF或DMF)中用烷化劑(諸如烷基氯化物、溴化物或碘化物(R^1-Cl、R^1-Br或R^1-I))及鹼(諸如K_2CO_3)處理。

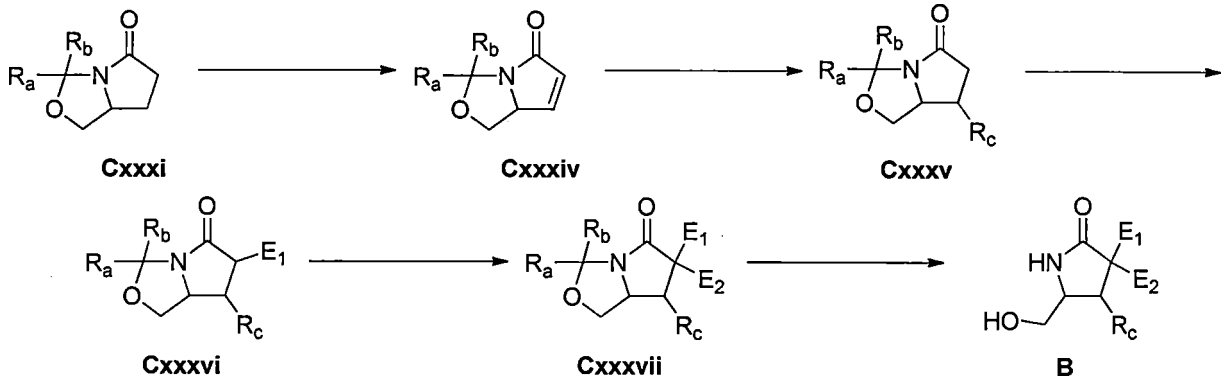
流程9



流程9說明用於製備如流程1及2中所用之R^2-OH類型之某些式**B**化合物的方法。式**Cxxxi**化合物在化學文獻中已熟知，特定言之，其中R_a與R_b均為甲基且其中R_a為(經取代之)苯基且R_b為H的彼等化合物。在此方法中，式**Cxxxi**化合物係使用化學文獻中公認的條件、在適合溶劑(諸如THF、醚、MTBE或2-甲基THF)中用適合鹼(通常為六甲基二矽烷胺基鋰或二異丙基胺基鋰)處理。混合物接著可用親電子劑處理以在內醯胺環上安裝親電子劑E_1。適合親電子劑已為熟習此項技術者熟知且包括(但不限於)鹵化劑(諸如親電子鹵素物質)、烷基化劑(諸

如烷基鹵化物)、羰基化合物(諸如醛、酮或酯)、氧化劑(諸如分子氧或磺醯基氧雜氮雜環丙烷)、胺化劑(諸如磺醯基疊氮化物)及含硫親電子劑(諸如二硫化物、硫氰酸鹽、亞磺酸鹽及磺醯基鹵化物)。所得式**Cxxxii**之經取代之內醯胺可再次進行此製程，以在內醯胺環上安裝另一親電子劑，如流程中由E_2指示。熟習此項技術者將認識到，親電子劑E_1及E_2本身可進行進一步化學轉化。亦將認識到，引入親電子劑E_1及E_2可產生立體異構體之混合物，其可藉由已知方法分離成個別的立體異構性純化合物。最後，通常使用酸處理來移除含有R_a及R_b的縮醛胺保護基，得到式**B**之R_2-OH化合物。亦將認識到，親電子劑E_1及E_2最終得到式**Ia**化合物中之取代基R^4。

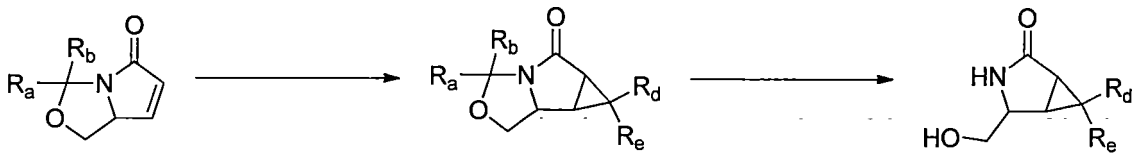
流程10



流程10說明用於製備如流程1及2中所用之類型R^2-OH之某些化合物的方法。在此方法中，式**Cxxxi**化合物係使用化學文獻中已知的方法氧化為式**Cxxxiv**之烯烴化合物。此通常藉由亞碸或硒亞碸之消除反應來實現，或其可如下進行：用適合鹼(諸如二異丙基胺基鋰及氯三甲基矽烷)處理，所得矽烷基烯酮縮醛胺隨後以熟習此項技術者已知為三枝-津知氧化(Saegusa-Tsuji oxidation)的轉化反應用鈀鹽及烯丙醇之碳酸酯進行氧化。式**Cxxxiv**之烯烴可使用化學文獻中已知的方法轉化成式**Cxxxv**化合物，通常藉由在氯三甲基矽烷及銅化合物存在下用有機金屬試劑(諸如甲基鋰(R_c=甲基)或乙基鎂氯化物(R_c=乙基))處

理。式**Cxxxv**化合物接著可用流程10中由E_1指示的親電子劑處理，以在內醯胺環上安裝親電子劑E_1，如先前在流程9中所述。同樣，所得式**Cxxxvi**化合物可再次進行此製程，以將流程10中由E_2指示的另一種親電子劑安裝於內醯胺環上。熟習此項技術者將認識到，親電子劑E_1及E_2以及R_c基團本身可進行進一步化學轉化。亦將認識到，引入R_c基團以及親電子劑E_1及E_2可產生立體異構體之混合物，其可分離成個別的立體異構性純化合物。如同在流程9中，通常使用酸處理來移除含有R_a及R_b的縮醛胺保護基，得到式**B**之R^2-OH化合物。亦將認識到，R_c基團以及親電子劑E_1及E_2最終得到式**Ia**化合物中之取代基R^4。

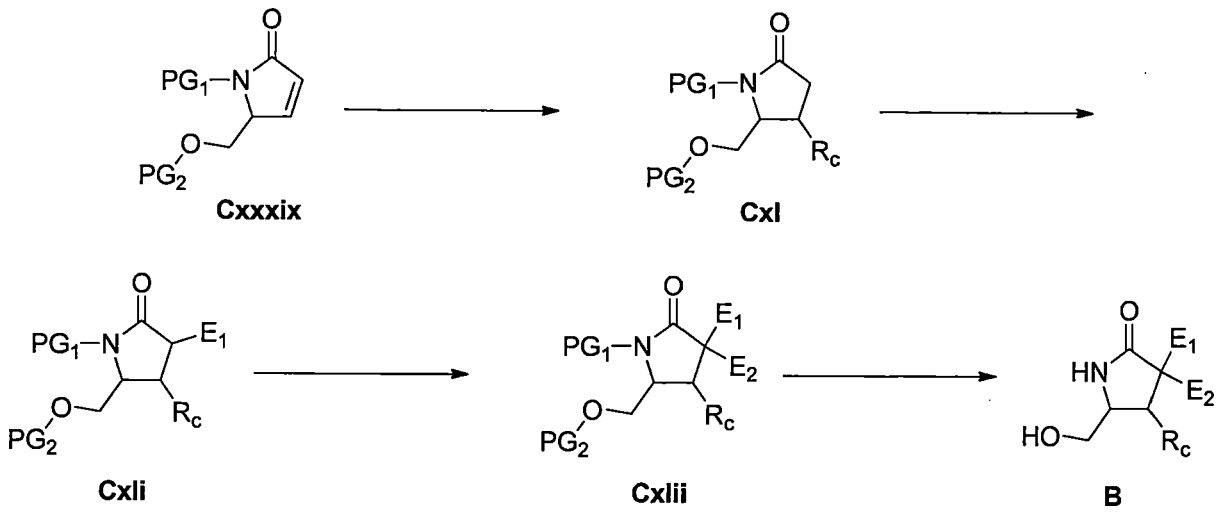
流程11



Cxxxiv **Cxxxviii** **B**

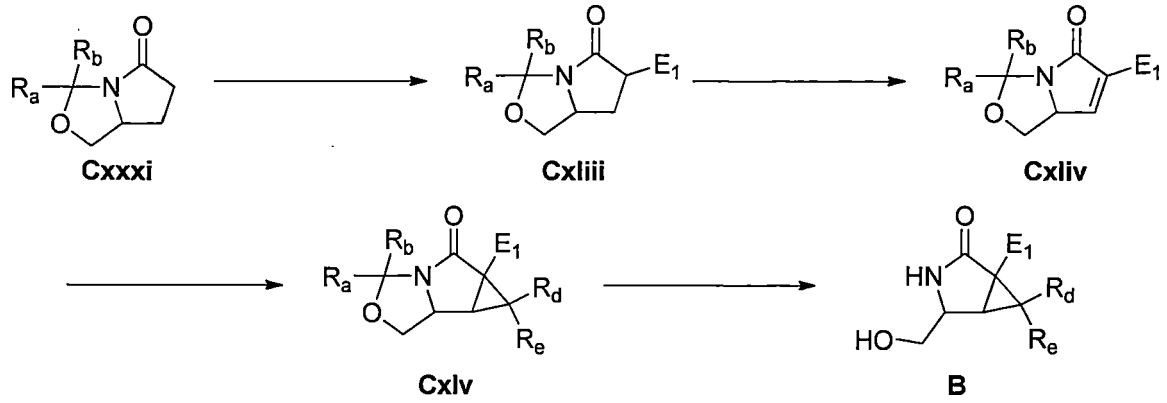
流程11說明用於製備如流程1及2中所用之R^2-OH類型之某些化合物的方法。在此方法中，式**Cxxxiv**之烯烴化合物使用化學文獻中已知的方法進行環丙烷化，通常藉由適當經取代之錪鹽及適合鹼處理。熟習此項技術者將認識到，R_d及R_e基團可進行進一步化學轉化。亦將認識到，引入含有R_d及R_e基團的環丙烷環可產生立體異構體之混合物，其可藉由已知方法分離成個別的立體異構性純化合物。如同在流程9中，通常使用酸處理來移除含有R_a及R_b的縮醛胺保護基，得到式**B**之R^2-OH化合物。亦將認識到，含有R_d及R_e基團的環丙烷環最終得到式**Ia**化合物中的取代基R^4。

流程12



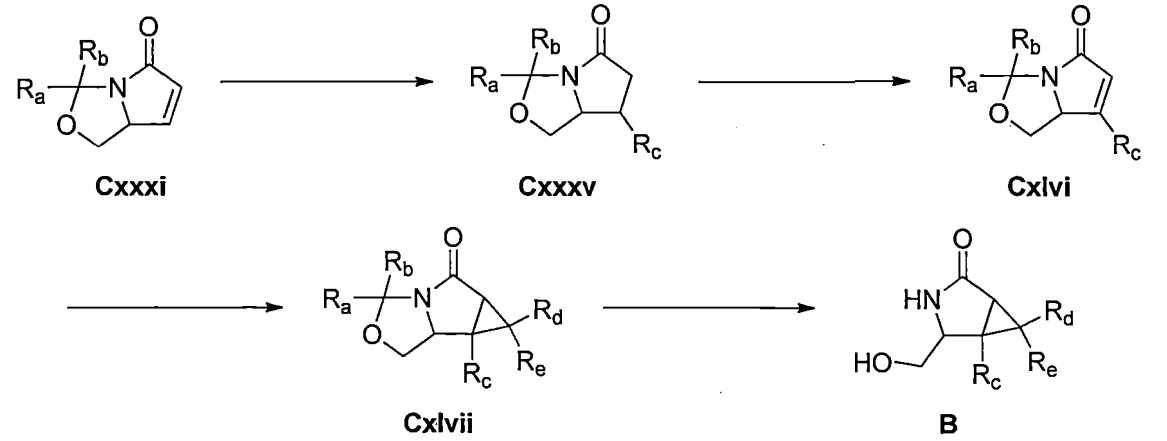
流程12說明用於製備如流程1及2中所用之R^2-OH類型之某些化合物的方法。在此方法中，具有適合保護基團PG_1及PG_2(其中PG_1為例如胺基甲酸酯，諸如胺基甲酸第三丁酯，且PG_2為例如三烷基矽烷基，諸如TBDMS)的式**Cxxxix**之烯烴可使用化學文獻中已知的方法轉化成式**Cxl**化合物。此通常藉由在氯三甲基矽烷及銅化合物存在下用有機金屬試劑(諸如甲基鋰(R_c=甲基)或乙基鎂氯化物(R_c=乙基))處理來實現。式**Cxl**化合物接著可用親電子劑(E_1)處理，以將親電子劑E_1安裝於內醯胺環上，如先前在流程9中所述。同樣，所得式**Cxli**化合物可再次進行此製程以安裝另一種親電子劑(E_2)。熟習此項技術者將認識到，親電子劑E_1及E_2以及R_c基團本身可進行進一步化學轉化。亦將認識到，引入R_c基團以及親電子劑E_1及E_2可產生立體異構體之混合物，其可藉由已知方法分離成個別的立體異構性純化合物。如同在流程9中，通常使用酸處理來移除含有R_a及R_b的縮醛胺保護基，得到式**B**之R^2-OH化合物。亦將認識到，R_c基團以及親電子劑E_1及E_2最終得到式**Ia**化合物中之取代基R^4。

流程13



流程13說明用於製備如流程1及2中所用之R^2-OH類型之某些化合物的方法。在此方法中，式**Cxxxi**化合物用適合鹼處理，隨後用親電子劑(E_1)處理，以將親電子劑E_1安裝於內醯胺環上，如先前在流程9中所述。使用化學文獻中已知的方法將式**Cxliii**化合物氧化為式**Cxliv**之烯烴化合物，如先前在流程10中所述。對式**Cxliv**之烯烴化合物進行環丙烷化，如先前在流程11中所述。熟習此項技術者將認識到，E_1、R_d及R_e基團可進行進一步化學轉化。亦將認識到，引入含有E_1、R_d及R_e基團的環丙烷環可產生立體異構體之混合物，其可藉由已知方法分離成個別的立體異構性純化合物。如同在流程9中，通常使用酸處理來移除含有R_a及R_b的縮醛胺保護基，得到式**B**之R^2-OH化合物。亦將認識到，含有E_1、R_d及R_e基團的環丙烷環最終得到式**Ia**化合物中的取代基R^4。

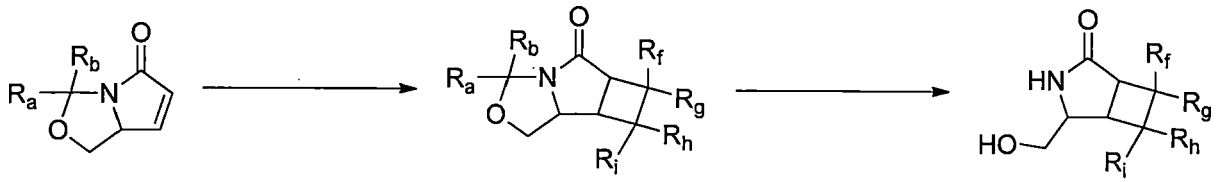
流程14



流程14說明用於製備如流程1及2中所用之R^2-OH類型之某些化合

物的方法。在此方法中，使用化學文獻中已知的方法將式**Cxxxi**之烯烴化合物轉化成式**Cxxxv**化合物，如先前在流程10中所述。使用化學文獻中已知的方法將式**Cxxxv**化合物氧化為式**Cxlvi**之烯烴化合物，如先前在流程10中所述。對式**Cxxxv**之烯烴化合物進行環丙烷化，如先前在流程11中所述。熟習此項技術者將認識到，R_c、R_d及R_e基團可進行進一步化學轉化。亦將認識到，引入含有R_c、R_d及R_e基團的環丙烷環可產生立體異構體之混合物，其可藉由已知方法分離成個別的立體異構性純化合物。如同在流程9中，通常使用酸處理來移除含有R_a及R_b的縮醛胺保護基，得到式**B**之R^2-OH化合物。亦將認識到，含有R_c、R_d及R_e基團的環丙烷環最終得到式**Ia**化合物中的取代基R^4。

流程15



Cxxxi **Cxlviii** **B**

流程15說明用於製備如流程1及2中所用之R^2-OH類型之某些化合物的方法。在此方法中，式**Cxxxi**之烯烴可使用化學文獻中已知的方法轉化成式**Cxlviii**化合物，通常藉由在紫外光照射下、在適合溶劑(諸如丙酮)中用烯烴試劑(諸如乙烯或丙烯)處理。熟習此項技術者將認識到，R_f、R_g、R_h及R_i基團可進行進一步化學轉化。亦將認識到，引入含有R_f、R_g、R_h及R_i基團的環丁烷環可產生立體異構體之混合物，其可藉由已知方法分離成個別的立體異構性純化合物。如同在流程9中，通常使用酸處理來移除含有R_a及R_b的縮醛胺保護基，得到式**B**之R^2-OH化合物。亦將認識到，含有R_f、R_g、R_h及R_i基團的環丁烷環最終得到式**Ia**化合物中的取代基R^4。

實驗性程序及實施例

下文說明本發明之多種化合物之合成。本發明範疇內的其他化合物可使用此等實例中所說明的方法(單獨或與此項技術中通常已知的技術組合)製備。

應瞭解，上文所描繪之本發明之中間化合物不限於所示特定對映異構體，而是包括其所有立體異構體及混合物。亦將瞭解，式**Ia**化合物可包括式**Ia**化合物之中間物。

實驗程序

實驗通常在惰性氛圍(氮氣或氬氣)下進行，在使用對氧或水分敏感的試劑或中間物的情況下尤其如此。市售溶劑及試劑通常不經進一步純化即使用，包括無水溶劑(適當時)(通常為得自Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin之Sure-Seal™產品)。產物在進行進一步反應或提交用於生物測試之前通常在真空下乾燥。質譜資料係利用液相層析-質譜分析(LCMS)、大氣壓化學電離(APCI)或氣相層析-質譜分析(GCMS)儀器報導。核磁共振(NMR)資料之化學位移係參考所用氘化溶劑的殘餘峰以百萬分率(ppm，δ)表示。

對於參考其他實例或方法中之程序的合成，反應條件(反應時長及溫度)可變化。一般而言，反應之後，進行薄層層析及/或液相層析-質譜，且適當時進行處理。熟習此項技術者將認識到，純化可因實驗而異；一般而言，選擇吸附劑、溶劑及用於溶離劑/梯度的溶劑比率，得到適當R_fs或滯留時間。熟習此項技術者亦將認識到，HPLC純化可以多種方法實現，包括使用固定正相、固定逆相、對掌性固定相及超臨界溶離劑。適用於層析及HPLC純化的選擇條件將由熟習此項技術者辨明。

下述製備描述下述方法及實例中所用之某些中間物之製備。以下製備、方法及實例意欲說明本發明之特定實施例及其製備且不欲以任何方式限制本說明書，包括申請專利範圍。除非另外提及，否則所

有反應物均商業上獲得。

除非另外指明，否則以下縮寫具有所指示含義：

APCI - 大氣壓化學電離

br. - 寬峰

℃ - 攝氏度

$CDCl_3$ - 氘化氯仿

CD_3OD- 氘化甲醇

d - 雙重峰

dd - 雙二重峰

D_2O - 氧化氘

dmso-d_6 - 全氘化二甲亞碸

dt - 雙三重複峰

g - 公克

H (例如1 H，2 H) - 氫

hr - 小時

LC - 液相層析

m - 多重峰

M - 莫耳濃度

mg - 毫克

MHz - 兆赫茲

min - 分鐘

mL - 毫升

mmol - 毫莫耳

mp - 熔點

MS - 質譜

NMR - 核磁共振

pH - 水合氫離子濃度之負對數

psi - 磅/平方吋

q - 四重峰

s - 單峰

t - 三重峰

td - 三雙重峰

μL - 微升

除非另外指明，否則以下化學式及縮寫字具有指定含義：

AcOH - 冰乙酸

BF_3-Et_2O - 醚合三氟化硼

BHT - 2,6-二-第三丁基-4-甲基苯酚

$CHCl_3$ - 氯仿

DAST - (二乙胺基)三氟化硫

DCM - 二氯甲烷

DMAP - (4-二甲胺基)吡啶

DMF - 二甲基甲醯胺

DMSO - 二甲基甲醯胺

EDCI - N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

Et_3N - 三乙胺

EtOAc - 乙酸乙酯

EtOH - 乙醇

HCl - 鹽酸

HNO_3 - 硝酸

H_2SO_4 - 硫酸

H_3PO_4 - 磷酸

LDA - 二異丙基胺基鋰

MeCN - 乙腈

MeOH - 甲醇

$MgSO_4$ - 無水硫酸鎂

K_2CO_3 - 碳酸鉀

K_3PO_4 - 無水磷酸三鉀

KOH - 氫氧化鉀

MTBE - 甲基第三丁基醚

Na_2CO_3 - 碳酸鈉

Na_2SO_4 - 無水硫酸鈉

$NaBH_4$ - 硼氫化鈉

$NaHCO_3$ - 碳酸氫鈉

NaOH - 氫氧化鈉

NFSI - N-氟(雙苯磺醯基)醯亞胺，CAS 133745-75-2

NH_4Cl - 氯化銨

$POCl_3$ - 氧氯化磷

TFA - 三氟乙酸

THF - 四氫呋喃

TMSCl - 氯三甲基矽烷

製備

製備1：1-氯-7-甲氧基異喹啉-6-甲腈(P1)

步驟1. 合成4-碘-3-甲氧基苯甲酸甲酯(CAS35387-92-9，C1)。

向3-羥基-4-碘苯甲酸(CAS 58123-77-6，**C12**)(10800 g，40.9莫耳)於DMF(65 L)中之溶液中添加K_2CO_3(25398 g，184莫耳)，隨後緩慢添加硫酸二甲酯(11352 g，90莫耳)。此混合物加熱至約50℃隔夜。反應混合物冷卻至約25℃，用EtOAc (50 L)稀釋且經由Celite®塞過濾。固體用EtOAc (10 L×3)充分洗滌。合併之EtOAc濾液傾入水中。

攪拌約30分鐘之後，分離EtOAc層且進一步用水、1 M NaOH及鹽水依序洗滌。分離EtOAc層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**C1**。產量：11750 g (98%)。

步驟2. 合成(4-碘-3-甲氧基苯基)甲醇(CAS 244257-61-2，C2)。

向化合物**C1** (11750 g，40.2莫耳)於THF (35 L)中之溶液中添加$NaBH_4$ (7645 g，201.09莫耳)且回流。回流時，將MeOH (25 L)以約1公升/小時之速率緩慢添加至反應混合物中。反應完成後，將其傾入冷稀HCl溶液中。過量$NaBH_4$一經淬滅，即過濾溶液且用EtOAc(2.5 L×3)萃取。合併之EtOAc萃取物依序用水、鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥。在減壓下蒸發溶劑且所得粗物質用MTBE處理。過濾所得固體且濾液用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾。在減壓下蒸發溶劑，得到標題化合物**C2**。產量：9900 g(93%)。

步驟3. 合成4-碘-3-甲氧基苯甲醛(CAS 121404-83-9，C3)。

向化合物**C2** (9900 g，34.5莫耳)於$CHCl_3$ (186 L)中之溶液中添加二氧化錳(18000g，207莫耳)且所得混合物回流約16小時。將混合物冷卻至約25℃且經由矽藻土墊過濾，接著用$CHCl_3$充分洗滌。在減壓下蒸發$CHCl_3$，得到標題化合物**C3**。產量：9330 g (95%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.95 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 3.95 (s, 3 H)。

步驟3. 合成6-碘-7-甲氧基異喹啉(CAS 244257-63-4，C4)。

向化合物**C3** (9300 g，35莫耳)於甲苯(60 L)中之溶液中添加胺基乙醛二甲縮醛(5590 g，53莫耳)且混合物回流約4小時，同時使用迪恩-斯塔克水分離器(Dean-Stark water separator)移除所釋放的水。將反應混合物冷卻至約0℃，其後添加三氟乙酸酐(22305 g，106莫耳)，隨後添加BF_3-Et_2O (15080 g，106莫耳)，保持內部溫度低於5℃。反應混合物在約25℃攪拌約16小時且藉由傾入冰與氫氧化銨之混合物中來淬

滅。產物用EtOAc (10 L×3)萃取，且合併之EtOAc萃取物依序用水及鹽水洗滌。合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到暗褐色殘餘物。其在攪拌下用MTBE與己烷之混合物(1:1 v/v，30 L)處理，隨後用6 M HCl (9 L)處理。過濾沈澱固體且用MTBE洗滌。將固體懸浮於EtOAc (5 L)中且用氫氧化銨產生鹼性。分離EtOAc層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色固體狀之粗化合物**C4**。HPLC (230 nm)顯示其純度為約83%。

將粗物質(1000 g)置於AcOH (2.5 L)中且在約25℃攪拌約90分鐘。過濾固體且用AcOH (500 mL)洗滌。用Na_2CO_3飽和水溶液中和濾液。過濾所得沈澱固體，用水(4 L)洗滌且在約70-75℃烘箱乾燥約5小時，得到約780 g純**C4**。類似地，純化剩餘粗**C4** (4 kg)，得到標題化合物**C4**。產量：4300 g (42%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.15 (s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.15 (s, 1 H) 4.00 (s, 3 H)。

步驟4. 合成7-甲氧基異喹啉-6-甲腈(C5)。

向化合物**C4** (4300 g，15莫耳)於DMSO (39 L)中之溶液中添加氰化銅(I)(2954 g，33莫耳)且將混合物加熱至約120℃維持約3小時。反應混合物藉由傾入冰與氫氧化銨之混合物(40 L)中來淬滅且過濾。用EtOAc (10 L×2)萃取濾液。在攪拌的同時，固體殘餘物再次用氫氧化銨溶液(10 L)及EtOAc (10 L)處理。過濾之後，沈澱物質用MeOH與$CHCl_3$之混合物(1:9，v/v)重複洗滌若干次且合併之萃取物用鹽水洗滌。萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得粗物質用己烷濕磨，得到標題化合物**C5**。產量：2250 g (87%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.25 (br. s, 1 H), 8.55 (br. s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H)。

步驟5. 合成7-甲氧基異喹啉-6-甲腈N-氧化物(C6)。

在約40-45℃，歷經約4小時向化合物**C5** (500 g，2.7莫耳)於DCM (5 L)中之溶液中緩慢添加30%過氧乙酸(413 g，5.4莫耳，2當量)。所得混合物在相同溫度下攪拌約16小時。在此階段，50%起始物質消耗，且為了進一步轉化，添加另外2當量過氧乙酸。反應混合物在約40-45℃加熱且藉由TLC監測。另經約8小時之後，仍剩有微量起始物質。再添加0.5當量過氧乙酸且反應繼續維持約5小時。將非均質反應物質冷卻至約25℃且過濾。所得固體用水(2 L×3)洗滌且隨後用丙酮(2 L)濕磨。乾燥時，獲得250 g化合物**C6**。

過濾所產生的DCM層用$NaHCO_3$飽和水溶液(15 L)洗滌。所得水層用DCM (1.5 L×2)反萃取且合併之DCM層用鹽水洗滌。濃縮時，獲得150 g化合物**C6**。

最初過濾所產生的酸性水層用Na_2CO_3飽和水溶液(5 L)產生鹼性且用DCM (1 L×2)萃取。DCM層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到30 g化合物**C6**。合併各批化合物**C6**，得到標題化合物**C6**。產量：430 g (80%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.85 (br. s., 1 H), 8.05 - 8.18 (m, 2 H), 7.71 (d, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H)。

步驟5. 合成1-氯-7-甲氧基異喹啉-6-甲腈(P1)。

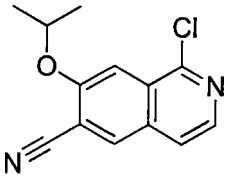
歷時約1小時向化合物**C6** (700 g，3.5莫耳)於DCM (14 L)中之懸浮液中逐滴添加磷醯氯(333.5 mL，3.5莫耳)。添加完成後，反應混合物為均質溶液且在約25℃攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾入冰水(5 L)中且過濾所得固體。固體用$NaHCO_3$飽和水溶液(1 L×2)洗滌，隨後用水洗滌。乾燥時，獲得360 g化合物**P1**，HPLC純度為93%。

將過濾所產生的DCM層分離。過濾所產生的水層用DCM (1 L×2)萃取。合併之DCM溶液用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌，隨後依序用水及鹽水洗滌。DCM溶液經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到300 g化合物**P1**，其HPLC純度為75%。將此物質置於AcOH (900 mL)與EtOAc

(1200 mL)之混合物中，接著加熱至約70-75℃維持約30分鐘。過濾固體，同時混合物仍為熱的(約70℃)。固體進一步用EtOAc (300 mL)洗滌，隨後用己烷(350 mL)洗滌且乾燥，得到200 g化合物**P1**，其HPLC純度為95%。

具有93%HPLC純度的**P1**(360 g，93%)藉由用EtOAc與MTBE之混合物(1:1，v/v)濕磨來進一步純化且過濾。乾燥時，回收300 g化合物**P1**。合併各批**P1**，得到標題化合物**P1**。產量：500 g (65%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.15 (s, 3 H)。

製備2：1-氯-7-異丙氧基異喹啉-6-甲腈(P2)



步驟1. 合成3-溴-4-異丙氧基苯甲醛(CAS 191602-84-3，C7)。

3-溴-4-羥基苯甲醛(1500 g，7.5 mol)與K_2CO_3 (1290 g，9.3 mol)於無水DMSO (15 L)中之混合物用2-溴丙烷(1010 g，8.2 mol)處理且在約55℃攪拌隔夜。添加另外200 g (1.6 mol)2-溴丙烷且反應再繼續約4小時。將反應物冷卻至約30℃且添加EtOAc (22.5 L)及水(22.5 L)。分離EtOAc相且水相用EtOAc (2×7.5 L)反萃取。合併之EtOAc相用水(2×15 L)洗滌，隨後用鹽水(15 L)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**C7**。產量：1800 g(99%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.82 (s, 1 H), 8.07 - 8.08 (d, 1 H), 7.76 - 7.79 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4.67 - 4.74 (m, 1 H), 1.42 - 1.44 (d, 6 H)。

步驟2. 合成(E)-3-(3-溴-4-異丙氧基苯基)丙烯酸(CAS 1344851-82-6，C8)。

存於無水吡啶(7.56 L)中的化合物**C7** (1800 g，7.4 mol)用丙二酸

(1002 g，9.6 mmol)及哌啶(316 g，3.7 mmol)處理且加熱至回流維持約2小時。藉由在減壓下蒸餾來移除溶劑。此用冷水(37.8 L)處理且攪拌約0.5小時，接著用AcOH (約300 mL)酸化以將pH調節至約4.0。劇烈攪拌懸浮液約1小時以破碎所有固體，接著藉由過濾來收集產物，用水(3.6 L)洗滌且在真空下乾燥，得到標題化合物**C8**。產量：2014 g (95%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.94 - 7.95 (d, 1 H) 7.64 - 7.67 (dd, 1 H), 7.48 - 7.52 (d, 1 H), 7.14 - 7.16 (d, 1 H), 6.43 - 6.47 (d, 1 H), 4.71 - 4.77 (m, 1 H), 1.29 - 1.31 (d, 6 H)。

步驟3. 合成(E)-3-(3-溴-4-異丙氧基苯基)丙烯醯基疊氮化物(C9)。

向化合物**C8** (1000 g，3.5 mol)於丙酮(17.5 L)中之攪拌溶液中添加Et_3N (355 g，3.5 mol)且將混合物冷卻至約-5℃。逐滴添加氯甲酸乙酯(495 g，4.56 mol)，維持溫度在約-5℃。添加完成後，混合物在約-5℃再攪拌約1小時。在約-5℃緩慢添加疊氮化鈉(342 g，5.3 mol)於水(1264 mL)中之溶液。疊氮化鈉溶液完全添加之後，將反應混合物緩慢溫至約25℃且攪拌約0.5小時。反應物質藉由添加至水(50 L)中且在約25℃攪拌約30分鐘來淬滅。過濾沈澱物，用水(2 L)洗滌且乾燥，得到標題化合物**C9**。產量：978 g(90%)。^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6) δ 8.07 - 8.08 (d, 1 H), 7.74 - 7.77 (dd, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.16 - 7.20 (d, 1 H), 6.60 - 6.66 (d, 1 H), 4.74 - 4.82 (m, 1 H), 1.29 - 1.32 (d, 6 H)。

步驟4. 合成6-溴-7-異丙氧基異喹啉-1(2H)-酮(C10)。

向二苯醚(8 L)與三正丁胺(328 g，1.77 mol)之預熱至約230℃的混合物中添加溶解於二苯醚(2.5 L)中的化合物**C9** (550 g，1.77 mol)，同時維持溫度在約230℃。添加完成後，繼續攪拌且加熱約0.5小時。將反應混合物冷卻至約25℃且緩慢添加至己烷(27.5 L)中。所得漿液冷卻至約0℃攪拌攪拌約0.5小時。過濾粗沈澱物，用冷己烷(5.5 L)洗

滌沈澱物。濕濾餅在真空下乾燥，得到310 g粗**C10**。

此反應重複三次以上，得到1064 g粗**C10**。將此物在回流下溶解於THF (5.3 L)中且冷卻至約0℃。攪拌漿液約0.5小時，接著過濾且濾餅在真空下乾燥，得到574 g **C10**。濃縮濾液且藉由層析純化，得到額外181 g，得到標題化合物**C10**。產量：755 g (46%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 - 8.26 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 - 7.56 (d, 1 H), 4.85 - 4.91 (m, 1 H), 1.51 - 1.52 (d, 6 H)。

步驟5. 合成7-異丙氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-6-甲腈(C11)。

將化合物**C10** (490 g，1.74 mol)及氰化鋅(265 g，2.25 mol)添加至無水DMF (9.8 L)中且在25℃充分攪拌約5分鐘。反應混合物經氮氣脫氣約20分鐘，其後添加肆(三苯膦)鈀(0)(120 g，0.104 mol)且反應混合物在約25℃攪拌約5分鐘，隨後加熱至約100℃。混合物在約100℃維持約16小時。將反應混合物冷卻至約25℃，用EtOAc (4.9 L)稀釋，且攪拌約0.5小時。混合物經由矽藻土過濾，用EtOAc(1 L)洗滌。合併之濾液在約10托(torr)壓力下、在約75℃濃縮。向殘餘物中水(4.9 L)且混合物攪拌約0.5小時。過濾沈澱物，用水(1 L)洗滌且在真空下、在約60℃乾燥。沈澱物與MTBE(4.9 L)一起攪拌約0.5小時且過濾。此製程重複兩次以上，其後用MTBE(0.5 L)洗滌濾餅且在真空下、在約60℃乾燥，得到標題化合物**C11**。產量：390 g (98%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 - 8.26 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.54 - 7.56 (d, 1 H), 4.85 - 4.99 (m, 1 H), 1.51 - 1.52 (d, 6 H)。

步驟6. 合成1-氯-7-異丙氧基異喹啉-6-甲腈(P2)。

化合物**C11** (390 g，1.7 mol)及$POCl_3$(10.97 kg，71.5 mol)在約25℃攪拌約5分鐘，接著加熱至約100℃且在約100℃維持約0.5小時。將反應混合物冷卻至約25℃且在減壓下、在約60℃濃縮。殘餘物用冰(7.8 kg)淬滅，接著在攪拌下用25% K_2CO_3溶液(7.8 L)中和直至混合物

為約pH=7。溶液用DCM (3×5 L)萃取，且合併之萃取物用10% $NaHCO_3$溶液(2×3.9 L)洗滌。分離DCM，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。向殘餘物中添加正庚烷(3.9 L)且混合物在約25℃攪拌約0.5小時。過濾沈澱物且濾餅用正庚烷(390 mL)洗滌且在真空下、在約60℃乾燥，得到標題化合物**P2**。產量：338 g (80%) ^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6) δ 8.73 (s, 1 H), 8.29 - 8.31 (d, 1 H), 7.89 - 7.91 (d, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 5.02 - 5.06 (m, 1 H), 1.41 - 1.43 (d, 6 H)。

製備3：4-氯-6-甲氧基喹唑啉-7-甲腈(P3)

步驟1. 合成3-羥基-4-碘苯甲酸(CAS 58123-77-6，C12)。

向3-羥基苯甲酸(25 g，181 mmol)於水(180 mL)中之攪拌溶液中添加1 M NaOH水溶液(188 mL)及碘化鈉(28.1 g，188 mmol)，隨後緩慢添加次氯酸鈉水溶液(0.9 M，209 mL)。混合物在約25℃攪拌約2小時，接著在冰中冷卻且用濃HCl酸化至pH=3。添加足量的10%抗壞血酸溶液，得到無色混合物。過濾剩餘沈澱物，用水洗滌且溶解於EtOAc中。EtOAc溶液用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**C12**。產量：34 g (71%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 12.98 (br s, 1 H), 10.65 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.11 (dd, 1 H)。

步驟2. 合成4-碘-3-甲氧基苯甲酸甲酯(CAS 35387-92-9，C13)。

在約0℃，向化合物**C12** (84 g，318 mmol)於DMF(300 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (177 g，1273 mmol)，隨後添加碘甲烷(79.3 mL，1273 mmol)。混合物在約25℃攪拌約16小時，接著用EtOAc (2 L)稀釋且用水(600 mL×2)洗滌，隨後用鹽水(100 mL×2)洗滌。EtOAc經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**C13**。產量：84 g (90%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H)。

步驟3. 合成4-碘-5-甲氧基-2-硝基苯甲酸甲酯(C14)。

在約25℃水浴中冷卻下，化合物**C13** (10 g，38 mmol)於AcOH (92 mL)中之攪拌溶液用70%濃HNO_3 (11.9 mL)處理，其後添加乙酸酐(46 mL)。接著將混合物置放於約70℃預熱油浴中。約2小時之後，將反應混合物冷卻至約25℃，用1 M NaOH溶液(200 mL)稀釋且用EtOAc (200 mL×2)萃取。合併之萃取物用$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到標題化合物**C14**。產量：10 g (78%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.50 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H).

步驟4. 合成2-胺基-4-碘-5-甲氧基苯甲酸甲酯(C15)。

向化合物**C14** (19 g，56 mmol)於MeOH (300 mL)中之攪拌溶液中添加二水合氯化亞錫(40.7 g，180 mmol)於120 mL 6 M HCl中之溶液。混合物在約25℃攪拌約16小時，接著濃縮。殘餘物與氟化鉀飽和水溶液一起攪拌且用EtOAc萃取兩次。合併之萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用DCM與己烷之混合物濕磨，得到標題化合物**C15**。產量：14 g (81%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.35 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H)。

步驟5. 合成7-碘-6-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(C16)。

化合物**C15** (17 g，55 mmol)於甲醯胺(170 mL)中之攪拌溶液在約160℃加熱約18小時。將反應混合物冷卻至約25℃，用水(170 mL)稀釋，且在約10℃攪拌約30分鐘。過濾沈澱物，用水洗滌，隨後用乙醚洗滌，且在真空下乾燥，得到標題化合物**C15**。產量：12 g (71%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.14 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.16 (br s, 1 H), 3.93 (s, 3 H)。

步驟6. 合成6-甲氧基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-7-甲腈(C17)。

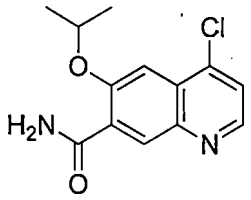
化合物**C16** (16 g，53 mmol)於二甲基乙醯胺(80 mL)中之攪拌溶

液用氬氣脫氣約15分鐘，其後添加氰化鋅(6.22 g，53 mmol)，隨後添加TMEDA(2.38 mL，16 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(4.85 g，5.3 mmol)及Xantphos(3.06 g，5.3 mmol)。混合物在氬氣下、在約80℃加熱約5小時，接著冷卻至約25℃，用乙醚(1 L)稀釋且過濾。將沈澱物溶解於MeOH與DCM之混合物(1/4，v/v)中且經由Celite®過濾。濃縮濾液且藉由管柱層析純化殘餘物，得到標題化合物**C17**。產量：5.4 g (50%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 12.47 (br. s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H)。

步驟7. 合成4-氯-6-甲氧基喹唑啉-7-甲腈(P3)。

化合物**C17** (10 g，49.8 mmol)與$POCl_3$ (250 mL)之混合物在約100℃加熱約16小時，接著冷卻至約25℃且濃縮。殘餘物用EtOAc稀釋且乙酸乙酯溶液用水、$NaHCO_3$飽和水溶液、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到標題化合物**P3**。產量：2.8g (27%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.11 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 4.14 (s, 3 H)。

製備4：4-氯-6-異丙氧基喹啉-7-甲醯胺(P4)



步驟1. 合成2-羥基-5-硝基苯甲酸甲酯(C18)。

將濃H_2SO_4 (150 mL)緩慢添加至2-羥基-5-硝基苯甲酸(1000 g，5.4 mol)於無水MeOH (5 L)中之溶液中。添加完成之後，混合物加熱至回流維持約24小時。反應完成後，過濾混合物且保留沈澱物。濃縮濾液，得到固體殘餘物。將此殘餘物及先前沈澱物溶解於EtOAc中且用水洗滌兩次。EtOAc接著用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**C18**。產量：900 g (84%) ^{1}H NMR (300 MHz,

$CDCl_3$) δ 11.42 (s, 1 H), 8.80 - 8.79 (d, 1 H), 8.31 - 8.35 (dd, 1 H), 7.07 - 7.10 (d, 1 H), 4.04 (s, 3 H)。

步驟2. 合成2-異丙氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(C19)。

將化合物**C18** (900 g，4.56 mol)、三苯膦(1.33 kg，5.02 mol)及2-丙醇(3.8 kg，5.02 mol)溶解於無水THF (18 L)中且冷卻至約5℃。添加偶氮二甲酸二異丙酯(1.01 kg，5.02 mol)，且將反應物升溫至約25℃且攪拌隔夜。在減壓下濃縮混合物且用EtOAc (5 L)處理殘餘物。藉由過濾移除剩餘的未溶解固體，且蒸發濾液。藉由管柱層析純化殘餘物，得到標題化合物**C19**。產量：760 g (70%) ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, 1 H), 8.29 - 8.34 (dd, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 4.73 - 4.77 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 1.33 (d, 6 H)。

步驟3. 合成5-胺基-2-異丙氧基苯甲酸甲酯(C20)。

化合物**C19** (760 g，3.17 mol)於EtOH(12 L)中之溶液用鈀/碳(76 g)處理且此混合物在約25℃、在約50 psig氫氣氛圍下攪拌約1小時。反應完成後，經由矽藻土過濾混合物且用另外的EtOH洗滌濾餅。蒸發濾液，得到標題化合物**C20**。產量：600 g(60%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 6.83 - 6.85 (d, 1 H), 6.76 - 6.79 (dd, 1 H), 4.31 - 4.37 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.80 - 3.60 (br. s, 2 H), 1.29 - 1.31 (d, 6 H)。

步驟4. 合成5-(((2,2-二甲基-4,6-二側氧基-1,3二噁烷-5-亞基)甲基)胺基)-2-異丙氧基苯甲酸甲酯(C21)。

化合物**C20** (600 g，2.88 mol)、米氏酸(640 g，3.44 mol)及原甲酸三乙酯(560 g，3.44 mol)於EtOH(7 L)中之混合物在回流下加熱隔夜。將混合物冷卻至約20℃且所得沈澱物藉由過濾來收集，得到標題化合物**C21**。產量：620 g (60%) ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.07 - 11.17 (br. d, 1 H), 8.53 - 8.58 (d, 1 H), 7.69 - 7.70 (d, 1 H), 7.29 - 7.33 (dd, 1 H), 7.02 - 7.05 (d, 1 H), 4.55 - 4.62 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 1.75

(d, 6 H), 1.38 -1.40 (d, 6 H)。

步驟5. 合成6-異丙氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(C22)。

將化合物**C21** (20 g，55 mmol)分數份添加至在約240℃預熱的Dowtherm A (480 mL)中。添加完成後，繼續在該溫度下加熱且攪拌另外約5分鐘。將混合物冷卻至約20℃且藉由管柱層析法純化，得到化合物**C22**與6-異丙氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-5-甲酸甲酯之6.2 g混合物。此程序以相同規模重複29次以上，得到標題化合物**C22**與6-異丙氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-5-甲酸甲酯之混合物。產量：311 g (72%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 11.90 (s, 2 H), 7.94 - 7.92 (d , 1 H), 7.87 - 7.86 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.62 - 7.54 (m, 3 H), 6.01 - 6.02 (d, 1 H), 5.93 - 5.91 (d, 1 H), 4.72 - 4.66 (m, 1 H), 4.62 -4.56 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 1.29 - 1.31 (d, 6 H), 1.20 - 1.22 (d, 6 H)。

步驟6. 合成6-異丙氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-7-甲酸(C23)。

將化合物**C22**與6-異丙氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-5-甲酸甲酯之混合物(311 g，1.19 mol)添加至THF (1.55 L)及水(1.55 L)中。添加單水合氫氧化鋰(199 g，4760 mmol)且在約25℃攪拌混合物隔夜。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取4次，直至水相中不存在6-異丙氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-5-甲酸甲酯。藉由添加1 M HCl而將水層調節至約pH=1且用EtOAc萃取水層兩次。合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**C23**。產量：129 g (44%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 11.6 - 13.0 (br. s, 1 H), 8.04 - 8.06 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 6.20 - 6.22 (d, 1 H), 4.69 - 4.73 (m, 1 H), 1.30 - 1.32 (d, 6 H)。

步驟7. 合成4-氯-6-異丙氧基喹啉-7-甲醯胺(P4)。

化合物**C23** (129 g，520 mmol)與$POCl_3$(2 L)之混合物在回流下加熱約6小時。在減壓下濃縮混合物，得到深色油狀物，立即在約0℃用

氨氣於二噁烷中之10 L飽和溶液處理。接著在約25℃攪拌混合物隔夜。過濾反應混合物且濃縮濾液。殘餘物用DCM(1 L)稀釋且用水洗滌。濃縮DCM萃取物，獲得固體殘餘物，藉由乙醚濕磨而純化，得到標題化合物**P4**。產量：55 g (40%) ^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6) δ 8.90 (s, 1 H), 8.71 - 8.72 (d, 1 H), 7.80 (br. s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 4.90 (m, 1 H), 1.47 (d, 6 H)。

製備5：5-羥基-3-甲氧基-2-萘甲醯胺(P5)

步驟1. 合成3,5-二羥基-2-萘甲酸甲酯(C24)。

冷卻3,5-二羥基-2-萘甲酸(2.2 kg，10.8 mol)於無水MeOH (16 L)中之溶液至低於25℃，其後接著歷時約3小時來添加亞硫醯氯(2.56 kg，21.5 mol)。添加之後，在約25℃攪拌混合物隔夜。緩慢添加另外500 g亞硫醯氯且攪拌混合物另外約16小時直至反應完成。將反應混合物濃縮至乾燥且將殘餘物溶解於冷水中。所得懸浮液用$NaHCO_3$水溶液調節至約pH=8。過濾沈澱物，用水(0.5 L×3)洗滌且在真空下乾燥，得到標題化合物**C24**。產量：2.25 kg (96%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 10.19 (s, 1 H), 10.18 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.39 - 7.42 (d, 1 H), 7.14 - 7.18 (t, 1 H), 6.88 - 6.90 (d, 1 H), 3.95 (s, 3 H)。

步驟2. 合成5-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-3-羥基-2-萘甲酸甲酯(C25)。

向化合物**C24** (500 g，2.3 mol)於1,2-二氯乙烷(7.5 L)中之溶液中添加咪唑(233 g，3.4 mol)。添加之後，將混合物加熱至約45℃且攪拌約45分鐘，隨後逐滴添加第三丁基二苯基矽烷基氯化物(453 g，2.7 mol)。接著將混合物加熱至約65℃且在該溫度下保持約兩個小時。將水(3 L)添加至混合物中且分離二氯乙烷層。用DCM(1 L×2)萃取水相。合併之DCM萃取物用水(2 L×2)及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過

濾且在減壓下濃縮。將冷MeOH添加至殘餘物中且攪拌約10分鐘。過濾沈澱物，用冷MeOH洗滌，且在真空下乾燥，得到標題化合物**C25**。產量：900 g (86%)。重複此製程，以製備額外的化合物**C25**。^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6) δ 10.35 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.69 - 7.72 (t, 4 H), 7.52 (m, 7 H), 6.90 - 6.96 (t, 1 H), 6.37 - 6.41 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.13 (s, 9 H)。

步驟3. 合成5-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-3-甲氧基-2-萘甲酸甲酯(C26)。

將三苯膦(1.15 kg，4.4 mol)溶解於THF (13 L)中且用偶氮二甲酸二異丙酯(885 g，4.4 mol)處理，同時攪拌且冷卻以維持溫度低於約25℃。添加完成之後，攪拌混合物約10分鐘。接著歷時約1小時將甲醇(876 mL，21.9 mol)添加至混合物中，同時冷卻以維持溫度低於約25℃。將化合物**C25** (1.0 kg，2.2 mol)分數份添加至混合物中。所得溶液加熱至約80℃維持約1小時。接著將混合物冷卻至約25℃且濃縮至乾燥。藉由管柱層析純化殘餘物，其後在回流下與EtOH及石油醚之3/1混合物一起加熱約1小時，得到標題化合物**C26**。產量：500 g (49%)。重複此製程，以製備額外的化合物**C26**。^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6) δ 8.24 (s, 1 H), 7.61 - 7.77 (m, 5 H), 7.42 - 7.52 (m, 7 H), 7.01 - 7.06 (t, 1 H), 6.50 - 6.53 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 1.13 (s, 9 H)。

步驟4. 合成5-羥基-3-甲氧基-2-萘甲酸(C27)。

將化合物**C26** (1.33 kg，2.8 mol)及單水合氫氧化鋰(475 g，11.3 mol)添加至THF (3 L)、MeOH (500 mL)及水(3 L)之混合物中。在約25℃攪拌混合物隔夜，其後用EtOAc (4 L)及水(2 L)稀釋混合物。分離水相且用水(2 L×2)萃取EtOAc相。合併之水相用EtOAc(2 L×2)萃取，接著用濃HCl酸化至約pH=3。過濾沈澱物，用水(1 L×3)洗滌，且真空

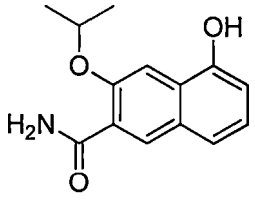
乾燥，得到標題化合物**C27**。產量：533 g(86%)。

重複此製程，以製備額外的化合物**C27**。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 12.80 (br. s, 1 H), 10.16 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 3.90 (s, 3 H)。

步驟5. 合成5-羥基-3-甲氧基-2-萘甲醯胺(P5)。

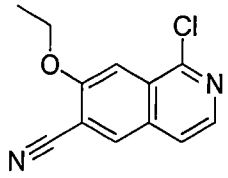
化合物**C27** (80 g，360 mmol)於DMF (15 mL)及無水THF(2 L)之混合物中之懸浮液在約25℃用乙二醯氯(64 mL)處理。所得懸浮液攪拌約1小時，接著將其濃縮至乾燥且將殘餘物懸浮於2 L 無水THF中且在冰中冷卻。歷時約5至10分鐘添加濃氫氧化銨(220 mL)。所得混合物接著在約25℃攪拌另外約20分鐘。添加$NaHCO_3$飽和水溶液(100 mL)且在減壓下蒸發THF。添加水(1 L)且過濾沈澱物，用水洗滌且在真空下乾燥。所得固體懸浮於EtOAc中且在回流下加熱約2小時。過濾固體，用EtOAc洗滌且乾燥，得到標題化合物**P5**。產量：51 g(65%)。藉由重複此等步驟來製備總共1.0 kg **P5**。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 10.19 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.80 - 7.81 (br. s, 1 H), 7.60 - 7.61 (br. s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.38 - 7.41 (d, 2 H), 7.19 - 7.20 (t, 1 H), 6.97 - 6.99 (d, 1 H), 3.96 (s, 3 H)。

合成5-羥基-3-異丙氧基-2-萘甲醯胺(P6)。



此化合物以與化合物**P5**相同之方式製備，但在步驟3之化合物**C25**之反應中用2-丙醇取代MeOH，得到標題化合物**P6**。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.00 - 10.8 (br. s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.35 - 7.37 (d, 1 H), 7.16 - 7.20 (t, 1 H), 6.90 - 6.91 (d, 1 H), 4.80 - 4.86 (m, 1 H), 1.39 - 1.41 (d,1 H)。

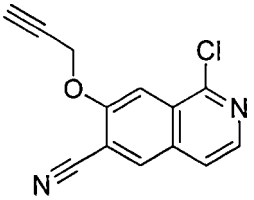
製備6：1-氯-7-乙氧基異喹啉-6-甲腈(P7)



步驟1. 合成1-氯-7-羥基異喹啉-6-甲腈(C28)。向化合物**P2** (10.0 g，40.6 mmol)於250 mL DCM中之攪拌溶液中添加無水氯化鋁(16.3 g，122 mmol)。反應混合物在回流下加熱約4小時。藉由傾析來移除上清液且將冰添加至燒瓶中剩餘的殘餘物中，人工破碎，得到淡黃色懸浮液。過濾此固體且用水洗滌，乾燥且用乙醚洗滌，得到標題化合物**C28**。產量：8.1 g (97%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 11.95 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.69 (s, 1 H)。

步驟2. 合成1-氯-7-乙氧基異喹啉-6-甲腈(P7)。在0℃，向化合物**C28** (9.0 g，44.1 mmol)於190 mL DMF中之攪拌溶液中添加第三丁醇鉀(6.9 g，61.8 mmol)。約15分鐘之後，添加碘乙烷(8.8 mL，110 mmol)。使反應混合物升溫至約25℃且攪拌約4小時。用水稀釋反應混合物且過濾所得沈澱物且乾燥。沈澱物接著用MeOH與乙醚(9/1，v/v)之混合物濕磨，得到標題化合物**P7**。產量：7.6 g (83%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.72 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 4.37 (q, 2 H), 1.47 (t, 3 H)。

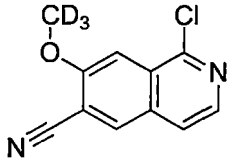
合成1-氯-7-(丙-2-炔-1-基氧基)異喹啉-6-甲腈(P8)。



此化合物以與化合物**P7**相同之方式製備，但在步驟2之化合物**C28**之反應中用3-溴丙-1-炔取代碘乙烷，得到標題化合物**P8**。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.78 (s, 1 H), 8.34 (d, 1 H), 7.93 (d, 1 H),

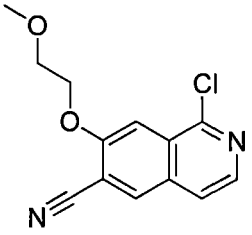
7.84 (s, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 3.79 (s, 1 H)。

合成1-氯-7-甲氧基-d_3-異喹啉-6-甲腈(P9)。



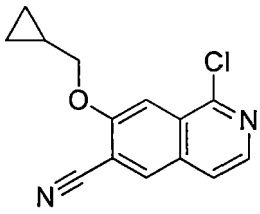
此化合物以與化合物**P7**相同之方式製備，但在步驟2之化合物**C28**之反應中用d_3 4-甲基苯磺酸甲酯取代碘乙烷，得到標題化合物**P9**。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): δ 8.73 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.63 (s, 1 H)。

合成1-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-6-甲腈(P10)。



此化合物以與化合物**P7**相同之方式製備，但在步驟2之化合物**C28**之反應中用1-溴-2-甲氧基乙烷取代碘乙烷，得到標題化合物**P10**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 4.40 (t, 2 H), 3.90 (t, 2 H), 3.51 (s, 3 H)。

製備7；1-氯-7-(環丙基甲氧基)異喹啉-6-甲腈(P11)

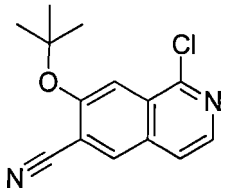


步驟1. 合成1-氯-7-(環丙基甲氧基)異喹啉-6-甲腈(P11)。

三苯膦(0.78 g，3.0 mmol)於THF(8 mL)中之溶液用偶氮二甲酸二異丙酯(0.61 g，3 mmol)處理。約5分鐘之後，添加環丙基甲醇(0.29 g，4.0 mmol)，隨後添加化合物**C28** (0.41 g，2.0 mmol)。加熱混合物約1.5小時，接著冷卻且濃縮。殘餘物用MeOH濕磨且過濾，得到標題

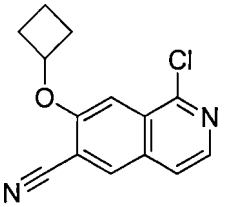
化合物**P11**。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.75 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 1.35 (m, 1 H), 0.65 (d, 2 H), 0.46 (d, 2 H)。

合成1-氯-7-第三丁氧基異喹啉-6-甲腈(P12)。



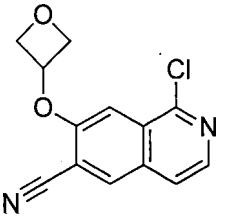
此化合物以與化合物**P11**相同之方式製備，但在步驟1之化合物**C28**之反應中用2-甲基-2-丙醇取代環丙基甲醇，得到標題化合物**P12**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 1.63 (s, 9 H)。

合成1-氯-7-環丁氧基異喹啉-6-甲腈(P13)。



此化合物以與化合物**P11**相同之方式製備，但在步驟1之化合物**C28**之反應中用環丁醇取代環丙基甲醇，得到標題化合物**P13**。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.75 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 5.10 (quin, 1 H), 2.60 - 2.56 (m, 2 H), 2.26 - 2.18 (m, 2 H), 1.93 - 1.83 (m, 1 H), 1.83 - 1.73 (m, 1 H)。

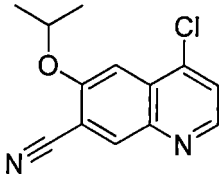
合成1-氯-7-(氧雜環丁-3-基氧基)異喹啉-6-甲腈(P14)。



此化合物以與化合物**P11**相同之方式製備，但在步驟1之化合物**C28**之反應中用氧雜環丁-3-醇取代環丙基甲醇，得到標題化合物

P14。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.81 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 5.63 - 5.81 (m, 1 H), 5.06 (t, 1 H), 4.69 (m, 2 H)。

製備8：4-氯-6-異丙氧基喹啉-7-甲腈(P15)



步驟1. 合成4-氯-6-異丙氧基喹啉-7-甲腈(P15)

在攪拌下，向化合物**P4** (20 g，75.8 mmol)、吡啶(91 mL，1.13 mol)及咪唑(10.3 g，151.5 mmol)於DCM(300 mL)中之溶液中逐滴添加氧氯化磷(28.2 mL，303 mmol)。混合物在約25℃攪拌約30分鐘。反應混合物冷卻在冰中冷卻且用冷水(100 mL)淬滅，此冷水添加緩慢足以維持溫度至低於約5℃。在冷卻下繼續攪拌另外約20分鐘。接著將混合物傾入1 M HCl(500 mL)中且分離。用DCM萃取水相。合併之DCM萃取物用1 M HCl、水、Na_2CO_3溶液、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**P15**。產量：12 g (64%) ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 4.85 (quin, 1 H), 1.50 (d, 6 H)。

製備9：4-氯-6-甲氧基喹啉-7-甲腈(P16)

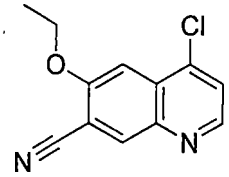
步驟1. 合成4-氯-6-羥基喹啉-7-甲腈(C29)

向化合物**P15** (12.0 g，48.6 mmol)於180 mL DCM中之攪拌溶液中添加無水氯化鋁(20.6 g，155 mmol)。將反應混合物在回流下加熱隔夜。在減壓下蒸發溶劑，且殘餘物與0.1 M HCl (400 mL)一起在25℃攪拌2小時。過濾剩餘固體，用水、MeOH洗滌且乾燥，得到標題化合物**C29**。產量：9.6 g (96%) ^{1}H NMR: (400 MHz, dmso-d_6) δ 11.82 (s, 1 H), 8.74 (d, 1 H); 8.56 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.60 (s, 1 H)。

步驟2. 合成4-氯-6-甲氧基喹啉-7-甲腈(P16)

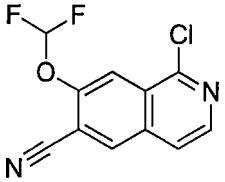
在0℃，向化合物**C29** (9.6 g，46.9 mmol)於DMF(190 mL)中之攪拌溶液中添加第三丁醇鉀(6.8 g，61 mmol)。約15分鐘之後，添加碘甲烷(7.3 mL，117 mmol)。使反應混合物升溫至約25℃且攪拌約2小時。用水稀釋反應混合物且過濾所得沈澱物且乾燥。此固體用水、己烷洗滌且在真空下乾燥，得到標題化合物**P15**。產量：8.1 g (79%) ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H); 7.52 (s, 1 H), 4.09 (s, 3 H)。

合成4-氯-6-乙氧基喹啉-7-甲腈(P17)。



此化合物以與化合物**P16**相同之方式製備，但在步驟3之化合物**C30**之反應中用碘乙烷取代碘甲烷，得到標題化合物**P17**。^{1}H NMR: (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.72 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 4.38 (q, 2 H), 1.46 (t, 3 H)。

製備10：1-氯-7-(二氟甲氧基)異喹啉-6-甲腈(P18)

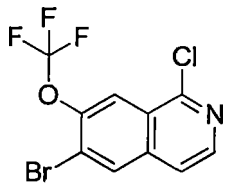


步驟1. 合成1-氯-7-(二氟甲氧基)異喹啉-6-甲腈(P18)。

化合物**C27** (164 mg，0.8 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液用二氟乙酸鈉(95 mg，0.8 mmol)及碳酸銫(285 mg，0.9 mmol)處理。混合物在約60℃加熱約1小時。混合物用25 mL水及25 mL EtOAc稀釋，且分離EtOAc，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到標題化合物**P18**。產量133 mg(65%)。^{1}H NMR: (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.93 (s, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.02 (dd, 1

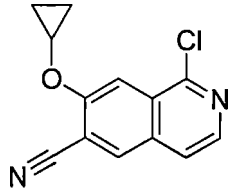
H), 7.70 (t, 1 H)。

製備11：6-溴-1-氯-7-(三氟甲氧基)異喹啉(P19)



步驟1. 合成6-溴-1-氯-7-(三氟甲氧基)異喹啉(P19)。6-溴-7-(三氟甲氧基)異喹啉-1(2H)-酮(CAS 1445564-99-7，410 mg，1.3 mmol)於6 mL $POCl_3$中之懸浮液在回流下加熱約40分鐘。混合物在冰中冷卻，接著在劇烈攪拌下傾入冰水中。冰融化之後，用EtOAc (100 mL)萃取混合物。分離EtOAc且與$NaHCO_3$飽和水溶液(100 mL)一起攪拌直至不發生鼓泡。分離EtOAc，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽層析純化殘餘物，得到標題化合物**P19**。產量130 mg (31%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (d, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H)。

製備12：1-氯-7-環丙氧基異喹啉-6-甲腈(P21)



步驟1. 合成1-氯-7-(2-氯乙氧基)異喹啉-6-甲腈(C166)。

化合物**C28** (2.4 g，11.8 mmol)、2-氯乙醇-1-(4-甲基苯磺酸酯)(CAS 80-41-1，5.5 g，23.5 mmol)、Triton-405 (6.63 g，11.8 mmol)及碳酸銫(4.58 g，14.1 mmol)於96 mL THF中之混合物在約65℃加熱約8小時。用水稀釋混合物且用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C166**。產量：2.0 g(64%)。LCMS: MH^+ = 267.0。

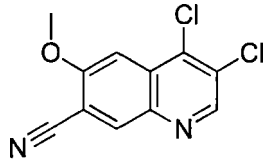
步驟2. 合成1-氯-7-(乙烯基氧基)異喹啉-6-甲腈(C167)。

化合物**C166**(1.4 g，5.3 mmol)於THF (50 mL)中之溶液在約-20℃用第三丁醇鉀(1.2 g，10.6 mmol)於15 mL THF中之溶液處理，其後將混合物升溫至約25℃且攪拌約1小時。添加NH_4Cl飽和水溶液且用EtOAc萃取混合物。合併之EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C167**。產量：1.1 g(90%)。LCMS: MH^+ = 230.9。

步驟3. 合成1-氯-7-環丙氧基異喹啉-6-甲腈(P21)。

化合物**C167** (220 mg，0.9 mmol)於50 mL DCM中之溶液在約0℃用醚合重氮甲烷(150 mL)、隨後用乙酸鈀(II)(25 mg)依序處理。混合物在約25℃攪拌隔夜，接著過濾混合物且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**P21**。產量：30 mg (13%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.22 - 8.21 (d, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.51 - 7.50 (d, 1 H), 3.99 - 3.95 (m, 1 H), 0.97 - 0.88 (m, 4 H)。

製備13：3,4-二氯-6-甲氧基喹啉-7-甲腈(P22)



步驟1. 合成3-氯-7-碘-6-甲氧基喹啉-4(1H)-酮(C168)。

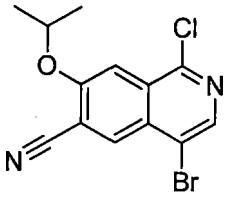
7-碘-6-甲氧基喹啉-4(1H)-酮(CAS 1300031-68-8，2.0 g，6.6 mmol)及N-氯丁二醯亞胺(976 mg，7.3 mmol)於AcOH (20 mL)中之溶液在約35℃加熱約18小時。將其過濾且乾燥沈澱物，得到標題化合物**C168**。產量：1.4 g(63%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 12.25 (br. s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H)。

步驟2. 合成3,4-二氯-6-甲氧基喹啉-7-甲腈(P22)。

化合物**C168** (2.6 g，7.7 mmol)及氰化亞銅(1.31 g，15.5 mmol)於吡啶(26 mL)中之混合物在約120℃加熱約16小時。將混合物冷卻至約

25℃，過濾且濃縮濾液。將殘餘物懸浮於甲苯中且濃縮，接著用$POCl_3$(15 mL，160 mmol)及三乙胺鹽酸鹽(1.47 g，10.7 mmol)處理。混合物在回流下加熱約3小時，接著冷卻至約25℃且濃縮。殘餘物與$NaHCO_3$水溶液一起攪拌。過濾所得沈澱物，用正己烷洗滌且在真空下乾燥。將無水固體懸浮於9/1比率之MeOH/DCM中且添加固體$NaHCO_3$。此混合物攪拌約5小時，過濾且濃縮濾液。殘餘物用乙醚濕磨且在真空下乾燥，得到標題化合物**P22**。產量：1.5 g(56%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.98 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 4.11 (s, 3 H)。

製備14：4-溴-1-氯-7-異丙氧基異喹啉-6-甲腈(P23)



步驟1. 合成7-異丙氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-6-甲腈(C169)。

化合物**P2** (10.0 g，40 mmol)及氯化氫於1,4-二噁烷(4 M，100 mL)之水溶液(100 mL)中的溶液在密封管中、在約120℃加熱約18小時。將混合物冷卻至約25℃且用水稀釋。過濾沈澱物，用水洗滌且乾燥，得到標題化合物**C169**。產量：7.5 g (81%)。^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6) δ 11.5 (br. s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.12 - 7.16 (t, 1 H), 6.53 - 6.56 (d, 1 H), 4.85 - 4.93 (m, 1 H), 1.35 - 1.37 (d, 6 H)。

步驟2. 合成4-溴-7-異丙氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-6-甲腈(C170)。

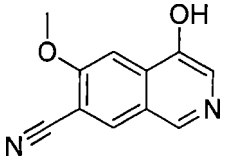
N-溴丁二醯亞胺(14 g，78 mmol)於乙腈(150 mL)中之溶液在約25℃逐滴添加至化合物**C169** (15 g，65 mmol)於乙腈(1.38 L)中之懸浮液中且攪拌約24小時，得到黃色懸浮液。將反應混合物濃縮至一半體積。過濾沈澱物，用乙醚洗滌且乾燥，得到標題化合物**C170**。產

量：13.0 g(65%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 11.8 (**br**. s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.52 - 7.53 (d, 1 H), 4.92 - 4.98 (m, 1 H), 1.36 - 1.38 (d, 6 H)。

步驟3. 合成4-溴-1-氯-7-異丙氧基異喹啉-6-甲腈(P23)。

化合物**C170** (10.0 g，32 mmol)於$POCl_3$ (120 mL)中之懸浮液在回流下加熱約1.5小時。濃縮混合物且將殘餘物溶解於DCM中。DCM萃取物用K_2CO_3、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**P23**。產量：9 g(85%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 4.87 - 4.93 (m, 1 H), 1.52 - 1.53 (d, 6 H)。

製備15：4-羥基-6-甲氧基異喹啉-7-甲腈(P24)



步驟1. 合成2-((3-溴-4-甲氧基苯甲基)胺基)乙酸乙酯(C173)。

在約0℃，向甘胺酸乙酯鹽酸鹽(17 g，126 mmol)及Et_3N (25.2 g，252 mmol)於DCM (100 mL)及MeOH (100 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(53.1 g，252 mmol)。混合物攪拌約30分鐘，隨後添加3-溴-4-甲氧基苯甲醛(26.8 g，126 mmol)，接著將混合物升溫至約25℃維持約18小時。添加水(200 mL)及NH_4Cl飽和水溶液(100 mL)且用DCM萃取混合物。合併之DCM萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C173**。產量：15 g(45%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.52 (d, 1 H), 7.26 (dd, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.08 (q, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 2.67 (br. s., 1 H), 1.19 (t, 3 H)。

步驟2. 合成2-(N-(3-溴-4-甲氧基苯甲基)-4-甲基苯基磺醯胺基)乙酸乙

酯(C174)。

在0℃，向化合物**C173** (18 g，60 mmol)及吡啶(24 g，298 mmol)於THF (400 mL)中之溶液中添加甲苯磺醯氯(11.4 g，60 mmol)。在約25℃攪拌混合物約16小時，接著用濃HCl酸化至約pH 3且用DCM (3×300 mL)萃取。合併之DCM萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C174**。產量：17 g(63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, 2 H), 7.26 (d, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 6.76 (d, 1 H), 4.33 (s, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.81(s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.08 (t, 3 H)。

步驟3. 合成2-(N-(3-溴-4-甲氧基苯甲基)-4-甲基苯基磺醯胺基)乙酸(C175)。在約25℃，向化合物**C174** (17 g，37 mmol)於THF (100 mL)及MeOH (100 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.7 g，74 mmol)於水(100 mL)中之溶液。攪拌混合物約4小時，接著將混合物部分濃縮以移除THF及MeOH。剩餘溶液用濃HCl酸化至約pH 3且用DCM(3×100 mL)萃取。合併之DCM萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**C175**。產量：15 g(94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, 2 H), 7.33 (d, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H)。

步驟4. 合成7-溴-6-甲氧基-2-甲苯磺醯基-2,3-二氫異喹啉-4(1H)-酮(C176)。

在約25℃，向化合物**C1175** (4.27 g，10 mmol)於DCM (120 mL)中之溶液中添加2滴DMF，隨後添加乙二醯氯(6.3 g，50 mmol)。約2小時之後，蒸發混合物。將殘餘物溶解於DCM (100 mL)中且冷卻至約-78℃。分數份添加無水氯化鋁(3.32 g，25 mmol)。混合物在約-78℃攪拌約40分鐘，接著在約0℃攪拌約2小時。添加水，且分離DCM，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用MeOH

(7.5 mL)與EtOAc (7.5 mL)之混合物濕磨。藉由過濾來收集沈澱物且乾燥，得到標題化合物**C176**。產量：1.9 g (46%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H)。

步驟5. 合成7-溴-6-甲氧基異喹啉-4-醇(C177)。

化合物**C176** (1.9 g，4.6 mmol)及$NaHCO_3$ (1.54 g，18.5 mmol)於EtOH (50 mL)中之混合物在回流下加熱約2小時，接著冷卻至約25℃且濃縮。用EtOAc及水處理殘餘物。分離EtOAc且用另外的EtOAc萃取水相。合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C177**。產量：300 mg(26%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 10.50 (br. s., 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H)。

步驟6. 合成4-羥基-6-甲氧基異喹啉-7-甲腈(P24)。

化合物**C177** (100 mg，0.39 mmol)、氰化鋅(231 mg，2 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(45 mg，0.04 mmol)於5 mL DMF中之混合物在約25℃攪拌約10分鐘，接著在約140℃加熱約6小時。冷卻混合物，濃縮，殘餘物用水處理且用EtOAc萃取。EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**P24**。產量：65 mg(82%)。

^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 10.74 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 4.06 (s, 3 H)。

製備16：8-氟-5-羥基-3-甲氧基-2-萘甲醯胺(P25)

步驟1. 合成5-羥基-3-甲氧基-2-萘甲酸甲酯(C178)

化合物**C26** (40 g，85 mmol)於THF (150 mL)中之溶液用氟化肆正丁基銨(31 g，119 mmol)處理且在25℃攪拌30分鐘。反應混合物用AcOH中和，隨後用水及EtOAc稀釋。EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過

濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C178**。產量：16.50 g (89%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 10.19 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.39 - 7.42 (d, 1 H), 7.19 - 7.22 (t, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H)。

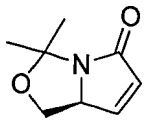
步驟2. 合成8-氟-5-羥基-3-甲氧基-2-萘甲酸甲酯(C179)

在約0℃，向化合物**C178** (2.00 g，8.6 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中緩慢添加SelectFluor (3.18 g，8.6 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液。攪拌隔夜之後，混合物用鹽水稀釋且用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C179**。產量：90 mg (4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H)。^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ -130.68。

步驟3. 合成8-氟-5-羥基-3-甲氧基-2-萘甲醯胺(P25)

化合物**C179** (90 mg，0.36 mmol)於THF (4 mL)及水(2.5 mL)中之溶液在約20℃用氫氧化鋰(88 mg，3.6 mmol)處理。攪拌隔夜之後，混合物用1 M HCl酸化且濃縮至乾燥。殘餘物於DCM (5 mL)中攪拌且用乙二醯氯溶液(2 M，0.27 mL)以及催化量的DMF處理。在約20℃經歷約1小時之後，過濾混合物且濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於THF(2 mL)中且在約20℃用氨之二噁烷溶液(0.5 M，1 mL)處理。約1小時之後，過濾混合物且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**P25**。產量：27 mg (32%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 10.17 (br. s., 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.66 (br. s., 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 3.98 (s, 3 H)。^{19}F NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ -134.39。

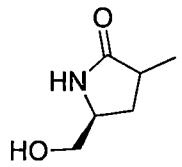
製備17：(S)-3,3-二甲基-1,7a-二氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(P20)



步驟1. 合成(S)-3,3-二甲基-5-(三甲基矽烷氧基)-1,3,7,7a-四氫吡咯并[1,2-c]噁唑(C30)。將二異丙胺(147 mL，1.05 mol)於無水THF (875 mL)中之溶液冷卻至約-25℃且用正丁基鋰(2.5 M，於己烷中，387 mL，970 mmol)處理。混合物在約-20℃攪拌約30分鐘，接著冷卻至約-70℃。添加(S)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(1H)-酮(CAS 99208-71-6，125 g，806 mmol)於THF (163 mL)中之溶液，維持溫度低於約-60℃。添加完成後，混合物再攪拌約5分鐘，隨後在-60℃添加TMSCl(132 mL，1.05 mol)。接著使混合物升溫至約-10℃，隨後在減壓下濃縮。殘餘物與無水己烷(1 L)一起攪拌且濃縮，接著再次與無水己烷(1 L)一起攪拌且濃縮。殘餘物與無水己烷(1 L)一起攪拌，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物**C30**，其不經進一步純化即進行至步驟2。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.16 (m, 1 H), 4.00 (dd, 1 H), 3.75 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 2.54 (m, 1 H), 2.31 (dd, 1 H), 1.49 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 0.24 (s, 9 H)。

步驟2. 合成(S)-3,3-二甲基-1,7a-二氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(P20)。將來自步驟1的粗化合物**C30**溶解於THF (915 mL)中且用碳酸烯丙酯甲酯(104 mL，911 mmol)及乙酸鈀(II) (9.0 g，40 mmol)處理。將混合物加熱至約65℃直至氣體逸出停止，且在氣體逸出停止之後，接著再加熱約1小時。接著將混合物冷卻至約25℃且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到標題化合物**P20**。產量：90 g (73%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07 (dd, 1 H) 6.09 (dd, 1 H) 4.60 - 4.71 (m, 1 H) 4.13 (dd, 1 H) 3.33 (dd, 1 H) 1.67 (s, 3 H) 1.56 (s, 3 H)。

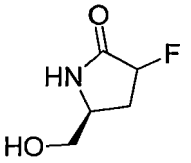
製備18：(5S)-5-(羥基甲基)-3-甲基吡咯啶-2-酮(L1)



步驟1. 合成(7aS)-3,3,6-三甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C31)。在約-78℃，向(S)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(1H)-酮(CAS 99208-71-6，3.0 g，19 mmol)於50 mL THF中之溶液中添加LDA(2 M，12.1 mL，20 mmol)。攪拌反應混合物約30分鐘，接著添加碘甲烷(3.03 g，21 mmol)。反應混合物在約-78℃維持約10分鐘，接著升溫至約25℃維持約1小時。藉由添加至EtOAc (10 mL)及水(10 mL)中來淬滅反應。分離EtOAc且用額外的EtOAc (50 mL×2)萃取水相。合併之EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**C31**。產量3.1 g(92%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.11 (m, 2 H), 3.42 (m, 1 H), 2.87 (dt, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.36 (m, 2 H), 1.20 (s, 1.5 H), 1.19 (s, 1.5 H)。

步驟2. 合成(5S)-5-(羥基甲基)-3-甲基吡咯啶-2-酮(L1)。化合物**C31** (58 mg，0.34 mmol)於MeOH (1.1 mL)中之溶液用4-甲苯磺酸(1.4 mg，7 μmol)處理。所得混合物在60℃攪拌約4小時，在真空下濃縮混合物，得到標題化合物**L1**。產量38 mg (86%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.70 - 3.83 (m, 2 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 2.51 - 2.64 (m, 1 H), 2.30 - 2.42 (m, 1 H), 1.34 - 1.46 (m, 1 H), 1.23 (s, 1.5 H), 1.21 (s, 1.5 H)。

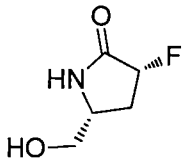
合成(5S)-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L2)。



此化合物以與化合物**L1**相同之方式製備，但在步驟1中用NFSI取代碘甲烷。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.24 - 5.11 (m, 1 H), 3.83 -

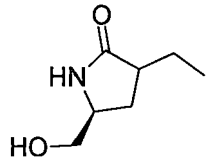
3.32 (m, 3 H), 2.68 - 1.88 (m, 2 H)。

合成(3R,5R)-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L3)



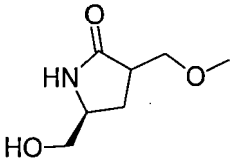
此化合物以與化合物**L1**相同之方式製備，但在步驟1中用(R)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(1H)-酮(CAS 103630-36-0，Chemical Communications, **2011**, *47*, 10037-10039)取代(S)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(1H)-酮(CAS 99208-71-6)且用NFSI取代碘甲烷，隨後分離非對映異構體產物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.96 - 5.16 (m, 1 H), 3.64 - 3.72 (m, 2 H), 3.41 - 3.49 (m, 1 H), 2.53 - 2.63 (m, 1 H), 1.85 - 2.02 (m, 1 H)。

合成(5S)-3-乙基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮(L4)。



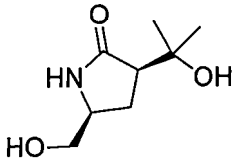
此化合物以與化合物**L1**相同之方式製備，但在步驟1中用溴乙烷取代碘甲烷。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.03 - 4.17 (m, 2 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 2.69 - 2.83 (m, 1 H), 2.51 - 2.65 (m, 1 H), 2.37 (s, 1 H), 1.86 - 1.96 (m, 1 H), 1.33 - 1.44 (m, 1 H), 1.02 (t, 1 H), 0.95 (t, 3 H)。

合成(5S)-5-(羥基甲基)-3-(甲氧基甲基)吡咯啶-2-酮(L5)。



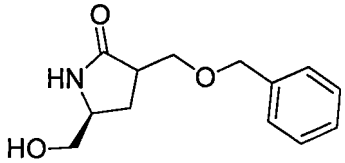
此化合物以與化合物**L1**相同之方式製備，但在步驟1中用氯(甲氧基)甲烷取代碘甲烷。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 - 3.84 (m, 2 H), 3.46 - 3.63 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 2.64 - 2.75 (m, 1 H), 2.17 - 2.39 (m, 2 H), 1.75 - 2.05 (m, 1 H)。

合成(3R,5S)-5-(羥基甲基)-3-(2-羥基丙-2-基)吡咯啶-2-酮(L11)。



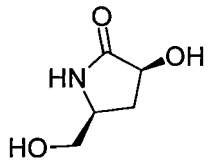
此化合物以與化合物**L1**相同之方式製備，但在步驟1中用丙酮取代碘甲烷。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.27 - 6.42 (m, 1 H), 3.62 - 3.77 (m, 2 H), 3.50 - 3.59 (m, 1 H), 2.59 - 2.72 (m, 1 H), 1.92 - 2.04 (m, 2 H), 1.23 (s, 6 H)。

合成(5S)-3-((苯甲氧基)甲基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L12)。



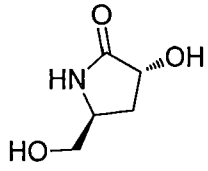
此化合物以與化合物**L1**相同之方式製備，但在步驟1中用CAS 3587-60-8 (「苯甲氧基甲基氯化物」)取代碘甲烷。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 - 7.41 (m, 5 H), 6.58 (br. s., 1 H), 4.46 - 4.63 (m, 2 H), 3.61 - 3.85 (m, 4 H), 3.41 - 3.53 (m, 1 H), 2.66 - 2.80 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 1.98 (s, 1 H)。

合成(3S,5S)-3-羥基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮(L13)。



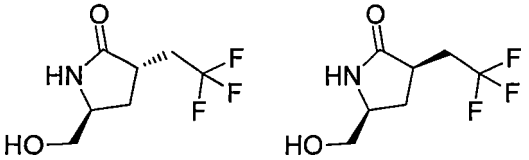
此化合物以與化合物**L1**相同之方式製備，但在步驟1中用CAS 104372-31-8取代碘甲烷。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 4.41 (dd, 1 H), 4.07 (dd, 1 H), 3.82 - 3.93 (m, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 1 H), 2.41 - 2.49 (m, 1 H), 1.45 - 1.53 (m, 1 H)。

合成(3R,5S)-3-羥基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮(L14)。



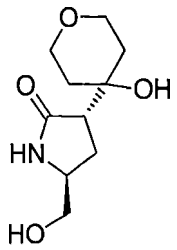
此化合物以與化合物**L1**相同之方式製備，但在步驟1中用CAS 127184-05-8取代碘甲烷。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 5.79 (d, 1 H), 4.22 - 4.32 (m, 1 H), 4.16 (td, 1 H), 4.01 (dd, 1 H), 3.32 - 3.36 (m, 1 H), 3.17 (d, 1 H), 1.84 - 1.95 (m, 2 H)。

合成(3S,5S)-5-(羥基甲基)-3-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-2-酮(L15)及(3R,5S)-5-(羥基甲基)-3-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-2-酮(L16)。



此等化合物以與化合物**L1**相同之方式製備，但在步驟1中用緩慢添加的1,1,1-三氟-2-碘乙烷取代碘甲烷，隨後藉由矽膠層析分離非對映異構體產物，再進行步驟2。對個別非對映異構體應用步驟2，得到標題化合物**L15**及**L16**。**L15**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.48 (br. s., 1 H), 3.67 - 3.79 (m, 2 H), 3.52 - 3.62 (m, 1 H), 2.74 - 2.91 (m, 2 H), 2.28 (dd, 1 H), 1.99 - 2.15 (m, 2 H)。**L16**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.12 (br. s., 1 H) 3.77 - 3.86 (m, 2 H) 3.43 - 3.52 (m, 1 H) 2.83 - 2.98 (m, 1 H) 2.71 - 2.82 (m, 1 H) 2.45 - 2.56 (m, 1 H) 1.99 - 2.15 (m, 1 H) 1.89 (dd, 1 H) 1.51 - 1.58 (m, 1 H)。

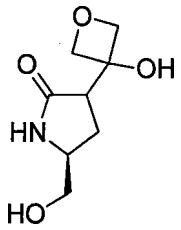
合成(5S)-5-(羥基甲基)-3-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-2-酮(L20)。



此化合物以與化合物**L1**相同之方式製備，但在步驟1中用四氫-4*H*-哌喃-4-酮(CAS 29943-42-8)取代碘甲烷。1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 4.30 (d, 1 H), 3.60 - 3.77 (m, 4 H), 3.51 - 3.60 (m, 1 H), 3.43

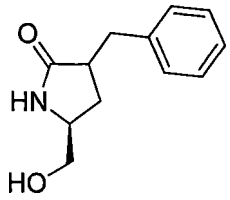
- 3.51 (m, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 1 H), 2.93 (t, 1 H), 2.51 (t, 1 H), 1.98 - 2.08 (m, 1 H), 1.86 - 1.94 (m, 2 H), 1.80 (ddd, 1 H), 1.58 - 1.69 (m, 1 H), 1.41 - 1.52 (m, 1 H), 1.24 (dd, 1 H)。

合成(5S)-5-(羥基甲基)-3-(3-羥基氧雜環丁-3-基)吡咯啶-2-酮(L22)。



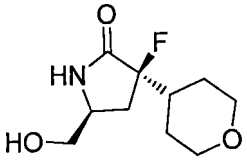
此化合物以與化合物**L1**相同之方式製備，但在步驟1中用CAS 6704-31-0(氧雜環丁烷-3-酮)取代碘甲烷，得到(6S,7aS)-6-(3-羥基氧雜環丁-3-基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C81**)，其用於步驟2中。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 5.82 (d, 1 H), 4.70 - 4.80 (m, 2 H), 4.46 (d, 1 H), 4.36 - 4.44 (m, 2 H), 3.42 (dd, 1 H), 3.27 - 3.31 (m, 1 H), 2.80 - 2.91 (m, 1 H), 1.83 - 1.98 (m, 2 H)。

合成(5S)-3-苯甲基-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L28)。



此化合物以與化合物**L1**相同之方式製備，但在步驟1中用苯甲基溴取代碘甲烷。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.64 (s, 1 H) , 7.31 (t, 2 H), 7.24 (m, 3 H) , 4.74 (t, 1 H) ,3.16 (q, 2 H) , 3.02 (dd, 1 H) , 2.64 (m, 2 H) , 2.54 (s, 1 H) , 1.82 (m, 2 H)。

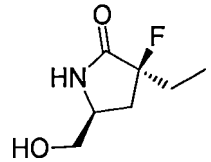
合成(3R,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-2-酮(L31)。



此化合物以與化合物**L1**相同之方式製備，但在步驟1中用化合物

C49取代化合物**C30**且用NFSI取代碘甲烷。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.03 (dd, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 3.73 (d, 1 H), 3.66 - 3.64 (m, 1 H), 3.58 - 3.55 (m, 1 H), 3.47 - 3.38 (m, 2 H), 2.51 - 2.40 (m, 1 H), 2.32 - 2.26 (m, 2 H), 1.91 (ddd, 1 H), 1.80 (d, 1 H), 1.56 - 1.36 (m, 2 H)。

製備19：(3S,5S)-3-乙基-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L7)



步驟1. 合成(7aS)-6-乙基-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C32)。

在約-78℃，向(S)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(1H)-酮(CAS 99208-71-6，1.0 g，6.4 mmol)於30 mL THF中之溶液中添加LDA(2 M，4.0 mL，8.0 mmol)。反應混合物攪拌約30分鐘，接著添加溴乙烷(0.80 g，7.2 mmol)。反應混合物在約-78℃維持約10分鐘，接著升溫至約25℃維持約25分鐘。藉由添加至EtOAc (10 mL)及水(10 mL)中來淬滅反應。分離EtOAc且用額外的EtOAc (50 mL×2)萃取水相。合併之EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**C32**。產量0.80 g (68%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 - 4.18 (m, 2 H), 3.35 - 3.49 (m, 1 H), 2.71 - 2.84 (m, 1 H), 2.50 - 2.65 (m, 1 H), 2.13 - 2.38 (m, 1 H), 1.77 - 1.96 (m, 1 H), 1.68 (s, 1 H), 1.64 (s, 2 H), 1.47 (s, 3 H), 1.35 - 1.44 (m, 1 H), 1.02 (t, 1 H), 0.94 (t, 2 H)。

步驟2. 合成(6S,7aS)-6-乙基-6-氟-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C33)及(6R,7aS)-6-乙基-6-氟-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C34)。在約-78℃，向化合物**C32** (0.80 g，4.4 mmol)於5 mL THF中之溶液中添加LDA(2 M，2.8 mL，5.6 mmol)。攪

拌反應混合物約30分鐘，接著用N-氟雙(苯磺醯基)醯亞胺(NFSI)(1.65 g，5.3 mmol)於10 mL THF中之溶液處理。反應混合物在約-78℃維持約10分鐘，接著升溫至約25℃維持約1小時。藉由添加至EtOAc (10 mL)及水(10 mL)中來淬滅反應。分離EtOAc且用額外的EtOAc (50 mL×2)萃取水相。合併之EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於DCM(20 ml)中且過濾。濃縮濾液且藉由管柱層析分離殘餘物，得到標題化合物**C33**(產量：180 mg，20%)及**C34**(產量：403 mg，45%)。

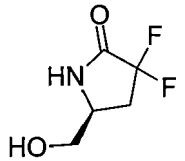
C33: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17 (dd, 1 H), 3.84 - 3.95 (m, 1 H), 3.47 (dd, 1 H), 2.54 (ddd, 1 H), 1.95 - 2.11 (m, 2 H), 1.78 - 1.95 (m, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.07 (t, 3 H)。

C34: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.29 - 4.40 (m, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 2.42 (ddd, 1 H), 1.98 - 2.11 (m, 1 H), 1.76 - 1.83 (m, 1 H), 1.71 (ddd, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.01 (t, 3 H)。

步驟3；合成(3S,5S)-3-乙基-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L7)。

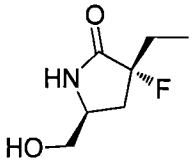
化合物**C33** (180 mg，0.9 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液用4-甲苯磺酸(23 mg，135 μmol)處理。所得混合物在約70℃攪拌約4小時，在真空下濃縮混合物，得到標題化合物**L7**。產量150 mg (100%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.75 (dd, 1 H), 3.69 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 2.31 - 2.44 (m, 1 H), 1.96 - 2.12 (m, 2 H), 1.68 - 1.85 (m, 1 H), 1.03 (t, 3 H)。

合成(S)-3,3-二氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L6)



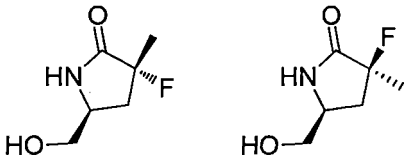
此化合物以與化合物**L7**相同之方式製備，但在步驟1中用NFSI取代溴乙烷。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.07 - 4.18 (m, 1 H), 3.78 - 3.92 (m, 1 H), 2.72 - 2.83 (m, 1 H), 2.04 - 2.18 (m, 1 H)。

合成(3R,5S)-3-乙基-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L8)。



此化合物以與化合物**L7**相同之方式製備，但在步驟3中用化合物**C34**取代化合物**C33**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.90 - 4.01 (m, 1 H), 3.81 (dd, 1 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.29 - 2.47 (m, 1 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 1.83 - 2.00 (m, 1 H), 1.64 - 1.83 (m, 1 H), 1.02 (t, 3 H)。

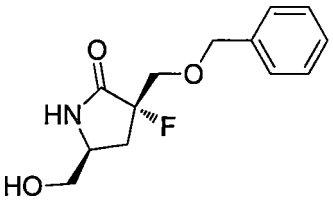
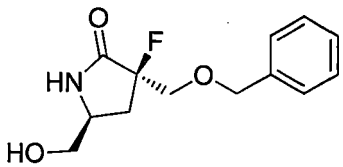
合成(3R,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-3-甲基吡咯啶-2-酮(L9)及(3S,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-3-甲基吡咯啶-2-酮(L10)。



此等化合物以與化合物**L7**及**L8**相同之方式製備，但在步驟1中用碘甲烷取代溴乙烷，隨後藉由層析分離非對映異構體產物，隨後進行步驟2。**L9**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.77 - 3.83 (m, 1 H), 3.69 - 3.77 (m, 1 H), 3.53 - 3.62 (m, 1 H), 2.42 - 2.60 (m, 2 H), 1.53 - 1.64 (m, 3 H)。

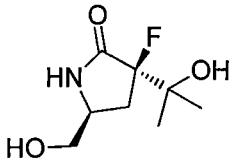
L10: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73 - 3.80 (m, 1 H), 3.70 (td, 1 H), 3.55 - 3.63 (m, 1 H), 2.26 - 2.40 (m, 1 H), 2.07 - 2.22 (m, 1 H), 1.59 (d, 3 H)。

合成(3S,5S)-3-((苯甲氧基)甲基)-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L17)及(3R,5S)-3-((苯甲氧基)甲基)-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L18)。

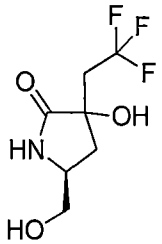
此等化合物以與化合物**L7**及**L8**相同之方式製備，但在步驟1中用NFSI取代溴乙烷且在步驟2中用苯甲氧基甲基氯化物(CAS 3587-60-8)取代NFSI，隨後藉由層析分離非對映異構體產物。接著對個別非對映異構體進行步驟3。**L17**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 - 7.42 (m, 5 H), 6.40 - 6.55 (m, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.88 - 4.00 (m, 1 H), 3.69 - 3.85 (m, 3 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.35 - 2.56 (m, 1 H), 2.16 - 2.33 (m, 1 H)。**L18**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (br. s., 1 H), 7.24 - 7.39 (m, 5 H), 4.52 - 4.63 (m, 2 H), 3.63 - 3.86 (m, 4 H), 3.48 (br. s., 1 H), 2.61 (d, 1 H), 1.95 - 2.13 (m, 1 H)。

合成(3R,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-3-(2-羥基丙-2-基)吡咯啶-2-酮(L19)。



此化合物以與化合物**L7**相同之方式製備，但在步驟1中用NFSI取代溴乙烷且在步驟2中用丙酮取代NFSI，^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.45 - 3.42 (m, 1 H), 3.27 (s, 1 H), 2.57 - 2.49 (m, 1 H), 1.98 - 1.90 (m, H), 1.86 - 1.83 (m, 3 H), 1.32 - 1.31 (m, 3 H)。

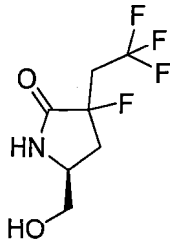
合成(5S)-3-羥基-5-(羥甲基)-3-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-2-酮(L21)。



此化合物以與化合物**L7**相同之方式製備，但在步驟1中用緩慢添加的1,1,1-三氟-2-碘乙烷取代溴乙烷且在步驟2中用CAS 104372-31-8

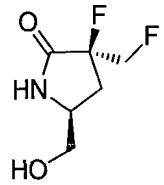
取代NFSI。LCMS: R_t = 1.128 min (213.7, MH^+); 1.258 (213.7, MH^+)。

合成(5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-3-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-2-酮(L26)。



此化合物以與化合物**L7**相同之方式製備，但在步驟1中用(3R,7aS)-3-(4-甲氧基苯基)四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(CAS 170885-05-9)取代(S)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(1H)-酮(CAS 99208-71-6)且用緩慢添加的1,1,1-三氟-2-碘乙烷取代溴乙烷。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.57 - 3.53 (m, 1 H), 3.46 - 3.38 (m, 2 H), 2.93 - 2.80 (m, 1 H), 2.70 - 2.35 (m, 2 H), 2.27 - 2.10 (m, 1 H)。

製備20：(3S,5S)-3-氟-3-(氟甲基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L23)。



步驟1. 合成(7aS)-3,3-二甲基-5-側氧基六氫吡咯并[1,2-c]噁唑-6-甲酸甲酯(C35)。

在約-78℃，向(S)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(CAS 99208-71-6，7.0 g，45 mmol)於THF(70 mL)中之溶液中逐滴添加LDA(2.0 M，56.4 mL，113 mmol)。攪拌反應混合物約30分鐘，隨後用碳酸二甲酯(10.2 g，113 mmol)一次性處理。在約-78℃攪拌混合物另外約10分鐘且接著升溫至約25℃且攪拌約1小時。添加磷酸二氫鉀飽和水溶液且用EtOAc萃取混合物。萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C35**。產量：6.8 g(71%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.43 - 4.53 (m, 1 H, 次要非對映異構體), 4.16 - 4.25 (m, 1 H, 主要非對映異構體), 4.08 - 4.16 (m, 1

H, 兩種非對映異構體), 3.85 (dd, 1 H, 主要非對映異構體), 3.81 (s, 3 H, 主要非對映異構體), 3.79 (s, 3 H, 次要非對映異構體), 3.64 (d, 1 H, 次要非對映異構體), 3.53 - 3.60 (m, 1 H, 主要非對映異構體), 3.43 - 3.51 (m, 1 H, 次要非對映異構體), 2.49 - 2.57 (m, 1 H, 次要非對映異構體), 2.34 - 2.44 (m, 1 H, 主要非對映異構體), 2.22 - 2.33 (m, 1 H, 主要非對映異構體), 1.98 (dt, 1 Hm,次要非對映異構體), 1.68 (s, 3 H, 次要非對映異構體), 1.67 (s, 3 H, 主要非對映異構體), 1.48 (s, 3 H, 兩種非對映異構體)。

步驟2. 合成(7aS)-6-氟-3,3-二甲基-5-側氧基六氫吡咯并[1,2-c]噁唑-6-甲酸甲酯(C36)。

化合物**C35**(6.8 g，32 mmol)於THF (128 mL)中之溶液用DBU(5.8 g，38 mmol)處理。混合物在約25℃攪拌約15分鐘，接著冷卻至約0℃且用NFSI (12.1 g，38 mmol)處理。其在約0℃保持約15分鐘，接著升溫至約25℃維持約3小時。濃縮混合物，且殘餘物用EtOAc稀釋且用10% K_2CO_3水溶液洗滌。分離混合物，且用EtOAc萃取水層。合併之萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C36**。產量：5.0 g (68%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.37 - 4.33 (m, 1 H), 4.13 - 4.10 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.51 - 3.43 (m, 1 H), 2.49 - 2.42 (m, 2 H), 1.61 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H)。

步驟3. 合成(6R,7aS)-6-氟-6-(羥基甲基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C37)及(6S,7aS)-6-氟-6-(羥基甲基)-3,3-二甲基四氫-吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C38)。

在約0℃，用一次性添加的$NaBH_4$ (1.7 g，44 mmol)處理化合物**C36** (6.0 g，26 mmol)於EtOH (100 mL)中之溶液。混合物在約0℃攪拌約1.5小時，隨後用1 M HCl處理，接著濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C37** (產量：1.8 g，34%)及**C38** (產量：400 mg，

8%)。**C37**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.19 (dd, 1 H), 3.80 - 4.06 (m, 3 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 2.79 (ddd, 1 H), 2.10 (dd, 1 H), 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H)。**C38**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.36 - 4.45 (m, 1 H), 4.19 (dd, 1 H), 3.93 - 4.04 (m, 1 H), 3.78 - 3.88 (m, 1 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 2.49 (dd, 1 H), 2.40 (ddd, 1 H), 1.97 - 2.14 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H)。

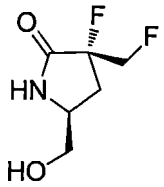
步驟4. 合成(6S,7aS)-6-氟-6-(氟甲基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C39)。

將化合物**C37** (1.5 g，7.4 mmol)於$CHCl_3$ (30 mL)及吡啶(3.0 mL，37 mmol)中之溶液冷卻至約-78℃且用DAST (2.1 mL，16 mmol)處理。將混合物升溫至約25℃且攪拌約18小時，接著在約45℃加熱約2小時。將混合物冷卻至約-78℃且藉由添加MeOH而淬滅。將混合物升溫至約25℃，攪拌約30分鐘且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C39**。產量：450 mg (30%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.68 - 4.62 (m, 1 H), 4.58 - 4.51 (m, 1 H); 4.19 (dd, 1 H), 4.03 - 3.95 (m, 1 H), 3.49 (t, 1 H), 2.84 - 2.79 (m, 1 H), 2.14 - 2.03 (m, 1 H), 1.70 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H)。

步驟5. 合成(3S,5S)-3-氟-3-(氟甲基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L23)。

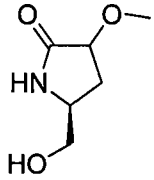
向化合物**C39** (450 mg，2.2 mmol)於50.4 mL乙腈及5.6 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(19 mg，0.11 mmol)。反應混合物在約25℃攪拌約16小時，接著在約90℃加熱約2小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L23**。產量：260 mg(72%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.47 (br s, 1 H), 4.73 - 4.65 (m, 1 H), 4.62 - 4.51 (m, 1 H), 3.80 - 3.74 (m, 1 H), 3.58 (br s, 1 H), 2.72 - 2.62 (m, 1 H), 2.16 - 2.07 (m,1 H), 2.03 - 2.00 (m, 1 H)。

合成(3R,5S)-3-氟-3-(氟甲基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L24)。



此化合物以與化合物**L23**相同之方式製備，但在步驟4中用**C38**取代**C37**。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.67 (dd, 1 H), 4.63 (d, 1 H), 3.82 - 3.90 (m, 1 H), 3.62 (dd, 1 H), 3.48 (dd, 1 H), 2.27 - 2.52 (m, 2 H)。

製備21：(5S)-5-(羥基甲基)-3-甲氧基吡咯啶-2-酮(L25)



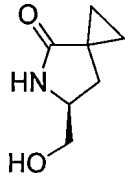
步驟1. 合成(3R,7aS)-6-羥基-3-(4-甲氧基苯基)四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C40)。在約-78℃，向(3R,7aS)-3-(4-甲氧基苯基)四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(CAS 170885-05-9，1.0 g，4.3 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加LDA (2.0 M，3.0 mL)。混合物在約-78℃攪拌約0.5小時，接著在約-78℃逐滴添加(1R)-(-)-10-樟腦磺醯基)噁吖丙啶(CAS 104372-31-8，1.0 g，4.7 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。混合物在約-78℃攪拌約10分鐘，接著在約25℃攪拌約1.5小時。添加10 mL EtOAc及10 mL水，濃縮混合物。殘餘物用水稀釋且用EtOAc萃取。EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C40**。產量：450 mg(42%)。LCMS: m/z, 250.1 (M+1), 滯留時間: 0.748分鐘

步驟2. 合成(3R,7aS)-6-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C41)。化合物**C40** (468 mg，1.8 mmol)、氧化銀(I)(232 mg，1.0 mmol)及碘甲烷(710 mg，5.0 mmol)於乙腈(20 ml)中之混合物在約25℃攪拌約6小時。添加額外氧化銀(I)(464 mg，2.0 mmol)及碘甲烷(710 mg，5.0 mmol)，且約18小時之後，過濾混合物

且濃縮，得到標題化合物**C41**，不經進一步純化即使用。產量：370 mg (75%)。LCMS: m/z, 263.9 (M+1), 滯留時間: 0.883分鐘

步驟3. 合成(5S)-5-(羥基甲基)-3-甲氧基吡咯啶-2-酮(L25)。化合物**C41** (430 mg，1.6 mmol)於AcOH (8 mL)及水(2 mL)中之溶液在約75℃攪拌約30分鐘。濃縮混合物，添加MeOH且所得混合物再次濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L25**。產量：204 mg(86%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.19 (br. s, 1 H) 3.89 - 3.86 (m, 1 H), 3.68 - 3.65 (m, 2 H), 3.49 - 3.43 (m, 4 H), 2.45 - 2.42 (m, 1 H), 2.30 - 2.00 (m, 1 H), 1.68 - 1.64 (m, 1 H)。

製備22：(S)-6-(羥基甲基)-5-氮雜螺[2.4]庚-4-酮(L27)



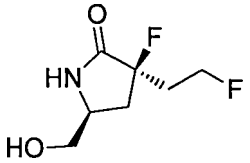
步驟1. 合成(S)-3',3'-二甲基二氫-1'H-螺[環丙烷-1,6'-吡咯并[1,2-c]噁唑]-5'(3'H)-酮(C42)。(S)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(1H)-酮(CAS 99208-71-6，233 mg，1.5 mmol)於THF (10 mL)中之溶液在約-78℃用LDA(2.0 M，1.6 mL)處理。以維持內部溫度小於約-65℃的速率添加1,3,2-二氧硫雜環戊烷2,2-二氧化物(CAS 1072-53-3，242 mg，1.9 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。混合物在約-78℃攪拌約10分鐘，接著升溫至約-20℃。攪拌混合物約45分鐘且逐漸升溫至約-3℃，隨後再冷卻至約-78℃。添加LDA (2.0 M，1.95 mmol)且在約-78℃攪拌混合物約10分鐘，接著緩慢升溫至約25℃且保持約8小時。混合物用NH_4Cl半飽和水溶液處理且用EtOAc萃取。EtOAc萃取物用NH_4Cl飽和水溶液洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C42**。產量：120 mg(44%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.29 - 4.21 (m, 1 H), 4.08 - 4.05 (m, 1 H), 3.43 -

3.38 (m, 1 H), 2.04 - 1.99 (m, 1 H), 1.94 - 1.90 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.19 - 1.14 (m, 1 H), 1.25 - 1.17 (m,1 H),1.16 - 1.14 (m, 1 H), 0.95 - 0.94 (m,1 H), 0.93 - 0.90 (m,1 H)。

步驟2. 合成(S)-6-(羥基甲基)-5-氮雜螺[2.4]庚-4-酮(L27)。向化合物**C42** (120 mg，0.66 mmol)於4.5 mL乙腈及0.5 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(12 mg，0.06 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約1小時。將反應混合物冷卻至約25℃且濃縮，得到標題化合物**L27**，其不經進一步純化即用於下一步驟。產量：105 mg。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.82 - 3.82 (m,1 H), 3.80 - 3.50 (m,1 H), 2.33 -2.30 (m,1 H), 1.98 - 1.94 (m,1 H), 1.04 - 1.02 (m, 2 H), 0.81 - 0.80 (m, 2 H)。

製備23

(3R,5S)-3-氟-3-(2-氟乙基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L29)



步驟1. 合成(7aS)-6-烯丙基-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C43)。

在-78℃，向(S)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(1H)-酮(CAS 99208-71-6，10 g，64.5 mmol)於THF (160 mL)中之攪拌溶液中添加LDA (2 M，40.3 mL)且攪拌混合物約0.5小時。添加烯丙基溴化物(6.2 mL，71 mmol)且混合物在約-78℃攪拌約10分鐘，接著升溫至約25℃且攪拌約1小時。其用EtOAc-水(1:1，60 mL)淬滅且分離。用EtOAc萃取水相，且合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L29**。產量：8.85 g (70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.78 - 5.71 (m, 1 H), 5.14 - 5.02 (m, 2 H), 4.13 -

4.03 (m, 2 H), 3.40 - 3.36 (m, 1 H), 2.90 - 2.72 (m, 1 H), 2.63 - 2.42 (m, 1 H), 2.35 - 2.15 (m, 2 H), 1.95 - 1.87 (m, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H)。

步驟2. 合成(6S,7aS)-6-烯丙基-6-氟-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C44a)。在-78℃，向**L29** (5.0 g，25.6 mmol)於THF (80 mL)中之攪拌溶液中添加LDA (2 M，16.0 mL)。約0.5小時之後，添加NFSI (8.89 g，28.2 mmol)於THF (20 mL)中之溶液且混合物在約-78℃攪拌約10分鐘。將反應混合物升溫至約25℃維持約1小時。混合物用EtOAc-水(1:1)淬滅。用EtOAc萃取水相，且合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C44a**。產量：1.9 g (35%)。亦獲得非對映異構體**C44b**。產量：1.1 g(20%)。**C44a**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.78 - 5.68 (m, 1 H), 5.19 - 5.15 (m, 2 H), 4.30 - 4.25 (m, 1 H), 4.11 (dd, 1 H), 3.33 (t, 1 H), 2.72 - 2.65 (m, 1 H), 2.55 - 2.47 (m, 1 H), 2.37 - 2.27 (m, 1 H), 1.85 - 1.70 (m, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H)。**C44b**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.85 - 5.76 (m, 1 H), 5.29 - 5.23 (m, 2 H), 4.14 (dd, 1 H), 3.89 - 3.81 (m, 1 H), 3.44 (t, 1 H), 2.75 - 2.67 (m, 1 H), 2.62 - 2.51 (m, 2 H), 2.06 - 1.95 (m, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H)。

步驟3. 合成(6R,7aS)-6-氟-6-(2-羥基乙基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C45)。在約-78℃，使含臭氧之氧氣流鼓泡通過化合物**C44a** (500 mg，1.4 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液約15分鐘。使氬氣流通過混合物約15分鐘，混合物在約-78℃用甲硫醚(5 mL)處理且在約-78℃攪拌約1小時。將反應混合物蒸發至乾燥且將殘餘物溶解於THF (18 mL)及水(2 mL)中。添加$NaBH_4$ (183 mg，4.6 mmol)且混合物在約25℃攪拌約2小時。混合物用NH_4Cl飽和水溶液處理且用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃

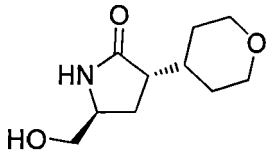
縮，得到呈無色液體狀之標題化合物**C45**，其不經進一步純化即使用。產量：370 mg(71%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 4.61 (t, 1 H), 4.11 - 4.08 (m, 1 H), 4.00 - 3.94 (m, 1 H), 3.62 - 3.52 (m, 2 H), 3.47 (t, 1 H), 2.74 - 2.69 (m, 1 H), 2.05 - 1.91 (m, 3 H), 1.56 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H)。

步驟4. 合成(6R,7aS)-6-氟-6-(2-氟乙基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C46)。向化合物**C45** (370 mg，1.7 mmol)於$CHCl_3$ (15 mL)中之溶液中添加吡啶(0.69 mL，8.5 mmol)，隨後在約-78℃添加DAST (0.4 mL，3.07 mmol)。將混合物升溫至約25℃且攪拌約小時。接著將混合物冷卻至約-78℃且藉由緩慢添加MeOH來淬滅。在約-78℃歷時約30分鐘之後，將混合物升溫至約25℃且攪拌約30分鐘，隨後蒸發至乾燥。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C46**。產量：120 mg(32%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.80 - 4.53 (m, 2 H), 4.17 - 4.14 (m, 1 H), 3.96 - 3.91 (m, 1 H), 3.46 (t, 1 H), 2.76 - 2.71 (m, 1 H), 2.34 - 2.19 (m, 2 H), 2.09 - 1.98 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H)。

步驟5. 合成(3R,5S)-3-氟-3-(2-氟乙基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L29)。

向化合物**C46** (130 mg，0.62 mmol)於5 mL乙腈及0.5 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(11 mg，0.06 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約1小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L29**。產量：170 mg (83%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.86 (br. s., 1 H), 4.52 - 4.96 (m, 2 H), 3.72 - 3.90 (m, 2 H), 3.55 - 3.72 (m, 1 H), 2.53 - 2.73 (m, 1 H), 2.31 - 2.51 (m, 1 H), 2.05 - 2.31 (m, 2 H)。

製備24：(3R,5S)-5-(羥基甲基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-2-酮(L30)



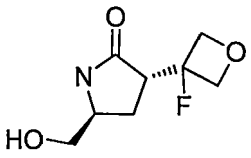
步驟1. 合成(6S,7aS)-6-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)-3,3-二甲基四氫-吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C47)。將(S)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(CAS 99208-71-6，10.0 g，64 mmol)於THF (200 mL)中之攪拌溶液冷卻至約-78℃且添加LDA (2 M，80 mL，160 mmol)。混合物在約-78℃攪拌約30分鐘，隨後添加含有四氫-4*H*-哌喃-4-酮(CAS 29943-42-8，15 mL，160 mmol)之THF (50 mL)。將混合物升溫至約25℃且攪拌約2小時，隨後用EtOAc-水(1:1)淬滅反應。分離EtOAc且用EtOAc萃取水層。合併之EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C47**。產量：12 g(74%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 4.14 (m, 1 H), 3.97 - 4.07 (m, 3 H), 3.34 - 3.42 (m, 3 H), 2.59 - 2.63 (m, 1 H), 1.99 - 2.05 (m, 2 H), 1.44 - 1.67 (m, 10 H)。

步驟2. 合成(S)-6-(二氫-2H-哌喃-4(3H)-亞基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C48)。將三乙胺(38 mL，274 mmol)添加至化合物**C47** (7.0 g，27 mmol)於DCM (150 mL)中之攪拌溶液中。所得混合物冷卻至約0℃且添加甲磺醯氯(10.6 mL，137 mmol)。將反應混合物升溫至約25℃且攪拌約16小時，隨後用DCM及水稀釋。分離DCM且用DCM萃取水層。合併之DCM萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C48**。產量1.0 g(16%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 5.61 (dd, 1 H), 4.22 - 4.27 (m, 1 H), 4.14 - 4.15 (m, 2 H), 4.05 - 4.08 (dd, 1 H), 3.79 - 3.81 (m, 2 H), 3.40 - 3.45 (m, 1 H), 3.25 (d, 1 H), 2.15 - 2.20 (m , 2 H), 2.10 (ddd, 1 H), 1.92 - 2.04 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H)。

步驟3. 合成(6R,7aS)-3,3-二甲基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C49)。向化合物**C48** (1.1 g，4.6 mmol)於EtOAc (50 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化鉑(105 mg，0.46 mmol)。反應混合物在約50 psi氫氣下、在約25℃振盪約4小時。過濾混合物且用EtOAc洗滌固體。濃縮濾液且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C49**。產量0.75 g (68%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 4.14 (m, 1 H), 4.04 - 4.07 (dd, 1 H), 3.96 - 4.00 (m, 2 H), 3.34 - 3.42 (m, 3 H), 2.59 - 2.62 (m, 1 H), 1.98 - 2.05 (m, 2 H), 1.83 - 1.89 (m, 1 H), 1.65 - 1.66 (m, 3 H), 1.44 - 1.61 (m, 7 H)。

步驟4. 合成(3R,5S)-5-(羥基甲基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-2-酮(L30)。化合物**C49** (300 mg，1.25 mmol)於乙腈(5 mL)及水(0.5 mL)中之溶液用4-甲苯磺酸(11.9 mg，0.06 mmol)處理。反應混合物在約90℃加熱約2小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮，且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L30**。產量225 mg (90%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.69 (s, 1 H), 3.97 (d, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 3.47 - 3.36 (m, 3 H), 3.07 (m, 1 H), 2.48 - 2.43 (m, 1 H), 1.99 - 2.07 (m, 2 H), 1.82 - 1.88 (m, 1 H), 1.63 - 1.66 (m, 1 H), 1.41 - 1.49 (m, 3 H)。

製備25：(3R,5S)-3-(3-氟氧雜環丁-3-基)-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮(L32)



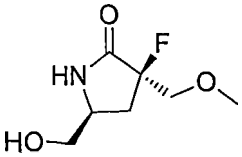
步驟1. 合成(6R,7aS)-6-(3-氟氧雜環丁-3-基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C50)。在約-78℃，向化合物**C81** (0.51 g，2.2 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中逐滴添加DAST(0.41 mL，2.9 mmol)。約2小時之後，升高反應溫度至約0℃且用50 mL約pH 7磷酸鹽緩衝液淬滅且升溫至約25℃。分離DCM且用DCM萃取水層兩次。

合併之DCM層用$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到混雜有烯烴副產物的化合物**C50**之樣品(0.47g)。為移除此烯烴，將樣品溶解於EtOH (15 mL)中，用皮爾曼氏催化劑(Pearlman's catalyst)(170 mg)處理，且在40 psi下氫化約2小時。過濾混合物且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C50**。產量0.14 g (36%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.93 - 5.09 (m, 2 H) 4.74 - 4.87 (m, 1 H) 4.53 - 4.65 (m, 1 H) 4.16 - 4.25 (m, 1 H) 4.10 - 4.15 (m, 1 H) 3.52 - 3.67 (m, 1 H) 3.47 (t, 1 H) 2.32 (ddd, 1 H) 1.75 (td, 1 H) 1.65 (s, 3 H) 1.48 (s, 3 H)。在步驟1中亦獲得(6S,7aS)-3,3-二甲基-6-(氧雜環丁-3-基)四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C51**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.93 (dd, 1 H), 4.79 (dd, 1 H), 4.60 - 4.68 (m, 1 H), 4.40 (t, 1 H), 4.13 - 4.22 (m, 1 H), 4.06 - 4.13 (m, 3 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 3.16 - 3.35 (m, 2 H), 2.37 (ddd, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.46 - 1.56 (m, 1 H), 1.44 (s, 3 H)。

步驟2. 合成(3R,5S)-3-(3-氟氧雜環丁-3-基)-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮(L32)。

將化合物**C50** (130 mg，0.56 mmol)溶解於18 mL乙腈及2 mL水中且用4-甲苯磺酸(5 mg，0.03 mmol)處理。所得混合物在約25℃攪拌約18小時，同時在約95℃另外攪拌約2小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L32**。產量68 mg(64%)。此物質不經進一步表徵即使用。

製備26：(3R,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-3-(甲氧基甲基)吡咯啶-2-酮(L33)

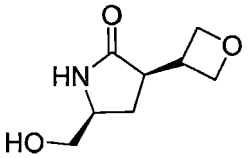


步驟1. 合成(6R,7aS)-6-氟-6-(甲氧基甲基)-3,3-二甲基四氫吡咯

并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C52)。在約0℃，將六甲基二矽烷胺基鋰(1 M，1.3 mL)添加至化合物**C37** (180 mg，0.89 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中。約0分鐘之後，添加碘甲烷(0.55 mL，8.8 mmol)。使混合物升溫至約25℃且攪拌約12小時。添加額外的六甲基二矽烷胺基鋰及碘甲烷，且再攪拌混合物約12小時。接著用水及EtOAc處理反應物。分離EtOAc且用EtOAc萃取水相。合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C52**。產量：116 mg(60%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17 (dd, 1 H), 3.99 (dd, 1 H), 3.64 - 3.78 (m, 2 H), 3.40 - 3.52 (m, 4 H), 2.78 (ddd, 1 H), 1.94 - 2.11 (m, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H)。

步驟2. 合成(3R,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-3-(甲氧基甲基)吡咯啶-2-酮(L33)。將化合物**C52** (116 mg，0.53 mmol)溶解於18 mL乙腈及2 mL水中且用4-甲苯磺酸(5 mg，0.03 mmol)處理。所得混合物在約25℃攪拌約18小時，同時在約95℃另外攪拌約2小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L33**。產量：89 mg (94%)。此物質不經進一步表徵即使用。

製備27：(3R,5S)-5-(羥基甲基)-3-(氧雜環丁-3-基)吡咯啶-2-酮(L34)

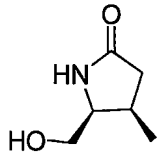


步驟1. 合成(3R,5S)-5-(羥基甲基)-3-(氧雜環丁-3-基)吡咯啶-2-酮(L34)。

向化合物**C51** (130 mg，0.62 mmol)於8 mL乙腈及0.5 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(6 mg，0.03 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約6小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L34**。產量：35 mg(33%)。^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 6.04 (bs, 1 H), 4.91 (t, 1 H), 4.80 (t, 1 H), 4.69 (t, 1 H), 4.46 (t, 1 H), 3.75 - 3.80 (m, 2 H), 3.42 - 3.47 (m, 1 H), 3.20 - 3.26 (m, 1 H), 2.89 - 2.96 (m, 1 H), 2.33 - 2.40 (m, 2 H)。

製備28：(4R,5S)-5-(羥基甲基)-4-甲基吡咯啶-2-酮(L36)



步驟1. 合成(7R,7aS)-3,3,7-三甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C53)。

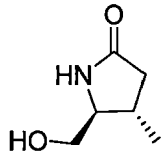
將溴化亞銅-甲硫醚複合物(11.9 g，57 mmol)於乙醚(100 mL)中之懸浮液冷卻至約-10℃且緩慢添加甲基鋰之溶液(1.6 M，71.4 mL，114 mmol)。接著將混合物冷卻至約-73℃且緩慢添加TMSCl(7.18 mL，57 mmol)。添加完成之後，使混合物維持約15分鐘，隨後緩慢添加含有化合物**P20** (3.50 g，23 mmol)之THF (10 mL)。再使混合物在約-78℃另外維持約75分鐘，隨後升溫至約0℃。使混合物在約0℃維持約45分鐘，隨後用NH_4Cl飽和水溶液與氫氧化銨之混合物處理。分離醚層且用EtOAc萃取水相兩次。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C53**。產量：2.27 g(59%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.32 (dt, 1 H), 3.89 (dd, 1 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 2.99 (dd, 1 H), 2.42 - 2.56 (m, 1 H), 2.13 (dd, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.02 (d, 3 H)。

步驟2. 合成(4R,5S)-5-(羥基甲基)-4-甲基吡咯啶-2-酮(L36)。

向化合物**C53** (1.00 g，5.9 mmol)於18 mL乙腈及2 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(8 mg，0.04 mmol)。反應混合物在約95℃加熱約2小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L36**。產量：0.67 g (88%)。^{1}H NMR (400 MHz,

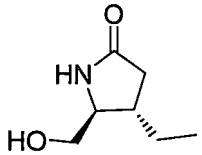
CD_3OD) δ 3.53 - 3.71 (m, 3 H), 2.57 - 2.74 (m, 1 H), 2.36 (dd, 1 H), 2.10 (dd, 1 H), 1.11 (d, 3 H)。

合成(4S,5S)-5-(羥基甲基)-4-甲基吡咯啶-2-酮(L35)。



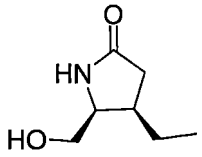
此化合物以與化合物**L36**相同之方式製備，但在步驟1中用(S)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(CAS 81658-27-7)取代**P20**，得到(2S,3S)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**C78**)，其用於步驟2中。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.60 (dd, 1 H), 3.48 (dd, 1 H), 3.27 (d, 1 H), 2.55 (dd, 1 H), 2.32 - 2.22 (m, 1 H), 1.95 (dd, 1 H), 1.15 (d, 3 H)。

合成(4S,5S)-4-乙基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮(L46)。



此化合物以與化合物**L36**相同之方式製備，但在步驟1中用CAS 170885-07-1取代**P20**且用溴化乙基鎂取代甲基鋰，得到(3R,7S,7aS)-7-乙基-3-(4-甲氧基苯基)四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C63**)，其用於步驟2中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.66 -3.64 (m, 1 H), 3.42 - 3.35 (m, 2 H), 2.49 - 2.42 (m, 1 H), 2.01 - 1.92 (m, 2 H), 1.54 - 1.47 (m, 1 H), 1.39 -1.32 (m, 1 H), 0.88 - 0.84 (m, 3 H)。

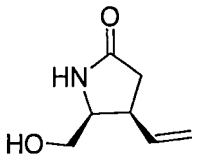
合成(4R,5S)-4-乙基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮(L47)。



此化合物以與化合物**L36**相同之方式製備，但在步驟1中用溴化

乙基鎂取代甲基鋰，得到(7R,7aS)-7-乙基-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C54**)，其用於步驟2中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.34 (dt, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.72 (dd, 1 H), 2.91 (dd, 1 H), 2.31 (dd, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.52 (d, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.27 - 1.38 (m, 1 H), 0.92 (t, 3 H)。

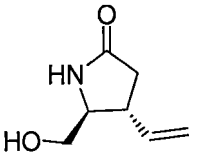
合成(4S,5S)-5-(羥基甲基)-4-乙烯基吡咯啶-2-酮(L50)



此化合物以與化合物**L36**相同之方式製備，但在步驟1中用溴化乙烯基鎂取代甲基鋰，得到(7S,7aS)-3,3-二甲基-7-乙烯基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C55**)，其用於步驟2中。

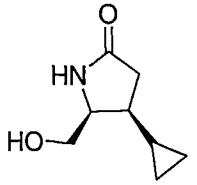
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.84 (br. s., 1 H), 5.88 (ddd, 1 H), 5.18 (d, 1 H), 5.15 (d, 1 H), 3.75 (td, 1 H), 3.63 - 3.71 (m, 1 H), 3.54 - 3.63 (m, 1 H), 3.16 - 3.29 (m, 2 H), 2.33 - 2.48 (m, 2 H)。

合成(4R,5S)-5-(羥基甲基)-4-乙烯基吡咯啶-2-酮(L51)



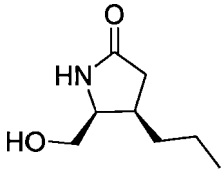
此化合物以與化合物**L36**相同之方式製備，但在步驟1中用CAS 170885-07-1取代**P20**且用溴化乙烯基鎂取代甲基鋰。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.61 (br. s., 1 H), 5.74 - 5.91 (m, 1 H), 5.06 - 5.20 (m, 2 H), 3.80 (d, 1 H), 3.46 - 3.62 (m, 2 H), 2.70 - 2.87 (m, 1 H), 2.56 (dd, 1 H), 2.30 (dd, 2 H)。

合成(4S,5S)-4-環丙基-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L58)。



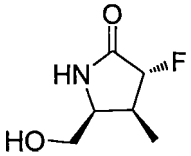
此化合物以與化合物**L36**相同之方式製備，但在步驟1中用溴化乙烯基鎂取代甲基鋰，得到(7S,7aS)-7-環丙基-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C56**)，其用於步驟2中。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.80 (d, 2 H), 3.64 (dt, 1 H), 2.23 - 2.42 (m, 2 H), 1.69 - 1.87 (m, 1 H), 0.89 (dtd, 1 H), 0.52 (dd, 2 H), 0.04 - 0.23 (m, 2 H)。

合成(4R,5S)-5-(羥基甲基)-4-丙基吡咯啶-2-酮(L59)



此化合物以與化合物**L36**相同之方式製備，但在步驟1中用溴化丙基鎂取代甲基鋰，得到(7R,7aS)-3,3-二甲基-7-丙基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C57**)，其用於步驟2中。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.46 (br. s, 1 H), 4.63 (t, 1 H), 3.44 - 3.36 (m, 3 H), 2.37 - 2.31 (m, 1 H), 2.07 - 2.01 (dd, 1 H), 1.95 - 1.89 (dd, 1 H), 1.48 - 1.41 (m, 1 H), 1.39 - 1.20 (m, 3 H), 0.86 (t, H)。

製備29：(3R,4S,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-4-甲基吡咯啶-2-酮(L37)



步驟1. 合成(6R,7S,7aS)-6-氟-3,3,7-三甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C58)。將化合物**C53** (0.93 g，5.5 mmol)於THF (22 mL)中之溶液冷卻至約-78℃且用LDA (2.0 M，3.44 mL，6.88 mmol)處理。使混合物在約-78℃維持約25分鐘，隨後用含有NFSI (2.23 g，6.8 mmol)的THF (8 mL)處理。在約-78℃再攪拌約5分鐘之後，將混合物升溫至約25℃維持約1小時。添加乙酸乙酯及水，且在減壓下濃縮混合物以移除存在的THF。用EtOAc萃取混合物兩次，且合併之萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物

C58。產量：0.56 g(55%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.58 - 4.77 (m, 1 H), 4.54 (dtd, 1 H), 3.96 (dd, 1 H), 3.68 (dd, 1 H), 2.53 - 2.73 (m, 1 H), 1.66 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.05 (d, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -184.92。

亦獲得(6S,7S,7aS)-6-氟-3,3,7-三甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C59**)。產量：0.11 g (11%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.25 (dd, 1 H), 3.95 - 4.10 (m, 2 H), 3.71 - 3.82 (m, 1 H), 2.86 - 3.03 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.01 (dd, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -202.08。

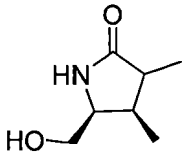
步驟2. 合成(3R,4S,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-4-甲基吡咯啶-2-酮(L37)。

向化合物**C58** (590 mg，3.1 mmol)於18 mL乙腈及2 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(27 mg，0.16 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約2小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L37**。產量：451 mg (97%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94 (br. s., 1 H), 4.94 (dd, 1 H), 3.66 - 3.77 (m, 2 H), 3.60 - 3.66 (m, 1 H), 2.93 (t, 1 H), 2.61 - 2.81 (m, 1 H), 1.29 (d, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -194.85。

合成(3S,4S,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-4-甲基吡咯啶-2-酮(L38)。

此化合物以與化合物**L37**相同之方式製備，但在步驟2中用化合物**C59**取代化合物**C58**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.63 (br. s., 1 H), 4.86 (dd, 1 H), 3.72 - 3.83 (m, 2 H), 3.60 - 3.68 (m, 1 H), 2.67 - 2.80 (m, 1 H), 1.96 (br. s., 1 H) ,1.10 (dd, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -201.74。

合成(4R,5S)-5-(羥基甲基)-3,4-二甲基吡咯啶-2-酮(L48)。

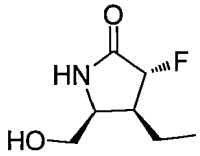


此化合物以與化合物**L37**相同之方式製備，但在步驟1中用碘甲烷取代NFSI，得到(7R,7aS)-3,3,6,7-四甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C60**)，其用於步驟2中。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.75 - 3.50 (m, 3 H), 2.70 - 2.58 (m, 1 H), 2.29 - 2.15 (m, 1 H), 1.21 - 1.05 (重疊d, 6 H)。

合成(3S,4S,5S)-4-乙基-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L54)。

此化合物以與化合物**L37**相同之方式製備，但在步驟1中用化合物**C54**取代化合物**C53**，得到(6S,7S,7aS)-7-乙基-6-氟-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C61**)，其用於步驟2中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (br. s., 1 H), 4.80 (dd, 1 H), 3.69 - 3.83 (m, 2 H), 3.52 - 3.64 (m, 1 H), 3.48 (br. s, 1 H), 2.27 - 2.52 (m, 1 H), 1.57 - 1.73 (m, 1 H), 1.49 (dt, 1 H), 1.04 (t, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -198.72。步驟1中亦獲得(6R,7S,7aS)-7-乙基-6-氟-3,3-二甲基四氫-吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C62**)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 4.78 (dd, 1 H), 4.40 (dt, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 2.30 - 2.46 (m, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.52 (ddd, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.35 - 1.48 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H)。

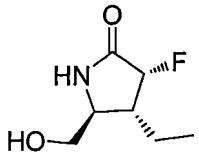
合成(3R,4S,5S)-4-乙基-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L55)。



此化合物以與化合物**L37**相同之方式製備，但在步驟2中用化合物**C62**取代化合物**C58**。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.05 (br. s, 1 H), 4.88 (dd, 1 H), 3.48 - 3.46 (m, 1 H), 3.41 - 3.38 (m, 2 H), 2.32 - 2.23

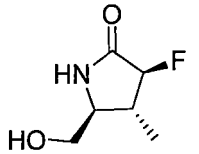
(m, 1 H), 1.62 - 1.55 (m, 2 H), 0.95 (t, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -189.64。

合成(3R,4R,5S)-4-乙基-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L57)。



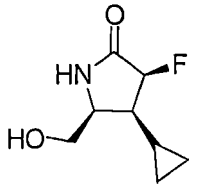
此化合物以與化合物**L37**相同之方式製備，但在步驟1中用化合物**C63**取代化合物**C53**，得到(3R,6R,7R,7aS)-7-乙基-6-氟-3-(4-甲氧基-苯基)四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C64**))，其用於步驟2中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.92 (dd, 1 H), 3.83 - 3.80 (m, 1 H), 3.56 - 3.48 m, 2 H), 2.17 - 2.10 (m, 1 H), 1.76 - 1.70 (m, 1 H), 1.52 - 1.46 (m, 1 H), 0.99 (t, 1 H)。

合成(3S,4R,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-4-甲基吡咯啶-2-酮(L90)。



此化合物以與化合物**L37**相同之方式製備，但在步驟1中用化合物**C78**取代化合物**C53**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.82 (br. s., 1 H), 4.73 (dd, 1 H), 3.87 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 3.28 - 3.37 (m, 1 H), 2.24 - 2.37 (m, 1 H), 1.21 (d, 3 H)。

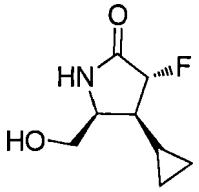
合成(3S,4S,5S)-4-環丙基-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L119)。



此化合物以與化合物**L37**相同之方式製備，但在步驟1中用化合物**C56**取代化合物**C53**，得到(6S,7S,7aS)-7-環丙基-6-氟-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C162**)，其用於步驟2中。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.85 (dd, 1 H), 3.94 (dd, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H),

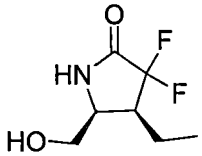
3.60 - 3.70 (m, 1 H), 1.74 - 1.94 (m, 1 H), 0.78 - 0.94 (m, 1 H), 0.53 - 0.70 (m, 2 H), 0.23 - 0.37 (m, 2 H)。在步驟1中亦獲得(6R,7S,7aS)-7-環丙基-6-氟-3,3-二甲基四氫-吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C163**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.91 (d, 1 H), 4.44 - 4.57 (m, 1 H), 3.94 - 4.09 (m, 2 H), 1.70 - 1.76 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 0.55 - 0.73 (m, 3 H), 0.29 - 0.38 (m, 1 H), 0.17 - 0.27 (m, 1 H)。

合成(3R,4S,5S)-4-環丙基-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L120)。



此化合物以與化合物**L37**相同之方式製備，但在步驟2中用化合物**C163**取代化合物**C58**。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.13 (dd, 1 H), 3.86 (dd, 1 H), 3.58 - 3.72 (m, 2 H), 1.71 - 1.92 (m, 1 H), 1.08 (dtd, 1 H), 0.51 - 0.70 (m, 2 H), 0.37 (dq, 1 H), 0.14 - 0.26 (m, 1 H)。

製備30：(4S,5S)-4-乙基-3,3-二氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L40)



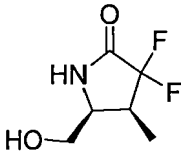
步驟1. 合成(7S,7aS)-7-乙基-6,6-二氟-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C65)。化合物**C62** (0.80 g，4.0 mmol)於THF (30 mL)中之溶液在約-78℃緩慢地用LDA (2 M，4.97 mL，9.94 mmol)處理。混合物在約-78℃保持約45分鐘，隨後添加NFSI (1.63 g，5.17 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。添加完成之後，使混合物在約-78℃維持約15分鐘，接著升溫至約25℃維持約2小時。添加水及EtOAc且分離EtOAc。用EtOAc萃取水相，且合併之EtOAc萃取物用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C65**。產量：350 mg(40%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ

4.24 (dd, 1 H), 4.09 (dd, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 2.80 - 2.76 (m, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.53 - 1.38 (m, 2 H), 1.42 (s, 3 H), 0.92 (t, 3 H)。

步驟2. 合成(4S,5S)-4-乙基-3,3-二氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L40)。

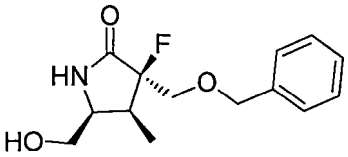
向化合物**C65**(350 mg，1.91 mmol)於14 mL乙腈及1.6 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(18 mg，0.09 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約2小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L40**。產量：260 mg(76%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.59 (br. s, 1 H), 3.78 - 3.75 (m, 2 H), 3.53 - 3.51 (m, 1 H), 2.65 - 2.52 (m 1 H), 1.89 (br. s, 1 H), 1.79 - 1.69 (m, 1 H), 1.52 - 1.45 (m, 1 H), 1.08 (t, 3 H)。

合成(4S,5S)-3,3-二氟-5-(羥基甲基)-4-甲基吡咯啶-2-酮(L39)



此化合物以與化合物**L40**相同之方式製備，但在步驟1中用化合物**C58**取代化合物**C62**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.76 - 3.48 (m, 2 H), 3.29 - 2.71 (m, 1 H), 2.69 - 2.60 (m, 1 H), 1.18 - 1.06 (d, 3 H)。

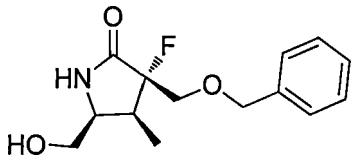
合成(3R,4S,5S)-3-((苯甲氧基)甲基)-3-氟-5-(羥基甲基)-4-甲基吡咯啶-2-酮(L41)



此化合物以與化合物**L40**相同之方式製備，但在步驟1中用化合物**C58**取代化合物**C62**且用苯甲氧基甲基氯化物(CAS 3587-60-8)取代NFSI，得到(6R,7S,7aS)-6-((苯甲氧基)甲基)-6-氟-3,3,7-三甲基四氫-吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C66**)，其用於步驟2中。^{1}H NMR (400 MHz,

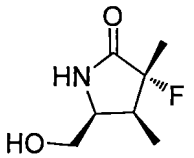
$CDCl_3$) δ 7.21 - 7.41 (m, 5 H), 4.57 (d, 2 H), 3.47 - 3.86 (m, 5 H), 2.71 - 2.93 (m, 1 H), 1.04 (d, 3 H)。步驟1中亦獲得(6S,7S,7aS)-6-((苯甲氧基)甲基)-6-氟-3,3,7-三甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C67**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 - 7.40 (m, 5 H), 4.68 (d, 1 H), 4.53 (d, 1 H), 4.45 - 4.51 (m, 1 H), 3.95 (dd, 1 H), 3.88 (dd, 1 H), 3.59 - 3.74 (m, 2 H), 2.72 - 2.85 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 0.99 (d, 3 H)

合成(3S,4S,5S)-3-((苯甲氧基)甲基)-3-氟-5-(羥基甲基)-4-甲基吡咯啶-2-酮(L42)。



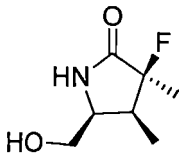
此化合物以與化合物**L40**相同之方式製備，但在步驟2中用化合物**C67**取代化合物**C65**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 - 7.45 (m, 5 H), 6.85 (br. s., 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.87 - 3.99 (m, 1 H), 3.65 - 3.86 (m, 3 H), 3.44 (dd, 1 H), 2.32 - 2.55 (m, 1 H), 2.20 - 2.33 (m, 1 H)。

合成(3R,4S,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-3,4-二甲基吡咯啶-2-酮(L44)



此化合物以與化合物**L40**相同之方式製備，但在步驟1中用化合物**C60**取代化合物**C62**，得到(6R,7S,7aS)-6-氟-3,3,6,7-四甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C68**)，其用於步驟2中。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.90 - 4.78 (m, 2 H), 3.74 - 3.59 (m, 1 H), 2.81 - 2.66 (m, 1 H), 1.42 (dd, 3 H), (1.04 (d, 3 H)。步驟1中亦獲得(6S,7S,7aS)-6-氟-3,3,6,7-四甲基四氫-吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C69**)。

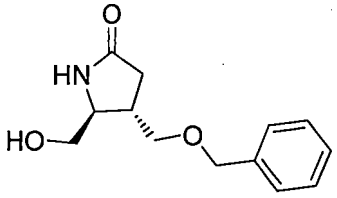
合成(3S,4S,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-3,4-二甲基吡咯啶-2-酮(L45)



此化合物以與化合物**L40**相同之方式製備，但在步驟2中用化合物**C69**取代化合物**C65**。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.59 - 3.56 (m, 2 H), 3.46 - 3.44 (m, 1 H), 2.41 - 2.22 (m, 1 H), 1.48 - 1.39 (m, 3 H), 1.10 - 1.01 (m, 3 H)。

製備31

(4S,5S)-4-((苯甲氧基)甲基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L43)



步驟1. 合成(3R,7R,7aS)-3-(4-甲氧基苯基)-7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)四氫-吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C70)。在約-15℃，向溴化亞銅甲硫醚(6.24 g，30.2 mmol)於THF(120 mL)中之溶液中緩慢添加溴化2-甲基-1-丙烯基鎂(0.5 M，121 60.5 mmol)。約15分鐘之後，將混合物冷卻至約-78℃。歷時約15分鐘添加CAS 170885-07-1 (1.4 g，6.0 mmol)及TMSCl (1.3 g，12.1 mmol)於THF (25 mL)中之溶液。約1小時之後，向混合物中添加NH_4Cl水溶液且升溫至約25℃。添加乙酸乙酯且分離EtOAc，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C70**。產量：1.1 g(64.0%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.30 (d, 2 H), 6.92 (d, 2 H), 6.05 (s, 1 H), 5.27 (dt, 1 H), 4.13 (dd, 1 H), 3.87 - 3.94 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.59 - 3.65 (m, 1 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 2.55 - 2.65 (m, 1 H), 2.46 - 2.52 (s, 1 H), 1.67 (d, 3 H), 1.61 (d, 3 H)。

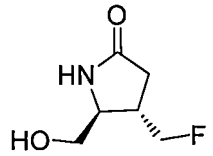
步驟2. 合成(3R,7S,7aS)-7-(羥基甲基)-3-(4-甲氧基苯基)四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C71)。化合物**C70** (1.1 g，3.8 mmol)於

DCM (20 mL)中之溶液在約-78℃用臭氧處理。存在過量臭氧時，緩慢添加甲硫醚(5 mL)。混合物在約-78℃攪拌約1小時，隨後蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於9 mL THF及1 mL水中且用$NaBH_4$ (307 mg，7.6 mmol)處理。混合物在約25℃攪拌約2小時，隨後用NH_4Cl水溶液及EtOAc處理。EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C71**。產量：460 mg(46%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.29 (d, 2 H), 6.93 (d, 2 H), 6.03 (s, 1 H), 4.87 (t, 1 H), 4.15 (dd, 1 H), 3.89 - 3.97 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.40 - 3.55 (m, 3 H), 2.39 - 2.55 (m, 3 H)。

步驟3. 合成(4S,5S)-4-((苯甲氧基)甲基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L43)。

將化合物**C71** (220 mg，0.84 mmol)於DMF (4.2 mL)中之溶液冷卻至約0℃且用氫化鈉(60%，40 mg，1.0 mmol)處理，隨後用(溴甲基)苯(0.11 mL，0.92 mmol)處理。混合物在約0℃保持約1小時，隨後用水稀釋。用EtOAc萃取混合物。萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用含有4-甲苯磺酸的乙腈及水對殘餘物進行處理，得到標題化合物**L43**。產量：100 mg(51%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.52 (s, 1 H), 7.26 - 7.39 (m, 5 H), 4.77 (t, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.35 - 3.46 (m, 3 H), 3.26 - 3.35 (m, 2 H), 2.33 - 2.42 (m, 1 H), 2.24 - 2.33 (m, 1 H), 1.85 - 1.95 (m, 1 H)。

製備32：(4S,5S)-4-(氟甲基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L49)

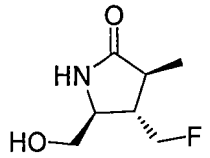


步驟1. 合成(3R,7S,7aS)-7-(氟甲基)-3-(4-甲氧基苯基)四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C72)。化合物**C71** (460 mg，1.75 mmol)及2,6-

二甲基吡啶(468 mg，4.37 mmol)於DCM中之溶液在約0℃用DAST (563 mg，3.5 mmol)處理。混合物在約25℃攪拌約5小時，隨後用$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅且用DCM萃取。合併之DCM萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C72**。產量：410 mg (88%)。LCMS：m/z，265.3 (M+1)，滯留時間：1.602分鐘。

步驟2. 合成(4S,5S)-4-(氟甲基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L49)。向化合物**C71** (100 mg，0.38 mmol)於9 mL乙腈及1 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(3 mg，0.02 mmol)。反應混合物在約90℃加熱直至溶劑蒸發。添加額外的乙腈及水且重複操作若干次以上。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L49**。產量：50 mg (90%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.53 - 4.51 (m, 1 H), 4.41 - 4.40 (m, 1 H), 3.66 - 3.53 (m, 3 H), 2.65 - 2.54 (m, 2 H), 2.21 - 2.16 (m, 1 H)。

製備33：(3S,4S,5S)-4-(氟甲基)-5-(羥基甲基)-3-甲基吡咯啶-2-酮(L52)

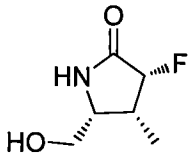


步驟1. 合成(3R,7S,7aS)-7-(氟甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-6-甲基四氫-吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C73)。在約-78℃，向化合物**C73** (160 mg，0.61 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加LDA(2 M，0.38 mL)。攪拌混合物約0.5小時，隨後添加碘甲烷(107 mg，0.76 mmol)。混合物在約-78℃維持約10分鐘，隨後i將其升溫至約25℃且攪拌約1小時。添加EtOAc及水且用EtOAc萃取混合物。合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C73**。產量：140 mg (82%)。LCMS：m/z，279 (M+1)，滯留時間：

1.244分鐘

步驟2. 合成(3S,4S,5S)-4-(氟甲基)-5-(羥基甲基)-3-甲基吡咯啶-2-酮(L52)。化合物**C73**(140 mg，0.5 mmol)於6.5 mL AcOH及3.5 mL水中之溶液加熱至約90℃維持約40分鐘，隨後蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於25 mL MeOH中且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L52**。產量：70 mg(87%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.62 - 4.51 (d, 2 H), 3.71 - 3.68 (m, 1 H), 3.54 (m, 2 H), 2.41 - 2.39 (m, 1 H), 2.23 - 2.10 (m, 1 H), 1.25 (s, 3 H)。

製備34：(3R,4R,5R)-3-氟-5-(羥基甲基)-4-甲基吡咯啶-2-酮(L53)



步驟1. 合成(7aR)-3,3-二甲基-6-(苯基硒烷基)四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C74)。在約-78℃，將LDA (2 M，41.9 mL)添加至(R)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(1H)-酮(CAS 103630-36-0，10 g，64.4 mmol)於THF(130 mL)中之溶液中。約30分鐘之後，添加含有二苯基二硒醚(24.13 g，77.3 mmol)的THF (125 mL)。混合物在約-78℃保持約30分鐘，隨後升溫至約25℃維持約1小時。添加乙酸乙酯及水，且對混合物進行部分濃縮，隨後用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C74**。產量：12.0 g(60%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 - 7.64 (m, 2 H), 7.38 - 7.27 (m, 3 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.12 - 4.07 (m, 1 H), 3.98 - 3.92 (m, 2 H), 3.72 - 3.64 (m, 1 H), 3.31 (t, 1 H), 3.13 (t, 1 H), 2.59 - 2.53 (m, 1 H), 2.33 (dd, 2 H), 1.84 - 1.75 (m, 1 H), 1.62及1.56 (s, 3 H), 1.59 (s, 3 H), 1.44及1.28 (s, 3 H)。

步驟2. 合成(R)-3,3-二甲基-1,7a-二氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮

(C75)。

化合物**C74** (12.0 g，38.7 mmol)於DCM (150 mL)及吡啶(6.8 mL)中之溶液在約0℃用30%過氧化氫溶液(17.86 mL，128 mmol)處理。使混合物在約0℃保持約30分鐘，隨後緩慢溫熱至約25℃。約3小時之後，混合物用DCM (100 mL)稀釋且用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌。DCM萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C75**。產量：4.0 g(68%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 (dd, 1 H), 6.09 (dd, 1 H), 4.66 - 4.62 (m, 1 H), 4.12 (dd, 1 H), 3.33 (dd, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H)。

步驟3. 合成(7S,7aR)-3,3,7-三甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C76)。

在約-10℃，將甲基鋰(1.6 M，34.7 mL)添加至溴化亞銅-二甲基硫醚複合物(5.7 g，27.8 mmol)於乙醚(40 mL)中之懸浮液中。添加完成之後，將溶液冷卻至約-78℃。約10分鐘之後，添加TMSCl (3.5 mL，27.7 mmol)，隨後添加化合物**C75** (1.7 g，11.1 mmol)於THF (28 mL)中之溶液。混合物在約-78℃攪拌約2小時，接著升溫至約20℃維持約1小時。在攪拌下添加NH_4Cl水溶液與氫氧化銨之混合物，其後用EtOAc稀釋混合物。分離EtOAc且用EtOAc萃取水相。合併之EtOAc萃取物用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C76**。產量：1.75 g(93%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.33 - 4.28 (m, 1 H), 3.86 (dd, 1 H), 3.71 (t, 1 H), 2.97 (dd, 1 H), 2.50 - 2.43 (m, 1 H), 2.11 (d, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.01 (d, 3 H)。

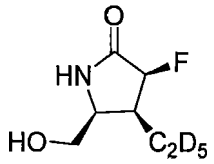
步驟4. 合成(6R,7R,7aR)-6-氟-3,3,7-三甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C77)。將LDA (1.8 M，7.03 mL)添加至化合物**C76** (1.427 g，8.4 mmol)於THF (27 mL)中之-78℃溶液中。約1小時之後，添加

NFSI (3.43 g，10.5 mmol)於THF (8 mL)中之溶液。約5分鐘之後，將混合物升溫至約25℃。約3小時之後，添加EtOAc及水，且對混合物進行部分濃縮，隨後用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於DCM中且過濾。濃縮濾液且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C77**。產量：282 mg(18%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 5.27 (dd, 1 H), 3.99 - 4.08 (m, 1 H), 3.95 (dd, 1 H), 3.72 (t, 1 H), 2.94 (quind, 1 H), 1.58 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 0.90 (dd, 3 H)。

步驟5. 合成(3R,4R,5R)-3-氟-5-(羥基甲基)-4-甲基吡咯啶-2-酮(L53)。

向化合物**C77** (280 mg，1.5 mmol)於9 mL乙腈及1 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(15 mg，0.07 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約1.5小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L53**。產量：169 mg (77%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 6.56 (br. s, 1 H), 4.83 (dd, 1 H), 3.52 - 3.67 (m, 2 H), 3.37 - 3.50 (m, 1 H), 2.83 - 2.94 (m, 1 H), 2.63 - 2.80 (m, 1 H), 0.98 (dd, 3 H)。

製備35：(3S,4S,5S)-4-乙基-d_5-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L56)。



步驟1. (7R,7aS)-7-乙基-d_5-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C79)之合成。由11.06 g (97 mmol)乙基-d5溴化物及鎂金屬(2.73 g，112 mmol)在80 mL THF中製備溴化全氘乙基鎂之溶液。在約-10℃，將此溶液之一部分(43.5 mL)添加至溴化亞銅-甲硫醚複合物(6.78 g，32.6 mmol)於THF (40 mL)中之懸浮液中。混合物在約-10℃攪拌約10分鐘，隨後冷卻至約-78℃。添加氯三甲基矽烷(3.55 g，32.6

mmol)。約15分鐘之後，添加含有化合物**P20** (2.0 g，13.1 mmol)的THF (20 mL)。混合物在約-78℃保持約30分鐘，隨後升溫至約25℃約18小時。在攪拌下添加NH_4Cl水溶液與氫氧化銨之混合物，其後用EtOAc稀釋混合物且過濾。分離EtOAc且用EtOAc萃取水相。合併之EtOAc萃取物用$NaHCO_3$、鹽水洗，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C79**。產量：850 mg(35%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.34 (dt, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.68 - 3.75 (m, 1 H), 2.91 (dd, 1 H), 2.31 (dd, 1 H), 2.24 (t, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H)。

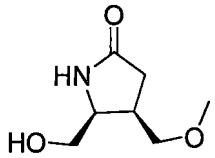
步驟2. (6S,7S,7aS)-7-乙基-6-氟-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C80)之合成。化合物**C79** (512 mg，2.7 mmol)於2-甲基THF (12.5 mL)中之溶液在約-78℃用六甲基二矽烷胺基鋰(1 M，3.0 mL)處理且使混合物在約-78℃保持約45分鐘，隨後添加至NSFI (1.12 g，3.54 mmol)於2-甲基THF(12.5 mL)中之約-78℃溶液中。使混合物在約-78℃保持約30分鐘，接著添加水(10 mL)及EtOAc (10 mL)。分離EtOAc且用EtOAc (10 mL)萃取水相。合併之EtOAc萃取物用碘化鈉溶液、硫代硫酸鈉溶液、NaOH溶液、鹽水洗，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C80**。產量：94 mg(17%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 5.26 (dd, 1 H), 3.95 - 4.08 (m, 2 H), 3.61 - 3.71 (m, 1 H), 2.62 - 2.75 (m, 1 H), 1.58 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H)。

步驟3. (3S,4S,5S)-4-乙基-d_5-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L56)之合成。

向化合物**C80** (94 mg，0.46 mmol)於18 mL乙腈及2 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(4 mg，0.02 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約4小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘

物，得到標題化合物**L56**。產量：51 mg (67%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 6.76 (br. s., 1 H), 4.73 (dd, 1 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 3.32 - 3.42 (m, 1 H), 2.85 (t, 1 H), 2.40 (dt, 1 H)。

製備36：(4R,5S)-5-(羥基甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-2-酮(L60)



步驟1. 合成(7R,7aS)-7-(羥基甲基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C82)。使含有臭氧的氧氣流在約-78℃鼓泡通過化合物**C55** (1.95 g，10.8 mmol)於DCM (49 mL)及MeOH (16 mL)中之溶液約2小時。在約-78℃添加甲硫醚(10 mL)，隨後在相同溫度下添加$NaBH_4$(2.44 g，64.6 mmol)。約30分鐘之後，將反應物升溫至約0℃且攪拌約2小時。添加乙酸乙酯，且混合物用水洗滌，接著用鹽水洗滌。合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C82**。產量：1.2 g(60%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.40 - 4.34 (m, 1 H), 3.97 (dd, 1 H), 3.86 (dd, 1 H), 3.72 - 3.62 (m, 2 H), 2.94 (dd, 1 H), 2.58 - 2.53 (m, 1 H), 2.25 (d, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H)。

步驟2. 合成(7R,7aS)-7-(甲氧基甲基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C83)。向化合物**C55** (1.4 g，7.5 mmol)於THF (40 mL)中之攪拌溶液中添加新鮮製備的氧化銀(I)(17.48 g，75.7 mmol)，隨後添加碘甲烷(5.37 g，37.8 mmol)。混合物在約70℃加熱約16小時。接著將混合物冷卻至約25℃，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C83**。產量：1.1 g(73%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.36 - 4.30 (m, 1 H), 3.92 (dd, 1 H), 3.68 (dd, 1 H), 3.39 - 3.25 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 2.93 (dd, 1 H), 2.61 - 2.53 (m, 1 H), 2.22 (dd, 1

H), 1.62 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H)。

步驟3. 合成(4R,5S)-5-(羥基甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-2-酮(L60)。

向化合物**C83** (200 mg，1.0 mmol)於18.8 mL乙腈及2.1 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(9 mg，0.05 mmol)。反應混合物加熱至回流維持約2小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L60**。產量：150 mg(93%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 3.49 - 3.34 (m, 5 H), 3.32 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 2.73 - 2.60 (m, 1 H), 2.09 - 1.95 (m, 2 H)。

製備37：(4R,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-2-酮(L61)

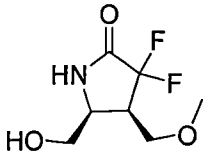
步驟1. 合成(7R,7aS)-6-氟-7-(甲氧基甲基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C84)。化合物**C83** (250 mg，1.3 mmol)於THF (10 mL)中之溶液在-78℃用六甲基二矽烷胺基鋰(1 M，2.13 mL)處理且保持約30分鐘，隨後添加NFSI (436 mg，1.4 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。混合物在約-78℃維持約30分鐘，接著升溫至約25℃約1小時。添加水及EtOAc且分離各相。EtOAc萃取物用碘化鈉溶液、硫代硫酸鈉溶液、NaOH溶液、鹽水洗，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C84**。產量：90 mg(33%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.88 (d, 1 H), 4.51 - 4.46 (m, 1 H), 3.96 (dd, 1 H), 3.70 (dd, 1 H), 3.49 - 3.44 (m, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.74 - 2.63 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H)。亦獲得(7R,7aS)-6,6-二氟-7-(甲氧基甲基)-3,3-二甲基四氫-吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C85**)。產量45 mg(15%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.24 - 4.19 (m, 1 H), 4.08 (dd, 1 H), 3.79 (dd, 1 H), 3.55 (dd, 1 H), 3.48 (dd, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 2.94 - 2.85 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H)。

步驟2. 合成(7R,7aS)-6-氟-7-(甲氧基甲基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C86)。化合物**C84**(125 mg，0.575 mmol)於

THF(10 mL)中之溶液在約0℃用六甲基二矽烷胺基鉀(1 M，0.115 mL)處理。約5分鐘之後，將混合物升溫至約25℃維持約2小時。添加磷酸二氫鈉水溶液且用EtOAc萃取混合物。合併之EtOAc萃取物用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**C86**。產量：115 mg(92%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.28 (dd, 1 H, 非對映異構體1), 4.89 (d, 1 H, 非對映異構體2), 4.51 - 4.47 (m, 1 H, 非對映異構體2), 4.07 - 4.01 (m, 2 H, 非對映異構體1), 3.96 (dd, 1 H, 非對映異構體2), 3.83 - 3.78 (m, 1 H, 非對映異構體1), 3.70 (dd, 1 H, 非對映異構體2), 3.57 - 3.53 (m, 1 H, 非對映異構體1), 3.49 - 3.44 (m, 2 H, 非對映異構體2), 3.47 - 3.43 (m, 1 H, 非對映異構體1), 3.31 (s, 3 H, 非對映異構體2), 3.30 (s, 3 H, 非對映異構體1), 3.04 - 3.00 (m, 1 H, 非對映異構體1), 2.74 - 2.63 (m, 1 H, 非對映異構體2), 1.67 (s, 3 H, 非對映異構體1), 1.63 (s, 3 H, 非對映異構體2), 1.49 (s, 3 H, 非對映異構體1), 1.46 (s, 3 H, 非對映異構體2)。

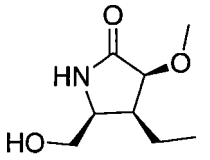
步驟3. 合成(4R,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-2-酮(L61)。向化合物**C86** (130 mg，0.6 mmol)於10 mL乙腈及0.6 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(6 mg，0.03 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約2小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L61**。產量：80 mg(76%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.12 (dd, 1 H, 非對映異構體1), 4.94 (dd, 1 H, 非對映異構體2), 3.85 - 3.54 (m, 10 H, 非對映異構體1及2), 3.42 (s, 3 H, 非對映異構體1), 3.37 (s, 3 H, 非對映異構體2), 2.95 - 2.84 (m, 2 H, 非對映異構體1及2)。

合成(4R,5S)-3,3-二氟-5-(羥基甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-2-酮(L63)



此化合物以與化合物**L61**相同之方式製備，但在步驟3中用化合物**C85**取代化合物**C86**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.88 - 3.81 (m, 2 H), 3.75 - 3.71 (m, 1 H), 3.66 - 3.61 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.05 - 2.95 (m, 1 H)。

製備38：(3S,4S,5S)-4-乙基-5-(羥甲基)-3-甲氧基吡咯啶-2-酮(L66)



步驟1. 合成(7S,7aS)-7-乙基-6-羥基-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C87)。化合物**C54** (1.0 g，5.5 mmol)於THF (25 mL)中之溶液在約-78℃用LDA (3.4 mL，6.8 mmol)處理。混合物保持約20分鐘，接著用(1R)-(-)-(10-樟腦磺醯基)噁吖丙啶(CAS 104372-31-8，1.50 g，6.5 mmol)於THF (5 mL)中之溶液處理。約30分鐘之後，將混合物升溫至約25℃維持約30分鐘。添加甲醇(2 mL)且濃縮混合物。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C87**。產量：800 mg(73%)。此物質不經進一步表徵即用於下一步驟中。

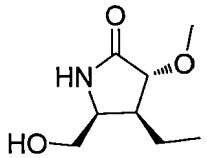
步驟2. 合成(6S,7S,7aS)-7-乙基-6-甲氧基-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C88)。向化合物**C87** (800 mg，4.0 mmol)於THF (50 mL)中之攪拌溶液中添加新鮮製備的氧化銀(I)(9.3 g，40.2 mmol)，隨後添加碘甲烷(1.25 ml，20.1 mmol)。混合物在約75℃加熱約16小時。接著將混合物冷卻至約25℃，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C88**。產量：180 mg(21%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.09 (d, 1 H), 4.04 - 3.96 (m, 2 H), 3.70 - 3.66 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 2.52 - 2.50 (m, 1 H), 1.69 - 1.64 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H),

1.48 - 1.41 (m, 1 H), 1.47 (s, 3 H), 0.90 (t, 3 H)。亦獲得(6R,7S,7aS)-7-乙基-6-甲氧基-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C89**)。產量：375 mg(44%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.44 - 4.40 (m, 1 H), 3.92 - 3.89 (m, 1 H), 3.66 (s, 1 H), 3.64 - 3.59 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.17 - 2.12 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.50 - 1.41 (m, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.38 - 1.30 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H)。

步驟3. 合成(3S,4S,5S)-4-乙基-5-(羥甲基)-3-甲氧基吡咯啶-2-酮(L66)。

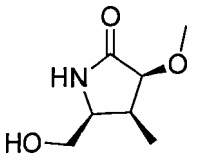
向化合物**C88** (180 mg，0.8 mmol)於9 mL乙腈及1 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(7 mg，0.04 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約2小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L66**。產量：75 mg(51%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.09 (br, 1 H), 3.68 - 3.64 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.57 (d, 1 H), 3.48 (br. s, 1 H), 2.84 (br. s, 1 H), 2.42 - 2.30 (m, 1 H), 1.64 - 1.58 (m, 1 H), 1.47 - 1.33 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H)。

合成(3R,4S,5S)-4-乙基-5-(羥甲基)-3-甲氧基吡咯啶-2-酮(L67)。



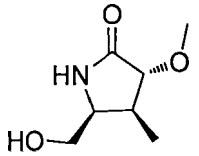
此化合物以與化合物**L66**相同之方式製備，但在步驟3中用化合物**C89**取代化合物**C88**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.10 (br. s, 1 H), 3.75 - 3.70 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.62 - 3.60 (m, 2 H), 2.35 - 2.27 (m, 1 H), 2.12 (br. s, 1 H), 1.73 - 1.64 (m, 1 H), 1.61 - 1.52 (m, 1 H), 1.00 (t, 3 H)。

合成(3S,4S,5S)-5-(羥基甲基)-3-甲氧基-4-甲基吡咯啶-2-酮(L64)。



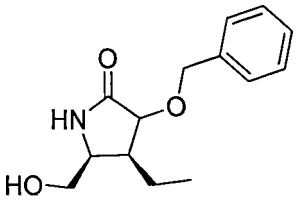
此化合物以與化合物**L66**相同之方式，但在步驟1中用化合物**C53**取代化合物**C54**，得到(7S,7aS)-6-羥基-3,3,7-三甲基四氫-吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C90**)。向化合物**C90**應用步驟2，得到(6S,7S,7aS)-6-甲氧基-3,3,7-三甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C91**)及(6R,7S,7aS)-6-甲氧基-3,3,7-三甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C92**)。向化合物**C91**應用步驟3，得到標題化合物**L64**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.65 - 3.62 (m, 4 H), 3.59 (s, 3 H), 3.48 (br. s, 1 H), 2.69 - 2.64 (m, 1 H), 1.01 (d, 3 H)。

合成(3R,4S,5S)-5-(羥基甲基)-3-甲氧基-4-甲基吡咯啶-2-酮(L65)。



此化合物以與化合物**L64**相同之方式製備，但在步驟3中用化合物**C92**取代化合物**C91**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.37 (br. s, 1 H), 3.74 - 3.64 (m, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.58 - 3.55 (m, 1 H), 2.53 -2.47 (m, 1 H), 2.45 (br. s, 1 H), 1.20 (d, 3 H)。

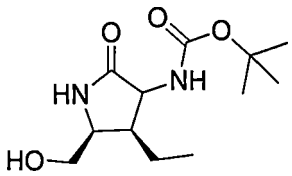
合成(4S,5S)-3-(苯甲氧基)-4-乙基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮(L68)。



此化合物以與化合物**L66**相同之方式製備，但在步驟2中用(溴甲基)苯取代碘甲烷且在步驟3中使用非對映異構體之所得混合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.26 (m, 5 H, 兩種非對映異構體), 6.27 (br. s, 1 H, 兩種非對映異構體), 5.15 (d, 1 H, 非對映異構體1), 5.01 (d, 1 H, 非對映異構體2), 4.71 (d, 1 H, 兩種非對映異構體), 3.93

(d, 1 H, 非對映異構體1), 3.78 (d, 1 H, 非對映異構體2), 3.69 - 3.60 (m, 3 H, 兩種非對映異構體), 2.40 - 2.32 (m, 1 H, 兩種非對映異構體), 1.69 - 1.63 (m, 1 H, 兩種非對映異構體), 1.54 - 1.40 (m, 1 H, 兩種非對映異構體), 0.98 (t, 3 H, 非對映異構體1), 0.92 (t, 3 H, 非對映異構體2)。

製備39：((4S,5S)-4-乙基-5-(羥甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(L70)



步驟1. 合成(7S,7aS)-6-疊氮基-7-乙基-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C93)。在約-78℃，將LDA (2.0 M，1.7 mL)添加至化合物**C54** (500 mg，2.7 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中。在約-78℃歷時約30分鐘之後，添加10% 2,4,6-三異丙基苯磺醯基疊氮化物溶液(CAS 36982-84-0，2.0 mL，0.66 mmol)。在約-78℃攪拌約10分鐘之後，將溶液升溫至約25℃維持約1小時。添加NH_4Cl水溶液且用EtOAc萃取混合物。EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C93**。產量：500 mg(82%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.43 (d, 1 H), 4.13 - 4.08 (m, 1 H), 4.00- 3.97 (m, 1 H), 3.70 - 3.65 (m 1 H), 2.49 - 2.47 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.75 - 1.42 (m, 2 H), 1.47 (s, 3 H), 0.90 (t, 3 H)。

步驟2. 合成(7R,7aS)-6-胺基-7-乙基-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C94)。向化合物**C93** (500 mg，2.2 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加鈀/碳(100 mg)且混合物在氫氣氛圍(1 atm)下攪拌約16小時。過濾混合物且濃縮濾液，得到標題化合物**C94**。產量：380 mg (86%)。此物質不經進一步表徵即用於下一步驟中。

步驟3. 合成(4R,5S)-3-胺基-4-乙基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮(C95)。向化合物**C94** (380 mg，1.9 mmol)於27 mL乙腈及3 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(0.40 g，2.3 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約2小時。將反應混合物冷卻至約25℃且濃縮，得到標題化合物**C95**。產量：300 mg(47%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.47 (d, 2 H), 7.11 (d, 2 H), 4.13 - 4.10 (m, 1 H), 3.71 - 3.56 (m, 2 H), 3.46 - 3.43 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.06 - 1.91 (m, 1 H), 1.50 - 1.47 (m, 1 H), 1.39 - 1.35 (m, 1 H), 0.92 (t, 3 H)。

步驟4. 合成((4S,5S)-4-乙基-5-(羥甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(L70)。向化合物**C95** (300 mg，1.9 mmol)及Et_3N (0.78 mL，5.7 mmol)於THF (10 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加二碳酸二-第三丁酯(0.83 mL，3.8 mmol)。混合物在約25℃保持約16小時。濃縮反應混合物且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L70**。產量：280 mg (約100%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.76 (br. s, 1 H), 6.37 (d, 1 H), 5.44 (t, 1 H), 4.07 - 3.93 (m, 1 H), 3.48 - 3.43 (m, 2 H), 3.37 (br. m, 1 H), 2.36 - 2.33 (m, 1 H), 1.55 - 1.45 (m, 1 H), 1.37 (s, 9 H), 1.33 - 1.28 (m, 1 H), 0.83 (t, 3 H)。

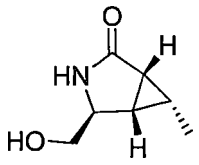
製備40：(1R,4S,5S,6S)-4-(羥基甲基)-6-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L74)

步驟1. 合成(3R,5aR,6S,6aS,6bS)-3-(4-甲氧基苯基)-6-甲基四氫-1H-環丙[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C96)。在約-78℃，向四氟硼酸乙基二苯基銃(CAS 893-69-6，31.36 g，104 mmol)於THF (200 mL)中之經攪拌懸浮液中緩慢添加LDA (2 M，65 mL，130 mmol)。使反應混合物在約-78℃保持約1.5小時，此時緩慢添加(3R,7aS)-3-(4-甲氧基苯基)-1,7a-二氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(CAS 170885-07-1，12.0 g，51.9 mmol)於THF (90 mL)中之溶液。使反應混合物在約-78℃

維持約1.5小時，接著升溫至約25℃。在約25℃攪拌約1.5小時，隨後用EtOAc及$NaHCO_3$溶液淬滅。分離EtOAc，且水相用EtOAc反萃取。合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C96**。產量6.5 g (48%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27 (d, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 6.23 (s, 1 H), 4.14 (dd, 1 H), 3.88 (dd, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.38 (dd, 1 H), 1.88 - 1.86 (m, 1 H), 1.79 - 1.77 (m, 1 H), 1.51 - 1.47 (m, 1 H), 1.14 (d, 3 H)。亦獲得(3R,5aR,6R,6aS,6bS)-3-(4-甲氧基苯基)-6-甲基四氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C97**)。產量：1.5 g(11%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29 (d, 2 H), 6.85 (d, 2 H), 6.26 (s, 1 H), 4.20 (t, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.70 (t, 1 H), 3.53 (dd, 1 H), 2.12 - 2.06 (m, 2 H), 1.61 - 1.55 (m, 1 H), 1.26 (d, 3 H)。

步驟2. 合成(1R,4S,5S,6S)-4-(羥基甲基)-6-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L74)。向化合物**C96** (1.7 g，6.6 mmol)於45 mL乙腈及5 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(64 mg，0.33 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約45分鐘。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L74**。產量：0.83 g (90%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.40 - 3.59 (m, 3 H), 1.71 (dd, 1 H), 1.57 (dt, 1 H), 1.13 (d, 3 H), 1.02 (dd, 1 H)。

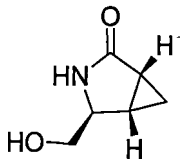
合成(1R,4S,5S,6R)-4-(羥基甲基)-6-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L75)。



此化合物以與化合物**L74**相同之方式製備，但在步驟2中用化合物**C97**取代化合物**C96**。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 6.12 (br. s., 1

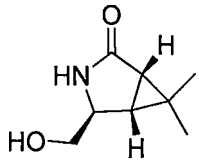
H), 3.45 - 3.54 (m, 2 H), 3.35 (br. s, 1 H), 3.26 - 3.33 (m, 1 H), 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 1.23 - 1.39 (m, 1 H), 1.02 (d, 3 H)。

合成(1R,4S,5S)-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L72)。



此化合物以化合物**L74**相同之方式製備，但在步驟2中用(3R,5aR,6aS,6bS)-3-(4-甲氧基苯基)四氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(CAS 187742-05-8)取代化合物**C96**。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.47 - 3.61 (m, 3 H), 1.97 (ddd, 1 H), 1.75 - 1.86 (m, 1 H), 1.19 (td, 1 H), 0.59 - 0.68 (m, 1 H)。

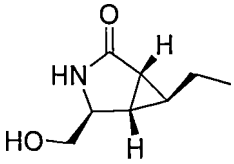
合成(1S,4S,5R)-4-(羥基甲基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L73)。



此化合物以與化合物**L74**相同之方式製備，在步驟1中用四氟硼酸(1-甲基)乙基二苯基鋶(CAS 40447-58-3)取代CAS 893-69-6。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (br. s., 1 H), 3.88 (br. s., 1 H), 3.61 - 3.70 (m, 1 H), 3.48 - 3.61 (m, 1 H), 3.44 (d, 1 H), 1.70 (d, 1 H), 1.51 (d, 1 H), 1.10 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H)。

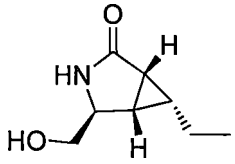
合成(1R,4S,5S,6S)-6-乙基-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L76)。



此化合物以與化合物**L74**相同之方式製備，但在步驟1中用四氟硼酸丙基二苯基鋶(CAS 14264-05-2)取代CAS 893-69-6，得到

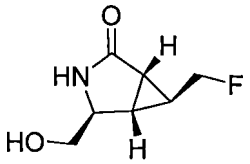
(3R,5aR,6S,6aS,6bS)-6-乙基-3-(4-甲氧基苯基)四氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C98**)，其用於步驟2中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.56 (br. s., 1 H), 3.63 - 3.69 (m, 1 H), 3.62 (d, 1 H), 3.49 - 3.56 (m, 1 H), 3.48 (br. s, 1 H), 1.63 (ddd, 1 H), 1.55 (ddd, 1 H), 1.29 - 1.39 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H), 0.95 - 1.05 (m, 1 H)。在步驟1亦獲得(3R,5aR,6R,6aS,6bS)-6-乙基-3-(4-甲氧基苯基)-四氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C99**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 6.28 (s, 1 H), 4.22 (dd, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.73 (dd, 1 H), 3.53 (dd, 1 H), 2.14 (d, 2 H), 1.57 - 1.67 (m, 2 H), 1.51 (dd, 1 H), 1.08 (t, 3 H)。

合成(1R,4S,5S,6R)-6-乙基-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L77)。



此化合物以與化合物**L74**相同之方式製備，但在步驟2中用化合物**C99**取代化合物**C96**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (br. s, 1 H), 4.41 (br. s., 1 H), 3.68 (dd, 1 H), 3.57 (dd, 1 H), 3.40 - 3.48 (m, 1 H), 1.95 (ddt, 1 H), 1.71 - 1.77 (m, 1 H), 1.34 - 1.43 (m, 2 H), 1.19 - 1.29 (m, 1 H), 1.02 (t, 3 H)。

製備41：(1S,4S,5R,6S)-6-(氟甲基)-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L79)



步驟1. 合成(3R,5aS,6S,6aR,6bS)-3-(4-甲氧基苯基)-5-側氧基六氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-6-甲酸乙酯(C100)。將溴化(乙

氧羰基甲基)二甲基銕(CAS 5187-82-6，15 g，64.9 mmol)溶解於$CHCl_3$ (130 mL)中。在劇烈攪拌下，緩慢添加K_2CO_3飽和水溶液(61 mL)，隨後添加NaOH水溶液(50%，5.7 mL)。繼續攪拌約30分鐘。分離$CHCl_3$層且用額外$CHCl_3$萃取水相。合併之$CHCl_3$萃取物經K_2CO_3乾燥，過濾且濃縮，得到透明黃色液體(9.58 g)。將此物溶解於DMSO (100 mL)中。添加CAS 170885-07-1 (6.17 g，26.7 mmol)於DMSO (33 mL)中之溶液。混合物在約25℃保持3天。添加乙酸乙酯(500 ml)且用鹽水(3×200 mL)洗滌混合物。合併之鹽水洗液用EtOAc萃取且合併之EtOAc萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C100**。產量：4.0 g(47%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, 2 H), 6.86 (d, 2 H), 6.24 (s, 1 H), 4.19 - 4.24 (m, 1 H), 4.13 - 4.19 (m, 2 H), 3.96 (dd, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.61 (dd, 1 H), 2.50 (ddd, 1 H), 2.24 (t, 1 H), 1.27 (t, 3 H)。亦獲得(3R,5aS,6R,6aR,6bS)-3-(4-甲氧基苯基)-5-側氧基六氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-6-甲酸乙酯(**C101**)。產量：4.33 g(51%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 6.26 (s, 1 H), 4.20 (dd, 1 H), 4.08 - 4.15 (m, 1 H), 4.08 (q, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.37 - 2.45 (m, 3 H), 1.10 (t, 3 H)。

步驟2. 合成(3R,5aS,6S,6aS,6bS)-6-(羥基甲基)-3-(4-甲氧基苯基)四氫-1H-環丙[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C102)。在-78℃，將三乙基硼氫化鋰(1 M，22.1 mL)緩慢添加至化合物**C100** (1.80 g，5.7 mmol)於THF (5.3 mL)中之溶液中。使混合物在約-78℃再保持約1小時，隨後緩慢添加$NaHCO_3$飽和水溶液(4.0 mL)將混合物升溫至約0℃，其後逐滴添加過氧化氫水溶液(30%，3.0 mL)以控制隨後發生之放熱反應。接著使混合物在約0℃保持約20分鐘。在減壓下蒸發THF且添加水(10 mL)。用DCM萃取混合物，且合併之DCM萃取物經

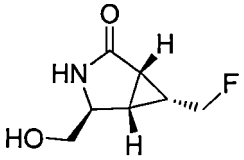
Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C102**。產量：900 mg(58%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, 1 H), 6.86 (d, 2 H), 6.24 (s, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.92 (dd, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.61 (d, 2 H), 3.42 (dd, 1 H), 2.36 (br. s., 1 H), 2.14 (dd, 1 H), 2.00 - 2.06 (m, 1 H), 1.73 - 1.81 (m, 1 H)。亦獲得400 mg(25%)醛**C108**。以類似方式，用三乙基硼氫化鋰處理化合物C101得到**C104**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d, 2 H), 6.87 (d, 2 H), 6.27 (s, 1 H), 4.24 (dd, 1 H), 3.97 (dd, 1 H), 3.81 - 3.88 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.53 (dd, 1 H), 2.21 - 2.32 (m, 2 H), 1.81 - 1.94 (m, 2 H)。

步驟3. 合成(3R,5aS,6S,6aR,6bS)-6-(氟甲基)-3-(4-甲氧基苯基)四氫-1H-環丙[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C103)。在聚乙烯小瓶中，在約25℃，化合物**C102** (200 mg，0.73 mmol)於DCM (3.6 mL)中之溶液用Et_3N (1.1 mL，7.3 mmol)處理，隨後用XtalFluor-E (249 mg，1.1 mmol)及三氫氟化三乙胺(0.24 mL，1.4 mmol)處理。混合物在約25℃保持3天。類似地製備三種其他實驗物。在攪拌下，向各小瓶中添加$NaHCO_3$水溶液(4 mL)。約20分鐘之後，將實驗物傾入$NaHCO_3$水溶液中且用DCM萃取。合併之DCM萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C103**。產量：421 mg (52%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.27 (d, 2 H), 6.90 (d, 2 H), 6.06 (s, 1 H), 4.39 (ddd, 1 H), 4.20 - 4.34 (m, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.97 (dd, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.38 (dd, 1 H), 2.25 - 2.32 (m, 1 H), 1.99 - 2.04 (m, 1 H), 1.90 (dt, 1 H)。

步驟4. 合成(1S,4S,5R,6S)-6-(氟甲基)-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L79)。向化合物**C103**(421 mg，1.5 mmol)於18 mL乙腈及2 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(15 mg，0.08 mmol)。反應混合物在約85℃加熱約1.5小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮

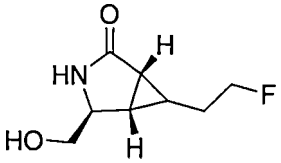
且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L79**。產量：209 mg(87%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.43 (ddd, 1 H), 4.31 (ddd, 1 H), 3.51 - 3.66 (m, 3 H), 2.04 (ddd, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 1.49 (qt, 1 H)。

合成(1S,4S,5R,6R)-6-(氟甲基)-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L78)。



此化合物以與化合物**L79**相同之方式製備，但在步驟2中用化合物**C101**取代化合物**C100**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.40 (ddd, 1 H), 4.28 (ddd, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.53 - 3.61 (m, 1 H), 1.89 (m, 2 H), 1.45 - 1.55 (m, 1 H)。

製備42：(1R,4S,5S)-6-(2-氟乙基)-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L80)



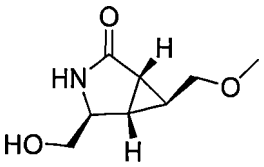
步驟1. 合成四氟硼酸(3-氟丙基)二苯基錪(C105)。1-碘-3-氟丙烷(CAS 462-40-8，8.80 g，46.8 mmol)、苯硫醚(23.5 mL，140 mmol)及四氟硼酸銀(I)(9.11 g，46.8 mmol)於DCM (100 mL)中之混合物在約38 ℃加熱約19小時。混合物用DCM (100 mL)稀釋，過濾且濃縮濾液至約50 mL體積。過濾之後，用乙醚(100 mL)稀釋濾液。藉由傾析將白色沈澱物與液體分離，且沈澱物用另外兩份DCM-乙醚洗滌，接著在減壓下乾燥，得到標題化合物**C105**。產量：10.0 g(53%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 - 8.00 (m, 4 H), 7.64 - 7.78 (m, 6 H), 4.66 (dt, 2 H), 4.31 (t, 2 H), 2.21 (dtt, 2 H)。

步驟2. 合成(3R,5aR,6aS,6bS)-6-(2-氟乙基)-3-(4-甲氧基苯基)四

氫-1H-環丙[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C106)。化合物**C105** (578 mg，1.7 mmol)於THF (15 mL)中之溶液在約-78℃用第三丁基鋰溶液(1.7 M，1.32 mL)處理。混合物在約-78℃保持約30分鐘，接著添加CAS 170885-07-1 (200 mg，0.87 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。在約-78℃歷時約3小時之後，添加NH_4Cl水溶液且用EtOAc萃取混合物。合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C106**。產量：170 mg (67%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.27 (d, 2 H, 非對映異構體1), 7.26 (d, 2 H, 非對映異構體2), 6.90 (d, 2 H, 非對映異構體1), 6.89 (d, 2 H, 非對映異構體2), 6.07 (s, 1 H, 非對映異構體1), 6.06 (s, 1 H, 非對映異構體2), 4.60 (q, 2 H, 非對映異構體1), 4.48 (q, 2 H, 非對映異構體2), 4.24 (dd, 1 H, 非對映異構體2), 4.20 (dd, 1 H, 非對映異構體1), 4.13 (dd, 1 H, 非對映異構體2), 3.92 (dd, 1 H, 非對映異構體1), 3.78 (s, 3 H, 非對映異構體1), 3.77 (s, 3 H, 非對映異構體2), 3.48 (dd, 1 H, 非對映異構體1), 3.34 (dd, 1 H, 非對映異構體2)。

步驟3. 合成(1R,4S,5S)-6-(2-氟乙基)-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L80)。向化合物**C106** (250 mg，0.86 mmol)於6 mL乙腈及1 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(8 mg，0.04 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約1小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L80**。產量：140 mg(94%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 4.39 - 4.64 (m, 2 H), 3.31 - 3.56 (m, 2 H), 3.07 - 3.30 (m, 1 H), 2.21 - 2.35 (m, 2 H), 0.96 - 1.89 (m, 3 H)。

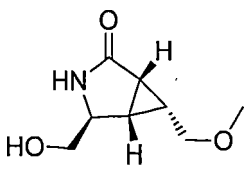
製備43：(1S,4S,5S,6S)-4-(羥基甲基)-6-(甲氧基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L81)



步驟1. 合成(3R,5aS,6S,6aS,6bS)-6-(甲氧基甲基)-3-(4-甲氧基苯基)四氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C107)。向化合物**C102** (400 mg，1.46 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加新鮮製備的氧化銀(I)(1.68 g，7.27 mmol)，隨後添加碘甲烷(0.46 ml，7.27 mmol)。混合物在約60℃加熱約16小時。接著將混合物冷卻至約25℃，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C107**。產量：180 mg(43%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 4.15 (dd, 1 H), 3.92 (dd, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.48 (dd, 1 H), 3.40 (dd, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.21 (dd, 1 H), 2.13 - 2.11 (m, 1 H), 1.99 - 1.97 (m, 1 H), 1.78 - 1.75 (m, 1 H)。

步驟2. 合成(1S,4S,5S,6S)-4-(羥基甲基)-6-(甲氧基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]-己-2-酮(L81)。向化合物**C107** (100 mg，0.35 mmol)於3.6 mL乙腈及0.4 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(3 mg，0.02 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約2小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L81**。產量：45 mg(76%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.16 (br. s, 1 H), 3.68 (m, 2 H), 3.56 (m, 1 H), 3.48 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.17 (m, 1 H), 1.82 (m, 2 H), 1.37 (m, 1 H)。

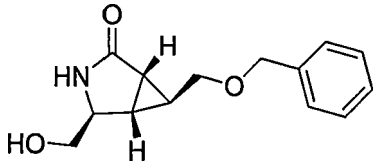
合成(1S,4S,5S,6R)-4-(羥基甲基)-6-(甲氧基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L82)。



此化合物以與化合物**L81**相同之方式製備，但在步驟1中用化合

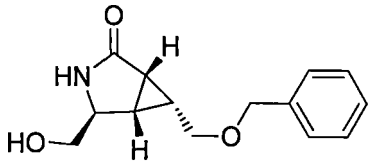
物**C104**取代化合物**C102**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.42 (br. s, 1 H), 3.73 - 3.68 (m, 1 H), 3.61 - 3.57 (m, 3 H), 3.42 - 3.38 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.18 (br. m, 1 H), 2.08 - 2.04 (m, 1 H), 1.92 - 1.88 (m, 1 H), 1.68 - 1.62 (m, 1 H)。

合成(1S,4S,5S,6S)-6-((苯甲氧基)甲基)-4-(羥甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L85)。



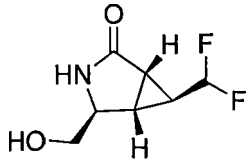
此化合物以與化合物**L81**相同之方式製備，但在步驟1中用(溴甲基)苯取代碘甲烷。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.27 (m, 5 H), 5.67 (br. s, 1 H), 4.49 (dd, 2 H), 3.67 - 3.54 (m 4 H), 3.30 - 3.24 (m, 1 H), 1.85 - 1.76 (br. m, 2 H), 1.37 - 1.32 (br. m, 1 H)。

合成(1S,4S,5S,6R)-6-((苯甲氧基)甲基)-4-(羥甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L86)。



此化合物以與化合物**L81**相同之方式製備，但在步驟1中用化合物**C104**取代化合物**C102**且用(溴甲基)苯取代碘甲烷。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 - 7.27 (m, 5 H), 5.96 (br. s, 1 H), 4.56 (d, 1 H), 4.48 (d, 1 H), 3.73 - 3.64 (m, 2 H), 3.60 - 3.55 (m, 2 H), 3.47 - 3.43 (m, 1 H), 2.06 - 2.00 (m, 1 H), 1.96 - 1.88 (m, 1 H), 1.72 - 1.64 (m, 1 H)。

製備44：(1S,4S,5R,6S)-6-(二氟甲基)-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L84)



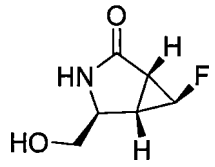
步驟1. 合成(3R,5aS,6S,6aS,6bS)-3-(4-甲氧基苯基)-5-側氧基六氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-6-甲醛(C108)。化合物**C102** (9.20 g，33 mmol)於DCM (167 mL)及水(1 mL)中之溶液用戴斯馬丁高碘烷(Dess Martin periodinane) (28.3 g，67 mmol)處理且在約25℃攪拌約2小時，此時添加$NaHCO_3$飽和水溶液(200 mL)且繼續攪拌約30分鐘。分離DCM且用額外DCM萃取水相。合併之DCM萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C108**。產量：5.50 g (60%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.40 (d, 1 H), 7.32 (d, 2 H), 6.93 (d, 2 H), 6.17 (s, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.12 (dd, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.53 (dd, 1 H), 2.89 (dd, 1 H), 2.64 (ddd, 1 H), 2.59 (q, 1 H)。

步驟2. 合成(3R,5aS,6S,6aR,6bS)-6-(二氟甲基)-3-(4-甲氧基苯基)四氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C109)。製備化合物**C108** (4.0 g，14.6 mmol)於1,2-二氯乙烷(16.3 mL)及吡啶(24.1 mL)中之溶液及DAST (7.7 mL，58 mmol)於1,2-二氯乙烷(33 mL)中之溶液。實驗中使用裝配有10 mL環管的VaporTec流式反應器。向第一環管中添加化合物**C108**之溶液的10 mL部分。向第二環管中添加DAST之溶液的10 mL部分。兩個環管在約90℃以每分鐘0.2 mL共注入加熱盤管中。離開反應器盤管時，使溶離液通過碳酸鈣栓塞。通過完成時，溶離液用50 mL DCM稀釋且用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌。分離DCM且用額外DCM萃取水相。合併之DCM萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。重複實驗額外三次且合併之殘餘物藉由層析純化，得到標題化合物**C109**。產量：2.39 g(55%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d, 2 H), 6.87 (d, 2 H), 6.27 (s, 1 H), 5.87 (td, 1 H), 4.25 (dd, 1 H), 3.98 (dd, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.47 (dd, 1 H), 2.42 (dd, 1 H), 2.30 (dd, 1 H), 1.92 - 2.02 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -117.50, -120.09。

步驟3. 合成(1S,4S,5R,6S)-6-(二氟甲基)-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙

環[3.1.0]己-2-酮(L84)。向化合物**C109** (2.39 g，8.0 mmol)於87 mL乙腈及14 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(80 mg，0.4 mmol)。反應混合物在約85℃加熱約1小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L84**。產量：1.41 g(99%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.74 (br. s., 1 H), 5.83 (td, 1 H), 3.67 - 3.76 (m, 2 H), 3.55 - 3.63 (m, 1 H), 2.03 - 2.14 (m, 2 H), 1.50 - 1.61 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -116.67, -118.70。

製備45：(1R,4S,5S,6S)-6-氟-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L83)



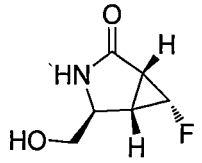
步驟1. 合成(3R,5aR,6S,6aS,6bS)-6-氟-3-(4-甲氧基苯基)四氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C110)。CAS 170885-07-1 (242 mg，1.0 mmol)及*N*-[(氟甲基)氧離子基苯基-λ^4-亞硫基]-4-甲基苯磺醯胺(CAS 1097193-08-2，513 mg，1.6 mmol)於THF (10 mL)中之溶液在約-78℃用六甲基二矽烷胺基鋰(1 M，1.3 mL)處理。混合物在約-78℃攪拌約10分鐘，接著升溫至約25℃維持約3小時。添加NH_4Cl水溶液且用EtOAc萃取混合物兩次。合併之EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C110**。產量：192 mg(70%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 6.85 - 6.95 (m, 2 H), 6.05 (s, 1 H), 4.88 (dd, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.94 (dd, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.40 (dd, 1 H), 2.61 (ddd, 1 H), 2.38 (dd, 1 H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ -201.68。

步驟2. 合成(1R,4S,5S,6S)-6-氟-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]

己-2-酮(L83)。向化合物**C110** (1.10 g，4.2 mmol)於54 mL乙腈及6 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(40 mg，0.21 mmol)。反應混合物攪拌約6小時，接著濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L83**。產量：534 g(88%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.72 (br. s., 1 H), 4.41 - 4.63 (m, 1 H), 3.67 - 3.76 (m, 2 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 2.33 (dd, 1 H), 2.18 (dd, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -205.65。

製備46：(1R,4S,5S,6R)-6-氟-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L87)

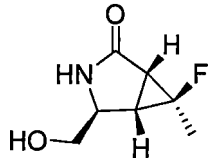


步驟1. 合成4-甲基-*N*-[(S)-(氟甲基)氧離子基苯基-λ^4-亞硫基]苯磺醯胺(C111)。CAS 170885-07-1 (330 mg，1.4 mmol)與4-甲基-*N*-[(R)-甲基氧離子基苯基-λ^4-亞硫基]苯磺醯胺(CAS 49620-56-6，701 mg，2.1 mmol)於THF (15 mL)中之溶液在約-78℃用六甲基二矽烷胺基鋰(1 M，1.9 mL)處理。混合物在約-78℃攪拌約10分鐘，接著升溫至約25℃維持約3小時。添加NH_4Cl水溶液且用EtOAc萃取混合物兩次。合併之EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C111**。產量：60 mg(16%)。此物質不經進一步表徵即用於下一步驟中。

步驟2. 合成(1R,4S,5S,6R)-6-氟-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L87)。向化合物**C111** (60 mg，0.23 mmol)於9 mL乙腈及1 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(6 mg，0.03 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約2小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L87**。產量：25 mg (75%)。此物質不經進一步表徵即用於下一步驟中。

製備47

(1R,4S,5S,6S)-6-氟-4-(羥基甲基)-6-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L88)

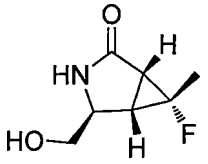


步驟1. 合成**(3R,5aR,6S,6aS,6bS)-6-氟-3-(4-甲氧基苯基)-6-甲基四氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C112)**。CAS 170885-07-1 (430 mg，1.9 mmol)及4-甲基-*N*-[(R)-[(1*S*)-1-氟乙基]-氧離子基苯基-λ^4-亞硫基]苯磺醯胺(CAS 1422176-84-8，952 mg，2.8 mmol)於THF(19 mL)中之溶液在-78℃用六甲基二矽烷胺基鋰(1 M，2.4 mL)處理。混合物在約-78℃攪拌約10分鐘，接著升溫至約25℃維持約3小時。添加NH_4Cl水溶液且用EtOAc萃取混合物兩次。合併之EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C112**。產量：200 mg(39%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 6.24 (s, 1 H), 4.25 (dd, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.76 - 3.84 (m, 1 H), 3.50 - 3.57 (m, 1 H), 2.39 - 2.54 (m, 2 H), 1.56 (s, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -157.20。亦獲得(3R,5aR,6R,6aS,6bS)-6-氟-3-(4-甲氧基苯基)-6-甲基四氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C113)。其不經進一步表徵即用於下一步驟中。

步驟2. 合成**(1R,4S,5S,6S)-6-氟-4-(羥基甲基)-6-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L88)**。向化合物**C112**(211 mg，0.76 mmol)於9 mL乙腈及1 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(7 mg，0.04 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約2小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L88**。產量：110 mg(91%)。^{1}H

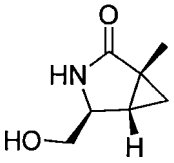
NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.20 (br. s., 1 H), 3.69 - 3.78 (m, 1 H), 3.54 - 3.68 (m, 2 H), 2.68 (s, 1 H), 2.32 (dd, 1 H), 2.11 (dd, 1 H), 1.67 (s, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -161.43。

合成(1R,4S,5S,6R)-6-氟-4-(羥基甲基)-6-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L89)。



此化合物以與化合物**L88**相同之方式製備，但在步驟2中用化合物**C113**取代化合物**C112**。其不經進一步表徵即用於下一步驟中。

製備48：(1R,4S,5S)-4-(羥基甲基)-1-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L91)



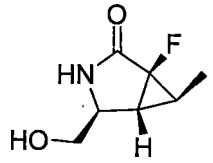
步驟1. 合成(3R,5aR,6aS,6bS)-3-(4-甲氧基苯基)-5a-甲基四氫-1H-環丙并[3,4]-吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C114)。在約-78℃，將LDA (2 M，0.31 mL)極緩慢地添加至(3R,5aR,6aS,6bS)-3-(4-甲氧基苯基)四氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(CAS 187742-05-8，150 mg，0.61 mmol)及碘甲烷(0.20 mL，3 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中。約1小時之後，添加額外0.31 mL LDA及0.2 mL碘甲烷。將混合物升溫至約-20℃歷時約45分鐘，且升溫至約25℃維持約1.5小時。將混合物傾入$NaHCO_3$溶液中且用EtOAc萃取兩次。合併之EtOAc萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C114**。產量：31 mg(20%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.27 (d, 2 H), 6.89 (d, 2 H), 6.07 (s, 1 H), 4.13 (dd, 1 H), 3.81 (dd, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.31 (dd, 1 H), 2.06 (dd, 1 H), 1.30 (s, 3 H), 1.08 - 1.18 (m, 2

H)。

步驟2. 合成(1R,4S,5S)-4-(羥基甲基)-1-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L91)。向化合物**C114** (41 mg，0.16 mmol)於2 mL乙腈及0.2 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(2 mg，0.008 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約45分鐘。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L91**。產量：21 mg(93%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 3.43 (q, 1 H), 1.75 (dd, 1 H), 1.28 (s, 3 H), 0.98 (dd, 1 H), 0.68 (t, 1 H)。

製備49

(1S,4S,5R,6S)-1-氟-4-(羥基甲基)-6-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L92)



步驟1. 合成(3R,7aS)-6-氟-3-(4-甲氧基苯基)四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C115)。在約-78℃，向(3R,7aS)-3-(4-甲氧基苯基)四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(CAS 170885-05-9，16.0 g，68.59 mmol)於THF (160 mL)中之溶液中添加LDA (2 M，48 mL)，且攪拌約30分鐘。在約-78℃添加NFSI (22.68 g，72 mmol)於THF (80 mL)中之溶液。在約-78℃歷時約30分鐘之後，將混合物升溫至約25℃維持約30分鐘。添加EtOAc及水且分離各相。水相用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C115**。產量：12.4 g(72%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 6.22 (s, 1 H), 5.14 (dd, 1 H), 4.40 - 4.29 (m, 2 H), 3.79 (s, 1 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.62 - 2.51 (m 1 H), 2.23 - 2.07 (m 1 H)。

步驟2. 合成(3R,7aS)-6-氟-3-(4-甲氧基苯基)-6-(苯基硒烷基)四氫吡咯并-[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C116)。在約-78℃，向化合物**C115** (12.4 g，49 mmol)於THF(130 mL)中之攪拌溶液中添加LDA (2 M，35 mL)且攪拌約30分鐘，隨後添加二苯基二硒醚(16.96 g，54 mmol)於THF (70 mL)中之溶液。使混合物在約-78℃保持約30分鐘，接著升溫至約25℃維持約30分鐘。添加EtOAc及水且分離各相。水相用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C116**。產量：13 g(65%)。此物質不經進一步表徵即用於下一步驟中。

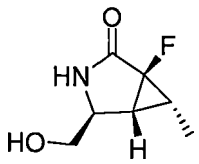
步驟3. 合成(3R,7aS)-6-氟-3-(4-甲氧基苯基)-1,7a-二氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C117)。化合物**C116** (13.0 g，32 mmol)於DCM (260 mL)及吡啶(5.7 mL，70 mmol)中之溶液在約0℃用過氧化氫(30%，11.9 mL，106 mmol)處理。使混合物在約0℃保持約30分鐘，且升溫至約25℃維持約2小時，隨後用DCM及水稀釋。分離DCM且用DCM萃取水相。合併之DCM萃取物用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C117**。產量：4.6 g(58%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.43 (d, 2 H), 6.96 (d, 2 H), 6.72 (dd, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.29 - 3.36 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ -137.11。

步驟4. 合成(3R,5aS,6S,6aR,6bS)-5a-氟-3-(4-甲氧基苯基)-6-甲基四氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C118)。在約-55℃，向四氟硼酸乙基二苯基銃(CAS 893-69-6，5.31 g，17 mmol)於DME (62 mL)中之經攪拌懸浮液中緩慢添加LDA (2 M，8.0 mL，16 mmol)。使反應混合物在約-55℃保持約45分鐘，此時將其升溫至約-35℃且添加化合物**C117** (1.99 g，8.0 mmol)於DME (20 mL)中之溶

液。使反應混合物在約-30℃維持約1.5小時，接著添加$NaHCO_3$水溶液及EtOAc。分離EtOAc且用EtOAc萃取水相。合併之EtOAc萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C118**。產量：362 mg(16%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.28 (d, 2 H), 6.90 (d, 2 H), 6.12 (s, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.66 - 3.75 (m, 1 H), 3.45 (dd, 1 H), 2.33 (dd, 1 H), 1.64 (d, 1 H), 1.25 (dd, 3 H)。亦獲得(3R,5aS,6R,6aR,6bS)-5a-氟-3-(4-甲氧基苯基)-6-甲基四氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C119**)。產量：816 mg(37%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.30 (d, 2 H), 6.92 (d, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 4.20 - 4.24 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.57 - 3.62 (m, 2 H), 2.72 (dd, 1 H), 2.13 - 2.23 (m, 1 H), 1.15 (dd, 3 H)。

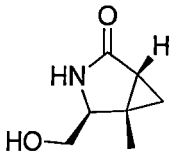
步驟5. 合成(1S,4S,5R,6S)-1-氟-4-(羥基甲基)-6-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]-己-2-酮(L92)。向化合物**C118** (400 mg，1.4 mmol)於18 mL乙腈及2 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(14 mg，0.07 mmol)。使反應混合物在約25℃保持約12小時，接著濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L92**。產量：181 mg(79%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.07 (br. s., 1 H), 3.66 - 3.81 (m, 1 H), 3.54 - 3.67 (m, 1 H), 3.36 - 3.50 (m, 1 H), 1.77 - 1.87 (m, 2 H), 1.29 (d, 3 H)。

合成(1S,4S,5R,6R)-1-氟-4-(羥基甲基)-6-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L93)。



此化合物以與化合物**L92**相同之方式製備，但在步驟5中用化合物**C119**取代化合物**C118**。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.63 (dd, 2 H), 3.28 (dt, 1 H), 2.38 (dd, 1 H), 1.95 - 2.07 (m, 1 H), 1.07 (dd, 3 H)。

製備50：(1R,4S,5S)-4-(羥基甲基)-5-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L94)



步驟1. 合成(3R,7S,7aS)-3-(4-甲氧基苯基)-7-甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C120)。將溴化亞銅-甲硫醚複合物(2.24 g，10.8 mmol)於乙醚(30 mL)中之懸浮液冷卻至約-10℃且緩慢添加甲基鋰之溶液(1.6 M，13.5 mL)。接著將混合物冷卻至約-78℃且緩慢添加TMSCl (1.36 mL，10.8 mmol)。添加完成之後，使混合物保持約15分鐘，隨後緩慢添加含有(3R,7aS)-3-(4-甲氧基苯基)-1,7a-二氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(CAS 170885-07-1，1.00 g，4.3 mmol)之THF (20 mL)。混合物在約-78℃保持額外約2小時，隨後升溫至約25℃。使混合物在約25℃維持約1小時，隨後用NH_4Cl飽和水溶液與氫氧化銨之混合物處理。分離醚層且用EtOAc萃取水相兩次。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C120**。產量：457 mg(43%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, 2 H), 6.89 (d, 2 H), 6.31 (s, 1 H), 4.20 (dd, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.77 (q, 1 H), 3.59 (dd, 1 H), 2.61 - 2.72 (m, 1 H), 2.44 - 2.55 (m, 1 H), 2.29 - 2.42 (m, 1 H), 1.23 (d, 3 H)。

步驟2. 合成(3R,7R,7aS)-3-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-6-(苯基硒烷基)四氫-吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C121)。在約-78℃，向化合物**C120** (450 mg，1.8 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加LDA (2 M，1.18 mL)且攪拌約30分鐘，隨後添加氯化苯基硒(462 mg，2.4 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。混合物在約-78℃保持約30分鐘，接著升溫至約25℃維持約2小時。添加EtOAc及水且分離各相。水相用

EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C121**。產量：343 mg(47%)。此物質不經進一步表徵即用於下一步驟中。

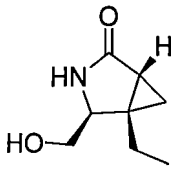
步驟3. 合成(3R,7aS)-3-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-1,7a-二氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C122)。化合物**C121** (343 mg，0.85 mmol)於DCM (15 mL)及吡啶(0.15 mL)中之溶液在約0℃用30%過氧化氫溶液(0.17 mL，2.8 mmol)處理。使混合物在約0℃保持約30分鐘，隨後緩慢溫熱至約25℃。約3小時之後，混合物用DCM (10 mL)稀釋且用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌。DCM萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C122**。產量：143 mg(68%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, 2 H), 6.91 (d, 2 H), 6.18 (s, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 4.39 - 4.49 (m, 1 H), 4.21 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.47 (s, 1 H), 2.09 (d, 3 H)。

步驟4. 合成(3R,5aR,6aS,6bS)-3-(4-甲氧基苯基)-6a-甲基四氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C123)。在約25℃，將六甲基二矽烷胺基鈉(1 M，0.57 mL)添加至碘化三甲基氧化銃(128 mg，0.57 mmol)於DMSO (2 mL)中之懸浮液中。使混合物在約25℃保持約30分鐘，接著加熱至約55℃維持約30分鐘。將混合物冷卻至約25℃，接著添加化合物**C122** (100 mg，0.41 mmol)於THF (1 mL)中之溶液。約18小時之後，添加NH_4Cl水溶液且混合物用乙醚廣泛萃取。合併之乙醚萃取物用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C123**。產量：55 mg(52%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.24 - 7.29 (m, 2 H) 6.86 - 6.92 (m, 2 H) 6.06 (s, 1 H) 4.11 - 4.16 (m, 1 H) 3.92 (ddd, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 3.50 (dd, 1 H) 1.72 - 1.77 (m, 1 H) 1.30 (s, 3 H) 1.19 (s, 1 H) 1.17 (d, 1 H)。

步驟5. 合成(1R,4S,5S)-4-(羥基甲基)-5-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]

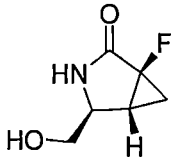
己-2-酮(L94)。向化合物**C123**(200 mg，0.77 mmol)於18 mL乙腈及2 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(7 mg，0.04 mmol)。反應混合物在約95℃加熱約1小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L94**。產量：95 mg(87%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.04 (br. s., 1 H) 3.81 (dd, 1 H) 3.62 - 3.68 (m, 1 H) 3.57 - 3.61 (m, 1 H) 2.12 (br. s., 1 H) 1.62 - 1.68 (m, 1 H) 1.30 (s, 3 H) 0.99 (dd, 1 H) 0.85 - 0.89 (m, 1 H)。

合成(1R,4S,5S)-5-乙基-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L95)



此化合物以與化合物**L94**相同之方式製備，但在步驟1中用氯化乙基鎂取代甲基鋰。其不經進一步表徵即用於下一步驟中。

製備51；(1S,4S,5R)-1-氟-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L96)



步驟1. 合成(3R,7R,7aS)-3-苯基-7-乙烯基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C124)。將溴化亞銅-甲硫醚複合物(10.4 g，50 mmol)於乙醚(70 mL)中之懸浮液冷卻至約-10℃且緩慢添加溴化乙烯基鎂之溶液(1 M，100 mL)。混合物在約-10℃攪拌約30分鐘。接著將混合物冷卻至約-78℃且緩慢添加TMSCl(9.2 mL，73 mmol)。添加完成之後，使混合物保持約15分鐘，隨後緩慢添加含有(3R,7aS)-3-苯基-1,7a-二氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(CAS 134107-65-6，6.70 g，33 mmol)之THF(70 mL)。使混合物在約-78℃維持額外約4小時，隨後用NH_4Cl飽和水溶液與氫氧化銨之混合物處理。分離醚層且用EtOAc萃取水相兩

次。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C124**。產量：5.53 g(72%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.47 (m, 2 H), 7.31 - 7.40 (m, 3 H), 6.39 (s, 1 H), 5.88 (ddd, 1 H), 5.12 - 5.20 (m, 2 H), 4.19 (dd, 1 H), 3.96 (q, 1 H), 3.71 (dd, 1 H), 2.95 (dq, 1 H), 2.63 - 2.81 (m, 2 H)。

步驟2. 合成(3R,7R,7aS)-6-氟-3-苯基-7-乙烯基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C125)。利用正丁基鋰(2.5 M，1.1 mL)及二異丙胺(0.73 mL，5.2 mmol)、在THF中、在約0℃維持約1小時來產生LDA之溶液。化合物**C124** (1.00 g，4.4 mmol)於THF (40 mL)中之溶液用LDA溶液在約-78℃處理。約30分鐘之後，添加NFSI (1.70 g，5.2 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。將混合物升溫至約25℃維持約16小時。添加NH_4Cl飽和水溶液且用EtOAc (50 mL)萃取混合物。EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C125**。產量：441 mg(41%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.50 (m, 5 H), 6.48 (s, 1 H), 5.95 (ddd, 1 H), 5.31 - 5.38 (m, 2 H), 5.22 (dd, 1 H), 4.22 - 4.33 (m, 1 H), 3.75 - 3.86 (m, 2 H), 2.93 - 3.08 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -194.19, -198.01。

步驟3. 合成(3R,7S,7aS)-6-氟-7-(羥基甲基)-3-苯基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C126)。使含有臭氧的氧氣流在約-78℃鼓泡通過化合物**C125** (440 mg，1.8 mmol)於DCM (6 mL)及MeOH (2 mL)中之溶液。混合物保持藍色之後，用甲硫醚(3 mL)處理混合物。添加$NaBH_4$(202 mg，5.3 mmol)且使混合物在約-78℃攪拌約30分鐘，隨後升溫至約0℃維持約30分鐘。混合物用NH_4Cl飽和水溶液處理且用EtOAc萃取。EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C126**。產量：207 mg (46%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 - 7.50 (m, 5 H), 6.44 (s, 1

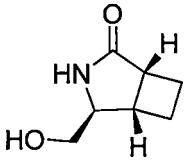
H), 5.31 (dd, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 4.04 (dt, 1 H), 3.87 - 3.97 (m, 2 H), 3.76 (dd, 1 H), 2.49 - 2.69 (m, 1 H), 1.69 (t, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -193.64。

步驟4. 合成(3R,7R,7aS)-7-(溴甲基)-6-氟-3-苯基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C127)。化合物**C126** (202 mg，0.8 mL)於DCM中之溶液用吡啶(0.13 mL，1.6 mmol)及四溴化碳(323 mg，1.0 mmol)處理。向混合物中緩慢添加三苯膦(258 mg，1.0 mmol)。使混合物在約25℃保持約2小時，接著添加$NaHCO_3$飽和水溶液且用EtOAc萃取混合物。合併之EtOAc萃取物用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C127**。產量：185 mg(73%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 - 7.47 (m, 5 H), 6.45 (s, 1 H), 5.21 (dd, 1 H), 4.41 - 4.49 (m, 1 H), 3.82 - 3.89 (m, 2 H), 3.76 - 3.81 (m, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 2.74 - 2.88 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -193.19。

步驟5. 合成(3R,5aS,6aR,6bS)-5a-氟-3-苯基四氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并-[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C128)。化合物**C127** (185 mg，0.59 mmol)於THF (10 mL)中之溶液在約-78℃用六甲基二矽烷胺基鋰(1 M，0.62 mL)處理。在約-78℃歷時約15分鐘之後，將混合物升溫至約0℃維持約30分鐘，接著添加另一份六甲基二矽烷胺基鋰(1 M，0.31mL)。在約0℃再歷時約30分鐘之後，混合物用NH_4Cl飽和水溶液處理且用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C128**。產量：110 mg (80%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 - 7.44 (m, 5 H), 6.40 (s, 1 H), 4.26 (dd, 1 H), 3.61 - 3.69 (m, 1 H), 3.53 - 3.60 (m, 1 H), 2.60 (td, 1 H), 1.90 (ddd, 1 H), 1.44 (dt, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -208.58。

步驟6. 合成**(1S,4S,5R)-1-氟-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L96)**。向化合物**C128** (110 mg，0.47 mmol)於18 mL乙腈及2 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(5 mg，0.02 mmol)。使反應混合物在約25℃保持約6小時，接著在約60℃加熱約6小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L96**。產量53 g (77%)。其不經進一步表徵即用於下一步驟中。

製備52：(1R,4S,5S)-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-2-酮(L97)



步驟1. 合成**(1S,2S,5R)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-3-甲酸第三丁酯(C129)**。(S)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(CAS81658-27-7，1.00 g，3.1 mmol)於丙酮(330 mL)中之溶液用乙烯氣體飽和且在約-20℃用紫外光照射約6小時。在照射期間，維持乙烯氣體之穩定流動。接著濃縮混合物且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C129**。產量：250 mg (23%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.89 (s, 1 H), 3.81 (dd, 1 H), 3.59 (d, 1 H), 3.03 (t, 1 H), 2.88 (q, 1 H), 2.49 - 2.44 (m, 1 H), 2.29 - 2.25 (m, 1 H), 2.11 - 1.99 (m, 2 H), 1.54 (s, 9 H), 0.84 (s, 9 H), 0.06 (m, 6 H)。

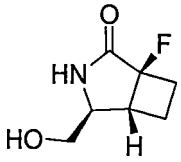
步驟2. 合成**(1S,2S,5R)-2-(羥基甲基)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-3-甲酸第三丁酯(C130)**。化合物**C129** (568 mg，1.6 mmol)於THF (8 mL)中之溶液在約25℃用氟化四丁銨溶液(1 M，3.2 mL)處理。約4小時之後，將混合物傾入水中且用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C130**。產量：357 mg (93%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

6.66 (br. s., 1 H), 3.90 - 4.01 (m, 1 H), 3.79 - 3.86 (m, 1 H), 3.61 (t, 1 H), 2.91 - 2.99 (m, 1 H), 2.78 - 2.88 (m, 1 H), 2.41 - 2.52 (m, 1 H), 2.30 - 2.41 (m, 1 H), 2.01 - 2.16 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H)。

步驟3. 合成(1R,4S,5S)-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-2-酮(L97)。

將化合物**C130** (357 mg，1.5 mmol)在約25℃溶解於DCM (1 mL)中。添加DCM (1 mL)與TFA (1 mL)之混合物且將混合物在約25℃保持約2小時。接著將其濃縮至乾燥，得到標題化合物**L97**。產量：211 mg (100%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.55 (br. s., 2 H), 4.34 (dd, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.82 (t, 1 H), 3.02 - 3.18 (m, 1 H), 2.82 - 2.99 (m, 1 H), 2.48 - 2.64 (m, 1 H), 2.36 - 2.48 (m, 1 H), 2.02 - 2.26 (m, 2 H)。

製備53：(1S,4S,5R)-1-氟-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-2-酮(L98)

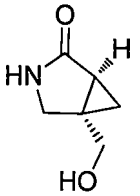


步驟1. 合成(3R,5aS,7aR,7bS)-5a-氟-3-(4-甲氧基苯基)六氫環丁[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C131)。化合物**C117** (300 mg，1.2 mmol)於丙酮(450 mL)中之溶液用乙烯氣體飽和且在約-20℃用紫外光照射約6小時。在照射期間，維持乙烯氣體之穩定流動。接著濃縮混合物且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C131**。產量：170 mg (51%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, 2 H), 6.90 (d, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 4.21 (dd, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.78 - 3.74 (m, 1 H), 3.32 (dd, 1 H), 3.06 - 3.01 (m, 1 H), 2.65 - 2.56 (m, 2 H), 2.49 - 2.42 (m, 1 H), 1.67 - 1.62 (m, 1 H)。

步驟2. 合成(1S,4S,5R)-1-氟-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-

2-酮(L98)。向化合物**C131** (200 mg，0.72 mmol)於9 mL乙腈及1 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(7 mg，0.04 mmol)。反應混合物在約70℃加熱約1小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L98**。產量：115(100%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (br. s., 1 H), 3.55 - 3.71 (m, 2 H), 3.39 - 3.55 (m, 2 H), 2.81 - 3.00 (m, 1 H), 2.41 - 2.60 (m, 2 H), 2.18 - 2.34 (m, 1 H), 1.36 - 1.53 (m, 1 H)。

製備54：(±)-(1S,5S)-5-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L100)



步驟1. 合成1-((苯甲醯氧基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯(C132)。1-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯(CAS 161152-76-7，427 mg，2 mmol)於DCM (6.4 mL)中之溶液用苯甲酸(368 mg，3 mmol)、EDCI鹽酸鹽(581 mg，3 mmol)及DMAP (49 mg，0.4 mmol)處理，且加熱至約40℃維持約12小時。將混合物冷卻至約25℃，用DCM稀釋，用1 M HCl及10% Na_2CO_3水溶液洗滌。濃縮DCM溶液，且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C132**，其不經進一步表徵即用於下一步驟中。產量：0.57 g(90%)。

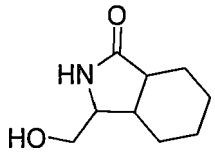
步驟2. 合成1-((苯甲醯氧基)甲基)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯(C133)。化合物**C132** (0.57 g，1.8 mmol)於EtOAc (20 ml)中之溶液用過碘酸鈉(1.5 g，7.2 mmol)於水(20 ml)中之溶液及三氯化釕(21 mg (50%)，0.054 mmol)處理。混合物在約20℃攪拌約6小時，接著用2-丙醇(20 ml)處理且攪拌約0.5小時。其接著用水稀釋且用EtOAc萃取兩次。合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C133**，其不經進一步表

徵即用於下一步驟中。產量：0.40 g(60%)。

步驟3. 合成苯甲酸(4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基)甲酯(C134)。化合物**C133** (0.40 g，0.5 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液用TFA(0.5 mL)處理且在約25℃攪拌約15分鐘。濃縮混合物且將殘餘物再溶解於甲苯中且再次濃縮，得到標題化合物**C134**，其不經進一步表徵即用於下一步驟中。

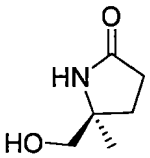
步驟4. 合成(5-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L100)。存於THF(2 mL)中的化合物**C134** (推測為0.4 mmol)用NaOH (0.3 mL，2 M，0.6 mmol)處理且在約25℃攪拌約1小時。化合物**L100**之此溶液不經進一步表徵即用於下一步驟中。

製備55：(±)-3-(羥基甲基)八氫-1H-異吲哚-1-酮(L101)



步驟1. 合成(±)-3-(羥基甲基)八氫-1H-異吲哚-1-酮(L101)。將3-側氧基八氫-1H-異吲哚-1-甲酸乙酯(CAS 84385-29-5，400 mg，1.9 mmol)溶解於THF (9.5 mL)中，向其中添加硼氫化鋰(59 mg，2.65 mmol)。在約25℃攪拌反應物隔夜。將混合物冷卻至約0℃且逐滴添加2 M HCl直至氣體逸出停止。溶液用K_2CO_3中和且過濾。濃縮濾液。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L101**。產量：0.26 g(81%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 4.63 (t, 1 H), 3.42 - 3.50 (m, 1 H), 3.38 - 3.42 (m, 2 H), 2.35 - 2.40 (m, 1 H), 2.23 - 2.30 (m, 1 H), 1.90 - 1.98 (m, 1 H), 1.40 - 1.63 (m, 3 H), 1.27 - 1.40 (m, 1 H), 0.84 - 1.11 (m, 3 H)。

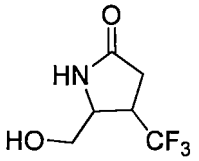
製備56：(S)-5-(羥基甲基)-5-甲基吡咯啶-2-酮(L102)



步驟1. 合成**(S)-2-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸甲酯(C135)**。2-甲基-5-側氧基吡咯啶-1,2-二甲酸(S)-1-第三丁酯2-甲酯(CAS 1109790-91-1，1.2 g，4.7 mmol)於DCM中之溶液在約25℃用TFA (0.36 mL，4.7 mmol)處理約2小時。濃縮混合物，得到標題化合物**C135**。產量：1.2 g (100%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (br. s., 1 H), 3.80 (s, 3 H), 2.48 - 2.66 (m, 3 H), 2.02 - 2.15 (m, 1 H), 1.58 (s, 3 H)。

步驟2. 合成**(S)-5-(羥基甲基)-5-甲基吡咯啶-2-酮(L102)**。化合物**C135** (1.2 g，4.7 mmol)於THF (76 mL)中之溶液用硼氫化鋰(218 mg，9.9 mmol)處理。讓反應進行隔夜，其後將溶液冷卻至約0℃且逐滴添加2 M HCl直至氣體逸出停止。溶液用K_2CO_3中和且過濾。濃縮濾液。藉由層析純化殘餘物，得到油狀標題化合物**C136**，讓其結晶。其用乙醚濕磨且過濾，得到標題化合物**L102**。產量：0.30 g(49%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.43 (br. s., 1 H), 4.83 - 4.87 (m, 1 H), 3.16 - 3.24 (m, 2 H), 2.06 - 2.21 (m, 2 H), 1.96 (ddd, 1 H), 1.59 (ddd, 1 H), 1.09 (s, 3 H)。

製備57：5-(羥甲基)-4-(三氟甲基)吡咯啶-2-酮(L104)



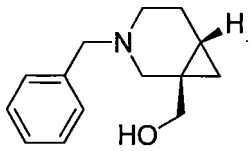
步驟1. 合成**2-((二苯基亞甲基)胺基)-3-(三氟甲基)戊二酸二乙酯(C136)**。2-((二苯基亞甲基)胺基)乙酸乙酯(CAS 69555-14-2，1.9 g，7 mmol)、苯甲基三乙基NH_4Cl (0.3 g，1.3 mmol)、10% NaOH水溶液(10 mL)與DCM (10 mL)之混合物在約0℃攪拌約15分鐘。添加(E)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯(CAS 25597-16-4，1 mL，7 mmol)之後，混

合物在約0℃劇烈攪拌約90分鐘。分離DCM且用DCM萃取水相。合併之DCM萃取物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**C136**。產量：2.6 g(85%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 - 7.67 (m, 2 H), 7.43 - 7.50 (m, 4 H), 7.31 - 7.38 (m, 2 H), 7.14 - 7.20 (m, 2 H), 4.43 (d, 1 H), 4.13 - 4.25 (重疊q, 4 H), 3.62 - 3.74 (m, 1 H), 3.12 (dd, 1 H), 2.81 (dd, 1 H), 1.27 (重疊t, 6 H)。

步驟2. 合成5-側氧基-3-(三氟甲基)吡咯啶-2-甲酸乙酯(C137)。化合物**C136** (2.6 g，6.0 mmol)、10%檸檬酸水溶液(24 mL，212 mmol)與THF (17 mL)之混合物在約25℃攪拌2天。用EtOAc萃取反應物，且合併之EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C137**。產量：1.1 g(85%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.72 (br. s., 1 H), 4.28 (q, 2 H), 3.40 (m, 1 H), 2.70 (dd, 1 H), 2.52 (dd, 1 H), 1.33 (t, 3 H)。

步驟3. 合成5-(羥甲基)-4-(三氟甲基)吡咯啶-2-酮(L104)。向化合物**C137** (1.1 g，5.1 mmol)於THF (25 mL)中之溶液中添加硼氫化鋰(0.16 g，7.1 mmol)。在約25℃攪拌混合物隔夜。將混合物冷卻至約0℃且逐滴添加2 M HCl直至氣體逸出停止。混合物用K_2CO_3中和且過濾。濃縮濾液且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L104**。產量：0.44 g (47%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.92 (br. s., 1 H, 非對映異構體1), 6.89 (d, 1 H, 非對映異構體2), 5.35 (m, 1 H, 非對映異構體2), 5.07 (t, 1 H, 非對映異構體1), 3.84 (m, 1 H, 非對映異構體2), 3.58 (m, 1 H, 非對映異構體1), 3.30 - 3.46 (m, 3 H, 1 H非對映異構體1與2 H非對映異構體2之混合物), 3.12 (m, 1 H, 非對映異構體1), 2.74 (dd, 1 H, 非對映異構體2), 2.59 (dd, 1 H, 非對映異構體1), 2.42 (dd, 1 H, 非對映異構體2), 2.17 (dd, 1 H, 非對映異構體1)。

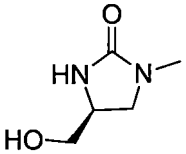
製備58：(±)-((1R,6S)-3-苯甲基-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-1-基)甲醇(L105)



步驟1. 合成(±)-((1R,6S)-3-苯甲基-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-1-基)甲醇(L105)。

為了獲得所需目標物質，使(1-苯甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)甲醇(CAS 244267-39-8，545 mg，2.7 mmol)發生環丙烷化，如*Tetrahedron* **2003**, *59*, 6363中所述，得到標題化合物**L105**。產量：252 mg(43%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.13 - 7.41 (m, 5 H), 4.42 (t, 1 H), 3.32 - 3.49 (m, 2 H), 3.28 (dd, 1 H), 3.08 (dd, 1 H), 2.74 (d, 1 H), 2.21 - 2.39 (m, 2 H), 1.77 - 1.98 (m, 2 H), 1.49 - 1.70 (m, 1 H), 0.69 - 0.85 (m, 1 H), 0.39 - 0.53 (m, 2 H)。

製備59：(S)-4-(羥甲基)-1-甲基咪唑啶-2-酮(L106)



步驟1. 合成2-側氧基咪唑啶-1,5-二甲酸(S)-1-苯甲酯5-甲酯(C138)。

在約25℃，向(S)-3-((苯甲氧基)羰基)-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸(CAS 59760-01-9，3.0 g，11.4 mmol)於MeOH (40 mL)中之懸浮液中緩慢添加亞硫醯氯(0.4 mL，5.7 mmol)。混合物在約25℃攪拌隔夜，隨後在減壓下移除揮發物。將殘餘物溶解於DCM中且用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌DCM。DCM經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**C138**。產量：2.9 g(93%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.26 - 7.45 (m, 5 H), 5.19 (q, 2 H), 4.78 (dd, Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.63 - 3.71 (m, 1 H), 3.37 (dd, 1 H), 2.71 (s, 3 H)。

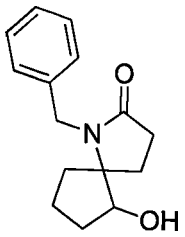
步驟2. 合成3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1,5-二甲酸(S)-1-苯甲酯5-甲酯(C139)。向化合物**C138** (0.96 g，3.5 mmol)於DME(17 mL)中之溶液

中添加K_2CO_3 (0.96 g，6.9 mmol)，隨後添加碘甲烷(0.87 mL，13.9 mmol)。混合物在約50℃加熱約19小時。接著將混合物冷卻至約25℃且用水稀釋。分離各層且用EtOAc萃取水相三次。合併之DME與EtOAc萃取物用NH_4Cl半飽和水溶液、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C139**。產量：0.75 g(74%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.31 - 7.44 (m, 5 H), 5.19 (dd, 2 H), 4.78 (dd, 1 H), 3.67 - 3.74 (m, 1 H), 3.37 (dd, 1 H), 3.31 (s, 2 H), 2.71 (s, 3 H)。

步驟3. 合成5-(羥甲基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-甲酸(S)-苯甲酯(C140)。在約0℃，向化合物**C139** (0.75 g，2.6 mmol)於EtOH (7 mL)中之溶液中緩慢添加$NaBH_4$ (119 mg，3.1 mmol)。混合物在約0℃攪拌約2.5小時，隨後添加額外119 mg $NaBH_4$。在約0℃繼續攪拌額外約1.5小時。逐滴添加鹽酸(10%)至經冷卻之混合物中直至氣體逸出停止。在減壓下濃縮混合物且將殘餘物溶解於EtOAc中。EtOAc萃取物用$NaHCO_3$飽和水溶液、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**C140**。產量：200 mg (30%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.24 - 7.49 (m, 5 H), 5.10 - 5.28 (m, 2 H), 5.02 (t, 1 H), 4.04 - 4.19 (m, 1 H), 3.42 - 3.60 (m, 2 H), 3.25 (dd, 1 H), 2.71 (s, 3 H)。

步驟4. 合成(S)-4-(羥甲基)-1-甲基咪唑啶-2-酮。向化合物**C140** (200 mg，0.74 mmol)於MeOH (19 mL)中之溶液中添加鈀/碳(25 mg)且混合物在氫氣氛圍(1 atm)下攪拌約6小時。過濾混合物，且濃縮濾液。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L106**。產量：61 mg(64%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 3.46 - 3.55 (m, 1 H), 3.31 - 3.38 (m, 2 H), 3.24 - 3.31 (m, 1 H), 3.05 (dd, 1 H), 2.59 (s, 3 H)。

製備60：1-苯甲基-6-羥基-1-氮雜螺[4.4]壬-2-酮(L107)



步驟1. 合成1-苯甲基-1H-吡咯-2(5H)-酮(C141)。2,5-二甲氧基-2,5-二氫呋喃(12.2 mL，100 mmol)、N-苯甲胺(10.9 mL，100 mmol)、濃HCl (12.5 mL，150 mmol)與H_2O (400 mL)之混合物在約25℃攪拌約5小時。混合物用固體$NaHCO_3$中和且用EtOAc萃取。EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C141**。產量：5.0 g(29%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 - 7.38 (m, 5 H), 6.33 - 6.36 (m, 1 H), 5.29 - 5.32 (m, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 3.14 - 3.15 (m, 2 H)。

步驟2. 合成1-苯甲基-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1H-吡咯(C142)。在約25℃，向化合物**C141** (2.0 g，12 mmol)及Et_3N(3.3 mL，23 mmol)於無水DCM (20 mL)中之溶液中添加第三丁基二甲基矽烷基三氟甲磺酸酯(2.4 mL，12 mmol)。約5小時之後，用EtOAc及H_2O稀釋反應混合物。分離水相且用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C142**。產量：2.0 g(61%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 - 7.15 (m, 4 H), 6.90 - 6.93 (m, 1 H), 6.03 - 6.04 (m, 1 H), 5.78 - 5.80 (m, 1 H), 5.07 - 5.09 (m, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 0.073 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H)。

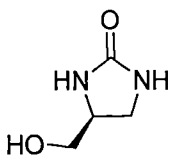
步驟3. 合成1-苯甲基-5-(1-羥基環丁基)-1H-吡咯-2(5H)-酮(C143)。在25℃，向化合物**C142** (500 mg，1.7 mmol)於DCM (12 mL)中之溶液中添加3 A分子篩及環丁酮(0.21 mL，2.8 mmol)。所得混合物在約25℃攪拌約15分鐘且接著冷卻至約-78℃。逐滴添加BF_3-Et_2O(0.32 mL，370 mg，2.6 mmol)。混合物在約-78℃攪拌約2小時，

接著升溫至約0℃且用H_2O淬滅。分離DCM，用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌，且用DCM萃取水相。DCM萃取物用飽和$NaHCO_3$洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C143**。產量：300 mg(71%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 - 7.24 (m, 5 H), 6.90 - 6.92 (m, 1 H), 6.23 - 6.25 (m, 1 H), 5.00 (d, 1 H), 4.27 (d, 1 H), 4.05 - 4.06 (m, 1 H), 2.21 - 2.23 (m, 1 H), 1.95 - 2.04 (m, 2 H), 1.82 - 1.86 (m, 2 H), 1.81 (s, 1 H), 1.42 - 1.49 (m, 1 H)。

步驟4. 合成1-苯甲基-1-氮雜螺[4.4]壬烷-2,6-二酮(C144)。在0℃，向化合物**C143** (300 mg，1.2 mmol)於DCM (20 ml)中之溶液中添加濃HCl (0.2 mL，2.2 mmol)。混合物在約0℃攪拌約5小時且濃縮，得到化合物**C144**，其不經純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 - 7.30 (m, 5 H), 4.75 (d, 1 H), 3.90 (d, 1 H), 2.37 - 2.59 (m, 2 H), 2.21 - 2.37 (m, 1 H), 1.99 - 2.10 (m, 1 H), 1.83 - 1.99 (m, 3 H), 1.58 - 1.83 (m, 3 H)。

步驟5. 合成1-苯甲基-6-羥基-1-氮雜螺[4.4]壬-2-酮(L107)。向化合物**C144** (150 mg，0.62 mmol)於MeOH (4 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (38 mg，0.93 mmol)。混合物在約25℃攪拌約20分鐘，隨後用H_2O稀釋且用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到呈非對映異構體混合物形式之標題化合物**L107**。產量：105 mg(70%)。其不經進一步表徵即用於下一步驟中。

製備61：(S)-4-(羥甲基)咪唑啶-2-酮(L108)

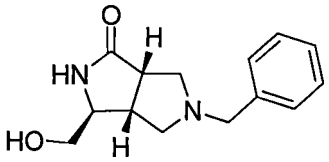


步驟1. 合成(4*S*)-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸甲酯(C145)。(5*S*)-2-側

氧基咪唑啶-1,5-二甲酸1-苯甲酯5-甲酯(CAS 168399-08-4，325 mg，1.2 mmol)與10% Pd/C(33 mg)於MeOH(4.7 mL)中之懸浮液在氫氣氛圍下、在約25℃振盪約5.5小時。將混合物過濾且濃縮，得到標題化合物**C145**。產量：163 mg(97%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 6.73 (s, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 4.25 (ddd, 1 H), 3.52 - 3.65 (m, 2 H), 3.32 (2, 3 H)。

步驟2. 合成(4S)-4-(羥基甲基)咪唑啶-2-酮(L108)。在約0℃，將硼氫化鈉(56 mg，1.4 mmol)添加至化合物**C145** (160 mg，1.1 mmol)之溶液中。混合物在約0℃攪拌約3小時，接著逐滴添加10% HCl溶液直至氣體逸出停止。濃縮混合物且用EtOAc稀釋殘餘物。EtOAc用$NaHCO_3$飽和水溶液、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**L108**。產量：360 mg(所要產物與鹽之混合物)。其不經純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 3.53 - 3.61 (m, 1 H), 3.30 - 3.36 (m, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 1 H), 3.04 (dd, 1 H)。

製備62：(3S,3aR,6aS)-5-苯甲基-3-(羥基甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-1(2H)-酮(L109)

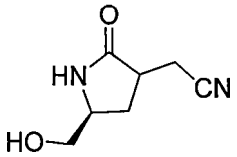


步驟1. 合成(5aS,8aR,8bS)-7-苯甲基-3,3-二甲基六氫-1H-吡咯并[3',4':3,4]-吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C146)。化合物**P20** (100 mg，0.65 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液及N-(甲氧基甲基)-N-[(三甲基矽烷基)甲基]-苯甲胺(CAS 93102-05-7，232 mg，0.98 mmol)在0℃用TFA (0.01 mL，0.13 mmol)處理。使混合物在約25℃保持約16小時，接著在約40℃加熱約4小時，隨後再添加232 mg CAS 93102-05-7。繼續加熱約16小時。將反應混合物冷卻至約25℃，用Et_3N(18 μL，0.13

mmol)中和且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C146**。產量：110 mg(59%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.16 - 7.41 (m, 5 H), 3.98 (dd, 1 H), 3.78 - 3.87 (m, 1 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 1 H), 3.35 (dd, 1 H), 3.10 (t, 1 H), 2.95 (d, 1 H), 2.79 (d, 1 H), 2.56 - 2.66 (m, 1 H), 2.24 (t, 1 H), 2.18 (dd, 1 H), 1.53 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H)。

步驟2. 合成(3S,3aR,6aS)-5-苯甲基-3-(羥基甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-1(2H)-酮(L109)。向化合物**C5146** (110 mg，0.38 mmol)於6 mL乙腈及0.6 mL水中之攪拌溶液中添加TFA (36 μL，0.46 mmol)。反應混合物在約60℃加熱約2小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L109**。產量：60 mg(64%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.20 - 7.37 (m, 5 H), 3.61 (s, 2 H), 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 3.39 - 3.45 (m, 1 H), 2.92 - 3.02 (m, 2 H), 2.66 - 2.78 (m, 2 H), 2.57 (dd, 1 H), 2.45 - 2.53 (m, 1 H)。

製備63：2-((5S)-5-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)乙腈(L110)

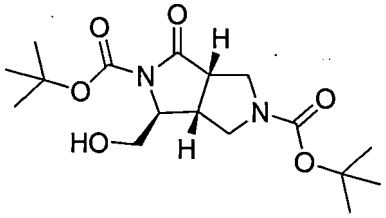


步驟1：合成(5*S*)-5-(((第三丁氧基羰基)氧基)甲基)-3-(氰基甲基)-2-側氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(C147)。在約-78℃，將LDA溶液(2 M，2.4 mL)添加至(S)-2-(((第三丁氧基羰基)-氧基)甲基)-5-側氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(CAS 360782-62-3，1.0 g，3.2 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中。約30分鐘之後，添加溴乙腈(0.22 mL，3.2 mmol)。混合物在約-78℃攪拌約20分鐘，接著添加$NaHCO_3$飽和水溶液(2 mL)。混合物用H_2O稀釋且用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物用H_2O、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘

物，得到標題化合物**C147**。產量：0.86 g(77%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.50 (dd, 1 H), 4.36 - 4.44 (m, 1 H), 4.10 - 4.19 (m, 1 H), 3.08 - 3.22 (m, 1 H), 2.88 (dd, 1 H), 2.60 (dd, 1 H), 2.41 (dd, 1 H), 2.06 - 2.20 (m, 1 H), 1.53 - 1.62 (m, 18 H)。

步驟2. 合成2-((*5S*)-5-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)乙腈(L110)。將濃HCl (2 mL)添加至化合物**C147** (500 mg，1.4 mmol)於MeOH (5 mL)及DCM (5 mL)中之溶液中。混合物在約25℃攪拌隔夜，接著濃縮，得到標題化合物**L110**。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.76 - 3.67 (m, 1 H), 3.56 - 3.48 (m, 2 H), 2.90 - 2.87 (m, 1 H), 2.73 - 2.65 (m, 2 H), 2.27 - 2.24 (m, 1 H), 2.12 - 2.05 (m, 1 H)。

製備64：(1S,3aS,6aR)-1-(羥基甲基)-3-側氧基四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2,5(1H,3H)-二甲酸二-第三丁酯(L111)



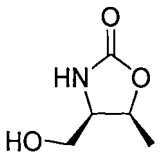
步驟1. 合成(1S,3aS,6aR)-5-苯甲基-1-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-側氧基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸第三丁酯(C148)。(S)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(CAS 81658-27-7，3.0 g，9.2 mmol)及N-(甲氧基甲基)-N-[(三甲基矽烷基)甲基]-苯甲胺(CAS 93102-05-7，3.27 g，13.8)於DCM(80 mL)中之溶液在約25℃用TFA(208 mg，1.84 mmol)處理且保持約18小時。添加三乙胺(0.26 mL，1.84 mmol)且濃縮混合物。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C148**。產量：2.6 g(61%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 3 H), 3.87 - 3.91 (m, 1 H), 3.84 (dd, 1 H), 3.65 (d, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 2.90 - 2.97 (m, 1 H), 2.82 - 2.89 (m, 1 H), 2.65 - 2.73 (m, 2 H),

2.54 - 2.63 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 0.82 (s, 9 H), 0.01 (s, 3 H), -0.02 (s, 3 H)

步驟2：合成(1S,3aS,6aR)-1-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-側氧基四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2,5(1H,3H)-二甲酸二-第三丁酯(C149)。向化合物**C148** (2.2 g，4.8 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(3.1 g，14.4 mmol)於MeOH (150 mL)中之溶液中添加鈀/碳(200 mg)且混合物在氫氣氛圍(1 atm)下攪拌約18小時。過濾混合物且濃縮濾液。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C149**。產量：1.12 g(49%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.99 - 4.10 (m, 2 H), 3.68 - 3.88 (m, 4 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 3.11 (dd, 1 H), 2.87 - 2.99 (m, 1 H), 1.54 (s, 9 H), 1.45 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H)。

步驟3. 合成(1S,3aS,6aR)-1-(羥基甲基)-3-側氧基四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2,5(1H,3H)-二甲酸二-第三丁酯(L111)。化合物**C149** (1.22 g，2.6 mmol)於THF (100 mL)中之溶液在約25℃用氟化四丁銨(1 M，3.9 mL)處理。約2小時之後，濃縮混合物。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L111**。產量：600 mg(65%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.18 (dd, 1 H), 4.05 (dd, 1 H), 3.69 - 3.82 (m, 2 H), 3.56 - 3.69 (m, 1 H), 3.47 (dd, 1 H), 3.21 (dd, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H), 2.87 - 2.99 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.46 (s, 9 H)

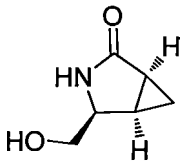
製備65：(4R,5S)-4-(羥基甲基)-5-甲基噁唑啶-2-酮(L112)



步驟1. 合成(4R,5S)-4-(羥基甲基)-5-甲基噁唑啶-2-酮(L112)。在約0℃，向(4S,5S)-5-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸甲酯(CAS 182267-22-7，165 mg，1.0 mmol)於EtOH (6 mL)中之混合物中添加$NaBH_4$(43

mg，1.1 mmol)。氣體逸出停止之後，在約25℃攪拌混合物約4小時。將混合物再冷卻至約0℃且添加額外$NaBH_4$ (35 mg，0.9 mmol)。將混合物升溫至約25℃且在約2小時之後，添加NH_4Cl飽和水溶液且攪拌混合物隔夜。過濾混合物且用EtOH洗滌固體。濃縮濾液且藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L112**。產量：97 mg(72%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.72 (s, 1 H), 4.72 - 4.88 (m, 1 H), 3.99 (br. s., 1 H), 3.74 - 3.86 (m, 1 H), 3.54 - 3.73 (m, 2 H), 1.38 (d, 3 H)。

製備66：(1S,4S,5R)-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L113)



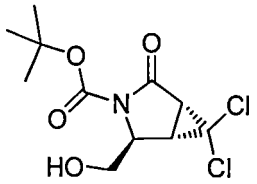
步驟1. 合成(5aS,6aR,6bS)-3,3-二甲基四氫-1H-環丙并[3,4]吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C150)。將化合物**P20** (1.0 g，6.5 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液冷卻至0℃且添加重氮甲烷(由6.7 g N-甲基-N-亞硝基脲於65 mL乙醚中製備)。在約0℃分數份添加乙酸鈀(72 mg，0.32 mmol)。將混合物升溫至約25℃維持約16小時。過濾混合物且添加第二份重氮甲烷及乙酸鈀且攪拌隔夜。重氮甲烷及乙酸鈀重複添加兩次以上。過濾混合物且濃縮濾液。藉由HPLC純化殘餘物，得到標題化合物**C150**。產量：100 mg(9%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.47 - 3.57 (m, 3 H), 1.90 - 1.98 (m, 1 H), 1.75 - 1.81 (m, 1 H), 1.12 - 1.19 (m, 1 H), 0.58 - 0.63 (m, 1 H)。

步驟2. 合成(1S,4S,5R)-4-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(L113)。

向化合物**C150** (95 mg，0.57 mmol)於5 mL乙腈及1 mL水中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸(5 mg，0.03 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約1小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮且藉由層析純化殘餘

物，得到標題化合物**L113**。產量：35 mg(33%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.61 (br. s, 1 H), 3.95 (d, 1 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.51 (dd, 1 H), 3.34 (dt, 1 H), 2.01 - 2.10 (m, 1 H), 0.98 - 1.05 (m, 1 H), 0.78 - 0.83 (m, 1 H)。

製備67：(1S,2S,5R)-6,6-二氯-2-(羥基甲基)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯(L114)



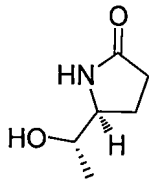
步驟1. 合成(1S,2S,5R)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-6,6-二氯-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯(C151)。向(S)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(CAS 247200-49-3，5.0 g，16 mmol)及苯甲基三乙基NH_4Cl (0.73 g，3.2 mmol)於$CHCl_3$ (100 mL)中之攪拌溶液中添加50% NaOH溶液(100 mL)。混合物在約25℃攪拌約16小時，接著用DCM稀釋且分離。用額外DCM萃取水相兩次。合併之DCM萃取物用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C151**。產量：3.6 g(57%)，無色液體狀。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.90 - 4.09 (m, 1 H), 3.81 - 3.89 (m, 1 H), 3.73 - 3.81 (m, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 1 H), 3.57 (dd, 1 H), 2.28 - 2.39 (m, 1 H), 2.22 - 2.29 (m, 1 H), 1.43 (d, 9 H), 0.90 (d, 9 H), 0.03 - 0.10 (m, 6 H)

步驟2. 合成(1S,2S,5R)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-6,6-二氯-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯(C152)。將過碘酸鈉(654 mg，3.0 mmol)溶解於水(6.5 mL)中且添加催化量的水合二氧化釕。攪拌5分鐘之後，添加化合物**C151** (400 mg，1.0 mmol)於EtOAc (6.5 mL)中之溶液。所得混合物劇烈攪拌隔夜。分離各相且

EtOAc相用硫酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C152**。產量：290 mg(70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.16 - 4.21 (m, 1 H), 3.92 - 3.98 (m, 1 H), 3.85 - 3.91 (m, 1 H), 2.82 (dd, 1 H), 2.56 (d, 1 H), 1.51 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H)。

步驟3. 合成(1S,2S,5R)-6,6-二氯-2-(羥基甲基)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯(L114)。存於THF(8 mL)中的化合物**C152** (290 mg，0.7 mmol)在約25℃用氟化四丁銨(1 M，1.4 mL)處理。混合物在約25℃攪拌約4小時，接著添加水且混合物用EtOAc(各15 mL)萃取兩次。合併之EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L114**。產量：124 mg(59%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.57 (br. s., 1 H), 4.19 - 4.27 (m, 1 H), 4.08 - 4.15 (m, 1 H), 3.90 (t, 1 H), 2.81 (d, 1 H), 2.55 (d, 1 H), 1.51 (s, 9 H)。

製備68：(S)-5-((S)-1-羥基乙基)吡咯啶-2-酮(L115)



步驟1. 合成(S)-5-((S)-1-羥基乙基)吡咯啶-2-酮(L115)。(S)-5-((S)-1-羥基乙基)-1-(9-苯基-9H-芴-9-基)吡咯啶-2-酮(CAS 191406-21-0，750 mg，2.0 mmol)及鈀/碳(350 mg)於MeOH(36 mL)及EtOAc(36 mL)中之混合物在約40 psi、在約25℃氫化約30小時。過濾混合物且濃縮濾液。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L115**。產量：220 mg(84%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.51 (br. s, 1 H), 4.66 (d, 1 H), 3.41 - 3.45 (m, 1 H), 3.31 - 3.36 (m, 1 H), 2.08 - 2.13 (m, 2 H), 1.93 - 2.05 (m, 1 H), 1.62 - 1.70 (m, 1 H), 0.98 (d, 3 H)。

製備69：(4S,5S)-4-(2-氟乙基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L116)

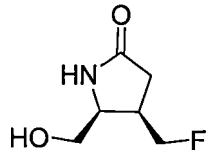
步驟1. 合成(7R,7aS)-7-(2-羥基乙基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C153)。在約0℃，將環己烯(4.3 mL，42 mmol)添加至甲硼烷於THF(1 M，21.1 mL)中之溶液中。30分鐘之後，將混合物升溫至約25℃且攪拌約30分鐘以上。冷卻至約0℃之後，歷時約15分鐘逐滴添加化合物**C55**(2.55 g，14.1 mmol)於DCM(70 mL)中之溶液。在0℃歷時約90分鐘之後，添加水(40 mL)且混合物在約0℃攪拌約30分鐘。對混合物進行部分濃縮以移除約50 mL DCM且添加THF(20 mL)。添加四水合過硼酸鈉(8.93 g，56mmol)且攪拌混合物隔夜，同時升溫至約20℃。分離各相且水相用DCM萃取5次且用MTBE萃取3次。合併之DCM及MTBE萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C153**。產量：2.04 g(73%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.38 (dt, 1 H), 3.91 (dd, 1 H), 3.68 - 3.77 (m, 2 H), 3.60 - 3.68 (m, 1 H), 2.94 (dd, 1 H), 2.53 - 2.65 (m, 1 H), 2.34 (dd, 1 H), 1.71 - 1.82 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.51 - 1.62 (m, 2 H), 1.48 (s, 3 H)。

步驟2. 合成(7S,7aS)-7-(2-氟乙基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C154)。在約0℃，向化合物**C153** (1.43 g，7.2 mmol)於DCM(36 mL)中之溶液中添加2,6-二甲基吡啶(2.09 mL，17.9 mmol)、DAST(1.75 mL，14.4 mmol)及三氫氟化三乙胺(1.16 mL，7.2 mmol)。攪拌混合物隔夜，同時升溫至約20℃，接著逐滴添加至$NaHCO_3$飽和水溶液中。用DCM萃取混合物4次。合併之DCM萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C154**。產量：1.06 g(73%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.55 - 4.52 (m, 1 H), 4.47 - 4.40 (m, 2 H), 3.92 (dd, 1 H), 3.78 - 3.73 (m, 1 H), 2.99 (dd, 1 H), 2.66 - 2.58 (m, 1 H), 2.36 (dd, 1 H), 2.01 - 1.86 (m, 1 H), 1.74 - 1.61 (m, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz,

CD_3OD) δ -221.50。

步驟3. 合成(4S,5S)-4-(2-氟乙基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L116)。向化合物**C154** (130 mg，0.65 mmol)於6.5 mL乙腈及1.3 mL水中之攪拌溶液中添加TFA(5 uL，0.07 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約1小時。將反應混合物冷卻至約25℃，濃縮，接著兩次再溶解於乙腈及水中且濃縮，得到標題化合物**L116**。產量：90 mg(86%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.63 - 4.51 (m, 1 H), 4.51 - 4.37 (m, 1 H), 3.70 - 3.57 (m, 3 H), 2.72 (m, 1 H), 2.38 - 2.18 (m, 2 H), 2.14 - 1.95 (m, 1 H), 1.95 - 1.73 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -220.91。

製備70：(4R,5S)-4-(氟甲基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L117)



步驟1. 合成(7R,7aS)-7-(1,2-二羥基乙基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C155)。在約25℃，向化合物**C55** (1.50 g，8.3 mmol)於丙酮(30 mL)及H_2O (3 mL)中之溶液中添加N-甲基嗎啉-N-氧化物(1.38 g，11.8 mmol)，隨後添加四氧化鋨(31 mg，0.12 mmol)。混合物在約25℃攪拌約3小時，接著濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到呈兩種非對映異構體之混合物形式的標題化合物**C155**。產量：1.47 g (82%)。

步驟2. 合成(7R,7aS)-7-(羥基甲基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C156)。在約25℃，向化合物**C155** (2.00 g，9.3 mmol)於MeCN (50 mL)中之溶液中添加水(5 mL)，隨後添加過碘酸鈉(2.19 g，10.2 mmol)。混合物在約25℃攪拌1小時，接著冷卻至約0℃且用$NaBH_4$ (538 mg，13.9 mmol)處理且攪拌約1小時。過濾混合物，濃縮

且將殘餘物溶解於DCM中且過濾。濃縮濾液，得到標題化合物**C156**。產量：1.69 g(98%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.43 (td, 1 H), 3.98 - 3.84 (m, 2 H), 3.63 - 3.48 (m, 2 H), 2.98 (dd, 1 H), 2.59 - 2.49 (m, 1 H), 2.27 (dd, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H)。

步驟3. 合成(7R,7aS)-7-(氟甲基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C157)。在約0℃，向化合物**C156** (1.70 g，9.3 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加2,6-二甲基吡啶(2.7 mL，23 mmol)、DAST (2.3 mL，18.6 mmol)及三氫氟化三乙胺(1.5 mL，9.3 mmol)。在約25℃攪拌混合物約18小時。混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅且用DCM萃取。合併之DCM萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C157**。產量：800 mg (46%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.34 - 4.63 (m, 3 H), 4.01 (dd, 1 H), 3.79 - 3.87 (m, 1 H), 3.03 (ddd, 1 H), 2.72 - 2.85 (m, 1 H), 2.26 (dd, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -218.27。

步驟4. 合成(4R,5S)-4-(氟甲基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L117)。向化合物**C157** (87 mg，0.46 mmol)於4 mL乙腈及1 mL水中之攪拌溶液中添加TFA (0.1 mL，1.4 mmol)。反應混合物在約90℃加熱約1小時。將反應混合物冷卻至約25℃，過濾，濃縮，接著再溶解於MeOH及甲苯中且濃縮。將殘餘物溶解於MeOH及甲苯中且濃縮若干次以上，得到標題化合物**L117**。產量：57 mg (83%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.47 - 4.75 (m, 2 H), 3.73 - 3.82 (m, 1 H), 3.58 - 3.73 (m, 2 H), 2.96 (td, 1 H), 2.31 (qd, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -222.48。

製備71：(3S,4R,5S)-3-氟-4-(氟甲基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L118)

步驟1. 合成(6S,7R,7aS)-6-氟-7-(氟甲基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C158)。化合物**C157** (730 mg，3.9 mmol)於THF

(20 mL)中之溶液在-78℃用LDA (2 M，2.9 mL)緩慢地處理。在-78℃歷時30分鐘之後，經由導管添加NFSI (1.97 g，6.2 mmol)於THF (20 mL)中之預冷卻(-78℃)溶液。NFSI添加完成之後立即在-78℃用水淬滅反應物且升溫至25℃。溶液用額外的水(15 mL)稀釋且用MTBE (50 mL)萃取。水相再次用MTBE (50 mL)萃取且合併之MTBE萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C158**。產量：120 mg (15%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.36 (dd, 1 H), 4.78 - 4.65 (m, 1 H), 4.65 - 4.53 (m, 1 H), 4.17 - 4.04 (m, 2 H), 3.96 - 3.86 (m, 1 H), 3.28 - 3.08 (m, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -202.40, -228.51。亦獲得(6R,7R,7aS)-6-氟-7-(氟甲基)-3,3-二甲基四氫吡咯并-[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C159**)。產量：540 mg(68%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.95 (dd, 1 H), 4.65 (d, 1 H), 4.50 - 4.58 (m, 2 H), 4.04 (ddd, 1 H), 3.75 (ddd, 1 H), 2.76 - 2.96 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -187.58, -223.88。

步驟2. (6R,7R,7aS)-6-氟-7-(氟甲基)-3,3-二甲基四氫吡咯并-[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C159)之差向異構化。在-78℃，將LDA (2 M，0.89 mL)添加至化合物**C159** (240 mg，1.2 mmol)於甲苯(3 mL)中之溶液中。攪拌混合物30分鐘，其後添加BHT (517 mg，2.3 mmol)於甲苯(6 mL)中之-78℃溶液。BHT添加之後立即添加水(2 mL)且將混合物升溫至20℃。添加EtOAc且再次用EtOAc萃取水相。合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到化合物**C158**。產量：113 mg (47%)。

步驟3. 合成(3S,4R,5S)-3-氟-4-(氟甲基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L118)。向化合物**C158** (370 mg，1.8 mmol)於12 mL乙腈及3 mL水中之攪拌溶液中添加二氧化矽所結合的4-甲苯磺酸(132 mg，0.09

mmol)。反應混合物在80℃加熱2小時。將反應混合物冷卻至25℃且濃縮，得到標題化合物**L118**。產量：250 mg (84%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.03 (dd, 1 H), 4.81 - 4.74 (m, 1 H), 4.74 - 4.61 (m, 1 H), 3.86 - 3.77 (m, 1 H), 3.69 (dd, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 3.15 - 2.94 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -203.74, -227.31。

製備72：(3S,4S,5S)-3-氟-4-(2-氟乙基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L121)

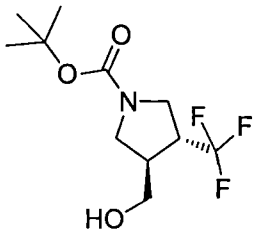
步驟1. 合成(6S,7S,7aS)-6-氟-7-(2-氟乙基)-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C160)。化合物**C154** (1.01 g，5.0 mmol)於THF(25 mL)中之溶液在-78℃用LDA (2 M，3.8 mL)緩慢地處理。在-78℃歷時30分鐘之後，經由導管添加NFSI (2.58 g，8.0 mmol)於THF (25 mL)中之預冷卻(-78℃)溶液。20分鐘之後，反應物在-78℃用水(4 mL)淬滅且升溫至25℃。溶液用額外的水(25 mL)稀釋且用MTBE (25 mL)萃取。水相用MTBE (各20 mL)萃取3次且合併之MTBE萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C160**。產量：350 mg (32%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.29 (dd, 1 H), 4.48 - 4.66 (m, 1 H), 4.51 (ddd, 1 H), 4.11 (dt, 1 H), 3.99 - 4.06 (m, 1 H), 3.71 - 3.79 (m, 1 H), 2.98 - 3.08 (m, 1 H), 1.75 - 2.07 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -198.87, -219.80。亦獲得(6R,7S,7aS)-6-氟-7-(2-氟乙基)-3,3-二甲基四氫吡咯并-[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**C161**)。產量：516 mg(47%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.83 (dd, 1 H), 4.58 - 4.64 (m, 1 H), 4.44 - 4.53 (m, 2 H), 3.99 (dd, 1 H), 3.57 (dd, 1 H), 2.64 - 2.79 (m, 1 H), 1.72 - 2.01 (m, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -185.95, -219.45。

步驟2. (6R,7S,7aS)-6-氟-7-(2-氟乙基)-3,3-二甲基四氫吡咯并-

[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C161)之差向異構化。在約-78℃，將LDA (2 M，0.34 mL)添加至化合物**C161** (100 mg，0.46 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中。混合物攪拌30分鐘，其後添加BHT (201 mg，0.91 mmol)於甲苯(4 mL)中之約-78℃溶液。BHT添加之後立即添加水(4 mL)且將混合物升溫至20℃。添加MTBE且分離各相。MTBE萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到化合物**C160**。產量：36 mg(36%)。

步驟3. 合成(3S,4S,5S)-3-氟-4-(2-氟乙基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L121)。向化合物**C160** (460 mg，0.39 mmol)於21 mL乙腈及5 mL水中之攪拌溶液中添加TFA (8 uL，0.1 mmol)。反應混合物在90℃加熱1小時。將反應混合物冷卻至25℃，濃縮，接著兩次再溶解於乙腈及水中且濃縮。殘餘物用$CHCl_3$濕磨，得到標題化合物**L121**。產量：270 mg (72%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.86 (dd, 1 H), 4.62 - 4.70 (m, 1 H), 4.50 - 4.58 (m, 1 H), 3.71 - 3.82 (m, 2 H), 3.50 - 3.57 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 1.95 - 2.10 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -194.88, -217.30。

製備73：(±)-(3R,4R)-3-(羥基甲基)-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(L122)



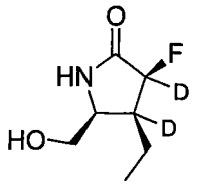
步驟1. 合成(±)-(3R,4R)-1-苯甲基-4-(三氟甲基)吡咯啶-3-甲酸乙酯(C164)。在約0℃，歷時約20分鐘向(E)-4,4,4-三氟巴豆酸乙酯(CAS 25597-16-4，6.0 g，36 mmol)與TFA (0.55 mL，7 mmol)於DCM (60 mL)中之溶液中添加N-(甲氧基甲基)-N-[(三甲基矽烷基)甲基]-苯甲胺

(CAS 93102-05-7，16.85 g，71 mmol)。反應混合物接著在回流下加熱16小時。其用DCM (100 mL)稀釋，用$NaHCO_3$飽和水溶液(2×100 mL)、水(100 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。DCM萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C164**。產量：10.5 g (99%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.23 - 7.34 (m, 5 H), 4.07 - 4.15 (m, 2 H), 3.64 (d, 1 H), 3.54 (d, 1 H), 3.35 - 3.41 (m, 1 H), 3.12 (q, 1 H), 2.81 (t, 2 H), 2.69 - 2.73 (m, 1 H), 2.55 - 2.59 (m, 1 H), 1.17 (t, 3 H)。

步驟2. 合成(±)-4-(三氟甲基)吡咯啶-1,3-二甲酸(3R,4R)-1-第三丁酯3-乙酯(C165)。向化合物**C164** (2.0 g，6.6 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(2.3 mL，9.97 mmol)於EtOH (30 mL)中之溶液中添加氫氧化鈀/碳(600 mg)且混合物在氫氣氛圍(1 atm)下攪拌約16小時。過濾混合物且濃縮濾液。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C165**。產量：1.8 g(87%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 4.13 (q, 2 H), 3.60 - 3.68 (m, 2 H), 3.43 - 3.59 (m, 2 H), 3.25 - 3.39 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.19 (t, 1 H)。

步驟3. 合成(±)-(3R,4R)-3-(羥基甲基)-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(L122)。將化合物**C165** (1.8 g，5.8 mmol)於THF (20 mL)中之溶液冷卻至約0℃且分數份添加硼氫化鋰(630 mg，29 mmol)。混合物在回流下加熱約16小時。接著將其冷卻至約25℃且用EtOAc(50 mL)稀釋。EtOAc萃取物用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L122**。產量：1.3 g (83%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 4.95 (t, 1 H), 3.55 (br. s, 1 H), 3.33 - 3.46 (m, 4 H), 3.14 - 3.19 (m, 1 H), 3.02 (br. s, 1 H), 2.44 (br. s, 1 H), 1.39 (s, 9 H)。

製備74：(3S,4S,5S)-3,4-d_2-4-乙基-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L123)



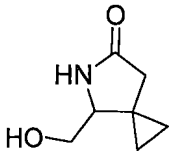
步驟1. 合成(S)-7-乙基-6-氟-3,3-二甲基-1,7a-二氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C172)。化合物**C62** (2.00 g，9.9 mmol)與二苯基二硒醚(3.32 g，10.4 mmol)於THF (40 mL)中之溶液在約0℃用六甲基二矽烷胺基鋰(1 M，10.4 mL)處理。混合物在約0℃保持約30分鐘，接著升溫至約25℃維持約3小時。添加水及EtOAc且分離各相。用EtOAc萃取水相，且合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於DCM (100 mL)及吡啶(5.1 mL，63 mmol)中且在約0℃用過氧化氫(30%，4.8 mL，47 mmol)處理。混合物在約0℃攪拌約30分鐘，接著升溫至約25℃維持約2小時。混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液、1 M NaOH(兩次)、水及鹽水洗滌。DCM萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C172**。產量：1.56 g(55%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.36 (dt, 1 H), 4.21 (dd, 1 H), 3.27 - 3.37 (m, 1 H), 2.31 - 2.50 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.16 (t, 3 H)。

步驟2. 合成(3S,4S,5S)-3,4-d_2-4-乙基-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L123)。化合物**C172** (1.20 g，6.0 mmol)於乙醇-d_1 (50 mL)中之溶液用鈀/碳催化劑(5 mg)處理且在氘氛圍下、在1個大氣壓之壓力及約20℃之溫度下攪拌約2小時。過濾混合物且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L123**。產量：250 mg (25%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (br. s., 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 2 H), 3.55 - 3.66 (m, 1 H), 2.61 (t, 1 H), 1.59 - 1.71 (m, 1 H), 1.44 - 1.57 (m, 1 H), 1.06 (t, 3 H)。

製備75：(3R,4R,5S)-3-氟-4-(氟甲基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L124)

步驟1. 合成**(3R,4R,5S)-3-氟-4-(氟甲基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L124)**。向化合物**C159** (70 mg，0.34 mmol)於4 mL乙腈及1 mL水中之攪拌溶液中添加TFA (3 uL，0.03 mmol)。反應混合物在90℃加熱1小時。將反應混合物冷卻至25℃且濃縮，得到標題化合物**L124**。產量：69 mg (100%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.07 (dd, 1 H) 4.89 - 4.80 (m, 3 H), 4.79 - 4.67 (m, 1 H), 3.76 (td, 1 H), 3.67 - 3.58 (m, 2 H), 3.13 - 2.92 (m, 1 H). ^{19}F NMR (400 MHz, CD_3OD) δ -193.07, -226.18。

製備76：4-(羥基甲基)-5-氮雜螺[2.4]庚-6-酮(L125)



步驟1. 合成**2-亞環丙基乙酸乙酯(C180)**。在約25℃，向1-乙氧基-1-[(三甲基矽烷基)氧基]-環丙烷(CAS 27374-25-0，10 g，57 mmol)於甲苯(50 mL)中之攪拌溶液中添加(乙氧羰基亞甲基)三苯基磷烷(CAS 1099-45-2，26 g，74 mmol)，隨後添加苯甲酸(0.91 g，7.5 mmol)。混合物在約90℃加熱隔夜，接著冷卻且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C180**。產量：3.2 g(44%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.22 (s, 1 H), 4.14 (q, 2 H), 1.40 - 1.46 (m, 2 H), 1.27 (t, 3 H), 1.20 - 1.24 (m, 2 H)。

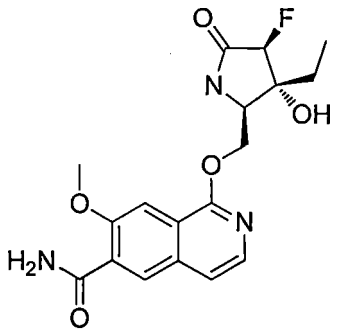
步驟2. 合成**2-(1-(硝基甲基)環丙基)乙酸乙酯(C181)**。化合物**C180** (2.3 g，18 mmol)、硝基甲烷(4.90 mL，91 mmol)及DBU (2.73 mL，18 mmol)於MeCN (50 mL)中之溶液在約60℃加熱隔夜。冷卻混合物，用EtOAc稀釋且用NH_4Cl飽和水溶液洗滌。分離EtOAc且用EtOAc萃取水相。合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C181**。產量：1.7 g (50%)。^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.41 (s, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 2.48 (s, 2 H), 1.26 (t, 3 H), 0.80 - 0.83 (m, 2 H), 0.70 - 0.74 (m, 2 H)。

步驟3. 合成2-(1-(2-羥基-1-硝基乙基)環丙基)乙酸乙酯(C182)。 化合物**C181** (2.5 g，13 mmol)、多聚甲醛(0.802 g，26 mmol)及氟化鉀(78 mg，1.3 mmol)於2-丙醇(30 mL)中之溶液在約25℃攪拌約36小時，接著濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**C182**。產量1.1 g(38%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.14 (q, 2 H), 4.03 - 4.10 (m, 2 H), 3.92 - 3.96 (m, 1 H), 3.16 - 3.20 (m, 1 H), 2.86 (d, 1 H), 2.23 (d, 1 H), 1.27 (t, 3 H), 0.90 - 0.99 (m, 2 H), 0.79 - 0.83 (m, 1 H), 0.64 - 0.68 (m, 1 H)。

步驟4. 合成4-(羥基甲基)-5-氮雜螺[2.4]庚-6-酮(L125) 向化合物**C182** (600 mg，2.7 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加二氧化鉑(60 mg)且在約25℃，在氫氣氛圍(1 atm)下攪拌混合物約20小時。過濾混合物且濾液在約80℃加熱約24小時，接著濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物**L125**。產量：220 mg(56%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.70 (br. s., 1 H), 4.66 (t, 1 H), 3.25 - 3.39 (m, 2 H), 3.08 (t, 1 H), 2.39 (d, 1 H), 1.89 (d, 1 H), 0.73 - 0.86 (m, 1 H), 0.40 - 0.61 (m, 3 H)。

製備76：1-{[(2R,3R,4S)-3-乙基-4-氟-3-羥基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺



步驟1. 使用含有右旋糖(10 g/L)、丙三醇(20 g/L)、Difco酵母萃

取物(5 g/L)、Nutrisoy flour (5 g/L)、NaCl(5 g/L)、K_2HPO_4(5 g/L)、P2000(1 ml/L)的去離子水製備無菌培養基，調節pH至7.0，隨後熱壓處理以滅菌。

步驟2. 壯觀鏈黴菌ATCC 27465(*Streptomyces spectabilis* ATCC 27465)在已添加至位於2"行程旋轉振盪器上之三個無菌奈爾津燒瓶(Nalgene flasks) (250 mL，有檔板、有排氣口的封閉裝置)中之每一者中的25 mL此培養基中、在30℃、210 rpm下生長兩天。將各燒瓶之內容物無菌轉移至三個含有400 mL相同無菌培養基的無菌2 L奈爾津燒瓶(有檔板、排氣口的封閉裝置)中之每一者中，接著如上培育。兩天之後，向各燒瓶中添加1-{[(2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺於DMSO (5 mg/mL)中之16 mL溶液。繼續如上培育；每隔24小時對燒瓶進行無菌取樣。三天之後，合併燒瓶內容物且用相同體積的乙酸乙酯萃取兩次。合併有機相，經無水硫酸鈉乾燥，接著在真空下濃縮，產生3.7 g棕色油狀物。

步驟3. 使用高效液相製備性層析法分離如上製備的化合物，該層析法使用Phenomenex Luna苯基己基管柱，0.1%三氟乙酸/水+乙腈梯度。利用基於時間的溶離份收集來收集所關注之所有峰。乾燥各樣品且藉由LCMS測試，以確認滯留時間標誌及m/z=378道爾頓(daltons)之母離子。1-{[(2R,3R,4S)-3-乙基-4-氟-3-羥基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺(實例196)：^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (br. s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.30 (dd, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (dd, 1H), 1.72 (q, 2H), 1.01 (t, 3H)。

亦製備以下兩個實例：

呈非對映異構體之混合物形式的1-{[(3S,4S)-3-乙基-4-氟-2-羥基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺(實例197)：

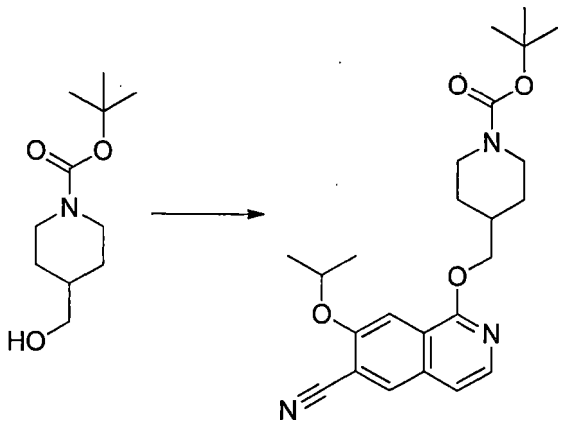
主要非對映異構體：^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.5 (dd, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.99 (t, 3H)。次要非對映異構體^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.14 (dd, 1H), 4.5 (dd, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 0.99 (t, 3H)。

1-{[(2S,3R,4S)-4-氟-3-(1-羥基乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺(實例198)：^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 9.0 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, J 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (bs, 1H), 7.44 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.83 (dd, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.916 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.23 (d, 3H)。

方法

下文所述的方法僅欲舉例說明本發明之各種態樣及實施例，且不欲以任何方式限制所主張之本發明的範疇。對於熟習此項技術者而言，顯而易見的是下述方法可以不同方式修改，例如改變反應溶劑或體積、用類似試劑取代所述試劑或用類似催化劑取代所述催化劑。

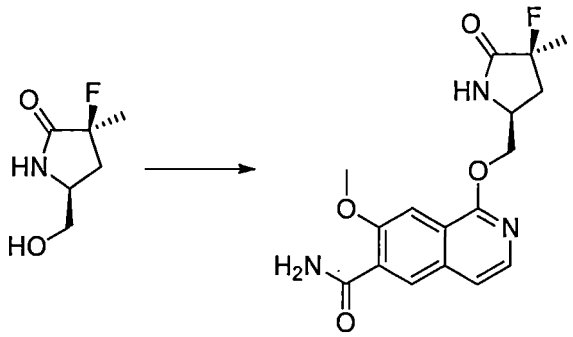
方法1



將反應物**B**(諸如4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(CAS 123855-

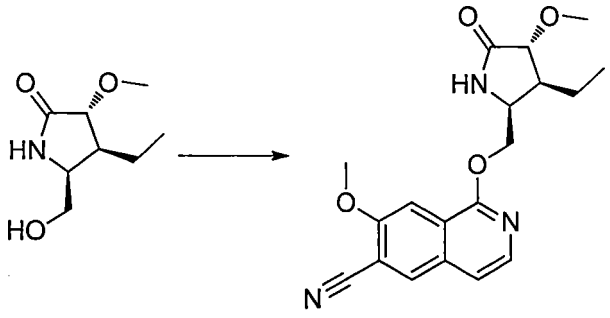
51-6，市售，28 mg，0.13 mmol))溶解於0.5 mL DMSO中且添加反應物**A**(諸如1-氯-7-異丙氧基異喹啉-6-甲腈(**P2**)(0.2 M，於DMSO中，0.5 mL，0.10 mmol))。接著用第三丁醇鉀(1 M，於THF中，0.13 mL，0.13 mmol)處理混合物。反應混合物在約50℃至約100℃加熱約2至16小時直至判斷反應完成。接著將混合物冷卻至約25℃且過濾且濃縮濾液。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。

方法2



在約25℃，向反應物**B**(諸如(3S,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-3-甲基-吡咯啶-2-酮(**L10**)(314 mg，2.1 mmol))於15 mL DMF中之溶液中添加氫化鈉(60%，於礦物油中，342 mg，8.6 mmol)且攪拌混合物約15分鐘。添加反應物**A**，諸如1-氯-7-甲氧基異喹啉-6-甲腈(**P1**)(513 mg，2.3 mmol)且繼續攪拌約16小時。反應物在約0℃用EtOAc及水淬滅。用EtOAc萃取混合物且分離EtOAc，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。

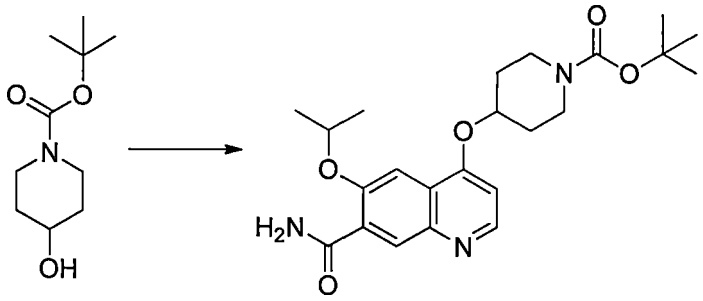
方法3



反應物**B** (諸如(3R,4S,5S)-5-(羥基甲基)-3-甲氧基-4-甲基吡咯啶-

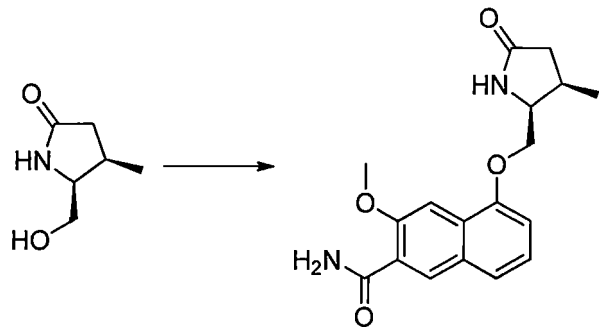
2-酮(**L65**)(105 mg，0.66 mmol))及反應物**A**(諸如1-氯-7-甲氧基異喹啉-6-甲腈(**P1**)(120 mg，0.55 mmol))於DMF (15 mL)中在約25℃攪拌。向反應混合物中逐滴添加六甲基二矽烷胺基鉀之溶液(1 M，於THF中，1.37 mL)。六甲基二矽烷胺基鉀添加完成之後，將反應物再攪拌約50分鐘。接著在劇烈攪拌下，將反應混合物傾入NH_4Cl飽和水溶液與EtOAc之混合物中。分離EtOAc，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。

方法4



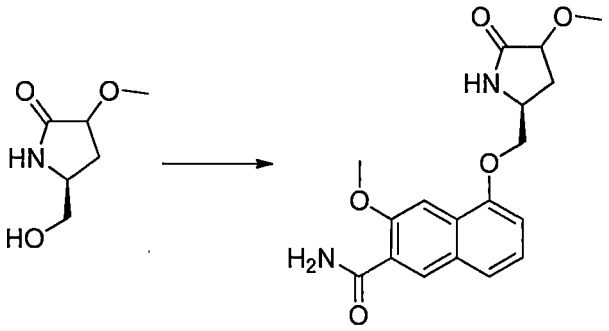
將反應物**B**(諸如4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(CAS 109384-19-2，市售，50 mg，0.2 mmol))、反應物**A**(諸如4-氯-6-異丙氧基-喹啉-7-甲醯胺(**P4**)(30 mg，0.1 mmol))及碳酸銫(300 mg，0.9 mmol)合併於小微波容器中且用1 mL DMSO稀釋。將容器加蓋且在微波反應器中、在約150℃加熱約15分鐘。接著用EtOAc及水稀釋反應混合物且分離各相。水相用EtOAc萃取3次且將合併之EtOAc萃取物乾燥且濃縮。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。在一些情況下，可使用碳酸鉀代替碳酸銫。

方法5



將三苯膦(1.59 g，5.9 mmol)添加至反應物**B**(諸如(4R,5S)-5-(羥基甲基)-4-甲基吡咯啶-2-酮(**L36**)(393 mg，2 mmol))及反應物**A**(諸如5-羥基-3-甲氧基-2-萘甲醯胺(**P5**)(430 mg，2 mmol))於10 mL THF中之懸浮液中。逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.84 g，3.9 mmol)。混合物在約20℃攪拌6天，接著濃縮。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。

方法6

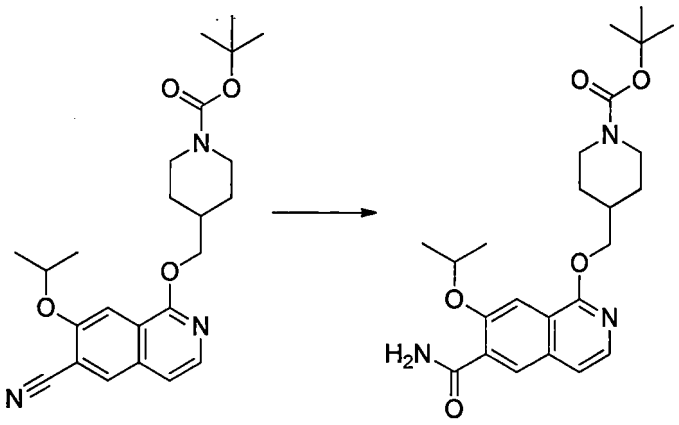


反應物**B**(諸如(5S)-5-(羥基甲基)-3-甲氧基吡咯啶-2-酮(**L25**)(264 mg，2 mmol))於15 mL DCM中之溶液用對甲苯磺醯氯(760 mg，4 mmol)及DMAP(512 mg，4 mmol)處理。反應混合物在約25℃攪拌約12小時。用水(15 mL)洗滌混合物。DCM經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到312 mg(52%)**L25**中間物對甲苯磺酸酯。

向如上製備之**L25**中間物對甲苯磺酸酯(166 mg，0.55 mmol)於無水DMF(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(357 mg，1.1 mmol)及反應物**A**(諸如5-羥基-3-甲氧基-2-萘甲醯胺(**P5**)(132 mg，0.6 mmol))。混合物在約65℃攪拌約2小時。蒸發DMF，且殘餘物與EtOAc一起攪拌且過

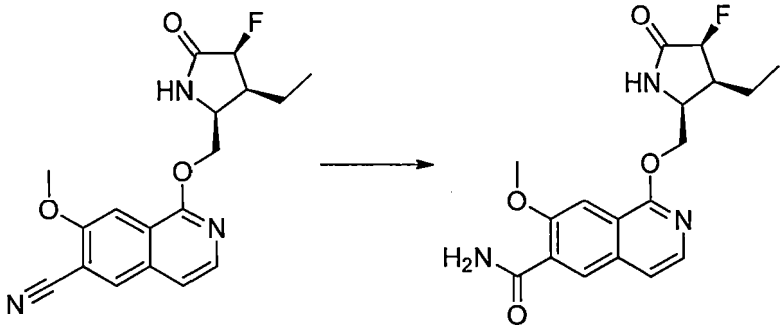
濾混合物。用水(5 mL×2)洗滌濾餅。在真空下乾燥濾餅，用EtOAc處理且過濾。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。

方法7



反應物(諸如4-(((6-氰基-7-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)甲基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(42 mg，0.10 mmol))於DMSO (1 mL)中之溶液用粉末狀K_2CO_3 (41 mg，0.30 mmol)處理，隨後用30%過氧化氫溶液(0.2 mL，1.8 mmol)處理。混合物在約40℃至約60℃加熱約15分鐘至16小時直至判斷反應完成。接著將混合物冷卻至約25℃且過濾且濃縮濾液。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。在一些情況下可用氫氧化鈉或氫氧化鉀取代K_2CO_3。

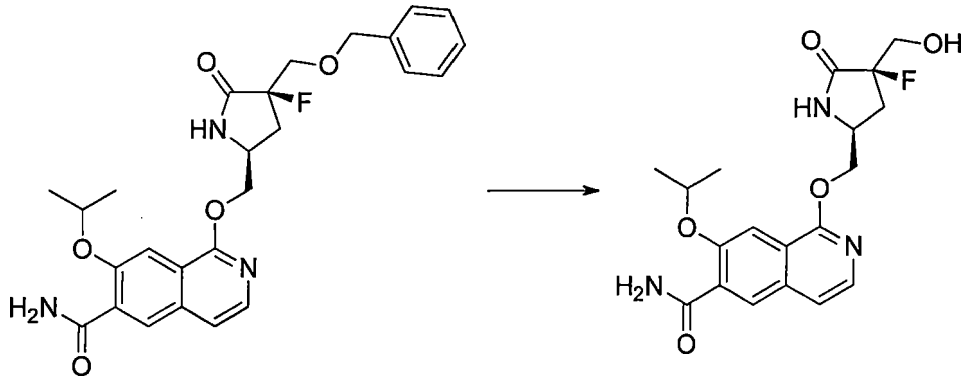
方法8



將反應物(諸如1-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-7-甲氧基異喹啉-6-甲腈(200 mg，0.5 mmol))於濃H_2SO_4 (1.5 mL)中之溶液升溫至約55℃維持約2小時，接著冷卻至約20℃。在劇烈攪拌下，將反應混合物逐滴添加至7.3 mL經冰冷卻之冰冷濃氫氧化

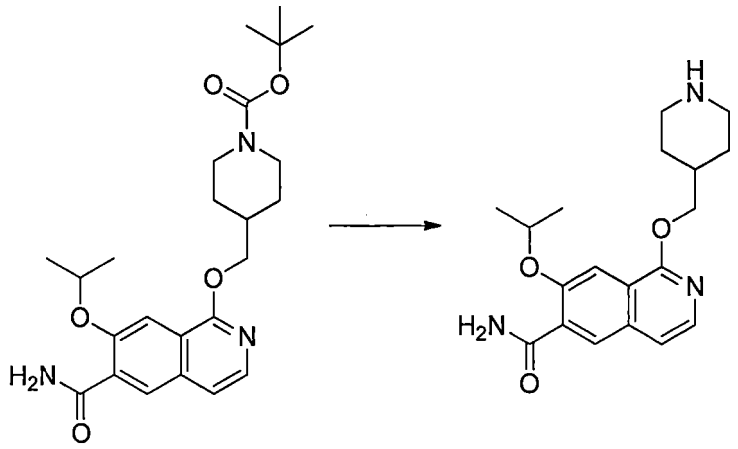
銨中。過濾沈澱固體且用水、庚烷、乙醚洗滌且在真空下乾燥。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。

方法9



反應物(諸如1-(((2S,4R)-4-((苯甲氧基)甲基)-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-7-異丙氧基異喹啉-6-甲醯胺(20 mg，0.44 mmol))於MeOH (0.46 mL)中之溶液用鈀/碳催化劑(5 mg)處理且在氫氣氛圍下、在約1至5個大氣壓之壓力及約20℃至65℃之溫度下攪拌。接著將混合物冷卻至約20℃且過濾且濃縮濾液。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。

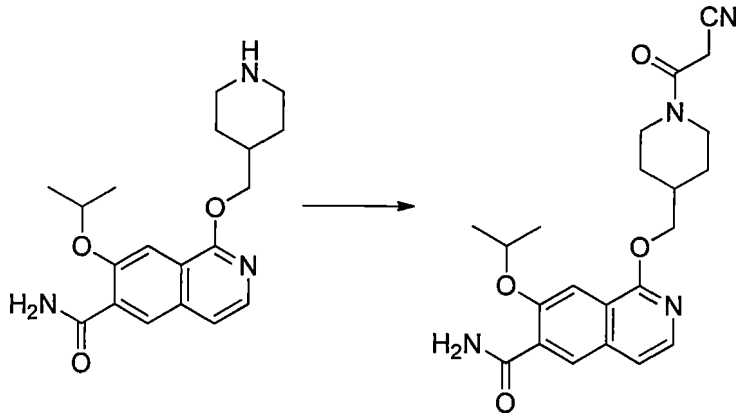
方法10



反應物(諸如4-(((6-胺甲醯基-7-異丙氧基異喹啉-1-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(44 mg，0.1 mmol))於1.0 mL至2.0 mL適合溶劑(諸如DCM)中之溶液用TFA (0.10 mL)或氯化氫(4 M，於二噁烷中，0.4 mL)處理。反應混合物在約30℃至40℃加熱約1至4小時直至判斷反應完成。接著將混合物冷卻至約25℃且在真空下濃縮且使用層析或

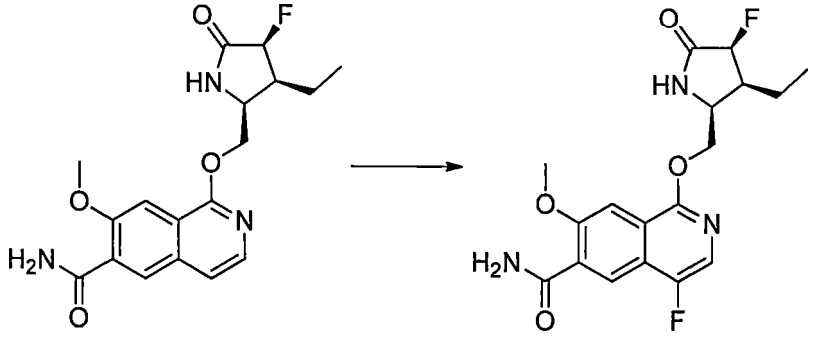
HPLC純化。

方法11



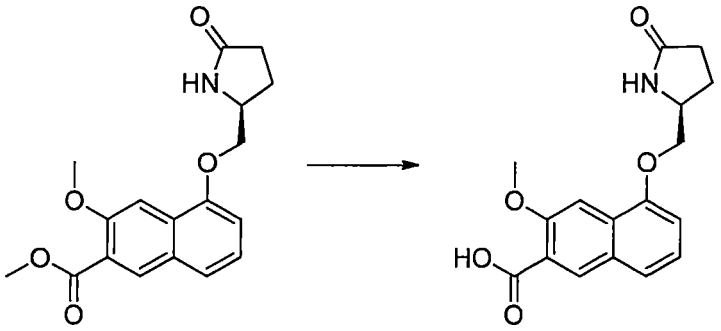
反應物(諸如7-異丙氧基-1-(哌啶-4-基甲氧基)異喹啉-6-甲醯胺(41 mg，0.12 mmol))於DMF (1.0 mL)中之溶液用氰基乙酸(11 mg，0.12 mmol)處理，隨後用HATU (47 mg，0.12 mmol)及Et_3N (35 μL，0.25 mmol)處理。反應混合物在約30℃至50℃加熱約4至16小時直至判斷反應完成。接著將混合物冷卻至約25℃且在真空下濃縮且使用層析或HPLC純化。

方法12



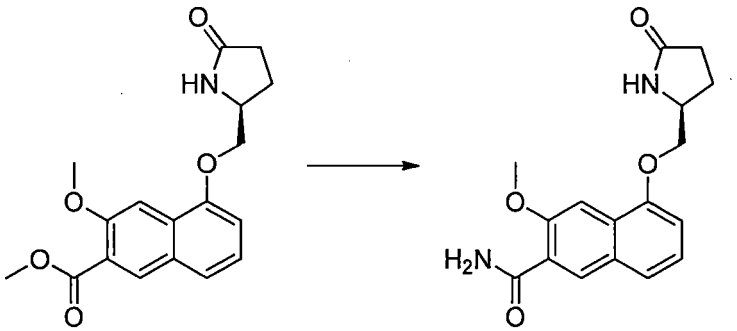
反應物(諸如1-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺(500 mg，1.4 mmol))於DMF (15 mL)中之溶液用SelectFluor®(511 mg，1.4 mmol)處理且在約55℃加熱約24小時。濃縮混合物，添加二甲苯，且再次濃縮混合物。與二甲苯一起濃縮重複兩次以上，且殘餘物與EtOAc一起攪拌。過濾沈澱固體且用EtOAc洗滌，且合併EtOAc濾液，濃縮且用EtOAc及水處理。分離EtOAc，在真空下濃縮且藉由層析或HPLC純化。

方法13



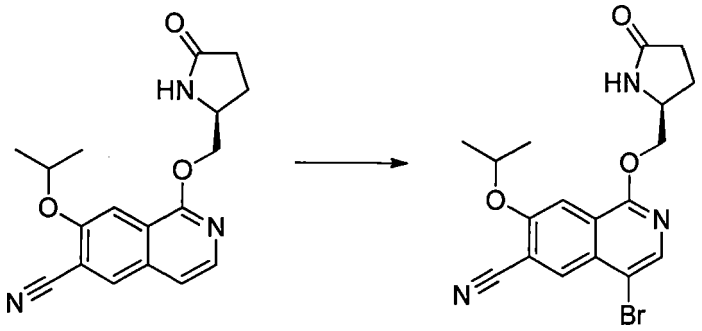
反應物(諸如(S)-3-甲氧基-5-((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-2-萘甲酸甲酯(366 mg，1.1 mmol))於THF (25 mL)及水(25 mL)中之溶液用氫氧化鋰(272 mg，11.1 mmol)處理。所得混合物在約25℃攪拌約1小時，接著混合物在真空下部分濃縮以移除THF。剩餘溶液用10%檸檬酸水溶液酸化，藉由過濾來收集所得沈澱物，用水洗滌且乾燥。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。

方法14



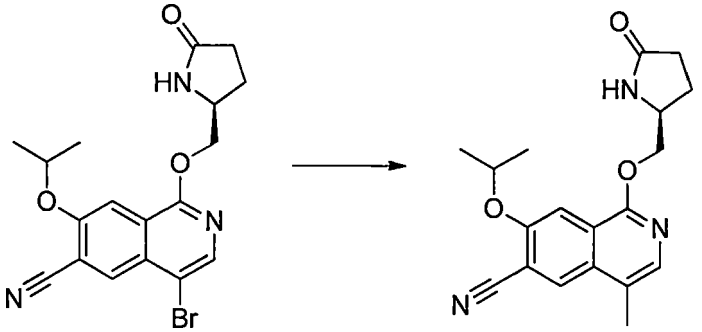
反應物(諸如(S)-3-甲氧基-5-((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-2-萘甲酸甲酯(385 mg，1.2 mmol))於THF (25 mL)中之溶液用Et_3N (0.26 mL，1.8 mmol)處理且在回流下加熱。將混合物冷卻至約25℃，接著添加BOP試劑(CAS 56602-33-6，709 mg，1.6 mmol)。混合物攪拌約25分鐘，直至幾乎所有的BOP試劑溶解，接著添加氫氧化銨(15 M，1.5 mL)。約45分鐘之後，過濾混合物且濃縮濾液。殘餘物用水處理，且所得沈澱物藉由過濾來收集，用水洗滌且乾燥。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。

方法15



反應物(諸如(S)-7-異丙氧基-1-((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-異喹啉-6-甲腈(100 mg，0.3 mmol))於乙腈(6.1 mL)中之溶液與N-溴丁二醯亞胺(55 mg，0.3 mmol)在約60℃加熱約1.5小時。添加另一份N-溴丁二醯亞胺(30 mg，0.14 mmol)。約30分鐘之後，將混合物冷卻至約25℃且用10 mL EtOAc稀釋。EtOAc萃取物用硫代硫酸鈉飽和水溶液(10 mL)洗滌。水相用EtOAc (10 mL)反萃取，且合併之EtOAc萃取物用硫代硫酸鈉飽和水溶液(15 mL)、鹽水(15 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。

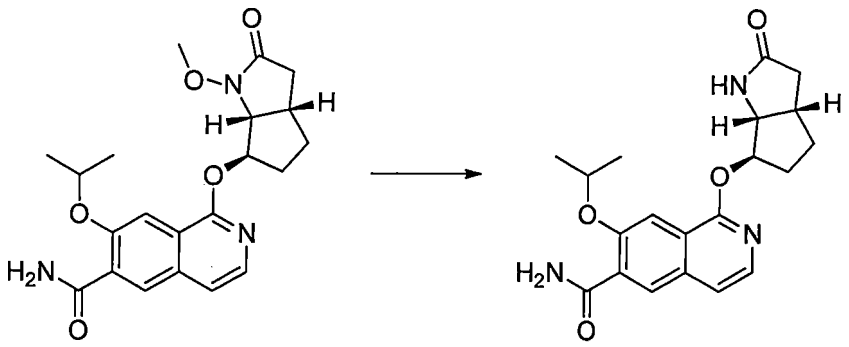
方法16



反應物(諸如(S)-4-溴-7-異丙氧基-1-((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)異喹啉-6-甲腈(54 mg，0.1 mmol)、雙(三苯膦)-二氯化鈀(19 mg，0.03 mmol)、甲基三氟硼酸鉀(25 mg，0.2 mmol)及K_2CO_3 (55 mg，0.4 mmol))於乙腈(0.75 mL)及水(0.5 mL)中之溶液在微波反應器中、在約125℃加熱約30分鐘。混合物用EtOAc(10 mL)稀釋且用鹽水洗滌。水相用EtOAc (10 mL)反萃取且合併之EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純

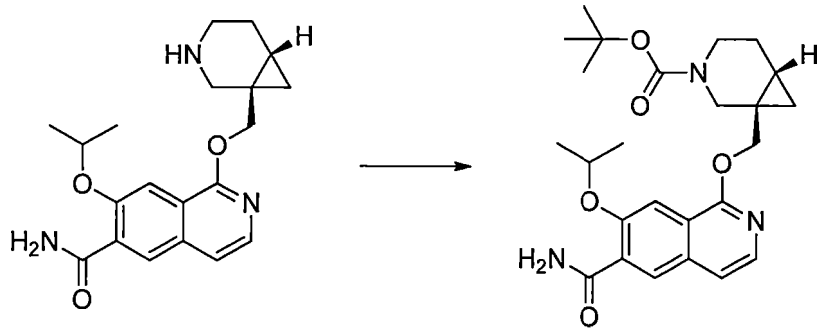
化。

方法17



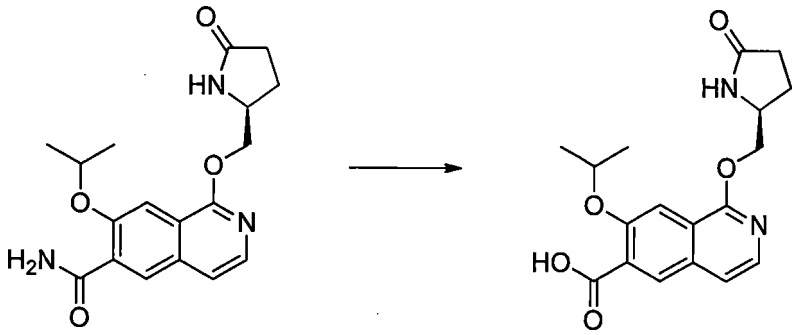
反應物(諸如7-異丙氧基-1-(((3aS,6R,6aR)-1-甲氧基-2-側氧基八氫環戊并[b]吡咯-6-基)氧基)異喹啉-6-甲醯胺(42 mg，0.1 mmol))於3.25 mL乙腈及0.25 mL水中之溶液用六羰基鉬(34 mg，0.13 mmol)處理。反應物在回流下加熱約18小時。將混合物冷卻至約25℃，用MeOH稀釋，過濾且濃縮。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。

方法18



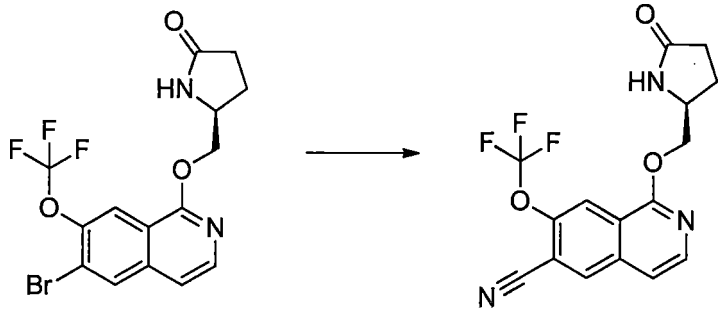
反應物(諸如(±)-1-((1R,6S)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-1-基甲氧基)-7-異丙氧基異喹啉-6-甲醯胺(54 mg，0.15 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(37 mg，0.17 mmol))於THF (2 mL)及水(2 mL)中之溶液在約25℃攪拌約45分鐘，接著用EtOAc及水稀釋。分離EtOAc，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。

方法19



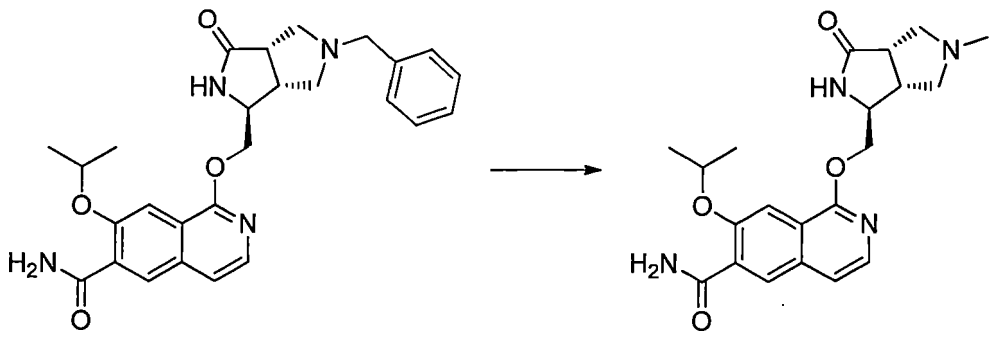
反應物(諸如(S)-7-異丙氧基-1-((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-異喹啉-6-甲醯胺(272 mg，0.80 mmol))於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液用5 mL冷50% H_2SO_4處理。混合物在約55℃加熱約24小時，接著冷卻至約25℃且保持約18小時。分離二噁烷且水相用K2CO3中和至約pH 5，接著用EtOAc重複萃取。合併之二噁烷及EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。

方法20



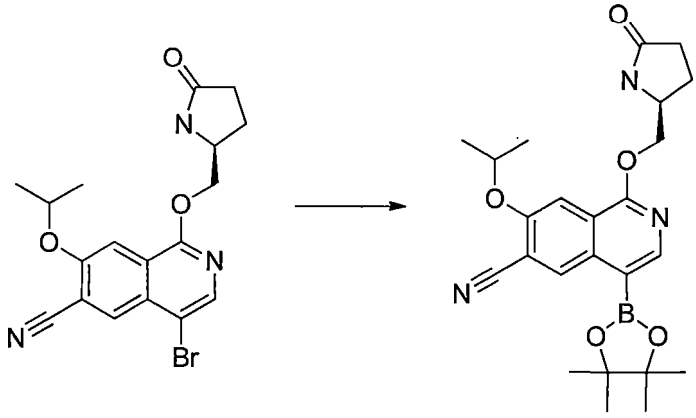
反應物(諸如(S)-5-(((6-溴-7-(三氟甲氧基)異喹啉-1-基)氧基)甲基)吡咯啶-2-酮(78 mg，0.19 mmol)及氰化鋅(46 mg，0.38 mmol))於DMF (2.5 mL)中之溶液用肆(三苯基膦)鈀(0)(45 mg，0.04 mmol)處理。混合物在約150℃加熱約20分鐘，接著用冰水(35 mL)稀釋且過濾。將沈澱物溶解於DCM中，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。

方法21



反應物(諸如1-(((1S,3aS,6aR)-5-苯甲基-3-側氧基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯-1-基)甲氧基)-7-異丙氧基異喹啉-6-甲醯胺(50 mg，0.10 mmol)、甲醛水溶液(37%，6 mL))於MeOH (50 mL)中之溶液用鈀/碳催化劑(5 mg)處理且在氫氣氛圍下、在1個大氣壓之壓力及約20℃之溫度下攪拌約2小時。過濾混合物且濃縮。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。

方法22



反應物(諸如(S)-4-溴-7-異丙氧基-1-((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)異喹啉-6-甲腈(1.0 g，2.4 mmol))於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液用新近乾燥的乙酸鉀(729 mg，7.4 mmol)、雙(頻哪醇根基二硼)(880 mg，3.5 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(143 mg，0.12 mmol)處理。混合物在約100℃加熱約16小時。將混合物冷卻至約25℃，過濾且濃縮。殘餘物可直接用於後續處理，或其可藉由層析或HPLC純化。

實例

1-{[(2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異

喹啉-6-甲醯胺

步驟1. 合成(7R,7aS)-7-乙基-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C54)。

將溴化銅甲硫醚複合物(833 g，4.05 mol)於乙醚(6 L)中之懸浮液冷卻至約-20℃至-30℃，且歷時約1小時添加溴化乙基鎂溶液(2 M，於THF中，4.05 L，8莫耳)，允許溫度上升至約-3℃。攪拌約10分鐘之後，將漿液冷卻至約-70℃，且歷時約1小時逐滴添加TMSCl(382 mL，3.04 mol)。約50分鐘之後，歷時約2小時向混合物中逐滴添加含有化合物**P20** (310 g，2.02 mol)的500 mL MTBE。在添加期間，使溫度維持在約-72℃至-68℃。反應混合物在約-72℃攪拌約4小時，其後歷時約16小時升溫至約-40℃。反應混合物用NH_4Cl半飽和水溶液(4 L)淬滅。相分離之後，溶劑相用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。反應總共進行六次且合併之粗產物藉由二氧化矽層析純化，得到標題化合物**C54**。產量1.4 kg(63%，基於12.1 mol **P20**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.34 (dt, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.72 (dd, 1 H), 2.91 (dd, 1 H), 2.31 (dd, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.52 (d, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.27 - 1.38 (m, 1 H), 0.92 (t, 3 H)。

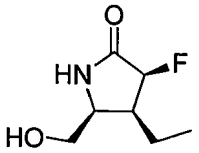
步驟2. 合成(6S,7S,7aS)-7-乙基-6-氟-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C61)

將二異丙胺(184 mL，1.31 mol)於THF (1.65 L)中之溶液冷卻至約-20℃至-30℃且用正丁基鋰溶液(2.5 M，於己烷中，491mL，1.23 mol)處理約10分鐘，允許溫度上升至約-20℃。攪拌約10分鐘之後，將溶液冷卻至約-70℃，且歷時約30分鐘逐滴添加化合物**C54** (235 g，1.17 mol)於THF (588 mL)中之溶液。在添加期間，使溫度維持在約-70℃至-60℃，且在此溫度下攪拌約30分鐘之後，在約-70至-72℃歷時約80分鐘添加NFSI (387 g，1.23 mol)於1.2 L THF中之溶液。在約-70

℃至-60℃攪拌約1小時之後，允許反應物升溫至約20℃隔夜。過濾沈澱固體且用THF(1 L)洗滌。將濾液濃縮成油狀殘餘物。此整個反應在此規模下進行三次且使用500 g化合物**C61**進行一次。合併之粗產物藉由二氧化矽層析純化，得到標題化合物**C61**。產量：350 g(27%，基於6.6 mol **C54**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.23 (dd, 1 H), 3.97 - 4.11 (m, 2 H), 3.68 - 3.77 (m, 1 H), 2.62 - 2.76 (m, 1 H), 1.69 - 1.79 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.45 - 1.52 (m, 3 H), 1.28 - 1.42 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -199.61。亦獲得(6R,7S,7aS)-7-乙基-6-氟-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮**C62**。產量：700 g(54%，基於6.6 mol **C54**)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 4.78 (dd, 1 H), 4.40 (dt, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 2.30 - 2.46 (m, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.52 (ddd, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.35 - 1.48 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ -185.41。

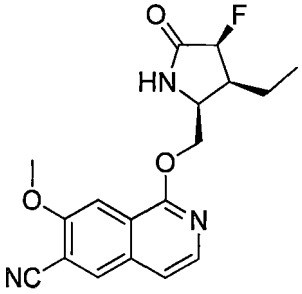
步驟3. (6R,7S,7aS)-7-乙基-6-氟-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(C62)之差向異構化。在-30℃，向二異丙胺(310 g，3.07 mol)於甲苯(4 L)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M，1.22 L，3.05 mol)。混合物在-30℃再維持30分鐘，接著在-78℃歷時2小時逐滴添加至化合物**C62**(556 g，2.77 mol)於甲苯(2 L)中之溶液中。添加完成之後，使混合物在-78℃保持30分鐘以上，隨後歷時3小時逐滴添加BHT (1.26 kg，5.73 mol)於甲苯(5 L)中之溶液，保持內部溫度低於-65℃。添加完成之後，使混合物在-78℃保持30分鐘。使混合物升溫至25℃，添加水，且分離甲苯。水層用DCM萃取兩次，合併之甲苯及DCM萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到化合物**C61**。產量：250 g (45%)。亦回收化合物**C62**。產量：150 g (27%)。

步驟4. 合成(3S,4S,5S)-4-乙基-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(L54)。



化合物**C61** (90 g，0.45 mol)於乙腈(450 mL)及水(45 mL)中之溶液用TFA (6.8 mL，90 mmol)處理。歷時約1小時將混合物升溫至約65℃，且在該溫度下保持約3小時。接著冷卻混合物且藉由旋轉蒸發蒸餾約350 mL溶劑。用乙腈(400 mL)稀釋殘餘物且蒸發至乾燥。向殘餘物中添加乙酸異丙酯(250 mL)且再次濃縮混合物。用庚烷(200 mL)稀釋殘餘物且藉由播晶種來誘導結晶。沈澱物分兩批過濾，得到標題化合物**L54**。產量：46 g(64%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (br. s., 1 H), 4.80 (dd, 1 H), 3.69 - 3.83 (m, 2 H), 3.52 - 3.64 (m, 1 H), 3.48 (br. s, 1 H), 2.27 - 2.52 (m, 1 H), 1.57 - 1.73 (m, 1 H), 1.49 (dt, 1 H), 1.04 (t, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -198.72。

步驟5. 合成1-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-7-甲氧基異喹啉-6-甲腈(C171)。



攪拌化合物**L54**(8.00 g，49.6 mmol)及化合物**P1** (9.87 g，45.1 mmol)於DMF (83 mL)中之混合物且冷卻至約-10℃。歷時約45分鐘將六甲基二矽烷胺基鉀之溶液(1 M，於THF中，99 mL，99 mmol)添加至反應混合物中，使內部反應溫度維持在約-10℃。六甲基二矽烷胺基鉀添加完成之後，反應物在約-10℃再攪拌約30分鐘。製備24.9 g磷酸二氫鈉於250 mL水中之溶液。接著在劇烈攪拌下，將反應混合物傾入220 mL此磷酸二氫鈉水溶液及250 mL EtOAc中。用剩餘30 mL磷酸二氫鈉水溶液沖洗反應瓶且將洗液添加至EtOAc混合物中。分離

EtOAc。用EtOAc萃取含水混合物三次。合併之EtOAc萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將二甲苯添加至殘餘物中且濃縮混合物。添加二甲苯及隨後蒸發進行兩次以上，得到標題化合物**C171**。產量：15.37 g(90%)。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.89 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 4.56 (dd, 1 H), 4.24 (dd, 1 H), 4.09 (dt, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.62 (m, 1 H), 1.58 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, dmso-d_6) δ -199.18。

步驟6. 合成1-{[(2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺(實例296)。

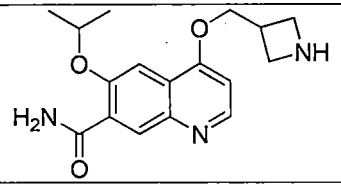
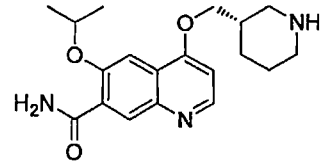
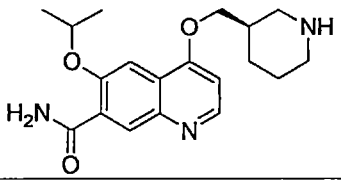
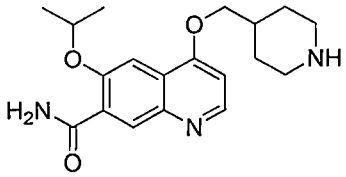
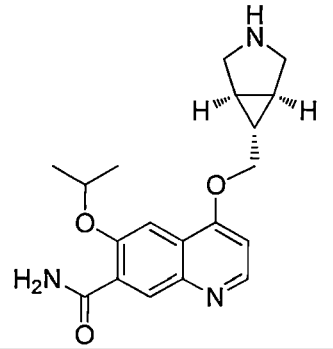
化合物**C171** (15.37 g，44.7 mmol)及甲烷磺酸(218 mL，3.36 mol)之混合物在攪拌下、在約60℃加熱約26小時。接著將混合物冷卻至約25℃且在攪拌下緩慢添加至1 kg碎冰中。在添加期間，再添加150 g冰以便確保在添加結束時，混合物中仍剩有冰。添加乙酸乙酯(1 L)。接著向攪拌的雙相混合物中緩慢添加氫氧化銨(274 mL)，以及另外750 g冰，直至混合物之pH上升至約8。接著將混合物升溫至約30℃以溶解存在的所有固體。分離EtOAc，且用EtOAc (4×100 mL)萃取水相。合併之EtOAc萃取物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物。產量14.72 g(91%)。自EtOH中再結晶，得到分析純樣品，mp 286℃。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.86 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.91 (dd, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.26 (dd, 1 H), 4.09 (br. s., 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.63 (m, 1 H), 1.60 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)。^{19}F NMR (H解耦, 376 MHz, dmso-d_6) δ -199.26。

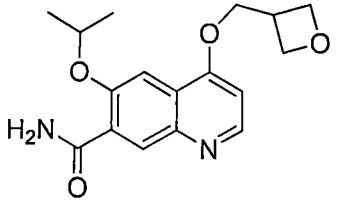
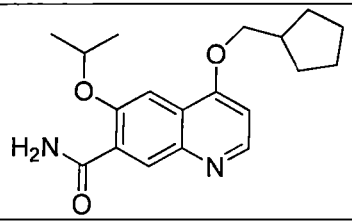
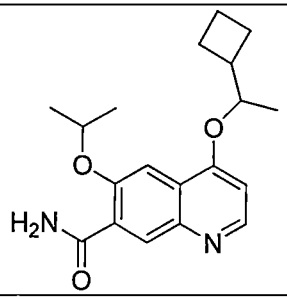
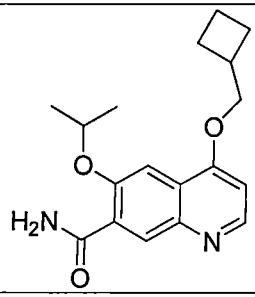
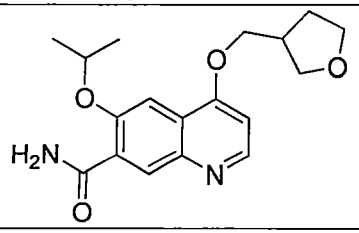
使用上述方法類似地製備本發明之以下化合物。如本說明書中所述製備反應物A。反應物B為市售的已知化合物，或如所列參考文獻中所述製備之已知化合物，或如本說明書中所述製備之化合物。在

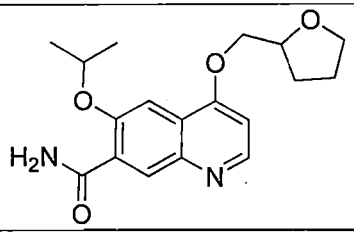
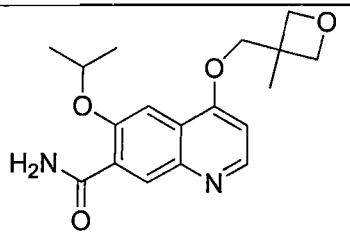
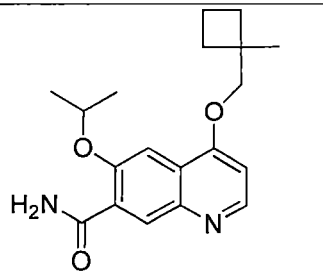
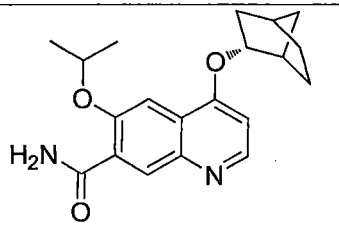
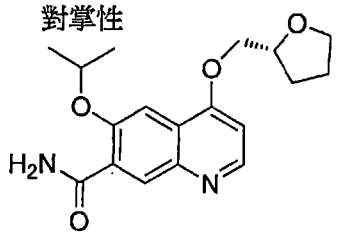
藉由HPLC滯留時間表征的彼等實例中，使用以下HPLC條件：

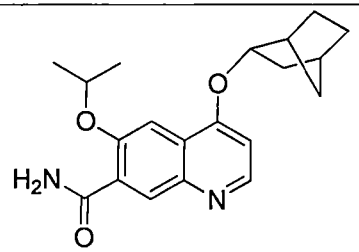
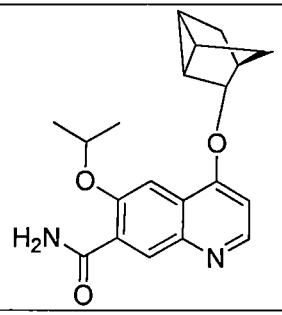
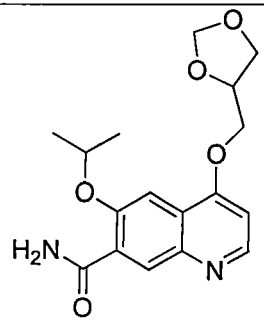
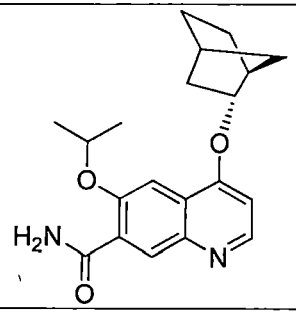
方法PF-AB01	方法PF-AB10	方法PF-CD05
管柱Xbridge C18 2.1×50mm 5μm	管柱Xbridge C18 2.1×50mm 5μm	管柱Xbridge C18 2.1×50mm 5μm
溫度50℃	溫度50℃	溫度50℃
移動相A 0.0375% TFA/水	移動相A 0.0375% TFA/水	移動相A 0.05% NH_4OH/水
移動相B 0.01875% TFA/乙腈	移動相B 0.01875% TFA/乙腈	移動相B 100%乙腈
梯度-初始1% B	梯度-初始10% B	梯度-初始5% B
時間0.00 mins 1% B	時間0.00 mins 10% B	時間0.00 mins 5% B
時間0.60 mins 5% B	時間0.50 mins 10% B	時間0.50 mins 5% B
時間4.00 mins 100% B	時間4.00 mins 100% B	時間3.40 mins 100% B
時間4.30 mins 1% B	時間4.30 mins 10% B	時間4.20 mins 100% B
時間4.70 mins 1% B	時間4.70 mins 10% B	時間4.21 mins 5% B
流速0.8 ml/min	流速0.8 ml/min	時間4.70 mins 5% B
注射體積2 μl	注射體積2 μl	流速0.8 ml/min
		注射體積2 μl
Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD	Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD	Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD
電離模式API-ES	電離模式API-ES	電離模式API-ES
極性 - 正	極性 - 正	極性 - 正

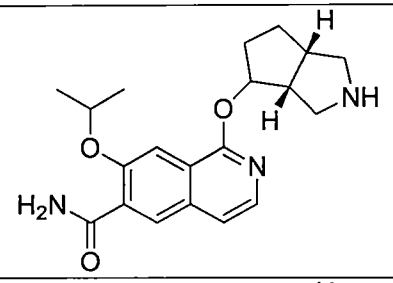
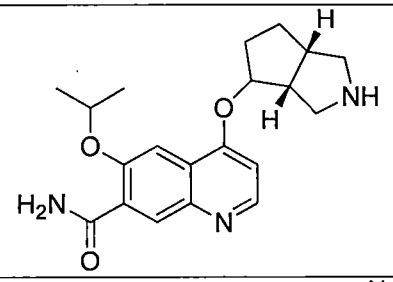
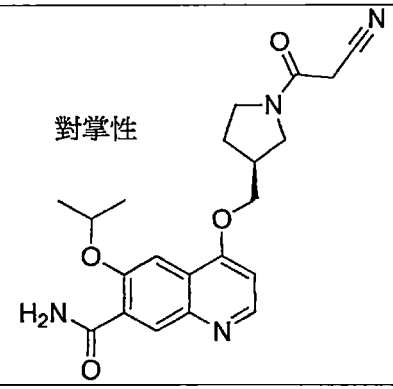
表1

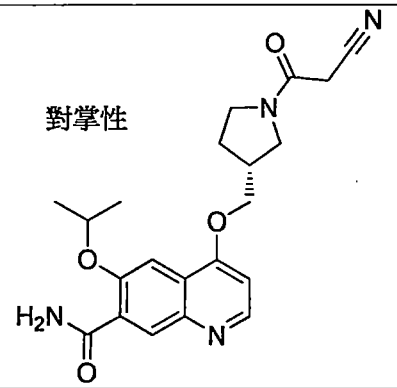
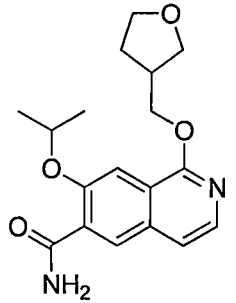
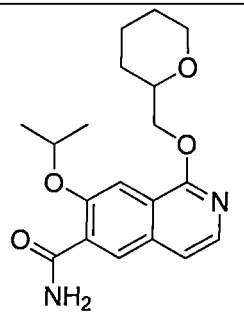
實例	結構	反應物A	反應物B	來源	方法	MH^+	表徵
1		P4	95849-02-8	市售	1	316	Rt = 1.752 min; 方法PF-AB01
2	對掌性 	P4	140695-84-7	市售	4, 10	344	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (d, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 5.08 (dt, 1 H), 4.55 - 4.64 (m, 1 H), 4.43 - 4.55 (m, 1 H), 3.65 - 3.77 (m, 1 H), 3.46 (d, 1 H), 2.95 - 3.10 (m, 2 H), 2.64 (td, 1 H), 2.00 - 2.20 (m, 2 H), 1.82 - 2.00 (m, 1 H), 1.54 - 1.69 (m, 1 H), 1.51 (d, 6 H)
3	對掌性 	P4	140695-85-8	市售	4, 10	344	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (d, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 4.09 - 4.18 (m, 1 H), 3.32 - 3.39 (m, 1 H), 3.03 - 3.13 (m, 1 H), 2.56 - 2.72 (m, 2 H), 2.18 - 2.33 (m, 1 H), 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 1.77 - 1.87 (m, 1 H), 1.59 - 1.72 (m, 1 H), 1.50 (d, 6 H), 1.36 - 1.47 (m, 1 H)
4		P4	123855-51-6	市售	4, 10	344	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8.59 - 8.60 (d, 1 H), 8.26 - 8.32 (m, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 6.98 - 6.99 (d, 1 H), 4.81 - 4.85 (dt, 1 H), 4.55 (br. s., 1 H), 3.53 - 3.55 (d, 2 H), 3.41 (br. t., 2 H), 2.78 - 2.82 (t, 2 H), 1.88 - 1.90 (d, 2 H), 1.65 (br. s., 1 H), 1.48 - 1.55 (m, 2 H), 1.45 - 1.46 (d, 6 H)
5		P4	419572-18-2	參考文獻1	1, 10	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.60 (d, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.71 (d, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 4.80 (quin, 1 H), 4.20 (d, 2 H), 2.87 (d, 2 H), 2.67 (d, 2 H), 1.50 (m, 2 H), 1.40 (d, 6 H), 1.30 (m, 1 H)

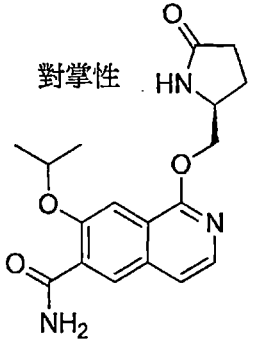
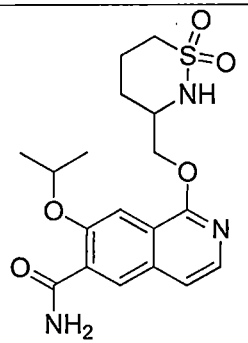
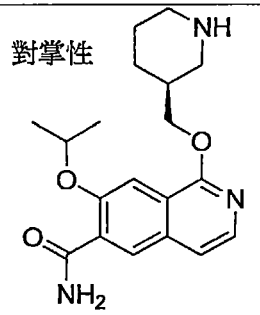
6		P4	6246-06-6	市售	1	317	Rt = 2.039 min; 方法PF-AB01
7		P4	3637-61-4	市售	1	329	Rt = 2.528 min; 方法PF-AB10
8		P4	7515-29-9	市售	1	329	Rt = 2.488 min; 方法PF-AB10
9		P4	4415-82-1	市售	1	315	Rt = 2.384 min; 方法PF-AB10
10		P4	15833-61-1	市售	1	331	Rt = 2.179 min, 方法PF-AB01

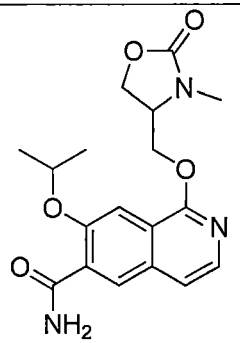
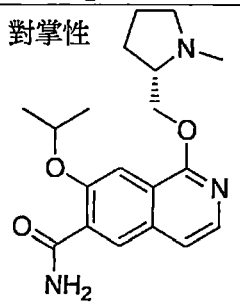
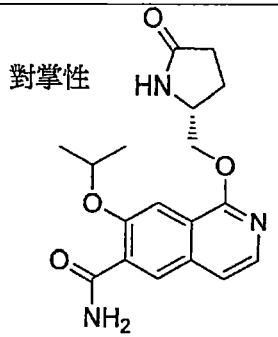
11		P4	97-99-4	市售	1	331	Rt = 2.210 min, 方法PF-AB01
12		P4	3143-02-0	市售	1	331	Rt = 2.175 min, 方法PF-AB01
13		P4	38401-41-1	市售	1	329	Rt = 2.533 min; 方法PF-AB10
14		P4	497-36-9	市售	1	341	Rt = 2.501 min; 方法PF-AB10
15	對掌性 	P4	22415-59-4	市售	1	331	Rt = 2.213 min; 方法PF-AB01

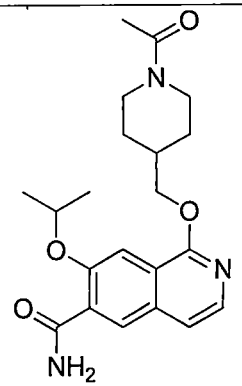
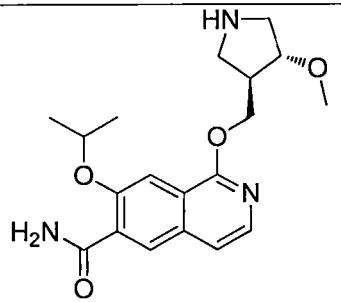
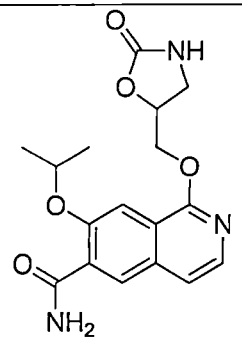
16		P4	1632-68-4	市售	1	341	Rt = 2.496 min; 方法PF-AB10
17		P4	695-04-5	參考文獻2	1	339	Rt = 2.404 min; 方法PF-AB10
18		P4	5464-28-8	市售	1	333	Rt = 2.097 min; 方法PF-AB01
19		P4	61277-90-5	市售	1	341	Rt = 2.507 min; 方法PF-AB10

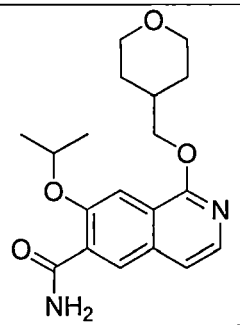
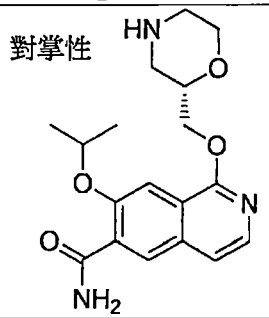
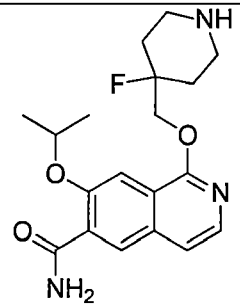
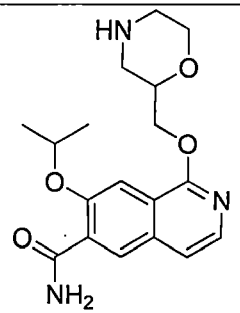
20		P2	130658-13-8	參考文獻3	1, 7, 10	356	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.07 (br. s., 2 H), 8.21 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.73 (br. s., 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 5.55 (m, 1 H), 4.92 (dt, 2 H), 3.50 (d, 1 H), 3.22 (m, 3 H), 2.90 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 2.07 (d, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 1.67 (br. s., 1 H), 1.39 (m, 4 H)
21		P4	130658-13-8	參考文獻3	1, 10	356	Rt = 2.363 min; 方法PF-CD05
22	對掌性 	P4	199174-24-8	市售	1, 10, 11	397	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.67 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.72 (br. s, 2 H), 7.51 (d, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 4.88 (quin, 1 H), 4.23 - 4.32 (m, 2 H), 3.95 (d, 2 H), 3.38 - 3.78 (m, 4 H), 2.79 - 2.93 (m, 1 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 1.80 - 2.11 (m 1 H), 1.41 (d, 6 H)

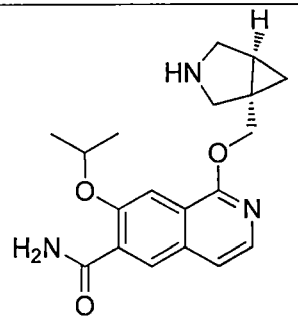
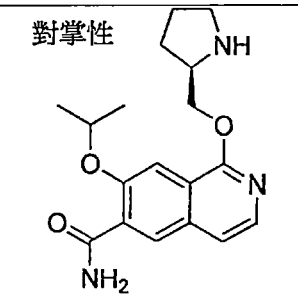
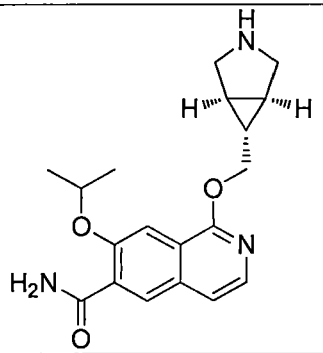
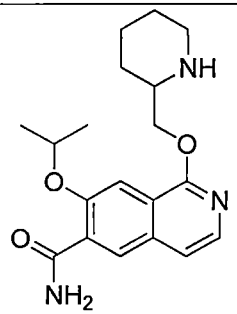
23		P4	138108-72-2	市售	1, 10, 11	397	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.67 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.72 (br. s, 2 H), 7.51 (d, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 4.88 (quin, 1 H), 4.23 - 4.32 (m, 2 H), 3.95 (d, 2 H), 3.38 - 3.78 (m, 4 H), 2.79 - 2.93 (m, 1 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 1.80 - 2.11 (m 1 H), 1.41 (d, 6 H)
24		P2	15833-61-1	市售	1, 7	331	Rt = 2.767 min; 方法PF-AB01
25		P2	100-72-1	市售	1, 7	345	Rt = 3.053 min; 方法PF-AB01

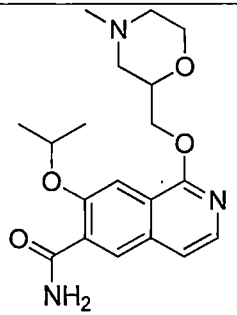
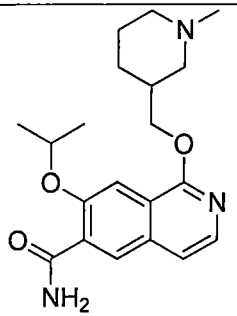
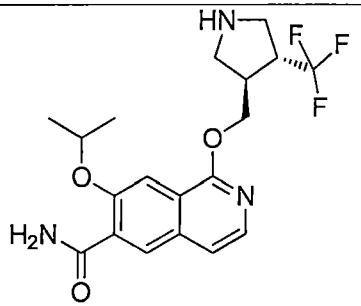
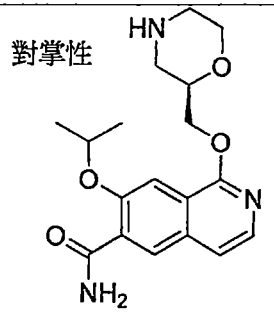
26		P2	17342-08-4	市售	1, 7	344	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.72 (br. d, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.91 (m, 1 H), 4.47 (dd, 1 H), 4.31 (dd, 1 H), 4.02 (br. s., 1 H), 2.30 (m, 3 H), 1.91 (m, 1 H), 1.39 (d, 6 H)
27		P2	849599-08-2	參考文獻4	1, 7	394	Rt = 2.598 min; 方法PF-AB01
28		P2	140695-84-7	市售	1, 7, 10	344	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.72 (br. s, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.31 (m, 2 H), 3.32 (br. s., 1 H), 3.07 (m, 1 H), 2.85 (d, 1 H), 2.41 (m, 2 H), 2.19 (m, 1 H), 2.01 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.58 (br. s., 1 H), 1.40 (d, 6 H), 1.25 (m, 1 H)

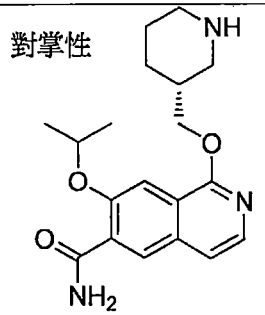
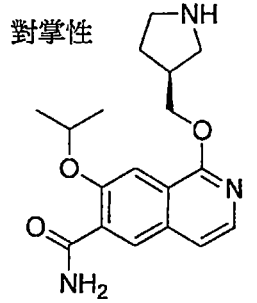
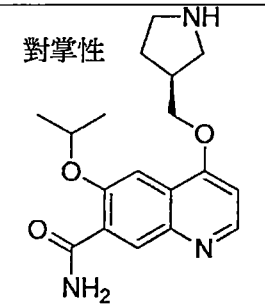
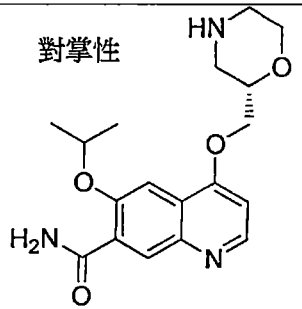
29		P2	1217272-20-2	參考文獻5	1, 7	360	Rt = 2.458 min; 方法PF-AB01
30	對掌性 	P2	22415-59-4	市售	1, 7	331	Rt = 2.809 min; 方法PF-AB01
31	對掌性 	P2	34381-71-0	市售	1, 7	344	Rt = 2.184 min; 方法PF-AB01
32	對掌性 	P2	66673-40-3	市售	1, 7	344	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 1 H), 8.10 (br. s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.76 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.31 (dd, 1 H), 3.98 - 4.08 (m, 1 H), 2.15 - 2.36 (m, 3 H), 1.86 - 1.95 (m, 1 H), 1.40 (d, 3 H), 1.38 (d, 3 H)

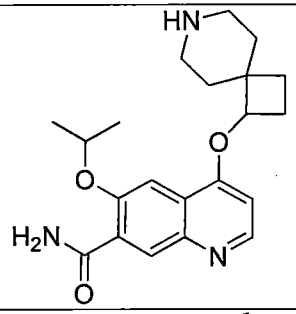
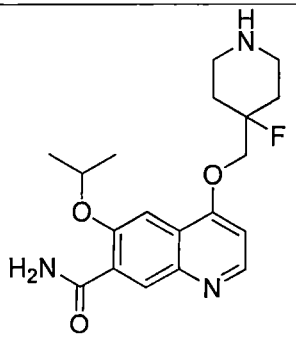
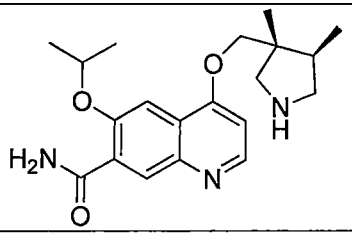
33		P2	846057-27-0	市售	1, 7	386	Rt = 2.626 min; 方法PF-AB01
34		P2	1428775-91-0	參考文獻6	1, 7, 10	360	Rt = 2.208 min; 方法PF-AB01
35		P2	7517-99-9	市售	1, 7	346	Rt = 2.319 min; 方法PF-AB01

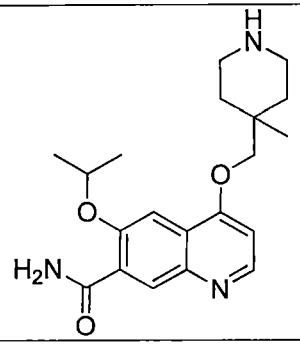
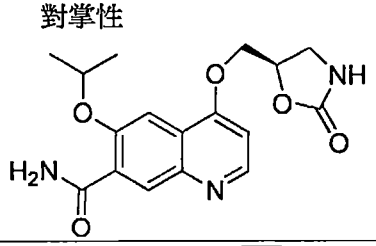
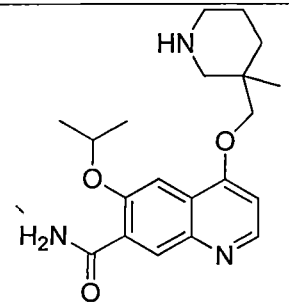
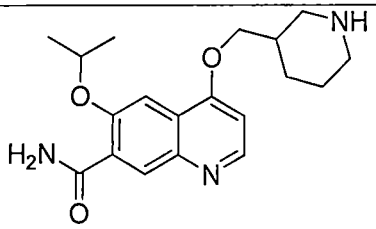
36		P2	14774-37-9	市售	1, 7	345	Rt = 2.874 min; 方法PF-AB01
37	對掌性 	P2	135065-76-8	市售	1, 7, 10	346	Rt = 2.149 min; 方法PF-AB01
38		P2	614730-97-1	市售	1, 7, 10	362	Rt = 2.258 min; 方法PF-AB01
39		P2	135065-69-9	市售	1, 7, 10	346	Rt = 2.145 min; 方法PF-AB01

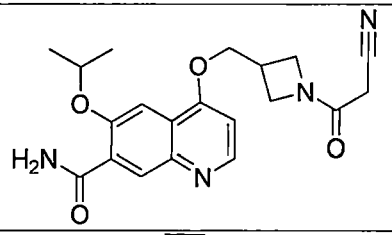
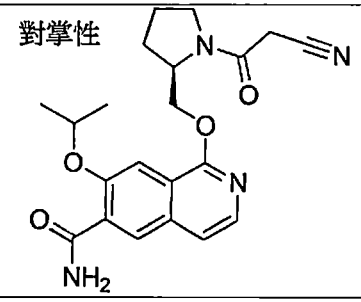
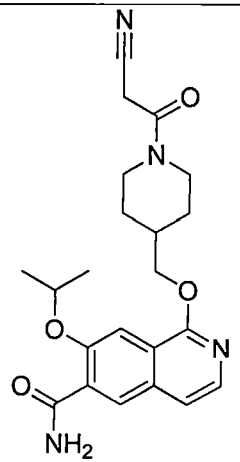
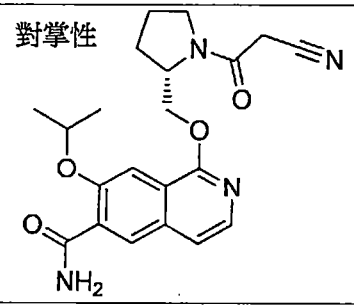
40		P2	161152-76-7	參考文獻7	1, 7, 10	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.72 (br. s., 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 4.81 (dt, 1 H), 4.62 (d, 2 H), 2.95 (d, 1 H), 2.70 - 2.85 (m, 3 H), 1.40 (d, 6 H), 0.68 (d, 2 H), 0.02 (d, 1 H);
41		P2	83435-58-9	市售	1, 7, 10	330	Rt = 2.132 min; 方法PF-AB01
42		P2	419572-18-2	參考文獻8	1, 7, 10	342	Rt = 2.211 min; 方法PF-AB01
43		P2	157634-00-9	市售	1, 7, 10	344	Rt = 2.227 min; 方法PF-AB01

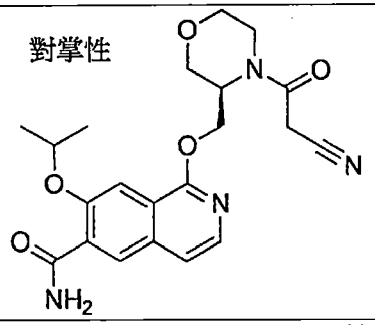
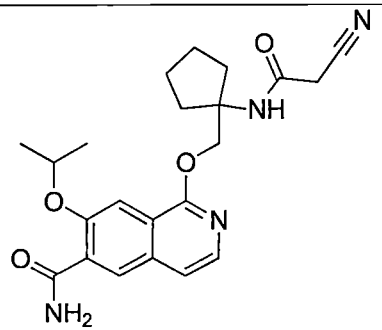
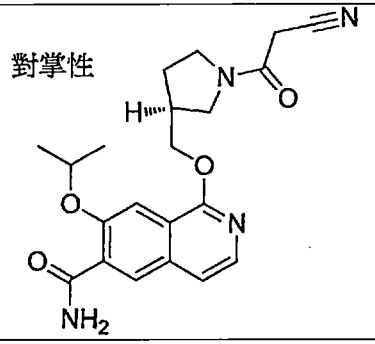
44		P2	40987-46-0	參考文獻9	1, 7	360	Rt = 2.156 min; 方法PF-AB01
45		P2	7583-53-1	市售	1, 7	358	Rt = 2.259 min; 方法PF-AB01
46		P2	L122		1, 7, 10	398	Rt = 2.349 min; 方法PF-AB01
47		P2	135065-71-3	市售	1, 7, 10	346	Rt = 2.088 min; 方法PF-AB01

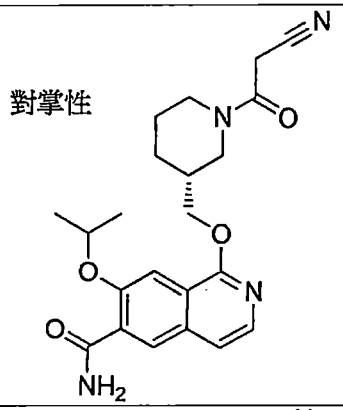
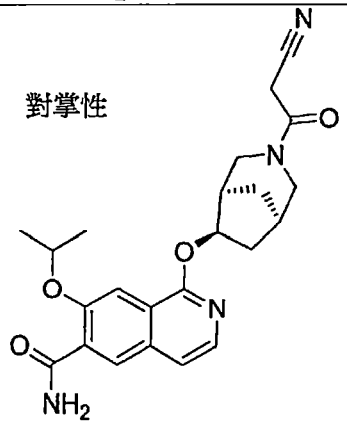
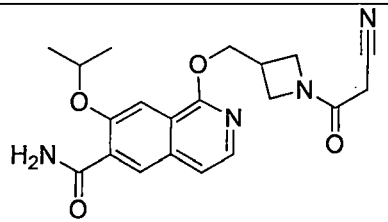
48	對掌性 	P2	140695-85-8	市售	1, 7, 10	344	Rt = 2.216 min; 方法PF-AB01
49	對掌性 	P2	199174-24-8	市售	1, 7, 10	330	Rt = 2.127 min; 方法PF-AB01
50	對掌性 	P4	199174-24-8	市售	1, 10	330	Rt = 1.824 min; 方法PF-AB01
51	對掌性 	P4	135065-76-8	市售	1, 10	346	Rt = 1.805 min; 方法PF-AB01

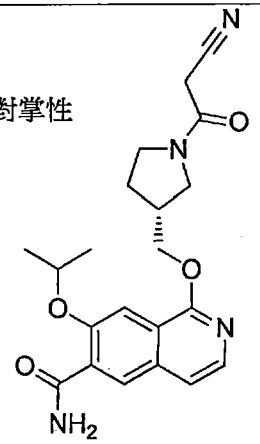
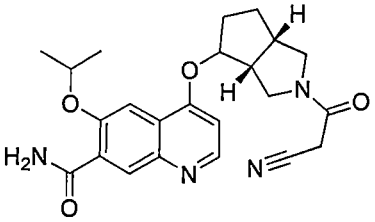
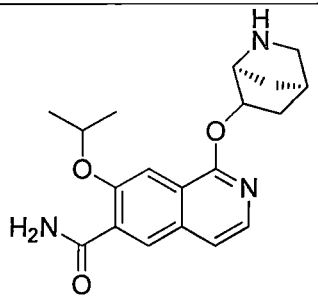
52		P4	1338247-76-9	市售	1, 10	370	Rt = 1.963 min; 方法PF-AB01
53		P4	135065-71-3	市售	1, 10	346	Rt = 1.812 min; 方法PF-AB01
54		P4	614730-97-1	市售	1, 10	362	Rt = 1.887 min; 方法PF-AB01
55		P4	1239999-37-1	參考文獻 10	1, 10	358	Rt = 1.963 min; 方法PF-AB01

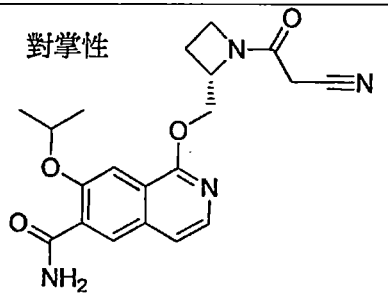
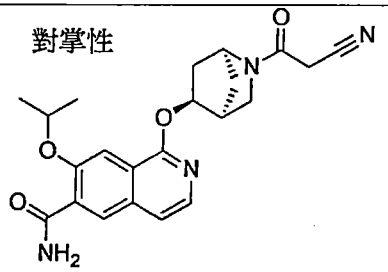
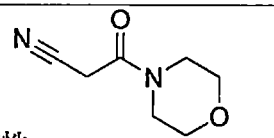
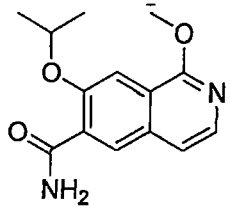
56		P4	236406-21-6	市售	1, 10	358	Rt = 2.454 min; 方法PF-CD05
57	對掌性 	P4	97859-49-9	參考文獻11	1, 10	346	Rt = 1.887 min; 方法PF-AB01
58		P4	221298-00-6	市售	1, 10	358	Rt = 1.964 min; 方法PF-AB01
59		P4	4606-65-9	市售	1	344	Rt = 2.349 min; 方法PF-CD05

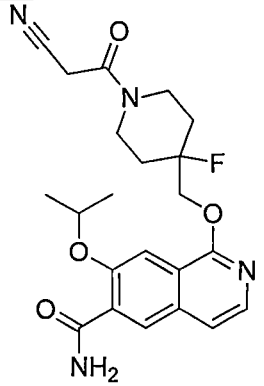
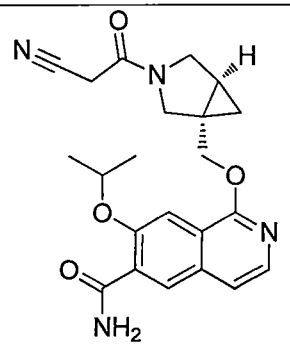
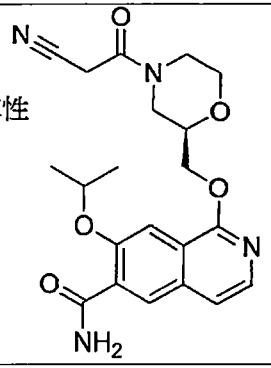
60		P4	142253-56-3	市售	1, 10, 11	383	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.66 (d, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.73 (br. s., 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 4.81 (dt, 1 H), 4.37 - 4.47 (m, 2 H), 4.29 - 4.37 (m, 1 H), 4.16 (dd, 1 H), 4.09 (t, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.80 (d, 2 H), 3.19 (td, 1 H), 1.40 (d, 2 H), 1.37 (d, 3 H)
61		P2	83435-58-9	市售	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2.637 min; 方法PF-AB01
62		P2	123855-51-6	市售	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.666 min; 方法PF-AB01
63		P2	69610-40-8	市售	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2.638 min; 方法PF-AB01

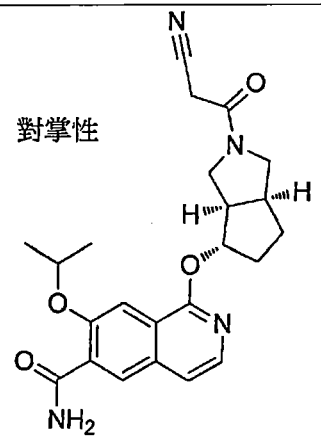
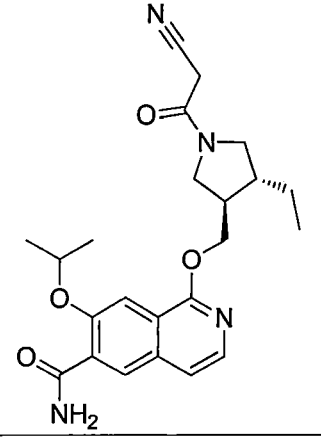
64		P2	714971-28-5	市售	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2.522 min; 方法PF-AB01
65		P2	168540-07-6	市售	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.876 min; 方法PF-AB01
66		P2	199174-24-8	市售	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2.576 min; 方法PF-AB01

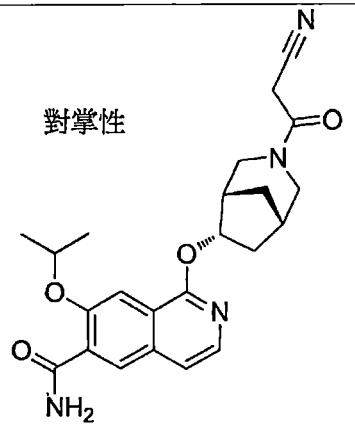
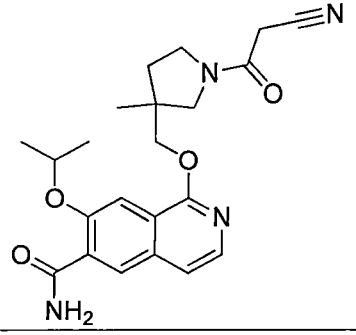
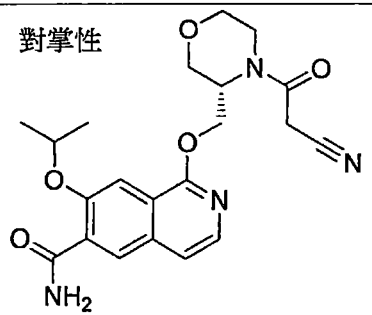
67	對掌性 	P2	140695-85-8	市售	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.755 min; 方法PF-AB01
68	對掌性 	P2	1244772-37-9	參考文獻12	1, 7, 10, 11, 對掌性HPLC	423	Rt = 2.83 min; 方法PF-AB01
69		P2	142253-56-3	市售	1, 7, 10, 11	383	Rt = 2.458 min; 方法PF-AB01

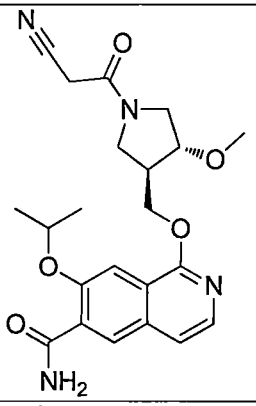
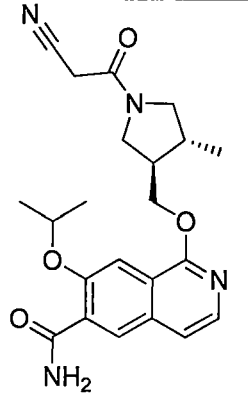
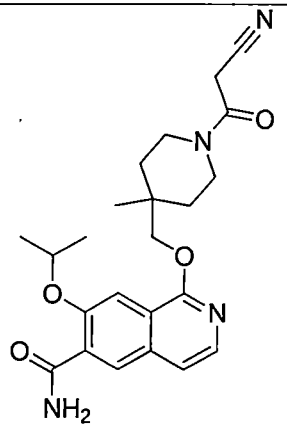
70	對掌性 	P2	138108-72-2	市售	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2.577 min; 方法PF-AB01
71		P4	130658-13-8	參考文獻13	1, 10, 11	423	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.71 (d, 2 H), 8.27 (s, 0.5 H, 非對映異構體1), 8.25 (s, 0.5 H, 非對映異構體2), 7.75 (br. s., 2 H), 7.44 (s, 0.5 H, 非對映異構體1), 7.32 (s, 0.5 H, 非對映異構體1), 7.18 (m, 1 H), 5.10 - 5.25 (m, 1 H), 4.87 (quin, 0.5 H, 非對映異構體1), 4.77 (quin, 0.5 H, 非對映異構體2), 4.00 (d, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 3.07 - 3.26 (m, 1 H), 2.80 - 2.97 (m, 1 H), 1.83 - 2.31 (m, 3 H), 1.53 - 1.70 (m, 1 H), 1.33 - 1.44 (m, 6 H)
72		P2	1279569-31-1	參考文獻14	1, 7, 10	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d6) δ 8.21 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.73 (br. s, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 5.49 (d, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 3.01 - 3.12 (m, 1 H), 2.92 (dd, 1 H), 2.73 - 2.80 (m, 1 H), 2.64 - 2.70 (m, 1 H), 2.53 - 2.59 (m, 1 H), 2.14 - 2.23 (m, 1 H), 2.00 - 2.10 (m, 1 H), 1.77 - 1.86 (m, 1 H), 1.70 - 1.77 (m, 1 H), 1.38 (d, 6 H)

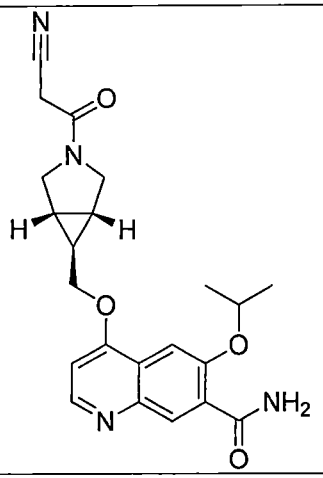
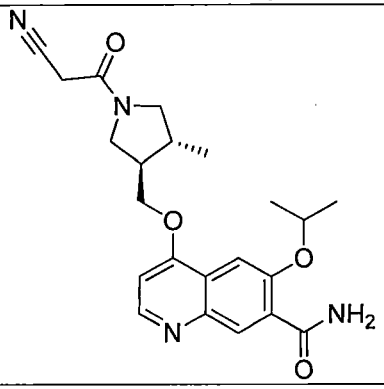
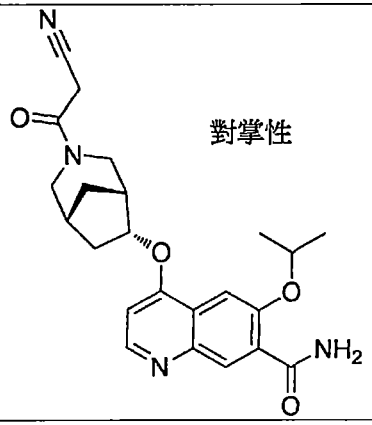
73	對掌性 	P2	161511-85-9	市售	1, 7, 10, 11	383	Rt = 2.518 min; 方法PF-AB01
74	對掌性 	P2	198835-07-3	參考文獻15	1, 7, 10, 11	409	Rt = 2.615 min; 方法PF-AB01
75	 對掌性 	P2	135065-76-8	市售	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2.541 min; 方法PF-AB01

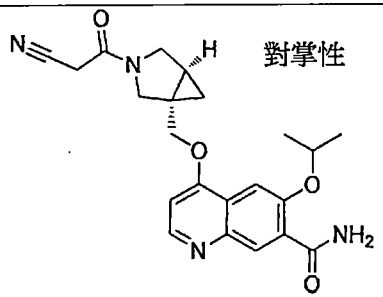
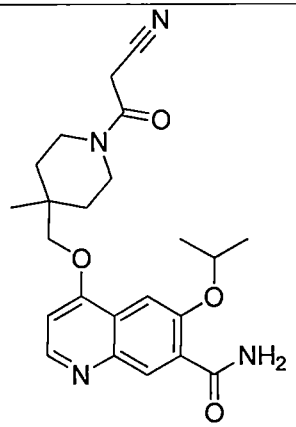
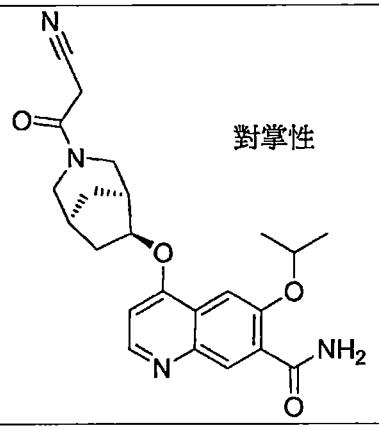
76		P2	614730-97-1	市售	1, 7, 10, 11	429	Rt = 2.726 min; 方法PF-AB01
77		P2	161152-76-7	參考文獻7	1, 7, 10, 11	409	Rt = 2.68 min; 方法PF-AB01
78	 對掌性	P2	135065-71-3	市售	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2.542 min; 方法PF-AB01

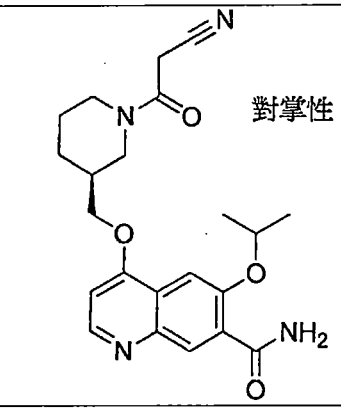
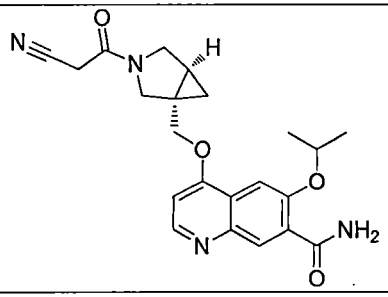
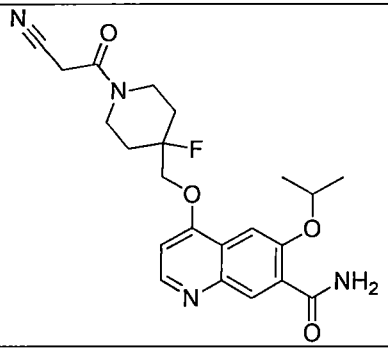
79		P2	130658-13-8	參考文獻13	1, 7, 10, 11	423	Rt = 2.754 min; 方法PF-AB01
80		P2	1441392-37-5	參考文獻16	1, 7, 10, 11	425	Rt = 2.874 min; 方法PF-AB01

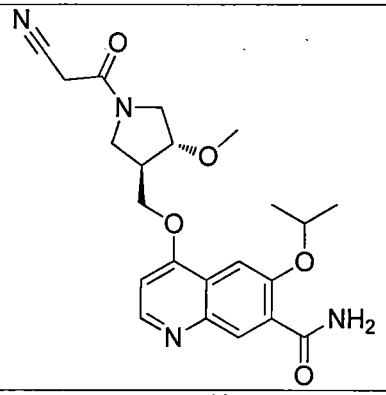
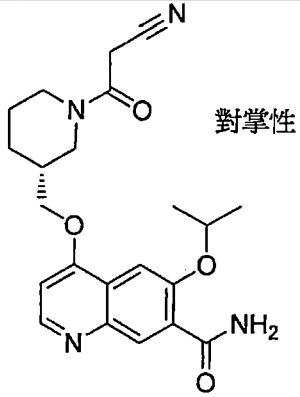
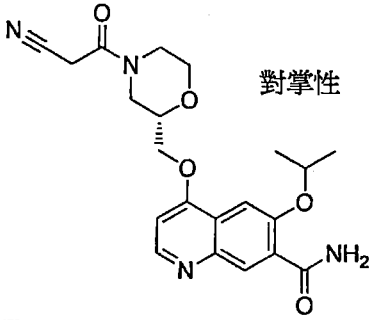
81	對掌性 	P2	1244772-37-9	參考文獻12	1, 7, 10, 11, 對掌性HPLC	423	Rt = 2.827 min; 方法PF-AB01
82		P2	1263506-20-2	市售	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.709 min; 方法PF-AB01
83	對掌性 	P2	215917-99-0	市售	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2.521 min; 方法PF-AB01

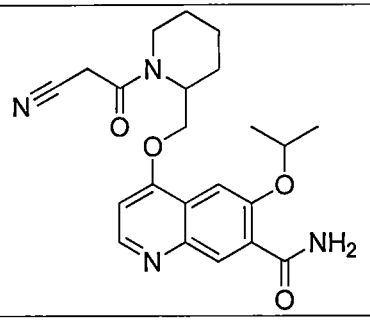
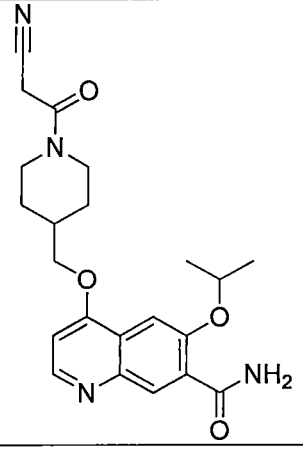
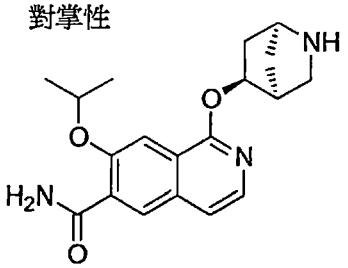
84		P2	1428775-91-0	參考文獻6	1, 7, 10, 11	427	Rt = 2.58 min; 方法PF-AB01
85		P2	1349715-96-3	市售	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.728 min; 方法PF-AB01
86		P2	236406-21-6	市售	1, 7, 10, 11	425	Rt = 2.861 min; 方法PF-AB01

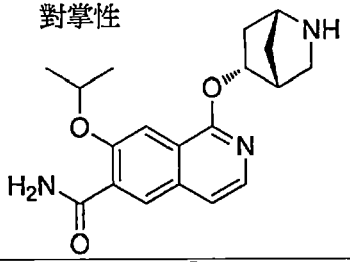
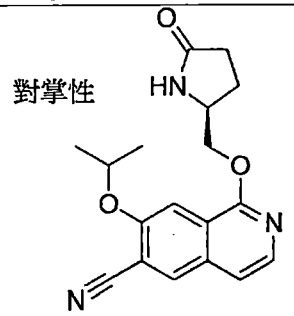
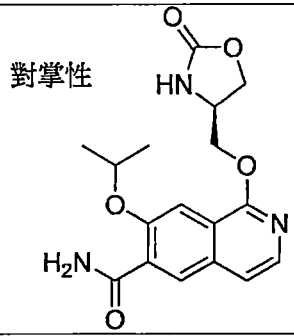
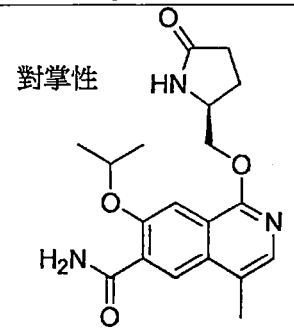
87		P4	419572-18-2	參考文獻1	1, 10, 11	409	Rt = 2.114 min; 方法PF-AB01
88		P4	1349715-96-3	市售	1, 10, 11	411	Rt = 2.197 min; 方法PF-AB01
89	 對掌性	P4	1244772-37-9	參考文獻12	1, 10, 11, 對掌性HPLC	423	Rt = 2.235 min; 方法PF-CD05

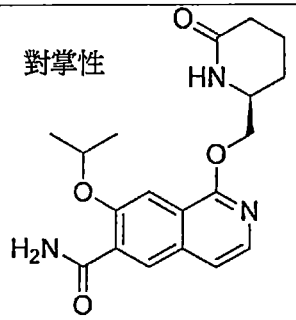
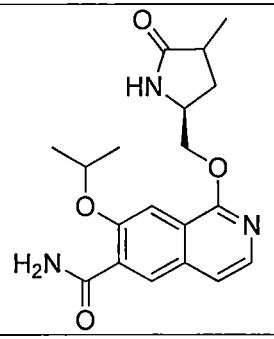
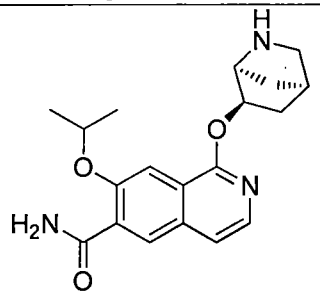
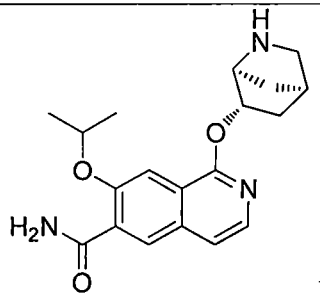
90	 對掌性	P4	161152-76-7	參考文獻7	1, 10, 11, 對掌性 HPLC	409	Rt = 2.149 min; 方法PF-AB01
91		P4	236406-21-6	市售	1, 10, 11	425	Rt = 2.254 min; 方法PF-AB01
92	 對掌性	P4	1244772-37-9	參考文獻12	1, 10, 11	423	Rt = 2.21 min; 方法PF-AB01

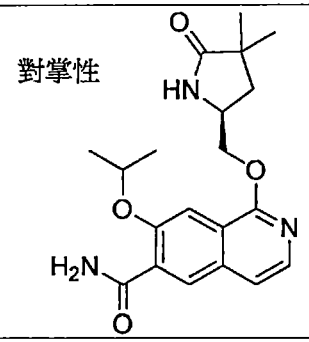
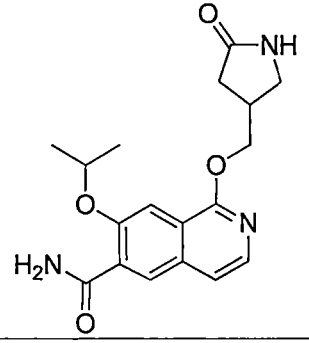
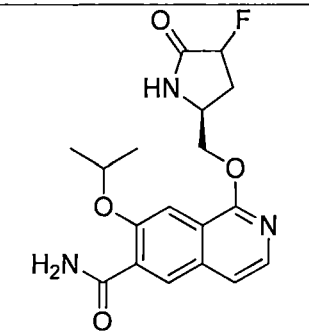
93	 對掌性	P4	140695-84-7	市售	1, 10, 11	411	Rt = 2.221 min; 方法PF-AB01
94		P4	161152-76-7	參考文獻7	1, 10, 11	409	Rt = 2.136 min; 方法PF-AB01
95		P4	614730-97-1	市售	1, 10, 11	429	Rt = 2.211 min; 方法PF-AB01

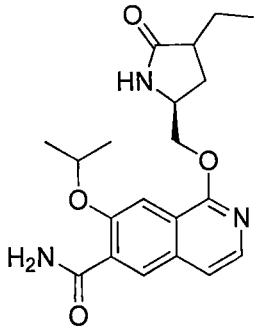
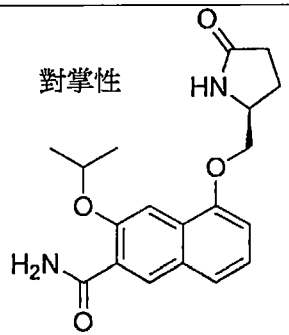
96		P4	1428775-91-0	參考文獻6	1, 10, 11	427	Rt = 2.119 min; 方法PF-AB01
97	 對掌性	P4	140695-85-8	市售	1, 10, 11	411	Rt = 2.212 min; 方法PF-AB01
98	 對掌性	P4	135065-76-8	市售	1, 10, 11	413	Rt = 2.059 min; 方法PF-AB01

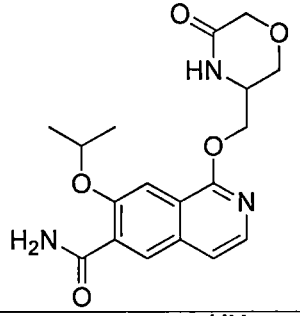
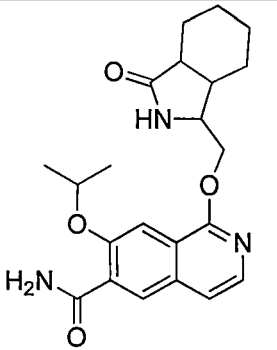
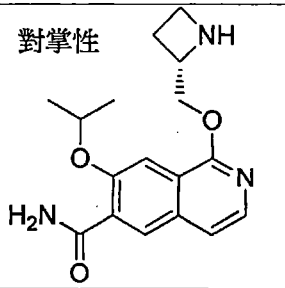
99		P4	157634-00-9	市售	1, 10, 11	411	Rt = 2.163 min; 方法PF-AB01
100		P4	123855-51-6	市售	1, 10, 11	411	Rt = 2.159 min; 方法PF-AB01
101	對掌性 	PP2	198835-07-3	參考文獻 15	1, 7, 10	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 1 H), 7.83 - 7.93 (m, 1 H), 7.72 (br. s., 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 5.35 - 5.48 (m, 1 H), 4.86 (dt, 1 H), 3.39 (br. s., 1 H), 3.25 (d, 1 H), 2.82 (br. s., 1 H), 2.68 - 2.80 (m, 1 H), 2.12 - 2.24 (m, 1 H), 1.58 - 1.67 (m, 1 H), 1.50 - 1.58 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H), 1.26 - 1.37 (m, 1 H)

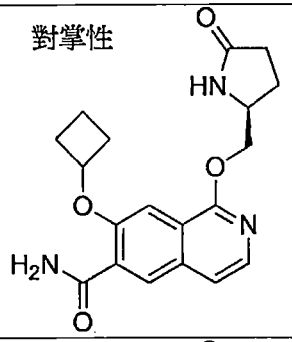
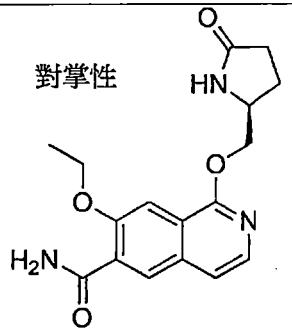
102	對掌性 	P2	198835-07-3	參考文獻 14	1, 7, 10	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.73 (br. s., 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 4.77 - 4.93 (m, 1 H), 3.24 (d, 1 H), 2.81 (br. s., 1 H), 2.69 (dd, 1 H), 2.18 (ddd, 1 H), 1.49 - 1.68 (m, 2 H), 1.41 (d, 6 H), 1.29 - 1.39 (m, 1 H)
103	對掌性 	P2	17342-08-4	市售	1	326	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 6.12 (br. s., 1 H), 4.83 (dt, 1 H), 4.68 (dd, 1 H), 4.43 (dd, 1 H), 4.22 (dd, 1 H), 2.34 - 2.55 (m, 3 H), 1.95 - 2.09 (m, 1 H), 1.49 (dd, 6 H)
104	對掌性 	P2	132682-23-6	參考文獻 17	1, 7	346	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.15 (s, 1 H), 7.95 (br. s, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.67 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 4.84 (quin, 1 H), 4.44 - 4.47 (m, 1 H), 4.43 (d, 1 H), 4.35 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 4.21 (dq, 1 H), 1.36 (d, 3 H), 1.34 (d, 3 H)
105	對掌性 	P2	17342-08-4	市售	1, 15, 16, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.21 (s, 1 H), 8.09 (br. s, 1 H), 7.76 (br. s., 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 4.92 (dt, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.98 - 4.05 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.15 - 2.35 (m, 3 H), 1.87 - 1.94 (m, 1 H), 1.40 (d, 3 H), 1.38 (d, 3 H)

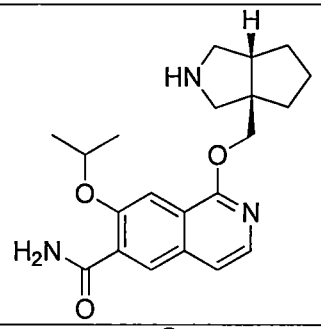
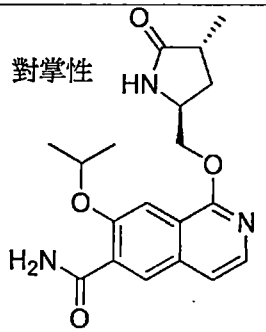
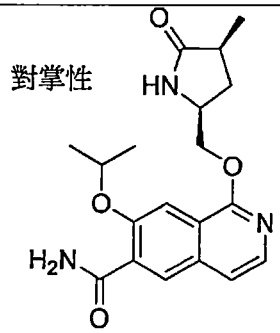
106		P2	128726-47-6	市售	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.89 (dt, 1 H), 4.40 (d, 2 H), 3.78 - 3.86 (m, 1 H), 2.12 - 2.23 (m, 3 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 1.81 - 1.90 (m, 2 H), 1.61 - 1.73 (m, 3 H), 1.40 (d, 3 H), 1.38 (d, 3 H)
107		P2	L1		1, 7	358	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.21 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.74 (br. s, 1 H), 7.71 (br. s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.85 - 5.00 (m, 1 H), 4.50 - 4.61 (m, 1 H), 4.16 - 4.28 (m, 1 H), 3.89 - 4.04 (m, 1 H), 2.30 - 2.48 (m, 3 H), 1.36 - 1.44 (m, 6 H), 1.09 - 1.13 (m, 3 H)
108		P2	207405-59-2	市售	1, 7, 10, 對掌性 HPLC	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.71 (br. s, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 5.13 - 5.19 (m, 1 H), 4.85 (dt, 1 H), 3.60 (br. s, 1 H), 2.73 - 2.79 (m, 1 H), 2.51 - 2.55 (m, 2 H), 1.99 (ddd, 1 H), 1.73 - 1.79 (m, 1 H), 1.60 - 1.68 (m, 1 H), 1.45 - 1.51 (m, 1 H), 1.38 (dd, 6 H)
109		P2	207405-59-2	市售	1, 7, 10, 對掌性 HPLC	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.71 (br. s., 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 5.07 - 5.11 (m, 1 H), 4.85 (dt, 1 H), 3.45 (br. s, 1 H), 2.66 - 2.73 (m, 1 H), 2.42 - 2.46 (m, 2 H), 1.95 (ddd, 1 H), 1.67 - 1.73 (m, 1 H), 1.57 - 1.64 (m, 1 H), 1.40 - 1.45 (m, 1 H), 1.38 (dd, 6 H)

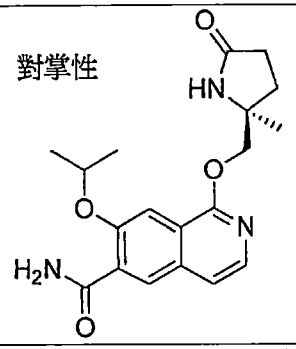
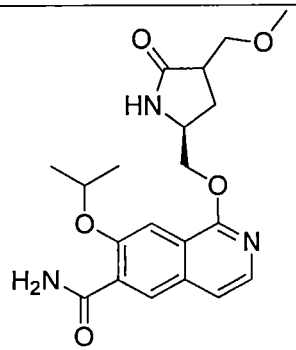
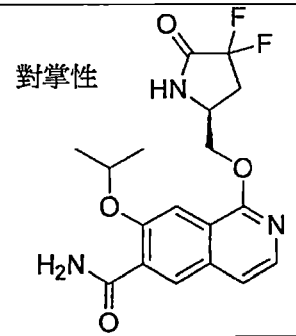
110	對掌性 	P2	156088-46-9	參考文獻 18	1, 7	372	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.92 (dt, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.21 (dd, 1 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 2.10 (dd, 1 H), 1.74 (dd, 1 H), 1.39 (t, 6 H), 1.11 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H)
111		P2	64320-89-4	市售	1, 7	344	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.72 (br. s., 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 4.87 (dt, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 3.50 (dd, 1 H), 3.19 (dd, 1 H), 2.88 - 3.01 (m, 1 H), 2.42 (dd, 1 H), 2.13 (dd, 1 H), 1.39 (d, 3 H), 1.38 (d, 3 H)
112		P2	L2		1, 7	362	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.74 (br. s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 5.28 (dt, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.47 (dd, 1 H), 4.34 (dd, 1 H), 4.08 - 4.19 (m, 1 H), 2.30 - 2.48 (m, 2 H), 1.41 (d, 3 H), 1.38 (d, 3 H)

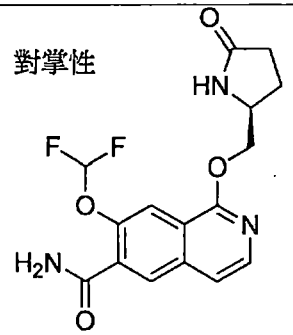
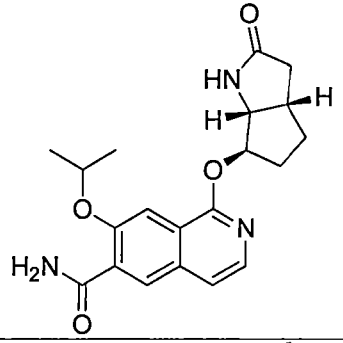
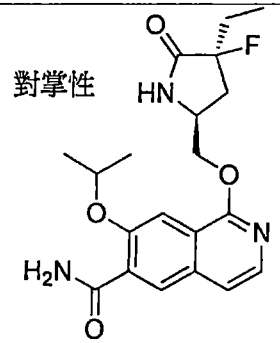
113		P2	L4		1, 7	372	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H, 非對映異構體1), 8.07 (s, 1 H, 非對映異構體2), 7.88 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.68 (s, 1 H, 非對映異構體1), 7.61 (s, 1 H, 非對映異構體2), 7.41 (d, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 4.57 (dd, 1 H, 非對映異構體1), 4.46 (dd, 1 H, 非對映異構體2), 4.32 (dd, 1 H, 非對映異構體1), 4.20 (dd, 1 H, 非對映異構體2), 3.97 (td, 1 H), 1.88 - 2.48 (m, 2 H), 1.66 - 1.80 (m, 1 H), 1.39 (td, 6 H), 1.24 - 1.37 (m, 2 H), 0.92 (td, 3 H)
114		P6	17342-08-4	市售	5	343	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.32 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 4.91 (quin, 1 H), 4.10 (t, 2 H), 4.04 (dd, 1 H), 2.17 - 2.43 (m, 3 H), 1.97 (br. s., 1 H), 1.41 (d, 3 H), 1.39 (d, 3 H)
115		P6	138108-72-2	市售	5	329	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.33 (s, 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.65 (br. s., 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.86 (dt, 1 H), 4.19 - 4.28 (m, 1 H), 4.10 - 4.19 (m, 1 H), 3.21 - 3.54 (m, 4 H), 3.13 (dd, 1 H), 2.90 (dt, 1 H), 2.14 - 2.27 (m, 1 H), 1.80 - 1.93 (m, 1 H), 1.41 (d, 6 H)

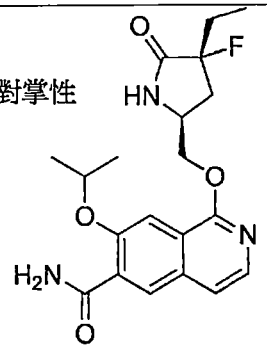
116		P2	1073338-64-3	參考文獻 19	1, 7	360	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.44 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.93 (dt, 1 H), 4.48 - 4.56 (m, 1 H), 4.39 - 4.48 (m, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 3.86 - 3.96 (m, 3 H), 1.38 (t, 6 H)
117		P2	138108-72-2	市售	1, 7, 10	330	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.20 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.87 (quin, 1 H), 4.48 - 4.57 (m, 1 H), 4.39 - 4.48 (m, 1 H), 3.35 - 3.52 (m, 2 H), 3.31 (br. s., 1 H), 3.19 - 3.27 (m, 1 H), 3.07 - 3.17 (m, 1 H), 2.89 (dt, 1 H), 2.11 - 2.23 (m, 1 H), 1.78 - 1.90 (m, 1 H), 1.39 (d, 6 H)
118		P2	L101	參考文獻 20	1, 7	398	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.20 (s, 1 H), 8.03 (br. s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.93 (dt, 1 H), 4.60 (dd, 1 H), 4.40 (dd, 1 H), 3.92 - 4.06 (m, 1 H), 1.98 (d, 1 H), 1.62 (br. s., 2 H), 1.51 (d, 1 H), 1.40 (t, 6 H), 1.22 (d, 2 H), 1.10 (d, 2 H), 1.01 (br. s., 2 H)
119		P2	161511-85-9	市售	1, 7, 10	316	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.93 (br. s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.70 (br. s, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 4.80 - 4.92 (m, 2 H), 4.68 - 4.79 (m, 2 H), 4.13 - 3.57 (m, 1 H), 3.82 - 3.95 (m, 1 H), 1.36 - 1.45 (m, 6 H), 1.23 - 1.30 (m, 2 H)

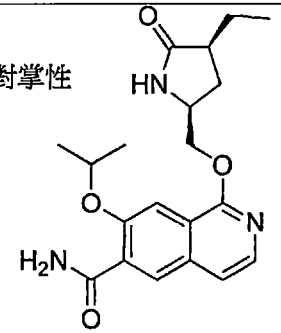
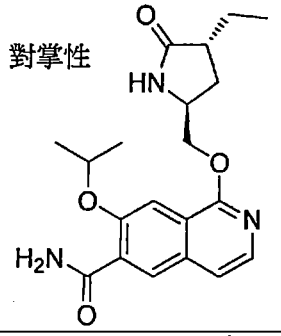
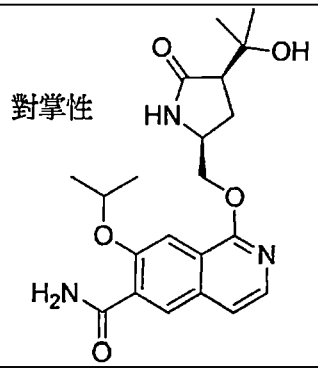
120	對掌性 	P13	17342-08-4	市售	1, 7	356	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.16 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.77 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 4.93 (quin, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 4.37 (dd, 1 H), 3.97 - 4.07 (m, 1 H), 2.08 - 2.38 (m, 6 H), 1.90 - 1.98 (m, 2 H), 1.85 (q, 1 H), 1.67 - 1.80 (m, 1 H)
121	對掌性 	P1	17342-08-4	市售	1, 7	316	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.16 (s, 1 H), 8.13 (br. s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.01 - 4.08 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.14 - 2.37 (m, 3 H), 1.84 - 1.96 (m, 1 H)
122	對掌性 	P7	17342-08-4	市售	1, 7	330	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.79 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.48 (dd, 1 H), 4.26 - 4.35 (m, 2 H), 4.18 - 4.25 (m, 1 H), 4.03 (br. s., 1 H), 2.12 - 2.38 (m, 3 H), 1.84 - 1.94 (m, 1 H), 1.44 (t, 3 H)

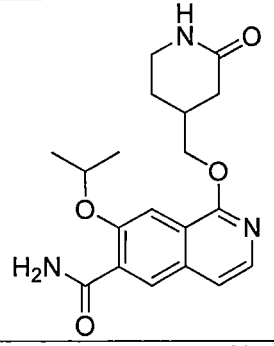
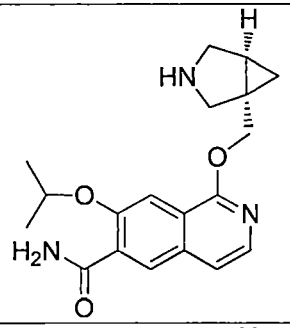
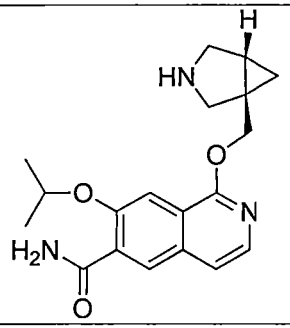
123		P2	1445951-44-9	參考文獻21	1, 7, 10	370	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.21 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.73 (br. s., 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.84 (dt, 1 H), 4.38 - 4.50 (m, 2 H), 3.34 - 3.49 (m, 2 H), 3.18 (d, 1 H), 3.02 (dd, 1 H), 2.62 - 2.72 (m, 1 H), 1.75 - 1.95 (m, 4 H), 1.66 - 1.75 (m, 1 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H)
124		P2	L1		1, 7, 對掌性HPLC	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 8.07 (br. s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.89 (quin, 1 H), 4.45 (dd, 1 H), 4.33 (dd, 1 H), 3.91 - 4.00 (m, 1 H), 2.54 - 2.59 (m, 1 H), 2.15 - 2.27 (m, 1 H), 1.88 (dt, 1 H), 1.39 (t, 6 H), 1.09 (d, 3 H)
125		P2	L1		1, 7, 對掌性HPLC	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.16 (s, 1 H), 8.12 (br. s, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 4.88 (quin, 1 H), 4.53 (dd, 1 H), 4.18 (dd, 1 H), 3.88 - 3.99 (m, 1 H), 2.32 - 2.49 (m, 2 H), 1.39 - 1.49 (m, 1 H), 1.31 - 1.39 (m, 6 H), 1.08 (d, 3 H)

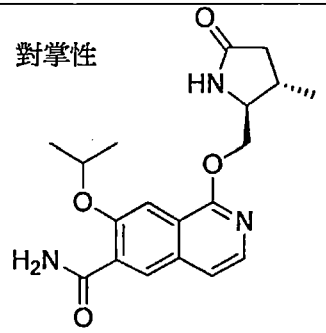
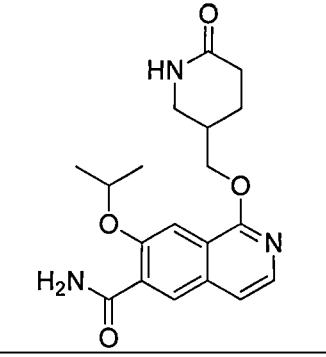
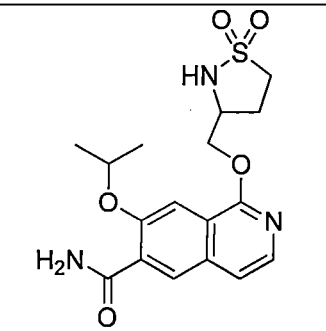
126	對掌性 	P2	L102	參考文獻 22	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.21 (s, 1 H), 7.55 - 8.12 (m, 5 H), 7.42 (d, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.24 - 4.42 (m, 2 H), 2.35 - 2.47 (m, 1 H), 2.23 - 2.35 (m, 1 H), 2.10 - 2.23 (m, 1 H), 1.83 - 1.97 (m, 1 H)
127		P2	L5		1, 7	388	參見參考文獻36.
128	對掌性 	P2	L6		1, 7	380	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.28 (br. s., 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.83 (dt, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.35 (dd, 1 H), 4.15 - 4.26 (m, 1 H), 2.76 - 2.96 (m, 1 H), 2.54 - 2.71 (m, 1 H), 1.39 (t, 6 H)

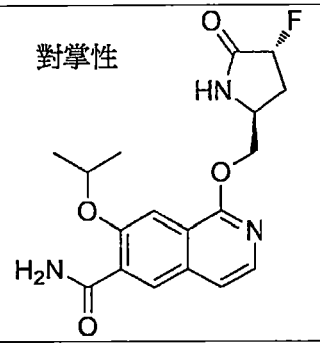
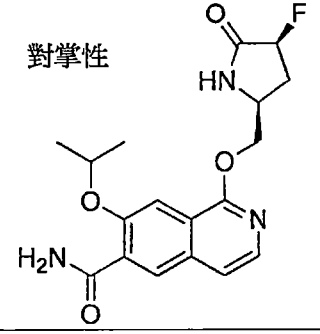
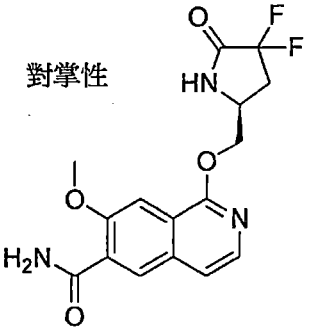
129	對掌性 	P18	17342-08-4	市售	1, 7	352	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.10 (s, 1 H), 8.07 (br. s, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.96 (s, 2 H), 7.75 (br. s., 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 4.52 (dd, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 4.00 - 4.08 (m, 1 H), 2.14 - 2.34 (m, 3 H), 1.85 - 1.96 (m, 1 H)
130		P2	1192180-58-7	參考文獻 23	1, 7, 17	370	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 7.81 - 7.98 (m, 2 H), 7.72 (d, 2 H), 7.41 (d, 1 H), 5.34 (br. s., 1 H), 4.85 (dt, 1 H), 4.05 (d, 1 H), 2.95 - 3.09 (m, 1 H), 2.43 - 2.53 (m, 1 H), 2.01 - 2.25 (m, 2 H), 1.82 - 2.03 (m, 2 H), 1.49 - 1.68 (m, 1 H), 1.39 (d, 6 H)
131	對掌性 	P2	L7		1, 7	390	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.77 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.64 - 7.79 (m, 3 H), 4.89 (dt, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 4.26 (dd, 1 H), 3.93 - 4.05 (m, 1 H), 2.10 - 2.26 (m, 1 H), 1.82 - 1.99 (m, 1 H), 1.61 - 1.80 (m, 1 H), 1.32 - 1.44 (m, 6 H), 0.89 - 1.01 (m, 3 H)

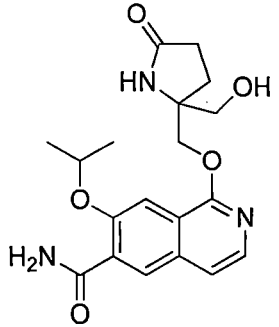
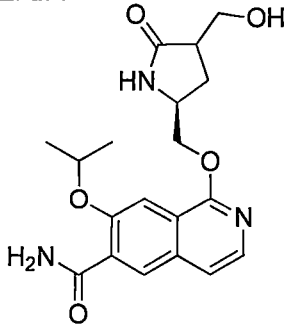
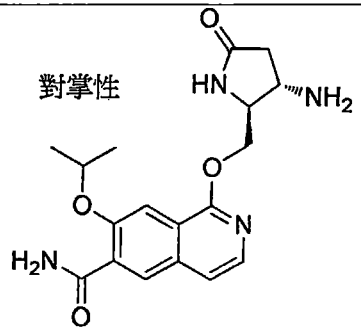
132	對掌性 	P2	L8		1, 7	390	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.87 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.81 - 5.02 (m, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.26 (dd, 1 H), 4.10 - 4.21 (m, 1 H), 2.31 - 2.54 (m, 1 H), 2.05 - 2.27 (m, 1 H), 1.86 - 2.03 (m, 1 H), 1.58 - 1.83 (m, 1 H), 1.24 - 1.44 (m, 6 H), 0.96 (s, 3 H)
133	對掌性 	P2	L9		1, 7	376	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.85 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.58 - 7.81 (m, 3 H), 7.43 (d, 1 H), 4.92 (quin, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.15 (dd, 1 H), 2.38 - 2.68 (m, 1 H), 1.96 - 2.28 (m, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 1.39 (d, 6 H)
134	對掌性 	P2	L10		1, 7	376	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.75 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.61 - 7.82 (m, 3 H), 7.43 (d, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.95 - 4.09 (m, 1 H), 2.47 - 2.55 (m, 1 H), 2.19 - 2.37 (m, 1 H), 1.44 - 1.56 (m, 3 H), 1.39 (t, 6 H)

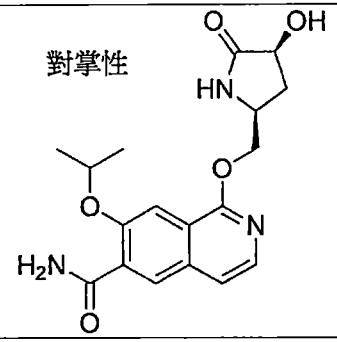
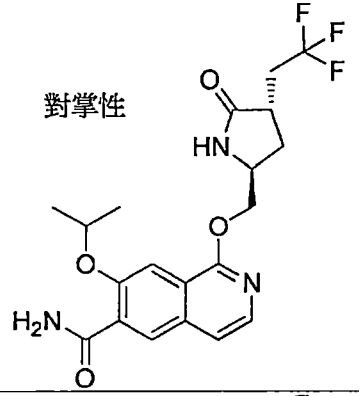
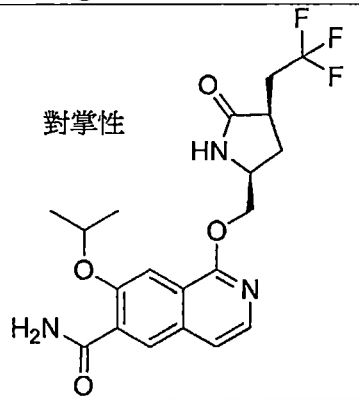
135	對掌性 	P2	L4		1, 7, 對掌性 HPLC	372	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.80 - 5.00 (m, 1 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.82 - 4.03 (m, 1 H), 2.33 - 2.56 (m, 2 H), 1.96 - 2.21 (m, 1 H), 1.94 (d, 1 H), 1.19 - 1.35 (m, 1 H), 1.38 - 1.41 (m, 3 H), 1.51 - 1.82 (m, 1 H), 1.38 - 1.41 (m, 6 H), 0.91 (t, 3 H)
136	對掌性 	P2	L4		1, 7, 對掌性 HPLC	372	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.12 - 8.28 (m, 2 H), 7.89 (d, 1 H), 7.63 - 7.80 (m, 3 H), 7.42 (d, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 4.20 (dd, 1 H), 3.98 (dd, 1 H), 2.26 - 2.46 (m, 2 H), 1.75 (ddd, 1 H), 1.47 - 1.60 (m, 1 H), 1.19 - 1.35 (m, 1 H), 1.38 - 1.41 (m, 6 H), 0.87 - 0.99 (m, 3 H)
137	對掌性 	P2	L11		1, 7	402	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.24 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.84 - 4.97 (m, 1 H), 4.41 - 4.54 (m, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.90 - 4.01 (m, 1 H), 2.18 - 2.30 (m, 1 H), 1.92 - 2.10 (m, 1 H), 1.32 - 1.48 (m, 6 H), 1.23 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H)

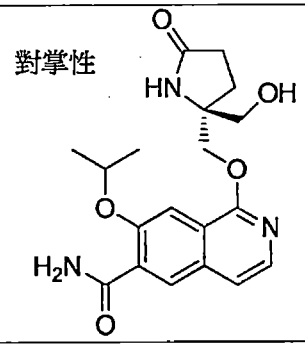
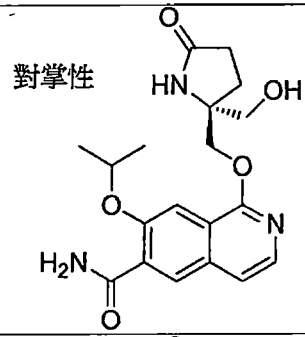
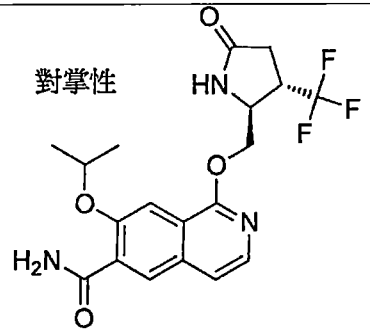
138		P2	53611-47-5	市售	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.20 (s, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.52 (br. s., 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.87 (dt, 1 H), 4.40 (d, 2 H), 3.14 - 3.30 (m, 2 H), 2.34 - 2.48 (m, 2 H), 2.07 - 2.20 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H), 1.51 - 1.65 (m, 1 H), 1.31 - 1.45 (m, 6 H)
139		P2	161152-76-7	參考文獻7	1, 7, 10	342	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.20 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.79 - 4.95 (m, 1 H), 4.52 - 4.76 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 1 H), 3.20 - 3.38 (m, 2 H), 2.51 (s, 1 H), 1.75 - 1.94 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H), 1.04 (dd, 1 H), 0.86 (t, 1 H)
140		P2	161152-76-7	參考文獻7	1, 7, 10	342	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.20 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.79 - 4.92 (m, 1 H), 4.55 - 4.74 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 2 H), 3.23 - 3.36 (m, 2 H), 2.48 - 2.53 (m, 1 H), 1.79 - 1.91 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H), 1.03 (dd, 1 H), 0.86 (t, 1 H)

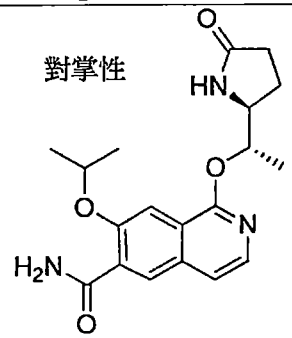
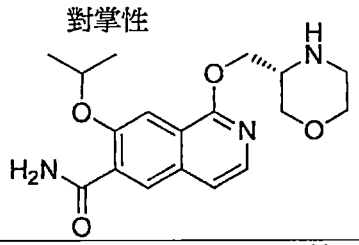
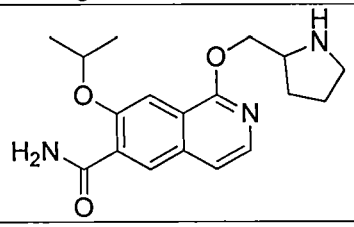
141	對掌性 	P2	L35		1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.20 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.50 (dd, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 3.53 - 3.66 (m, 1 H), 2.47 - 2.52 (m, 1 H), 2.26 - 2.37 (m, 1 H), 1.88 (dd, 1 H), 1.31 - 1.48 (m, 6 H), 1.17 (s, 3 H)
142		P2	146059-77-0	市售	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.20 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.48 (br. s., 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.87 (dt, 1 H), 4.45 - 4.55 (m, 1 H), 4.40 (dd, 1 H), 3.11 (t, 1 H), 2.51 (d, 1 H), 2.37 (br. s., 1 H), 2.25 (dd, 2 H), 1.84 - 2.04 (m, 1 H), 1.57 - 1.73 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H)
143		P2	67838-56-6	參考文獻 24	1, 7	380	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.21 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.34 - 7.50 (m, 2 H), 4.92 (dt, 1 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.39 (dd, 1 H), 4.00 - 4.09 (m, 1 H), 3.28 (ddd, 1 H), 3.10 (dt, 1 H), 2.50 - 2.59 (m, 1 H), 2.17 - 2.27 (m, 1 H), 1.40 (t, 6 H)

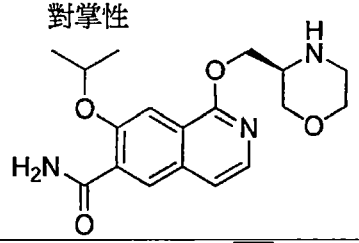
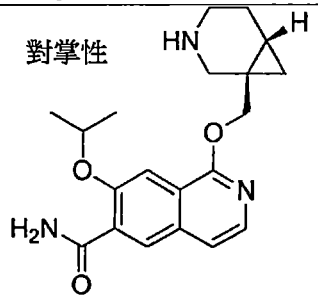
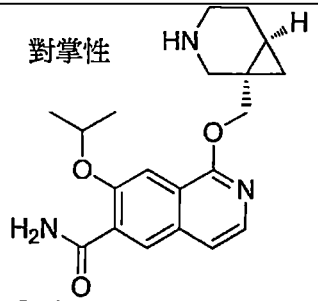
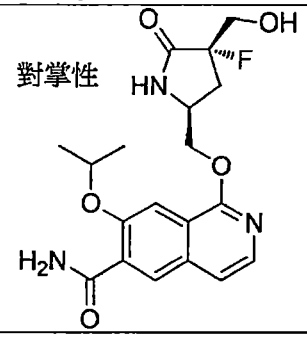
144	對掌性 	P2	L2	1, 7, 對掌性HPLC	1, 7	362	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.74 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 5.15 - 5.43 (m, 1 H), 4.92 (dt, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.35 (dd, 1 H), 4.15 (d, 1 H), 2.48 - 2.64 (m, 1 H), 2.23 - 2.46 (m, 1 H), 1.30 - 1.58 (m, 6 H)
145	對掌性 	P2	L2	1, 7, 對掌性HPLC	1, 7	362	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.71 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 3 H), 7.43 (d, 1 H), 5.01 - 5.27 (m, 1 H), 4.88 (dt, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.04 (br. s., 1 H), 2.62 - 2.84 (m, 1 H), 1.97 - 2.21 (m, 1 H), 1.39 (t, 6 H)
146	對掌性 	P1	L6	參考文獻 25	2, 7	352	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 9.29 (br. s., 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.60 - 7.71 (m, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.10 - 4.22 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.75 - 2.95 (m, 1 H), 2.51 - 2.66 (m, 1 H)

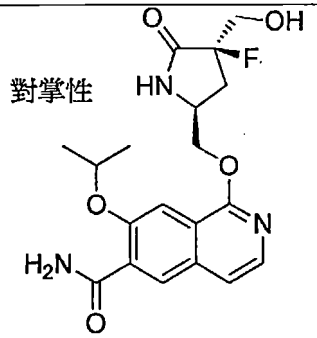
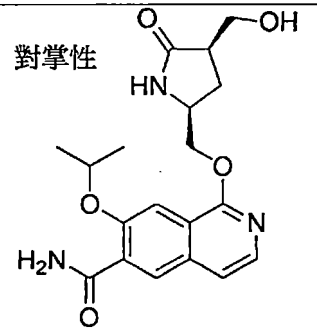
147		P2	89531-65-7	參考文獻 26	1, 7	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 5.03 (t, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.38 - 4.49 (m, 1 H), 4.28 - 4.38 (m, 1 H), 3.54 - 3.66 (m, 1 H), 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 2.21 - 2.38 (m, 2 H), 1.85 - 2.12 (m, 2 H), 1.33 - 1.50 (m, 6 H)
148		P2	L12		2, 7, 9	374	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 1 H), 8.10 (br. s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.75 (br. s., 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.61 (br. s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 4.90 - 4.98 (m, 1 H), 4.43 - 4.48 (m, 2 H), 4.29 - 4.36 (m, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 3.96 - 4.02 (m, 1 H), 2.52 - 2.63 (m, 1 H), 2.15 - 2.29 (m, 1 H), 1.95 - 2.08 (m, 1 H), 1.39 (t, 6 H)
149		P2	203982-57-4	參考文獻 27	2, 7, 9	359	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.20 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.92 (dt, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.58 - 3.65 (m, 1 H), 3.44 - 3.50 (m, 1 H), 1.97 (dd, 1 H), 1.36 - 1.44 (m, 7 H)

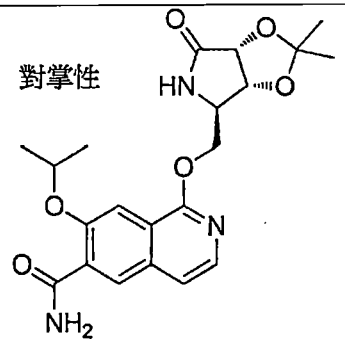
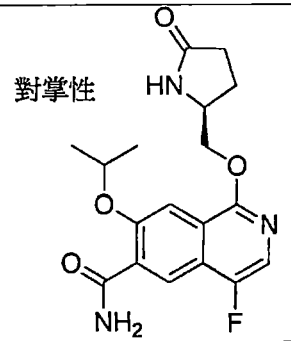
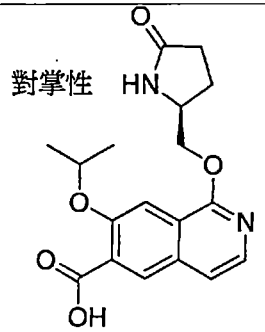
150		P2	L13		1, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.28 (s, 1 H), 8.12 - 8.24 (m, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.64 - 7.82 (m, 3 H), 7.41 (d, 1 H), 5.55 (d, 1 H), 4.95 (quin, 1 H), 4.56 (dd, 1 H), 4.22 (dd, 1 H), 4.13 (td, 1 H), 3.90 (qd, 1 H), 2.52 - 2.57 (m, 1 H), 1.67 (dt, 1 H), 1.29 - 1.47 (m, 6 H)
151		P2	L15		2, 7, HPLC	426	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.30 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.80 - 7.82 (d, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.34 - 7.36 (d, 1 H), 4.74 - 4.77 (m, 1 H), 4.39 - 4.40 (m, 1 H), 4.32 - 4.34 (m, 1 H), 3.93 - 3.98 (m, 1 H), 2.59 - 2.75 (m, 3 H), 2.18 - 2.31 (m, 3 H), 1.29 - 1.33 (m, 6 H).
152		P2	L16		2, 7, HPLC	426	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.44 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.80 - 7.81 (d, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 3 H), 7.33 - 7.35 (d, 1 H), 4.83 - 4.86 (m, 1 H), 4.49 - 4.52 (m, 1 H), 4.14 - 4.18 (m, 1 H), 3.96 (s, 1 H), 2.59 - 2.66 (m, 3 H), 2.25 - 2.28 (m, 1 H), 1.61 - 1.64 (m, 1 H), 1.29 - 1.33 (m, 6 H).

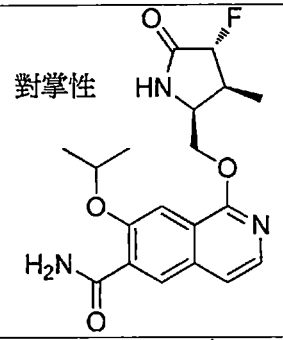
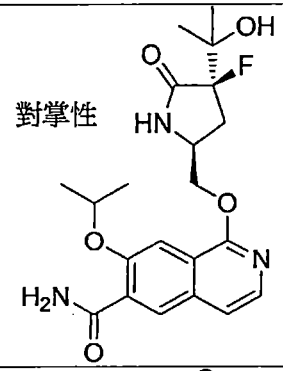
153	對掌性 	P2	89531-65-7	參考文獻 26	1, 7, HPLC	374	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.68 - 7.79 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 5.11 (t, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.40 - 4.49 (m, 1 H), 4.30 - 4.39 (m, 1 H), 3.49 - 3.62 (m, 2 H), 2.23 - 2.39 (m, 2 H), 2.01 - 2.13 (m, 1 H), 1.90 - 2.01 (m, 1 H), 1.33 - 1.44 (m, 6 H)
154	對掌性 	P2	89531-65-7	參考文獻 26	1, 7, HPLC	374	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 2 H), 7.41 (d, 1 H), 5.11 (t, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.40 - 4.47 (m, 1 H), 4.32 - 4.40 (m, 1 H), 3.49 - 3.63 (m, 2 H), 2.24 - 2.41 (m, 2 H), 2.02 - 2.13 (m, 1 H), 1.90 - 2.02 (m, 1 H), 1.32 - 1.44 (m, 6 H)
155	對掌性 	P2	L104		1, 7, HPLC	412	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.40 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.87 (dt, 1 H), 4.48 (dd, 2 H), 4.07 - 4.20 (m, 2 H), 2.79 (dd, 1 H), 2.34 (dd, 1 H), 1.42 (d, 6 H)

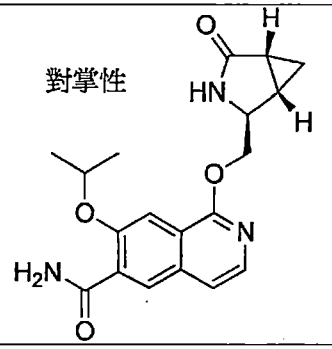
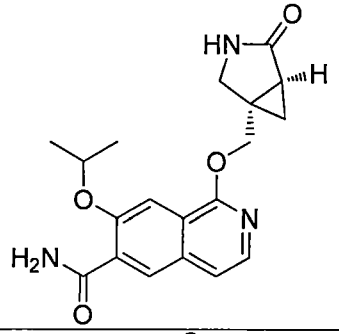
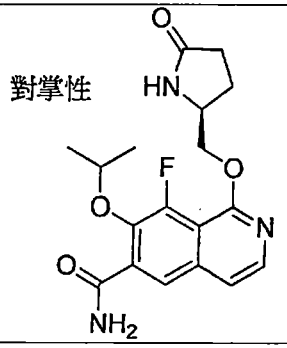
156	對掌性 	P2	1315057-77-2	參考文獻 28	1, 7, HPLC	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.08 - 8.24 (m, 2 H), 7.88 (d, 1 H), 7.64 - 7.78 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 5.29 (dd, 1 H), 4.83 (dt, 1 H), 4.14 (t, 1 H), 3.73 - 3.93 (m, 1 H), 1.95 - 2.30 (m, 3 H), 1.74 - 1.93 (m, 1 H), 1.31 - 1.46 (m, 9 H)
157	對掌性 	P2	1315057-77-2	參考文獻 28	1, 7, HPLC	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 1 H), 7.93 - 8.03 (m, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 5.38 (dd, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 3.81 - 3.95 (m, 1 H), 3.42 - 3.54 (m, 1 H), 2.04 - 2.38 (m, 4 H), 1.30 - 1.48 (m, 9 H)
158	對掌性 	P2	714971-28-5	市售		346	Rt = min2.159; 方法PF-AB01
159		P2	170491-63-1	市售		330	Rt = min 2.200; 方法PF-AB01

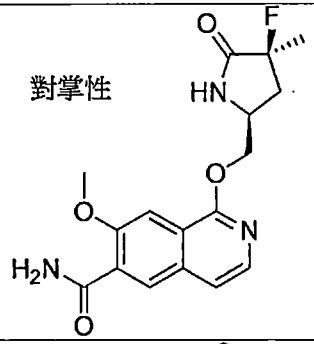
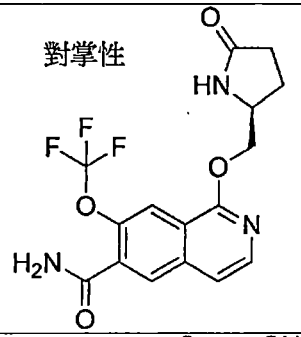
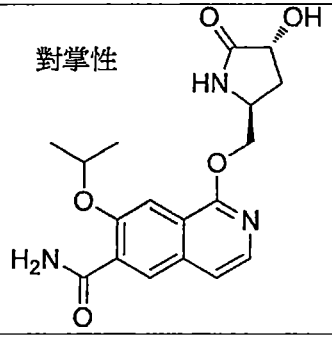
160	對掌性 	P2	215917-99-0	市售		346	Rt = min 2.160; 方法PF-AB01
161	對掌性 	P2	L105		1, 7, 9, 18, HPLC, 10	356	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.20 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.88 (dt, 1 H), 4.48 (d, 1 H), 4.23 (d, 1 H), 3.64 (d, 1 H), 3.31 (d, 1 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 2.73 - 2.86 (m, 1 H), 2.12 - 2.22 (m, 1 H), 1.79 - 1.90 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H), 1.30 - 1.38 (m, 2 H), 0.99 (dd, 1 H), 0.86 (t, 1 H)
162	對掌性 	P2	L105		1, 7, 9, 18, HPLC, 10	356	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.54 (br. s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.88 (dt, 1 H), 4.49 (d, 1 H), 4.23 (d, 1 H), 3.64 (d, 1 H), 3.31 (d, 1 H), 2.90 - 3.03 (m, 1 H), 2.72 - 2.85 (m, 1 H), 2.07 - 2.25 (m, 1 H), 1.78 - 1.93 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H), 1.30 - 1.38 (m, 1 H), 0.99 (dd, 1 H), 0.85 (t, 1 H)
163	對掌性 	P2	L17		2, 7, 9	392	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.90 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.59 - 7.80 (m, 3 H), 7.43 (d, 1 H), 4.95 (dt, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.07 - 4.22 (m, 1 H), 3.69 - 3.72 (m, 1 H), 3.35 (d, 1 H), 2.29 - 2.54 (m, 3 H), 1.26 - 1.48 (m, 6 H)

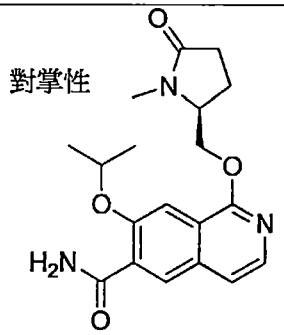
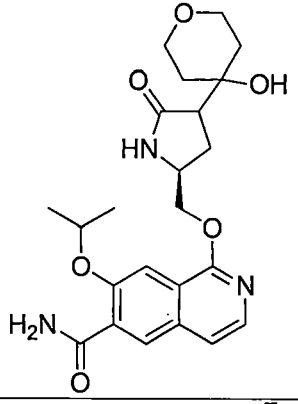
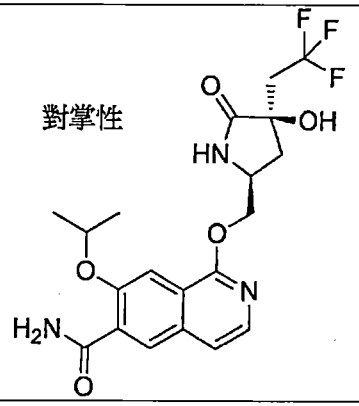
164	 對掌性	P2	L18		2, 7, 9	392	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.75 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 3 H), 7.43 (d, 1 H), 4.88 (dt, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.00 (br. s., 1 H), 3.57 - 3.73 (m, 2 H), 2.77 (ddd, 1 H), 2.05 - 2.31 (m, 1 H), 1.39 (t, 6 H)
165	 對掌性	P2	L12		2, 7, 9, HPLC	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.22 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.95 (dt, 1 H), 4.71 (t, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 3.95 - 4.04 (m, 1 H), 3.55 - 3.63 (m, 2 H), 2.27 - 2.38 (m, 1 H), 1.78 - 1.89 (m, 1 H), 1.39 (dd, 6 H)
166	 對掌性	P2	L12		2, 7, 9, HPLC	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 4.70 (t, 1 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.91 - 4.01 (m, 1 H), 3.59 (t, 2 H), 2.24 (dt, 1 H), 1.96 - 2.10 (m, 1 H), 1.39 (t, 6 H)

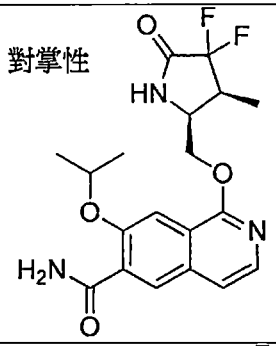
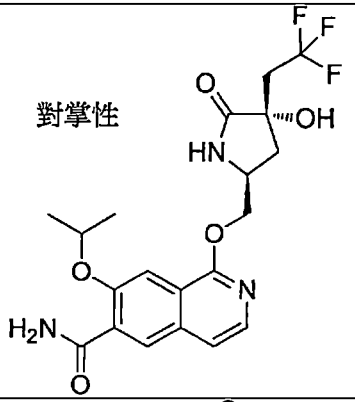
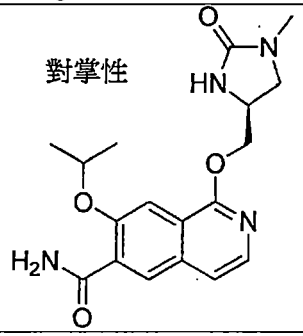
167		P2	254441-91-3	參考文獻29	1, 7	416	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.30 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.39 - 7.59 (m, 2 H), 4.88 (dt, 1 H), 4.80 (d, 1 H), 4.68 (d, 1 H), 4.50 - 4.59 (m, 1 H), 4.37 - 4.50 (m, 1 H), 4.00 (t, 1 H), 1.24 - 1.51 (m, 12 H)
168		特例	17342-08-4	市售	1, 7, 12, HPLC	362	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.21 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.75 - 7.92 (m, 3 H), 7.63 - 7.72 (m, 1 H), 4.96 (dt, 1 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.96 - 4.12 (m, 1 H), 2.14 - 2.36 (m, 3 H), 1.85 - 1.97 (m, 1 H,), 1.34 - 1.47 (m, 6 H)
169		P2	17342-08-4	市售	1, 7, 19, HPLC	345	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 13.10 (br. s, 1 H), 8.00 - 8.21 (m, 2 H), 7.89 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 4.85 (dt, 1 H), 4.47 (dd, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 3.89 - 4.14 (m, 1 H), 2.11 - 2.37 (m, 3 H), 1.79 - 2.01 m, 1 H), 1.20 - 1.47 (m, 6 H)

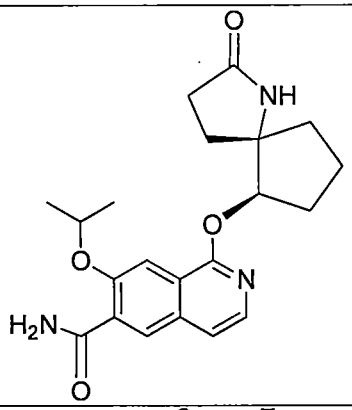
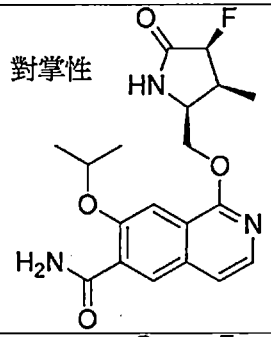
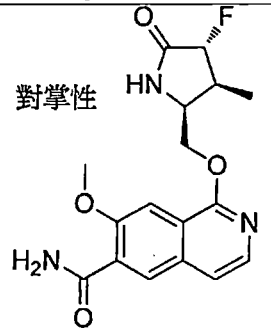
170	 對掌性	P2	L37		2, 7, HPLC	376	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.60 (br. s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.39 - 7.53 (m, 2 H), 4.93 - 5.14 (m, 1 H), 4.79 - 4.92 (m, 1 H), 4.41 - 4.57 (m, 2 H), 4.00 (br. s, 1 H), 2.68 - 2.86 (m, 1 H), 1.41 (dd, 6 H), 1.21 (d, 3 H)
171	 對掌性	P2	L19		1, 7, HPLC	420	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.70 (br. s., 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.72 (m, 3 H), 7.41 (d, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.87 - 4.91 (m, 1 H), 4.55 (d, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 3.92 - 3.95 (m, 1 H), 2.82 - 2.93 (m, 1 H), 1.88 - 2.05 (m, 1 H), 1.38 (m, 6 H), 1.02 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H)
173	 對掌性	P5	17342-08-4	市售	5, 13, 14	315	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.29 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.80 (br. s, 1 H), 7.57 - 7.70 (m, 2 H), 7.53 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 4.02 - 4.20 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.92 - 4.02 (m, 1 H), 2.12 - 2.46 (m, 3 H,), 1.86 - 2.06 (m, 1 H)

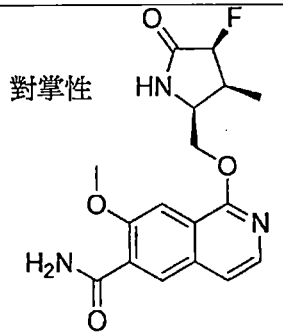
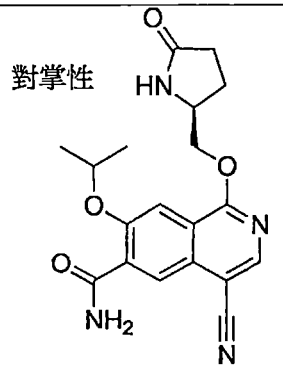
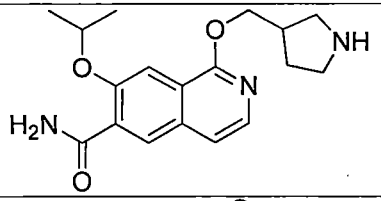
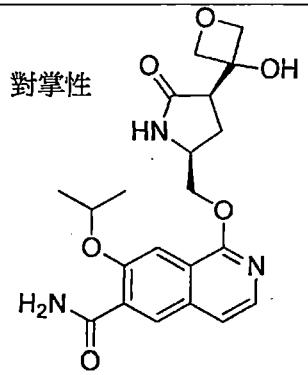
174		P2	L72		3, 7	356	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.21 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.92 (dt, 1 H), 4.45 - 4.60 (m, 1 H), 4.33 - 4.45 (m, 1 H), 3.88 (t, 1 H), 1.92 - 2.12 (m, 1 H), 1.76 (br. s, 1 H), 1.42 (t, 6 H), 1.10 (td, 1 H), 0.60 (q, 1 H)
175		P2	L100	參考文獻7	1, 7	356	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.20 (br. s, 1 H), 4.84 (dt, 1 H), 4.67 (d, 1 H), 4.60 (d, 1 H), 3.54 (d, 1 H), 3.39 (d, 1 H), 1.77 - 1.89 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H), 1.36 (dd, 1 H), 0.84 (t, 1 H)
176		P2	17342-08-4	市售	1, 7, 12, HPLC	362	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 7.98 (d, 1 H), 7.81 - 7.93 (m, 2 H), 7.77 (s, 2 H), 7.47 (dd, 1 H), 4.32 - 4.56 (m, 3 H), 3.90 - 4.08 (m, 1 H), 2.09 - 2.44 (m, 3 H), 1.91 - 2.05 (m, 1 H), 1.30 (dd, 6 H)

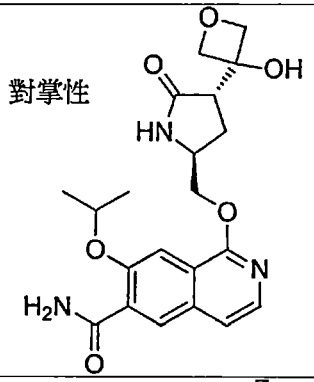
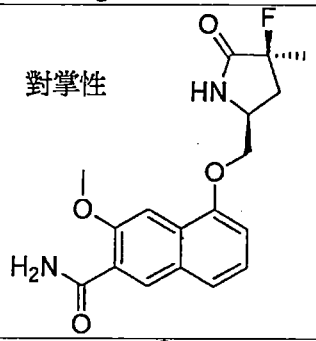
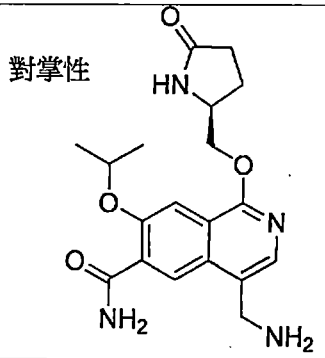
177		P1	L10		2, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.00 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.04 - 8.10 (m, 3 H), 7.89 (s, 2 H), 7.62 - 7.63 (d, 1 H), 4.76 - 4.790 (m, 1 H), 4.43 - 4.47 (m, 1 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 4.17 (s, 3 H), 2.64 - 2.75 (m, 1 H), 2.42 - 2.52 (m, 1 H), 1.65 - 1.71 (m, 3 H)
178		P19	17342-08-4	市售	1, 20, 7	370	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.24 (s, 1 H), 8.16 - 8.21 (m, 2 H), 8.12 (d, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 3.94 - 4.12 (m, 1 H), 2.13 - 2.34 (m, 3 H), 1.81 - 1.99 (m, 1 H)
179		P2	L14		1, 7, HPLC	360	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.21 (br. s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.89 (dt, 1 H), 4.45 (dd, 1 H), 4.31 (dd, 1 H), 4.27 (t, 1 H), 3.94 - 4.04 (m, 1 H), 2.30 (ddd, 1 H), 2.04 (dt, 1 H), 1.40 (dd, 7 H)

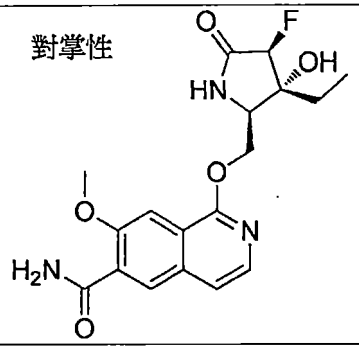
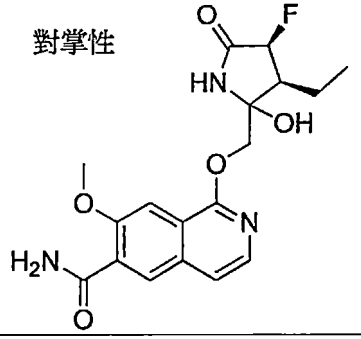
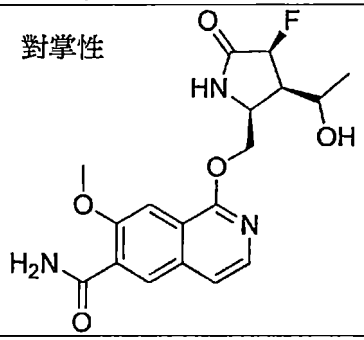
180	對掌性 	P2	122663-19-8	參考文獻 30	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.20 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.72 (br. s, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.80 (dt, 1 H), 4.72 (dd, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 3.88 - 4.14 (m, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 2.35 - 2.47 (m, 1 H), 2.18 - 2.35 (m, 2 H), 1.86 - 2.10 (m, 1 H), 1.41 (d, 6 H)
181		P2	L20		1, 7	444	^{1}H NMR (400 400 MHz, dmso-d_6) δ 8.13 - 8.25 (m, 2 H), 7.83 - 7.97 (m, 1 H), 7.67 - 7.77 (m, 2 H), 7.56 - 7.68 (m, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 4.78 - 5.02 (m, 1 H), 4.40 - 4.52 (m, 1 H), 4.26 - 4.40 (m, 1 H), 3.94 (d, 1 H), 3.65 (d, 3 H), 2.53 - 2.64 (m, 1 H), 2.10 - 2.42 (m, 2 H), 1.84 - 2.10 (m, 2 H), 1.58 - 1.83 (m, 2 H), 1.33 - 1.46 (m, 6 H), 1.17 - 1.33 (m, 1 H)
182	對掌性 	P2	L21		2, 7, HPLC	442	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1 H), 7.86-7.88 (m, 2 H), 7.34 - 7.35 (d, 1 H), 5.00 - 5.06 (m, 1 H), 4.63 - 4.67 (m, 1 H), 4.46 - 4.50 (m, 1 H), 4.12 - 4.16 (m, 1 H), 3.66 - 3.67 (m, 1 H), 2.69 - 2.78 (m, 2 H), 2.57 - 2.63 (m, 1 H), 2.22 - 2.27 (m, 1 H), 1.41 - 1.50 (m, 6 H)

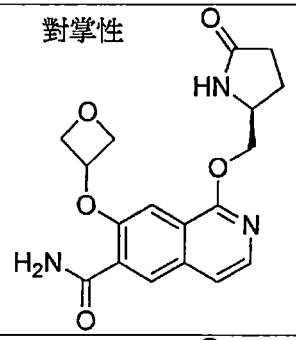
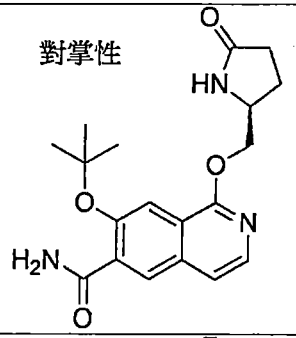
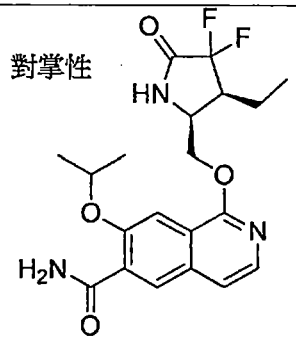
183	對掌性 	P2	L39		2, 7	394	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.32 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.95 - 7.94 (d, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.50 - 7.48 (d, 1 H), 4.87 - 4.85 (m, 1 H), 4.61 - 4.58 (m, 1 H), 4.42 - 4.41 (m, 1 H), 4.20 (s, 1 H), 3.09 - 3.04 (m, 1 H), 1.44 - 1.43 (d, 6 H), 1.23 - 1.21 (d, 3 H).
184	對掌性 	P2	L21		2, 7, HPLC	442	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1 H), 7.78 - 7.80 (d, 1 H), 7.67 (s, 1H), 7.24 - 7.26 (d, 1 H), 4.86 - 4.91 (m, 1 H), 4.57 - 4.6 (m, 1 H), 4.29 - 4.33 (m, 2 H), 2.67 - 2.73 (m, 1 H), 2.33 - 2.47 (m, 2 H), 2.13 - 2.19 (m, 1 H), 1.37 - 1.39 (m, 6 H).
185	對掌性 	P2	L106		7, 2	359	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.76 (br. s, 1 H), 7.68 (br. s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.45 (dd, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 4.03 (dd, 1 H), 3.47 - 3.58 (m, 1 H), 3.28 (dd, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 1.31 - 1.45 (m, 6 H)

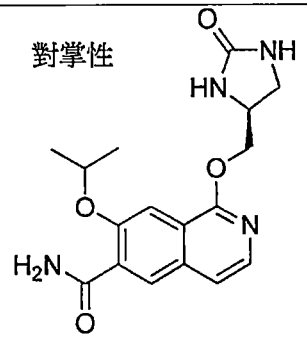
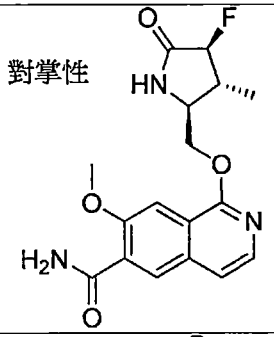
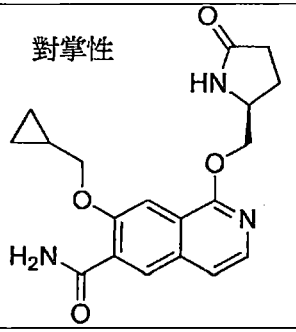
186		P2	L107		7, 2, 9	384	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 7.86 - 7.91 (m, 2 H), 7.71 (br. s., 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 5.29 (t, 1 H), 4.80 (quin, 1 H), 2.52 - 2.60 (m, 1 H), 2.22 - 2.38 (m, 3 H), 1.79 - 1.96 (m, 3 H), 1.70 - 1.79 (m, 2 H), 1.60 - 1.71 (m, 1 H), 1.40 (dd, 6 H)
187	對掌性 	P2	L38		2, 7	376	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.72 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.84 - 8.01 (m, 1 H), 7.63 - 7.84 (m, 3 H), 7.42 (d, 1 H), 4.80 - 5.10 (m, 2 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 1.31 - 1.44 (m, 6 H), 1.09 (d, 3 H)
188	對掌性 	P1	L37		2, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.65 (s, 1 H), 8.12 - 8.23 (m, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.71 (br. s, 1 H), 7.29 - 7.53 (m, 2 H), 4.91 - 5.21 (m, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 3.89 - 4.11 (m, 4 H), 2.65 - 2.86 (m, 1 H), 1.03 - 1.28 (m, 3 H)

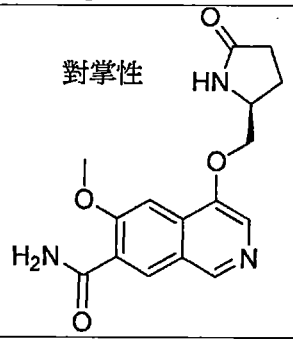
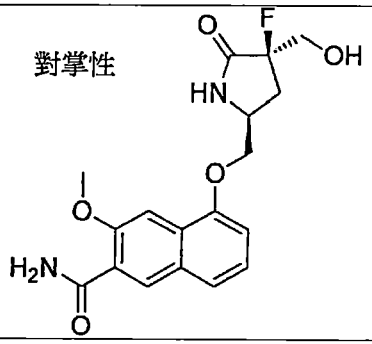
189		P1	L38		3, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.78 (s, 1 H), 8.61 - 8.90 (m, 1 H), 8.12 - 8.13 (m, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 2 H), 7.45 (d, 1 H), 4.78 - 5.13 (m, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 4.03 - 4.11 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.75 - 3.03 (m, 1 H), 1.11 (dd, 3 H)
190		P2	17342-08-4	市售	1, 7, 15, 20	369	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.56 (s, 1 H), 8.13 - 8.25 (m, 2 H), 7.80 - 7.98 (m, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 4.99 (dt, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 4.07 (d, 1 H), 2.14 - 2.39 (m, 4 H), 1.79 - 2.00 (m, 1 H), 1.42 (dd, 6 H)
191		P2	644971-22-2	市售	1, 7, 10	330	Rt = 2.175 min; 方法PF-AB01
192		P2	L22		2, 7	416	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.31 (s, 1 H), 8.14 - 8.22 (m, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.66 - 7.79 (m, 3 H), 7.41 (d, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 4.98 (dt, 1 H), 4.84 (d, 1 H), 4.40 - 4.62 (m, 4 H), 4.25 (dd, 1 H), 4.00 (dd, 1 H), 2.96 - 3.11 (m, 1 H), 2.29 - 2.43 (m, 1 H), 1.65 - 1.83 (m, 1 H), 1.31 - 1.46 (m, 6 H)

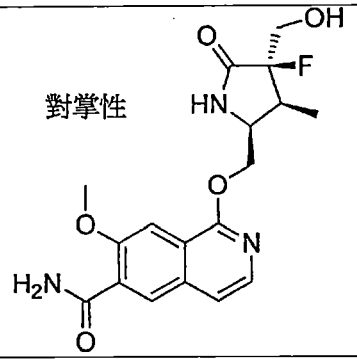
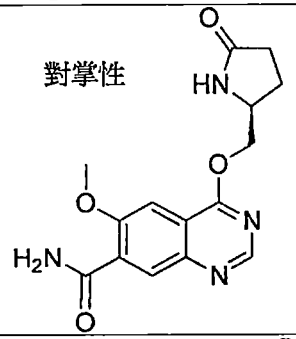
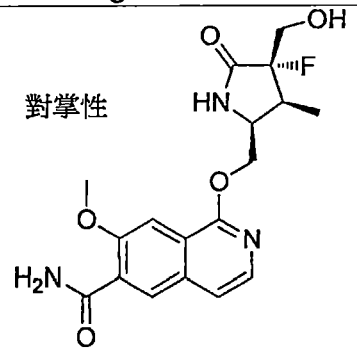
193	對掌性 	P2	L22		2, 7	416	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.21 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 4.93 (dt, 1 H), 4.83 (d, 1 H), 4.54 (d, 1 H), 4.40 - 4.52 (m, 3 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.96 (d, 1 H), 3.11 (t, 1 H), 2.01 - 2.24 (m, 2 H), 1.40 (dd, 6 H)
194	對掌性 	P5	L10		5, 13, 14	347	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.75 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.79 (br. s., 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.62 (br. s., 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 4.16 - 4.31 (m, 1 H), 3.93 - 4.09 (m, 5 H), 2.23 - 2.40 (m, 1 H), 1.36 - 1.59 (m, 3 H)
195	對掌性 	P2	17342-08-4	市售	1, 7, 15, 20, 9	373	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.35 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.63 - 7.83 (m, 3 H), 4.93 (dt, 1 H), 4.48 (dd, 1 H), 4.33 (dd, 1 H), 4.22 (br. s., 2 H), 4.04 (br. s., 2 H), 2.17 - 2.35 (m, 3 H), 1.85 - 1.99 (m, 1 H), 1.33 - 1.48 (m, 6 H)

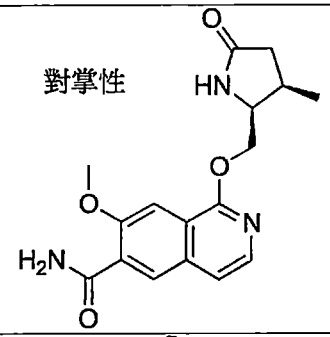
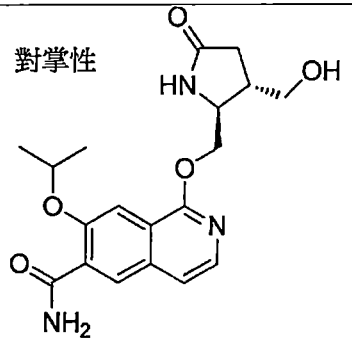
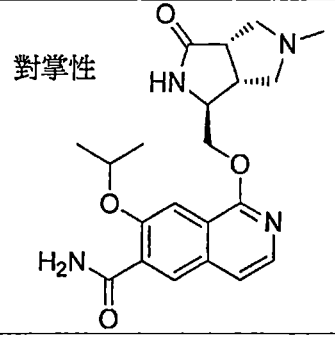
196	對掌性 					378	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d6) δ 8.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (br. s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.30 (dd, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (dd, 1H), 1.72 (q, 2H), 1.01 (t, 3H).
197	對掌性 					378	主要非對映異構體: ^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d6) δ 9.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.5 (dd, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.99 (t, 3H). 次要非對映異構體: ^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d6) δ 9.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.14 (dd, 1H), 4.5 (dd, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).
198	對掌性 					378	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d6) δ 9.0 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, J 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (bs, 1H), 7.44 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.83 (dd, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.916 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.23 (d, 3H).

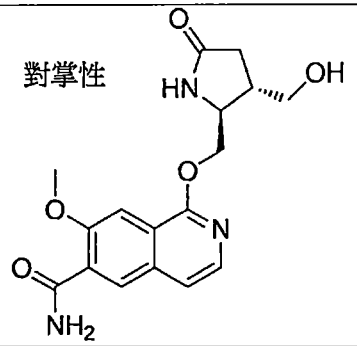
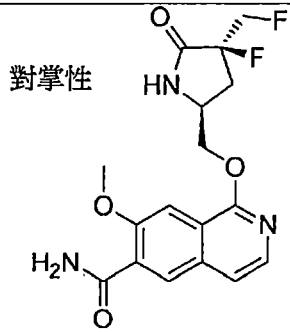
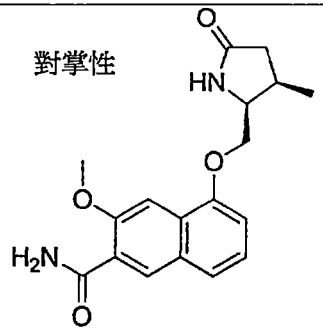
199	對掌性 	P14	17342-08-4	市售	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.01 - 8.25 (m, 2 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 5.52 (quin, 1 H), 4.91 - 5.18 (m, 2 H), 4.72 (dd, 1 H), 4.65 (dd, 1 H), 4.38 - 4.48 (m, 1 H), 4.34 (dd, 1 H), 3.94 - 4.13 (m, 1 H), 2.10 - 2.41 (m, 3 H), 1.84 - 2.00 (m, 1 H)
200	對掌性 	P12	17342-08-4	市售	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.15 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.71 (br. s., 2 H), 7.44 (d, 1 H), 4.32 - 4.47 (m, 2 H), 3.95 - 4.10 (m, 1 H), 2.11 - 2.39 (m, 3 H), 1.89 - 2.05 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H)
201	對掌性 	P2	L40		2, 7	408	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.32 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.94 - 7.96 (d, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.66 (s, 1 H),7.49 - 7.50 (d, 1 H), 4.85 - 4.87 (m, 1 H), 4.59 - 4.61 (m, 1 H), 4.40 - 4.43 (m, 1 H), 4.20 (s, 1 H), 3.04 - 3.09 (m, 1 H), 1.43 - 1.44 (d, 6 H), 1.22 - 1.23 (m, 3 H)

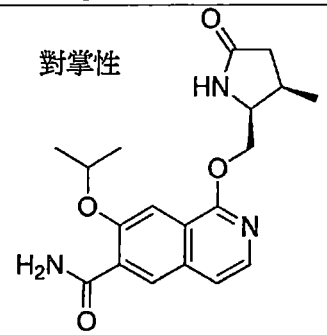
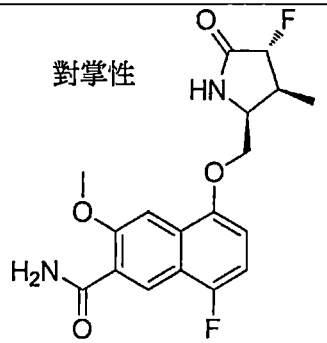
202	對掌性 	P2	L108		7, 1	345	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.20 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.63 - 7.82 (m, 3 H), 7.41 (d, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 4.95 (dt, 1 H), 4.45 (dd, 1 H), 4.33 (dd, 1 H), 4.11 (dq, 1 H), 3.56 (t, 1 H), 3.25 (dd, 1 H), 1.32 - 1.44 (m, 6 H)
203	對掌性 	P1	L90		2, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.71 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.75 - 4.99 (m, 1 H), 4.66 (dd, 1 H), 4.35 (dd, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.62 (dt, 1 H), 2.27 - 2.46 (m, 1 H), 1.28 (d, 3 H)
204	對掌性 	P11	17342-08-4	市售	1, 7	356	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.08 - 8.29 (m, 2 H), 7.80 - 7.95 (m, 2 H), 7.77 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 4.09 - 4.21 (m, 1 H), 3.92 - 4.09 (m, 2 H), 2.10 - 2.40 (m, 3 H), 1.81 - 1.97 (m, 1 H), 1.27 - 1.45 (m, 1 H), 0.58 - 0.70 (m, 2 H), 0.34 - 0.49 (m, 2 H)

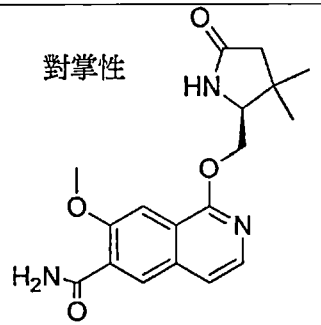
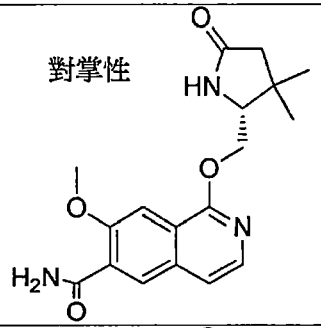
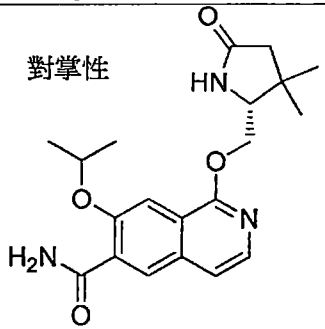
205		P1	L18		3, 7, 9	364	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.79 (br. s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (s, 2 H), 7.44 (d, 1 H), 5.31 (t, 1 H), 4.60 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.98 - 4.10 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.56 - 3.72 (m, 1 H), 2.69 - 2.85 (m, 1 H), 2.06 - 2.21 (m, 1 H)
206		P24	17342-08-4	市售	6, 7	316	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.91 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.14 (br. s., 2 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.53 (s, 1 H), 4.21 - 4.24 (m, 1 H), 4.11 - 4.15 (m, 1 H), 4.04 - 4.06 (m 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.20 - 2.35 (m, 3 H), 1.0 - 1.93 (m, 1 H)
207		P5	L18		5, 9	363	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.75 (br. s, 1 H), 8.48 (br. s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.78 (br. s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.62 (br. s., 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 3.99 - 4.11 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.72 - 2.88 (m, 1 H), 2.07 - 2.28 (m, 1 H)

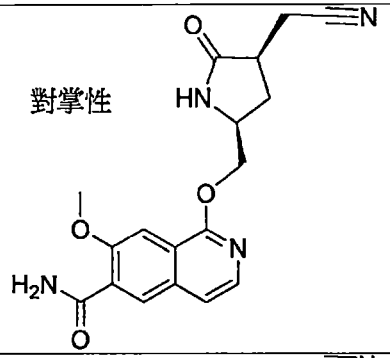
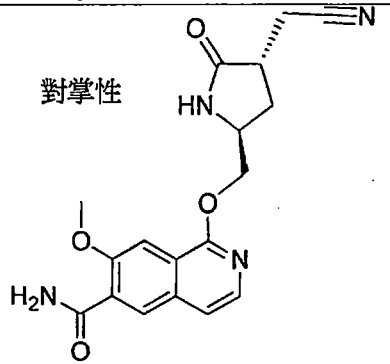
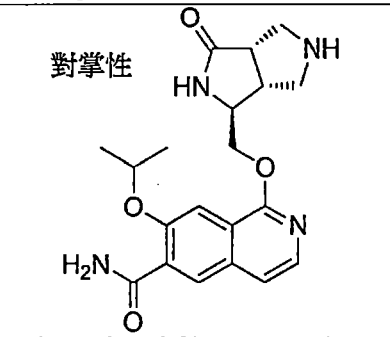
208		P1	L41		2, 7, 9	378	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.85 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.79 - 7.97 (m, 1 H), 7.61 - 7.77 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 5.25 (br. s., 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.49 - 3.80 (m, 2 H), 2.80 - 3.04 (m, 1 H), 1.13 (s, 3 H)
209		P3	17342-08-4	市售	2, 7	317	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.71 (s, 1 H), 8.22 (br. s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.91 (br. s., 1 H), 7.76 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 4.62 (dd, 1 H), 4.31 - 4.42 (m, 1 H), 4.03 - 4.12 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.14 - 2.37 (m, 3 H), 1.85 - 1.94 (m, 1 H)
210		P1	L42		2, 7, 9	378	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.01 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.71 (s, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 5.36 (br. s., 1 H), 4.63 (dd, 1 H), 4.34 - 4.50 (m, 1 H), 4.07 - 4.24 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.68 (d, 2 H), 2.77 - 3.04 (m, 1 H), 1.21 (d, 3 H)

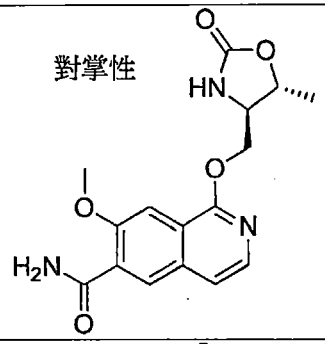
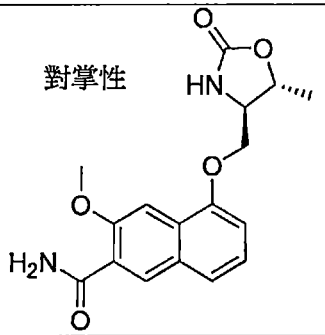
211		P1	L36		2, 7	330	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.15 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H) , 7.90 - 7.94 (m, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.42 - 7.44 (m, 1 H), 4.40 - 4.49 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.91 - 3.94 (m, 1 H), 2.66 - 2.72 (m, 1 H), 2.28 - 2.34 (m, 1 H), 2.06 - 2.12 (m, 1 H) , 1.07 - 1.08 (m, 3 H).
212		P2	L43		1, 7, 9	374	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.14 - 8.31 (m, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.83 - 7.98 (m, 1 H), 7.63 - 7.82 (m, 3 H), 7.42 (d, 1 H), 4.83 - 5.02 (m, 1 H), 4.50 (dd, 1 H), 4.34 (dd, 1 H), 3.82 (br. s., 1 H), 3.47 (br. s., 2 H), 2.32 - 2.47 (m, 2 H), 2.03 (dd, 1 H), 1.35 - 1.46 (m, 6 H)
213		P2	L109		1, 7, 9, 21	399	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.18 - 8.19 (d, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.87 - 7.90 (m, 2 H), 7.57 - 7.59 (d, 1H), 7.41 - 7.44 (m, 1 H), 4.85 - 4.90 (m, 1 H), 4.37 - 4.47 (m, 2 H), 3.80 - 3.91 (m, 1 H), 3.49 - 3.52 (m, 1 H), 3.03 - 3.16 (m, 3 H), 2.73 - 2.87 (m, 2 H), 2.32 - 2.49 (m, 3 H), 1.37 - 1.41 (m, 6 H)

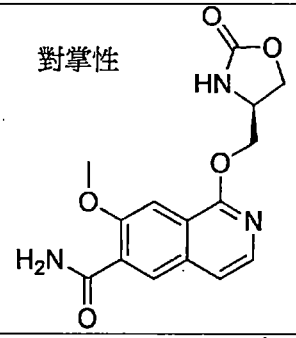
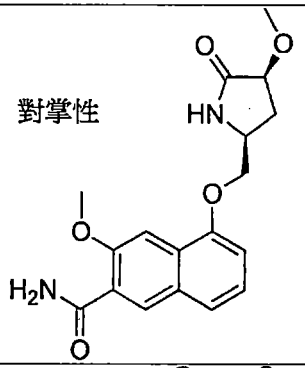
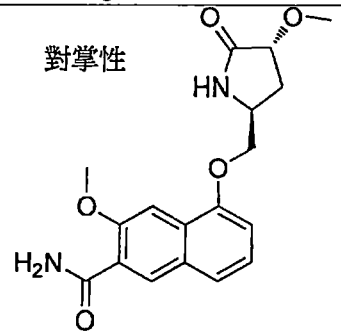
214		P1	L43		1, 7, 9	346	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.83 - 7.98 (m, 2 H), 7.60 - 7.76 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 4.52 (dd, 1 H), 4.33 (dd, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.78 - 3.87 (m, 1 H), 3.48 (d, 2 H), 2.30 - 2.49 (m, 2 H), 2.02 (dd, 1 H)
215		P1	L23		2, 7	366	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1 H), 7.91 - 7.92 (d, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.37 - 7.39 (d, 1 H), 4.63 - 4.86 (m, 3 H), 4.44 - 4.48 (m, 1 H), 4.22 - 4.24 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 2.89 - 3.00 (m, 1 H), 2.40 - 2.58 (m, 1 H).
216		P5	L36		5	329	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1 H), 7.38 - 7.51 (m, 2 H), 7.23 (t, 3 H), 6.82 (d, 1 H), 4.16 - 4.26 (m, 1 H), 4.04 (dd, 4 H), 2.73 - 2.94 (m, 1 H), 2.51 (dd, 1 H), 2.27 (dd, 1 H), 1.08 - 1.16 (m, 3 H)

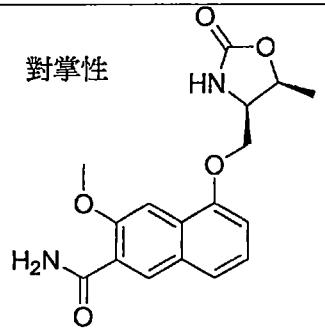
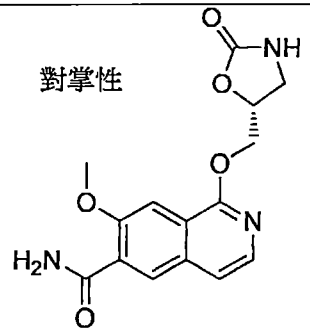
218		P5	L38		5	347	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.56 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.79 (br. s., 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 5.01 - 5.23 (m, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 4.01 (d, 4 H), 2.68 - 2.88 (m, 1 H), 1.22 (d, 3 H)
219		P2	L36		1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.20 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.87 (dt, 1 H), 4.44 - 4.55 (m, 2 H), 3.80 - 3.99 (m, 1 H), 2.66 - 2.80 (m, 1 H), 2.33 (dd, 1 H), 2.09 (dd, 1 H), 1.31 - 1.47 (m, 6 H), 1.09 (d, 3 H)
220		P25	L37		5	365	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.57 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.13 (dd, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 5.08 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.92 - 4.08 (m, 2 H), 2.66 - 2.83 (m, 1 H), 1.21 (d, 3 H)

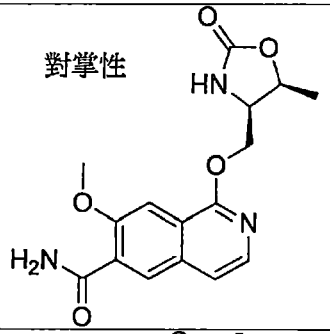
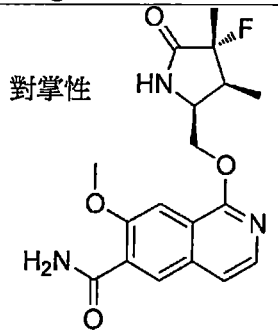
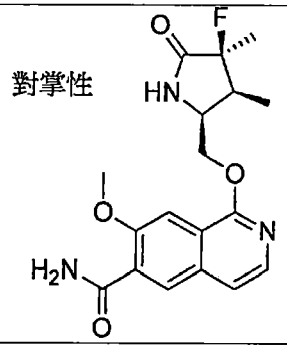
221	對掌性 	P1	194421-58-4	參考文獻 31	1, 7, HPLC	344	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.47 - 4.55 (m, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 3.61 (t, 1 H), 2.27 (d, 1 H), 2.04 (d, 1 H), 1.22 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H)
222	對掌性 	P1	194421-58-4	參考文獻 31	1, 7, HPLC	344	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.47 - 4.55 (m, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 3.61 (t, 1 H), 2.27 (d, 1 H), 2.04 (d, 1 H), 1.22 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H)
223	對掌性 	P2	194421-58-4	參考文獻 31	1, 7, HPLC	372	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.77 - 4.94 (m, 1 H), 4.34 - 4.54 (m, 2 H), 3.52 - 3.64 (m, 1 H), 2.24 (d, 1 H), 2.03 (d, 1 H), 1.38 (d, 3 H), 1.40 (d, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H)

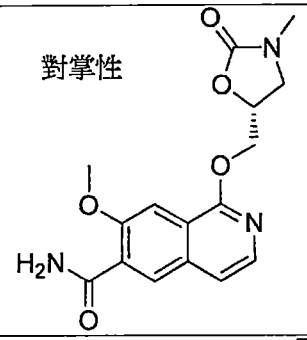
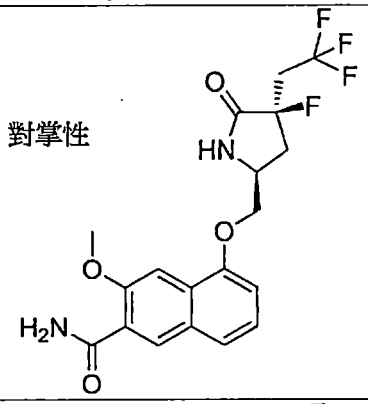
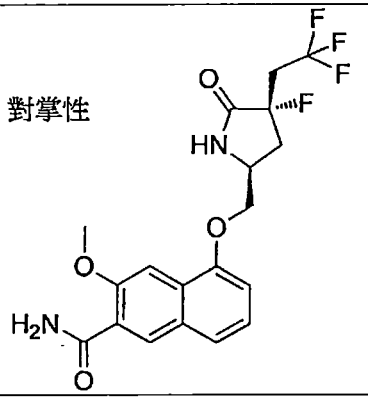
224	 對掌性	P1	L110		7, 2, HPLC	355	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.50 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.63 (dd, 1 H), 4.24 (dd, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.67 - 2.84 (m, 3 H), 1.66 - 1.74 (m, 1 H)
225	 對掌性	P1	L110		7, 2, HPLC	355	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.46 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.37 (dd, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.96 (m, 1 H), 2.73 - 2.80 (m, 2 H), 2.29 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H)
226	 對掌性	P2	L111		2, 7, 10	385	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.51 (s, 1 H), δ 9.24 (s, 1 H), δ 8.44 (s, 1 H), δ 8.20 (s, 1 H), 7.90-7.88 (d, 1 H), 7.72 (s, 2 H), δ 7.57 (s, 1 H), 7.44 - 7.43 (d, 1 H), 4.91 - 4.81 (m, 1 H), 4.48 - 4.47 (m, 2 H), 3.98 - 3.92 (m, 1 H), 3.55 - 3.47 (m, 1 H), 3.37 - 3.25 (m, 3 H), 3.20 - 3.16 (m, 1 H), 3.08 - 3.02 (m, 1 H), 1.41 - 1.35 (m, 6 H)

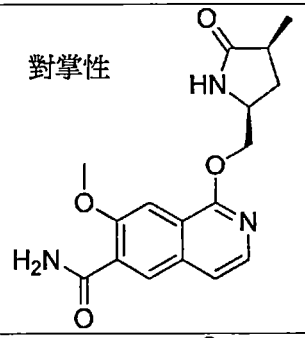
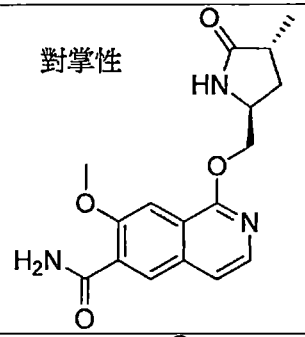
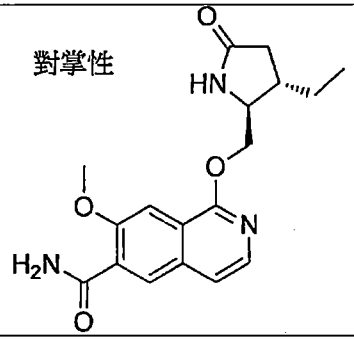
227	對掌性 	P1	127913-30-8	參考文獻 32	2, 7	332	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.07 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.77 - 7.81 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.34 - 7.35 (d, 1 H), 4.49 - 4.52 (m, 1 H), 4.38 - 4.41 (m, 1 H), 4.30 - 4.34 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.74 - 3.75 (m, 1 H), 1.29 - 1.30 (d, 3 H)
228	對掌性 	P5	127913-30-8	參考文獻 32	6	331	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.29 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.79 (br. s, 1 H), 7.64 (br. s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 4.63 (quin, 1 H), 4.19 (d, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 1.43 (d, 1 H)
229	對掌性 	P1	15546-08-4	參考文獻 17	2, 7	318	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (m, 1 H), 8.08 (m, 1 H), 7.87 - 7.92 (m, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.45 - 7.46 (m, 2 H), 4.49 - 4.52 (m, 2 H), 4.38 - 4.417 (m, 1 H), 4.28 - 4.32 (m, 2 H), 3.98 1 (s, 3 H)

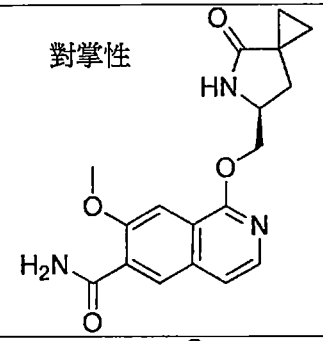
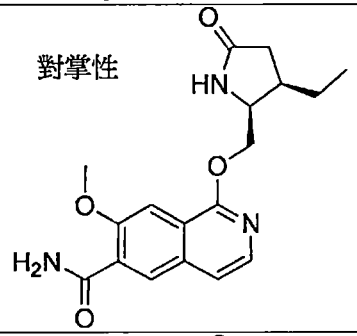
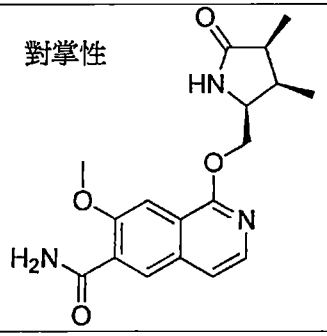
230	對掌性 	P1	15546-08-4	參考文獻 17	6	318	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (m, 1 H), 8.08 (m, 1 H), 7.87 - 7.92 (m, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.45 - 7.46 (m, 2 H), 4.49 - 4.52 (m, 2 H), 4.38 - 4.417 (m, 1 H), 4.28 - 4.32 (m, 2 H), 3.98 1 (s, 3 H)
231	對掌性 	P5	L25		6, HPLC	345	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.44 (s, 1 H), δ 8.28 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.67 - 7.65 (m, 2 H), 7.54 - 7.52 (m, 1 H), 7.33 - 7.29 (m, 1 H), 7.01 - 7.00 (m, 1 H),4.20 - 4.19 (m, 1 H), 4.03 - 3.94 (m, 6 H), 3.44 (s, 3 H), 2.61 - 2.58 (m, 1 H), 1.85 - 1.84 (m, 1 H)
232	對掌性 	P5	L25		6, HPLC	345	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.35 (s, 1 H), δ 8.29 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 - 7.54 (m, 2 H), 7.34 - 7.30 (m, 1 H), 7.02 - 7.00 (m, 1 H), 4.19 - 4.15 (m, 1 H), 4.12 - 4.10 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 2.41 - 2.33 (m, 1 H), 2.17 - 2.13 (m, 1 H)

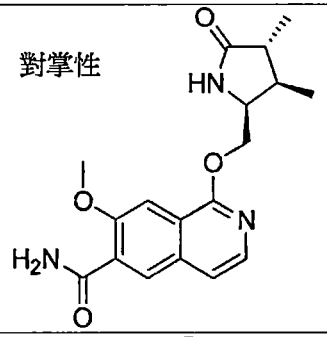
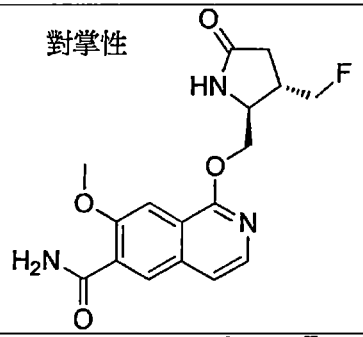
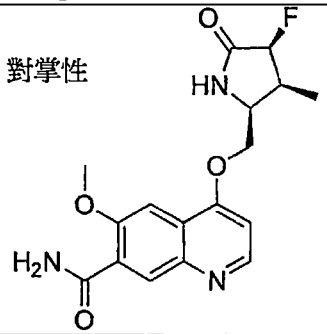
233	對掌性 	P5	15546-08-4	參考文獻 17	6	317	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.29 (m, 1 H), 8.01 (m, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.62 - 7.65 (m, 2 H), 7.53 - 7.55 (m, 1 H), 7.00 - 7.02 (m, 1 H), 4.50 - 4.52(s, 1 H), 4.36 - 4.37 (s, 1 H), 4.34 (m, 1 H), 4.17 - 4.18 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H)
234	對掌性 	P5	L112		5	331	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 4.97 - 5.07 (m, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 4.14 - 4.20 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 1.51 (d, 3 H)
235	對掌性 	P1	97859-49-9	參考文獻 11	3, 7	318	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.84 (bs, 1 H), 7.70 (bs, 1 H), 7.67 (bs, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 5.06 (m, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.70 (m, 1 H) ,3.45 (m, 1 H)

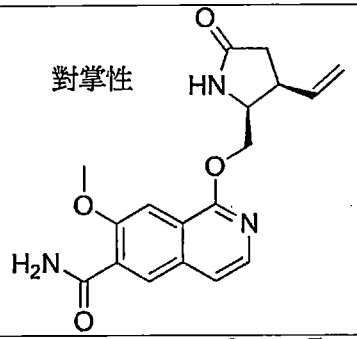
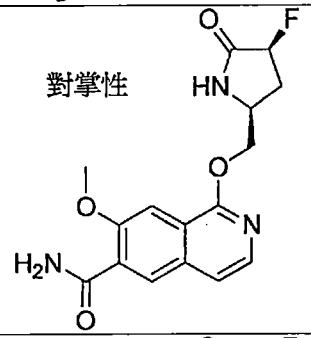
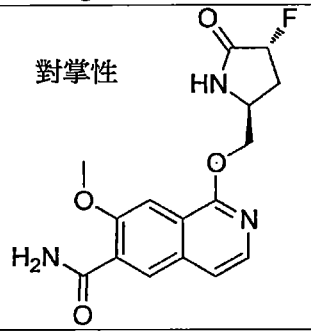
236	對掌性 	P1	L112		3, 7	332	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.16 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.87 (quin, 1 H), 4.42 - 4.53 (m, 2 H), 4.10 - 4.18 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.37 (d, 3 H)
237	對掌性 	P1	L44		4, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.83 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.85 - 7.93 (m, 2 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.45 - 7.46 (m, 1 H), 4.55 - 4.59 (m, 1 H), 4.32 - 4.37 (m, 1 H), 4.01 - 4.16 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.51 (m, 1 H), 1.40 - 1.46 (m, 3 H), 1.09 - 1.11 (m, 3 H)
238	對掌性 	P1	L45		4, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.95 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.85 - 7.92 (m, 2 H), 7.69 - 7.74 (m, 2 H), 7.43 - 7.44 (m, 1 H), 4.56 - 4.59 (m, 1 H), 4.24 - 4.28 (m, 1 H), 4.00 - 4.06 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.51 (m, 1 H), 1.40 - 1.46 (m, 3 H), 1.13 - 1.15 (m, 3 H)

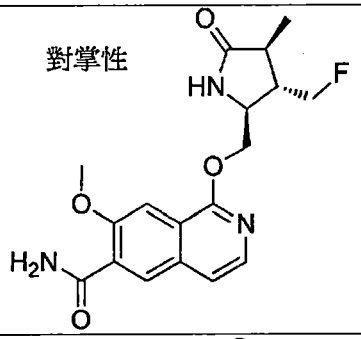
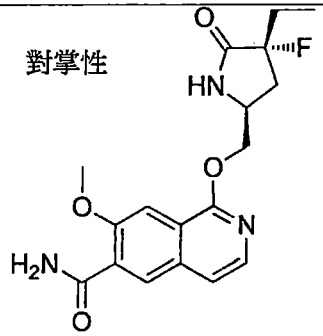
239	對掌性 	P1	1315020-11-1	市售	2, 7	332	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (m, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.46 - 7.48 (m, 2 H), 5.00 - 5.02 (m,1 H), 4.58 - 4.68 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.77 - 3.81 (m, 1 H), 3.52 - 3.54 (m, 1 H), 2.83 (s,3 H)
240	對掌性 	P5	L26		6	415	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1 H), 7.81 - 7.82 (m, 1 H), 7.44 - 7.50 (m, 2 H), 7.22 - 7.24 (m, 1 H), 6.78 - 6.80 (m, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.03 - 4.22 (m, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 2.70 - 3.07 (m, 2 H), 2.41 - 2.63 (m, 2 H)
241	對掌性 	P5	L26		6	415	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.40 - 7.42 (m, 1 H), 7.21 - 7.25 (m, 1 H), 6.93 - 6.95 (m, 1 H), 4.09 - 4.21 (m, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 2.23 - 3.03 (m, 4 H)

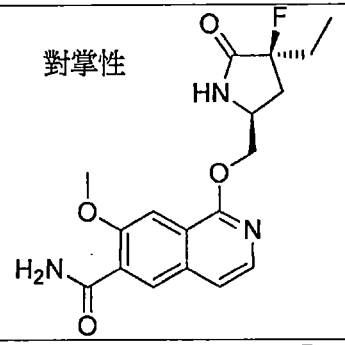
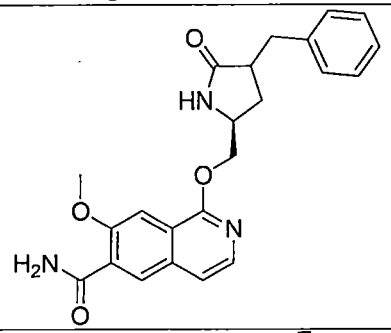
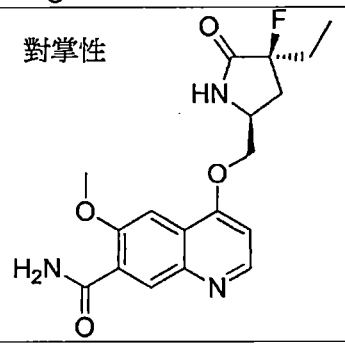
242		P1	L1		2, 7, HPLC	330	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 - 8.21 (m, 2 H) 7.90 - 7.91 (m, 2 H), 7.68 - 7.72 (m, 2 H), 7.43 - 7.44 (m, 1 H), 4.58 - 4.60 (m, 1 H), 4.18 - 4.22 (m, 1 H), 4.00 (s, 4 H), 2.68 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 1.47 - 1.48 (m, 1 H), 1.11 - 1.13 (d, 3 H)
243		P1	L1		2, 7, HPLC	330	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (m, 2 H), 7.78 - 7.80 (m, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.25 - 7.26 (m, 1 H), 4.39 - 4.47 (m, 2 H), 4.04 - 4.05 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.63 - 2.65 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 1.94 - 1.98 (m, 1 H), 1.12 - 1.14 (d, 3 H)
244		P1	L46		2, 7	344	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.04 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.75 - 7.79 (m, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.31 - 7.32 (m, 1 H), 4.37 - 4.48 (m, 1 H), 4.17 - 4.22 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.55 - 3.58 (m, 1 H), 2.52 - 2.55 (m, 1 H), 1.97 - 2.03 (m, 1 H), 1.77 - 1.82 (m, 1 H), 1.46 - 1.50 (m, 1 H), 1.34 - 1.35 (m, 1 H), 0.79 - 0.83 (m, 3 H)

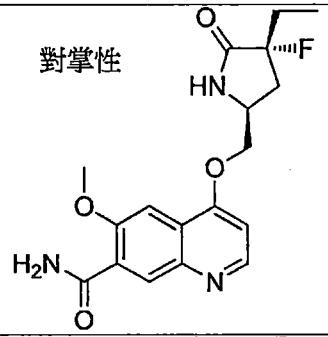
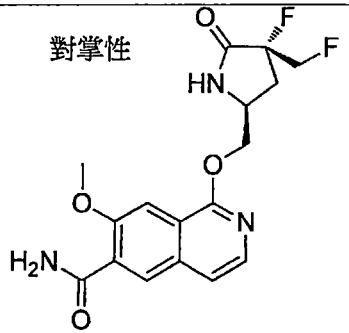
245	對掌性 	P1	L27		2, 7	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.22 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.85 (br. s, 1 H), 7.70 (br. s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.52 - 4.55 (m, 1 H), 4.29 - 4.33 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.38 - 2.41 (m, 1 H), 1.97 - 2.01 (m, 1 H), 0.86 (m, 2 H), 0.75 (m, 2 H)
246	對掌性 	P1	L47		3, 7	344	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.86 - 7.92 (m, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.43 - 7.45 (m, 1 H), 4.45 (d, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.96 - 3.98 (m, 1 H), 2.34 - 2.12 (m, 3 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.35 - 1.45 (m, 1 H), 0.92 - 0.95 (m, 3 H)
247	對掌性 	P1	L48		2, 7, HPLC	344	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1 H), 7.79 - 7.80 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.24 - 7.25 (m, 1 H), 4.53 - 4.54 (m, 1 H), 4.39 - 4.41 (m, 1 H), 4.09 - 4.11 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.59 - 2.78 (m, 2 H), 1.05 - 1.07 (m, 3 H), 0.93 - 0.95 (m, 3 H)

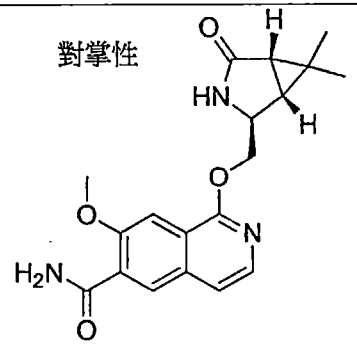
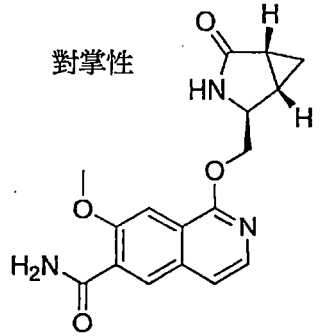
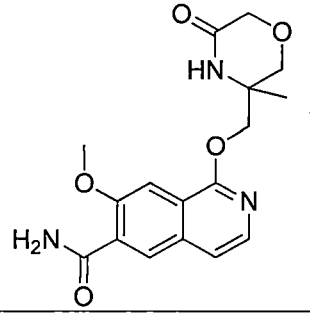
248	對掌性 	P1	L48		2, 7, HPLC	344	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1 H), 7.79 - 7.81 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.25 - 7.27 (m, 1 H), 4.46 - 4.53 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.89 - 3.91 (m, 1 H), 2.29 - 2.33 (m, 2 H), 1.10 - 1.13 (m, 6 H)
249	對掌性 	P1	L49		2, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 4.62 - 4.66 (m, 3 H), 4.51 - 4.55 (m, 1 H), 4.13 - 4.15 (m, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 2.83 - 2.96 (m, 1 H), 2.68 - 2.78 (m, 1 H), 2.27 - 2.32 (m, 1 H).
250	對掌性 	P16	L38		3, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 10.18 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.60 - 7.71 (m, 2 H), 7.09 (d, 1 H), 4.99 (d, 1 H), 4.86 (d, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 4.02 - 4.19 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.76 - 2.99 (m, 1 H), 1.09 (d, 3 H)

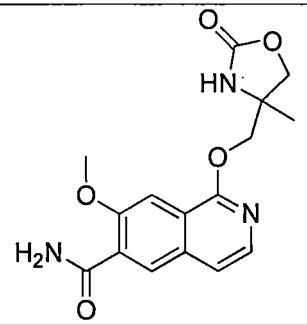
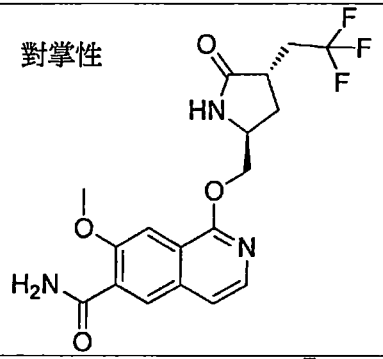
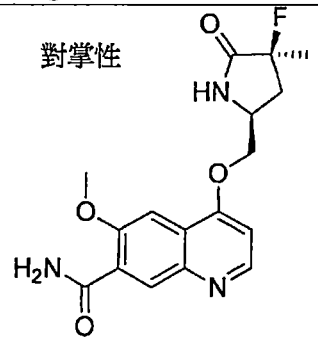
251	 對掌性	P1	L50		3, 7	342	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8.16 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.90 (d, 1 H) 7.83 (br. s., 1 H) 7.67 - 7.71 (m, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.42 (d, 1 H) 5.94 (ddd, 1 H) 5.20 (d, 1 H) 5.11 (d, 1 H) 4.40 - 4.46 (m, 1 H) 4.30 - 4.38 (m, 1 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 3.32 - 3.41 (m, 1 H) 2.37 - 2.47 (m, 1 H) 2.27 - 2.36 (m, 1 H)
252	 對掌性	P1	L2		2, 7, HPLC	334	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.90 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.05 (br, s, 1 H), 7.90 (br. s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 5.25 - 5.42 (m, 1 H), 4.77 (dd, 1 H), 4.43 - 4.48 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 4.16 (s, 3 H), 2.85 - 3.00 (m, 1 H), 2.19 - 2.32 (m, 1 H)
253	 對掌性	P1	L2		2, 7, HPLC	334	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.01 (s, 1 H), 8.36 - 8.38 (m, 1 H), 8.06 - 8.12 (m, 2 H), 7.92 (br. s, 1 H), 7.77 - 7.79 (m, 1 H), 7.65 - 7.66 (m, 1 H), 5.42 - 5.57 (m, 1 H), 4.69 - 4.71 (m, 1 H), 4.50-4.55 (m, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.18 - 4.20 (m, 3 H), 2.53 - 2.62 (m, 2 H)

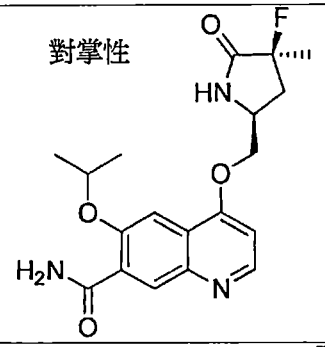
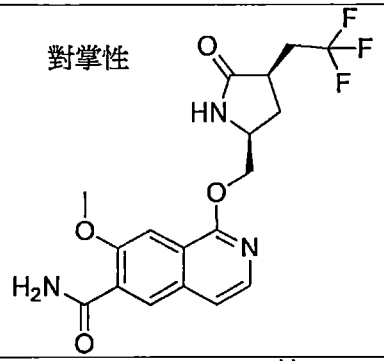
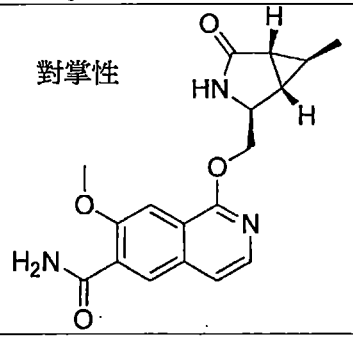
254	對掌性 	P1	L52		2, 7, HPLC	362	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.66 - 4.73 (m, 2 H), 4.58 - 4.62 (m, 1 H), 4.45 - 4.49 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 4.01 - 4.07 (m, 1 H), 2.43 - 2.49 (m, 1 H), 2.32 - 2.40 (m, 1 H), 1.29 (d, 3 H)
255	對掌性 	P1	66673-40-3	市售	3, 7	316	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 4.55 - 4.66 (m, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.20 - 4.31 (m, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 2.36 - 2.63 (m, 3 H), 2.05 - 2.19 (m, 1 H)
256	對掌性 	P1	L8		3, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.92 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.87 (br. s., 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 4.63 (dd, 1 H), 4.22 - 4.30 (m, 1 H), 4.12 - 4.22 (m, 1 H), 2.39 - 2.50 (m, 1 H), 2.09 - 2.26 (m, 1 H), 1.95 (ddd, 1 H), 1.62 - 1.82 (m, 1 H), 0.98 (t, 3 H)

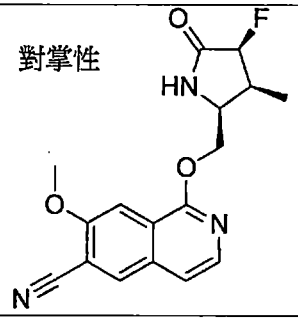
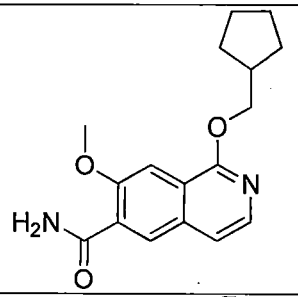
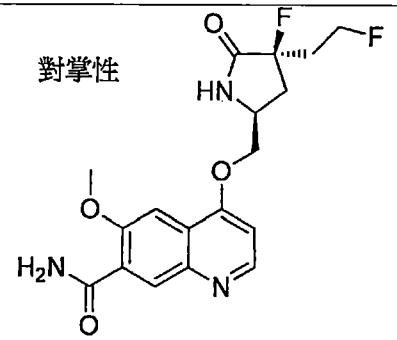
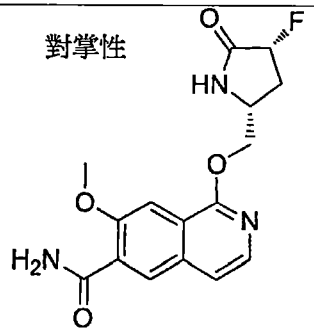
257		P1	L7		3, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.82 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.72 (s, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 4.60 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.90 - 4.09 (m, 4 H), 2.59 (td, 1 H), 2.12 - 2.27 (m, 1 H), 1.92 (td, 1 H), 1.66 - 1.81 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H)
258		P1	L28		3, 7	406	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8.11 - 8.22 (m, 2 H), 7.87 (d, 1 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.65 (br. s., 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.16 - 7.32 (m, 5 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.93 - 4.01 (m, 3 H), 3.86 - 3.93 (m, 1 H), 3.07 (dd, 1 H), 2.83 (dd, 1 H), 2.61 (dd, 1 H), 1.99 (dd, 2 H)
259		P16	L7		3, 7	362	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 4.19 (dt, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 2.68 - 2.82 (m, 1 H), 2.37 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.14 (m, 1 H), 1.80 - 1.96 (m, 1 H), 1.09 (t, 3 H)

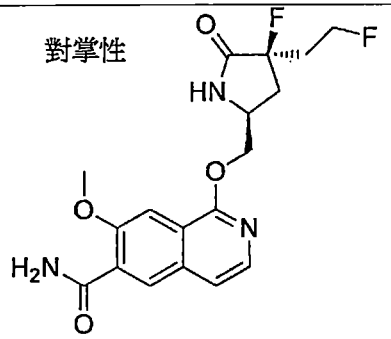
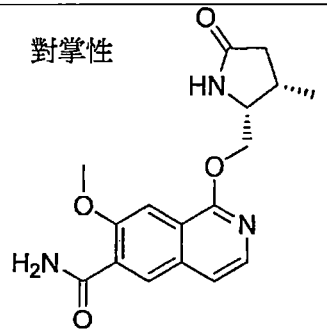
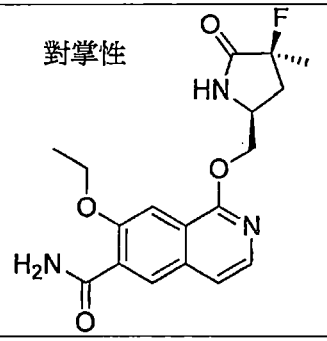
260	對掌性 	P16	L8		3, 7	362	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (d, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 4.32 - 4.46 (m, 2 H), 4.24 (dd, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 2.53 - 2.68 (m, 1 H), 2.21 - 2.36 (m, 1 H), 2.09 (ddd, 1 H), 1.74 - 1.90 (m, 1 H), 1.07 (t, 3 H)
261	對掌性 	P1	L24		3, 7	366	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.16 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 4.78 - 4.90 (m, 1 H), 4.61 - 4.77 (m, 2 H), 4.20 - 4.36 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.55 - 2.67 (m, 1 H), 2.35 - 2.49 (m, 1 H)
262	對掌性 	P16	17342-08-4	市售	3, 7	316	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.64 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 4.26 (dd, 1 H), 4.15 (dd, 1 H), 4.05 - 4.12 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.17 - 2.40 (m, 3 H), 1.89 - 1.97 (m, 1 H)

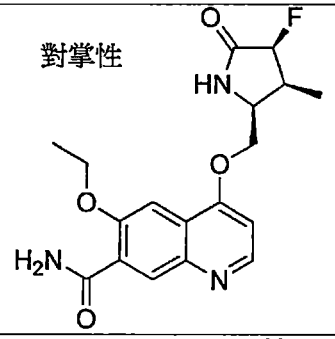
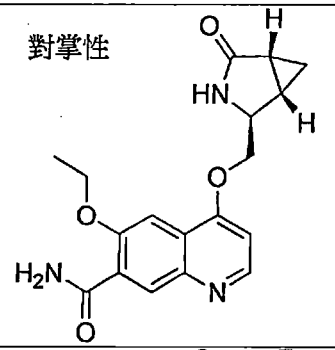
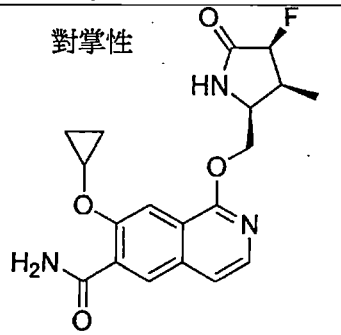
263	對掌性 	P1	L73		3, 7	356	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 4.61 (dd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.94 (s, 1 H), 2.68 (s, 1 H), 1.91 (d, 1 H), 1.86 (dd, 1 H), 1.24 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H)
264	對掌性 	P1	L72		3, 7	328	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.64 (s, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.90 (t, 1 H), 1.92 - 2.05 (m, 1 H), 1.78 (br. s., 1 H), 1.10 (td, 1 H), 0.60 (q, 1 H)
265		P1	1004-59-	參考文獻 33	1, 7	346	Rt = 2.037 min; 方法PF-AB01

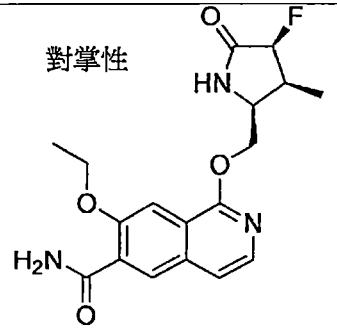
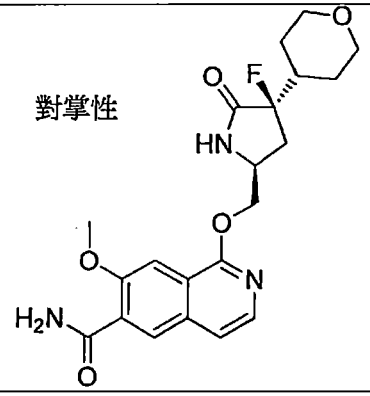
266		P1	29-8-2	參考文獻 34	1, 7	332	Rt = 2.043 min; 方法PF-AB01
267	對掌性 	P1	L15		3, 7	398	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.50 (br. s., 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.90 (br. s., 1 H), 7.76 (br. s., 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 4.60 (d, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 4.08 (br. s., 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.93 (d, 1 H), 2.75 (br. s., 1 H), 2.37 (d, 2 H), 2.25 (br. s., 1 H)
268	對掌性 	P16	L10		3, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.83 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.35 (dd, 1 H), 4.03 - 4.17 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.54 - 2.63 (m, 1 H), 2.23 - 2.38 (m, 1 H), 1.52 (d, 3 H)

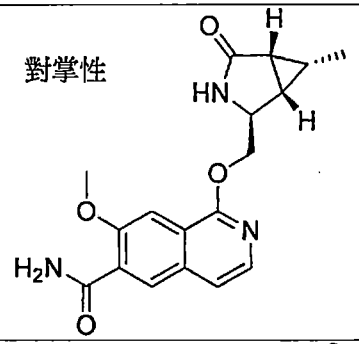
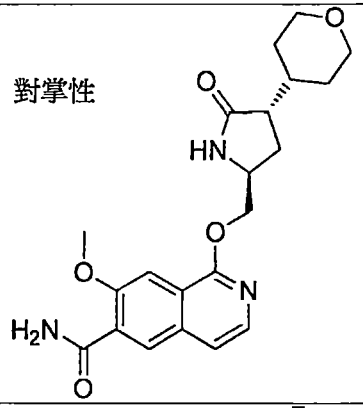
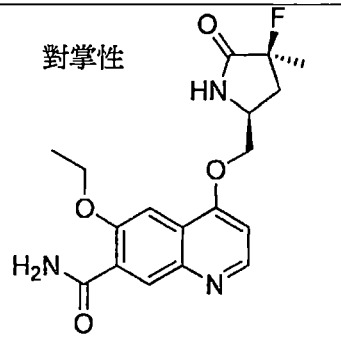
269	對掌性 	P15	L10		3, 7	376	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.78 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.63 - 7.79 (m, 3 H), 7.04 (d, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 4.34 (dd, 1 H), 3.99 - 4.20 (m, 3 H), 3.18 (d, 1 H), 2.54 - 2.62 (m, 1 H), 2.23 - 2.38 (m, 1 H), 1.52 (d, 1 H), 1.39 (d, 3 H), 1.41 (d, 3 H)
270	對掌性 	P1	L16		3, 7	398	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.39 (br. s., 1 H), 5.94 (br. s., 1 H), 4.78 (dd, 1 H), 4.39 (dd, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 2.76 - 3.01 (m, 2 H), 2.66 - 2.76 (m, 1 H), 2.10 (dt, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 1 H)
271	對掌性 	P1	L74		3, 7	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.47 (dd, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.87 - 3.94 (m, 1 H), 1.73 - 1.82 (m, 1 H), 1.59 (d, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.98 - 1.06 (m, 1 H)

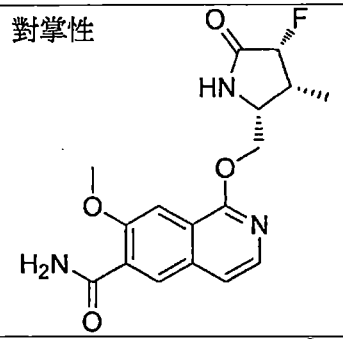
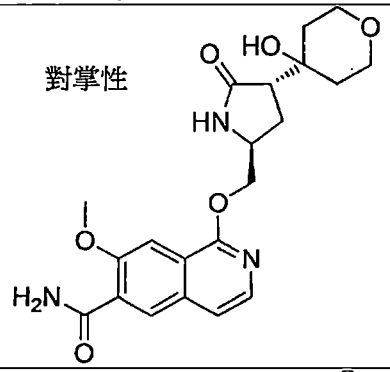
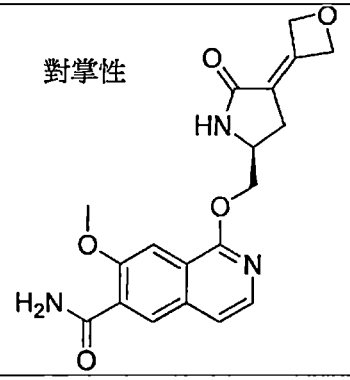
272		P1	L38		3	330	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8.72 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.92 (dd, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.99 - 4.08 (m, 4 H), 2.79 - 2.92 (m, 1 H), 1.08 (dd, 3 H)
273		P1	3637-61-4	市售	3, 7	301	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.16 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 4.37 (d, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.42 - 2.50 (m, 1 H), 1.80 - 1.85 (m, 2 H), 1.58 - 1.66 (m, 4 H), 1.40 - 1.46 (m, 2 H)
274		P16	L29		3, 7	380	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8.88 (s, 1 H), 8.59 - 8.65 (m, 1 H), 8.17 - 8.22 (m, 1 H), 7.79 (br. s., 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.00 - 7.05 (m, 1 H), 4.60 - 4.76 (m, 2 H), 4.30 - 4.39 (m, 1 H), 4.04 - 4.20 (m, 3 H), 3.94 - 4.00 (m, 3 H), 2.61 - 2.73 (m, 1 H), 2.13 - 2.36 (m, 3 H)
275		P1	L3		3, 7	334	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.77 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.70 (s, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 5.16 (ddd, 1 H), 4.61 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 4.04 (br. s., 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.65 - 2.84 (m, 1 H), 1.98 - 2.18 (m, 1 H)

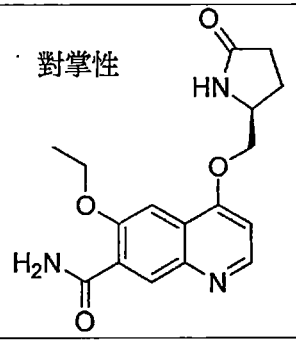
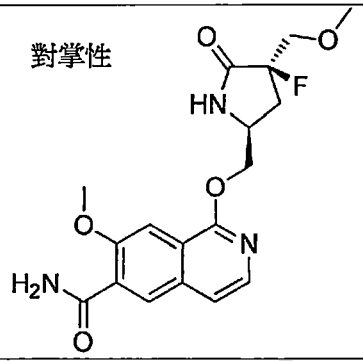
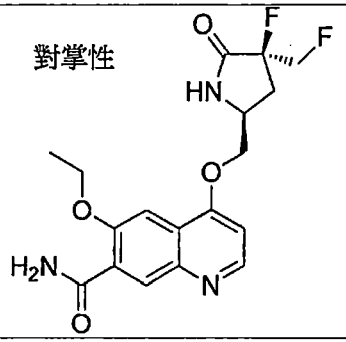
276	對掌性 	P1	L29		3, 7	380	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.95 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.72 (s, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 4.70 - 4.85 (m, 1 H), 4.54 - 4.70 (m, 2 H), 4.28 (dd, 1 H), 4.02 - 4.13 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.58 - 2.75 (m, 1 H), 2.12 - 2.41 (m, 3 H)
277	對掌性 	P1	L35		3, 7	330	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.39 - 4.55 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.91 - 3.97 (m, 1 H), 2.65 - 2.78 (m, 1 H), 2.34 (dd, 1 H), 2.11 (dd, 1 H), 1.10 (d, 3 H)
278	對掌性 	P7	L10		3, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.79 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.78 (br. s., 1 H), 7.69 (s, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 4.60 (dd, 1 H), 4.21 - 4.31 (m, 3 H), 3.99 - 4.00 (m, 1 H), 2.21 - 2.33 (m, 2 H), 1.43 - 1.52 (m, 6 H)

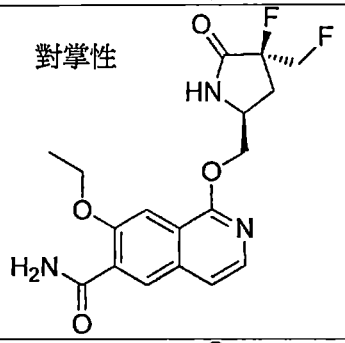
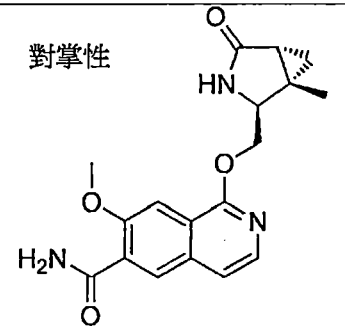
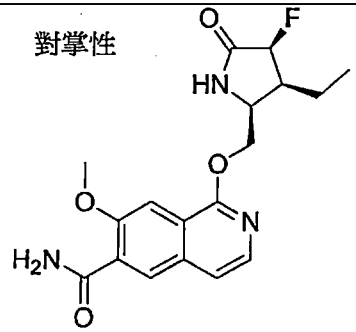
279	對掌性 	P17	L38		3, 7	362	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8.96 (d, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.84 (br. s., 1 H) 7.82 (br. s., 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.48 (d, 1 H) 4.92 (dd, 1 H) 4.51 (dd, 1 H) 4.29 - 4.36 (m, 2 H) 4.23 - 4.29 (m, 1 H) 4.10 - 4.15 (m, 1 H) 2.85 - 2.95 (m, 1 H) 1.45 (t, 3 H) 1.10 (dd, 3 H)
280	對掌性 	P17	L72		3, 7, HPLC	342	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8.98 (br. s., 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 5.08 (br. s., 2 H), 4.37 (q, 2 H), 4.10 (br. s., 1 H), 3.83 (dd, 1 H), 3.69 (dd, 1 H), 1.80 - 1.88 (m, 1 H), 1.74 - 1.79 (m, 1 H), 1.48 (t, 3 H), 1.26 (td, 1 H), 1.05 - 1.11 (m, 1 H)
281	對掌性 	P21	L38		3, 7	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.67 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.66 (br. s., 2 H), 7.44 (d, 1 H), 4.99 (dd, 1 H), 4.50 (dd, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 3.96 - 4.12 (m, 2 H), 2.78 - 2.98 (m, 1 H), 1.11 (dd, 3 H), 0.89 - 1.02 (m, 2 H), 0.80 - 0.89 (m, 1 H), 0.69 - 0.80 (m, 1 H)

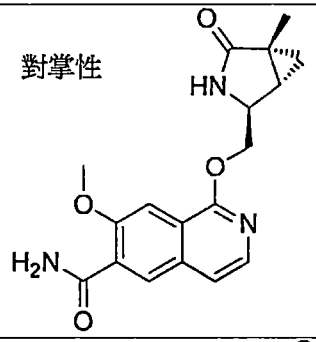
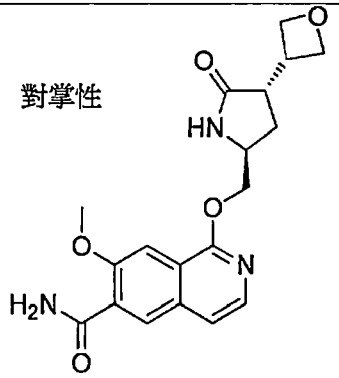
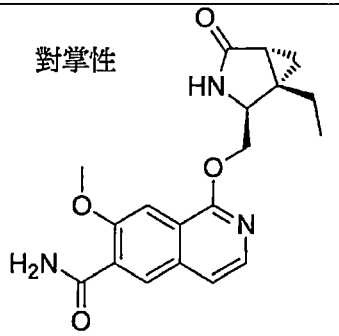
282		P7	L72		3, 7	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.63 (s, 2 H), 7.44 (d, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.39 (dd, 1 H), 4.18 - 4.35 (m, 2 H), 3.89 (t, 1 H), 1.94 - 2.05 (m, 1 H), 1.77 (br. s., 1 H), 1.47 (t, 3 H), 1.10 (td, 1 H), 0.60 (q, 1 H)
283		P7	L38		3, 7	361	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.77 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.79 (br. s., 1 H), 7.72 (s, 2 H), 7.44 (d, 1 H), 4.95 (dd, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 4.18 - 4.37 (m, 3 H), 4.05 (br. s., 1 H), 2.78 - 2.98 (m, 1 H), 1.46 (t, 3 H), 1.05 - 1.16 (m, 3 H)
284		P1	L31		3, 7	417	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.88 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (s, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.25 (dd, 1 H), 3.87 - 3.96 (m, 6 H), 2.62 - 2.68 (m, 1 H), 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 1.70 (d, 1 H), 1.33 - 1.43 (m, 3 H)

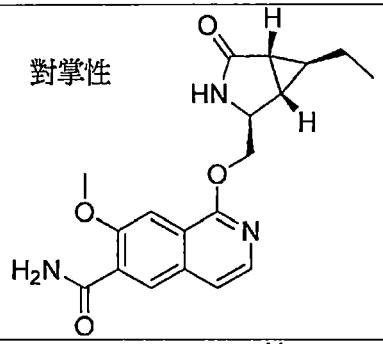
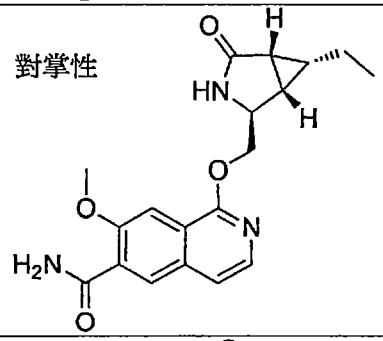
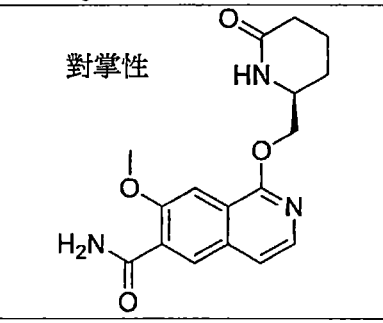
285	對掌性 	P1	L75		3, 7	341	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.56 (dd, 1 H), 4.40 (dd, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.74 (br. s., 1 H), 1.83 - 1.98 (m, 2 H), 1.31 - 1.42 (m, 1 H), 1.06 (d, 3 H)
286	對掌性 	P1	L30		3, 7	399	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.47 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.95 - 3.99 (m, 4 H), 3.85 (dd, 2 H) 3.24 - 3.29 (m, 2 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 1.93 - 2.02 (m, 1 H), 1.82 - 1.93 (m, 1 H), 1.72 (d, 1 H), 1.45 (dq, 1 H), 1.20 - 1.38 (m, 3 H)
287	對掌性 	P17	L10		3, 7	361	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.82 (s, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.78 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 4.29 - 4.19 (m, 3 H), 4.11 - 4.05 (m, 2 H), 2.59 - 2.50 (m, 1 H), 2.29 - 2.22 (m, 1 H), 1.53 - 1.43 (m, 6 H)

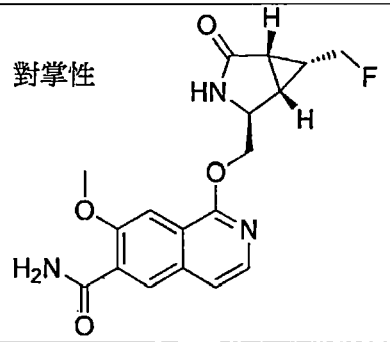
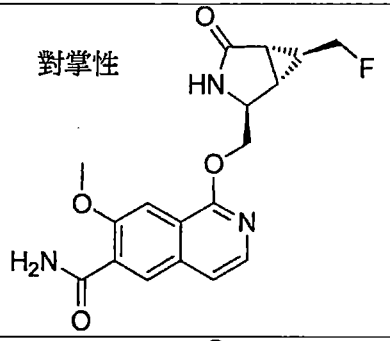
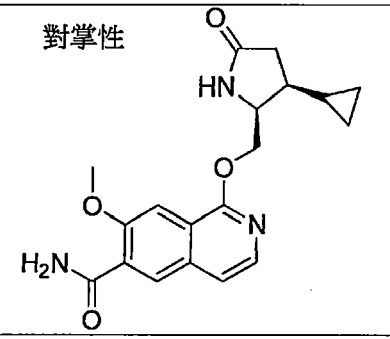
288	對掌性 	P1	L53		3, 7	347	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.78 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.95 (dd, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 4.03 - 4.11 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.79 - 2.98 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H)
289	對掌性 	P1	L20		3, 7	415	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.26 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 4.48 (dd, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.97 (br. s., 1 H), 3.59 - 3.69 (m, 4 H), 2.61 (t, 1 H), 2.33 (dt, 1 H), 1.93 - 2.04 (m, 2 H), 1.71 - 1.78 (m, 1 H), 1.56 - 1.68 (m, 1 H), 1.29 (d, 1 H)
290	對掌性 	P1	L32		3, 7	369	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.54 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 5.31 - 5.46 (m, 2 H), 5.15 - 5.27 (m, 2 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.15 (d, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.77 - 2.91 (m, 1 H)

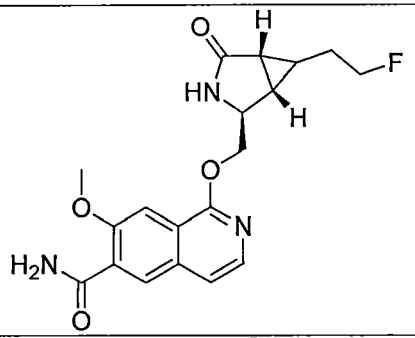
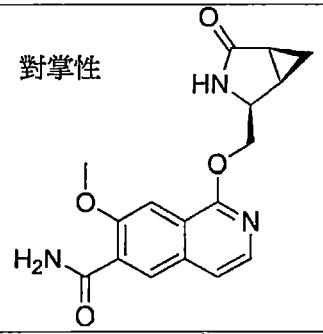
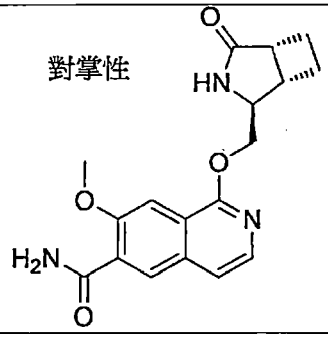
291	對掌性 	P17	17342-08-4	市售	3, 7	329	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.63 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.77 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.28 - 4.37 (m, 1 H), 4.18 - 4.28 (m, 2 H), 4.10 - 4.17 (m, 1 H), 4.03 - 4.10 (m, 1 H), 2.17 - 2.40 (m, 3 H), 1.87 - 1.97 (m, 1 H), 1.45 (t, 3 H)
292	對掌性 	P1	L33		3, 7	377	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8.80 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.03 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.63 (s, 1 H), 3.61 (d, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.68 - 2.77 (m, 1 H), 2.14 - 2.25 (m, 1 H)
293	對掌性 	P17	L23		3, 7	379	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.04 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.63 (s,1 H), 7.04 (d,1 H), 4.63 - 4.82 (m, 2 H), 4.35 - 4.37 (m, 1 H), 4.14 - 4.27 (m, 4 H), 2.72 - 2.85 (m, 1 H), 2.20 - 2.35 (m, 1 H), 1.44 (t, 3 H)

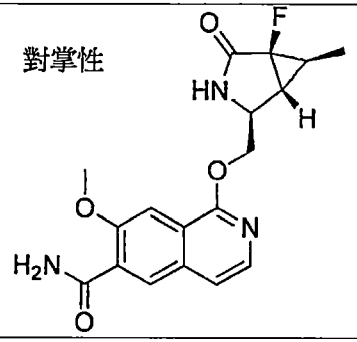
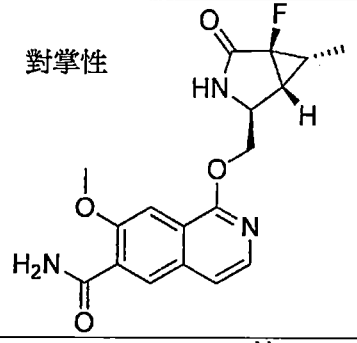
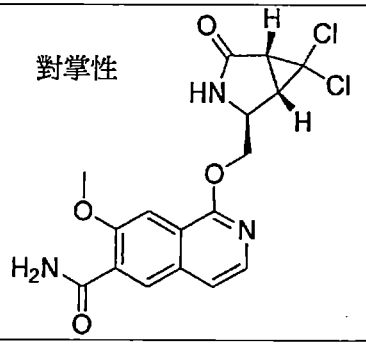
294	對掌性 	P7	L23		3, 7	379	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.02 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.78 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.69 - 4.80 (m, 2 H), 4.59 - 4.65 (m, 2 H), 4.19 - 4.31 (m, 3 H), 4.10 (br. s., 1 H), 2.70 - 2.81 (m, 1 H), 2.21 - 2.28 (m, 1 H), 1.44 (t, 3 H)
295	對掌性 	P1	L94		3, 7	341	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.23 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.90 (br. s., 1 H), 7.75 (br. s., 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 4.56 (dd, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.93 (br. s., 1 H), 1.69 (dd, 1 H), 1.35 (s, 3 H), 1.05 (dd, 1 H), 0.84 (t, 1 H)
296	對掌性 	P1	L54		3, 8	361	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.87 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.92 (dd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.10 (br. s., 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.55 - 2.73 (m, 1 H), 1.52 - 1.72 (m, 2 H), 1.03 (t, 3 H)

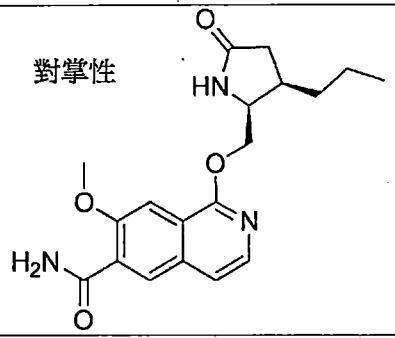
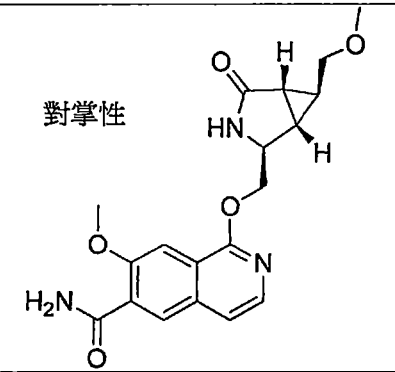
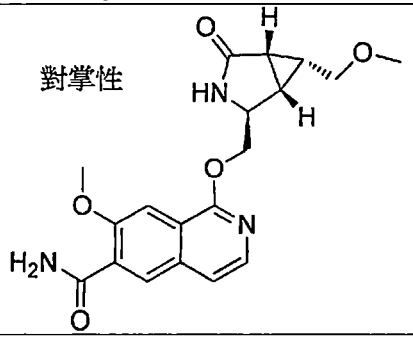
297		P1	L91		3, 7	341	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.64 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.43 (d, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.79 (t, 1 H), 1.82 (dd, 1 H), 1.23 (s, 3 H), 0.94 (dd, 1 H), 0.66 (t, 1 H)
298		P1	L34		3, 7	371	旋轉異構體(主要/次要)之混合物: ^{1}H NMR (400 MHz, 27 ℃, dmso-d_6) δ 8.30/8.24 (s, 1 H), 8.16/8.17 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.66/7.63 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.30 - 4.73 (m, 6 H), 4.21 (dd, 1 H), 3.95 - 4.07 (m, 4 H), 3.09 - 3.20 (m, 1 H), 2.95 - 3.05 (m, 1 H), 2.82 - 2.92 (m, 1 H), 2.45 (~ 1 H), 2.29 - 3.35 (m, < 1 H), 2.17 - 2.25 (m, < 1 H), 1.93 - 2.03 (m, < 1 H), 1.02 - 1.13 (m , 1 H).
299		P1	L95		3, 7	355	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.46 - 4.59 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.95 (d, 1 H), 1.97 (dd, 1 H), 1.70 (d, 1 H), 1.15 - 1.28 (m, 1 H), 0.94 - 1.05 (m, 4 H), 0.72 (br. s., 1 H)

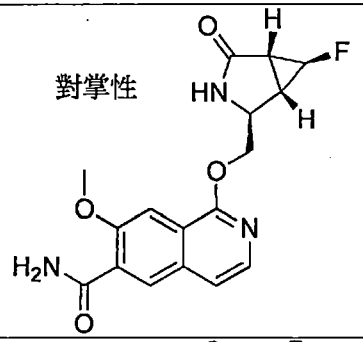
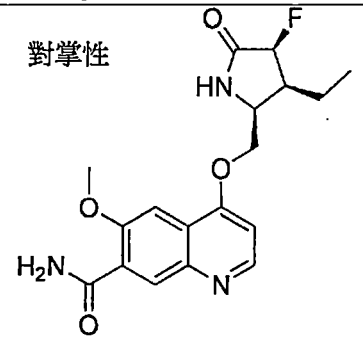
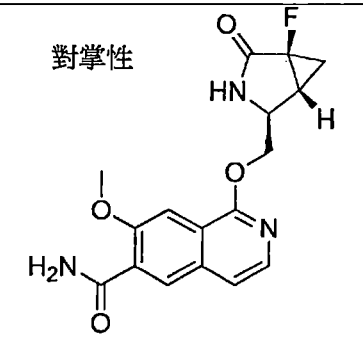
300	對掌性 	P1	L76		3, 7	355	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 5.96 (br. s., 1 H), 5.54 (br. s., 1 H), 4.62 (dd, 1 H), 4.50 (dd, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 4.09 (d, 1 H), 1.69 - 1.78 (m, 2 H), 1.40 (dd, 2 H), 1.22 (t, 1 H), 1.05 (t, 3 H)
301	對掌性 	P1	L77		3, 7	355	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 6.12 (br. s., 1 H), 4.69 (dd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 3.96 (d, 1 H), 2.04 - 2.11 (m, 1 H), 1.95 - 2.02 (m, 1 H), 1.49 - 1.60 (m, 2 H), 1.33 - 1.43 (m, 1 H), 1.13 (t, 3 H)
302	對掌性 	P1	128726-47-6	市售	3, 7	329	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.66 - 7.75 (m, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.41 (d, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.79 - 3.89 (m, 1 H), 2.19 (t, 2 H), 1.81 - 2.04 (m, 2 H), 1.61 - 1.76 (m, 2 H)

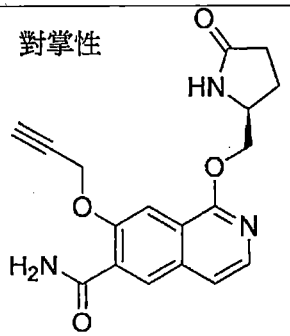
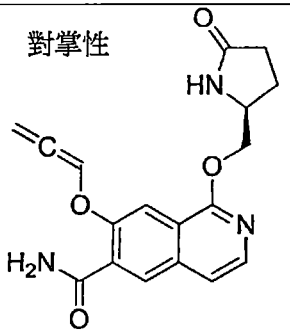
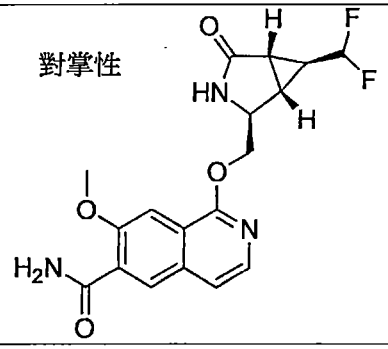
303	對掌性 	P1	L78		3, 7	359	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.38 - 4.52 (m, 3 H), 4.31 (ddd, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.97 (br. s., 1 H), 2.10 (br. s., 1 H), 1.95 (d, 1 H), 1.49 (d, 1 H)
304	對掌性 	P1	L79		3, 7	359	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.38 - 4.53 (m, 3 H), 4.31 (ddd, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.94 - 3.99 (m, 1 H), 2.08 - 2.12 (m, 1 H), 1.92 - 1.97 (m, 1 H), 1.50 (td, 1 H)
305	對掌性 	P1	L58		3, 7	355	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.14 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.52 - 4.64 (m, 2 H), 3.94 - 3.99 (m, 4 H), 2.19 - 2.34 (m, 2 H), 1.85 - 1.97 (m, 1 H), 0.70 - 0.83 (m, 1 H), 0.36 - 0.50 (m, 2 H), 0.09 - 0.25 (m, 2 H)

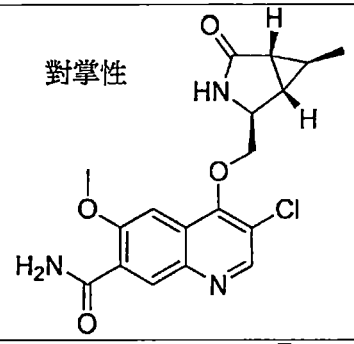
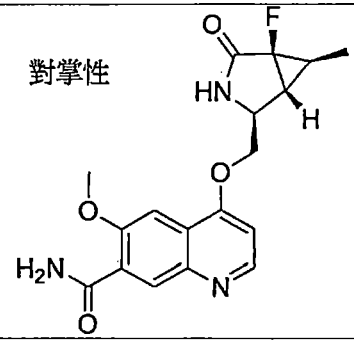
306		P1	L80		3, 7	373	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.10 (s, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.78 (br. s., 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 4.52 - 4.58 (m, 1 H), 4.48 (dd, 1 H), 4.40 - 4.45 (m, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.72 (t, 1 H), 1.87 - 1.97 (m, 2 H), 1.54 - 1.81 (m, 2 H), 1.27 - 1.39 (m, 1 H)
307	對掌性 	P1	L113		3, 7	327	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.71 (s, 2 H), 7.44 (d, 1 H), 4.63 - 4.72 (m, 1 H), 4.18 - 4.29 (m, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.08 - 2.15 (m, 1 H), 1.75 - 1.82 (m, 1 H), 0.97 (td, 1 H), 0.85 - 0.90 (m, 1 H)
308	對掌性 	P1	L97		3, 7	341	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 2 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.78 (t, 1 H), 2.94 - 3.02 (m, 1 H), 2.87 - 2.94 (m, 1 H), 2.27 - 2.46 (m, 2 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 1.87 - 1.97 (m, 1 H)

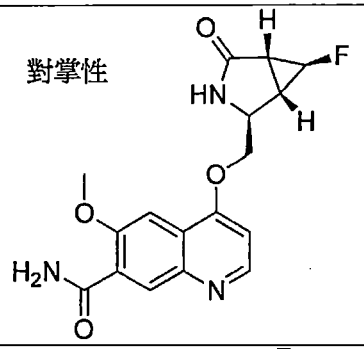
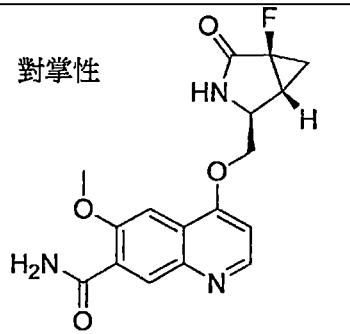
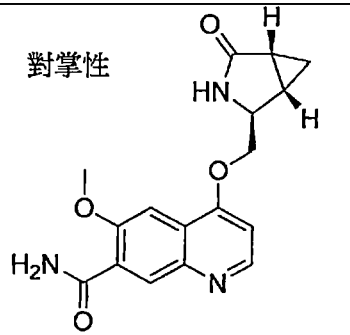
309	對掌性 	P1	L92		3, 7	359	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.18 (s, 1 H), 8.01 (br. s., 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.53 (dd, 1 H), 4.40 (dd, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.73 - 3.82 (m, 1 H), 2.19 - 2.28 (m, 1 H), 1.27 - 1.35 (m, 1 H), 1.21 - 1.26 (m, 3 H)
310	對掌性 	P1	L93		3, 7	359	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 8.15 (br. s., 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.64 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.62 (dd, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.64 (dd, 1 H), 2.53 - 2.59 (m, 1 H), 1.98 - 2.09 (m, 1 H), 1.01 (dd, 3 H)
311	對掌性 	P1	L114		3, 7	396	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.49 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.68 - 7.74 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 4.65 (dd, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.02 - 4.08 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.01 - 3.11 (m, 2 H)

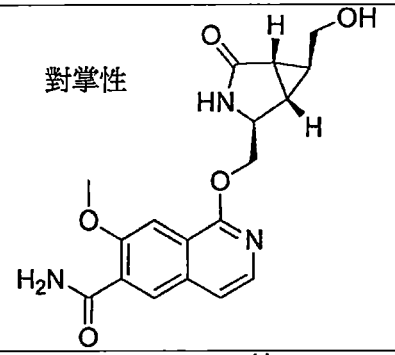
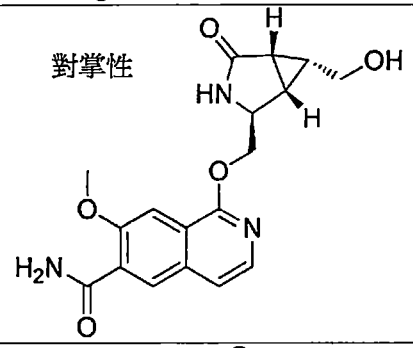
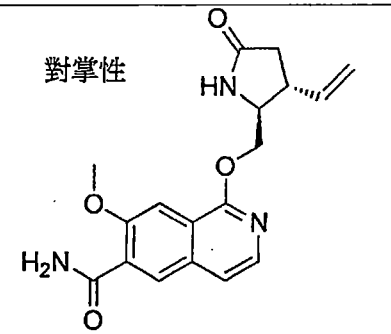
312		P1	L59		3, 7	358	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.16 (s, 1 H), 8.03 (br. s., 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.44 (d, 2 H), 3.93 - 3.98 (m, 4 H), 2.56 - 2.65 (m, 1 H), 2.27 (dd, 1 H), 2.15 (dd, 1 H), 1.48 - 1.58 (m , 1 H), 1.27 - 1.44 (m, 3 H), 0.88 (t, 3 H)
313		P1	L81		3, 7	372	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.64 - 7.73 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.38 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.89 - 3.95 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 1.90 - 1.96 (m, 1 H), 1.85 (s, 1 H), 1.73 - 1.78 (m, 1 H), 1.21 - 1.31 (m, 2 H)
314		P1	L82		3, 7	372	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 2 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.53 (dd, 1 H), 4.37 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.77 - 3.85 (m, 1 H), 3.44 (d, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 2.05 - 2.11 (m, 1 H), 1.97 - 2.04 (m, 1 H), 1.58 (quin, 1 H)

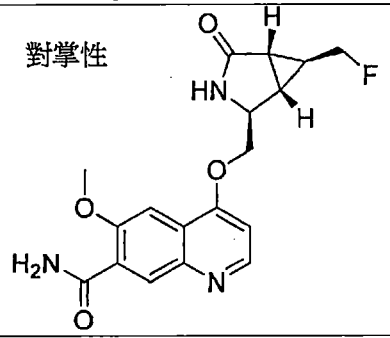
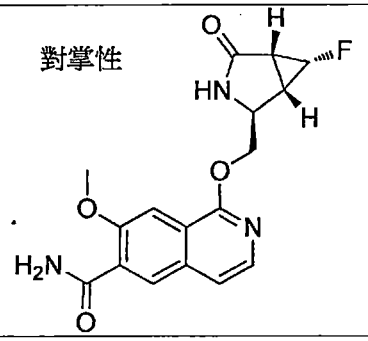
315		P1	L83		3, 7	346	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 7.94 (br. s., 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 4.81 (d, 1 H), 4.38 - 4.51 (m, 2 H), 3.99 - 4.06 (m, 4 H), 2.34 - 2.50 (m, 2 H)
316		P16	L54		3, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.87 (s, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.67 (br. s., 1 H), 7.08 (d, 1 H), 4.92 (dd, 1 H), 4.22 - 4.32 (m, 1 H), 4.06 - 4.16 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.55 - 2.74 (m, 1 H), 1.52 - 1.69 (m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)
317		P1	L96		3, 7	346	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 8.00 (br. s., 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 2.56 - 2.70 (m, 1 H), 1.68 - 1.86 (m, 1 H), 0.98 - 1.12 (m, 1 H)

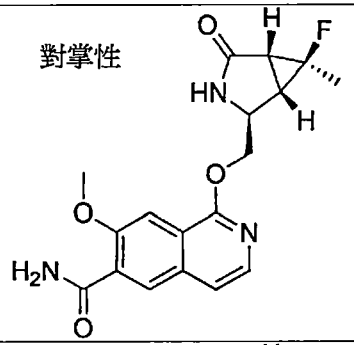
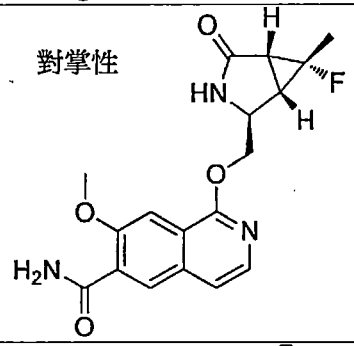
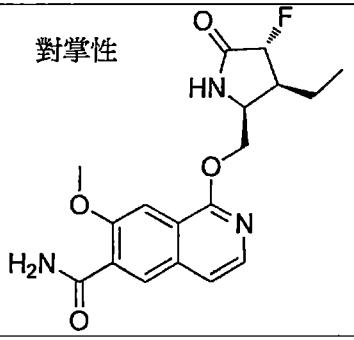
318	對掌性 	P8	17342-08-4	市售	3, 7	340	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.14 (s, 1 H), 8.06 (br. s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.44 (d, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 4.50 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.96 - 4.07 (m, 1 H), 3.67 (s, 1 H), 2.34 (s, 1 H), 2.10 - 2.29 (m, 2 H), 1.90 - 1.99 (m, 1 H)
319	對掌性 	P8	17342-08-4	市售	3, 7	340	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.15 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.39 (t, 1 H), 5.68 (dd, 2 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.00 - 4.07 (m, 1 H), 2.15 - 2.34 (m, 3 H), 1.88 - 1.94 (m, 1 H)
320	對掌性 	P1	L84		3, 7	378	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 5.90 (td, 1 H), 4.47 - 4.58 (m, 1 H), 4.38 - 4.48 (m, 1 H), 4.02 - 4.10 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.25 - 2.33 (m, 1 H), 2.09 - 2.17 (m, 1 H), 1.62 - 1.74 (m, 1 H)

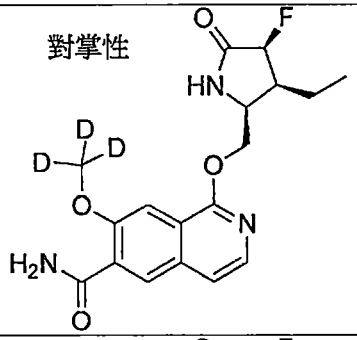
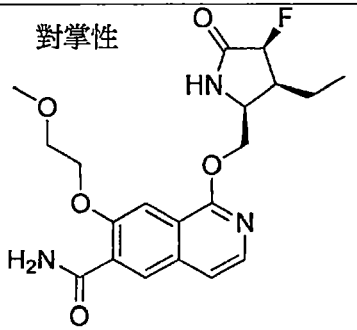
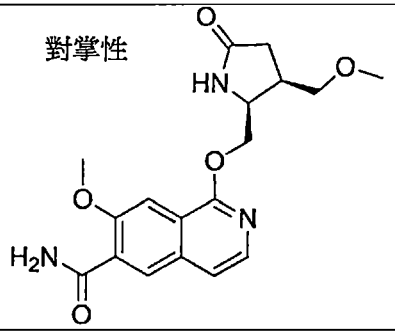
321	對掌性 	P22	L74		4, 7	376	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8.84 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.58 (s, 1 H), 5.10 (br. s., 1 H), 4.05 - 4.13 (m, 1 H), 3.97 - 4.05 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.39 - 3.53 (m, 2 H), 1.94 (d, 1 H), 1.47 - 1.59 (m, 1 H), 1.18 (d, 3 H)
322	對掌性 	P1	L98		3, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.61 (br. s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.67 (br. s, 2 H), 7.42 (d, 1 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.71 - 3.87 (m, 1 H), 3.14 - 3.27 (m, 1 H), 2.36 - 2.50 (m, 1 H), 2.19 - 2.36 (m, 2 H), 1.29 - 1.49 (m, 1 H)
323	對掌性 	P16	L92		3, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.64 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.66 (br. s., 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 4.27 (d, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.79 (d, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 1.27 - 1.36 (m, 1 H), 1.23 (s, 3 H)

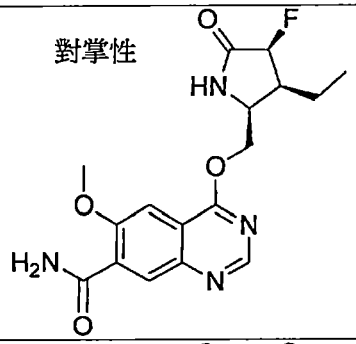
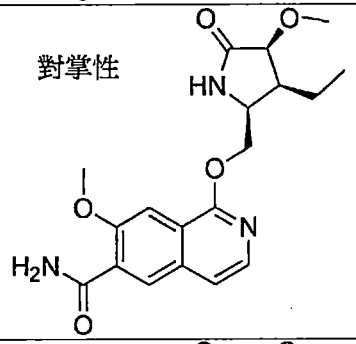
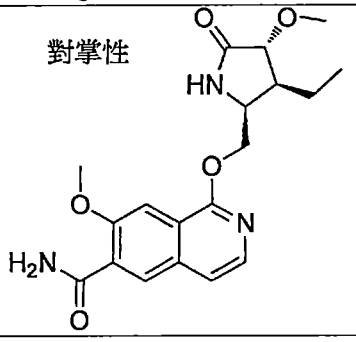
324	對掌性 	P16	L83		3, 7	346	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.64 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.92 (br. s., 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.67 (br. s., 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 4.82 (d, 1 H), 4.25 (d, 2 H), 4.05 (t, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.37 - 2.48 (m, 2 H)
325	對掌性 	P16	L96		3, 7	346	1H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.65 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.01 (br. s., 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.66 (br. s., 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 4.30 (d, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.76 (d, 1 H), 2.56 - 2.65 (m, 1 H), 1.80 (ddd, 1 H), 1.09 (dt, 1 H)
326	對掌性 	P16	L72		3, 7	328	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.64 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.67 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.25 - 4.33 (m, 1 H), 4.16 - 4.24 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.88 - 3.95 (m, 1 H), 1.91 - 2.04 (m, 1 H), 1.72 - 1.86 (m, 1 H), 1.11 (td, 1 H), 0.62 (q, 1 H)

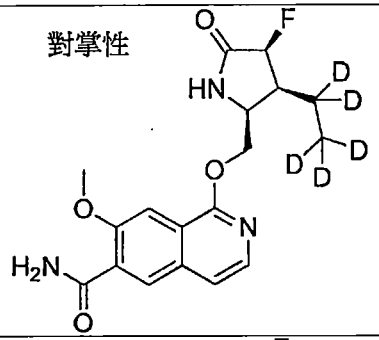
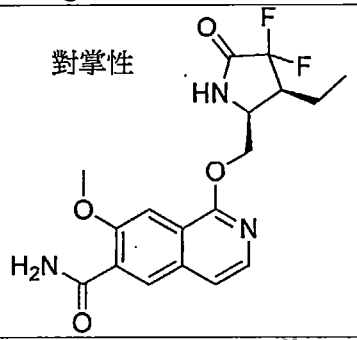
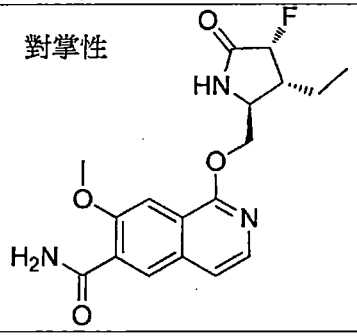
327	對掌性 	P1	L85		3, 7, 9	358	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 4.47 - 4.63 (m, 2 H), 4.10 (s, 3 H), 4.04 - 4.08 (m, 1 H), 3.54 (d, 1 H), 3.44 - 3.50 (m, 1 H), 3.12 (d, 1 H), 2.04 - 2.10 (m, 1 H), 1.93 (br. s., 1 H), 1.33 - 1.41 (m, 1 H)
328	對掌性 	P1	L86		3, 7, 9	358	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.52 - 4.66 (m, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 3.99 - 4.08 (m, 1 H), 3.82 (dd, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 2.20 - 2.30 (m, 1 H), 2.18 (d, 1 H), 1.66 - 1.78 (m, 1 H)
329	對掌性 	P1	L51		3, 7	342	1H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.21 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 5.98 (ddd, 1 H), 5.19 (d, 1 H), 5.08 (d, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.35 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.80 (td, 1 H), 2.93 (dt, 1 H), 2.47 (d, 1 H), 2.18 (dd, 1 H)

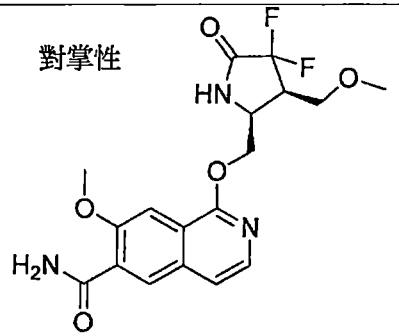
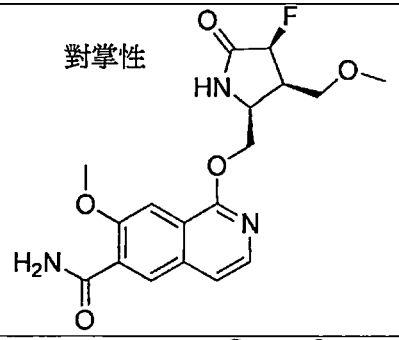
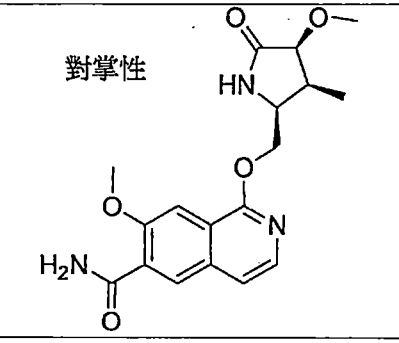
330	 對掌性	P1	L125		3, 7	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.24 (br. s., 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.33 - 4.43 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.58 (t, 1 H), 2.65 (d, 1 H), 2.03 (d, 1 H), 0.79 - 0.90 (m, 1 H), 0.70 - 0.79 (m, 1 H), 0.54 - 0.70 (m, 2 H)
333	 對掌性	P16	L79		3, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.64 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 4.29 - 4.52 (m, 2 H), 4.22 - 4.29 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.95 - 3.99 (m, 1 H), 2.05 - 2.11 (m, 1 H), 1.94 - 2.03 (m, 1 H), 1.47 - 1.56 (m, 1 H)
334	 對掌性	P1	L87		3, 7	346	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.63 (br. s., 2 H), 7.42 (d, 1 H), 5.15 (ddd, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.47 (dd, 1 H), 4.00 - 4.03 (m, 1 H), 3.96 - 4.00 (m, 3 H), 2.49 (dt, 2 H), 2.19 - 2.26 (m, 2 H)

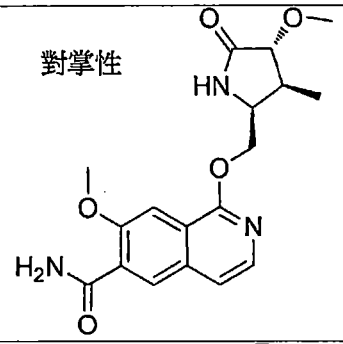
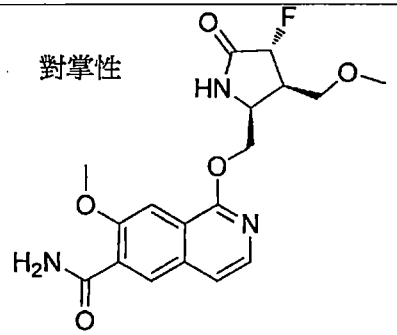
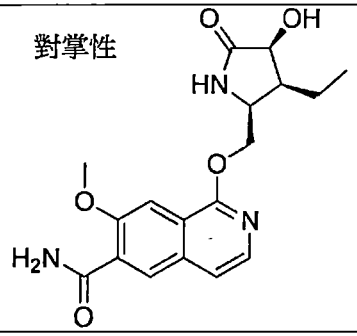
335	對掌性 	P1	L88		3, 7	360	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.91 (t, 1 H), 2.39 (dd, 1 H), 2.33 (dd, 1 H), 1.61 (d, 3 H)
336	對掌性 	P1	L89		3, 7	360	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8.21 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.64 (dd, 1 H), 4.51 (dd, 1 H), 4.44 (dd, 1 H), 3.99 - 4.02 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.22 - 3.31 (m, 1 H), 2.62 (dd, 1 H), 2.30 (dd, 1 H)
337	對掌性 	P1	L55		3, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.65 (br. s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 5.13 (dd, 1 H), 4.38 - 4.47 (m, 2 H), 4.01 - 4.09 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.52 - 2.64 (m, 1 H), 1.49 - 1.69 (m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

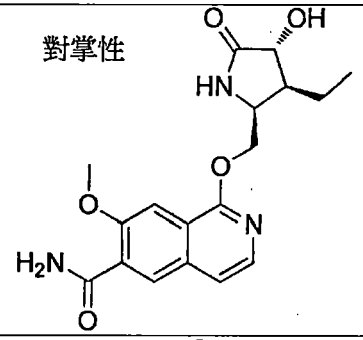
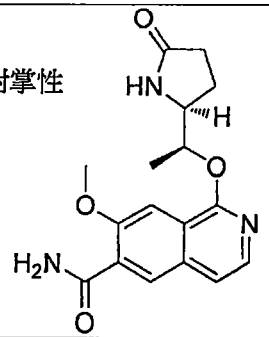
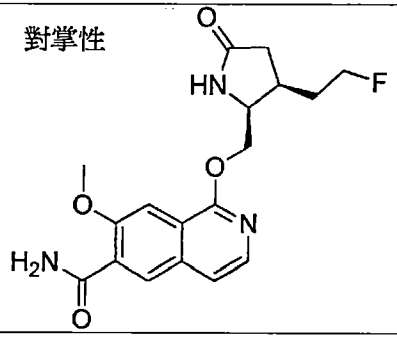
338	對掌性 	P9	L54		3, 7	365	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.15 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.83 (br. s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.68 (br. s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.89 (dd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.23 - 4.26 (m, 1 H), 4.06 - 4.09 (m, 1 H), 1.57 - 1.63 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)
339	對掌性 	P10	L54		3, 7	406	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.87 (br. s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.35 - 4.43 (m, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 4.04 - 4.14 (m, 1 H), 3.80 (t, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 2.61 - 2.69 (m, 1 H), 1.53 - 1.66 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)
340	對掌性 	P1	L60		3, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.39 - 4.54 (m, 2 H), 4.00 - 4.08 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.41 - 3.56 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.84 - 2.98 (m, 1 H), 2.23 (m, 2 H)

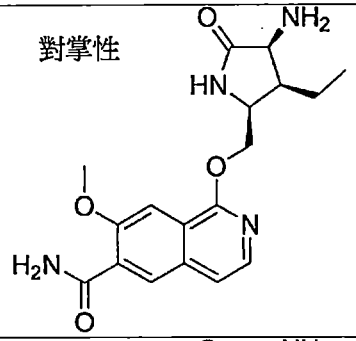
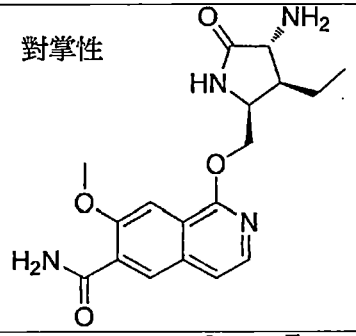
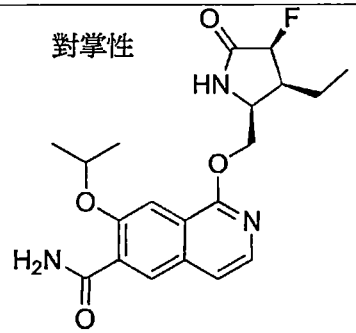
341	對掌性 	P3	L54		3, 7	363	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.90 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.89 (br. s., 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.68 (s, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 4.66 (dd, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 4.04 - 4.19 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.53 - 2.72 (m, 1 H), 1.50 - 1.68 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)
342	對掌性 	P1	L66		3, 7	374	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 4.68 (dd, 1 H), 4.35 - 4.48 (m, 1 H), 4.12 - 4.19 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.66 (d, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 2.45 - 2.59 (m, 1 H), 1.70 - 1.82 (m, 1 H), 1.53 - 1.70 (m, 1 H), 1.06 (t, 3 H)
343	對掌性 	P1	L67		3, 7	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.23 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.32 - 4.52 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.95 (br. s., 1 H), 3.86 (d, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 2.22 - 2.37 (m, 1 H), 1.47 - 1.65 (m, 2 H), 0.98 (t, 3 H)

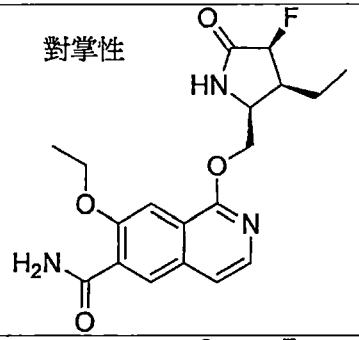
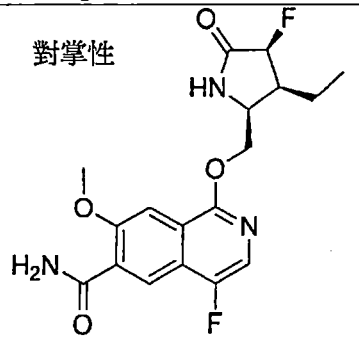
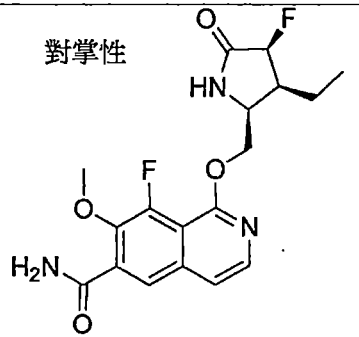
344	對掌性 	P1	L56		3, 7	367	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.85 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.25 (dd, 1 H), 4.04 - 4.13 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.59 (ddd, 1 H)
345	對掌性 	P1	L40		3, 7	380	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.33 (br. s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.53 (d, 1 H), 4.33 (d, 1 H), 4.09 - 4.26 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.74 - 2.98 (m, 1 H), 1.53 - 1.79 (m, 2 H), 1.04 (t, 3 H)
346	對掌性 	P1	L57		3, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.78 (br. s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 5.17 (dd, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.34 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.75 - 3.84 (m, 1 H), 1.59 - 1.71 (m, 2 H), 1.46 - 1.59 (m, 1 H), 1.00 (t, 3 H)

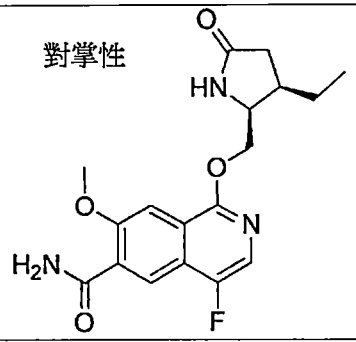
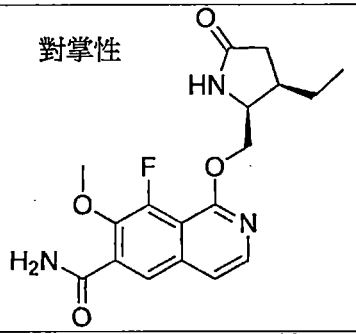
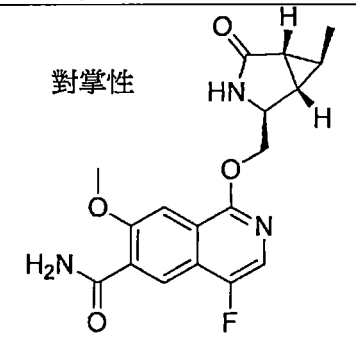
347	對掌性 	P1	L63		3, 7	396	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.33 (br. s., 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 4.51 - 4.59 (m, 1 H), 4.31 - 4.40 (m, 1 H), 4.19 - 4.29 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.71 - 3.80 (m, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.17 - 3.26 (m, 1 H)
348	對掌性 	P1	L61		3, 7	378	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.86 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.95 (dd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.25 - 4.35 (m, 1 H), 4.07 - 4.18 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.62 - 3.73 (m, 1 H), 3.51 - 3.62 (m, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 3.00 - 3.14 (m, 1 H)
349	對掌性 	P1	L64		3, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.47 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (s, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 4.56 (dd, 1 H), 4.21 - 4.32 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.88 - 3.98 (m, 1 H), 3.70 (d, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 2.69 - 2.81 (m, 1 H), 0.98 (d, 3 H)

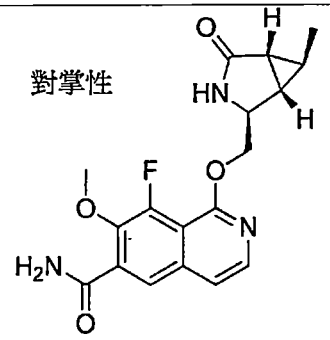
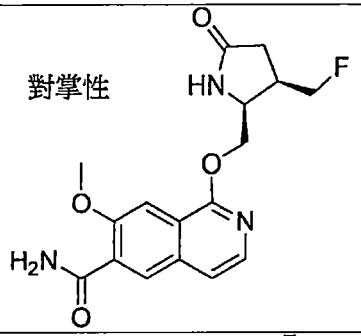
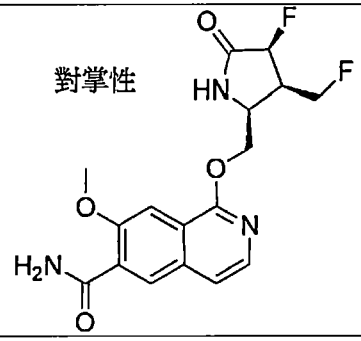
350	對掌性 	P1	L65		3, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.23 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.39 - 4.50 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.85 - 3.91 (m, 1 H), 3.83 (d, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 2.55 - 2.64 (m, 1 H), 1.15 (d, 3 H)
351	對掌性 	P1	L61		3, 7	378	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.74 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 5.19 (dd, 1 H), 4.39 - 4.50 (m, 2 H), 4.05 - 4.15 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 2.86 - 3.07 (m, 1 H)
352	對掌性 	P1	L68		3, 7, 9, 9	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.47 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.41 (d, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.23 - 4.36 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.91 - 3.99 (m, 1 H), 3.87 (t, 1 H), 1.56 - 1.69 (m, 1 H), 1.40 - 1.55 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H)

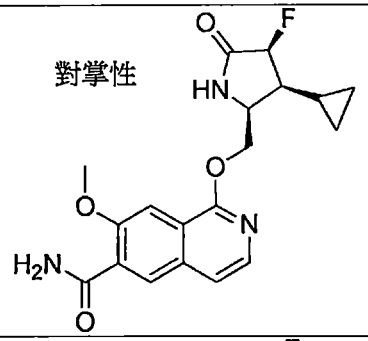
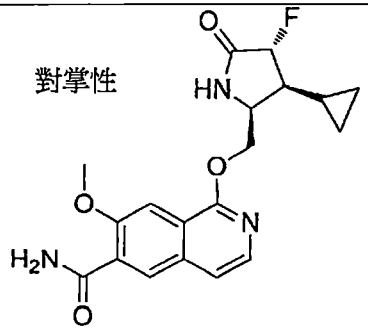
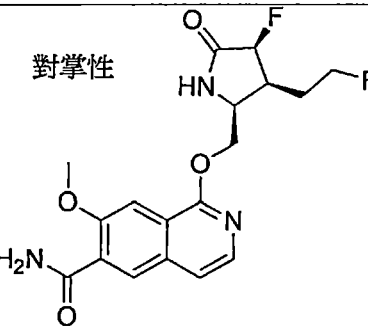
353	對掌性 	P1	L68		3, 7, 9, 9	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.16 (br. s., 2 H), 7.91 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 5.48 (d, 1 H), 4.34 - 4.51 (m, 2 H), 4.00 - 4.09 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.86 - 3.94 (m, 1 H), 2.09 - 2.23 (m, 1 H), 1.56 - 1.68 (m, 1 H), 1.43 - 1.56 (m, 1 H), 1.01 (t, 3 H)
354	對掌性 	P1	L115		3, 7	330	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.16 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 5.27 (quin, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.79 - 3.88 (m, 1 H), 2.09 - 2.27 (m, 3 H), 1.76 - 1.88 (m, 1 H), 1.35 (d, 3 H)
355	對掌性 	P1	L116		3, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.53 - 4.65 (m, 1 H), 4.42 - 4.53 (m, 3 H), 3.97 - 4.04 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.68 - 2.81 (m, 1 H), 2.20 - 2.36 (m, 2 H), 1.95 - 2.12 (m, 1 H), 1.66 - 1.84 (m, 1 H)

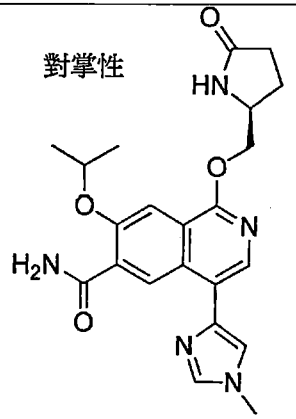
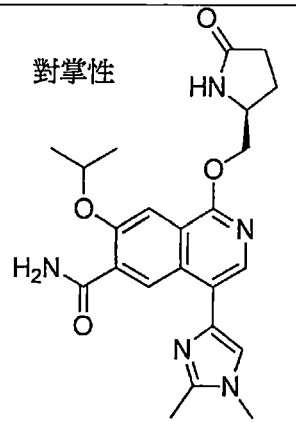
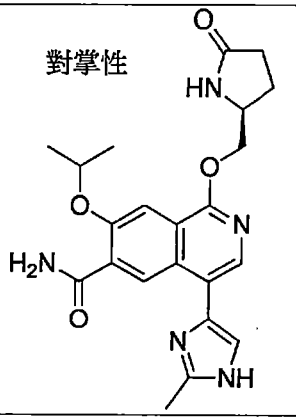
356	對掌性 	P1	L70		3, 7, 10	359	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.99 (br. s, 1 H), 8.48 (br. s., 3 H), 8.18 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 4.68 - 4.76 (m, 1 H), 4.42 - 4.51 (m, 1 H), 4.16 - 4.24 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.71 - 2.80 (m, 1 H), 1.47 - 1.58 (m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)
357	對掌性 	P1	L71		3, 7, 10	359	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.93 (s, 1 H), 8.45 (br. s., 2 H), 8.19 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 4.46 - 4.58 (m, 2 H), 4.11 - 4.22 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.86 - 3.95 (m, 1 H), 2.38 - 2.47 (m, 1 H), 1.80 - 1.95 (m, 1 H), 1.40 - 1.54 (m, 1 H), 1.02 (t, 3 H)
358	對掌性 	P2	L54		3, 7	390	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.79 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.88 (dt, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 4.52 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.01 - 4.11 (m, 1 H), 2.53 - 2.69 (m, 1 H), 1.51 - 1.68 (m, 2 H), 1.38 (t, 6 H), 1.01 (t, 3 H)

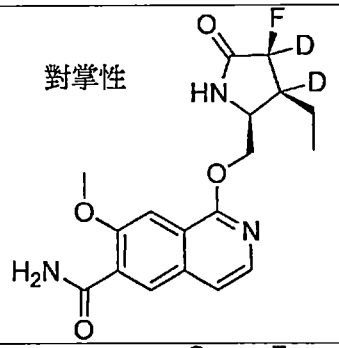
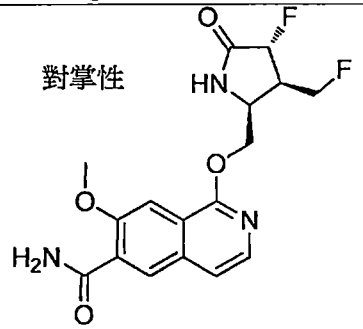
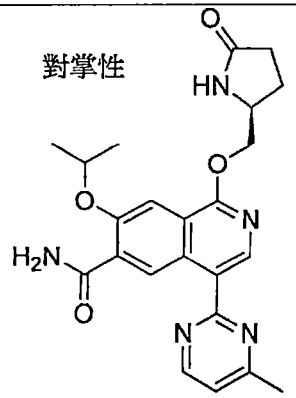
359	對掌性 	P7	L54		3, 7	376	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.85 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.77 (br. s., 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.15 - 4.33 (m, 3 H), 4.02 - 4.13 (m, 1 H), 2.54 - 2.71 (m, 1 H), 1.52 - 1.68 (m, 2 H), 1.44 (t, 3 H), 1.02 (t, 3 H)
360	對掌性 	P1	L54		3, 7, 12, HPLC	380	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.86 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.92 (br. s., 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.78 (d, 1 H), 4.92 (dd, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.25 (dd, 1 H), 4.15 (dd, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.54 - 2.72 (m, 1 H), 1.54 - 1.69 (m, 2 H), 1.03 (t, 3 H)
361	對掌性 	P1	L54		3, 7, 12, HPLC	380	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.65 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.93 (br. s., 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.76 (br. s., 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 4.85 (dd, 1 H), 4.53 (dd, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 4.03 - 4.12 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.54 - 2.68 (m, 1 H), 1.53 - 1.68 (m, 2 H), 1.00 (t, 3 H)

362	對掌性 	P1	L47		3, 7, 12, HPLC	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 8.05 (br. s, 1 H), 7.90 (m, 2 H), 7.80 (br. s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 4.38 - 4.45 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.94 - 3.96 (m, 1 H), 2.43 - 2.45 (m, 1 H), 2.24 - 2.33 (m 1 H), 2.09 - 2.16 (m 1 H), 1.55 - 1.60 (m, 1 H), 1.33 - 1.41 (m, 1 H), 0.93 (t, 3 H).
363	對掌性 	P1	L47		3, 7, 12, HPLC	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.98 (d, 1 H), 7.94 (br. s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.77 (br. s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 4.51 - 4.55 (dd, 1 H), 4.41 - 4.45 (dd, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.89 - 3.92 (m, 1 H), 2.43 - 2.45 (m 1 H), 2.17 - 2.21 (m 2 H), 1.59 - 1.64 (m 1 H), 1.38 - 1.44 (m, 1 H), 0.91 (t, 3 H).
364	對掌性 	P1	L74		3, 7, 12, HPLC	360	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 4.43 - 4.58 (m, 2 H), 4.11 (s, 3 H), 4.04 (t, 1 H), 1.87 (dd, 1 H), 1.71 (d, 1 H), 1.17 (d, 3 H), 1.07 - 1.15 (m, 1 H)

365	對掌性 	P1	L74		3, 7, 12, HPLC	360	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 4.45 - 4.57 (m, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 4.02 (t, 1 H), 1.91 (dd, 1 H), 1.68 - 1.76 (m, 1 H), 1.18 (d, 3 H), 1.08 - 1.16 (m, 1 H)
366	對掌性 	P1	L117		3, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 2 H), 7.91 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.70 (d, 1 H), 4.50 - 4.61 (m, 2 H), 4.41 - 4.49 (m, 1 H), 4.04 - 4.15 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.97 - 3.13 (m, 1 H), 2.20 - 2.36 (m, 2 H)
367	對掌性 	P1	L118		3, 7	366	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.85 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.45 (d, 1 H), 5.09 (dd, 1 H), 4.81 - 4.93 (m, 1 H), 4.68 - 4.81 (m, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 4.16 - 4.25 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.16 - 3.28 (m, 1 H)

368	對掌性 	P1	L119		3, 7	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.81 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 4.71 (dd, 1 H), 4.43 (dd, 1 H), 4.04 - 4.14 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 1.89 - 2.09 (m, 1 H), 0.80 - 0.93 (m, 1 H), 0.49 - 0.59 (m, 2 H), 0.24 - 0.37 (m, 2 H)
369	對掌性 	P1	L120		3, 7	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.66 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 5.23 (dd, 1 H), 4.51 - 4.66 (m, 2 H), 4.06 (dt, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 1.96 - 2.14 (m, 1 H), 0.81 - 0.95 (m, 1 H), 0.46 - 0.57 (m, 2 H), 0.21 - 0.34 (m, 2 H)
370	對掌性 	P1	L121		3, 7	380	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.85 (br. s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.92 (dd, 1 H), 4.62 - 4.71 (m, 1 H), 4.49 - 4.60 (m, 2 H), 4.32 (dd, 1 H), 4.09 - 4.18 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.77 - 2.96 (m, 1 H), 1.92 - 2.08 (m, 2 H).

371		P23	17342-08-4	市售	3, 22, 16 (參考文獻 37)	424	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 4.99 (dt, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.52 (dd, 1 H), 4.19 - 4.27 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.36 - 2.58 (m, 3 H), 2.06 - 2.17 (m, 1 H), 1.50 (t, 6 H)
372		P23	17342-08-4	市售	3, 22, 16 (參考文獻 38)	438	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.99 (dt, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.52 (dd, 1 H), 4.19 - 4.27 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 2.37 - 2.58 (m, 3 H), 2.07 - 2.18 (m, 2 H), 1.50 (t,6 H).
373		P23	17342-08-4	市售	3, 22, 16 (參考文獻 39)	424	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 5.00 (dt, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.52 (dd, 1 H), 4.18 - 4.28 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.36 - 2.60 (m, 3 H), 2.06 - 2.17 (m, 1 H), 1.50 (t, 6 H)

374	對掌性 	P1	L123		3, 7	364	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8.79 (br. s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.04 - 4.12 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.54 - 1.66 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)
375	對掌性 	P1	L124		3, 7	366	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.81 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 5.33 (dd, 1 H) 4.86 (dd, 1 H), 4.74 (dd, 1 H), 4.39 - 4.27 (m, 1 H), 4.24 (d, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.26 - 3.06 (m, 1 H)
376	對掌性 	P23	17342-08-4	市售	3, 22, 16 (參考文獻 40)		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.27 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 5.00 (dt, 1 H), 4.62 - 4.69 (m, 1 H), 4.53 - 4.62 (m, 1 H), 4.20 - 4.31 (m, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 2.38 - 2.58 (m, 3 H), 2.07 - 2.19 (m, 1 H), 1.51 (t, 6 H)

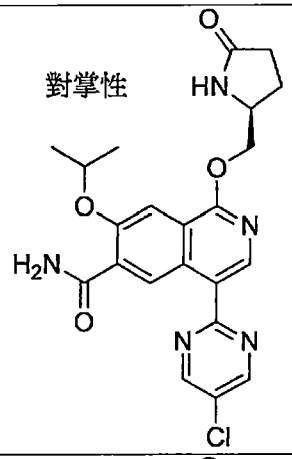
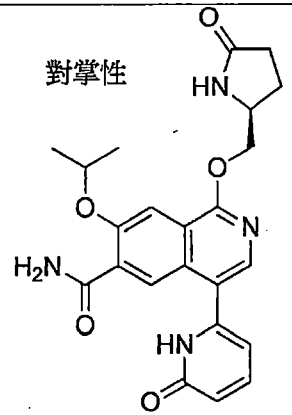
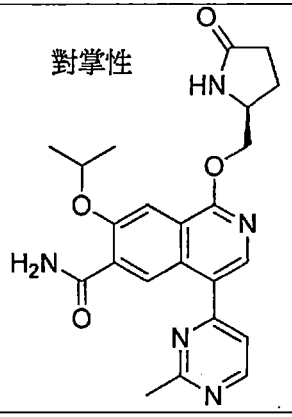
377		P23	17342-08-4	市售	3, 22, 16 (參考文獻 41)		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.46 (s, 1 H), 8.97 (s, 2 H), 8.67 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 5.00 (dt, 1 H), 4.62 - 4.72 (m, 1 H), 4.51 - 4.62 (m, 1 H), 4.18 - 4.32 (m, 1 H), 2.36 - 2.62 (m, 3 H), 2.04 - 2.21 (m, 1 H), 1.51 (t, 6 H)
378		P23	17342-08-4	市售	3, 22, 16 參考文獻 42)		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 5.01 (dt, 1 H), 4.61 - 4.70 (m, 1 H), 4.50 - 4.60 (m, 1 H), 4.18 - 4.30 (m, 1 H), 2.36 - 2.59 (m, 3 H), 2.06 - 2.20 (m, 1 H), 1.50 (t, 6 H)
379		P23	17342-08-4	市售	3, 22, 16 (參考文獻 43)		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 5.02 (dt, 1 H), 4.62 - 4.71 (m, 1 H), 4.53 - 4.62 (m, 1 H), 4.21 - 4.31 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 2.37 - 2.59 (m, 3 H), 2.05 - 2.18 (m, 1 H), 1.51 (t, 6 H)

表1參考文獻及註釋

1. Organic Process Research and Development, **2011**, *15*, 1052 - 1062.

2. European Journal of Organic Chemistry **2005**, 1354 - 1366.

3. 如美國專利申請案US 2012/95040 A1中所述製備。

4. Organic & Biomolecular Chemistry, **2005**, *3*, 603 - 611.

5. 如WPO專利申請案WO 2007125405 A2中所述製備

6. 如美國專利申請案US 2013/79324 A1中所述製備。

7. Korean Journal of Medicinal Chemistry, **1994**, *4*, 119 - 125.

8. Organic Process Research and Development, **2011**, *15*, 1052 - 1062.

9. Journal of Organic Chemistry, **1987**, *52*, 5247 - 5254.

10. 如美國專利申請案US 2007/0265272 A1中所述製備。

11. Tetrahedron: Asymmetry **1995**, *6*, 1181 - 1190.

12. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters **2010**, *20*, 4749 - 4752.

13. 如美國專利申請案US 2012/95040 A1中所述製備。

14. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters **2011**, *21*, 3290 - 3296.

15. Tetrahedron **2012**, *68*, 1286 - 1298.

16. 如世界專利申請案WO 2013/042006 A1中所述製備。

17. Tetrahedron: Asymmetry **2004**, *15*, 1659 - 1665.

18. Tetrahedron: Asymmetry, **2002**, *13*, 647 - 658.

19. 如世界專利申請案WO 2008/128919 A2中所述製備。

20. Journal of Medicinal Chemistry **1987**, *30*, 992 - 998.

21. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, **2002**,

1076 - 1082.

22. 如美國專利申請案US 2010/197654 A1中所述製備。

23. Journal of the American Chemical Society **2010**, *132*, 1188 - 1189.

24. Prostaglandins **1979**, *17*, 223 - 226.

25. Organic Letters, **1999**, *1*, 2105 - 2107.

26. Tetrahedron, **2007**, *63*, 10587 - 10595.

27. Tetrahedron Letters, **1998**, *39*, 857 - 860.

28. 如歐洲專利申請案EP 438311 A2中所述製備。

29. Journal of the American Chemical Society **1999**, *121*, 10478 - 10486.

30. Journal of Medicinal Chemistry **1991**, *34*, 887 - 900.

31. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry 1997, 2111 - 2122.

32. Tetrahedron Letters **1989**, *30*, 6637 - 6640.

33. Archiv der Pharmazie **1964**, *297*, 632 - 638.

34. Canadian Journal of Chemistry **1956**, *34*, 815 - 820.

35. Journal of Organic Chemistry, **1997**, *62*, 4770 - 4779.

36. ^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.28 (s, 1 H, 非對映異構體1), 8.18 - 8.22 (m, 1 H, 兩種非對映異構體), 8.16 (s, 1 H, 非對映異構體2), 7.87 - 7.91 (d, 1 H, 兩種非對映異構體), 7.74 (br. s., 1 H, 兩種非對映異構體), 7.71 (s, 1 H, 兩種非對映異構體), 7.62 (br. s, 1 H, 兩種非對映異構體), 7.42 (d, 1 H, 兩種非對映異構體), 4.92 - 5.01 (m, 1 H, 非對映異構體1), 4.86 - 4.93 (m, 1 H, 非對映異構體2), 4.56 (dd, 1 H, 非對映異構體1), 4.44 - 4.51 (m, 1 H, 非對映異構體2), 4.31 - 4.38 (m, 1 H, 非對映異構體1), 4.22 (dd, 1 H, 非對映異構體2), 3.93 - 4.05

(m, 1 H, 兩種非對映異構體), 3.48 - 3.54 (m, 2 H, 兩種非對映異構體), 3.27 (s, 3 H, 非對映異構體1), 3.26 (s, 3 H, 非對映異構體2), 2.69 - 2.80 (m, 1 H, 非對映異構體1), 2.61 - 2.68 (m, 1 H, 非對映異構體2), 2.33 - 2.43 (m, 1 H, 非對映異構體1), 2.21 (dt, 1 H, 非對映異構體2), 2.06 - 2.15 (m, 1 H, 非對映異構體1), 1.76 (dt, 1 H, 非對映異構體2), 1.35 - 1.45 (m, 6 H, 兩種非對映異構體)

37. 4-溴-1-甲基-1H-咪唑在方法16之步驟中用作鈴木偶合搭配物。

38. 4-溴-1,2-二甲基-1H-咪唑在方法16之步驟中用作鈴木偶合搭配物。

39. 4-溴-2-甲基-1H-咪唑-1-甲酸第三丁酯在方法16之步驟中用作鈴木偶合搭配物。

40. 2-溴-4-甲基嘧啶在方法16之步驟中用作鈴木偶合搭配物。

41. 2-溴-5-氯嘧啶在方法16之步驟中用作鈴木偶合搭配物。

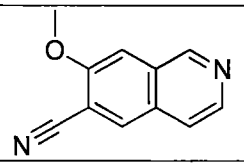
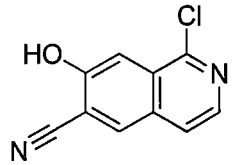
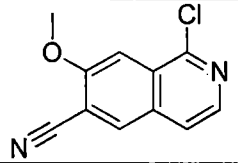
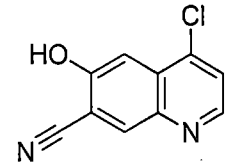
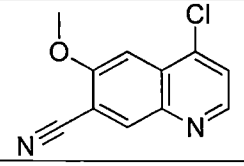
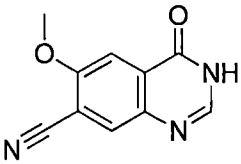
42. 6-溴吡啶-2(1H)-酮在方法16之步驟中用作鈴木偶合搭配物。

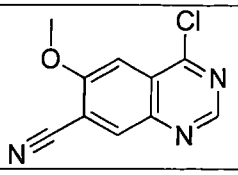
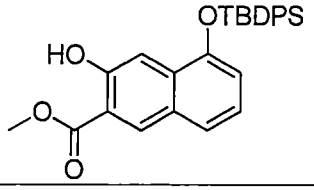
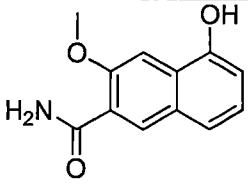
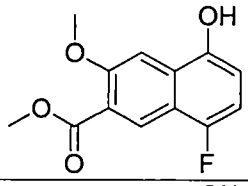
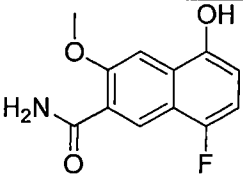
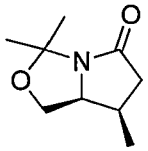
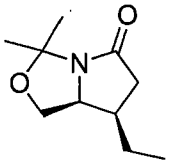
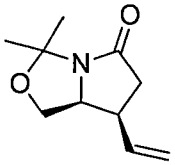
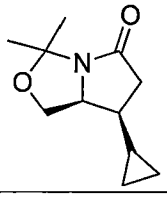
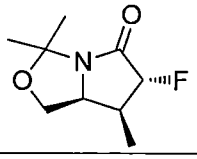
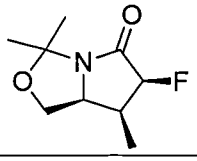
43. 4-溴-2-甲基嘧啶在方法16之步驟中用作鈴木偶合搭配物。

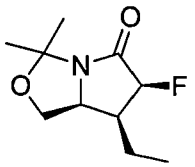
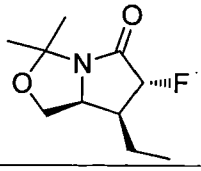
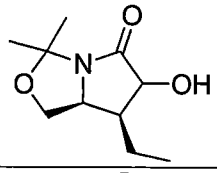
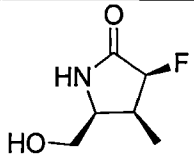
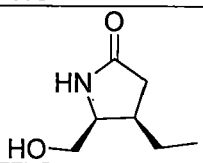
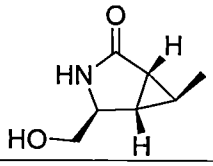
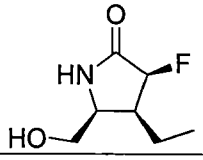
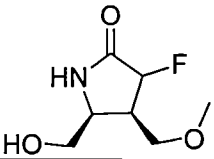
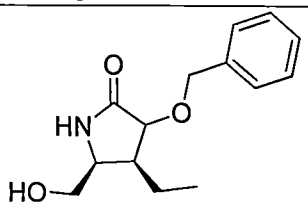
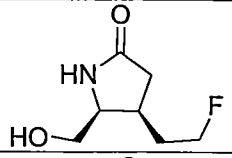
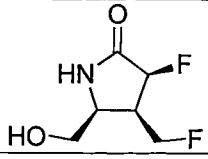
表2列舉此處理所獨有的一些特定中間物。如流程1中所述，諸如**P1**、**P16**或**P3**、**P5**或**P25**之化合物(可分別由**C5**、**C29**及**C17**、**C25**及**C179**製備)可與醇經歷親核芳族取代反應，得到通式結構**Ia**之產物(參見流程1)。如流程2中所述，諸如**P5**或**P25**之化合物(可分別由**C25**及**C179**製備)可經歷諸如烷基化或光延反應之反應，得到通式結構**Ia**之產物(參見流程2)。如流程10中所述，α,β-不飽和內醯胺(諸如(S)-3,3-二甲基-1,7a-二氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(**P20**))可在氯三甲基矽烷及銅化合物存在下用有機金屬試劑(諸如烷基鋰或烷基格林納試劑(Grignard reagent))處理。文獻中之一些實例包括經苯亞甲基保護之內

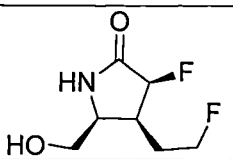
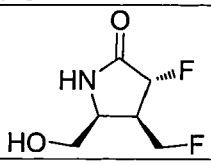
醯胺與烷基或乙烯基銅酸鹽試劑的反應，從而使烷基或乙烯基反式加成至現有立體異構中心上。舉例而言，參見：N. Okamoto等人，*Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 12(9), 1353-1358；S. Hara等人，*Tetrahedron* **2004**, 60(37), 8031-8035；A. Endo及S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (23), 8298-8299。在使用縮丙酮化物衍生物**P20**的本文所述化學方法中，共軛加成通常以前所未有的方式發生，得到新取代基位於現有立體異構中心同側的產物。代表性共軛加成產物包括**C53**、**C54**、**C55**及**C56**。此類內醯胺可經歷進一步加工，例如以得到氟衍生物，諸如**C53**、**C59**、**C61**及**C62**；或含氧衍生物，諸如**C54**。

表2

中間物	結構	名稱
C5		7-甲氧基異喹啉-6-甲腈
C28		1-氯-7-羥基異喹啉-6-甲腈
P1		1-氯-7-甲氧基異喹啉-6-甲腈
C29		4-氯-6-羥基喹啉-7-甲腈
P16		4-氯-6-甲氧基喹啉-7-甲腈
C17		6-甲氧基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-7-甲腈

P3		4-氯-6-甲氧基喹唑啉-7-甲腈
C25		5-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-3-羥基-2-萘甲酸甲酯
P5		5-羥基-3-甲氧基-2-萘甲醯胺
C179		8-氟-5-羥基-3-甲氧基-2-萘甲酸甲酯
P25		8-氟-5-羥基-3-甲氧基-2-萘甲醯胺
C53		(7R,7aS)-3,3,7-三甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮
C54		(7R,7aS)-7-乙基-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮
C55		(7S,7aS)-3,3-二甲基-7-乙基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮
C56		(7S,7aS)-7-環丙基-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮
C58		(6R,7S,7aS)-6-氟-3,3,7-三甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮
C59		(6S,7S,7aS)-6-氟-3,3,7-三甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮

C61		(6S,7S,7aS)-7-乙基-6-氟-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮
C62		(6R,7S,7aS)-7-乙基-6-氟-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮
C54		(7S,7aS)-7-乙基-6-羥基-3,3-二甲基四氫吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮
L38		(3S,4S,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-4-甲基吡咯啶-2-酮
L47		(4R,5S)-4-乙基-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮
L74		(1R,4S,5S,6S)-4-(羥基甲基)-6-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮
L54		(3S,4S,5S)-4-乙基-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮
L61		(4R,5S)-3-氟-5-(羥基甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-2-酮
L68		(4S,5S)-3-(苯甲氧基)-4-乙基-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮
L116		(4S,5S)-4-(2-氟乙基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮
L118		(3S,4R,5S)-3-氟-4-(氟甲基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮

L121		(3S,4S,5S)-3-氟-4-(2-氟乙基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮
L124		(3R,4R,5S)-3-氟-4-(氟甲基)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮

生物活性：

IRAK4酶促DELFIA分析，方案A。此分析為量測IRAK4酶促活性的活體外分析，其使用DELFIA (解離增強型鑭系元素螢光免疫分析，Perkin-Elmer)平台，使用具有IRAK4抑制劑特徵的人類IRAK4 FL(全長)構築體及對照化合物，0.6 mM ATP (K_M)。分析中之最終酶量為0.1 nM IRAK4 FL，最終受質濃度為50 nM，且最終DMSO濃度為2.5%。

將測試化合物溶解於DMSO中，直至30 mM之儲備濃度。製備具有4 mM初始化合物濃度的劑量反應盤，接著於DMSO中4倍連續稀釋，總共11個資料點。化合物以40倍的多種最終分析濃度製備。

為了開始分析，將19 μL含有20 mM HEPES pH=7.5、5 mM $MgCl_2$、0.0025% Brij-35、600 μM ATP、0.21 nM全長磷酸化重組人類IRAK4 (GenBank ID AF445802)的反應混合物等分至384孔U型底超透明聚丙烯盤(Corning Life Sciences)中。向反應混合物中添加來自劑量反應盤的1 μL測試化合物且在室溫下培育20分鐘。接著添加20 μL 20 mM HEPES pH=7.5、5 mM $MgCl_2$、0.0025%Brij-35、600 μM ATP及100 nM ERM生物素標記肽(AGAGRDKYKTLRQIR)，以起始反應。反應物在室溫下培育60分鐘且藉由添加20 μL 0.3 M EDTA來中止。

將50 μL反應混合物轉移至經抗生蛋白鏈菌素塗佈之偵測盤(DELFIA抗生蛋白鏈菌素塗佈盤，384孔，白色盤，Perkin-Elmer Life Sciences)且在室溫下培育30分鐘。盤用每孔75 μL之含有0.05%

Tween-20之PBS洗滌4次。盤接著與每孔50 μL之含有抗體混合物之溶液一起培育45分鐘，該抗體混合物為0.125 μg/mL抗pERM抗體(Cell Signaling Technology)加0.25 μg/ml抗兔IgG EuN1(Perkin-Elmer Life Sciences)之抗體混合物，該溶液為10 mM MOPS pH=7.5、150 mM NaCl、0.05% Tween-20、0.02% NaN_3、1% BSA、0.1%明膠之溶液。盤用每孔50 μL之含有0.05% Tween-20之PBS洗滌4次。接著向盤中每孔添加50 μL DELFIA增強溶液(Perkin-Elmer Life Sciences)，接著在使用用於偵測之340 nm激發波長及665 nm發射波長的EnVision 2103型上讀取。

IRAK4酶促DELFIA分析，方案B。此分析為量測IRAK4酶促活性的活體外分析，其使用DELFIA (解離增強型鑭系元素螢光免疫分析，Perkin-Elmer)平台，使用具有IRAK4抑制劑特徵的人類IRAK4激酶域(aa 154-460)構築體及對照化合物，0.6 mM ATP (K_M)。分析中的最終酶量為114 pM IRAK4激酶域，最終受質濃度為200 nM，且最終DMSO濃度為5%。

將測試化合物溶解於DMSO中，直至30 mM之儲備濃度。製備具有2 mM初始化合物濃度的劑量反應盤，接著於DMSO中4倍連續稀釋，總共10個資料點。化合物以20倍的多種最終分析濃度製備。

為了開始分析，將45 μL含有20 mM HEPES pH=7.5、5 $MgCl_2$、0.0025% Brij-35、600 μM ATP、228 pM磷酸化重組人類IRAK4激酶域(aa 154-460；GenBank ID AF445802)的反應混合物等分至96孔U型底超透明聚丙烯盤(Corning Life Sciences)中。向反應混合物中添加來自劑量反應盤的5 μL測試化合物且在室溫下培育15分鐘。接著添加50 μL 20 mM HEPES pH=7.5、5 mM $MgCl_2$、0.0025% Brij-35、600 μM ATP及400 nM ERM生物素標記肽(AGAGRDKYKTLRQIR)，以起始反應。反應物在室溫下培育90分鐘且藉由添加25 μL 0.5 M EDTA來中

止。

將100 μL反應混合物轉移至經抗生蛋白鏈菌素塗佈之偵測盤(EvenCoat抗生蛋白鏈菌素塗佈盤，96孔，R&D Systems)中且在室溫下培育30分鐘。用每孔100 μL含有0.05% Tween-20之PBS洗滌盤4次。盤接著與每孔50 μL之含有抗體混合物之溶液一起培育45分鐘，該抗體混合物為1:5000稀釋之抗pERM抗體(Cell Signaling Technology)加0.242 μg/ml之抗兔IgG EuN1 (Perkin-Elmer Life Sciences)之抗體混合物，該溶液為10 mM MOPS pH=7.5、150 mM NaCl、0.05% Tween-20、0.02% NaN_3、1% BSA、0.1%明膠之溶液。盤用每孔100 μL之含有0.05% Tween-20之PBS洗滌4次。接著向盤中每孔添加100 μL DELFIA增強溶液，接著在使用340 nm激發波長及665 nm發射偵測的EnVision 2103型上讀取。

R848在人類PBMC分析中誘導TNFα。此方案為R848誘導人類周邊血液單核細胞(PBMC)產生TNFα。R848為內體鐸樣受體TLR7及TLR8的合成促效劑，其經由介白素-1受體相關激酶4(IRAK4)傳導信號。該分析用於評估IRAK4之小分子抑制劑在血清不存在下的基於細胞之效力。

使用ACCUSPIN-System-Histopaque-1077系統(Sigma Aldrich)，藉由在Histopaque-1077墊上分離而自新鮮人類血液中純化周邊血液單核細胞(PBMC)。簡言之，將30 mL人類血液添加至含有15 mL Histopaque-1077的ACCUSPIN管中且在室溫下、在具有低制動的Eppendorf 5804R懸籃式離心機中以1200×g離心20分鐘。收集相間層中的PBMC且經由離心多次、用PBS洗滌，直至上清液透明。將純化的PBMC再懸浮於RPMI (Roswell Memorial Institute)培養基(Sigma-Aldrich)中。

在分析中，含有最高濃度4 mM化合物於DMSO中的化合物稀釋

盤4倍連續稀釋11次。將250 nL稀釋盤化合物點樣於384孔平底透明底無菌聚苯乙烯盤(Corning Life Sciences)中，該盤具有蓋子且經TC處理。向384孔盤之各孔中添加存於50 μL含有5.5 μM R848之RPMI中的100,000 PBMC且在37℃培育3小時。

盤在1200×g Eppendorf 5804R懸籃式離心機中短暫離心5分鐘且自各孔轉移15 μL上清液至人類TNFα 384孔組織培養MSD套組(Mesoscale Discovery)之相應孔中。向各孔中添加10 μL之50 μg/mL經MSD SULFO-TAG標記的抗TNFα抗體且在4℃培育隔夜。接著用1×含有0.05% Tween 20的PBS洗滌盤，其後向各孔中添加35 μL MSD讀取緩衝液T (Mesoscale Discovery)。接著將盤在MSD Sector影像儀6000上成像。

表3. 生物活性

實例編號	IRAK4 DELFIA 方案A IC50 (nM)	IRAK4 DELFIA 方案B IC50 (nM)	R848誘導性TNFa PBMC IC50 (nM)	IUPAC名稱
1		2913		4-(氮雜環丁-3-基甲氧基)-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
2		4497		4-[(3S)-哌啶-3-基甲氧基]-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
3		2239		4-[(3R)-哌啶-3-基甲氧基]-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
4		913		4-(哌啶-4-基甲氧基)-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
5		323		4-[(1R,5S,6r)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基甲氧基]-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
6		618		4-(氧雜環丁-3-基甲氧基)-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
7		170		4-(環戊基甲氧基)-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
8		834		4-(1-環丁基乙氧基)-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
9		598		4-(環丁基甲氧基)-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
10		752		6-(丙-2-基氧基)-4-(四氫呋喃-3-基甲氧基)喹啉-7-甲醯胺
11		3234		6-(丙-2-基氧基)-4-(四氫呋喃-2-基甲氧基)喹啉-7-甲醯胺
12		1042		4-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)甲氧基]-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
13		383		4-[(1-甲基環丁基)甲氧基]-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
14		231		4-[(2R)-雙環[2.2.1]庚-2-基氧基]-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
15		2969		6-(丙-2-基氧基)-4-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲氧基]喹啉-7-甲醯胺

16		386		4-(雙環[2.2.1]庚-2-基氧基)-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
17		476		6-(丙-2-基氧基)-4-(三環[2.2.1.0~2,6~]庚-3-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
18		507		4-(1,3-二氧雜環戊-4-基甲氧基)-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
19		354		4-[(1S,2R)-雙環[2.2.1]庚-2-基氧基]-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
20		102		1-[(3aR,6aS)-八氫環戊并[c]吡咯-4-基氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
21		83		4-[(3aR,6aS)-八氫環戊并[c]吡咯-4-基氧基]-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
22		45		4-{[(3S)-1-(氰基乙醯基)吡咯啶-3-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
23	656			4-{[(3R)-1-(氰基乙醯基)吡咯啶-3-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
24		492		7-(丙-2-基氧基)-1-(四氫呋喃-3-基甲氧基)異喹啉-6-甲醯胺
25		1130		7-(丙-2-基氧基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基甲氧基)異喹啉-6-甲醯胺
26	4.6		133	1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
27		2483		1-[(1,1-二側氧基-1,2-噻嗪-3-基)甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
28		1320		1-[(3S)-哌啶-3-基甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
29		76		1-[(3-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啶-4-基)甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
30		2445		7-(丙-2-基氧基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲氧基]異喹啉-6-甲醯胺
31		2616		1-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
32	840			1-{[(2R)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
33		2862		1-[(1-乙醯基哌啶-4-基)甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
34		483		1-{[(3R,4R)-4-甲氧基吡咯啶-3-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
35		16		1-[(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
36		735		7-(丙-2-基氧基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)異喹啉-6-甲醯胺
37		3516		1-[(2S)-嗎啉-2-基甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
38		4640		1-[(4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
39		386		1-(嗎啉-2-基甲氧基)-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺

40		109		1-[(1S,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
41		2351		7-(丙-2-基氧基)-1-[(2R)-吡咯啶-2-基甲氧基]異喹啉-6-甲醯胺
42		219		1-[(1R,5S,6r)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
43		3323		1-(哌啶-2-基甲氧基)-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
44		4265		1-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
45		1922		1-[(1-甲基哌啶-3-基)甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
46		237		7-(丙-2-基氧基)-1-{[(3R,4R)-4-(三氟甲基)吡咯啶-3-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
47		2786		1-[(2R)-嗎啉-2-基甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
48		366		1-[(3R)-哌啶-3-基甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
49		451		7-(丙-2-基氧基)-1-[(3S)-吡咯啶-3-基甲氧基]異喹啉-6-甲醯胺
50		701		6-(丙-2-基氧基)-4-[(3S)-吡咯啶-3-基甲氧基]喹啉-7-甲醯胺
51		2412		4-[(2S)-嗎啉-2-基甲氧基]-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
52		4236		4-(7-氮雜螺[3.5]壬-1-基氧基)-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
53		2380		4-[(2R)-嗎啉-2-基甲氧基]-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
54		2435		4-[(4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
55		264		4-{[(3R,4R)-3,4-二甲基吡咯啶-3-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
56		1489		4-[(4-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
57		5.8		4-{[(5R)-2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
58		144		4-[(3-甲基哌啶-3-基)甲氧基]-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
59		243		4-(哌啶-3-基甲氧基)-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
60	8.9			4-{[1-(氰基乙醯基)氮雜環丁-3-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
61		249		1-{[(2R)-1-(氰基乙醯基)吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
62		1286		1-{[1-(氰基乙醯基)哌啶-4-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
63		252		1-{[(2S)-1-(氰基乙醯基)吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
64		641		1-{[(3R)-4-(氰基乙醯基)嗎啉-3-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺

65		563		1-({1-[(氰基乙醯基)胺基]環戊基}甲氧基)-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
66		255		1-{[(3S)-1-(氰基乙醯基)吡咯啶-3-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
67		1730		1-{[(3R)-1-(氰基乙醯基)哌啶-3-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
68		320		1-{[(1R,5R,6R)-3-(氰基乙醯基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基]氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
69	29			1-{[1-(氰基乙醯基)氮雜環丁-3-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
70		423		1-{[(3R)-1-(氰基乙醯基)吡咯啶-3-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
71		153		4-{[(3aR,6aS)-2-(氰基乙醯基)八氫環戊并[c]吡咯-4-基]氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
72		2625		1-[(1S,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-6-基氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
73		1161		1-{[(2S)-1-(氰基乙醯基)氮雜環丁-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
74		43		1-{[(1S,4S,5S)-2-(氰基乙醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
75		4039		1-{[(2S)-4-(氰基乙醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
76		1721		1-{[1-(氰基乙醯基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
77		468		1-{[(1S,5S)-3-(氰基乙醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
78		4743		1-{[(2R)-4-(氰基乙醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
79		457		1-{[(3aR,4S,6aS)-2-(氰基乙醯基)八氫環戊并[c]吡咯-4-基]氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
80		333		1-{[(3R,4R)-1-(氰基乙醯基)-4-乙基吡咯啶-3-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
81		479		1-{[(1S,5S,6S)-3-(氰基乙醯基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基]氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
82		969		1-{[1-(氰基乙醯基)-3-甲基吡咯啶-3-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
83		175		1-{[(3S)-4-(氰基乙醯基)嗎啉-3-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
84		534		1-{[(3R,4R)-1-(氰基乙醯基)-4-甲氧基吡咯啶-3-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
85		610		1-{[(3R,4R)-1-(氰基乙醯基)-4-甲基吡咯啶-3-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
86		216		1-{[1-(氰基乙醯基)-4-甲基哌啶-4-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺

87		2621		4-{[(1R,5S,6r)-3-(氰基乙醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
88		292		4-{[(3R,4R)-1-(氰基乙醯基)-4-甲基吡咯啶-3-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
89		395		4-{[(1R,5R,6R)-3-(氰基乙醯基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基]氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
90		438		4-{[(1S,5S)-3-(氰基乙醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
91		489		4-{[1-(氰基乙醯基)-4-甲基哌啶-4-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
92		473		4-{[(1S,5S,6S)-3-(氰基乙醯基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基]氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
93		1520		4-{[(3S)-1-(氰基乙醯基)哌啶-3-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
94		526		4-{[(1S,5S)-3-(氰基乙醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
95		3167		4-{[1-(氰基乙醯基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
96		301		4-{[(3R,4R)-1-(氰基乙醯基)-4-甲氧基吡咯啶-3-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
97		2741		4-{[(3R)-1-(氰基乙醯基)哌啶-3-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
98		575		4-{[(2S)-4-(氰基乙醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
99		524		4-{[1-(氰基乙醯基)哌啶-2-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
100		482		4-{[1-(氰基乙醯基)哌啶-4-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
101		1177		1-[(1S,4S,5S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
102		217		1-[(1R,4R,5R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
103	575		2741	1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲腈
104	6.6		1796	1-{[(4R)-2-側氧基-1,3-噁唑啶-4-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
105	84			4-甲基-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
106	51		472	1-{[(2S)-6-側氧基哌啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
107		16		1-{[(2S)-4-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
108		1867		1-[(1S,4R,6R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-6-基氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺

109		1909		1-[(1S,4R,6S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-6-基氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
110	418		1167	1-{[(2S)-4,4-二甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
111		196		1-[(5-側氧基吡咯啶-3-基)甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
112	1		50	1-{[(2S)-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
113			53	1-{[(2S)-4-乙基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
114	0.7		33	5-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-3-(丙-2-基氧基)萘-2-甲醯胺
115		61		3-(丙-2-基氧基)-5-[(3R)-吡咯啶-3-基甲氧基]萘-2-甲醯胺
116	146			1-[(5-側氧基嗎啉-3-基)甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
117		136		7-(丙-2-基氧基)-1-[(3R)-吡咯啶-3-基甲氧基]異喹啉-6-甲醯胺
118	162			1-[(3-側氧基八氫-1H-異吲哚-1-基)甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
119		1429		1-[(2S)-氮雜環丁-2-基甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
120	1141			7-(環丁氧基)-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
121	7.6		347	7-甲氧基-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
122	24		672	7-乙氧基-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
123	747			1-[(3aR,6aR)-六氫環戊并[c]吡咯-3a(1H)-基甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
124	7.8		175	1-{[(2S,4R)-4-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
125	40		685	1-{[(2S,4S)-4-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
126	42			1-{[(2S)-2-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
127	65		682	1-{[(2S)-4-(甲氧基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
128	0.3		27	1-{[(2S)-4,4-二氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
129	231			7-(二氟甲氧基)-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
130		417		1-{[(3aS,6R,6aR)-2-側氧基八氫環戊并[b]吡咯-6-基]氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
131	0.6		29	1-{[(2S,4S)-4-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺

132	188		1180	1-{[(2S,4R)-4-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
133	175			1-{[(2S,4R)-4-氟-4-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
134	1		36	1-{[(2S,4S)-4-氟-4-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
135	1.2		32	1-{[(2S,4S)-4-乙基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
136	7.8		184	1-{[(2S,4R)-4-乙基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
137	98			1-{[(2S,4R)-4-(2-羥基丙-2-基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
138		1037		1-[(2-側氧基哌啶-4-基)甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
139		256		1-[(1S,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
140		84		1-[(1R,5R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
141	70		294	1-{[(2S,3S)-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
142	1222			1-[(6-側氧基哌啶-3-基)甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
143	2542			1-[(1,1-二側氧基-1,2-噻唑啶-3-基)甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
144	1.4		141	1-{[(2S,4R)-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
145	0.4		41	1-{[(2S,4S)-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
146	0.2		15	1-{[(2S)-4,4-二氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
147	59		1161	1-{[2-(羥基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
148		24		1-{[(2S)-4-(羥基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
149	105			1-{[(2S,3S)-3-胺基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
150	41		864	1-{[(2S,4S)-4-羥基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
151	1.2		25	1-{[(2S,4S)-5-側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
152	6.7		139	1-{[(2S,4R)-5-側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
153	1480			1-{[(2S)-2-(羥基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺

154	17			1-{[(2R)-2-(羥基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
155	267			1-{[(2S,3S)-5-側氧基-3-(三氟甲基)吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
156	4097			1-{(1R)-1-[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]乙氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
157	152			1-{(1S)-1-[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]乙氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
158		1443		1-[(3R)-嗎啉-3-基甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
159		3377		7-(丙-2-基氧基)-1-(吡咯啶-2-基甲氧基)異喹啉-6-甲醯胺
160		151		1-[(3S)-嗎啉-3-基甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
161		88		1-[(1R,6S)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-1-基甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
162		35		1-[(1S,6R)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-1-基甲氧基]-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
163	1396		7449	1-{[(2S,4S)-4-氟-4-(羥基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
164	1.7		116	1-{[(2S,4R)-4-氟-4-(羥基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
165	541			1-{[(2S,4R)-4-(羥基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
166	4.3		389	1-{[(2S,4S)-4-(羥基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
167		19		1-{[(3aR,4R,6aR)-2,2-二甲基-6-側氧基四氫-3aH-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-c]吡咯-4-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
168	6.6		1456	4-氟-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
169	890			1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲酸
170	0.8		41	1-{[(2S,3S,4R)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
171	101			1-{[(2S,4R)-4-氟-4-(2-羥基丙-2-基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
173	1.3		37	3-甲氧基-5-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}萘-2-甲醯胺
174	3.1		126	1-{[(1S,2S,5R)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
175		101		1-{[(1S,5S)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
176	695			8-氟-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺

177	3.8		43	1-{[(2S,4S)-4-氟-4-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
178	1689			1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(三氟甲氧基)異喹啉-6-甲醯胺
179	1.2		199	1-{[(2S,4R)-4-羥基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
180	1786		2555	1-{[(2S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
181	5.7		503	1-{[(2S)-4-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
182	1048			1-{[(2S,4R)-4-羥基-5-側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
183	0.2		10	1-{[(2S,3S)-4,4-二氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
184		60		1-{[(2S,4S)-4-羥基-5-側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
185	116			1-{[(4S)-1-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
186	303			1-{[(5S,6R)-2-側氧基-1-氮雜螺[4.4]壬-6-基]氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
187	1.1		40	1-{[(2S,3S,4S)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
188	1.9		30	1-{[(2S,3S,4R)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
189	0.3		12	1-{[(2S,3S,4S)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
190	294			4-氰基-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
191		252		7-(丙-2-基氧基)-1-(吡咯啶-3-基甲氧基)異喹啉-6-甲醯胺
192	284			1-{[(2S,4R)-4-(3-羥基氧雜環丁-3-基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
193	238			1-{[(2S,4S)-4-(3-羥基氧雜環丁-3-基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
194	1		5.2	5-{[(2S,4S)-4-氟-4-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-3-甲氧基萘-2-甲醯胺
195	3402			4-(胺基甲基)-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
196			11	1-{[(2R,3R,4S)-3-乙基-4-氟-3-羥基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
197			71	1-{[(3S,4S)-3-乙基-4-氟-2-羥基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
198			715	1-{[(2S,3R,4S)-4-氟-3-(1-羥基乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
199	2904			7-(氧雜環丁-3-基氧基)-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺

200	697			7-第三丁氧基-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
201	0.4		1	1-{[(2S,3S)-3-乙基-4,4-二氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
202	85		922	1-{[(4S)-2-側氧基咪唑啶-4-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
203	3.5		47	1-{[(2S,3R,4S)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
204	2064			7-(環丙基甲氧基)-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
205	3.6		380	1-{[(2S,4R)-4-氟-4-(羥基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
206	216		4570	6-甲氧基-4-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-7-甲醯胺
207			41	5-{[(2S,4R)-4-氟-4-(羥基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-3-甲氧基萘-2-甲醯胺
208	1.1		87	1-{[(2S,3S,4R)-4-氟-4-(羥基甲基)-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
209	251		9309	6-甲氧基-4-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}喹唑啉-7-甲醯胺
210	3467			1-{[(2S,3S,4S)-4-氟-4-(羥基甲基)-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
211	2.7		52	7-甲氧基-1-{[(2S,3R)-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
212	150			1-{[(2S,3S)-3-(羥基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
213	1416			1-{[(1S,3aS,6aR)-5-甲基-3-側氧基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯-1-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
214	215			1-{[(2S,3S)-3-(羥基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
215	1.7		35	1-{[(2S,4S)-4-氟-4-(氟甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
216	0.4		27	3-甲氧基-5-{[(2S,3R)-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}萘-2-甲醯胺
218	0.3		11	5-{[(2S,3S,4S)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-3-甲氧基萘-2-甲醯胺
219	1.7		65	1-{[(2S,3R)-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
220	0.9		14	8-氟-5-{[(2S,3S,4S)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-3-甲氧基萘-2-甲醯胺
221	54			1-{[(2S)-3,3-二甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
222		1870		1-{[(2R)-3,3-二甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺

223		15		1-{[(2R)-3,3-二甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
224	1173			1-{[(2S,4R)-4-(氰基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
225	3.4		155	1-{[(2S;4S)-4-(氰基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
226	222			1-{[(1S,3aS,6aR)-3-側氧基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯-1-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
227	19		749	7-甲氧基-1-{[(4R,5R)-5-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啶-4-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
228	4.2		118	3-甲氧基-5-{[(4R,5R)-5-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啶-4-基]甲氧基}萘-2-甲醯胺
229	3514		6298	7-甲氧基-1-{[(4S)-2-側氧基-1,3-噁唑啶-4-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
230	7		199	7-甲氧基-1-{[(4R)-2-側氧基-1,3-噁唑啶-4-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
231	67		509	3-甲氧基-5-{[(2S,4S)-4-甲氧基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}萘-2-甲醯胺
232	20		261	3-甲氧基-5-{[(2S,4R)-4-甲氧基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}萘-2-甲醯胺
233	0.3		47	3-甲氧基-5-{[(4R)-2-側氧基-1,3-噁唑啶-4-基]甲氧基}萘-2-甲醯胺
234	1.9		45	3-甲氧基-5-{[(4R,5S)-5-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啶-4-基]甲氧基}萘-2-甲醯胺
235	97		1092	7-甲氧基-1-{[(5R)-2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
236	8.4		125	7-甲氧基-1-{[(4R,5S)-5-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啶-4-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
237	295		1076	1-{[(2S,3S,4R)-4-氟-3,4-二甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
238	3.7		45	1-{[(2S,3S,4S)-4-氟-3,4-二甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
239	1182			7-甲氧基-1-{[(5R)-3-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
240	2.3		24	5-{[(2S,4R)-4-氟-5-側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基}-3-甲氧基萘-2-甲醯胺
241	161		5765	5-{[(2S,4S)-4-氟-5-側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基}-3-甲氧基萘-2-甲醯胺
242	263		7248	7-甲氧基-1-{[(2S,4S)-4-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
243	205		713	7-甲氧基-1-{[(2S,4R)-4-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
244	4.7		64	1-{[(2S,3S)-3-乙基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺

245	29		529	7-甲氧基-1-{[(6S)-4-側氧基-5-氮雜螺[2.4]庚-6-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
246	0.5		9	1-{[(2S,3R)-3-乙基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
247	29		2836	1-{[(2S,3R,4S)-3,4-二甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
248	3.7		87	1-{[(2S,3R,4R)-3,4-二甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
249	20		764	1-{[(2S,3S)-3-(氟甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
250	0.6		144	4-{[(2S,3S,4S)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-7-甲醯胺
251	3.4		72	1-{[(2S,3S)-3-乙烯基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
252	0.9		40	1-{[(2S,4S)-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
253	2.6		122	1-{[(2S,4R)-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
254	2951			1-{[(2S,3S,4S)-3-(氟甲基)-4-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
255	1683		11527	7-甲氧基-1-{[(2R)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
256	2000		5617	1-{[(2S,4R)-4-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
257	6.8		60	1-{[(2S,4S)-4-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
258	141		2933	1-{[(2S)-4-苯甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
259	3.1		120	4-{[(2S,4S)-4-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-7-甲醯胺
260	202		6275	4-{[(2S,4R)-4-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-7-甲醯胺
261	671			1-{[(2S,4R)-4-氟-4-(氟甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
262	4.7		1604	6-甲氧基-4-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}喹啉-7-甲醯胺
263	80		496	1-{[(1R,2S,5S)-6,6-二甲基-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
264	4.8		115	7-甲氧基-1-{[(1S,2S,5R)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
265	1539			7-甲氧基-1-[(3-甲基-5-側氧基嗎啉-3-基)甲氧基]異喹啉-6-甲醯胺
266	74		394	7-甲氧基-1-[(4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啶-4-基)甲氧基]異喹啉-6-甲醯胺

267	15		158	7-甲氧基-1-{[(2S,4S)-5-側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
268	1.4		175	4-{[(2S,4S)-4-氟-4-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-7-甲醯胺
269	0.6		104	4-{[(2S,4S)-4-氟-4-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-6-(丙-2-基氧基)喹啉-7-甲醯胺
270	290			7-甲氧基-1-{[(2S,4R)-5-側氧基-4-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
271	2.4		52	7-甲氧基-1-{[(1S,2S,5R)-6-甲基-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
272	432		2470	1-{[(2S,3S,4S)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲腈
273	4365		1586	1-(環戊基甲氧基)-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
274	2.2		748	4-{[(2S,4R)-4-氟-4-(2-氟乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-7-甲醯胺
275	119		5137	1-{[(2R,4R)-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
276	4.1		107	1-{[(2S,4R)-4-氟-4-(2-氟乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
277	289		4420	7-甲氧基-1-{[(2R,3S)-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
278	8.5		299	7-乙氧基-1-{[(2S,4S)-4-氟-4-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
279	1.2		212	6-乙氧基-4-{[(2S,3S,4S)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}喹啉-7-甲醯胺
280	3789			6-乙氧基-4-{[(1S,2S,5R)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}喹啉-7-甲醯胺
281	11		127	7-(環丙基氧基)-1-{[(2S,3S,4S)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
282	11		191	7-乙氧基-1-{[(1S,2S,5R)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
283	1		27	7-乙氧基-1-{[(2S,3S,4S)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
284	18		320	1-{[(2S,4R)-4-氟-5-側氧基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
285	153		1056	7-甲氧基-1-(((1R,2S,5R,6R)-6-甲基-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)甲氧基)異喹啉-6-甲醯胺
286	137		7025	7-甲氧基-1-{[(2S,4S)-5-側氧基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
287	7.7		2302	6-乙氧基-4-{[(2S,4S)-4-氟-4-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}喹啉-7-甲醯胺
288	34		1809	1-{[(2R,3R,4R)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
289	562		6271	1-{[(2S,4S)-4-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺

290	1200			7-甲氧基-1-{[(2S)-4-(氧雜環丁-3-亞基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
291	32			6-乙氧基-4-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}喹啉-7-甲醯胺
292	78		3136	1-{[(2S,4R)-4-氟-4-(甲氧基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
293	1.1		462	6-乙氧基-4-{[(2S,4S)-4-氟-4-(氟甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}喹啉-7-甲醯胺
294	3.3		24	7-乙氧基-1-{[(2S,4S)-4-氟-4-(氟甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
295	7.3		67	7-甲氧基-1-{[(1S,2S,5R)-1-甲基-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
296	0.2		2.4	1-{[(2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
297	365		7125	7-甲氧基-1-{[(1S,2S,5R)-5-甲基-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
298	1243			7-甲氧基-1-{[(2S,4S)-4-(氧雜環丁-3-基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
299	4.3		49	1-{[(1S,2S,5R)-1-乙基-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
300	75		931	1-{[(1S,2S,5R)-6-乙基-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
301	338		4047	1-(((1R,2S,5R,6R)-6-乙基-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)甲氧基)-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
302	28		1275	7-甲氧基-1-{[(2S)-6-側氧基哌啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
303	127		6047	1-(((1S,2S,5S,6R)-6-(氟甲基)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)甲氧基)-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
304	1.3		35	1-{[(1R,2S,5S)-6-(氟甲基)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
305	2		57	1-{[(2S,3S)-3-環丙基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
306	155		4058	1-(((1R,2S,5R,6R)-6-(2-氟乙基)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)甲氧基)-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
307	2060			7-甲氧基-1-{[(1R,2S,5S)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
308	9.8		134	7-甲氧基-1-{[(1S,2S,5R)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
309	0.6		17	1-{[(1R,2S,5S)-5-氟-6-甲基-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
310	10		380	1-(((1S,2S,5S,6R)-5-氟-6-甲基-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)甲氧基)-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
311	229		1083	1-{[(1S,2S,5R)-6,6-二氯-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺

312	1.3		26	7-甲氧基-1-{[(2S,3R)-5-側氧基-3-丙基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
313	210		1593	7-甲氧基-1-{[(1S,2S,5S)-6-(甲氧基甲基)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
314	1980		8356	7-甲氧基-1-{[(1S,2S,5S)-6-(甲氧基甲基)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
315	1.5		45	1-{[(1S,2S,5R)-6-氟-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
316	129		464	4-{[(2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-7-甲醯胺
317	0.6		22	1-{[(1R,2S,5S)-5-氟-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
318	1938		17188	1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-炔-1-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
319	1948		10990	1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙二烯基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
320	0.8		11	1-{[(1R,2S,5S)-6-(二氟甲基)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
321	4188			3-氯-6-甲氧基-4-{[(1S,2S,5R)-6-甲基-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}喹啉-7-甲醯胺
322	6.1		26	1-{[(1R,2S,5S)-5-氟-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
323	0.2		30	4-{[(1R,2S,5S)-5-氟-6-甲基-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-7-甲醯胺
324	0.6		277	4-{[(1S,2S,5R)-6-氟-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-7-甲醯胺
325	0.4		87	4-{[(1R,2S,5S)-5-氟-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-7-甲醯胺
326	1.2		1196	6-甲氧基-4-{[(1S,2S,5R)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}喹啉-7-甲醯胺
327	20		3307	1-{[(1S,2S,5S)-6-(羥基甲基)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
328	93			1-{[(1S,2S,5S)-6-(羥基甲基)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
329	13		252	1-{[(2S,3R)-3-乙烯基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
330	14		134	7-甲氧基-1-{[(4S)-6-側氧基-5-氮雜螺[2.4]庚-4-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
333	0.3		182	4-{[(1R,2S,5S)-6-(氟甲基)-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-7-甲醯胺
334	4.2		1771	1-(((1R,2S,5R,6R)-6-氟-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)甲氧基)-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
335	4		746	1-{[(1S,2S,5R)-6-氟-6-甲基-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺

336	0.3		674	1-{[(1S,2S,5R)-6-氟-6-甲基-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
337	0.1		6.5	1-{[(2S,3S,4R)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
338	0.2		3	1-{[(2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-[(三氘)甲氧基]異喹啉-6-甲醯胺
339	90		269	1-{[(2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(2-甲氧基乙氧基)異喹啉-6-甲醯胺
340	12		456	7-甲氧基-1-{[(2S,3R)-3-(甲氧基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
341	0.3		16	4-{[(2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹唑啉-7-甲醯胺
342	1003		2382	1-{[(2S,3S,4S)-3-乙基-4-甲氧基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
343	41		408	1-{[(2S,3S,4R)-3-乙基-4-甲氧基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
344	0.2		0.5	1-{[(2S,3S,4S)-3-(五氘)乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
345	0.2		1.6	1-{[(2S,3S)-3-乙基-4,4-二氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
346	6.1		150	1-{[(2S,3R,4R)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
347	0.6		27	1-{[(2S,3R)-4,4-二氟-3-(甲氧基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
348	0.7		42	1-{[(2S,3R,4S)-4-氟-3-(甲氧基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
349	2962		9461	7-甲氧基-1-{[(2S,3S,4S)-4-甲氧基-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
350	58		568	7-甲氧基-1-{[(2S,3S,4R)-4-甲氧基-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
351	6.3		213	1-{[(2S,3R,4R)-4-氟-3-(甲氧基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
352	3.3		557	1-{[(2S,3S,4S)-3-乙基-4-羥基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
353	0.5		20	1-{[(2S,3S,4R)-3-乙基-4-羥基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
354	2887			7-甲氧基-1-{(1S)-1-[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]乙氧基}異喹啉-6-甲醯胺
355	1.7		33	1-{[(2S,3S)-3-(2-氟乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
356	115		594	1-{[(2S,3R,4S)-4-胺基-3-乙基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
357	30		588	1-{[(2S,3R,4R)-4-胺基-3-乙基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺

358	0.4		1.3	1-{[(2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
359	0.4		3.9	7-乙氧基-1-{[(2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
360	0.1		3.9	1-{[(2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-4-氟-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
361	4.8		27	1-{[(2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-8-氟-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
362	1.1		28	1-{[(2S,3R)-3-乙基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-4-氟-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
363	11		110	1-{[(2S,3R)-3-乙基-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-8-氟-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
364	16		145	4-氟-7-甲氧基-1-{[(1S,2S,5R)-6-甲基-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
365	187		724	8-氟-7-甲氧基-1-{[(1S,2S,5R)-6-甲基-4-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲氧基}異喹啉-6-甲醯胺
366	6.1		91	1-{[(2S,3R)-3-(氟甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
367	0.4		14	1-{[(2S,3R,4S)-4-氟-3-(氟甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
368	0.3		10	1-{[(2S,3S,4S)-3-環丙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
369	3.7		45	1-{[(2S,3S,4R)-3-環丙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
370	0.1		3.7	1-{[(2S,3S,4S)-4-氟-3-(2-氟乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
371	7		604	4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
372	11		649	4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
373	35		6162	4-(2-甲基-1H-咪唑-4-基)-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
374	0.1		1.2	1-{[(2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基(3,4-雙氘)吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
375	0.3			1-{[(2S,3R,4R)-4-氟-3-(氟甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-甲氧基異喹啉-6-甲醯胺
376	740			4-(4-甲基嘧啶-2-基)-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
377	72			4-(5-氯嘧啶-2-基)-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
378	59			4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺
379	503			4-(2-甲基嘧啶-4-基)-1-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}-7-(丙-2-基氧基)異喹啉-6-甲醯胺

活體內小鼠**LPS/D-gal**攻擊模型。

亦評估本發明之IRAK4化合物在內毒素誘發性(脂多醣(LPS))發炎之活體內小鼠模型中的功效。參見S. Copeland, H.W. Warren, S.F. Lowry, S.E. Calvano, 及D. Remick, *Clin. Diagn. Lab. Immnol.* **2005**, *12(1)*, 60-67。用於此活體內模型之例示性方案如下。

攻擊之前1小時，將媒劑或經調配之IRAK-4化合物經口投與8至10週齡的雌性C57/BL6小鼠。媒劑或IRAK4化合物以10 mL/kg之體積藉由口服管飼投與。經口遞送媒劑或化合物後1小時，經由腹膜內注射(IP)含有1 μg/mL LPS及80 mg/mL D-gal的溶液來攻擊動物。每個小鼠注射200 μL溶液，最後攻擊劑量為100 ng LPS及8 mg D-gal。LPS/D-gal攻擊後90分鐘，將動物無痛處死且收集血液。允許血液在室溫下結塊切藉由離心分離血清且在-80℃儲存用於分析。藉由Meso Scale Discovery (MSD)多路複用平台量測血清TNF及IL-6。

群組由N=10個動物/組組成。各研究中均使用未處理動物及媒劑對照組進行實驗。對平均細胞激素資料進行作圖且進行司徒登氏T檢驗(students T-test)，以計算IRAK4處理組相對於媒劑處理組的顯著性(t檢驗，$p<0.05$，相對於媒劑組)。計算IRAK4處理組相對於媒劑處理組的細胞激素誘導抑制%。

表4含有多項研究的資料，其中各欄為化合物、劑量(mg/kg)(mpk)及血清TNF抑制%。在多項實驗中重複給予某些化合物的情況下，TNF平均抑制%及標準差顯示於表中。

表4：在不同IRAK4抑制劑存在下，小鼠LPS模型中之TNF抑制%

化合物	劑量(mpk)	TNF抑制%
實例26	100	78 (± 23)
	30	41 (± 17)
	10	27 (± 19)
實例173	100	98
	30	55
實例189	30	40
實例194	30	76

咪喹莫特(Imiquimod)誘發小鼠皮膚發炎模型。

亦評估本發明之IRAK4抑制劑在咪喹莫特誘發皮膚發炎之活體內小鼠發炎模型中的功效(L. van der Fits, S. Mourits, J. S.A. Voerman, M. Kant, L. Boon, J.D. Laman, F. Cornelissen, A.-M. Mus, E. Florencia, E.P. Prens, 及E. Luberts, *J. Immunol.* **2009**, *182*, 5836-5845)。用於此活體內模型之例示性方案如下。

12至14週齡雌性Balb/C小鼠在刮毛背部及左耳上接受每日局部劑量的市購咪喹莫特乳膏(5%)，連續3天。此換算為1.56 mg活性化合物之日劑量。此給藥方案經最佳化以使小鼠達成穩定的皮膚發炎，如依據耳厚度增加所量測。媒劑或IRAK4化合物藉由經口管飼投與，每日兩次(AM及PM)，連續5日。AM經口投與化合物或媒劑後1小時及施用咪喹莫特之前，每日量測耳厚度。用於此活體內模型之例示性方案如下。

• 第1天，以10 mL/kg體積的媒劑或IRAK4抑制劑，藉由經口管飼預處理小鼠。繼續每日兩次(BID)經口給予化合物或媒劑，連續5日。

• 媒劑或化合物遞送後1小時，在施用咪喹莫特之前，使用測微計(Mitutoyo)量測基線耳厚度，重複三次。每日以此方式量測耳厚度，接著在第1、2及3天將咪喹莫特乳膏塗覆至背部皮膚及左耳。

• 研究第5天，給予小鼠媒劑或IRAK4抑制劑之AM劑量。經口遞送之後1小時，量測耳且將動物無痛處死。收集左耳；快速冷凍且在-80℃儲存用於分析。

• 資料係以耳厚度(微米)相對於基線量測值的平均變化呈現。

• 用於該模型的陽性對照化合物為兩次IP注射抗P40抗體，在第1及4日每個小鼠給予400 μg劑量。

活體內大鼠膠原蛋白誘發性關節炎模型。亦評估本發明之IRAK4

化合物在大鼠活體內類風濕性關節炎模型中的功效(M. Hegen, J.C. Keith, Jr, M. Collins, C. L. Nickerson-Nutter, *Ann. Rheum. Dis.* **2008**, *67*, 1505-1515)。用於此活體內模型之例示性方案如下。

約7週齡雌性路易斯大鼠(Lewis rats)第0天用II型膠原蛋白(CII)及不完全弗氏佐劑(incomplete Freund's adjuvant，IFA)之乳液免疫且在第7天接受CII/IFA加打。藉由體積變化描記器獲得後爪體積增幅。基於疾病之發展，將動物隨機募集至處理組。免疫接種後第11天開始，基於單一後爪體積的增幅(相較於免疫接種基線量測後的第7天)，將大鼠募集至隨機處理組。

群組由以下組成：(1)未處理對照組；(2)媒劑對照組；(3)經口給予p38抑制劑的群組；(4) 30 mg/kg陽性對照，一天一次；(5)經口給予100 mg/kg實例26的群組，一天兩次；(6)經口給予30 mg/kg實例26的群組，一天兩次；及(7)經口給予10 mg/kg實例26的群組，一天兩次。

除含有兩個大鼠的未處理對照組之外，每個處理組募集十個大鼠。第0天指定為第一處理日，且藉由體積變化描記器獲得爪量測值。大鼠每日稱重。

IRAK4抑制劑在膠原蛋白誘發性關節炎之路易斯大鼠模型中為有效的。研究結果呈現於圖2中，圖2展現經口給藥組之平均爪體積增幅。詳言之，在以下群組中，每日BID用實例26進行治療性處理歷時8天使得CIA大鼠的後爪腫脹顯著減少(t檢驗，$p<0.05$，相對於媒劑組)：

實例26	100 mg/kg PO, BID	第1天-第8天(結束)
實例26	30 mg/kg PO, BID	第2天-第8天
BIRB796	30 mg/kg PO, QD	第1天-第8天

經10 mg/kg實例26處理(PO，BID)的動物僅在處理後第5天及第6天顯示後爪腫脹的暫時顯著減少。

【符號說明】

無

公告本

發明摘要

※ 申請案號：106105786（由105117087分割）

※ 申請日： 104/04/02 ※IPC 分類：C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

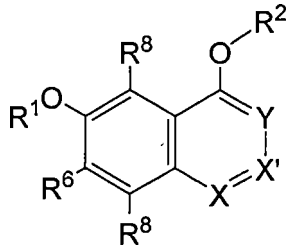
【發明名稱】

雙環稠合之雜芳基或芳基化合物

BICYCLIC-FUSED HETEROARYL OR ARYL COMPOUNDS

【中文】

本發明揭示化合物、該等化合物之互變異構體及醫藥學上可接受之鹽，其中該等化合物具有如本說明書中所定義之式**Ia**之結構：

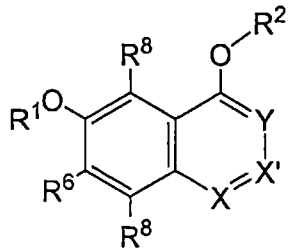


Ia 。

亦揭示相應的醫藥組合物、治療方法、合成方法及中間物。

【英文】

Compounds, tautomers and pharmaceutically acceptable salts of the compounds are disclosed, wherein the compounds have the structure of Formula **Ia**,



Ia

as defined in the specification. Corresponding pharmaceutical compositions, methods of treatment, methods of synthesis, and intermediates are also disclosed.

圖式

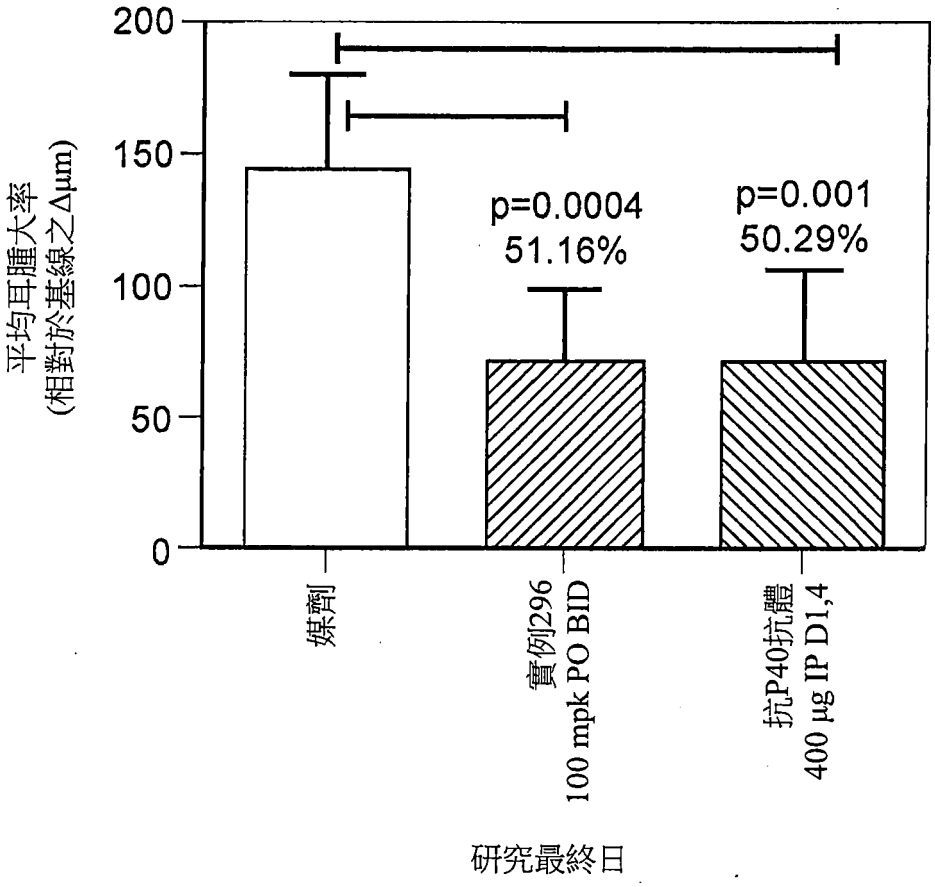

200
150
100
50
0
平均耳腫大率
(相對於基線之Δμm)
p=0.0004
51.16%
p=0.001
50.29%
媒劑
實例296
100 mpk PO BID
抗P40抗體
400 μg IP D1,4
研究最終日

圖1

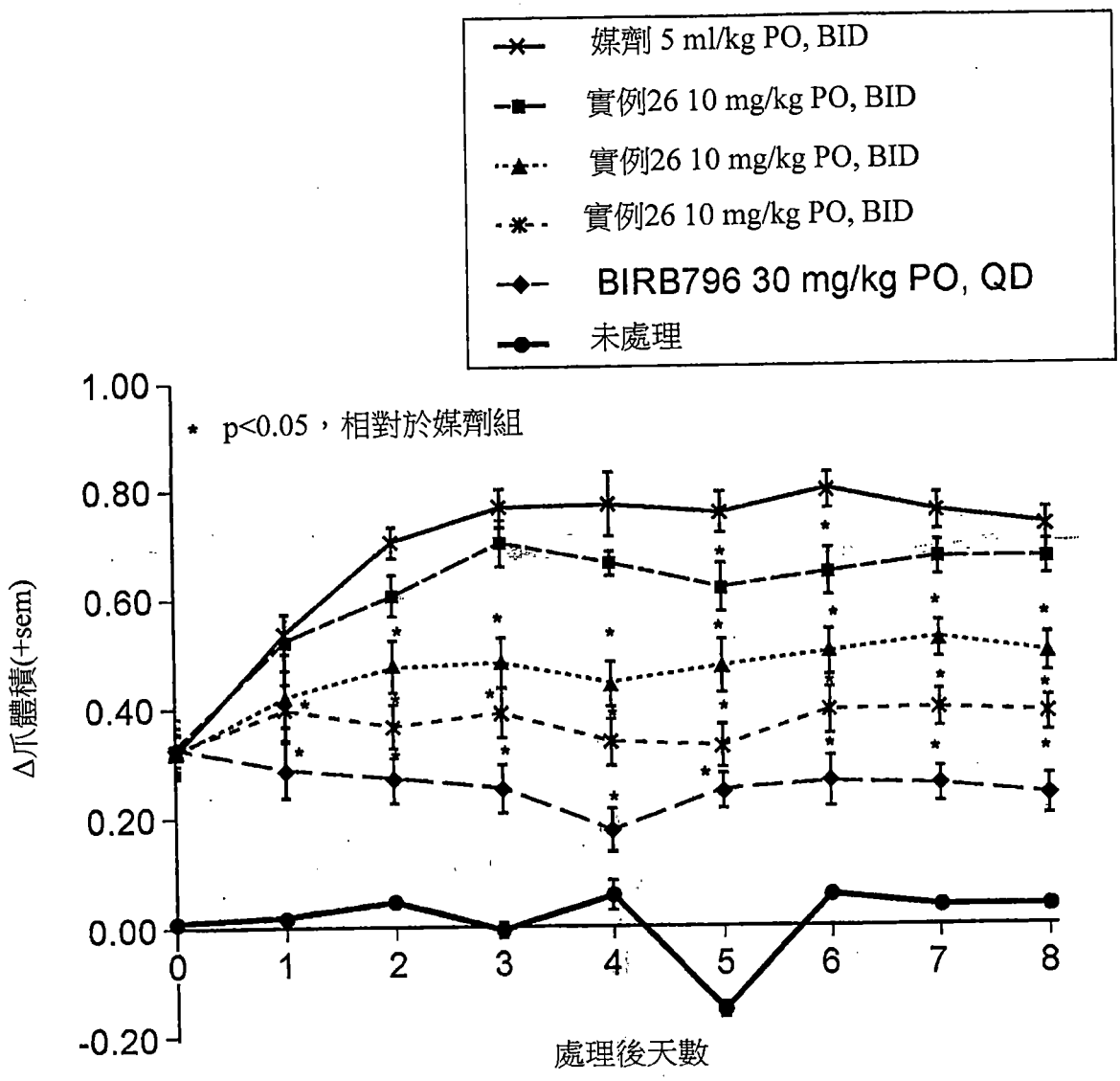

媒劑 5 ml/kg PO, BID
實例26 10 mg/kg PO, BID
實例26 10 mg/kg PO, BID
實例26 10 mg/kg PO, BID
BIRB796 30 mg/kg PO, QD
未處理
* p<0.05，相對於媒劑組
Δ爪體積(+sem)
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
-0.20
0
1
2
3
4
5
6
7
8
處理後天數

圖2

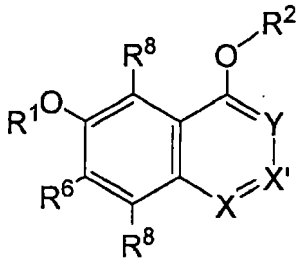
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

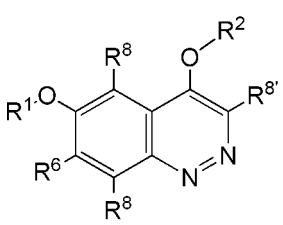
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



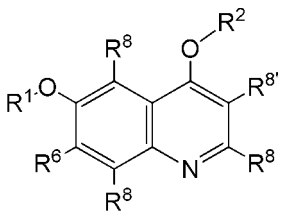
Ia

申請專利範圍

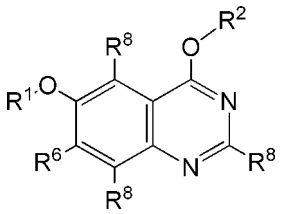
1. 一種式**IIc**、**IId**、**IIe**、**IIf**或**IIg**之化合物，



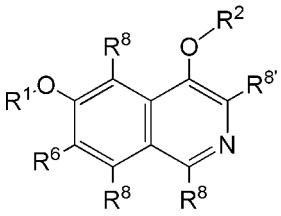
IIc、



IId、

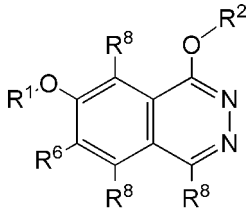


IIe、



IIf

或



IIg

其中

R^1為C_1-C_6烷基；C_2-C_6烯基；C_2-C_6炔基；或-$(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3至7員環烷基)；其中該烷基、烯基、炔基或環烷基視情況經1至5個鹵素、氘、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$、氰基、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基或-C_1-C_6烷氧基取代；

R^2為具有1至3個雜原子的-$(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3至10員雜環烷基)，其中該雜環烷基視情況在碳原子上經1至5個R^4取代，且其中若雜原子為N，則該N視情況經$R^{4'}$取代；R^{3a}及R^{3b}各獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^4在每次出現時獨立地且視情況為鹵素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、-OR^5、-SR^5、-$S(O)R^9$、-$S(O)_2R^9$、-$C(O)R^{10}$或-$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3至7員環烷基)，其中該烷基或環烷基各視情況且獨立地經1至5個氘、鹵素、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$、氰基、C_1-

C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基或$NR^{11a}R^{11b}$取代；或兩個R^4與各鍵結的碳一起形成3至6員環烷基，其中該環烷基視情況經1至3個鹵素、氘、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$、氰基或C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，其中該烷基或烷氧基視情況經鹵素、氘、-OR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$或氰基取代；且其中若該雜環烷基上的雜原子為N，則該N視情況經$R^{4'}$取代；

$R^{4'}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、-$S(O)R^9$、-$S(O)_2R^9$、-$C(O)R^{10}$、$C(O)(CH_2)_tCN$；其中該烷基視情況經NH_2、氰基或鹵素-$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3至7員環烷基)、$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(4至10員雜環烷基)取代，其中該烷基、烯基、環烷基或雜環烷基各視情況且獨立地經1至5個氘、鹵素、OH、氰基或C_1-C_6烷氧基取代；或R^4及$R^{4'}$與各鍵結的原子一起形成3至6員環烷基或4至6員雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基視情況經1至3個鹵素、氘、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$、氰基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，其中該烷基或烷氧基視情況經鹵素、氘、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$或氰基取代；

R^5為氫或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經鹵素取代；

R^6為-$C(O)NHR^7$；

R^7為氫或C_1-C_6烷基；

R^8獨立地為氫、鹵素、氰基、-$NR^{11a}R^{11b}$、C_1-C_6烷基、5至6員雜芳基或5至6員芳基，其中該烷基或雜芳基或芳基視情況經1至3個鹵素、-$NR^{11a}R^{11b}$、C_1-C_3烷基或側氧基取代；

$R^{8'}$為氫、氘、鹵素、氰基、-OR^5或$NR^{11a}NR^{11b}$；

R^9為-$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(C_1-C_3烷基)、-$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(4至6員環烷基)、-$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(4至6員雜環烷基)或-$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(C_5-C_9芳基)，其中該烷基、環烷基、雜環烷基或芳基各視情況經氟或C_1-C_3烷基取

代；

R^{10}為C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氟或氰基取代；

R^{11a}及R^{11b}各獨立地為氫或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經OH取代；

m獨立地為0、1或2；

n獨立地為0或1；

p獨立地為0或1；及

t為0、1、2或3；

或該化合物之醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中

R^1為C_1-C_4烷基；C_2-C_4烯基；C_2-C_4炔基；或-$(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3至6員環烷基)；其中該烷基、烯基、炔基或環烷基視情況經1至3個鹵素、氘、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$、氰基、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基或-C_1-C_6烷氧基取代；

R^{3a}及R^{3b}各獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^6為-C(O)NHR^7；

R^7為氫；及

m獨立地為0或1；

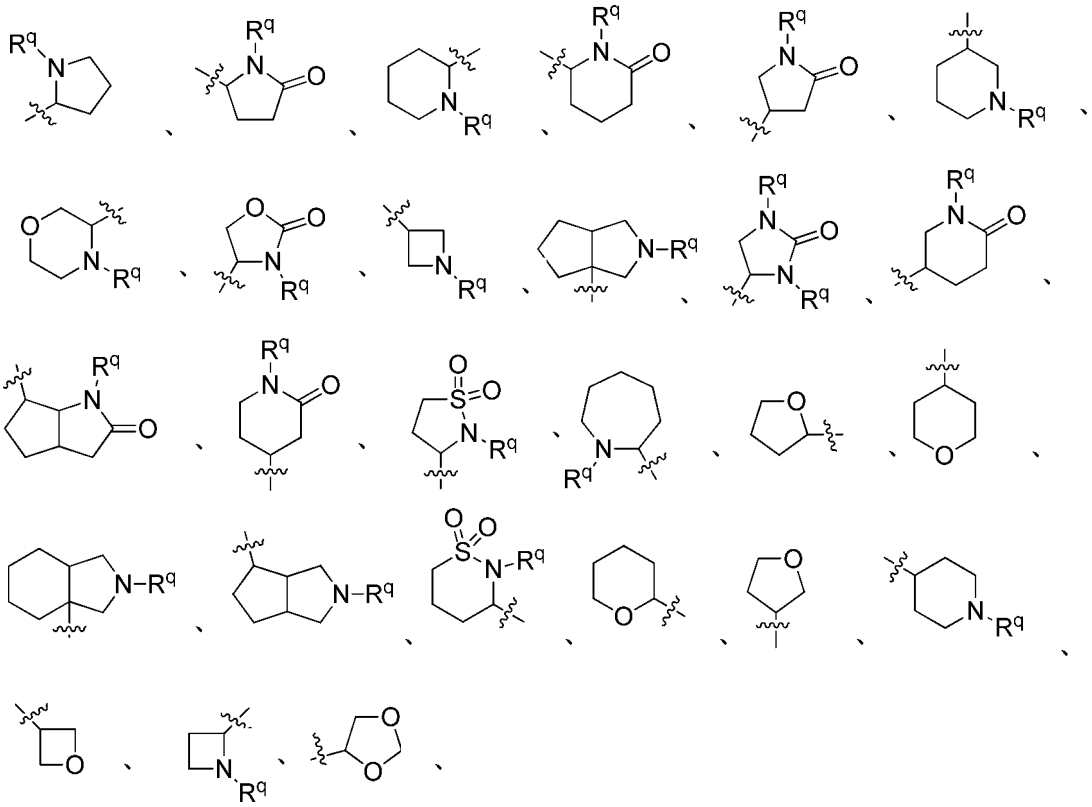
或該化合物之醫藥學上可接受之鹽。

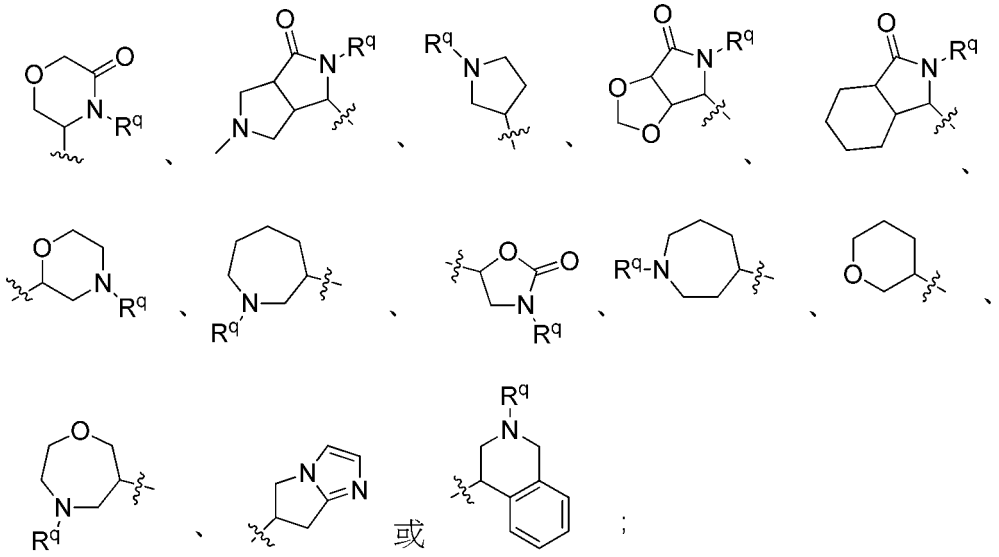
3. 如請求項2之化合物，其中R^1為氟甲基；二氟甲基；三氟甲基；甲基、乙基、丙基或異丙基，各視情況經1至3個氟或氘取代；丙二烯(allene)、炔丙基、環丙基、環丁基、環戊基或環丙基甲基，各視情況經氟或C_1-C_3烷基取代；或該化合物之醫藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項3之化合物，其中R^2中之該雜環烷基係選自吡咯啶基、吡咯啶-2-酮基、哌啶基、哌啶-2-酮基、八氫-1*H*-吡咯并[3,4-c]

吡啶基、噁唑啶基、噁唑啶-2-酮基、1,3-氧氮雜環己(oxazinan)-2-酮基、咪唑啶基、咪唑啶-2-酮基、嗎啉基、嗎啉-3-酮基、噻唑基(thiazyl)、異噻唑基(isothiazyl)、異噻唑啶-1,1-二側氧基(dioxidyl)、1,2-噻嗪烷1,1-二側氧基、六氫環戊并(cyclopenta)*[b]*吡咯-2(1H)-酮基、八氫環戊并[*c*]吡咯基、氮雜環丁烷基、六氫-1*H*-吲哚-2(3*H*)-酮基、八氫-1*H*-異吲哚基、氮雜環庚烷基、四氫呋喃基、1,3-二氧雜環戊烷基、氧雜環丁烷基、4-氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烷基、四氫-2*H*-哌喃基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑基或1,2,3,4-四氫異喹啉基；其中該雜環烷基視情況經1至4個R^4取代；或該化合物之醫藥學上可接受之鹽。

5. 如請求項4之化合物，其中R^2中之該雜環烷基係選自：





其中該雜環烷基視情況經1至4個R^4取代；或兩個R^4與各鍵結的碳一起形成3至6員環烷基或4至6員雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基視情況經1至3個F、Cl、OH、氰基、C_1-C_3烷基(視情況經OH、F或Cl取代)、C_1-C_3氟烷基或C_1-C_6烷氧基取代；

R^q獨立地為氫、氘或C_1-C_3烷基，其中該烷基視情況經鹵素取代；及

R^{3a}及R^{3b}在每次出現時獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^4在每次出現時獨立地且視情況為鹵素；C_1-C_3烷基；C_2-C_4烯基；側氧基；-OR^5；-$C(O)R^{10}$；或-$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3至5員環烷基)；其中該烷基或環烷基各視情況且獨立地經1至5個氘、鹵素、OH、氰基、C_1-C_6烷氧基或-$NR^{11a}R^{11b}$取代；或兩個R^4與各鍵結的碳一起形成環丙基、環丁基或環戊基，其中該環丙基、環丁基或環戊基視情況經1至3個鹵素、OH、甲基、乙基、丙基、C_1-C_3氟烷基、C_1-C_3羥基烷基、甲氧基或乙氧基取代；

R^5為氫、甲基或乙基；

R^9為苯基；

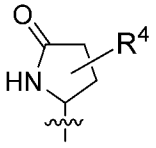
R^{10}為C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氟或氰基取代；及

R^{11a}及R^{11b}各獨立地為H或C_1-C_6烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

6. 如請求項5之化合物，其中R^4係選自F、Cl、OH；C_1-C_3烷基，視情況經1至5個氘、Cl、F、OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基取代；或兩個R^4與各鍵結的碳一起形成環丙基、環丁基或環戊基，其中該環丙基、環丁基或環戊基視情況經1至3個Cl、F、OH、甲基、乙基、丙基、C_1-C_3氟烷基、C_1-C_3羥基烷基、甲氧基或乙氧基取代；或其醫藥學上可接受之鹽。

7. 如請求項1之化合物，其中R^2係



；

R^1為C_1-C_6烷基或C_1-C_6環烷基，其中該烷基或環烷基視情況經氘、鹵素、OH、氰基、C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基硫醇基(C_1-C_6alkylthiolyl)取代；

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^4在每次出現時(1次、2次、3次、4次或5次)獨立地且視情況為鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、-OR^5或-$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3至6員環烷基)，其中該烷基或環烷基各自視情況且獨立地經1至5個氘、鹵素、OH、CN、-C(O)$(CH_2)_t$CN或-C_1-C_6烷氧基取代；-$NR^{11a}R^{11b}$；兩個R^4與各鍵結的碳一起形成環丙基、環丁基或環戊基，其中該環丙基、環丁基或環戊基視情況經1至3個F、Cl、OH、甲基、乙基、丙基、C_1-C_3氟烷基、C_1-C_3二氟烷基、C_1-C_3三氟烷基、C_1-C_3羥基烷基、甲氧基或乙氧基取代；

R^5為氫或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氟取代；

R^8獨立地為氫、鹵素、氰基、$-NR^{11a}R^{11b}$、C_1-C_6烷基、5至6員雜芳基或芳基，其中該烷基或雜芳基或芳基視情況經1、2或3個鹵素、$-NR^{11a}R^{11b}$、C_1-C_3烷基或側氧基取代；

$R^{8'}$為氫、氘、鹵素或氰基；

R^{10}為C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氟或氰基取代；

R^{11a}及R^{11b}各自獨立地為氫或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經OH取代；

n獨立地為0或1；及

t為1、2或3；

或其醫藥學上可接受之鹽。

8. 如請求項7之化合物，其中R^1係C_1-C_3烷基，其中該烷基視情況經1至3個氘、F、Cl或C_1-C_3烷氧基取代；且R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為氫或甲基；或其醫藥學上可接受之鹽。

9. 如請求項8之化合物，其中R^4在每次出現時獨立地且視情況為F；Cl；OH；或C_1-C_3烷基，視情況經1至5個氘、Cl、F、OH、C_1-C_3烷基或C_1-C_3烷氧基取代；或兩個R^4與其所鍵結的碳一起形成環丙基、環丁基或環戊基，其中該環丙基、環丁基或環戊基視情況經1至3個Cl、F、OH、甲基、乙基、丙基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3二鹵烷基、C_1-C_3三鹵烷基、C_1-C_3羥基烷基、甲氧基或乙氧基取代；或其醫藥學上可接受之鹽。

10. 如請求項9之化合物，其中R^1為甲基、乙基、丙基或異丙基，其中該等R^1部分各視情況經氘、氟或甲氧基取代；或其醫藥學上可接受之鹽。

11. 如請求項10之化合物，其中

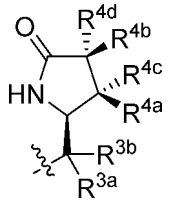
各R^4獨立地且視情況選自氟、OH、甲基、乙基、乙烯基、丙基，其中該甲基、乙基、乙烯基或丙基視情況經1、2或3個氟、

OH或甲氧基取代；或兩個R^4與其所鍵結的碳一起形成環丙基、環丁基或環戊基，其中該環丙基、環丁基或環戊基視情況經1至3個Cl、F、OH、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、甲氧基甲基、丙基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3二鹵烷基、C_1-C_3三鹵烷基、C_1-C_3羥基烷基、甲氧基或乙氧基取代；且

R^8獨立地為氫、鹵素或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氟取代；

或其醫藥學上可接受之鹽。

12. 如請求項1之化合物，其中R^2係



；

其中

R^1為C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氘、鹵素、OH、C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基或C_1-C_6烷氧基取代；

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^{4a}及R^{4b}各自獨立地為氫、氘、氟、OH、-OR^5、甲基、乙基、乙烯基、環丙基或丙基，視情況經1至5個氘、氟、甲氧基或OH取代；

R^{4c}及R^{4d}在每次出現時獨立地且視情況為鹵素、OH、氘、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、-OR^5或-$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3至6員環烷基)，其中該烷基及環烷基各自視情況且獨立地經1至5個氘、鹵素、OH、氰基或C_1-C_6烷氧基取代；NH_2；或R^{4c}及R^{4d}與其所鍵結的碳一起形成3至7員環烷基，其中該環烷基視情況經1至3個氟、C_1-C_3烷基或C_1-C_3氟烷基取代；或

R^{4a}及R^{4c}與其所鍵結的碳一起形成3至7員環烷基，其中該環烷

基視情況經1至3個氟、C_1-C_3烷基或C_1-C_3氟烷基取代；

R^5為氫或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氟取代；

R^8為氫、鹵素或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經鹵素取代；

$R^{8'}$為氫、氘、鹵素或氰基；及

n獨立地為0或1；

或其醫藥學上可接受之鹽。

13. 如請求項12之化合物，其中R^8為氫、甲基或氟；或其醫藥學上可接受之鹽。

14. 如請求項13之化合物，其中R^1為甲基、乙基、異丙基或丙基，視情況經氘取代；或其醫藥學上可接受之鹽。

15. 如請求項14之化合物，其中

R^{4a}為氫；甲基、乙基或丙基，視情況經氘、氟、甲氧基取代；

R^{4b}為氫或氟；

R^{4c}為氫或OH；

R^{4d}為氫、氟、甲氧基或OH，或視情況經1、2或3個氟取代的甲基或視情況經1、2或3個氟取代的乙基；或

R^{4c}及R^{4d}或替代地，R^{4a}及R^{4c}與其所鍵結的碳一起形成環丙基，視情況經1至3個氟、C_1-C_3烷基或C_1-C_3氟烷基取代；

或其醫藥學上可接受之鹽。

16. 一種如請求項1至15中任一項之化合物的用途，係用於製造供治療自體免疫疾病；發炎疾病；自發炎病狀；疼痛病狀；呼吸、呼吸道及肺病狀；胃腸(GI)病症；過敏性疾病；基於感染的疾病；基於創傷及組織損傷的病狀；纖維化疾病；受IL1路徑過度活性驅動的疾病；眼科/眼疾病；關節、肌肉及骨骼病症；皮膚/皮膚學疾病；腎病；遺傳疾病；造血疾病；肝病；口腔疾病；

代謝疾病；增生性疾病；心血管病狀；血管病狀；神經發炎病狀；神經退化性病狀；癌症；敗血症；肺發炎及損傷；或肺高血壓的藥劑。

17. 如請求項16之用途，其中該疾病或病狀為全身性紅斑狼瘡(SLE)、狼瘡腎炎、類風濕性關節炎、牛皮癬、異位性皮膚炎、痛風、隱熱蛋白(cryopyrin)相關週期性症候群(CAPS)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性腎病或急性腎損傷、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘或支氣管痙攣。

18. 一種如請求項1至15中任一項之化合物的用途，係用於製造供治療IRAK受體介導或其他方式相關之疾病或病狀的藥劑。

19. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之媒劑、稀釋劑或載劑。

20. 一種醫藥組合，其包含治療有效量之組合物，該組合物包含：

第一化合物，該第一化合物為如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；

第二化合物，該第二化合物選自適用於治療以下之核准藥物或臨床候選藥物：全身性紅斑狼瘡(SLE)、狼瘡腎炎、類風濕性關節炎、牛皮癬、異位性皮膚炎、痛風、隱熱蛋白相關週期性症候群(CAPS)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性腎病或急性腎損傷、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘或支氣管痙攣；及

視情況選用之醫藥學上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑。

21. 一種醫藥組合，其包含治療有效量之組合物，該組合物包含：

第一化合物，該第一化合物為如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；

第二化合物，該第二化合物選自由以下組成之群：非類固醇

消炎藥、免疫調節劑及/或消炎劑、抗瘧疾藥、抗生素、抗TNFα劑、抗CD20劑、止瀉藥、膽酸結合劑、輕瀉劑、T淋巴細胞活化、抗IL1療法、糖皮質激素受體調節劑；胺基水楊酸衍生物，包括(但不限於)：柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)及美沙拉嗪(mesalazine)；抗α4整合素藥劑、α1-或α2-腎上腺素激導性促效劑、β-腎上腺素激導性促效劑、抗膽鹼激導性劑、吸入性長效β-促效劑、長效蕈毒鹼拮抗劑、長效皮質類固醇、白三烯路徑調節劑、H1受體拮抗劑、PDE4抑制劑、維生素D受體調節劑、Nrf2路徑活化劑、RAR相關孤兒受體(ROR)家族之調節劑、趨化激素受體之調節劑及/或拮抗劑、前列腺素、PDE5抑制劑、內皮素受體拮抗劑、可溶性鳥苷酸環化酶活化劑、干擾素、神經鞘胺醇1-磷酸酯受體調節劑、補體路徑抑制劑、傑納斯激酶(Janus kinases)(JAK1、JAK2、JAK3、TYK2中之一或多者)之抑制劑、其他消炎或免疫調節激酶之抑制劑、抗氧化劑、IL5抑制劑、IL4抑制劑、IL13抑制劑、抗IL6劑、IL17/IL17R之抑制劑/拮抗劑、IL12及/或IL23之拮抗劑、IL33之抑制劑、IL9之抑制劑、GM-CSF之抑制劑、抗CD4劑、CRTH2拮抗劑、B淋巴細胞刺激劑之抑制劑、CD22特異性單株抗體、干擾素-α之抑制劑、I型干擾素受體之抑制劑、FcγRIIB促效劑、熱休克蛋白10之經修飾及/或重組型式、TNF超家族受體12A之抑制劑、黃嘌呤抑制劑、URAT1抑制劑、用於治療痛風及/或降低尿酸含量的藥劑、鐸(toll)樣受體之抑制劑、TLRs之促效劑、活化劑SIRT1、A3受體促效劑、用於治療牛皮癬的藥劑、抗纖維化劑、脯胺醯基羥化酶抑制劑、粒細胞巨噬細胞群落刺激因子之抑制劑、MAdCAM抑制劑、結締組織生長因子(CTGF)之抑制劑、組織蛋白酶C之抑制劑、可溶性環氧化物水解酶之抑制劑、TNFR1相關死亡域蛋白質

之抑制劑、抗CD19劑、抗B7RP1劑、ICOS配位體之抑制劑、胸腺基質淋巴蛋白之抑制劑、IL2之抑制劑、富白胺酸重複神經元蛋白質6A之抑制劑、整合素之抑制劑、抗CD40L劑、多巴胺D3受體之調節劑、半乳糖凝集素(galectin)-3之抑制劑/調節劑、用於治療糖尿病性腎病變的藥劑、用於治療急性腎損傷的藥劑、發炎體(inflammasomes)之調節劑、布羅莫域(bromodomains)之調節劑、GPR43之調節劑或TRP通道之抑制劑，及

視情況選用之醫藥學上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑。

22. 如請求項21之醫藥組合，其中該第二化合物選自由以下組成之群：皮質類固醇、羥氯喹(hydroxychloroquine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、甲胺喋呤(methotrexate)、傑納斯激酶抑制劑、史他汀類(statin)、鈣泊三醇(calcipotriene)、血管緊張素轉化酶抑制劑及血管緊張素受體阻斷劑；及

視情況選用之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

23. 如請求項22之醫藥組合，其中該第二化合物為傑納斯激酶抑制劑。

24. 如請求項23之醫藥組合，其中該傑納斯激酶抑制劑係選自蘆可替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、托法替尼(tofacitinib)、得森替尼(Decernotinib)、瑟杜替尼(Cerdulatinib)、JTE-052、皮非替尼(Peficitinib)、GLPG-0634、INCB-47986、INCB-039110、PF-04965842、XL-019、ABT-494、R-348、GSK-2586184、AC-410、BMS-911543及PF-06263276。