



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200951135 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：098115001

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 05 月 06 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61K31/4995(2006.01)

A61K31/5386(2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2008/05/06 美國 61/050,743

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：馬丁 史考特 W MARTIN, SCOTT W. (US)；伯格斯壯 卡爾 P BERGSTROM,
CARL P. (US)；丁敏 DING, MIN (US)；鄭曉帆 ZHENG, XIAOFAN (CN)；堅特
斯 羅伯特 G GENTLES, ROBERT G. (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 256 頁

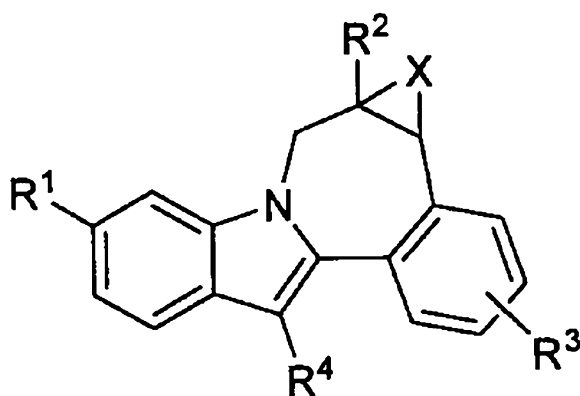
(54)名稱

用於治療 C 型肝炎之化合物

COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF HEPATITIS C

(57)摘要

本發明係涵蓋式 I 化合物，以及使用此等化合物之組合物與方法。該化合物具有抵抗 C 型肝炎病毒(HCV)之活性，且可用於治療被 HCV 所感染者。



I



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200951135 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：098115001

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 05 月 06 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61K31/4995(2006.01)

A61K31/5386(2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2008/05/06 美國 61/050,743

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：馬丁 史考特 W MARTIN, SCOTT W. (US)；伯格斯壯 卡爾 P BERGSTROM,
CARL P. (US)；丁敏 DING, MIN (US)；鄭曉帆 ZHENG, XIAOFAN (CN)；堅特
斯 羅伯特 G GENTLES, ROBERT G. (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 256 頁

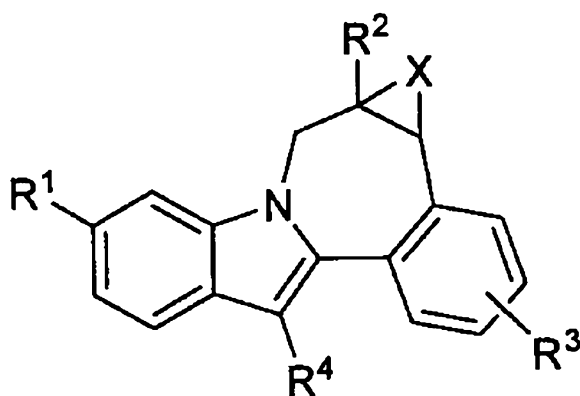
(54)名稱

用於治療 C 型肝炎之化合物

COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF HEPATITIS C

(57)摘要

本發明係涵蓋式 I 化合物，以及使用此等化合物之組合物與方法。該化合物具有抵抗 C 型肝炎病毒(HCV)之活性，且可用於治療被 HCV 所感染者。



I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本揭示內容一般而言係關於新穎式I化合物，包括其鹽，其具有抵抗C型肝炎病毒(HCV)之活性，且可用於治療被HCV所感染者。本揭示內容亦關於使用此等化合物之組合物與方法。

本申請案係主張2008年5月6日提出申請之美國臨時申請案序號61/050743之權益。

【先前技術】

C型肝炎病毒(HCV)為一種主要人類病原，感染全世界經估計1億7千萬人-約略此數目之五倍被人類免疫不全病毒類型1感染。實質部份之此等經HCV感染之個體係發展嚴重進行性肝病，包括肝硬化與肝細胞癌(Lauer, G. M.; Walker, B. D. *N. Engl. J. Med.* **2001**, 345, 41-52)。

HCV為正股鏈RNA病毒。以所推論胺基酸順序之比較及在5'-未轉譯區域中之廣泛類似性為基礎，HCV已在黃病毒科中被分類為個別種屬。黃病毒科之所有成員已包封病毒粒子，其含有經由單一、不間斷、開放譯讀骨架之轉譯，而使所有已知病毒專一蛋白質進行編碼之正股鏈RNA基因組。

相當可觀之異質性係被發現於整個HCV基因組中之核苷酸及經編碼之胺基酸順序內。至少六種主要基因型已被特徵鑒定，且超過50種亞型已被描述。HCV之主要基因型在其全世界之分佈上有差異，且HCV基因異質性之臨床重要

性仍然難以捉摸，而不管基因型對發病原理與療法上之可能作用已作過許多研究。

單股 HCV RNA 基因組為大約 9500 個核苷酸長度，且具有使約 3000 個胺基酸之單一大多的多蛋白編碼之單一開放譯讀骨架 (ORF)。在受感染細胞中，此多蛋白係在多個位置處被細胞與病毒蛋白酶分裂，以產生結構性與非結構性 (NS) 蛋白質。在 HCV 之情況中，成熟非結構性蛋白質 (NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 及 NS5B) 之產生係藉由兩種病毒蛋白酶達成。咸認第一種係為金屬蛋白酶，且在 NS2-NS3 接合處分裂；第二種為被包含在 NS3 之 N-末端區域內之絲胺酸蛋白酶 (亦被稱為 NS3 蛋白酶)，且媒介 NS3 下游之所有後續分裂，在 NS3-NS4A 分裂位置以順式，而對其餘 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B 位置以反式。NS4A 蛋白質顯示充當多重功能，充作 NS3 蛋白酶之輔因子，且可能幫助 NS3 及其他病毒複製酶成份之細胞膜定位。NS3 蛋白質與 NS4A 之複合物形成，對於處理事件似乎是必須的，以提昇所有位置上之蛋白分解效率。NS3 蛋白質亦顯示核苷三磷酸酶與 RNA 解螺旋酶活性。NS5B (亦被稱為 HCV 聚合酶) 為 RNA 依賴性 RNA 聚合酶，其係涉及 HCV 之複製。HCV NS5B 蛋白質係被描述於 "C 型肝炎病毒 RNA 聚合酶在與核糖核苷酸之複合物中之結構分析 (Bressanelli; S. 等人, 病毒學期刊 2002, 3482-3492; 及 Defrancesco 與 Rice, 於肝病上之臨診 2003, 7, 211-242 中。

目前，最有效之 HCV 療法係採用 α -干擾素與三唑核苷之組合，在 40% 病患中導致持續功效 (Poynard, T. 等人 *Lancet* 1998,

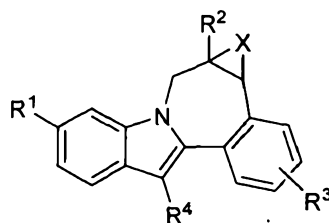
352, 1426-1432)。近代臨床結果証實，經PEG化之 α -干擾素係優於未改質之 α -干擾素，作為單一療法(Zeuzem, S. 等人 *N. Engl. J. Med.* **2000**, 343, 1666-1672)。但是，即使是使用涉及經PEG化 α -干擾素與三唑核苷組合之實驗治療服用法，實質部份之病患在病毒負載上並未具有持續降低。因此，對於發展有效治療劑以治療HCV感染有清楚且重要之需求。

本發明係提供工業利益，例如，該化合物係為新穎，且係有效抵抗C型肝炎。此外，該化合物係提供針對醫藥用途之優點，例如關於其作用機制、結合、抑制功效、標的選擇性、溶解度、安全性作用形態或生物利用率之一或多種。

【發明內容】

本發明係涵蓋式I化合物，包括藥學上可接受之鹽，及使用此等化合物之組合物與治療方法。

本發明之一方面為式I化合物



I

其中：

R^1 為 CO_2R^5 或 CONR^6R^7 ；

R^2 為呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、三唑基或四唑基；及 R^2 係被 1 個取代基取代，取代基選自下列組成之組

群：環烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶酮基、苯并咪唑基、被0-1個烷基取代基取代之六氫吡啶基及被0-1個烷基取代基取代之吡啶基；及 R^2 係被1個取代基取代，取代基選自 CO_2R^5 、 $CON(R^{12})_2$ 及 COR^{13} ；及 R^2 係被0-1個取代基取代，取代基選自酮基、胺基、烷基及鹵烷基；

R^3 為氫、鹵基、烷基、烯基、羥基、苄氧基或烷氧基；

R^4 為環烷基；

R^5 為氫或烷基；

R^6 為氫、烷基、烷基 SO_2 、環烷基 SO_2 、鹵烷基 SO_2 、 $(R^9)(R^{10})NSO_2$ 或 $(R^{11})SO_2$ ；

R^7 為氫或烷基；

R^8 為氫、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、烷羰基、環烷基羰基、鹵烷基羰基、烷氧羰基、烷基 SO_2 、環烷基 SO_2 、鹵烷基 SO_2 、胺基羰基、(烷胺基)羰基、(二烷胺基)羰基、苄基、苄氧羰基或吡啶基；

R^9 為氫或烷基；

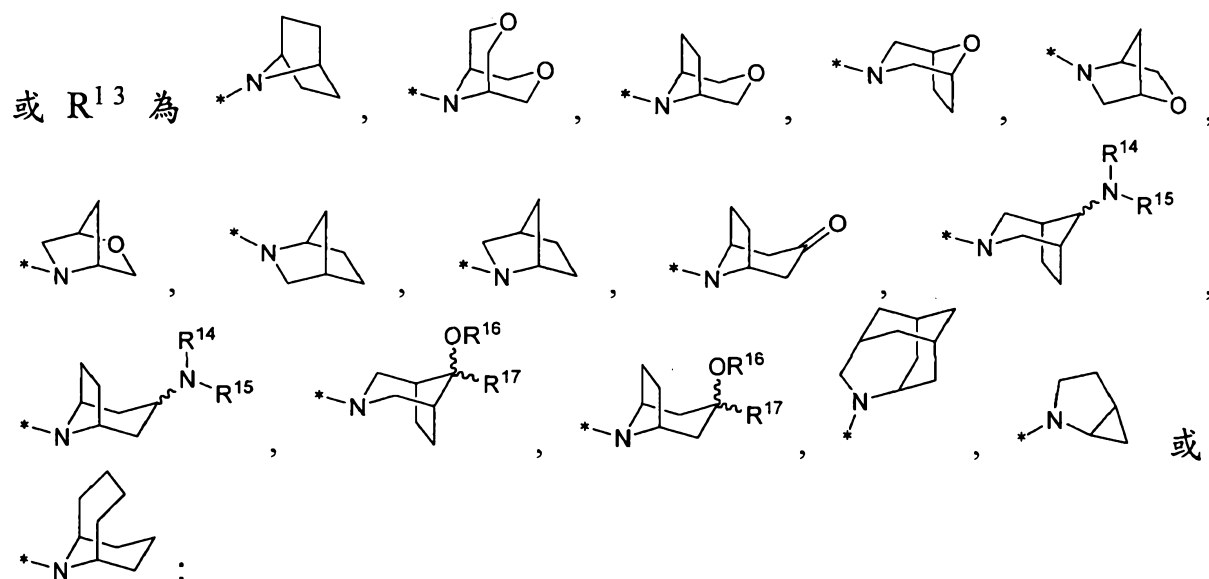
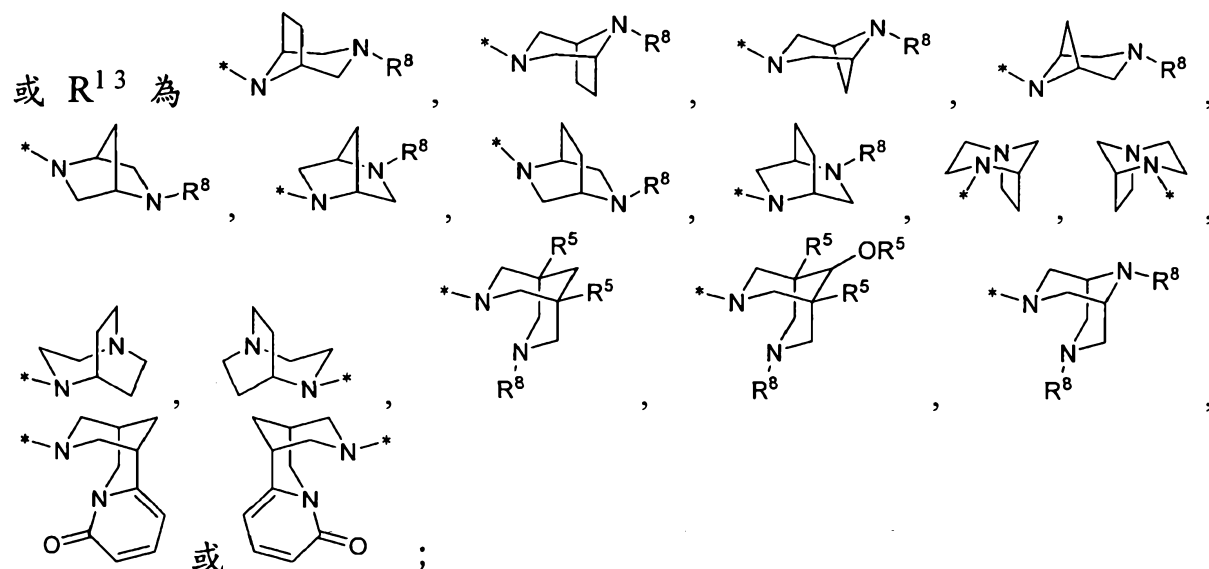
R^{10} 為氫或烷基；

R^{11} 為一氮四環基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡嗪基或高嗎福啉基，且係被0-1個烷基取代基取代；

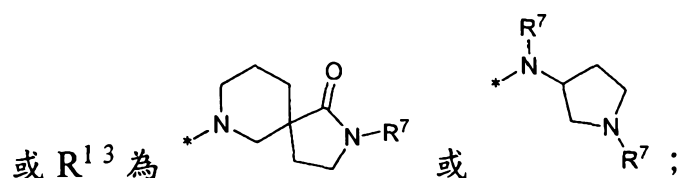
R^{12} 為氫、烷基、烷氧烷基、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基或 (R^{11}) 烷基；

R^{13} 為一氮四環基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、

嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡啶基
或高嗎福啉基，且係被 0-3 個取代基取代，取代基選自鹵
基、烷基、環烷基、烷氧烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、
 R^{11} 、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基、(R^{11})烷基
或 CO_2R^5 ；



或 R^{13} 為經過一個氮連接至羰基之 [4.3.0] 或 [3.3.0] 雙環狀二
胺，且係被 0-2 個 R^8 取代基取代；



R^{14} 為氫、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基或苺基；

R^{15} 為氫、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基或苺基；

或 $NR^{14}R^{15}$ 一起採用為一氮四園基、四氮吡咯基、六氮吡啶基、六氮吡嗪基、N-(烷基)六氮吡嗪基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氮吡啶基或高嗎福啉基；

R^{16} 為氫或烷基；

R^{17} 為氫、烷基或環烷基；且

X 為亞甲基、鍵結或不存在；

或其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一方面為式I化合物，其中：

R^1 為 CO_2R^5 或 $CONR^6R^7$ ；

R^2 為吡唑基、異噁唑基或咪唑基，且係被1個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：環烷基、四氮哌喃基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶酮基、苯并咪唑基、被1個烷基取代基取代之六氮吡啶基及被0-1個烷基取代基取代之吡啶基；及 R^2 係被1個取代基取代，取代基選自 CO_2R^5 、 $CON(R^{12})_2$ 及 COR^{13} ；及 R^2 係被0-1個烷基取代基取代；

R^3 為烷氧基；

R^4 為環烷基；

R^5 為氫或烷基；

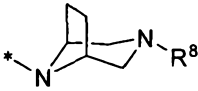
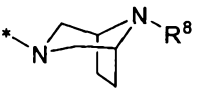
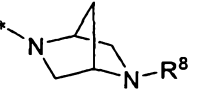
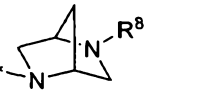
R^6 為烷基 SO_2 、環烷基 SO_2 或 $(R^9)(R^{10})NSO_2$ ；

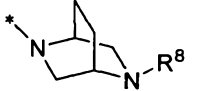
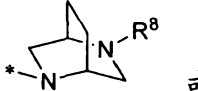
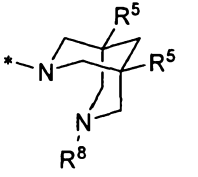
R^7 為氫；

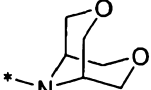
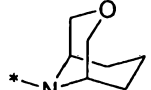
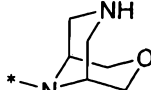
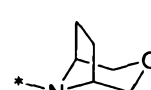
R^8 為氫、烷基或(環烷基)烷基；

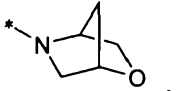
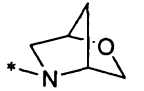
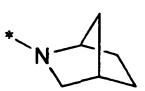
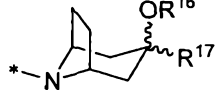
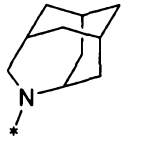
R^{12} 為烷基或烷氧烷基；

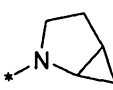
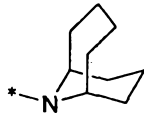
R^{13} 為一氮四環基、六氮吡啶基、六氮吡嗪基、嗎福啉基、高六氮吡嗪基或高嗎福啉基，且係被 0-3 個取代基取代，取代基選自鹵基、烷基、環烷基或烷氧烷基；

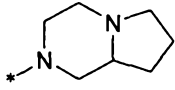
或 R^{13} 為 , , , ,

, , 或 ；

或 R^{13} 為 , , , , ,

, , , , , ,

 或 ；

或 R^{13} 為 ；

R^{16} 為氫；

R^{17} 為烷基；且

X 為鍵結；

或其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一方面為式 I 化合物，其中：

R^1 為 CO_2R^5 或 $CONR^6R^7$ ；

R^2 為吡唑基、異𠵼唑基或咪唑基，且係被 1 個取代基取代，
 取代基選自環丙基、環丁基、四氫呋喃基、苯基、嘧啶基、
 吡啶基、吡啶酮基、苯并咪唑基、N-甲基六氫吡啶基、吡
 啶基或甲基吡啶基；及 R^2 係被 1 個取代基取代，取代基選自
 CO_2R^5 、 $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ 及 COR^{13} ；及 R^2 係被 0-1 個甲基取代基取代；

R^3 為甲氧基；

R^4 為環己基；

R^5 為氫或烷基；

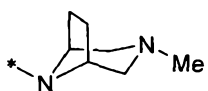
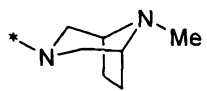
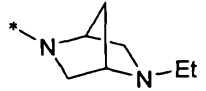
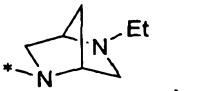
R^6 為異丙基 SO_2 、異丁基 SO_2 、環丙基 SO_2 或 Me_2NSO_2 ；

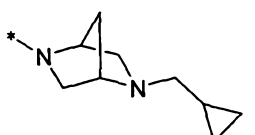
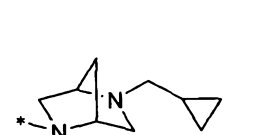
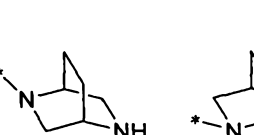
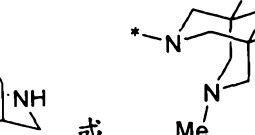
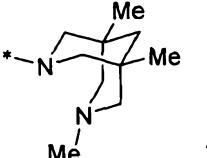
R^7 為氫；

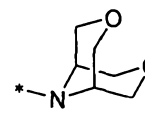
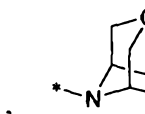
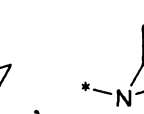
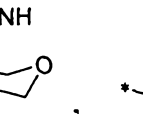
R^8 為氫、甲基、乙基或(環丙基)甲基；

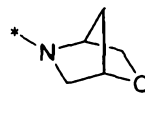
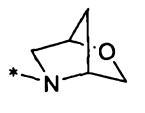
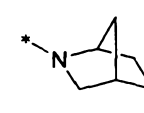
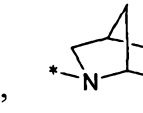
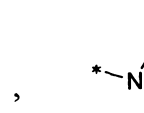
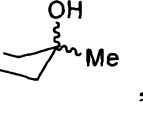
R^{12} 為異丙基或甲氧基乙基；

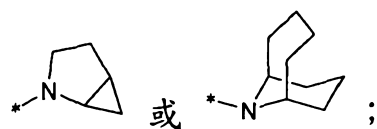
R^{13} 為二氟一氫四環基、二氟六氫吡啶基、甲基六氫吡
 啶基、環戊基六氫吡啶基、三甲基六氫吡啶基、嗎福啉基、
 二甲基嗎福啉基、(甲氧基甲基)嗎福啉基、N-甲基高六氫吡
 啶基或高嗎福啉基；

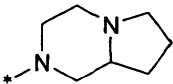
或 R^{13} 為 , , , ,

, , ,  或  ;

或 R^{13} 為 , , , , ,

, , , , , ,



或 R^{13} 為  ; 且

X 為鍵結 ;

或其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一方面為式 I 化合物，其中：

R^1 為 CO_2R^5 或 CONR^6R^7 ;

R^2 為呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、三唑基或四唑基；及 R^2 係被 1 個取代基取代，取代基選自環烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、被 0-1 個烷基取代基取代之六氫吡啶基及被 0-1 個烷基取代基取代之吡啶基；及 R^2 係被 1 個取代基取代，取代基選自 CO_2R^5 、 $\text{CON}(R^{12})_2$ 及 COR^{13} ；及 R^2 係被 0-1 個取代基取代，取代基選自酮基、胺基、烷基及鹵烷基；
 R^3 為氫、鹵基、烷基、烯基、羥基、苄氧基或烷氧基；

R^4 為環烷基；

R^5 為氫或烷基；

R^6 為氫、烷基、烷基 SO_2 、環烷基 SO_2 、鹵烷基 SO_2 、 $(R^9)(R^{10})\text{NSO}_2$ 或 $(R^{11})\text{SO}_2$ ；

R^7 為氫或烷基；

R^8 為氫、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、烷羰基、環烷基羰基、鹵烷基羰基、烷氧羰基、烷基 SO_2 、環烷基 SO_2 、鹵烷基 SO_2 、胺基羰基、(烷胺基)羰基、(二烷胺基)羰基、苄基、苄氧羰基或吡啶基；

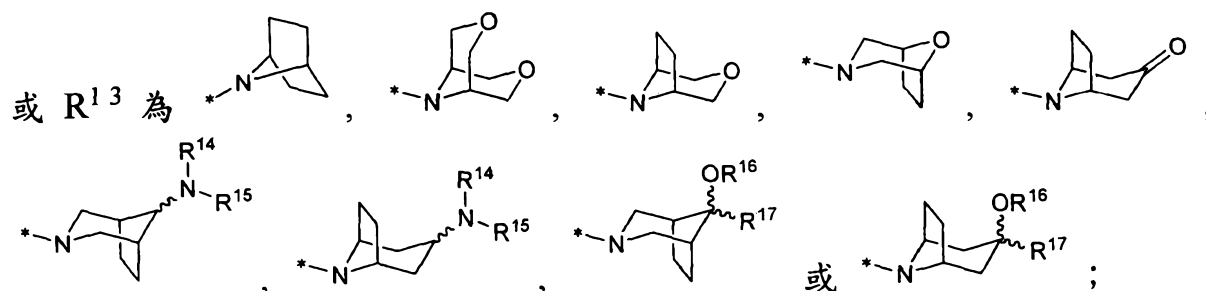
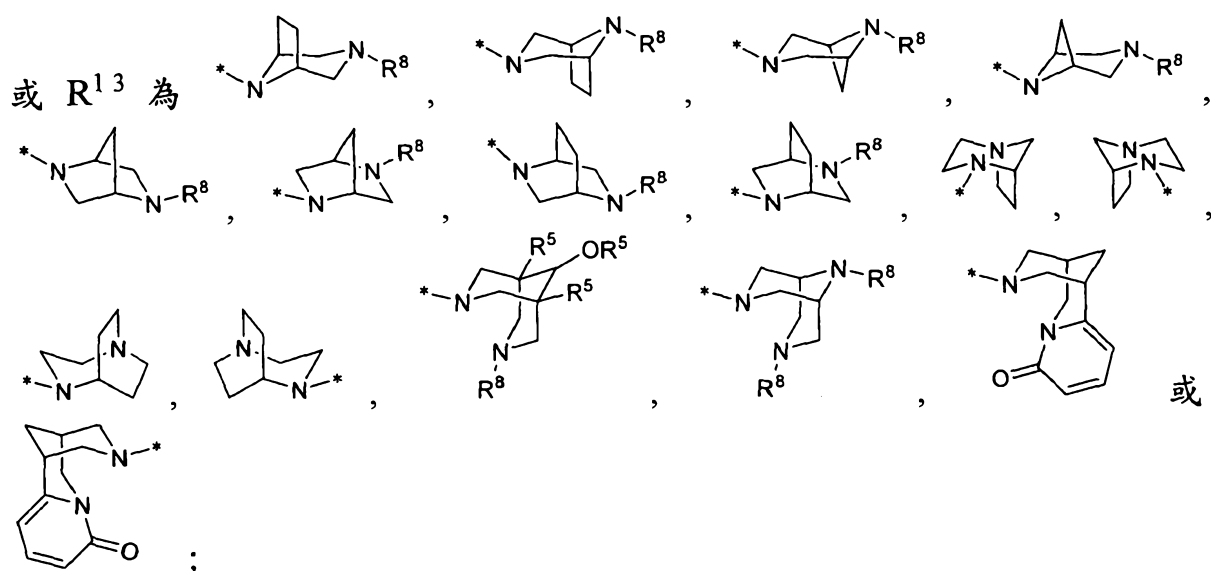
R^9 為氫或烷基；

R^{10} 為氫或烷基；

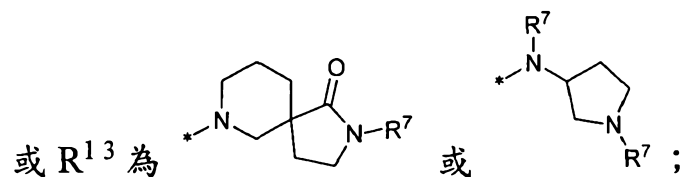
R^{11} 為一氮四園基、四氮吡咯基、六氮吡啶基、六氮吡嗪基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氮吡啶基、高六氮吡嗪基或高嗎福啉基，且係被 0-1 個烷基取代基取代；

R^{12} 為氫、烷基、烷氧烷基、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基或 (R^{11}) 烷基；

R^{13} 為一氮四園基、四氮吡咯基、六氮吡啶基、六氮吡嗪基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氮吡啶基、高六氮吡嗪基或高嗎福啉基，且係被 0-3 個取代基取代，取代基選自烷基、烷氧烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、 R^{11} 、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基、 (R^{11}) 烷基或 $CO_2 R^5$ ；



或 R^{13} 為經過一個氮連接至羰基之 [4.3.0] 或 [3.3.0] 雙環狀二胺，且係被 0-2 個 R^8 取代基取代；



R^{14} 為氫、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基或苺基；

R^{15} 為氫、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基或苺基；

或 $NR^{14}R^{15}$ 一起採用為一氮四園基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、N-(烷基)六氫吡嗪基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基或高嗎福啉基；

R^{16} 為氫或烷基；

R^{17} 為氫、烷基或環烷基；且

X 為亞甲基、鍵結或不存在；

或其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一方面為式 I 化合物，其中 R^1 為 $CONR^6R^7$ ； R^6 為烷基 SO_2 、環烷基 SO_2 、鹵烷基 SO_2 、 $(R^9)_2NSO_2$ 或 $(R^{10})SO_2$ ；且 R^7 為氫。

本發明之另一方面為式 I 化合物，其中 R^2 為吡啶基，被 1 個選自環丙基、環丁基、N-烷基六氫吡啶-4-基、3-烷基吡啶-4-基及四氫呋喃-4-基之取代基，1 個選自 $CON(R^{12})_2$ 與 COR^{13} 之取代基，及 0-1 個烷基取代基取代。

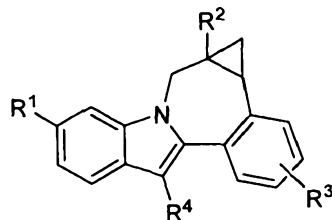
本發明之另一方面為式 I 化合物，其中 R^3 為氫。

本發明之另一方面為式 I 化合物，其中 R^3 為甲氧基。

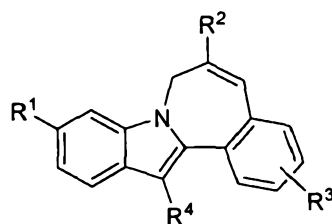
本發明之另一方面為式I化合物，其中 R^4 為環己基。

本發明之另一方面為式I化合物，其中 R^6 為 $(R^9)(R^{10})NSO_2$ 或 $(R^{11})SO_2$ 。

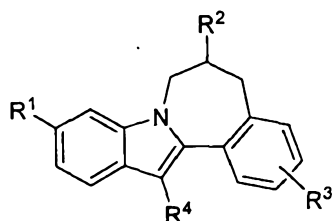
本發明之另一方面為式I化合物，其中X為亞甲基。



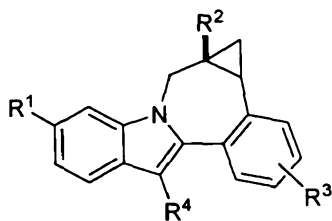
本發明之另一方面為式I化合物，其中X為鍵結。



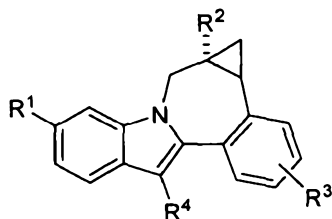
本發明之另一方面為式I化合物，其中X為不存在。



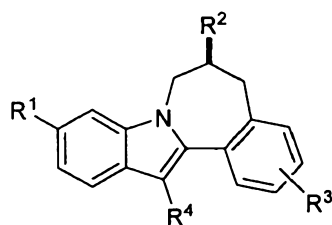
本發明之另一方面係為根據下列立體化學之式I化合物。



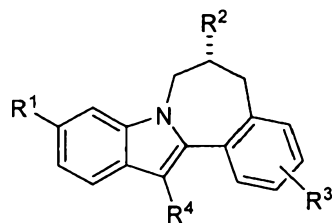
本發明之另一方面係為根據下列立體化學之式I化合物。



本發明之另一方面係為根據下列立體化學之式I化合物。



本發明之另一方面係為根據下列立體化學之式I化合物。



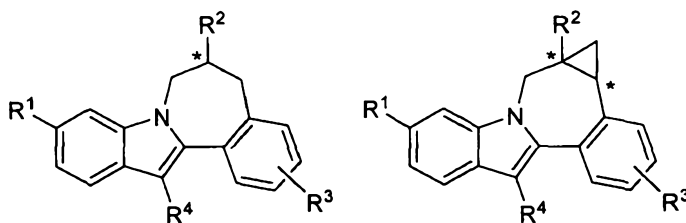
關於式I化合物，變數取代基，包括 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$ 及X，其任何例証之範圍可獨立地與一種變數取代基之任何其他例証之範圍一起使用。因此，本發明包括不同方面之組合。

除非另有指定，否則此等術語具有下述意義。"烷基"係意謂由1至6個碳所構成之直鏈或分枝狀烷基。"烯基"係意謂由2至6個碳所構成，具有至少一個雙鍵之直鏈或分枝狀烷基。"炔基"係意謂由2至6個碳所構成，具有至少一個參鍵之直鏈或分枝狀烷基。"環烷基"係意謂由3至7個碳所構成之單環狀環系統。"鹵烷基"與"鹵烷氧基"包括所有鹵化異構物，從單鹵基至全鹵基。具有烴部份基團之術語(例如烷氧基)包括關於該烴部份之直鏈與分枝狀異構物。括弧與多括弧術語係意欲對熟諳此藝者闡明結合關係。例如，譬如((R)烷基)一詞係意謂進一步被取代基R取代之烷基取代基。

本發明包括該化合物之所有藥學可接受之鹽形式。藥學上可接受之鹽係為其中抗衡離子不會顯著地助長化合物之

生理學活性或毒性，且其本身係充作藥理學相當物者。此等鹽可根據一般有機技術，採用市購可得之試劑製成。一些陰離子鹽形式包括醋酸鹽、阿西斯酸鹽(acistrate)、苯磺酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖苷酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、碘化物、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及愛克辛諾弗酸鹽。一些陽離子鹽形式包括銨、鋁、苺星(benzathine)、銻、鈣、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺、鋰、鎂、葡甲胺、4-苯基環己胺、六氫吡啶、鉀、鈉、丁三醇胺及鋅。

一些本發明化合物具有不對稱碳原子(參閱,例如下文化合物)。本發明係包括所有立體異構形式,包括對掌異構物與非對映異構物,以及立體異構物之混合物,譬如外消旋物。一些立體異構物可使用此項技藝中已知之方法製成。此等化合物與相關中間物之立體異構混合物,可根據此項技藝中一般已知之方法,被分離成個別異構物。



合成方法

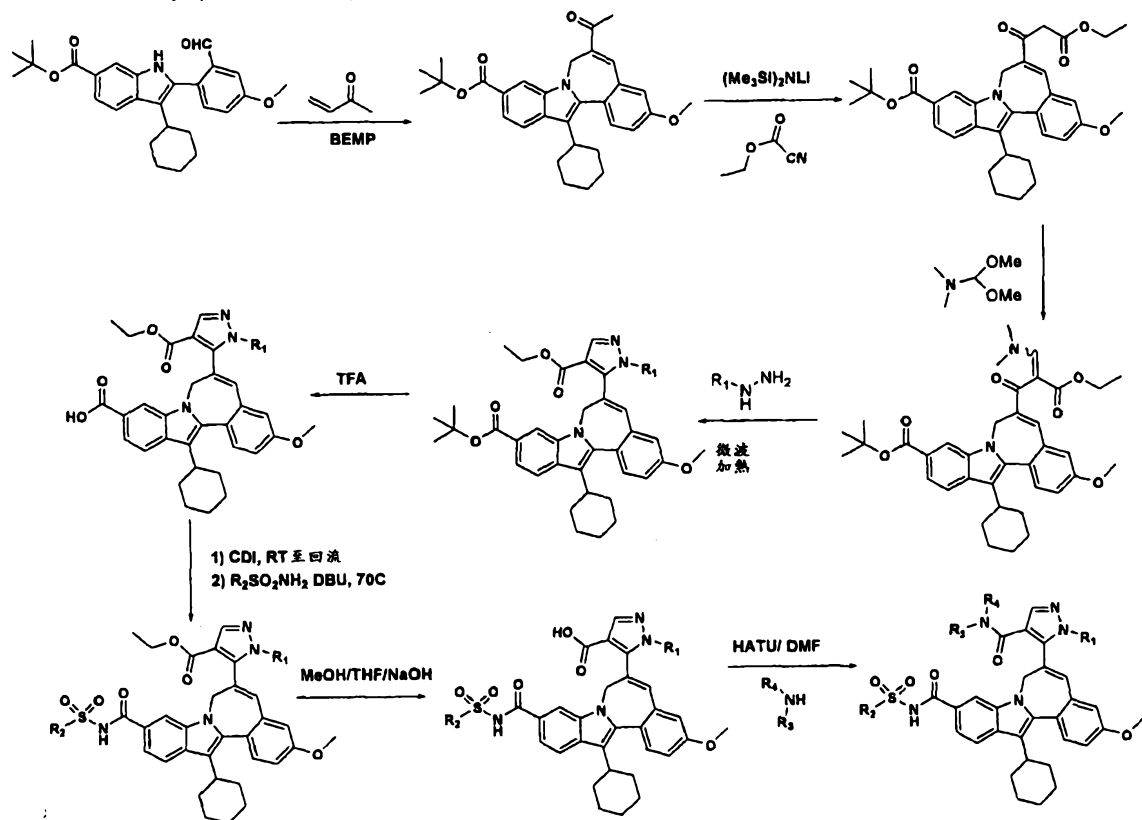
此等化合物可藉此項技藝中已知之方法，包括下文所述者，及包括此項技藝之技術範圍內之變型而製成。一些試劑與中間物係為此項技藝中已知。其他試劑與中間物可藉此項技藝中已知之方法，使用可容易取得之物質製成。用

以說明化合物合成之變數(例如經編號之"R"取代基)，係僅意欲說明如何製造該化合物，並非欲與請求項中或本專利說明書之其他段落中所使用之變數混淆。下述方法係為達說明目的，並非意欲限制本發明之範圍。

使用於圖式中之縮寫一般係按照此項技藝中所使用之慣用法。於本專利說明書與實例中所使用之化學縮寫係定義如下："NaHMDS"為鈉雙(三甲基矽烷基)胺；"DMF"為N,N-二甲基甲醯胺；"MeOH"為甲醇；"NBS"為N-溴基琥珀醯亞胺；"Ar"為芳基；"TFA"為三氟醋酸；"LAH"為氫化鋰鋁；"BOC"，"DMSO"為二甲亞砜；"h"為小時；"rt"為室溫或滯留時間(內文將指述)；"min"為分鐘；"EtOAc"為醋酸乙酯；"THF"為四氫呋喃；"EDTA"為乙二胺四醋酸；"Et₂O"為乙醚；"DMAP"為4-二甲胺基吡啶；"DCE"為1,2-二氯乙烷；"ACN"為乙腈；"DME"為1,2-二甲氧基乙烷；"HOBt"為1-羥基苯并三唑水合物；"DIEA"為二異丙基乙胺，"Nf"為CF₃(CF₂)₃SO₂-；及"TMOF"為原甲酸三甲酯。

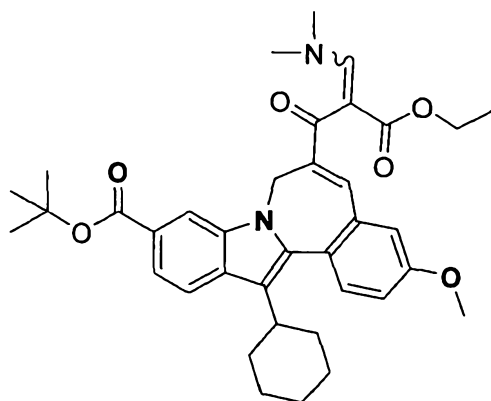
於本文中使用的縮寫係定義如下："1 x"為一次，"2 x"為兩次，"3 x"為三次，"°C"為攝氏度數，"eq"為一當量或數當量，"g"為一克或數克，"mg"為一毫克或數毫克，"L"為一公升或數公升，"mL"為一毫升或數毫升，"μL"為一微升或數微升，"N"為當量濃度，"M"為莫耳濃度，"mmol"為一毫莫耳或數毫莫耳，"min"為一分鐘或數分鐘，"h"為一小時或數小時，"rt"為室溫，"RT"為滯留時間，"atm"為大氣，"psi"為每平方英吋之磅數，"conc."為濃縮，"sat"或"sat'd"為飽和，

"MW" 為分子量，"mp" 為熔點，"ee" 為對掌異構物過量，"MS" 或 "Mass Spes" 為質量光譜法，"ESI" 為電噴霧離子化作用質量光譜，"HR" 為高解析度，"HRMS" 為高解析質量光譜法，"LCMS" 為液相層析法質量光譜法，"HPLC" 為高壓液相層析法，"RP HPLC" 為逆相 HPLC，"TLC" 或 "tlc" 為薄層層析法，"NMR" 為核磁共振光譜學，" ^1H " 為質子，" δ " 為 delta，"s" 為單峰，"d" 為二重峰，"t" 為三重峰，"q" 為四重峰，"m" 為多重峰，"br" 為寬廣，"Hz" 為赫茲，及 " α "、" β "、"R"、"S"、"E" 及 "Z" 為熟諳此藝者所熟悉之立體化學名稱。



【實施方式】

13-環己基-6-((2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-(乙氧羰基)-2-丙烯醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧酸第三-丁酯



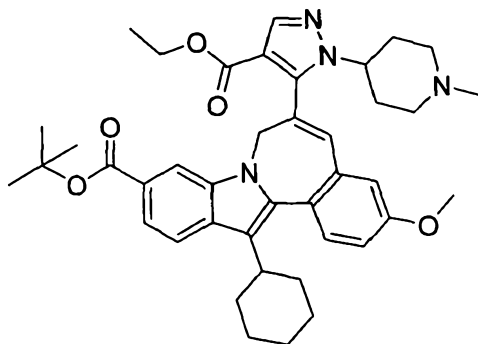
於 50 毫升圓底燒瓶中，使 13-環己基-6-(3-乙氧基-3-酮基丙
 醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸
 第三-丁酯 (1.63 克，2.92 毫莫耳) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺二甲
 基縮醛 (7.0 毫升，52.7 毫莫耳) 中。將反應物置於氮大氣下，
 並於油浴中加熱至回流 (110°C)，歷經 2.75 小時。使反應物在
 氮大氣下冷卻，然後，使用旋轉蒸發，在真空中移除揮發
 性物質，以獲得橘色泡沫物。TLC 分析 (SiO₂ 板，溶離-50%
 乙醚在己烷中) 確認反應完成。使試樣在真空中於室溫下乾
 燥過夜，而產生 1.87 克烯胺中間物，橘色-琥珀色泡沫物，
 將其使用於下一步驟，未進行任何進一步純化。

中間物烯胺之 LC-MS：

LC-MS 滯留時間 2.81 分鐘；613 m/z (MH⁺)。LC 數據係被記
 錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu
 LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下
 之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/
 分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑
 B，梯度液時間為 2 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 3
 分鐘，其中溶劑 A 為 10% MeOH/90% H₂O/0.1% 三氟醋酸，且溶
 劑 B 為 10% H₂O/90% MeOH/0.1% 三氟醋酸。MS 數據係使用關

於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯



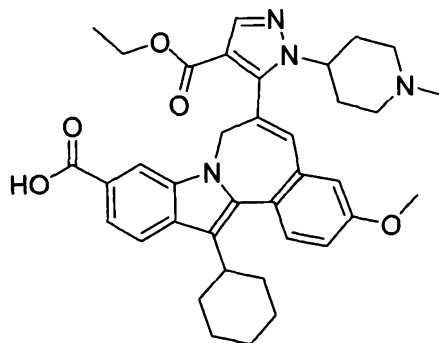
於5毫升微波容器中，使13-環己基-6-((2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-(乙氧羰基)-2-丙烯醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧酸第三-丁酯(500毫克，0.816毫莫耳)懸浮於乙醇(2.5毫升)與1,4-二氧陸園(0.65毫升)中。於反應物中，添加4-胼基-1-甲基六氫吡啶二鹽酸鹽(173.6毫克，0.859毫莫耳)與三乙胺(0.341毫升，2.448毫莫耳)。將微波容器在惰性氮大氣下加蓋，並將反應物在160°C下加熱40分鐘。將反應物與先前於相同實驗條件下操作之實驗物質合併。以醋酸乙酯稀釋混合物，且以1.0N鹽酸水溶液洗滌。合併酸性水相，及使用醋酸乙酯逆萃取一次。合併醋酸乙酯離份，並相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液與鹽水洗滌。使有機相以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，以獲得橘色-琥珀色泡沫物。使粗產物吸附至3.1克矽膠上，使用二氯甲烷，接著，在以二氯甲烷溶劑混合物中之2%甲醇填充之34.7克矽膠漿液上層析，使產物溶離，使用2%甲醇在二氯

甲烷至5% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液。合併純產物溶離份，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除溶劑。然後，使產物在真空中於室溫下乾燥，獲得753毫克(62%)標題化合物，為黃色非晶質固體。

¹H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 1.23-1.30 (m, 1H) 1.31-1.36 (m, 3H) 1.36-1.53 (m, 5H) 1.56 (s, 9H) 1.58-1.74 (m, 4H) 1.78 (d, J = 10.99 Hz, 2H) 1.91-2.00 (m, 5H) 2.00-2.14 (m, 4H) 2.18 (d, J = 10.99 Hz, 1H) 2.61 (d, J = 10.68 Hz, 1H) 2.83-2.92 (m, 1H) 2.97 (t, J = 11.60 Hz, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.30 (d, J = 5.80 Hz, 2H) 4.68 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 4.92 (d, J = 14.95 Hz, 1H) 6.67 (s, 1H) 6.93 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.07 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.64 (dd, J = 8.55, 1.22 Hz, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.82 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.92 (s, 1H)

LC-MS 滯留時間 2.77 分鐘；679 m/z (MH⁺)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

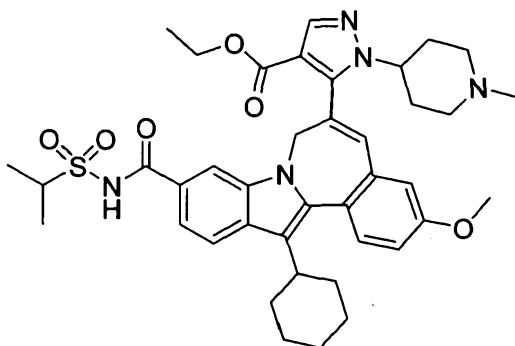
7H- 吡啶并 [2,1-a][2] 苯并 一 氣 七 園 烯 -10- 羧 酸, 13- 環 己 基 -6-[4-(乙 氧 羰 基)-1-(1- 甲 基 -4- 六 氫 吡 啶 基)-1H- 吡 啶 -5- 基]-3- 甲 氧 基 -



將 1,2-二氯乙烷 (5.5 毫升) 中之 7H-吲哚并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯-10-羧酸, 13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯 (744 毫克, 1.096 毫莫耳), 接著 TFA (5.50 毫升) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣及室溫下攪拌 2 小時。使用迴轉式蒸發器, 在真空中自反應物移除揮發性物質。使作為琥珀色泡沫物之所形成產物溶於二氯甲烷中, 並添加苯。使用迴轉式蒸發器, 在真空中移除揮發性物質。重複此溶於二氯甲烷/苯中及移除之程序, 以幫助移除反應物中之自由態 TFA。使作為琥珀色泡沫物之產物在真空中於室溫下乾燥過夜, 產生 920 毫克標題化合物, 為非晶質黃色固體。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿- D) δ ppm 0.58-0.68 (m, 0.4H) 0.75 (d, J = 14.04 Hz, 0.6H) 1.03-1.14 (m, 1.0H) 1.16-1.27 (m, 0.8H) 1.28-1.41 (m, 4.6H) 1.42-1.54 (m, 2.4H) 1.64 (d, J = 14.04 Hz, 0.6H) 1.73-1.87 (m, 2.2H) 1.88-2.25 (m, 6.5H) 2.26-2.39 (m, 0.6H) 2.43-2.56 (m, 2.1H) 2.69 (s, 1.2H) 2.82 (t, J = 12.36 Hz, 0.5H) 2.94 (q, J = 11.90 Hz, 1.6H) 3.06 (d, J = 10.07 Hz, 0.6H) 3.26 (d, J = 9.77 Hz, 0.4H) 3.51 (d, J = 10.99 Hz, 1.1H) 3.64 (s, 0.4H) 3.85-3.98 (m, 3.2H) 4.25-4.40 (m, 2.0H) 4.73 (d, J = 14.95 Hz, 0.9H) 4.95 (d, J = 15.26 Hz, 0.9H) 5.98 TFA/ H_2O (s, 4.3H) 6.67-6.76 (m, 1.0H)

1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺酰基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并-1,4-二氮七園烯基-6-基]-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-, 乙酯



- 23 -

於 THF (10 毫升) 中。於反應物中，添加 CDI (406 毫克，2.507 毫莫耳)，並將反應物在室溫及氮大氣下攪拌 1 小時。將反應物在氮大氣下加熱至回流，歷經一小時，冷卻，且添加丙烷-2-磺醯胺 (648 毫克，5.26 毫莫耳)，接著為 DBU (450 微升，2.99 毫莫耳)。將反應物再一次置於氮大氣下，及在 70°C 下加熱過夜。

將反應物以醋酸乙酯 (約 150 毫升) 稀釋，並相繼以 1.0N 鹽酸水溶液 (2x50 毫升) 與鹽水洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，然後過濾。為確保完成鹽酸鹽形成，將大約 10 毫升在乙醚中之 2.0N 氯化氫添加至濾液中，接著使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。使殘留物溶於苯中，及在真空中移除揮發性物質。使粗產物在真空中乾燥，而得 1.07 克產物，為黃色泡沫物/非晶質薄膜。將此粗產物以本身使用於進一步合成。

LC-MS 滯留時間 1.68 分鐘；726 m/z (MH⁻)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。試樣顯示在 220 毫微米下之小吸收峰 (~6%)，具有 m/e = 744 (MH⁺)，其可為氧化作用

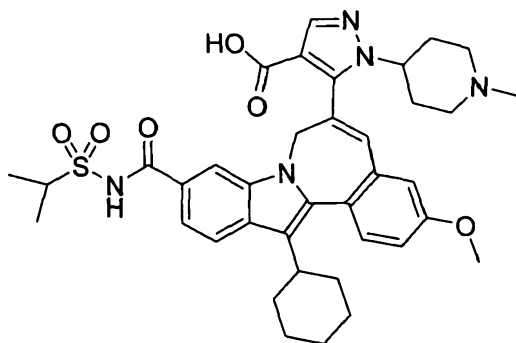
不純物(母體 MW+16 個質量單位)，滯留時間 = 1.50 分鐘。自小規模反應所單離標題化合物之特徵鑒定係於如上述之類似條件下進行：藉逆相 HPLC 單離：於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。使試樣溶於乙腈 /DMF (1:1) (4 毫升) 中，使用 Phenomenex Luna C18 30 x 100 毫米 10 μ 管柱純化，並使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 40 毫升 / 分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A / 20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A / 100% 溶劑 B，梯度液時間為 20 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 在 95:5 水 / 乙腈中之 10 mM 醋酸銨，%B = 在 5:95 水 / 乙腈中之 10 mM 醋酸銨溶劑系統。標題化合物係在 10.4 與 11.4 分鐘之間收集。合併產物溶離份，及在真空中移除揮發性物質。形成三氟醋酸鹽，其方式是，使產物溶於二氯甲烷 (~12 毫升) 中，並使用 Whatman autovial 0.45 微米濾器過濾，接著添加 TFA (35 微升，0.454 毫莫耳)，然後使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。最後，使產物在真空中於室溫下乾燥。1H NMR 顯示經限制之旋轉及 / 或鹽形成，伴隨著光譜吸收峰之變寬與分裂之特徵。

1H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 0.43-0.65 (m, 1.4H) 0.75-0.98 (m, 1.5H) 1.02-1.32 (m, 6.2H) 1.30-1.57 (m, 12.8H) 1.59-1.87 (m, 2.7H) 1.89-2.19 (m, 6.3H) 2.34-2.58 (m, 2.4H) 2.68 (s, 1.7H) 2.74-3.09 (m, 2.7H) 3.23 (d, J = 8.55 Hz, 0.8H) 3.53 (m, 1.8H) 3.66-3.87 (m, 2.8H) 3.88-3.93 (m, 3.8H) 3.94-4.04 (m, 1.6H) 4.22-4.41 (m, 2.0H) 4.72 (d, J = 14.95 Hz,

1.0H) 4.94 (dd, $J = 14.65, 5.80$ Hz, 1.0H) 6.70 (d, $J = 7.63$ Hz, 1.1H) 6.88-7.01 (m, 1.1H) 7.04-7.15 (m, 1.1H) 7.37 (d, $J = 8.24$ Hz, 0.6H) 7.48-7.59 (m, 1.5H) 7.73 (s, 0.6H) 7.85-7.94 (m, 2.6H) 8.87 (s, 0.5H) 11.13-12.06 (m, 0.9H)。

LC-MS 滯留時間 1.71 分鐘；726 m/z (MH^-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O /10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O /95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯基-6-基]-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-

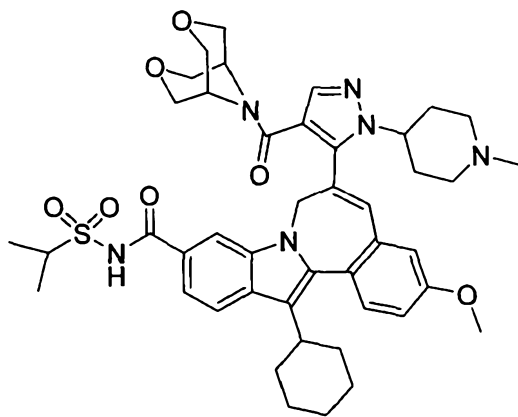


使 1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯基-6-基]-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-, 乙酯*鹽酸鹽 (0.87 克, 1.138 毫

莫耳)溶於THF (12毫升)中，並將甲醇(12毫升)添加至反應物中，接著為1N氫氧化鈉水溶液(12毫升，12.00毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，且在室溫下攪拌19小時。以醋酸乙酯(400毫升)稀釋反應物，及以1.0N鹽酸水溶液(2x60毫升)洗滌。將水層合併，且以醋酸乙酯(2x75毫升)逆萃取。合併有機相，並以鹽水洗滌，且以硫酸鎂脫水乾燥，及過濾。於黃色濾液中，添加10毫升在乙醚中之2.0M氯化氫，然後，使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。使產物溶於二氯甲烷與苯中，接著，在真空中移除揮發性物質，而得帶紅色-橘色油。使產物再一次溶於二氯甲烷中，及在真空中移除溶劑，於真空中在室溫下乾燥後，獲得橘色泡沫物，其產生799毫克。

LC-MS滯留時間1.14分鐘；698 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有[LC COLUMN]管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器。採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H₂O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H₂O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-(3,7-二氧-9-氣雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-(1-甲基-4-六氣吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



使 1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)- *HCl 鹽 (64 毫克，0.087 毫莫耳) 溶於 DMF (869 微升) 中，並將 HATU (111 毫克，0.292 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 1.3 小時。將 DMAP (55.9 毫克，0.458 毫莫耳) 添加至反應物中，接著為胺試劑，3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬烷鹽酸鹽 (37.5 毫克，0.226 毫莫耳)。將反應物再一次於氮大氣下加蓋，並於室溫下攪拌過夜 (16 小時)。

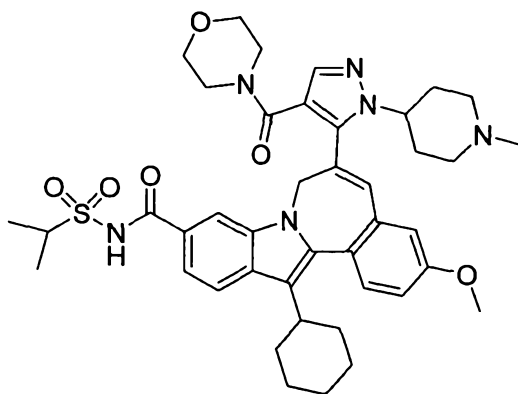
使產物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。使反應混合物溶於乙腈/DMF 混合物 (總體積 = 4 毫升) 中，並使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD，5 微米 19 毫米 x 100 毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 25 毫升/分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 15 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B

= 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。產物之滯留時間 = 6.5 分鐘。在真空中自產物溶離份移除揮發性物質，並使用二氯甲烷，將試樣轉移至小玻璃瓶，及在氮掃射下移除揮發性物質。使產物在真空中於室溫下乾燥，以產生黃色非晶質固體。初步 HPLC 分析顯示進一步純化係為所期望的。使試樣進一步於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1) (2 毫升) 中，使用 Phenomenex Luna C18 30 x 100 毫米 10 μ 管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 40 毫升/分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 20 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 在 95:5 水/乙腈中之 10 mM 醋酸銨，%B = 在 5:95 水/乙腈中之 10 mM 醋酸銨溶劑系統。產物顯示具有滯留時間為 8.5 分鐘之旋轉異構物吸收峰與 8.9 分鐘下之肩峰。合併產物溶離份，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。將灰白色、淡黃色產物置於真空泵下，並在真空中乾燥大約 1 小時，接著，溶於二氯甲烷中，且轉移至 25 毫升梨子形燒瓶，添加 TFA (30 微升，0.389 毫莫耳)，然後，使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。使用二氯甲烷，將產物轉移至 CMDD 小玻璃瓶，接著，使用氮掃射濃縮，及最後使用迴轉式蒸發器，在真空中移除溶劑之其餘部份。使試樣在真空中於室溫下乾燥，產生 32.4 毫克 (40%)，為黃色非晶質薄膜。

¹H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 1.13-1.30 (m, 1.4H) 1.33-1.47 (m, 5.9H) 1.50 (d, $J = 6.41$ Hz, 2.7H) 1.69-1.86 (m, 2.4H) 1.89-2.02 (m, 2.6H) 2.02-2.17 (m, 2.6H) 2.24-2.77 (m, 4.5H) 2.77-3.04 (m, 3.8H) 3.09-3.54 (m, $J = 110.48$ Hz, 5.5H) 3.64 (d, $J = 46.08$ Hz, 4.7H) 3.93 (s, 3.0H) 3.96-4.21 (m, 3.3H) 4.43 (s, 4.7H) 4.55-4.73 (m, 1.9H) 4.75-4.94 (m, 1.7H) 5.05 (s, 0.8H) 6.81 (s, 1.0H) 6.87-6.96 (m, 1.1H) 7.09-7.17 (m, 1.1H) 7.50-7.64 (m, 2.2H) 7.64-7.78 (m, 1.6H) 7.88-7.99 (m, 1.1H) 10.20 (s, 0.8H) 11.46 (s, 1.1H)。

LC-MS 滯留時間 1.46 分鐘；809 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-



使 1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺酰基]胺基]羰基]-7H-吡咯并[2,1-a][2]苯并-1-氣七園烯基-6-基]-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-*HCl 鹽 (68 毫克，0.092 毫莫耳) 溶於 DMF (924 微升) 中，並將 HATU (72.7 毫克，0.191 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 1 小時。將 DMAP (45.9 毫克，0.376 毫莫耳) 添加至反應物中，接著為胺試劑，嗎福啉 (24.2 微升，0.277 毫莫耳)。將反應物再一次於氮大氣下加蓋，並於室溫下攪拌過夜 (18 小時)。使反應物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1) (2 毫升) 中，使用 Phenomenex Luna C18 30 x 100 毫米 10u 管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 40 毫升/分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 20 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 在 95:5 水/乙腈中之 10 mM 醋酸銨，%B = 在 5:95 水/乙腈中之 10 mM 醋酸銨溶劑系統。產物之滯留時間為 8.8 分鐘。合併產物溶離份，及使用連接至真空泵之迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發

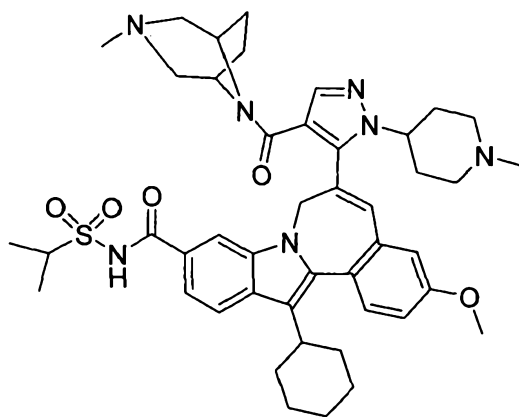
性物質。使產物在真空中於室溫下乾燥大約45分鐘，接著使用二氯甲烷，轉移至25毫升梨子形燒瓶，並添加TFA (60微升，0.779毫莫耳)。然後，於迴轉式蒸發器上在真空中移除揮發性物質，且在真空中於室溫下乾燥大約1小時，接著再溶於大約3毫升二氯甲烷(混濁)中，然後，經過0.45微米注射濾器過濾，及轉移至小玻瓶。使用氮掃射，使溶液濃縮，並添加TFA (15微升，0.195毫莫耳)，接著，於迴轉式蒸發器上在真空中移除揮發性物質，而產生橘色固體，使其在真空中於室溫下乾燥過夜，獲得34.9毫克(55%)標題化合物。標題化合物之質子NMR顯示吸收峰之變寬，伴隨著經限制之旋轉/確認之特徵。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿- D) δ ppm 1.11-1.30 (m, 2.4H) 1.32-1.54 (m, 10.1H) 1.79 (d, $J = 9.77$ Hz, 2.4H) 1.87-2.18 (m, 6.5H) 2.78-2.98 (m, 5.3H) 3.05-3.21 (m, 1.6H) 3.43 (s, 2.2H) 3.59 (s, 2.5H) 3.90-3.95 (m, 4.1H) 3.96-4.14 (m, 5.4H) 4.60 (d, $J = 14.95$ Hz, 1.0H) 4.87 (d, $J = 17.09$ Hz, 0.9H) 5.02 (s, 0.2H) 6.71-6.85 (m, 1.0H) 6.90-6.97 (m, 1.0H) 7.08-7.16 (m, 1.0H) 7.50-7.63 (m, 2.2H) 7.67 (d, $J = 6.10$ Hz, 1.5H) 7.94 (d, $J = 8.24$ Hz, 0.3H) 10.13 (s, 1H) 11.41 (s, 0.6H)。

LC-MS 滯留時間1.49分鐘；767 m/z (MH^-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器。採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4

分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈 /95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈 /10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



使 1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-*HCl 鹽 (71.2 毫克，0.097 毫莫耳) 溶於 DMF (967 微升) 中，並將 HATU (82.2 毫克，0.216 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 1 小時。將 DMAP (64.5 毫克，0.528 毫莫耳) 添加至反應物中，接著為胺試劑，3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽 (82.4 毫克，0.414 毫莫耳)。註：將過量胺添加至反應物中，因此，添加另外量之 DMAP (50 毫克，0.409 毫莫耳)，以補償該胺之二鹽酸鹽。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 (17 小時)。

使反應物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與

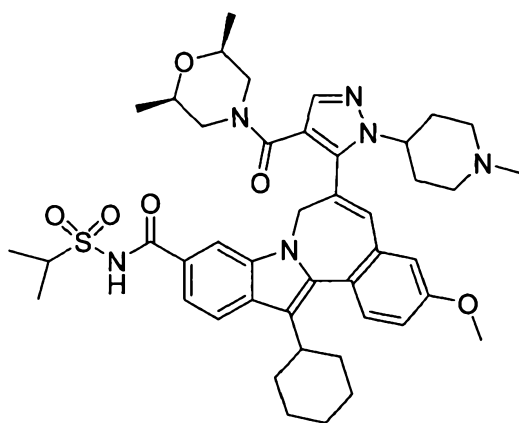
SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (3:1) (4 毫升) 中，使用 Phenomenex Luna C18 30 x 100 毫米 10u 管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 40 毫升/分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 20 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 在 95:5 水/乙腈中之 10 mM 醋酸銨，%B = 在 5:95 水/乙腈中之 10 mM 醋酸銨溶劑系統。產物之滯留時間為 9.3 分鐘。合併產物溶離份，及使用迴轉式蒸發器，使用真空泵，在真空中移除揮發性物質。使產物在真空中於室溫下短暫地乾燥，且 TFA 鹽係藉由溶於二氯甲烷中，並添加 TFA (60 微升，0.779 毫莫耳) 而製成。在真空中移除揮發性物質，且使試樣再溶於二氯甲烷中，經過 0.45 微米注射濾器過濾，及濃縮溶液。將另外量之 TFA (15.0 微升，0.195 毫莫耳) 添加至產物溶液中，並使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質，以獲得橘色固體。使標題化合物在真空中於室溫下乾燥過夜，而產生 35.8 毫克 (34%)，為非晶質橘色固體。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 0.68-1.29 (m, 3.6H) 1.28-1.53 (m, 9.3H) 1.61 (s, 1.2H) 1.79 (d, $J = 11.29$ Hz, 2.2H) 1.87-2.35 (m, 8.4H) 2.38-2.74 (m, 4.1H) 2.75-3.48 (m, 9.1H) 3.73 (d, $J = 54.32$ Hz, 2.6H) 3.85-4.03 (m, 3.7H) 4.46-4.98 (m, 3.3H) 4.97-5.52 (m, 3.2H) 6.75 (s, 0.6H) 6.89-6.98 (m, 1.2H) 7.06-7.16 (m, 1.0H) 7.37-7.81 (m, 3.4H) 7.94 (dd, $J = 25.48, 8.09$ Hz, 1.0H) 8.10 (s, 0.4H) 10.16 (s, 0.7H) 11.53 (s, 0.9H) 11.73

(s, 0.9H)。

LC-MS 滯留時間 1.59 分鐘；806 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



使 1H-吡啶-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-*HCl 鹽 (73.6 毫克，0.100 毫莫耳) 溶於 DMF (1.000 毫升) 中，並將 HATU (84 毫克，0.220 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下

攪拌 1.3 小時。將 DMAP (50.3 毫克, 0.412 毫莫耳) 添加至反應物中, 接著為胺試劑, (2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉 (37.1 微升, 0.300 毫莫耳)。將反應物再一次於氮大氣下加蓋, 並於室溫下攪拌過夜 (16 小時)。

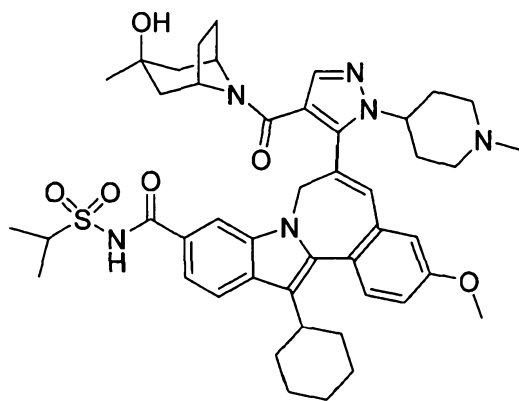
使反應物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化, 採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。將反應物在乙腈/DMF (1:1) (2 毫升) 中稀釋, 使用 Phenomenex Luna C18 30 x 100 毫米 10 μ 管柱純化, 且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件, 流率為 40 毫升/分鐘, 梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B, 梯度液時間為 20 分鐘, 使用操作時間為 20 分鐘, 使用 %A = 在 95:5 水/乙腈中之 10 mM 醋酸銨, %B = 在 5:95 水/乙腈中之 10 mM 醋酸銨溶劑系統。合併產物溶離份, 及使用迴轉式蒸發器, 在真空中移除揮發性物質。使產物在真空中短暫地乾燥, 然後溶於二氯甲烷中, 並添加 TFA (30 微升, 0.389 毫莫耳)。使用迴轉式蒸發器, 在真空中移除揮發性物質。使試樣再溶於大約 2 毫升二氯甲烷中, 且經過 0.45 微米注射濾器過濾至小玻瓶中。使產物溶液於氮掃射下濃縮, 接著添加 TFA (15 微升, 0.195 毫莫耳), 及使用迴轉式蒸發器, 在真空中移除揮發性物質, 而造成橘色泡沫物。使標題化合物在真空中於室溫下乾燥, 獲得 33.1 毫克橘色固體。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d) δ ppm 0.47-1.01 (m, 4.5H) 1.00-1.33 (m, 3.5H) 1.33-1.63 (m, 8.0H) 1.79 (d, J = 10.68 Hz, 1.9H) 1.85-2.19 (m,

5.5H) 2.20 (s, 1.0H) 2.38 (s, 1.1H) 2.58 (s, 1.4H) 2.69-3.02 (m, 4.8H) 3.14 (s, 2.1H) 3.52 (d, $J = 75.38$ Hz, 3.8H) 3.84-3.98 (m, 2.7H) 3.98-4.15 (m, 1.7H) 4.21-4.71 (m, 5.1H) 4.72-5.19 (m, 2.0H) 6.78 (s, 1.0H) 6.85-6.97 (m, 0.9H) 7.07-7.19 (m, 0.9H) 7.49-7.75 (m, 3.2H) 7.92 (d, $J = 8.24$ Hz, 1.0H) 10.40 (s, 0.8H) 11.66 (s, 1.0H)。

LC-MS 滯留時間 1.65 分鐘；795 m/z (MH^-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O /10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O /95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

13-環己基-6-(4-((3-羥基-3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羧基)-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-1H-吡唑-5-基)-N-(異丙基磺醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺



使 1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基]-6-

基]-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)- *HCl 鹽 (72 毫克, 0.098 毫莫耳) 溶於 DMF (0.5 毫升) 中, 並將 HATU (82 毫克, 0.215 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋, 且於室溫下攪拌 1 小時。將 DMAP (49.7 毫克, 0.407 毫莫耳) 添加至反應物中, 接著為已溶於 DMF (0.5 毫升) 中之胺試劑, 3-甲基-8-氮雙環并 [3.2.1] 辛-3-醇 (37.7 毫克, 0.267 毫莫耳)。將反應物再一次於氮大氣下加蓋, 並於室溫下攪拌過夜 (16 小時)。使產物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化, 採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。將反應混合物以乙腈與少量水稀釋, 以達成試樣溶解至總體積為 2 毫升, 且使用 Waters XTerra Prep MS C18 OBD, 5 微米, 30 毫米 x 100 毫米管柱純化, 及使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件, 流率為 40 毫升/分鐘, 梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B, 梯度液時間為 20 分鐘, 使用操作時間為 20 分鐘, 使用 %A = 在 95:5 水/乙腈中之 10 mM 醋酸銨, %B = 在 5:95 水/乙腈中之 10 mM 醋酸銨溶劑系統。產物顯示似旋轉異構物之吸收峰分裂, 具有滯留時間為 9.2 與 9.4 分鐘。合併產物溶離份, 及使用迴轉式蒸發器, 在真空中移除揮發性物質。使產物在真空中乾燥 ~1 小時, 接著溶於二氯甲烷 (~3 毫升) 中, 並使用標準噴射注射器, 經過 acrodisk 0.45 微米注射濾器過濾, 將其使用二氯甲烷預沖洗至 35 毫升燒瓶中。將 TFA (30 微升, 0.389 毫莫耳) 添加至溶液中, 及使用迴轉式蒸發器, 在真空中移除揮發性物質。使

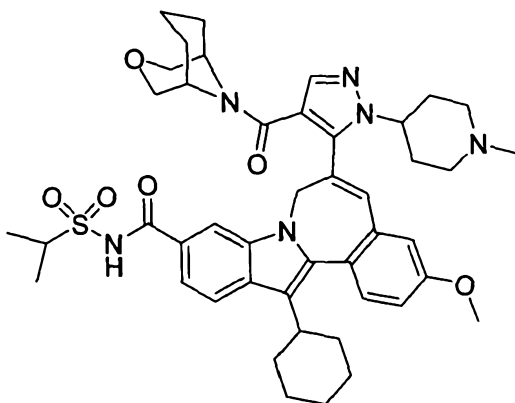
試樣再溶於二氯甲烷中，並轉移至小玻璃瓶。使用氮掃射，使溶液濃縮，且最後使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。使標題化合物在真空中乾燥，而得 40.0 毫克 (43.7% 經單離之產率)，為非晶質橘色固體。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿- D) δ ppm -0.25 (s, 0.6H) 0.51 (s, 0.7H) 1.04 (s, 2.7H) 1.11-1.30 (m, 2.5H) 1.30-1.60 (m, 13.1H) 1.68-2.04 (m, 7.5H) 2.03-2.13 (m, 2.3H) 2.41-2.58 (m, 1.7H) 2.76 (d, $J = 21.67$ Hz, 1.2H) 2.81-2.89 (m, 1.3H) 2.93 (s, 1.9H) 3.17-3.31 (m, $J = 9.16$ Hz, 0.9H) 3.42 (d, $J = 10.68$ Hz, 0.8H) 3.46-3.56 (m, 1.1H) 3.62 (d, $J = 23.19$ Hz, 1.4H) 3.87-3.96 (m, 3.1H) 3.97-4.11 (m, 1.6H) 4.51-4.75 (m, 1.2H) 4.84 (s, 0.8H) 4.94 (d, $J = 15.56$ Hz, 0.8H) 4.98-5.17 (m, 1.3H) 5.18-5.50 (m, 3.6H) 6.65-6.90 (m, 1.0H) 6.92 (d, $J = 2.14$ Hz, 1.0H) 7.03-7.16 (m, 1.0H) 7.44-7.60 (m, 1.3H) 7.61-7.80 (m, 2.5H) 7.90 (d, $J = 8.24$ Hz, 1.2H) 10.45 (s, 0.5H) 11.21 (s, 0.6H)。

LC-MS 滯留時間 1.59 分鐘；821 m/z (MH^-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O /10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O /95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-

甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-4-(3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-



使 1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并-1-氣七圓烯基-6-基]-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-*HCl 鹽 (71.9 毫克，0.098 毫莫耳) 溶於 DMF (1.0 毫升) 中，並將 HATU (82 毫克，0.215 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 2 小時。將 DMAP (49.7 毫克，0.407 毫莫耳) 添加至反應物中，接著為胺試劑，3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬烷鹽酸鹽 (35.2 毫克，0.215 毫莫耳)。將反應物再一次於氮大氣下加蓋，並於室溫下攪拌過夜 (16 小時)。

使產物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。將反應混合物以乙腈稀釋至 2 毫升，且使用 Waters XTerra Prep MS C18 OBD，5 微米，30 毫米 x 100 毫米管柱純化，及使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 40 毫升/分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 20 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，

使用 %A = 在 95:5 水 / 乙腈 中之 10 mM 醋酸銨，%B = 在 5:95 水 / 乙腈 中之 10 mM 醋酸銨 溶劑系統。產物顯示似旋轉異構物之分裂，具有滯留時間為 10.5 與 10.8 分鐘。合併產物溶離份，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。將產物以二氯甲烷轉移至 25 毫升燒瓶，然後經由吸量管添加 TFA (30 微升，0.389 毫莫耳)。產物溶液從黃色進行至較暗橘色-帶紅色。在真空中移除揮發性物質，並將產物在二氯甲烷中轉移至小玻瓶。使用氮掃射，使產物溶液濃縮，接著，使用迴轉式蒸發器，在真空中移除殘留揮發性物質。使標題化合物在真空中於室溫下乾燥，產生 46.7 毫克 (51.8%)，為帶紅色-橘色非晶質固體。HPLC 分析顯示進一步純化係為所期望的。

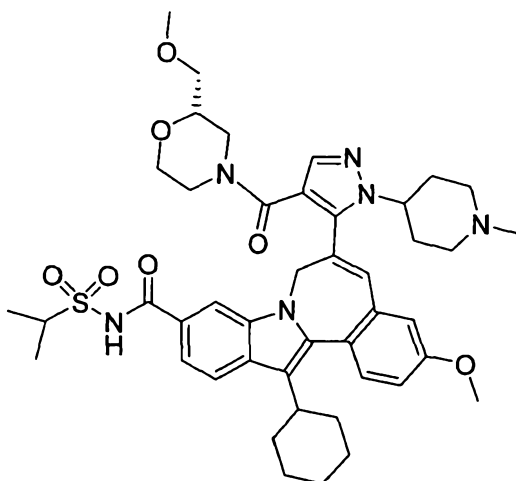
使試樣進一步於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。使試樣溶於乙腈 (1 毫升) 中，並使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD，5 微米 19 毫米 x 100 毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 25 毫升 / 分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A / 20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A / 100% 溶劑 B，梯度液時間為 15 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。產物之滯留時間為 8.4 分鐘。使用迴轉式蒸發器，在真空中自產物溶離份移除揮發性物質。使用二氯甲烷，將產物轉移至小玻瓶，以氮掃射濃縮，及使用

迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性溶劑之其餘部份。使標題化合物在真空中於室溫下乾燥，產生26.0毫克(29%)，為淡黃色非晶質固體。

¹H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 1.09-1.28 (m, 2.7H) 1.29-1.40 (m, 3.2H) 1.45 (d, J = 7.02 Hz, 5.5H) 1.47-1.55 (m, 3.8H) 1.77 (d, J = 9.16 Hz, 3.0H) 1.87 (d, J = 15.87 Hz, 1.0H) 1.97 (dd, J = 10.99, 8.85 Hz, 2.4H) 2.01-2.14 (m, 2.7H) 2.21 (s, 1.0H) 2.39 (d, J = 26.55 Hz, 1.6H) 2.56 (s, 1.4H) 2.68-2.98 (m, 4.7H) 3.05 (d, J = 7.32 Hz, 0.9H) 3.18 (d, J = 28.08 Hz, 1.5H) 3.38 (dd, J = 55.39, 11.14 Hz, 2.4H) 3.58 (s, 2.6H) 3.94 (s, 3.4H) 3.97-4.13 (m, 1.9H) 4.44-5.19 (m, 6.5H) 6.75-6.84 (m, 1.0H) 6.86-6.96 (m, 1.0H) 7.13 (d, J = 8.24 Hz, 1.0H) 7.50-7.78 (m, 4.0H) 7.91 (d, J = 8.24 Hz, 1.2H) 10.50 (s, 0.6H) 11.72 (s, 0.7H)。

LC-MS 滯留時間 1.71 分鐘；807 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



使 1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡唑并[2,1-a][2]苯并-1-氣七圓烯基-6-基]-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-*HCl 鹽 (71.9 毫克，0.098 毫莫耳) 溶於 DMF (1.0 毫升) 中，並將 HATU (82 毫克，0.215 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 2 小時。將 DMAP (46.6 毫克，0.381 毫莫耳) 添加至反應物中，接著為胺試劑，(S)-2-(甲氧基甲基)嗎福啉鹽酸鹽 (35.4 毫克，0.211 毫莫耳)。將反應物再一次於氮大氣下加蓋，並於室溫下攪拌過夜 (16 小時)。

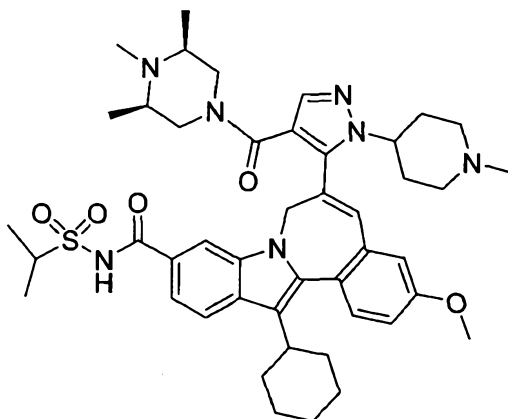
使產物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。將反應混合物以乙腈稀釋至 2 毫升，並使用 Waters XTerra Prep MS C18 OBD，5 微米，30 毫米 x 100 毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 40 毫升/分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 20 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 在 95:5 水/乙腈中之 10 mM 醋酸銨，%B = 在 5:95 水/

乙腈中之 10 mM 醋酸銨溶劑系統。產物顯示似旋轉異構物之分裂，具有滯留時間為 9.3 與 9.6 分鐘。合併產物溶離份，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。使產物在真空中乾燥大約 1 小時，然後溶於二氯甲烷 (~4 毫升) 中。並使用標準噴射注射器，經過 Acrodisk 0.45 微米注射濾器過濾，將其使用二氯甲烷預沖洗。將 TFA (30 微升，0.389 毫莫耳) 添加至溶液中，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。使產物在真空中於室溫下乾燥，產生 40.9 毫克 (45.2%)，為非晶質橘色固體。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿 $-D$) δ ppm 1.00-1.30 (m, 2.7H) 1.30-1.61 (m, 8.9H) 1.79 (d, $J = 9.16$ Hz, 2.3H) 1.88-2.16 (m, 5.8H) 2.24-2.65 (m, 3.9H) 2.66-2.99 (m, 6.3H) 2.98-3.53 (m, 9.3H) 3.61 (s, 3.0H) 3.90-3.95 (m, 3.0H) 3.96-4.14 (m, 2.1H) 4.59 (d, $J = 18.62$ Hz, 2.0H) 4.68-5.09 (m, 6.1H) 6.75-6.85 (m, 1.1H) 6.87-6.99 (m, 1.2H) 7.12 (t, $J = 7.02$ Hz, 1.1H) 7.46-7.77 (m, 3.9H) 7.82-8.01 (m, 1.3H) 10.24 (s, 0.8H) 11.30 (s, 1.1H)。

LC-MS 滯留時間 1.60 分鐘；811 m/z (MH^-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O /10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O /95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡嗪基]羧基]-1H-吡啶-5-基]-



使 1H-吡啶-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-*HCl 鹽 (71.7 毫克，0.097 毫莫耳) 溶於 DMF (1.0 毫升) 中，並將 HATU (82 毫克，0.215 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 2 小時。將 DMAP (64.3 毫克，0.526 毫莫耳) 添加至反應物中，接著為胺試劑，(2R,6S)-1,2,6-三甲基六氫吡嗪二鹽酸鹽 (42 毫克，0.209 毫莫耳)。將透明橘色反應溶液在氮大氣下加蓋，並將反應物在室溫下攪拌過夜 (16 小時)。

使產物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。將反應混合物以乙腈稀釋至 2 毫升，並使用 Waters XTerra Prep MS C18 OBD，5 微米，30 毫米 x 100 毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 40

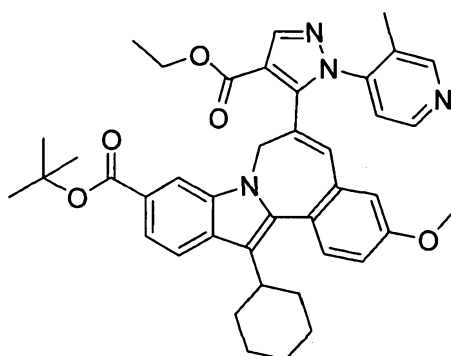
毫升/分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 20 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 在 95:5 水/乙腈中之 10 mM 醋酸銨，%B = 在 5:95 水/乙腈中之 10 mM 醋酸銨溶劑系統。產物顯示不對稱吸收峰，具有滯留時間為 9.0 分鐘。合併產物溶離份，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。使產物在真空中乾燥~1 小時，然後溶於二氯甲烷(~3 毫升)中，並使用標準噴射注射器，經過 Acrodisk 0.45 微米注射濾器過濾，將其使用二氯甲烷預沖洗至 35 毫升燒瓶中。將 TFA (60 微升，0.779 毫莫耳) 添加至溶液中，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。使標題化合物在真空中於室溫下乾燥，產生 41.4 毫克 (41%) 非晶質黃橘色固體。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 0.79-1.19 (m, 1H) 1.24 (s, 1H) 1.28-1.73 (m, 11H) 1.81 (s, 2H) 1.90-2.18 (m, 5H) 2.20-2.71 (m, 5H) 2.78-2.99 (m, 3H) 2.98-3.79 (m, 7H) 3.87-3.97 (m, 3H) 4.00 (s, 1H) 4.54-4.73 (m, 2H) 4.92 (s, 4H) 5.10 (d, $J = 15.26$ Hz, 1H) 6.74-6.89 (m, 1H) 6.94 (d, $J = 2.14$ Hz, 1H) 6.98-7.17 (m, 2H) 7.39-7.63 (m, 2H) 7.69 (d, $J = 7.93$ Hz, 1H) 7.82-8.14 (m, 2H) 11.12 (s, 1H) 11.45 (s, 1H)。

LC-MS 滯留時間 1.74 分鐘；808 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4

分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈 /95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈 /10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-(3-甲基-4-吡啶基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯



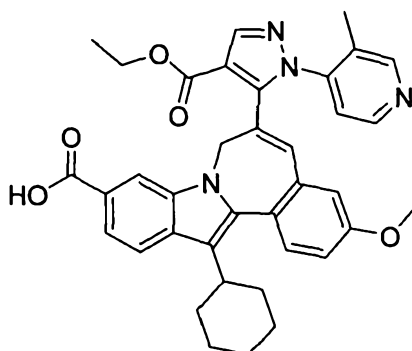
使 13-環己基-6-((2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-(乙氧羰基)-2-丙烯鹽基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸第三-丁酯(98.5 毫克，0.161 毫莫耳)懸浮於乙醇(504 微升)與二氧陸園(126 微升)中。將三乙胺(68.2 微升，0.489 毫莫耳)添加至反應物中，接著為 4-胍基-3-甲基吡啶鹽酸鹽，0.4 H₂O (27.6 毫克，0.165 毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，且在微波中加熱至 140°C，歷經 40 分鐘。以醋酸乙酯稀釋反應物，及以 1.0N 鹽酸水溶液洗滌。將水相使用醋酸乙酯逆萃取一次。合併有機相，並相繼以飽和碳酸氫鈉與鹽水洗滌，使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑。

使用二氯甲烷，將產物轉移至小玻璃瓶，並使用氮掃射移除溶劑。使產物在真空中於室溫下乾燥，產生 0.114 克橘色非晶質薄膜。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿 $-D$) δ ppm 1.18 (d, $J = 11.29$ Hz, 1H) 1.25 (t, $J = 7.17$ Hz, 2H) 1.39 (t, $J = 7.02$ Hz, 5H) 1.45-1.58 (m, 3H) 1.60 (s, 9H) 1.62-1.66 (m, 1H) 1.69-1.86 (m, 3H) 1.86-2.02 (m, 3H) 2.02-2.08 (m, 5H) 2.09 (s, 1H) 2.68-2.77 (m, 1H) 3.83 (s, 3H) 4.37 (q, $J = 7.02$ Hz, 2H) 4.67 (d, $J = 14.95$ Hz, 1H) 5.17 (d, $J = 14.65$ Hz, 1H) 5.67 (d, $J = 4.58$ Hz, 1H) 6.29 (s, 1H) 6.73 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H) 6.98 (dd, $J = 8.55, 2.75$ Hz, 1H) 7.41 (d, $J = 8.85$ Hz, 1H) 7.54 (d, $J = 5.19$ Hz, 1H) 7.71 (dd, $J = 8.39, 1.37$ Hz, 1H) 7.89 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H) 7.95 (s, 1H) 8.16 (s, 1H) 8.30 (s, 1H)。

LC-MS 滯留時間 2.75 分鐘；673 m/z (MH^+)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O /10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O /95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧酸, 13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-(3-甲基-4-吡啶基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-



使 7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-(3-甲基-4-吡啶基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯(1.233 克，1.833 毫莫耳)溶於 1,2-二氯乙烷(10 毫升)中，然後添加三氟醋酸(10.00 毫升)。將反應物置於惰性氮大氣下，並於室溫下攪拌 2 小時。使用迴轉式蒸發器，在真空中自反應物移除揮發性物質。使產物溶於大約 125 毫升醋酸乙酯中，且以 75 毫升 1.0N 鹽酸水溶液洗滌兩次。合併水層，及以醋酸乙酯逆萃取。合併有機萃液，並以鹽水洗滌，且以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，獲得非晶質橘色固體。為幫助微量水移除，使產物溶於二氯甲烷中，並將苯添加至溶液中。使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。使產物再溶於二氯甲烷中，及在真空中移除溶劑，獲得非晶質橘色泡沫物(1.28 克)。使分析級試樣藉逆相 HPLC 純化：使試樣於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。使試樣(40 毫克)溶於乙腈/DMF (1:1) (2 毫升)中，使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD，5 微米 19 毫米 x 100 毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 25 毫升/分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 20 分鐘，使用操作時間為 25 分鐘，使用 %A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。

產物之滯留時間為 11.5 分鐘。使用迴轉式蒸發器，在真空

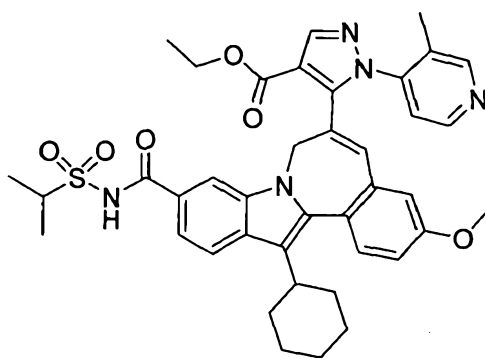
中自產物移除揮發性物質，接著，在二氯甲烷中轉移至小玻璃瓶。

使用氮掃射，移除二氯甲烷。使黃色非晶質固體在真空中於室溫下乾燥過夜，獲得24.7毫克標題化合物。

¹H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 1.10-1.23 (m, 1H) 1.34-1.48 (m, 6H) 1.77 (d, J = 6.71 Hz, 1H) 1.82 (d, J = 13.12 Hz, 1H) 1.88-2.01 (m, 2H) 2.01-2.15 (m, 2H) 2.36 (s, 3H) 2.71-2.80 (m, 1H) 3.87 (s, 3H) 4.41 (q, J = 7.12 Hz, 2H) 4.72 (d, J = 15.56 Hz, 1H) 5.05 (d, J = 15.26 Hz, 1H) 6.14 (d, J = 5.80 Hz, 1H) 6.55 (s, 1H) 6.84 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.05 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.44 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.54 (d, J = 5.80 Hz, 1H) 7.83 (dd, J = 8.39, 1.37 Hz, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.94 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 8.22 (s, 1H) 8.56 (s, 1H)。

LC-MS 滯留時間 1.90 分鐘；615 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯基-6-基]-1-(3-甲基-4-吡啶基)-, 乙酯



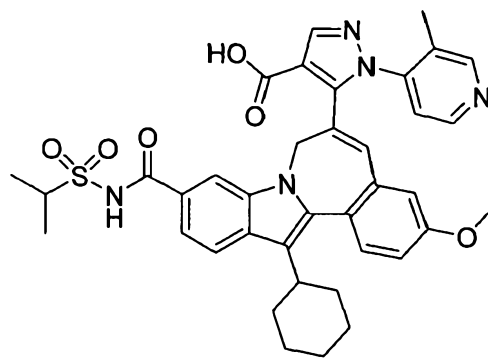
於 50 毫升圓底燒瓶中，使起始酸 7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一
 氮七圓烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-(3-甲基-4-吡啶
 基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-*HCl (776 毫克，1.188 毫莫耳) 溶
 於 THF (11.9 毫升) 中。於反應物中，添加 CDI (487 毫克，3.01
 毫莫耳)，接著，將反應物在氮大氣及室溫下攪拌 1 小時。
 然後，將反應物於回流下加熱 45 分鐘。使反應物在氮大氣
 下冷卻，並添加丙烷-2-磺醯胺 (766 毫克，6.22 毫莫耳)，接
 著為 DBU (0.537 毫升，3.56 毫莫耳)，且將反應物於氮大氣下
 再一次加熱至 70°C，歷經 17 小時。使反應物冷卻，及以醋
 酸乙酯稀釋，以 1.0N 鹽酸水溶液洗滌。於靜置時，使物質
 料沉澱析出有機相。排乾出水層，並自分液漏斗傾析大部
 份固體。企圖藉由添加二氯甲烷與 THF，以使物質完全溶
 解並未成功的。合併有機層，及在真空中移除溶劑，獲得
 1.25 克，為糊狀黃褐色固體。使物質藉由研製而純化。將固
 體反應殘留物在 20 毫升甲醇中加熱至回流，然後添加 7 毫升
 去離子水。使此物質冷卻，及靜置 1.5 小時，接著過濾。將
 芥末色沉澱物以少量在甲醇中之 15% 水 (%v/v) 沖洗。使產物
 在真空中於室溫下乾燥，獲得 445 毫克芥末黃色固體。第二
 份收取之產物係得自母液，其方式是藉由添加甲醇溶解，

及使用迴轉式蒸發器，在真空中後續濃縮。過濾所形成之芥末黃色沉澱物，並以少量30%甲醇/70%水(v/v)混合物沖洗，接著在真空中於室溫下乾燥，產生238毫克第二份收取之產物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.66-0.90 (m, 1H) 0.92-1.18 (m, 3H) 1.18-1.27 (m, 5H) 1.27-1.46 (m, 10H) 1.65-1.78 (m, 3H) 1.81-1.91 (m, 2H) 1.93-2.09 (m, 6H) 2.60-2.70 (m, 1H) 3.82 (s, 3H) 3.84-3.91 (m, 1H) 4.10-4.35 (m, 2H) 4.50 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 5.05 (s, 2H) 5.22 (d, J = 14.34 Hz, 2H) 6.26 (s, 1H) 6.80 (s, 1H) 7.01 (s, 1H) 7.14 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.41 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.62 (d, J = 8.55 Hz, 2H) 7.89 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.28 (s, 2H) 11.62 (s, 1H)。

LC-MS 滯留時間 1.95 分鐘；720 m/z (MH⁻)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯基-6-基]-1-(3-甲基-4-吡啶基)-



使 1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并-1-氣七園烯基-6-基]-1-(3-甲基-4-吡啶基)-，乙酯 * HCl (238 毫克，0.314 毫莫耳) 溶於 THF (3.3 毫升)，接著甲醇 (3.3 毫升) 中，並將氫氧化鈉 (3.3 毫升，3.30 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 19 小時。將反應物以醋酸乙酯 (125 毫升) 稀釋，及以 1.0N 鹽酸水溶液洗滌。合併水層，且以醋酸乙酯逆萃取 1x。將有機層合併，及相繼以 1.0N 鹽酸水溶液與鹽水洗滌。使有機相以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑。使試樣在真空中於室溫下乾燥，獲得 232 毫克產物，為非晶質橘色/琥珀色固體。

使小的分析級試樣藉逆相 HPLC 純化。使 89 毫克產物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1) (2 毫升) 中，並使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD，5 微米 19 毫米 x 100 毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 25 毫升/分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯

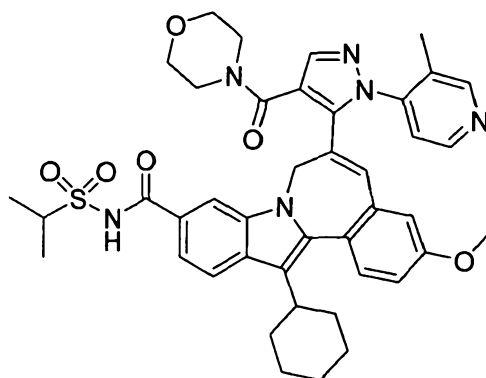
度液時間為 20 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。以寬廣吸收峰溶離之產物吸收峰係從 9.97 分鐘收集至 11.18 分鐘。在真空中，使用速度真空，並在低設定下加熱，移除產物溶離份之揮發性物質。經純化之標題化合物係以非晶質黃色固體單離 (49.8 毫克)。將反應產物之其餘部份繼續進行至醯胺偶合反應，無需進一步純化。1H NMR 試樣係藉由溶於 CDCl₃ (1.5 毫升) 中，然後添加 CD₃OD (6 滴) 而製成，以達成完全溶解。

1H NMR (500 MHz, 氯仿 -d/CD₃OD) δ ppm 1.06-1.20 (m, 1H) 1.27-1.36 (m, 2H) 1.36-1.44 (m, 7H) 1.65-1.77 (m, 2H) 1.81-1.94 (m, 2H) 1.95-2.07 (m, 5H) 2.60-2.73 (m, 1H) 3.31-3.48 (m, 9H) 3.78 (s, 3H) 3.92-4.01 (m, 1H) 4.60 (d, $J = 14.95$ Hz, 1H) 5.12 (d, $J = 14.65$ Hz, 1H) 5.74 (d, $J = 5.19$ Hz, 1H) 6.32 (s, 1H) 6.71 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H) 6.94 (dd, $J = 8.70$, 2.59 Hz, 1H) 7.34 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H) 7.41 (d, $J = 5.19$ Hz, 1H) 7.54 (dd, $J = 8.55$, 1.22 Hz, 1H) 7.83-7.89 (m, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.20 (s, 1H)。

LC-MS 滯留時間 1.23 分鐘；692 m/z (MH⁻)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC

之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-(3-甲基-4-吡啶基)-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-



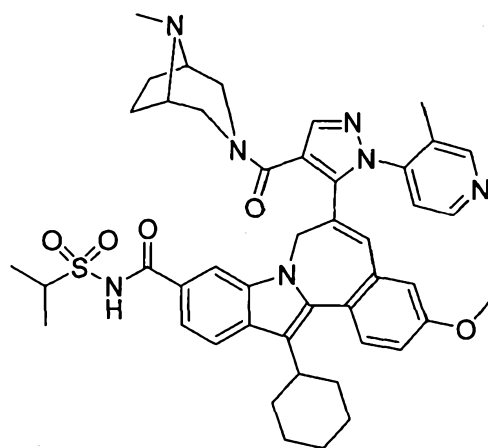
使 1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-(3-甲基-4-吡啶基)-*HCl (69.1 毫克，0.095 毫莫耳) 溶於 DMF (946 微升) 中，並將 HATU (81 毫克，0.213 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 1 小時。將 DMAP (48.5 毫克，0.397 毫莫耳) 添加至反應物中，接著為胺試劑，嗎福啉 (25.0 微升，0.287 毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 36 小時。使產物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。將反應物以乙腈稀釋至 2 毫升，並使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD，5 微米 19 毫米 x 100 毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 25 毫升/分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 20

分鐘，使用操作時間為20分鐘，使用%A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。滯留時間為10.2分鐘。在真空中，使用速度真空，並在低設定下加熱，移除產物溶離份之揮發性物質。標題化合物(48.9 毫克)係以非晶質黃色固體三氟醋酸鹽單離。

¹H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 1.15-1.29 (m, 1H) 1.33-1.45 (m, 2H) 1.50 (d, J = 6.71 Hz, 3H) 1.54 (d, J = 6.71 Hz, 3H) 1.72-1.87 (m, 2H) 1.88-2.11 (m, 4H) 2.77-2.87 (m, 1H) 3.33 (s, 6H) 3.53 (s, 2H) 3.87 (s, 3H) 3.99-4.07 (m, 1H) 4.49 (d, J = 15.26 Hz, 1H) 4.80 (d, J = 14.95 Hz, 1H) 6.25 (s, 2H, TFA/H₂O) 6.71 (s, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.97 (d, J = 4.88 Hz, 1H) 7.07 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.40-7.51 (m, 3H) 7.84 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.87-7.95 (m, 2H) 8.55 (s, 1H) 9.86 (s, 1H)。

LC-MS 滯留時間 1.19 分鐘；761 m/z (MH⁻)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(8-甲基-3,8-二氣雙環并[3.2.1]辛-3-基)羧基]-1-(3-甲基-4-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



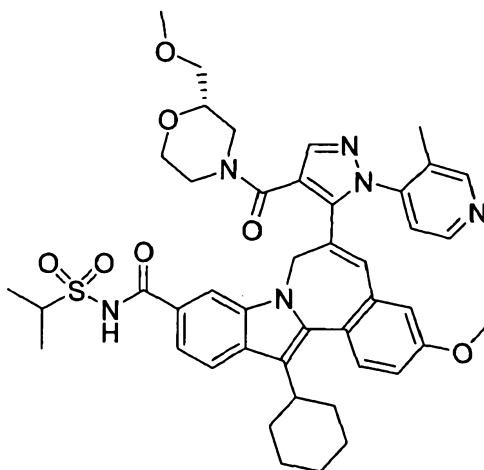
使 1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-(3-甲基-4-吡啶基)-*HCl (71.0 毫克，0.097 毫莫耳) 溶於 DMF (972 微升) 中，並將 HATU (81.5 毫克，0.214 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 1 小時。將 DMAP (62.0 毫克，0.507 毫莫耳) 添加至反應物中，接著為胺試劑，8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽 (40.1 毫克，0.201 毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 36 小時。使產物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。將反應物以乙腈稀釋至 2 毫升，並使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD，5 微米 19 毫米 x 100 毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 25 毫升/分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 20 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。產物吸收峰顯示為具有分裂與變

寬之旋轉異構物，滯留時間為6.18至7.33分鐘。在真空中，使用速度真空，並在低設定下加熱，移除產物溶離份之揮發性物質。標題化合物(61.9毫克)係以非晶質黃色固體三氟醋酸鹽單離。

¹H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 1.07-1.28 (m, 2H) 1.37 (s, 3H) 1.44-1.64 (m, 6H) 1.79 (d, J = 17.40 Hz, 3H) 1.85-2.23 (m, 6H) 2.47 (s, 3H) 2.66-3.16 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 3.85 (s, 3H) 3.94 (s, 1H) 4.39 (s, 2H) 4.91 (s, 2H) 6.86 (s, 2H) 6.94-7.19 (m, 2H) 7.29-7.49 (m, 2H) 7.64-8.13 (m, 3H) 8.29 (s, 1H)。

LC-MS 滯留時間 1.26 分鐘；800 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-(3-甲基-4-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



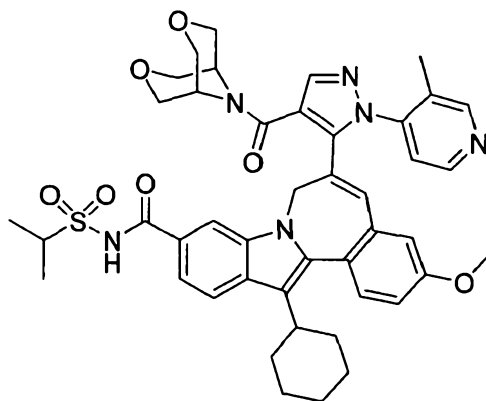
使 1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并-1-氣七園烯基-6-基]-1-(3-甲基-4-吡啶基)-*HCl (65.0 毫克，0.089 毫莫耳) 溶於 DMF (890 微升) 中，並將 HATU (77 毫克，0.203 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 2 小時。將 DMAP (49.4 毫克，0.404 毫莫耳) 添加至反應物中，接著為胺試劑，(S)-2-(甲氧基甲基)嗎福啉鹽酸鹽 (34.7 毫克，0.207 毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌度過週末 (65 小時)。使產物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。將反應物以乙腈稀釋至 2 毫升，並使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD，5 微米 19 毫米 x 100 毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 25 毫升/分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 20 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。產物之滯留時間為 10.4 分鐘。在真

空中，使用速度真空，並在低設定下加熱，移除產物溶離份之揮發性物質。標題化合物(56.2毫克)係以非晶質黃色固體三氟醋酸鹽單離。

¹H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 1.10-1.29 (m, 1H) 1.32-1.44 (m, 2H) 1.52 (dd, $J = 21.82, 6.87$ Hz, 6H) 1.73-1.87 (m, 2H) 1.88-2.12 (m, 4H) 2.32-2.45 (m, 3H) 2.82 (t, $J = 11.75$ Hz, 2H) 3.12-3.42 (m, 5H) 3.50 (s, 1H) 3.68 (s, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.99-4.12 (m, 1H) 4.48 (d, $J = 14.95$ Hz, 1H) 4.72-4.92 (m, 1H) 5.66 (d, $J = 1.53$ Hz, 2H) 6.41-6.89 (m, 2H) 6.96 (s, 1H) 7.05 (dd, $J = 8.70, 2.59$ Hz, 1H) 7.45 (d, $J = 8.55$ Hz, 2H) 7.53 (s, 1H) 7.80-7.92 (m, 2H) 8.56 (s, 1H) 9.90 (s, 1H)。

LC-MS 滯留時間 1.61 分鐘；805 m/z (MH⁻)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-(3,7-二氧-9-氣雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-(3-甲基-4-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



使 1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-(3-甲基-4-吡啶基)-*HCl (66.9 毫克，0.092 毫莫耳) 溶於 DMF (916 微升) 中，並將 HATU (103 毫克，0.271 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 2 小時。將 DMAP (46.1 毫克，0.377 毫莫耳) 添加至反應物中，接著為胺試劑，3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬烷鹽酸鹽 (38.0 毫克，0.229 毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌度過週末 (65 小時)。反應物呈現不均勻，及反應之 LCMS 檢測顯示不完全反應。添加 HATU (70 毫克，0.184 毫莫耳)，並將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 24 小時。再一次使用 LCMS 檢測反應，及發現酸起始物質之羥基氮苯并三唑加成物。將 DMF (100 微升) 添加至反應物中，接著為 3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬烷鹽酸鹽 (16.4 毫克，0.099 毫莫耳)，然後為 DMAP (14.6 毫克，0.120 毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 42 小時。使產物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。將反應物以乙腈稀釋至 4 毫升，並添加數滴水，以使

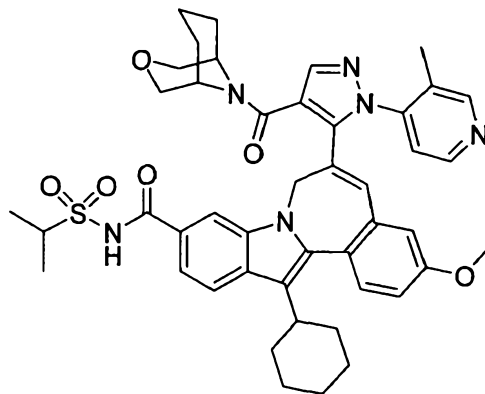
混合物完全溶解。使反應溶液經過 0.45 微米注射濾器過濾，且將濾液溶液使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD，5 微米 19 毫米 x 100 毫米管柱純化，及使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 25 毫升/分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 20 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。在真空中，使用中等熱設定下之速度真空，自產物溶離份移除溶劑-揮發性物質。標題化合物 (51.6 毫克) 係以非晶質黃色固體三氟醋酸鹽單離。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 1.13-1.30 (m, 1H) 1.32-1.45 (m, 2H) 1.51 (dd, $J = 20.91, 6.87$ Hz, 6H) 1.73-1.86 (m, 2H) 1.89-2.09 (m, 4H) 2.44 (s, 3H) 2.77-2.86 (m, 1H) 3.68 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 3.91-4.11 (m, 5H) 4.34 (s, 1H) 4.51 (d, $J = 14.95$ Hz, 1H) 4.81 (d, $J = 14.95$ Hz, 1H) 6.77 (s, 1H) 6.86-6.99 (m, 2H) 7.08 (dd, $J = 8.70, 2.59$ Hz, 1H) 7.39-7.49 (m, 3H) 7.78 (s, 1H) 7.83 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.50 (s, 1H) 9.80 (s, 1H)。

LC-MS 滯留時間 1.55 分鐘；803 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑

B 為 5% H₂O/95% 乙腈 /10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

13-環己基-N-(異丙基磺醯基)-3-甲氧基-6-(1-(3-甲基-4-吡啶基)-4-(3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1H-吡唑-5-基)-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺



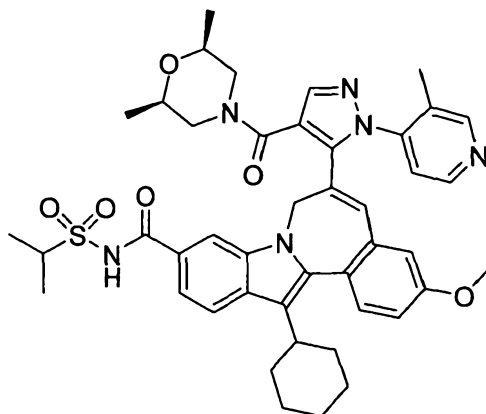
使 1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-(3-甲基-4-吡啶基)-*HCl (65.6 毫克，0.090 毫莫耳) 溶於 DMF (898 微升) 中，並將 HATU (76.4 毫克，0.201 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 2 小時。將 DMAP (51.5 毫克，0.422 毫莫耳) 添加至反應物中，接著為胺試劑，3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬烷鹽酸鹽 (32.8 毫克，0.200 毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌度過週末 (65 小時)。使產物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。將反應物以乙腈稀釋至 2 毫升，並使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD，5 微米 19 毫米 x 100 毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 25

毫升/分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 20 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。產物之滯留時間為大約 12.0 分鐘。在真空中，使用設定於低加熱下之速度真空，自產物溶離份移除揮發性物質。標題化合物(58.2 毫克)係以非晶質黃色固體三氟醋酸鹽單離。1H NMR 光譜顯示經限制之旋轉，伴隨著吸收峰之變寬與吸收峰之分裂之特徵。

1H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 1.12-1.30 (m, 1H) 1.29-1.67 (m, 11H) 1.79 (s, 4H) 1.86-2.13 (m, 5H) 2.41 (d, $J = 16.48$ Hz, 4H) 2.77-2.89 (m, 1H) 3.31-3.81 (m, 4H) 3.86 (d, $J = 12.82$ Hz, 3H) 3.92 (d, $J = 11.90$ Hz, 0.6H) 4.01-4.09 (m, 1H) 4.37-4.56 (m, 1H) 4.87 (dd, $J = 32.96, 14.65$ Hz, 1H) 5.82 (s, 2H) 6.42-6.78 (m, 1H) 6.83-6.97 (m, 1H) 7.02-7.10 (m, 1H) 7.41-7.62 (m, 3H) 7.79-7.90 (m, 2H) 8.55 (d, $J = 30.21$ Hz, 1H) 9.95 (s, 0.3H) 10.21 (s, 0.4H)。

LC-MS 滯留時間 1.80 分鐘；801 m/z (MH⁻)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 13-環己基-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-(3-甲基-4-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



使 1H-吡啶-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-(3-甲基-4-吡啶基)- *HCl (65.5 毫克, 0.090 毫莫耳) 溶於 DMF (897 微升) 中, 並將 HATU (77.3 毫克, 0.203 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋, 且於室溫下攪拌 2 小時。將 DMAP (43.5 毫克, 0.356 毫莫耳) 添加至反應物中, 接著為胺試劑, (2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉 (33.3 微升, 0.269 毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋, 且於室溫下攪拌度過週末 (65 小時)。使產物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化, 採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。將反應物以乙腈稀釋至 2 毫升, 並使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 微米 19 毫米 x 100 毫米管柱純化, 且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件, 流率為 25 毫升/分鐘, 梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑

B，梯度液時間為20分鐘，使用操作時間為20分鐘，使用%A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。產物之滯留時間為11.8分鐘。

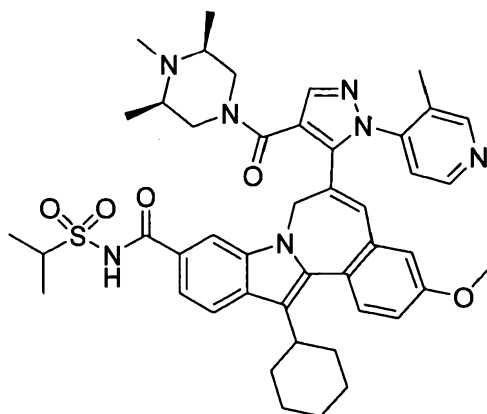
在真空中，使用設定於低加熱下之速度真空，自產物溶離份移除揮發性物質。標題化合物(56.9毫克)係以非晶質黃色固體三氟醋酸鹽單離。1H NMR光譜顯示經限制之旋轉，伴隨著吸收峰之變寬與吸收峰之分裂之特徵。

1H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 0.79-0.98 (m, 2H) 1.07 (s, 3H) 1.14-1.30 (m, 2H) 1.32-1.46 (m, 2H) 1.52 (dd, $J = 21.67, 6.71$ Hz, 6H) 1.73-1.87 (m, 2H) 1.88-2.12 (m, 4H) 2.33 (s, 1H) 2.50 (s, 3H) 2.78-2.90 (m, 1H) 3.39 (s, 1H) 3.56 (s, 1H) 3.88 (s, 3H) 3.98-4.10 (m, 1H) 4.48 (s, 1H) 4.76 (s, 1H) 6.40 (s, 3H) 6.70 (s, 1H) 6.80 (s, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.08 (dd, $J = 8.85, 2.75$ Hz, 1H) 7.35-7.50 (m, 2H) 7.53 (s, 0.5H) 7.69 (s, 0.4H) 7.83 (d, $J = 5.19$ Hz, 1H) 7.88 (s, 1H) 8.56 (d, $J = 48.83$ Hz, 1H) 9.82 (s, 1H)。

LC-MS滯留時間1.75分鐘；789 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器。採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑B為5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-

甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-(3-甲基-4-吡啶基)-4-[[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡嗪基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-



使 1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并-1-氮七園烯基-6-基]-1-(3-甲基-4-吡啶基)-*HCl (66.4 毫克，0.091 毫莫耳) 溶於 DMF (909 微升) 中，並將 HATU (78.4 毫克，0.206 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 2 小時。將 DMAP (61.4 毫克，0.503 毫莫耳) 添加至反應物中，接著為胺試劑，(2R,6S)-1,2,6-三甲基六氫吡嗪二鹽酸鹽 (40.4 毫克，0.201 毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌度過週末 (65 小時)。使產物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。將反應物以乙腈稀釋至 4 毫升，並添加 1.0N 鹽酸水溶液。使反應溶液經過 0.45 微米注射濾器過濾，並使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD，5 微米 19 毫米 x 100 毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 25 毫升/分鐘，梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B

至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 20 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。

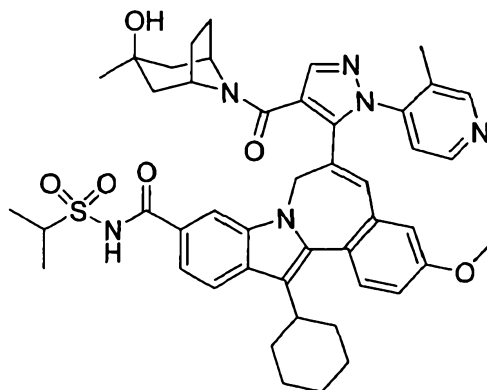
進行兩次 2 毫升注射，以供純化。產物之滯留時間為 6.0 分鐘。在真空中，使用設定於低加熱下之速度真空，自產物溶離份移除揮發性物質。標題化合物 (60.4 毫克) 係以非晶質黃色固體三氟醋酸鹽單離。1H NMR 光譜顯示經限制之旋轉\鹽形成，伴隨著吸收峰之變寬與吸收峰之分裂之特徵。

1H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 1.12-1.29 (m, 1H) 1.29-1.67 (m, 9H) 1.72-1.87 (m, 1H) 1.87-2.10 (m, 3H) 2.31 (s, 2H) 2.68-2.85 (m, 1H) 2.91 (s, 2H) 3.14 (s, 1H) 3.42 (s, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.92-4.09 (m, 1H) 4.47 (d, J = 13.73 Hz, 1H) 4.72-4.91 (m, 1H) 6.58-6.93 (m, 2H) 7.03 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.33-7.72 (m, 4H) 7.82 (d, J = 7.93 Hz, 1H) 7.89 (s, 1H) 8.43 (s, 1H) 9.72 (s, 1H) 11.69 (s, 2H)。

LC-MS 滯留時間 1.61 分鐘；802 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺，13-環己基

-6-[4-[(3-羥基-3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1-(3-甲基-4-吡啶基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

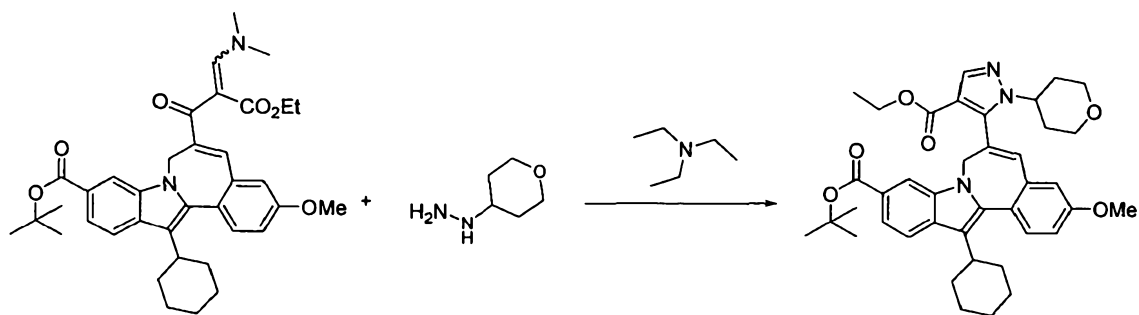


使 1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并-1-氣七園烯基-6-基]-1-(3-甲基-4-吡啶基)-*HCl (69.2 毫克，0.095 毫莫耳) 溶於 DMF (474 微升) 中，並將 HATU (90 毫克，0.237 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 2 小時。將 DMAP (52.8 毫克，0.432 毫莫耳) 添加至反應物中，接著為已溶於 DMF (474 微升) 中之胺試劑，3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-醇鹽酸鹽 (44 毫克，0.248 毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌 45 小時。反應物變成不均勻。將乙腈與少量水添加至反應物中，以達成溶解度。使 2 毫升反應混合物經過 0.45 微米注射濾器過濾，及使產物濾液溶液藉逆相 HPLC 純化。使產物於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。產物純化係使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD，5 微米 19 毫米 x 100 毫米管柱達成，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 25 毫升/分鐘，

梯度液為 80% 溶劑 A/20% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 15 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。產物之滯留時間為 8.63 分鐘。在真空中，使用中等熱設定下之速度真空，自產物溶離份移除溶劑-揮發性物質。標題化合物(42.8 毫克)係以非晶質黃色固體三氟醋酸鹽單離。1H NMR 光譜峰形係頗為寬廣，顯示經限制之旋轉及/或鹽形成特徵之吸收峰分裂。

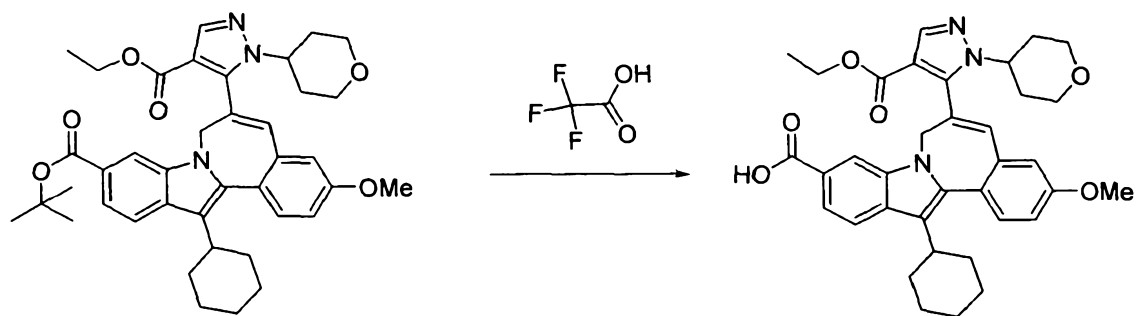
1H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 1.04 (s, 2H) 1.08-1.30 (m, 3H) 1.31-1.47 (m, 3H) 1.45-1.66 (m, 7H) 1.77 (d, J = 10.68 Hz, 4H) 1.87-2.15 (m, 5H) 2.27 (s, 1H) 2.37 (s, 2H) 2.74-2.87 (m, 1H) 3.77-3.91 (m, 3H) 3.98-4.19 (m, 2H) 4.41-4.83 (m, 3H) 4.95 (s, 2H) 6.22-6.85 (m, 3H) 6.99-7.10 (m, 1H) 7.40-7.49 (m, 1H) 7.52-7.73 (m, 2H) 7.77-7.91 (m, 1H) 7.92-8.01 (m, 1H) 8.39-8.78 (m, 2H) 9.82 (s, 1H) 10.55 (s, 1H)。

LC-MS 滯留時間 1.68 分鐘；815 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

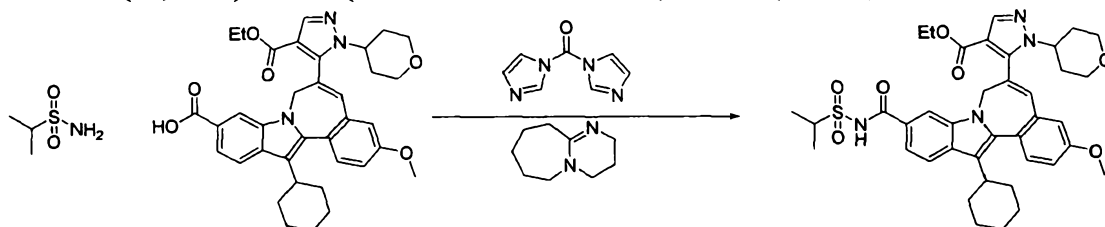


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯

於微波處理管件中，將TEA (0.136 毫升，0.979 毫莫耳) 與(四氫-2H-呋喃-4-基)肼，HCl (49.8 毫克，0.326 毫莫耳) 相繼添加至起始化合物 (200 毫克，0.326 毫莫耳) 在 EtOH (1 毫升) 與 1,4-二氧陸園 (0.25 毫升) 中之混合物內。將所形成之懸浮液在 160 °C 下加熱 60 分鐘。反應係藉 LC/MS 監測。將粗製物以 EtOAc 稀釋，並以 H₂O 洗滌。以 EtOAc (20 毫升 x2) 萃取水層，且將合併之有機層以鹽水洗滌，及以 Na₂SO₄ 脫水乾燥。濃縮，並使殘留物經由 Biotage 純化 (4:1 己烷/EtOAc; 25+M 管柱)，而得標題化合物，為淡黃色固體 (0.56 克，86%)。ESI-MS m/e 666 (MH⁺). NMR (500 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.20-1.86 (m, 24H) 1.91-2.15 (m, 2H) 2.75-2.94 (m, 2H) 3.14-3.25 (m, 1H) 3.28-3.39 (m, 1H) 3.70-3.80 (m, 1H) 3.88-3.94 (m, 3H) 4.12 (q, J = 7.02 Hz, 1H) 4.31 (d, J = 4.58 Hz, 2H) 4.70 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 4.93 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 6.69 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.08 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.53 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.63 (dd, J = 8.39, 1.37 Hz, 1H) 7.77-7.86 (m, 2H) 7.94 (s, 1H)。



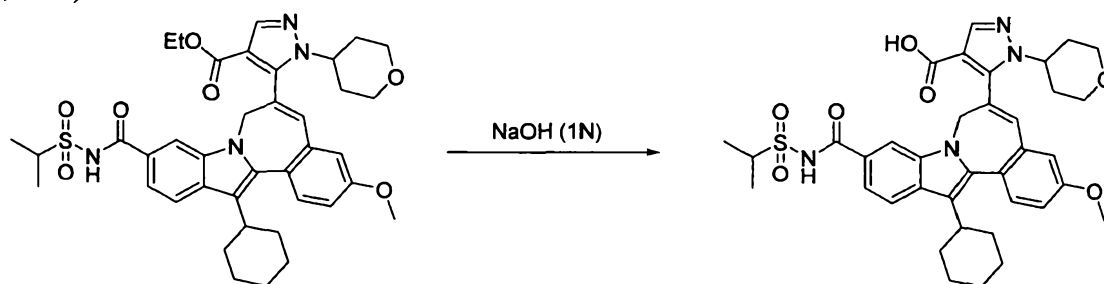
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯(1.12克，1.682毫莫耳)之CH₂Cl₂(10毫升)溶液中，添加TFA(8毫升，104毫莫耳)，並將其在室溫下攪拌2小時。反應係藉LC/MS監測。於真空中移除溶劑，而得標題化合物，為淡黃色粉末。ESI-MS m/e 610 (MH⁺). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.12-1.59 (m, 9H) 1.68-2.15 (m, 8H) 2.64 (d, J = 1.83 Hz, 1H) 2.78-2.88 (m, 1H) 2.99-3.13 (m, 2H) 3.14-3.24 (m, 1H) 3.62-3.70 (m, 1H) 3.88 (s, 3H) 4.51 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 5.22 (d, J = 15.56 Hz, 1H) 6.96 (s, 1H) 7.13 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.22 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.54-7.62 (m, 2H) 7.90 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.96 (s, 1H) 8.01 (s, 1H)。



1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺酰基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-，乙酯

於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基

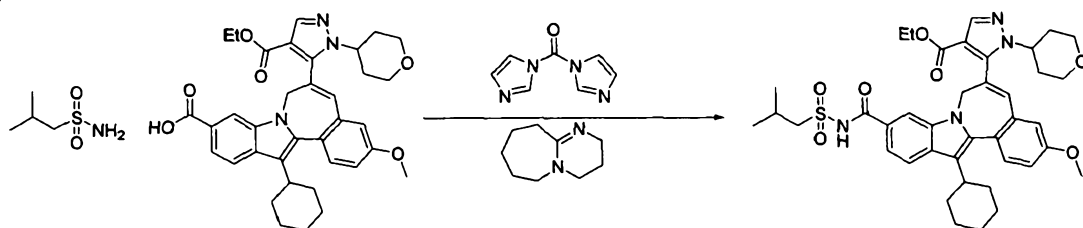
-6-[4-(乙氧羰基)-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-(450 毫克, 0.738 毫莫耳) 之 THF (8 毫升) 溶液中, 添加 CDI (239 毫克, 1.476 毫莫耳), 並將其於 60°C 下攪拌 1 小時。冷卻至室溫, 且添加丙烷-2-磺醯胺 (273 毫克, 2.214 毫莫耳) 與 DBU (0.222 毫升, 1.476 毫莫耳)。將其於 60°C 下加熱 3 小時。反應係藉 LC/MS 監測。移除溶劑, 及使殘留物再溶於 EtOAc 中。將有機層以 HCl (1N) (20 毫升 x3)、鹽水 (20 毫升 x3) 洗滌, 並以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 於真空中移除溶劑, 且將粗製物使用 Shimadzu 製備型 HPLC 純化, 採用 ACN/水與 0.1% TFA 緩衝劑, 使用 Xterra 管柱, 30 毫米 x 100 毫米, 梯度液, 歷經 15 分鐘; 開始濃度: 10%B; 終止濃度: 100%B。藉由速度真空移除溶劑, 而得標題化合物, 為淡黃色固體 (350 毫克, 66%)。ESI-MS *m/e* 715 (MH⁺) ¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.19-1.89 (m, 15H) 1.25 (t, *J* = 7.02 Hz, 3H) 1.44 (d, *J* = 7.02 Hz, 6H) 1.93-2.25 (m, 2H) 2.83-2.95 (m, 2H) 3.21-3.55 (m, 2H) 3.76-3.85 (m, 1H) 3.98-4.17 (m, 4H) 4.66-4.75 (m, 1H) 4.96 (d, *J* = 14.95 Hz, 1H) 6.72 (s, 1H) 6.96 (d, *J* = 2.44 Hz, 1H) 7.09 (dd, *J* = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.39-7.44 (m, 1H) 7.52 (d, *J* = 8.55 Hz, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.90 (d, *J* = 8.54 Hz, 1H) 7.99 (s, 1H) 8.47-8.61 (m, 1H)。



1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯

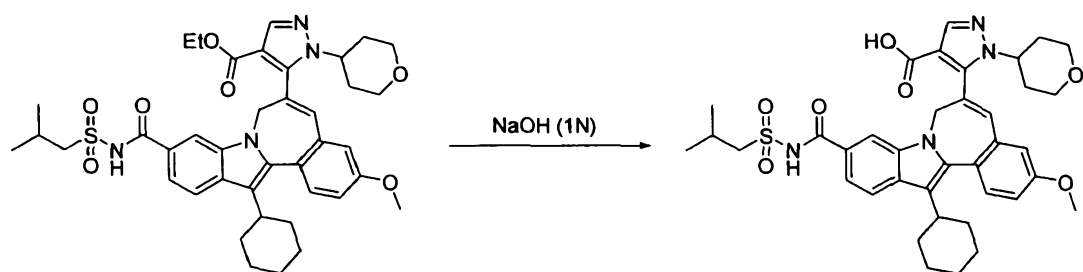
基]胺基]羧基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯基-6-基]-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-

於 1H-吡啶-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯基-6-基]-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-, 乙酯 (350 毫克, 0.490 毫莫耳) 之 EtOH/THF 溶液中, 添加 NaOH (1N, 5 毫升), 並使其在室溫下振盪過夜。反應係藉 LC/MS 監測。添加 HCl (1N, 4 毫升), 且藉由真空移除溶劑。使殘留物再溶於 EtOAc 中, 及以鹽水 (20 毫升 x3) 洗滌, 並以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 於真空中移除溶劑, 而得標題產物, 為黃色固體 (175 毫克, 52%)。ESI-MS m/e 687 (MH⁺) 1H NMR (500 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.21-1.87 (m, 12H) 1.45 (d, J = 6.71 Hz, 6H) 1.91-2.17 (m, 2H) 2.82-2.95 (m, 2H) 3.18-3.28 (m, 1H) 3.34 (d, J = 10.68 Hz, 1H) 3.80 (d, J = 12.21 Hz, 1H) 3.92 (s, 3H) 3.97-4.07 (m, 1H) 4.32 (d, J = 6.71 Hz, 1H) 4.73 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 4.95 (d, J = 14.34 Hz, 1H) 6.71 (s, 1H) 6.96 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.10 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.38 (dd, J = 8.55, 1.22 Hz, 1H) 7.53 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.76 (d, J = 1.22 Hz, 1H) 7.90 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.96 (s, 1H) 8.32 (s, 1H)。



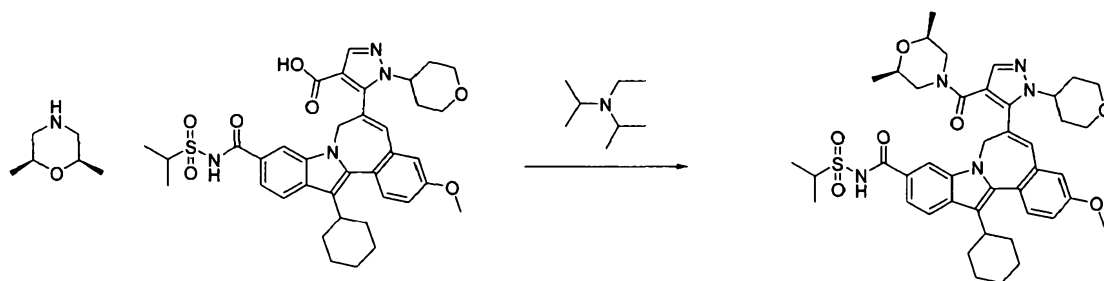
1H-吡啶-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基丙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯基-6-基]-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-, 乙酯

於 7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-(700 毫克，1.148 毫莫耳) 之 THF (10 毫升)/EtOH (10.00 毫升) 溶液中，添加 CDI (372 毫克，2.296 毫莫耳)，並將其於 60°C 下攪拌 1 小時。冷卻至室溫，且添加 2-甲基丙烷-1-磺醯胺 (473 毫克，3.44 毫莫耳) 與 DBU (0.346 毫升，2.296 毫莫耳)。將其於 60°C 下加熱過夜。藉 LC/MS 監測，反應已完成。移除溶劑，及再溶於 EtOAc 中。將有機層以 HCl (1N) (20 毫升 x3)、鹽水 (20 毫升 x3) 洗滌，並以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，於真空中移除溶劑，且將粗製物使用 Shimadzu 製備型 HPLC 純化，採用 ACN/ 水與 0.1% TFA 緩衝劑，使用 Xterra 管柱，30 毫米 x 100 毫米，梯度液，歷經 20 分鐘；開始濃度：20%B；終止濃度：100%B。藉由速度真空移除溶劑，而得標題化合物，為淡黃色固體 (750 毫克，90%)。ESI-MS m/e 729 (MH⁺)。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.12 (d, J = 6.71 Hz, 6H) 1.24 (t, J = 7.02 Hz, 3H) 1.33-1.86 (m, 11H) 1.93-2.15 (m, 2H) 2.33-2.40 (m, 1H) 2.85-2.93 (m, 2H) 3.19-3.36 (m, 2H) 3.51 (d, J = 6.41 Hz, 2H) 3.73 (q, J = 7.02 Hz, 2H) 3.76-3.83 (m, 1H) 3.92 (s, 3H) 4.32 (d, J = 7.63 Hz, 2H) 4.74 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 4.94 (d, J = 14.34 Hz, 1H) 6.70 (s, 1H) 6.96 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.10 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.32-7.37 (m, 1H) 7.53 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.90 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.95 (s, 1H) 8.30-8.38 (m, 1H)。



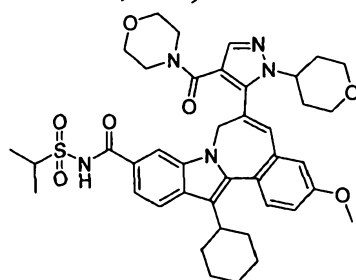
1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-

於 1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-, 乙酯 (750 毫克, 1.029 毫莫耳) 之 EtOH/THF 溶液中, 添加 NaOH (1N, 5 毫升), 並使其在室溫下振盪過夜。反應係藉 LC/MS 監測。添加 HCl (1N, 5 毫升), 且藉由真空移除溶劑。使殘留物再溶於 EtOAc 中, 及以 HCl、鹽水洗滌, 並以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 於真空中移除溶劑, 而得標題產物, 為黃色固體 (670 毫克, 93%)。ESI-MS *m/e* 701 (MH⁺). ¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*D*) δ ppm 1.10 (d, *J* = 6.71 Hz, 6H) 1.19-1.87 (m, 12H) 1.92-2.18 (m, 2H) 2.29-2.40 (m, 1H) 2.82-2.94 (m, 2H) 3.18-3.42 (m, 2H) 3.50 (dd, *J* = 6.71, 2.44 Hz, 2H) 3.75-3.85 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.71 (d, *J* = 14.95 Hz, 1H) 4.96 (d, *J* = 14.04 Hz, 1H) 6.72 (s, 1H) 6.96 (d, *J* = 2.44 Hz, 1H) 7.09 (dd, *J* = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.42 (dd, *J* = 8.55, 1.53 Hz, 1H) 7.52 (d, *J* = 8.55 Hz, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.90 (d, *J* = 8.54 Hz, 1H) 8.00 (s, 1H) 8.74 (s, 1H)。



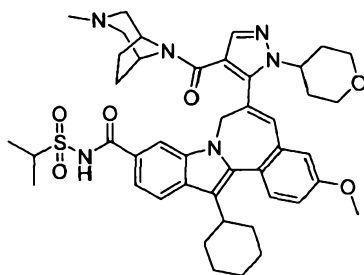
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并-1,3-二氧六环-10-羧酰胺, 13-環己基-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺酰基]-

於 74809-037 (50 毫克, 0.073 毫莫耳) 之 DMF 溶液中, 添加 TBTU (46.7 毫克, 0.146 毫莫耳)、DIPEA (0.038 毫升, 0.218 毫莫耳) 及 (2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉 (16.77 毫克, 0.146 毫莫耳)。使溶液於室溫下振盪 1 小時。反應係藉 LC/MS 監測。將粗製物藉由 Shimadzu 製備型 HPLC 所採用之製備型 HPLC 純化, 採用 ACN/水與 0.1% TFA 緩衝劑, 使用 Xterra 管柱, 30 毫米 x 100 毫米, 梯度液, 歷經 15 分鐘; 開始濃度: 10%B; 終止濃度: 90%B。藉由速度真空移除溶劑, 而得標題產物, 為淡黃色固體 (37 毫克, 62%)。ESI-MS m/e 784 (MH^+) ^1H NMR (300 MHz, 氯仿- D) δ ppm 0.81-1.66 (m, 16H) 1.68-2.54 (m, 16H) 2.86 (dd, J = 11.71, 7.32 Hz, 1H) 3.09-3.61 (m, 3H) 3.85-3.91 (m, 1H) 3.92 (s, 3H) 3.96-4.14 (m, 2H) 4.60 (d, J = 15.37 Hz, 1H) 4.91 (d, J = 16.10 Hz, 1H) 6.73 (s, 1H) 6.89 (d, J = 2.20 Hz, 1H) 7.07-7.15 (m, 1H) 7.51-7.62 (m, 2H) 7.66 (s, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.90 (d, J = 8.42 Hz, 1H)。



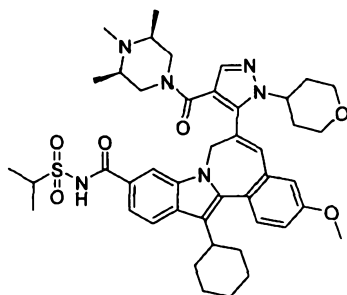
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺, 13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[4-(4-嗎福啉基羰基)-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-吡唑-5-基]-

ESI-MS m/e 756 (MH^+) ^1H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.11-2.38 (m, 20H) 2.42-3.51 (m, 12H) 3.80-4.12 (m, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.54-4.68 (m, 1H) 4.86-5.00 (m, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.89 (s, 1H) 7.10 (d, $J = 7.68$ Hz, 1H) 7.55 (d, $J = 8.05$ Hz, 2H) 7.67 (s, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.91 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H)。



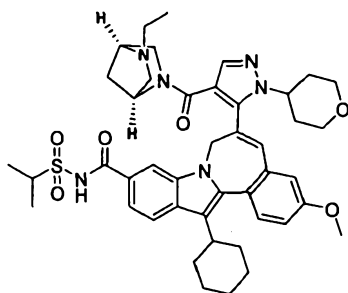
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺, 13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

ESI-MS m/e 796 (MH^+). ^1H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.12-1.62 (m, 8H) 1.46 (d, $J = 6.95$ Hz, 6H) 1.62-2.28 (m, 11H) 2.57-2.76 (m, 4H) 2.78-3.00 (m, 3H) 3.34-3.64 (m, 4H) 3.71-3.88 (m, 3H) 3.91 (s, 3H) 3.94-4.09 (m, 1H) 4.54-5.01 (m, 2H) 6.77 (s, 1H) 6.87-6.93 (m, 1H) 7.10 (dd, $J = 8.42, 2.20$ Hz, 1H) 7.46-7.61 (m, 2H) 7.63-7.74 (m, 2H) 7.90 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H)。



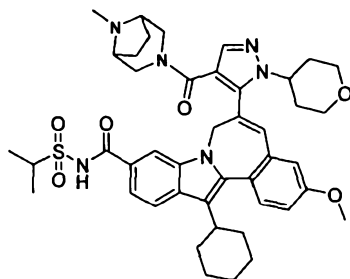
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4-[[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡嗪基]羰基]-1H-吡啶-5-基]-

ESI-MS m/e 798 (MH^+). ^1H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.13-1.66 (m, 18H) 1.69-2.17 (m, 8H) 2.54-2.66 (m, 1H) 2.69-3.08 (m, 6H) 3.32-3.65 (m, 3H) 3.78-4.30 (m, 6H) 3.89 (s, 3H) 4.51-4.72 (m, 1H) 4.84-5.06 (m, 1H) 6.76 (s, 1H) 6.94 (d, $J = 2.56$ Hz, 1H) 7.07 (dd, $J = 8.42, 2.56$ Hz, 1H) 7.50 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H) 7.55-7.64 (m, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.90 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H)。



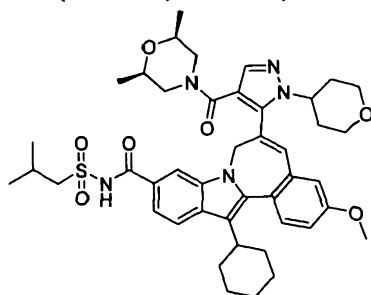
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 13-環己基-6-[4-[[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氫雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

ESI-MS m/e 796 (MH^+). ^1H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.09-1.49 (m, 16H) 1.51-2.28 (m, 9H) 2.80-3.49 (m, 14H) 3.89 (s, 3H) 3.91-4.04 (m, 1H) 4.25-4.40 (m, 1H) 4.65-4.87 (m, 1H) 6.68 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H) 6.96 (s, 1H) 7.06 (dd, $J = 8.42, 2.20$ Hz, 1H) 7.48-7.61 (m, 2H) 7.62-7.93 (m, 3H)。



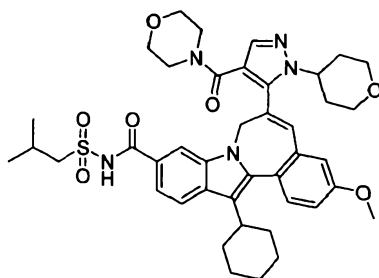
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺, 13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(8-甲基-3,8-二氣雙環并[3.2.1]辛-3-基)羧基]-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

ESI-MS m/e 796 (MH^+). ^1H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.02-1.57 (m, 15H) 1.64-2.17 (m, 9H) 2.48-3.10 (m, 7H) 3.14-3.94 (m, 6H) 3.87-3.93 (m, 3H) 3.94-4.11 (m, 2H) 4.52-4.72 (m, 2H) 4.80-5.01 (m, 1H) 6.69-6.85 (m, 1H) 6.89 (d, $J = 2.56$ Hz, 1H) 7.10 (dd, $J = 8.60, 2.01$ Hz, 1H) 7.46-7.61 (m, 2H) 7.62-7.82 (m, 2H) 7.91 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H)。



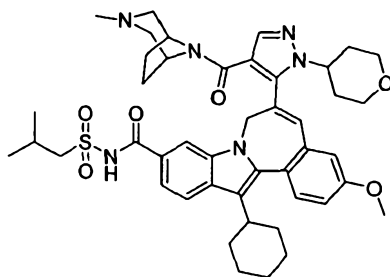
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺, 13-環己基-6-[4-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羧基]-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-

ESI-MS m/e 799 (MH^+). ^1H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 0.45-1.44 (m, 12H) 1.45 (d, $J = 6.95$ Hz, 6H) 1.59-2.24 (m, 9H) 2.51-3.02 (m, 6H) 3.39-3.88 (m, 5H) 3.91 (s, 3H) 3.94-4.07 (m, 1H) 4.35-5.08 (m, 4H) 6.78 (s, 1H) 6.90 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H) 7.10 (dd, $J = 8.78, 2.56$ Hz, 1H) 7.54 (t, $J = 8.78$ Hz, 2H) 7.69 (s, 2H) 7.90 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H)。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺, 13-環己基-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-6-[4-(4-嗎福啉基羰基)-1-(四氮-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-5-基]-

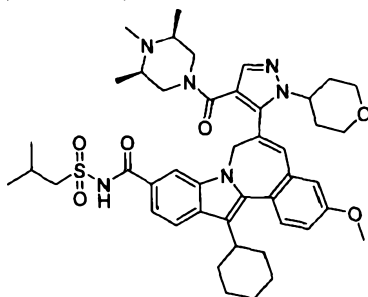
ESI-MS m/e 770 (MH^+). ^1H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.13 (d, $J = 6.59$ Hz, 6H) 1.17-1.68 (m, 6H) 1.69-2.29 (m, 9H) 2.31-2.47 (m, 1H) 2.48-2.73 (m, 6H) 2.80-2.97 (m, 1H) 2.95-3.36 (m, 3H) 3.50 (d, $J = 6.59$ Hz, 2H) 3.82-4.07 (m, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.52-4.73 (m, 1H) 4.83-5.02 (m, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.89 (t, $J = 3.11$ Hz, 1H) 7.10 (dd, $J = 8.42, 2.56$ Hz, 1H) 7.54 (t, $J = 8.78$ Hz, 2H) 7.66 (s, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.91 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H)。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺, 13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1-(四氮-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-

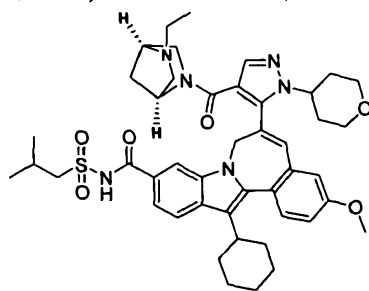
ESI-MS m/e 810 (MH^+). ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-D) δ ppm 0.85-1.19 (m, 8H) 1.19-1.51 (m, 4H) 1.51-1.62 (m, 1H) 1.63-2.38 (m, 12H) 2.39-2.80 (m, 2H) 2.81-3.37 (m, 6H) 3.37-3.65 (m, 4H) 3.64-3.85 (m, 1H) 3.86-4.00 (m, 3H) 4.02-4.79 (m, 2H) 4.80-5.73 (m, 4H) 6.63-6.81 (m, 1H)

6.85-6.98 (m, 1H) 7.05-7.20 (m, 1H) 7.48-7.63 (m, 2H) 7.65 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H) 7.74-7.91 (m, 1H) 7.94 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H)。



7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺, 13-環己基-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-6-[1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-4-[[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡嗪基]羰基]-1H-吡啶-5-基]-

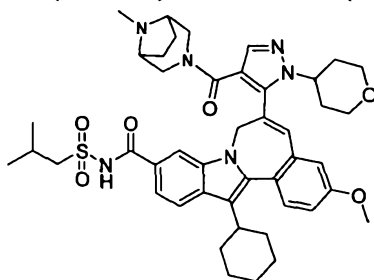
ESI-MS m/e 812 (MH^+). ^1H NMR (500 MHz, 氯仿- D) δ ppm 1.03-1.17 (m, 7H) 1.17-1.62 (m, 11H) 1.65-2.14 (m, 8H) 2.35 (d, $J = 7.02$ Hz, 1H) 2.75-3.05 (m, 4H) 3.15-3.66 (m, 6H) 3.70-3.94 (m, 2H) 3.87-3.93 (m, 3H) 3.98-4.44 (m, 2H) 4.61 (d, $J = 14.04$ Hz, 1H) 5.03-5.68 (m, 4H) 6.77 (s, 1H) 6.88-7.16 (m, 2H) 7.40-7.53 (m, 1H) 7.55-7.80 (m, 2H) 7.91 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H) 7.97-8.18 (m, 1H) 9.50-9.76 (m, 1H)。



7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺, 13-環己基-6-[4-[[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氫雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-

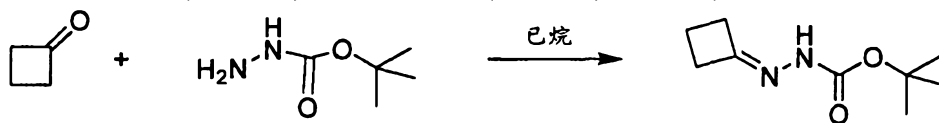
ESI-MS m/e 810 (MH^+). ^1H NMR (500 MHz, 氯仿- D) δ ppm 1.10

(d, $J = 6.10$ Hz, 7H) 1.19-1.64 (m, 8H) 1.65-2.14 (m, 8H) 2.15-2.51 (m, 3H) 2.80-3.68 (m, 8H) 3.69-3.85 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.22-4.76 (m, 8H) 4.88-4.98 (m, 1H) 6.59-6.74 (m, 1H) 6.90-7.18 (m, 2H) 7.41-7.97 (m, 5H)。



7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(8-甲基-3,8-二氣雙環并[3.2.1]辛-3-基)羧基]-1-(四氣-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-

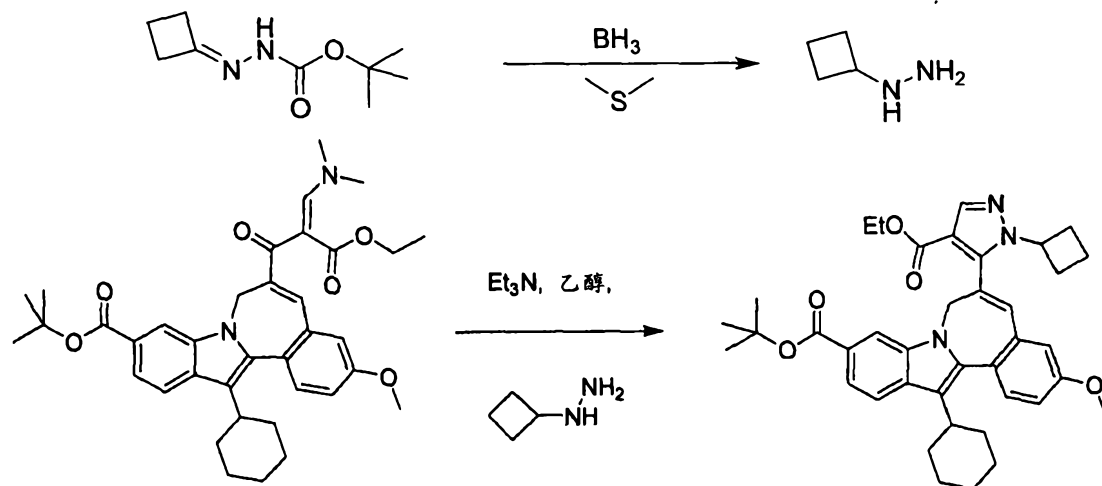
ESI-MS m/e 810 (MH^+) ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.05-1.20 (m, 7H) 1.20-1.63 (m, 6H) 1.65-2.13 (m, 9H) 2.28-2.68 (m, 3H) 2.81-2.97 (m, 2H) 3.02-3.31 (m, 4H) 3.36-3.64 (m, 4H) 3.69-4.31 (m, 10H) 4.57-4.75 (m, 1H) 4.79-5.10 (m, 1H) 6.61-6.80 (m, 1H) 6.92 (s, 1H) 7.06-7.18 (m, 1H) 7.49-7.71 (m, 3H) 7.77-7.88 (m, 1H) 7.94 (d, $J = 8.85$ Hz, 1H)。



將環丁酮(7.01克，100毫莫耳)與肼羧酸第三-丁酯(13.22克，100毫莫耳)在己烷(100毫升)中之反應混合物，於回流下加熱2小時。於冷卻下來後，形成沉澱物，並收集。然後，將其以異丙醇(5毫升)與己烷(50毫升)研製，獲得白色固體，為最後產物2-亞環丁基肼羧酸第三-丁酯(13.5克，73.3毫莫耳，73.3%產率)。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.50 (s, 9H) 1.96-2.08 (m, 2H) 2.75-2.84 (m, 2H) 2.93-3.05 (m, 2H)。

MS m/z 207 ($M+Na^+$), 滯留時間：1.420分鐘(酸)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸, 6-[1-環丁基-4-(乙氧羰基)-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯



將BH₃.DMS (6.92 毫升, 13.84 毫莫耳) 在四氫呋喃中之2M溶液添加至2-亞環丁基胼羧酸第三-丁酯 (1.5 克, 8.14 毫莫耳) 中。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。然後使其蒸發, 並獲得白色泡沫物固體, 為環丁基胼 (0.45 克, 5.22 毫莫耳, 64.2% 產率)。將其使用於下一步驟, 無需進一步純化。

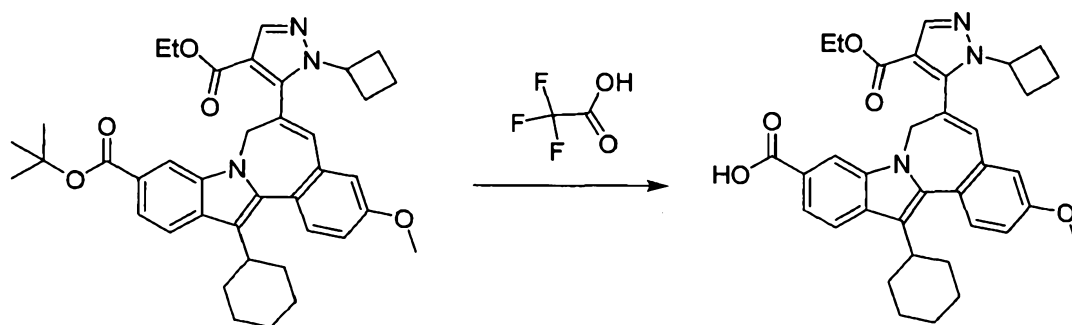
於微波管件中, 使13-環己基-6-((2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-(乙氧羰基)-2-丙烯醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸第三-丁酯 (1900 毫克, 3.10 毫莫耳) 溶於乙醇 (20 毫升) 中。

添加環丁基胼 (267 毫克, 3.10 毫莫耳) 與三乙胺 (1.426 毫升, 10.23 毫莫耳)。然後, 將反應混合物於微波條件下在160°C下加熱2小時。使所有揮發性物質蒸發, 並將殘留物以乙腈與數滴DMSO研製。收集淡黃色固體, 為標題化合物 (1.127 克, 1.773 毫莫耳, 57.2% 產率), 其係為純的。

MS m/z 636 (MH⁺), 滯留時間: 2.961 分鐘 (鹼性)。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿- D) δ ppm 1.11-2.20 (m, 27H) 2.48 (s, br, 1H) 2.79-2.94 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 3.92-4.03 (m, br, 1H) 4.18-4.41 (m, br, 2H) 4.61-4.75 (m, br, 1H) 4.89-5.04 (m, br, 1H) 6.68 (s, 1H) 6.93 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H) 7.06 (dd, $J = 8.70, 2.59$ Hz, 1H) 7.52 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H) 7.64 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.82 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H) 7.95 (s, 1H)。

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸, 6-[1-環丁基-4-(乙氧羰基)-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-

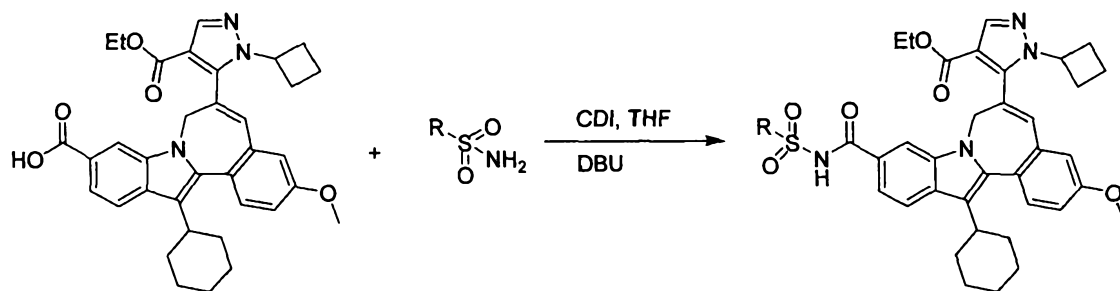


於 7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸, 6-[1-環丁基-4-(乙氧羰基)-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯 (0.94 克, 1.478 毫莫耳) 在 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (10 毫升) 中之溶液內, 添加 TFA (5 毫升, 64.9 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。使溶劑與 TFA 蒸發, 並於殘留物中, 添加苯 (20 毫升)。使所有揮發性物質再一次蒸發, 且使殘留物在真空下乾燥, 獲得褐色固體, 為標題化合物 (0.97 克, 1.673 毫莫耳, 113% 產率)。其仍然含有一部份 TFA。將其使用於下一步驟, 無需進一步純化。

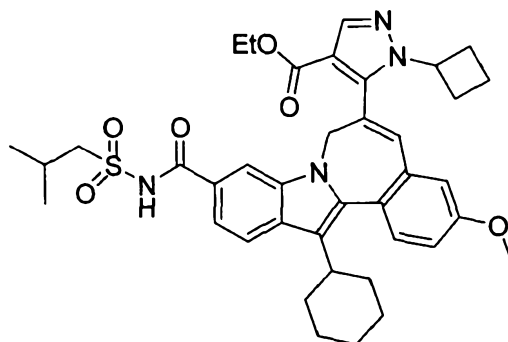
MS m/z 580 (MH^+), 滯留時間: 3.263 分鐘 (酸)。

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.07-2.23 (m, 18H) 2.39 (s, br, 1H) 2.84-2.97 (m, 1H) 3.79-3.93 (m, 4H) 4.15-4.38 (m, br, 2H) 4.58-4.67 (m,

¹H) 4.94-5.03 (m, 1H) 6.80 (s, 1H) 7.07 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.15 (dd, J = 8.54, 2.75 Hz, 1H) 7.57 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.67 (dd, J = 8.55, 1.22 Hz, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.88 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.93 (s, 1H)。



1H-吡唑-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-，乙酯



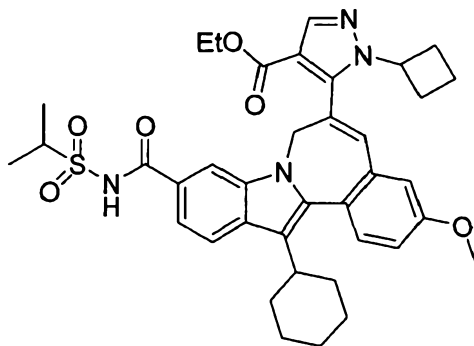
於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸，6-[1-環丁基-4-(乙氧羰基)-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基- (480毫克，0.828毫莫耳)在四氫呋喃(20毫升)中之溶液內，添加CDI(201毫克，1.242毫莫耳)。將反應混合物在60℃下加熱一小時。然後，使其冷卻下來。添加2-甲基丙烷-1-磺醯胺(341毫克，2.484毫莫耳)與DBU(0.250毫升，1.656毫莫耳)。接著，將反應混合物在60℃下加熱4小時。以1N HCl溶液使反應混合物淬滅，並以醋酸乙酯(2X50毫升)萃取。合併有機層，以1N HCl溶液、鹽水洗滌，及脫水乾燥(MgSO₄)。蒸發溶劑，獲得橘

色濃稠油，為粗產物。然後，將其以乙腈與己烷研製。收集淡黃色固體，其為相當純(390毫克)。使得自上文之濾液濃縮，並使殘留物藉製備型 HPLC 管柱純化，使用 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 作為溶劑系統。收集溶離份，及濃縮，而得黃色固體，為標題化合物(11.5毫克)。化合物之總重量為 401.5 毫克(69.4%產率)。

MS m/z 699 (MH^+), 滯留時間：3.250 分鐘(鹼性)。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿- D) δ ppm 1.03-2.18 (m, 24H) 2.28-2.42 (m, 1H) 2.51 (s, br, 1H) 2.81-2.95 (m, 1H) 3.51 (d, $J = 5.80$ Hz, 2H) 3.91 (s, 3H) 3.93-4.04 (m, br, 1H) 4.16-4.40 (m, br, 2H) 4.62-4.78 (m, br, 1H) 4.88-5.02 (m, br, 1H) 6.69 (s, 1H) 6.94 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H) 7.08 (dd, $J = 8.55, 2.44$ Hz, 1H) 7.37 (dd, $J = 8.55, 1.22$ Hz, 1H) 7.52 (d, $J = 8.85$ Hz, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.89 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.46 (s, 1H)。

1H-吡唑-4-羧酸, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-, 乙酯

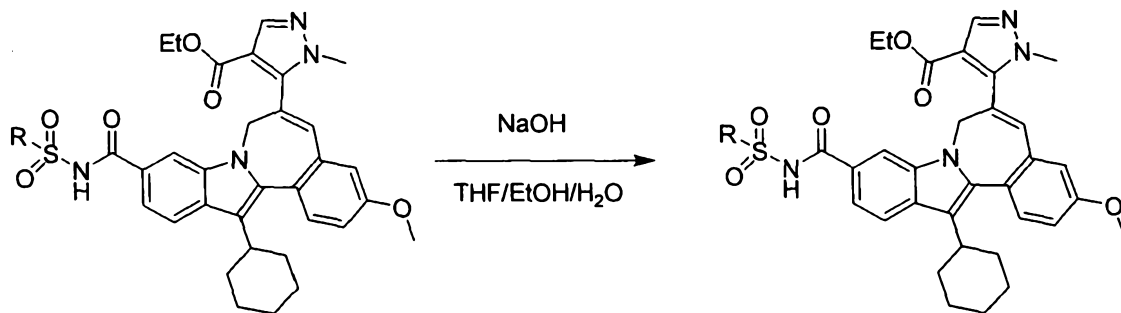


於 7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸, 6-[1-環丁基-4-(乙氧羰基)-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基- (480 毫克, 0.828 毫莫耳) 在四氫呋喃(20 毫升)中之溶液內, 添加 CDI (201

毫克，1.242 毫莫耳)。將反應混合物在 60°C 下加熱一小時。然後，使其冷卻下來。添加丙烷-2-磺醯胺(306 毫克，2.484 毫莫耳)與 DBU (0.250 毫升，1.656 毫莫耳)。接著，將反應混合物在 60°C 下加熱 4 小時。以 1N HCl 溶液使反應混合物淬滅，並以醋酸乙酯(2X50 毫升)萃取。合併有機層，以 1N HCl 溶液、鹽水洗滌，及脫水乾燥(MgSO₄)。蒸發溶劑，獲得橘色濃稠油，為粗產物。然後，將其以乙腈與己烷研製。收集淡黃色固體，其為相當純(350 毫克)。使得自上文之濾液濃縮，並使殘留物藉製備型 HPLC 管柱純化，使用 CH₃CN-H₂O-TFA 作為溶劑系統。收集溶離份，及濃縮，而得黃色固體(10 毫克)。標題化合物之總重量為 360 毫克(63.5% 產率)。

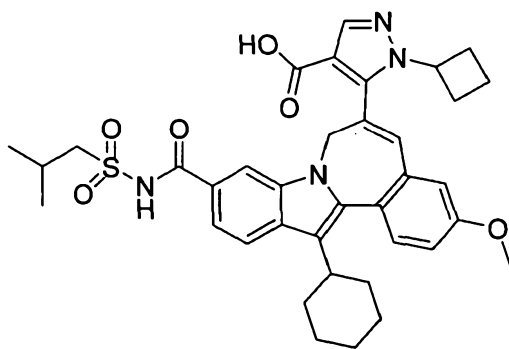
MS m/z 685 (MH⁺), 滯留時間：2.162 分鐘(鹼性)。

¹H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 1.16-2.16 (m, 25H) 2.52 (s, br, 1H) 2.82-2.94 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 3.93-4.09 (m, 2H) 4.19-4.37 (m, br, 2H) 4.65-4.77 (m, 1H) 4.87-5.02 (m, 1H) 6.70 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.08 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.37 (dd, J = 8.55, 1.53 Hz, 1H) 7.53 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.71 (d, J = 1.53 Hz, 1H) 7.90 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.95 (s, 1H)。



1H-吡唑-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯

基-6-基]-

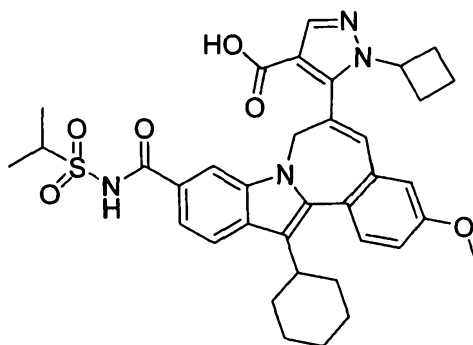


於 1H-吡唑-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-，乙酯 (385 毫克，0.551 毫莫耳) 在四氫呋喃 (10.00 毫升) 與乙醇 (10 毫升) 中之溶液內，添加 1N 氫氧化鈉 (4.41 毫升，4.41 毫莫耳) 溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 4 天。使反應混合物在室溫下濃縮，並以 1N HCl 溶液使殘留物酸化。收集淡黃色固體，為標題化合物 (360 毫克，0.537 毫莫耳，97% 產率)。

MS m/z 671 (MH^+)，滯留時間：1.535 分鐘 (鹼性)。

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.12 (t, $J = 6.71$ Hz, 6H) 1.17-2.22 (m, 15H) 2.22-2.33 (m, 1H) 2.36-2.52 (m, 1H) 2.87-3.01 (m, 1H) 3.45 (dd, $J = 6.41, 1.22$ Hz, 2H) 3.82-3.99 (m, 4H) 4.58-4.73 (m, 1H) 5.02-5.17 (m, 1H) 6.85 (s, 1H) 7.12 (d, $J = 2.75$ Hz, 1H) 7.18 (dd, $J = 8.70, 2.59$ Hz, 1H) 7.58-7.64 (m, 2H) 7.90 (d, $J = 1.22$ Hz, 1H) 7.94-7.99 (m, 2H)。

1H-吡唑-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-

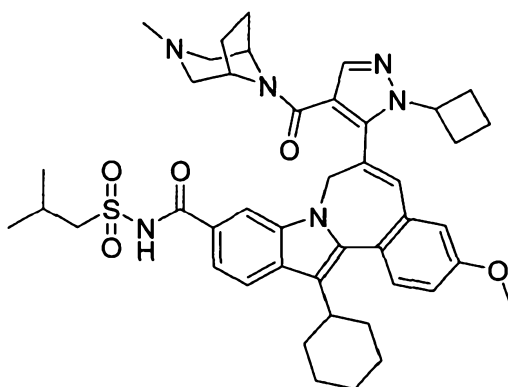


於 1H-吡唑-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-，乙酯(350 毫克，0.511 毫莫耳)在四氫呋喃(10.00 毫升)與乙醇(10 毫升)中之溶液內，添加 1N 氫氧化鈉(4.09 毫升，4.09 毫莫耳)溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 3 天。使反應混合物在室溫下濃縮，並以 1N HCl 溶液使殘留物酸化。收集淡黃色固體，為標題化合物(330 毫克，0.502 毫莫耳，98% 產率)。

MS m/z 657 (MH^+)，滯留時間：1.467 分鐘(鹼性)。

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.14-2.25 (m, 21H) 2.36-2.53 (m, 1H) 2.85-3.03 (m, 1H) 3.89-3.96 (m, 5H) 4.67 (d, $J = 14.34$ Hz, 1H) 5.07 (d, $J = 14.95$ Hz, 1H) 6.86 (s, 1H) 7.12 (d, $J = 2.75$ Hz, 1H) 7.18 (dd, $J = 8.54, 2.75$ Hz, 1H) 7.58-7.65 (m, 2H) 7.90 (s, 1H) 7.94-7.99 (m, 2H)。

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-



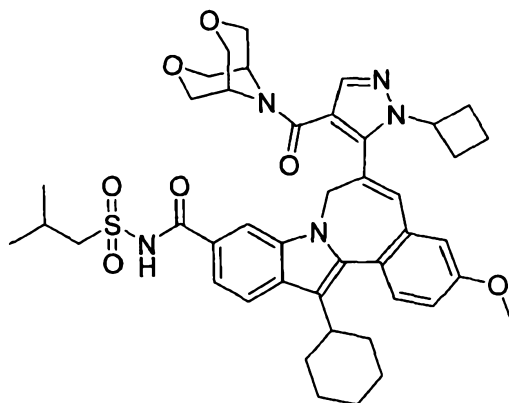
於 1H-吡唑-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(30 毫克，0.045 毫莫耳)在 DMSO (1 毫升)中之溶液內，添加 TBTU (21.54 毫克，0.067 毫莫耳)與 DIPEA (0.039 毫升，0.224 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後，添加 3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷, 2 HCl (13.36 毫克，0.067 毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌過夜。接著，使反應混合物藉製備型 HPLC 管柱純化，使用 CH₃CN-H₂O-TFA 作為溶劑系統。收集溶離份，及在速度真空下濃縮過夜。獲得黃色固體，為標題化合物，為 TFA 鹽 (28.3 毫克，0.032 毫莫耳，70.9% 產率)。

MS m/z 777 (M-H⁻), 滯留時間：2.177 分鐘(鹼性)。

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (d, J = 6.71 Hz, 6H) 1.21-2.39 (m, 20H) 2.54 (s, br, 1H) 2.75-3.02 (m, 5H) 3.15-3.59 (m, 7H) 3.95 (s, 3H) 4.56-4.66 (m, 2H) 4.94-5.04 (m, 1H) 7.00 (s, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.21 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.57-7.63 (m, 2H) 7.81 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.97 (d, J = 8.55 Hz, 1H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-13-環

己基-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺酰基]-

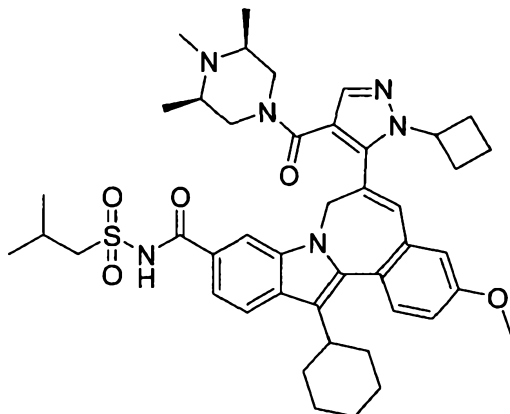


於 1H-吡啶-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺酰基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并-1-氮七園烯基-6-基]-(30 毫克，0.045 毫莫耳)在 DMSO (1 毫升)中之溶液內，添加 TBTU (21.54 毫克，0.067 毫莫耳)與 DIPEA (0.039 毫升，0.224 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後，添加 3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬烷 (8.66 毫克，0.067 毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌過夜。LC/MS 顯示反應不完全。添加更多當量之 TBTU 與 DIPEA。將反應混合物在室溫下持續攪拌 2 天。接著，使反應混合物藉製備型 HPLC 管柱純化，使用 CH₃CN-H₂O-TFA 作為溶劑系統。收集溶離份，及在速度真空下濃縮度過週末。獲得黃色固體，為標題化合物 (27.4 毫克，0.032 毫莫耳，78% 產率)。

MS m/z 780 (M-H⁻), 滯留時間：1.990 分鐘 (鹼性)。

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 (d, J = 6.71 Hz, 6H) 1.20-2.68 (m, 17H) 2.87-3.00 (m, 1H) 3.22-3.99 (m, 16H) 4.64 (d, J = 14.95 Hz, 1H) 5.00 (d, J = 14.04 Hz, 1H) 7.02 (s, 1H) 7.13 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.21 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.55-7.65 (m, 2H) 7.78 (s, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.97 (d, J = 8.24 Hz, 1H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-[[3,5-順式-3,4,5-三甲基-1-六氫吡啶基]羧基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-



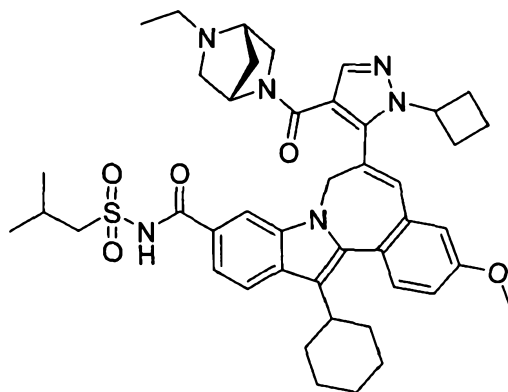
於 1H-吡啶-4-羧酸, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(30 毫克, 0.045 毫莫耳) 在 DMSO (1 毫升) 中之溶液內, 添加 TBTU (21.54 毫克, 0.067 毫莫耳) 與 DIPEA (0.039 毫升, 0.224 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後, 添加 (2R,6S)-1,2,6-三甲基六氫吡啶, 2 HCl (13.49 毫克, 0.067 毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌過夜。接著, 使反應混合物藉製備型 HPLC 管柱純化, 使用 CH₃CN-H₂O-TFA 作為溶劑系統。收集溶離份, 及在速度真空下濃縮過夜。獲得黃色固體, 為標題化合物, 為 TFA 鹽 (32.7 毫克, 0.037 毫莫耳, 82% 產率)。

MS m/z 779 (M-H⁻), 滯留時間: 2.080 分鐘 (鹼性)。

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 (d, J = 6.71 Hz, 6H) 1.19-2.38 (m, 22H) 2.54 (s, br, 1H) 2.70-3.19 (m, 8H) 3.48 (d, J = 6.41 Hz, 2H) 3.95 (s, 3H) 4.36 (s, br, 3H) 4.53-4.66 (m, 1H) 4.97-5.08 (m, 1H) 6.97 (s,

1H) 7.11 (d, $J = 2.75$ Hz, 1H) 7.20 (dd, $J = 8.55, 2.75$ Hz, 1H) 7.54-7.64 (m, 2H) 7.79 (s, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.98 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-[(1*S*,4*S*)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羧基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-*N*-[(2-甲基丙基)磺醯基]-

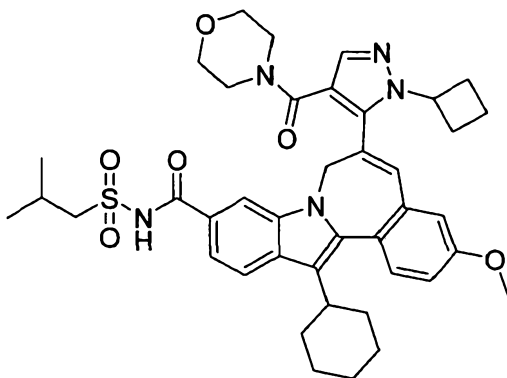


於 1H-吡啶-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(30 毫克，0.045 毫莫耳)在 DMSO (1 毫升)中之溶液內，添加 TBTU (21.54 毫克，0.067 毫莫耳)與 DIPEA (0.039 毫升，0.224 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後，添加 (1*S*,4*S*)-2-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷，TFA (23.76 毫克，0.067 毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌過夜。接著，使反應混合物藉製備型 HPLC 管柱純化，使用 CH₃CN-H₂O-TFA 作為溶劑系統。收集溶離份，及在速度真空下濃縮過夜。獲得黃色固體，為標題化合物 (22.1 毫克，0.025 毫莫耳，55.3% 產率)，為 TFA 鹽。

MS m/z 777 ($M-H^-$)，滯留時間：1.960 分鐘 (鹼性)。1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.13 (d, $J = 6.71$ Hz, 6H) 1.19-2.61 (m, 22H) 2.87-3.03 (m, 1H) 3.08-4.55 (m, 14H) 4.57-4.69 (m, 1H) 5.03-5.13 (m, 1H)

6.85 (s, 1H) 7.04-7.15 (m, 1H) 7.20 (dd, $J = 8.55, 2.44$ Hz, 1H) 7.61 (d, $J = 8.85$ Hz, 2H) 7.75-7.91 (m, 2H) 7.97 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H)。

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-



於 1H-吡唑-4-羧酸, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(30 毫克, 0.045 毫莫耳) 在 DMSO (1 毫升) 中之溶液內, 添加 TBTU (21.54 毫克, 0.067 毫莫耳) 與 DIPEA (0.039 毫升, 0.224 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後添加嗎福啉 (5.84 毫克, 0.067 毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌過夜。

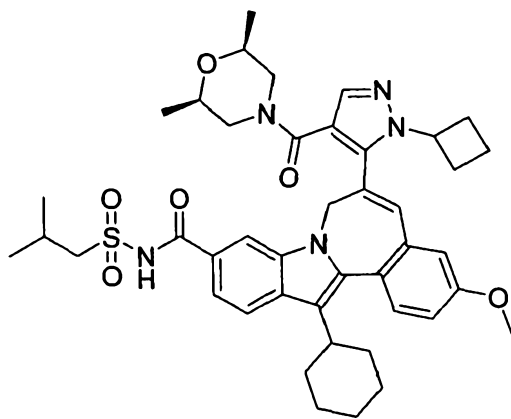
接著, 使反應混合物藉製備型 HPLC 管柱純化, 使用 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 作為溶劑系統。收集溶離份, 及在速度真空下濃縮過夜。獲得黃色固體, 為標題化合物 (26.8 毫克, 0.036 毫莫耳, 81% 產率)。

MS m/z 738 ($\text{M}-\text{H}^-$), 滯留時間: 2.015 分鐘 (鹼性)。

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 (d, $J = 6.71$ Hz, 6H) 1.19-2.69 (m, 17H) 2.88-3.57 (m, 11H) 3.95 (s, 3H) 4.46-4.60 (m, br, 1H) 4.65

(d, $J = 14.95$ Hz, 1H) 5.03 (d, $J = 14.95$ Hz, 1H) 6.98 (s, 1H) 7.13 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H) 7.20 (dd, $J = 8.55, 2.75$ Hz, 1H) 7.58-7.64 (m, 2H) 7.72 (s, 1H) 7.86 (d, $J = 1.22$ Hz, 1H) 7.98 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-[[順式-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羧基]-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-



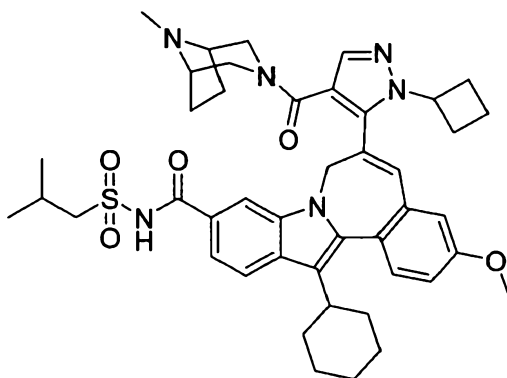
於 1H-吡唑-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(30 毫克，0.045 毫莫耳)在 DMSO (1 毫升)中之溶液內，添加 TBTU (21.54 毫克，0.067 毫莫耳)與 DIPEA (0.039 毫升，0.224 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後，添加順式-2,6-二甲基嗎福啉 (7.73 毫克，0.067 毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌過夜。接著，使反應混合物藉製備型 HPLC 管柱純化，使用 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 作為溶劑系統。收集溶離份，及在速度真空下濃縮過夜。獲得黃色固體，為標題化合物 (26.9 毫克，0.035 毫莫耳，78% 產率)。

MS m/z 766 ($\text{M}-\text{H}^-$)，滯留時間：2.270 分鐘 (鹼性)。

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.51-2.76 (m, 29H) 2.88-3.02 (m,

1H) 3.22-3.67 (m, 9H) 3.96 (s, 3H) 4.63 (d, $J = 14.96$ Hz, 1H) 5.00 (d, $J = 15.26$ Hz, 1H) 7.03 (s, 1H) 7.14 (d, $J = 1.83$ Hz, 1H) 7.20 (dd, 1H) 7.57-7.63 (m, $J = 8.55, 1.53$ Hz, 2H) 7.70 (s, 1H) 7.87 (d, $J = 1.22$ Hz, 1H) 7.97 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H)。

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-[(8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-

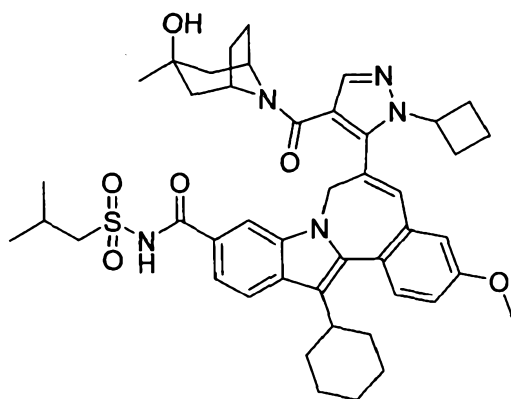


於 1H-吡唑-4-羧酸, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(30 毫克, 0.045 毫莫耳) 在 DMSO (1 毫升) 中之溶液內, 添加 TBTU (21.54 毫克, 0.067 毫莫耳) 與 DIPEA (0.039 毫升, 0.224 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後, 添加 8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷, 2 HCl (13.36 毫克, 0.067 毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌過夜。接著, 使反應混合物藉製備型 HPLC 管柱純化, 使用 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 作為溶劑系統。收集溶離份, 及在速度真空下濃縮過夜。獲得黃色固體, 為標題化合物 (31.5 毫克, 0.035 毫莫耳, 79% 產率), 為 TFA 鹽。

MS m/z 779 (MH^+), 滯留時間: 2.778 分鐘 (酸)。

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (d, $J = 6.71$ Hz, 6H) 1.20-2.41 (m, 20H) 2.55 (s, br, 1H) 2.71-3.05 (m, 5H) 3.11-3.59 (m, 7H) 3.96 (s, 3H) 4.54-4.70 (m, 2H) 4.95-5.04 (m, 1H) 7.00 (s, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.21 (dd, $J = 8.55, 2.44$ Hz, 1H) 7.57-7.64 (m, 2H) 7.81 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.97 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-[(3-羥基-3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-

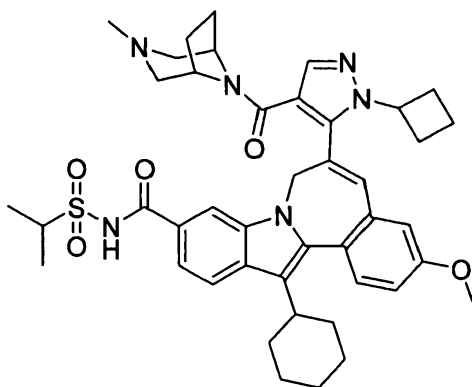


於 1H-吡啶-4-羧酸, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(30 毫克, 0.045 毫莫耳)在 DMSO (1 毫升)中之溶液內, 添加 TBTU (28.7 毫克, 0.089 毫莫耳)與 DIPEA (0.039 毫升, 0.224 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後, 添加 3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-醇, HCl (11.92 毫克, 0.067 毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌過夜。接著, 使反應混合物藉製備型 HPLC 管柱純化, 使用 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 作為溶劑系統。收集溶離份, 及在速度真空下濃縮過夜。獲得黃色固體, 為標題化合物 (20.5 毫克, 0.025 毫莫耳, 56.6% 產率)。

MS m/z 792 ($\text{M}-\text{H}^-$), 滯留時間: 2.152 分鐘 (鹼性)。

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.95-2.72 (m, 34H) 2.88-3.03 (m, 1H) 3.43-3.65 (m, 3H) 3.96 (s, 3H) 4.12 (s, br, 1H) 4.51-4.70 (m, 2H) 4.95-5.03 (m, 1H) 6.87-7.15 (m, 2H) 7.19 (d, $J = 7.93$ Hz, 1H) 7.58-7.66 (m, 2H) 7.78 (s, 1H) 7.86 (m, 1H) 7.96 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

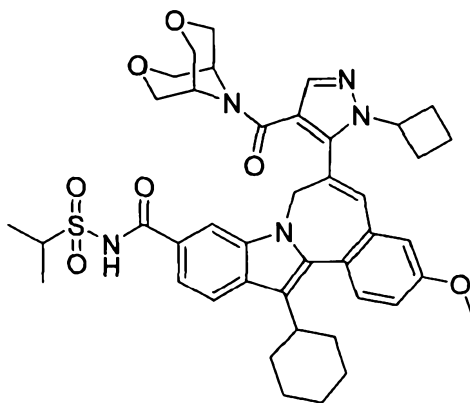


於 1H-吡啶-4-羧酸, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(30 毫克, 0.046 毫莫耳)在 DMSO (1 毫升)中之溶液內, 添加 TBTU (22.00 毫克, 0.069 毫莫耳)與 DIPEA (0.040 毫升, 0.228 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後, 添加 3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷, 2 HCl (13.64 毫克, 0.069 毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌過夜。接著, 使反應混合物藉製備型 HPLC 管柱純化, 使用 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 作為溶劑系統。收集溶離份, 及在速度真空下濃縮過夜。獲得黃色固體, 為標題化合物 (34.6 毫克, 0.039 毫莫耳, 86% 產率), 為 TFA 鹽。

MS m/z 763 ($\text{M}-\text{H}^-$), 滯留時間: 2.125 分鐘 (鹼性)。

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.16-2.36 (m, 25H) 2.41-2.65 (m, br, 1H) 2.70-3.65 (m, 10H) 3.90-4.02 (m, 5H) 4.60 (d, $J = 14.65$ Hz, 1H) 4.97 (d, $J = 15.26$ Hz, 1H) 7.00 (s, br, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.20 (dd, $J = 8.70$, 2.59 Hz, 1H) 7.60 (d, $J = 8.85$ Hz, 2H) 7.80 (s, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.97 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



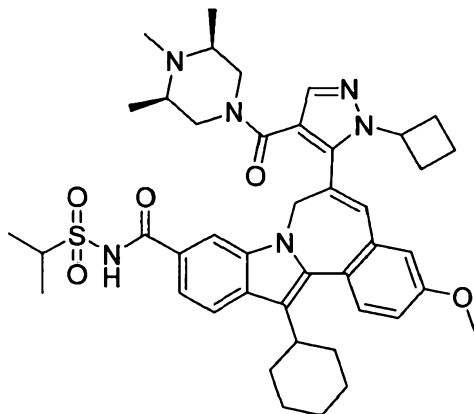
於 1H-吡啶-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(30 毫克，0.046 毫莫耳)在 DMSO (1 毫升)中之溶液內，添加 TBTU (22.00 毫克，0.069 毫莫耳)與 DIPEA (0.040 毫升，0.228 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後，添加 3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬烷 (8.85 毫克，0.069 毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌過夜。LC/MS 顯示反應不完全。添加更多當量之 TBTU 與 DIPEA。將反應混合物在室溫下持續攪拌過夜。接著，使反應混合物藉製備型 HPLC 管柱純化，使用 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 作為溶劑系統。收集溶離份，及在速度真空下濃縮度過週末。獲得黃色固體，為標題化合物 (29.9

毫克，0.039 毫莫耳，85% 產率)。

MS m/z 766 ($M-H^-$), 滯留時間：1.868 分鐘 (鹼性)。

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.18-2.66 (m, 22H) 2.90-3.05 (m, 1H) 3.21-4.05 (m, 15H) 4.60-4.71 (m, 1H) 4.98-5.08 (m, 1H) 7.03 (s, 1H) 7.13 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H) 7.22 (dd, $J = 8.55, 2.75$ Hz, 1H) 7.56-7.71 (m, 2H) 7.78 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.98 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-[[3,5-順式-3,4,5-三甲基-1-六氫吡啶基]羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



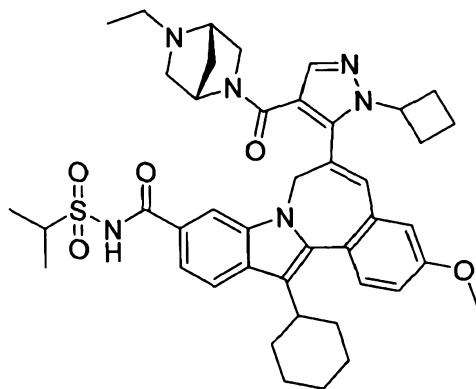
於 1H-吡啶-4-羧酸, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (30 毫克, 0.046 毫莫耳) 在 DMSO (1 毫升) 中之溶液內, 添加 TBTU (22.00 毫克, 0.069 毫莫耳) 與 DIPEA (0.040 毫升, 0.228 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後, 添加順式-1,2,6-三甲基六氫吡啶, 2 HCl (13.78 毫克, 0.069 毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌 3 小時。接著, 使反應混合物藉製備型 HPLC 管柱純化, 使用 CH_3CN-H_2O-TFA 作為溶劑系統。收集溶離份, 及在速度真空下濃縮過夜。獲得黃

色固體，為標題化合物(34.5 毫克，0.039 毫莫耳，86% 產率)，為 TFA 鹽。

MS m/z 765 ($M-H^-$), 滯留時間：1.970 分鐘(鹼性)。

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.14-2.34 (m, 27H) 2.54 (s, br, 1H) 2.69-3.24 (m, 8H) 3.87-3.99 (m, 4H) 4.36 (s, br, 3H) 4.51-4.66 (m, 1H) 4.97-5.06 (m, br, 1H) 6.96 (s, 1H) 7.11 (d, $J = 2.75$ Hz, 1H) 7.19 (dd, $J = 8.55, 2.75$ Hz, 1H) 7.53-7.65 (m, $J = 10.68, 8.55$ Hz, 2H) 7.78 (s, 1H) 7.82-7.87 (m, 1H) 7.98 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-[[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



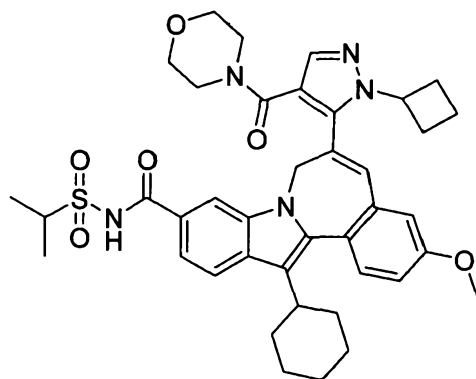
於 1H-吡啶-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(30 毫克，0.046 毫莫耳)在 DMSO (1 毫升)中之溶液內，添加 TBTU (22.00 毫克，0.069 毫莫耳)與 DIPEA (0.040 毫升，0.228 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後，添加 (1S,4S)-2-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷，TFA (24.27 毫克，0.069 毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌 3 小時。接著，使反應混合物藉製備型 HPLC 管柱純化，使用 CH_3CN-H_2O -

TFA 作為溶劑系統。收集溶離份，及在速度真空下濃縮過夜。

獲得黃色固體，為標題化合物 (33.9 毫克，0.039 毫莫耳，84% 產率)，為 TFA 鹽。

MS m/z 763 ($M-H^-$), 滯留時間：1.883 分鐘 (鹼性)。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15-2.62 (m, 27H) 2.84-3.02 (m, 1H) 3.07-4.69 (m, 14H) 5.01-5.11 (m, 1H) 6.84 (s, 1H) 7.03-7.11 (m, 1H) 7.19 (dd, $J = 8.55, 2.44$ Hz, 1H) 7.59 (d, $J = 8.55$ Hz, 2H) 7.72-7.92 (m, 2H) 7.97 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H)。

7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



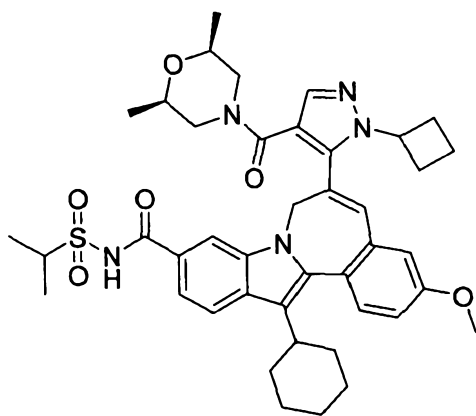
於 1H-吡啶-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯基-6-基]-(30 毫克，0.046 毫莫耳) 在 DMSO (1 毫升) 中之溶液內，添加 TBTU (22.00 毫克，0.069 毫莫耳) 與 DIPEA (0.040 毫升，0.228 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後，添加嗎福啉 (5.97 毫克，0.069 毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌 3 小時。接著，使反應混合物藉製備型 HPLC 管柱純

化，使用 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 作為溶劑系統。收集溶離份，及在速度真空下濃縮過夜。獲得黃色固體，為標題化合物 (27.4 毫克，0.038 毫莫耳，83% 產率)。

MS m/z 724 ($\text{M}-\text{H}^-$), 滯留時間：1.937 分鐘 (鹼性)。

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.21-2.70 (m, 22H) 2.90-3.38 (m, 9H) 3.91-4.01 (m, 4H) 4.49-4.61 (m, br, 1H) 4.64 (d, $J = 15.26$ Hz, 1H) 5.02 (d, $J = 14.65$ Hz, 1H) 6.98 (s, 1H) 7.13 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H) 7.20 (dd, $J = 8.70, 2.59$ Hz, 1H) 7.58-7.63 (m, 2H) 7.71 (s, 1H) 7.87 (d, $J = 1.22$ Hz, 1H) 7.98 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-[[順式-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



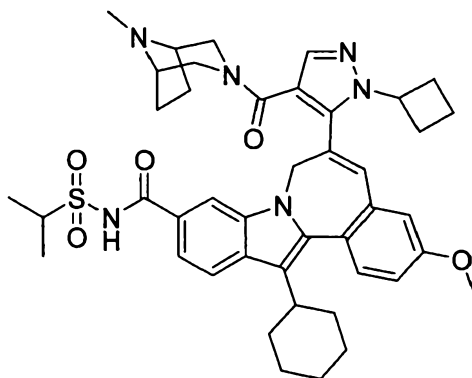
於 1H-吡啶-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (30 毫克，0.046 毫莫耳) 在 DMSO (1 毫升) 中之溶液內，添加 TBTU (22.00 毫克，0.069 毫莫耳) 與 DIPEA (0.040 毫升，0.228 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後，添加順式-2,6-二甲基嗎福啉 (7.89 毫克，0.069 毫莫耳)。

將此溶液在室溫下攪拌3小時。接著，使反應混合物藉製備型HPLC管柱純化，使用CH₃CN-H₂O-TFA作為溶劑系統。收集溶離份，及在速度真空下濃縮過夜。獲得黃色固體，為標題化合物(30.7毫克，0.041毫莫耳，89%產率)。

MS m/z 752 (M-H⁻), 滯留時間：2.125分鐘(鹼性)。

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.47-2.77 (m, 29H) 2.89-3.02 (m, 1H) 3.19-3.72 (m, 5H) 3.91-4.04 (m, 5H) 4.63 (d, J = 14.34 Hz, 1H) 5.00 (d, J = 15.26 Hz, 1H) 7.03 (s, 1H) 7.14 (d, J = 1.83 Hz, 1H) 7.21 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.58-7.64 (m, 2H) 7.69 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.97 (d, J = 8.55 Hz, 1H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-[(8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



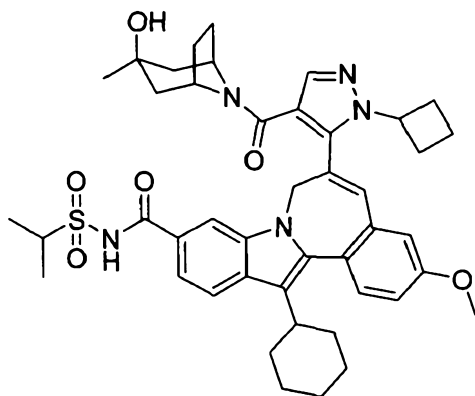
於1H-吡啶-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(30毫克，0.046毫莫耳)在DMSO(1毫升)中之溶液內，添加TBTU(22.00毫克，0.069毫莫耳)與DIPEA(0.040毫升，0.228毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後，添加8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷, 2 HCl(13.64毫克，

0.069 毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌 3 小時。接著，使反應混合物藉製備型 HPLC 管柱純化，使用 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 作為溶劑系統。收集溶離份，及在速度真空下濃縮過夜。獲得黃色固體，為標題化合物 (31.7 毫克，0.036 毫莫耳，79% 產率)，為 TFA 鹽。

MS m/z 763 ($\text{M}-\text{H}^-$), 滯留時間：2.083 分鐘 (鹼性)。

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.18-2.33 (m, 25H) 2.54 (s, br, 1H) 2.71-3.58 (m, 10H) 3.84-4.05 (m, 5H) 4.63 (d, $J = 14.35$ Hz, 1H) 4.94-5.02 (m, 1H) 6.93-7.06 (s, br, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.21 (dd, $J = 8.55, 2.44$ Hz, 1H) 7.53-7.64 (m, 2H) 7.81 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.97 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-[(3-羥基-3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



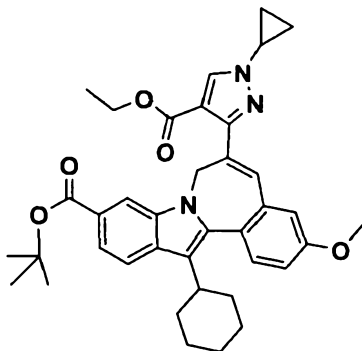
於 1H-吡啶-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(30 毫克，0.046 毫莫耳)在 DMSO (1 毫升)中之溶液內，添加 TBTU (29.3 毫克，0.091 毫莫耳)與 DIPEA (0.040 毫升，0.228 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後，添加 3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-醇，HCl (12.17 毫克，0.069 毫

莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌過夜。接著，使反應混合物藉製備型 HPLC 管柱純化，使用 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 作為溶劑系統。收集溶離份，及在速度真空下濃縮過夜。獲得黃色固體，為標題化合物 (22.5 毫克，0.027 毫莫耳，60.0% 產率)。

MS m/z 778 ($\text{M}-\text{H}^-$), 滯留時間：2.073 分鐘 (鹼性)。

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.94-2.68 (m, 34H) 2.89-3.03 (m, 1H) 3.88-4.04 (m, 5H) 4.15 (s, br, 1H) 4.53-4.71 (m, 2H) 4.96-5.04 (m, 1H) 6.85-7.16 (m, 2H) 7.19 (d, $J = 7.63$ Hz, 1H) 7.59-7.63 (m, 2H) 7.78 (s, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.97 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H)。

7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-環丙基-4-(乙氧羰基)-1H-吡唑-3-基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯



使 13-環己基-6-((2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-(乙氧羰基)-2-丙烯醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯-10-羧酸第三-丁酯 (0.800 克，1.31 毫莫耳) 溶於無水乙醇 (13 毫升) 與三乙胺 (0.264 毫克，2.61 毫莫耳) 中。將環丙基胍鹽酸鹽 (0.283 毫克，2.61 毫莫耳) 添加至反應物中，並將反應物置於氮大氣下。將反應物在微波中加熱至 160°C ，歷經 2 小時。以氯仿 (50 毫升) 稀釋所形成之溶液，且以 1M HCl 水溶液 (50 毫升) 萃取。使用迴轉式蒸發器，使有機溶液在真空中濃縮，而產生 0.810

毫克黃色非晶質物質。LC-MS 分析顯示兩種可能之異構物產物。使此粗產物藉逆相製備型 HPLC 純化，以下述方式產生 400 毫克與 192 毫克異構物產物：使試樣於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1) (4 毫升) 中，使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD，5 微米 19 毫米 x 100 毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 25 毫升/分鐘，梯度液為 25% 溶劑 A/75% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 10 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。

第一個溶離之產物為 7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-環丙基-4-(乙氧羰基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯，具有滯留時間為 12.5 分鐘，其中較少成份產物為 7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-環丙基-4-(乙氧羰基)-1H-吡啶-3-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯，具有滯留時間為 15.6 分鐘。

7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-環丙基-4-(乙氧羰基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯

¹H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 0.00 (m, 1H) 0.19 (m, 1H) 0.70 (m, 1H) 0.98 (m, 1H) 1.13-1.27 (m, 1H) 1.30 (t, J = 7.02 Hz, 3H) 1.34-1.55 (m, 3H) 1.58 (s, 9H) 1.61-1.84 (m, 3H) 1.85-2.00 (m, 1H) 1.99-2.18 (m, 3H) 2.86 (t, J = 11.75 Hz, 1H) 3.09 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.27 (d, J = 4.27

Hz, 2H) 4.71 (s, 1H) 5.02 (s, 1H) 6.77 (s, 1H) 6.93 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H) 7.07 (dd, $J = 8.55, 2.44$ Hz, 1H) 7.65 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H) 7.79-7.88 (m, 2H) 7.97 (s, 1H)。

LC-MS 滯留時間 3.99 分鐘；622 m/z (MH^+)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 70% 溶劑 A/30% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 5 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 6 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O /10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O /95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

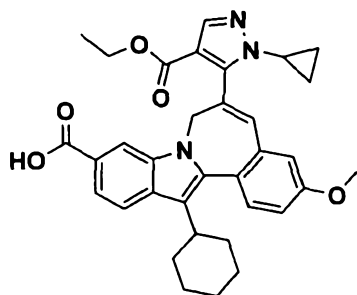
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧酸, 13-環己基-6-[1-環丙基-4-(乙氧羰基)-1H-吡唑-3-基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯

^1H NMR (500 MHz, 氯仿- D) δ ppm 1.13-1.26 (m, 2H) 1.30 (t, $J = 7.17$ Hz, 3H) 1.33-1.60 (m, 4H) 1.61 (s, 9H) 1.64-1.91 (m, 5H) 1.98-2.16 (m, 3H) 2.82-2.91 (m, 1H) 3.75 (m, 1H) 3.94 (s, 3H) 4.20-4.30 (m, 2H) 4.41 (d, $J = 14.04$ Hz, 1H) 5.76 (d, $J = 14.04$ Hz, 1H) 6.96-7.03 (m, 2H) 7.49-7.54 (m, 1H) 7.64 (dd, $J = 8.39, 1.37$ Hz, 1H) 7.79 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 8.26 (s, 1H)。

LC-MS 滯留時間 4.38 分鐘；622 m/z (MH^+)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/

分鐘，梯度液為 70% 溶劑 A/30% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 5 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 6 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈 /95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈 /10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-環丙基-4-(乙氧羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-

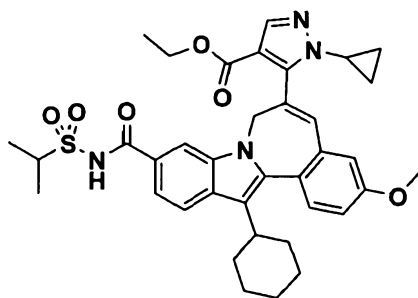


使 7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-環丙基-4-(乙氧羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯(400 毫克，0.643 毫莫耳)溶於 1,2-二氯乙烷(3.2 毫升)中，將反應物置於氮大氣下，然後添加三氟醋酸(3.2 毫升，26.0 毫莫耳)。將反應物在室溫及氮大氣下攪拌 2 小時。使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質，並使反應產物溶於苯中，且在真空中移除，以幫助移除微量 TFA。重複溶於苯中，及在真空中移除。使試樣於真空中在室溫下乾燥，獲得 364 毫克標題化合物，為黃色固體。

¹H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm -0.09 (m, 1H) 0.19 (m, 1H) 0.69 (m, 1H) 0.99 (m, 1H) 1.12-1.26 (m, 1H) 1.31 (t, J = 7.02 Hz, 3H) 1.40 (s, 2H) 1.51-1.89 (m, 3H) 1.87-2.23 (m, 4H) 2.87 (t, J = 11.29 Hz, 1H) 3.10 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.27 (寬廣 s, 2H) 4.73 (寬廣 s, 1H) 4.97 (寬廣 s,

1H) 6.78 (s, 1H) 6.94 (d, $J = 2.14$ Hz, 1H) 7.08 (dd, $J = 8.55, 2.44$ Hz, 1H) 7.54 (d, $J = 8.85$ Hz, 1H) 7.77 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H) 7.86-7.95 (m, 2H) 7.98 (s, 1H). LC-MS 566 m/z (MH^+)。

1H-吡啶-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-環丙基-, 乙酯

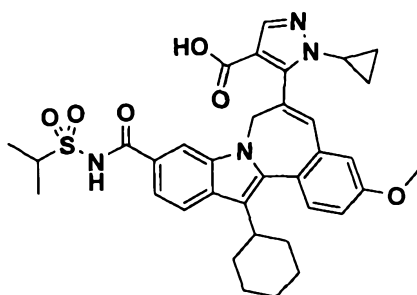


使 7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸, 13-環己基-6-[1-環丙基-4-(乙氧羰基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基- (120 毫克, 0.212 毫莫耳) 溶於 THF (0.700 毫升) 中。將羰基二咪唑 (130 毫克, 0.636 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物置於氮大氣下, 並於室溫下攪拌 45 分鐘, 然後加熱至回流, 歷經 1 小時。使反應物在氮大氣下冷卻, 且將丙烷-2-磺醯胺 (105 毫克, 0.636 毫莫耳) 添加至反應物中, 接著為 DBU (0.096 毫升, 0.636 毫莫耳)。將反應物浸入油浴中, 及在回流下於氮大氣下加熱過夜。以醋酸乙酯 (50 毫升) 稀釋反應物, 並將有機層相繼以 1.0N 鹽酸水溶液 (50 毫升) 與 0.1M NaH_2PO_4 水溶液 (50 毫升) 洗滌。使有機層在真空中乾燥, 而產生 124 毫克標題產物, 為黃色泡沫物。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿- D) δ ppm -0.10 (m, 1H) 0.18 (m, 1H) 0.69 (m, 1H) 1.00 (m, 1H) 1.20-1.27 (m, 2H) 1.32-1.52 (m, 4H) 1.46 (d, $J = 7.02$

Hz, 6H) 1.63-1.80 (m, 3H) 1.85-2.13 (m, 4H) 2.81-2.91 (m, 1H) 3.12 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.00-4.10 (m, 2H) 4.55 (m, 1H) 4.62 (寬廣 d, 1H) 5.02 (寬廣 d, 1H) 6.91 (s, 1H) 6.94 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H) 7.08 (dd, $J = 8.55$, 2.75 Hz, 1H) 7.44 (d, $J = 8.85$ Hz, 1H) 7.48 (d, $J = 1.22$ Hz, 1H) 7.86-7.92 (m, 3H) 8.26 (寬廣 s, 1H). LC-MS 671 m/z (MH)。

1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-環丙基-

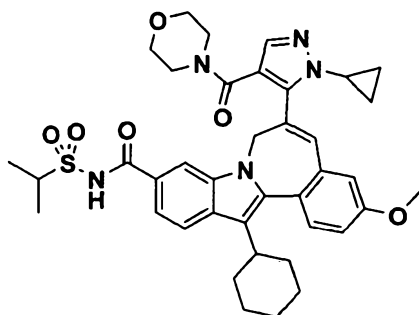


使 1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-環丙基-, 乙酯(0.120 克, 0.179 毫莫耳)溶於 THF (0.500 毫升)中, 並將甲醇(0.500 毫升)添加至反應物中, 接著為 1N 氫氧化鈉水溶液(1.80 毫升)。將反應物在氮大氣下加蓋, 且於室溫下攪拌 18 小時。將反應物以醋酸乙酯(50.0 毫升)稀釋, 及以 1.0N 鹽酸水溶液(2 x 50 毫升)洗滌。使用迴轉式蒸發器, 使有機層在真空中濃縮, 而產生 113 毫克標題化合物, 為黃色固體。

LC-MS 滯留時間 1.55 分鐘; 643 m/z (MH)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上, 使用在偵測器波長為 220 毫微米下

之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升 / 分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈 /95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈 /10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-環丙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



使 1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-環丙基-(70 毫克，0.11 毫莫耳)溶於 DMF (1.0 毫升)中，將 TBTU (70 毫克，0.22 毫莫耳)與 DIPEA (56 毫克，0.44 毫莫耳)添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，並在室溫下攪拌 1 小時，然後添加嗎福啉 (38 微升，0.44 毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌過夜。以醋酸乙酯 (50 毫升)稀釋反應物，及相繼以 1.0N 鹽酸水溶液 (25 毫升)、0.1M NaH₂PO₄ 水溶液 (25 毫升)洗滌。使有機相在真空中於室溫下濃縮過夜，產生 78 毫克黃色非晶質固體。使標題化合物進一步於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與

SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1) (總體積 2 毫升) 中，使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD，5 微米 19 毫米 x 100 毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 25 毫升/分鐘，梯度液為 60% 溶劑 A/40% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 12 分鐘，使用操作時間為 25 分鐘，使用 %A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。試樣係以兩次 1 毫升注射進行。將第二次製備型 HPLC 進行之操作時間截頭至 15 分鐘，以得自第一次進行之數據為基礎。

合併產物溶離份(滯留時間 = 9.20 分鐘)，及在真空中移除溶劑。使化合物於真空中在室溫下乾燥，而產生 67 毫克標題化合物，為黃色非晶質固體。

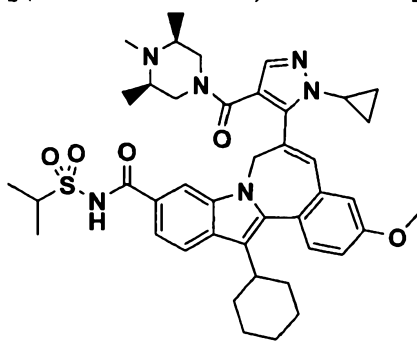
^1H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 1.02 (m, 3H) 1.23 (q, $J = 12.21$ Hz, 1H) 1.30-1.56 (m, 7H) 1.77 (d, $J = 10.38$ Hz, 2H) 1.90-2.14 (m, 4H) 2.40-3.23 (m, 12H) 3.60 (m, 1H) 3.97 (s, 3H) 4.05 (m, 1H) 4.61 (d, $J = 14.65$ Hz, 1H) 5.00 (d, $J = 14.65$ Hz, 1H) 6.95 (d, $J = 2.75$ Hz, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.04 (dd, $J = 8.70, 2.59$ Hz, 1H) 7.46 (dd, $J = 8.55, 1.53$ Hz, 1H) 7.52 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.89 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H) 7.94 (d, $J = 1.22$ Hz, 1H) 9.75 (寬廣 s, 1H)。

LC-MS 滯留時間 1.94 分鐘；712 m/z (MH)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下

之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升 / 分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈 /95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈 /10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

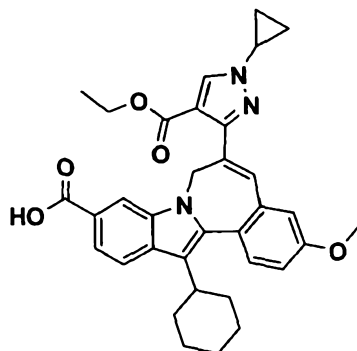
下列化合物係藉由如上文關於 7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氣七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-環丙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-所述之類似方法合成：

7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氣七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-環丙基-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氣吡啶基]羰基]-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



LCMS: m/e 753 (M+H), 滯留時間 1.89 分鐘。

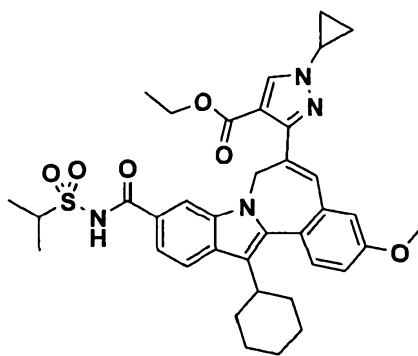
7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氣七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-環丙基-4-(乙氧羰基)-1H-吡啶-3-基]-3-甲氧基-



使 7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-環丙基-4-(乙氧羰基)-1H-吡唑-3-基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯 (400 毫克, 0.643 毫莫耳) 溶於 1,2-二氯乙烷 (3.2 毫升) 中，將反應物置於氮大氣下，然後添加三氟醋酸 (3.2 毫升, 26.0 毫莫耳)。將反應物在室溫及氮大氣下攪拌 2 小時。使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質，並使反應產物溶於苯中，且在真空中移除，以幫助移除微量 TFA。重複溶於苯中，及在真空中移除。使試樣於真空中在室溫下乾燥，獲得 364 毫克標題化合物，為黃色固體。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿- D) δ ppm 1.12-1.26 (m, 3H) 1.31 (t, J = 7.02 Hz, 3H) 1.40 (s, 2H) 1.51-1.89 (m, 5H) 1.87-2.23 (m, 4H) 2.87 (t, J = 11.29 Hz, 1H) 3.58 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.27 (寬廣 s, 2H) 4.73 (寬廣 s, 1H) 4.97 (寬廣 s, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.14 Hz, 1H) 7.08 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.54 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.77 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.86-7.95 (m, 2H) 7.98 (s, 1H). LC-MS 566 m/z (MH^+)。

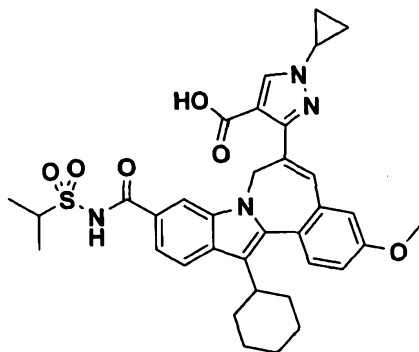
1H-吡唑-4-羧酸, 3-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯基-6-基]-1-環丙基-, 乙酯



使 7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氣七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-環丙基-4-(乙氧羰基)-1H-吡啶-3-基]-3-甲氧基- (32 毫克，0.06 毫莫耳) 溶於 THF (0.30 毫升) 中。將羧基二咪唑 (28 毫克，0.17 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物置於氮大氣下，並於室溫下攪拌 45 分鐘，然後加熱至回流，歷經 1 小時。使反應物在氮大氣下冷卻，且將丙烷-2-磺醯胺 (28 毫克，0.23 毫莫耳) 添加至反應物中，接著為 DBU (0.26 毫升，0.17 毫莫耳)。將反應物浸入油浴中，及在回流下於氮大氣下加熱過夜。以醋酸乙酯 (50 毫升) 稀釋反應物，並將有機層相繼以 1.0N 鹽酸水溶液 (50 毫升) 與 0.1M NaH_2PO_4 水溶液 (50 毫升) 洗滌。使有機層在真空中乾燥，而產生 31 毫克標題產物，為黃色泡沫物。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.12-1.27 (m, 3H) 1.30 (t, J = 7.02 Hz, 3H) 1.32-1.45 (m, 3H) 1.46 (d, J = 9.77 Hz, 6H) 1.53-1.81 (m, 3H) 1.88-2.13 (m, 5H) 2.81-2.91 (m, 1H) 3.29 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.00-4.10 (m, 1H) 4.24 (s, 2H) 4.71 (d, J = 12.21 Hz, 1H) 4.99 (d, J = 16.48 Hz, 1H) 6.77 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.08 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.38 (dd, J = 8.55, 1.22 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.76 (d, J = 1.22 Hz, 1H) 7.86-7.92 (m, 2H) 8.26 (寬廣 s, 1H). LC-MS 671 m/z (MH)。

1H-吡唑-4-羧酸, 3-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并-1-氣七園烯基-6-基]-1-環丙基-

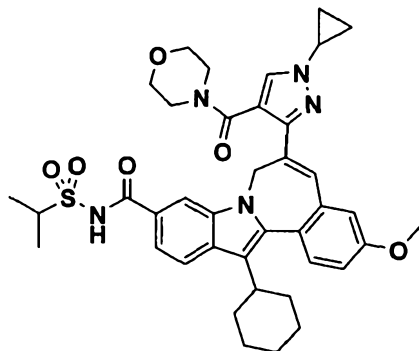


使 1H-吡唑-4-羧酸, 3-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并-1-氣七園烯基-6-基]-1-環丙基-, 乙酯 (0.31 克, 0.050 毫莫耳) 溶於 THF (0.20 毫升) 中, 並將甲醇 (0.20 毫升) 添加至反應物中, 接著 1N 氫氧化鈉水溶液 (0.50 毫升)。將反應物在氮大氣下加蓋, 且於室溫下攪拌 18 小時。以醋酸乙酯 (50 毫升) 稀釋反應物, 及以 1.0N 鹽酸水溶液 (2 x 50 毫升) 洗滌。使用迴轉式蒸發器, 使有機層在真空中濃縮, 而產生 30 毫克標題化合物, 為黃色固體。

LC-MS 滯留時間 1.78 分鐘; 643 m/z (MH)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上, 使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件, 流率為 5 毫升/分鐘, 梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B, 梯度液時間為 3 分鐘, 保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘, 其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨, 且溶劑

B 為 5% H₂O/95% 乙腈 /10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-環丙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-3-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



使 1H-吡唑-4-羧酸，3-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-1-環丙基-(30 毫克，0.050 毫莫耳)溶於 DMF (0.50 毫升)中，將 TBTU (35 毫克，0.11 毫莫耳)與 DIPEA (19 毫克，0.22 毫莫耳)添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，並在室溫下攪拌 1 小時，然後添加嗎福啉 (19 微升，0.22 毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌過夜。以醋酸乙酯 (50 毫升)稀釋反應物，及相繼以 1.0N 鹽酸水溶液 (25 毫升)、0.1M NaH₂PO₄ 水溶液 (25 毫升)洗滌。使有機相在真空中於室溫下濃縮過夜，產生 33 毫克黃色非晶質固體。使標題化合物進一步於 Shimadzu 高壓液相層析系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1) (總體積 2 毫升)中，使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD，5 微米 19

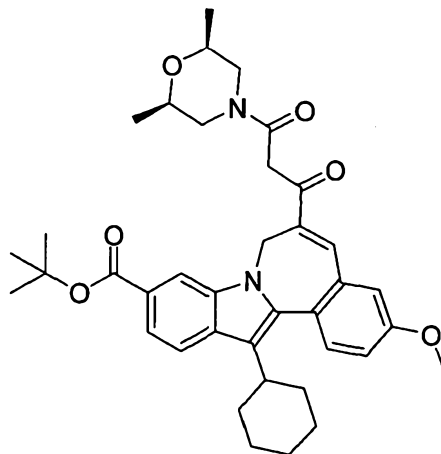
毫米 x 100 毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 25 毫升/分鐘，梯度液為 60% 溶劑 A/40% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 12 分鐘，使用操作時間為 25 分鐘，使用 %A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。試樣係以兩次 1 毫升注射進行。將第二次製備型 HPLC 進行之操作時間截頭至 15 分鐘，以得自第一次進行之數據為基礎。

合併產物溶離份(滯留時間 = 9.10 分鐘)，及在真空中移除溶劑。使化合物於真空中在室溫下乾燥，而產生 25 毫克標題化合物，為黃色非晶質固體。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 1.23 (m, 1H) 1.30-1.56 (m, 9H) 1.77 (m, 2H) 1.90-2.14 (m, 5H) 2.54-3.39 (m, 12H) 3.67 (m, 1H) 3.97 (s, 3H) 4.10 (m, 1H) 4.48 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 5.45 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 6.95 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.04 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.46 (dd, J = 8.55, 1.53 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.89 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.94 (d, J = 1.22 Hz, 1H) 9.13 (寬廣 s, 1H)。

LC-MS 滯留時間 1.91 分鐘；712 m/z (MH)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑

B 為 5% H₂O/95% 乙腈 /10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧酸, 13-環己基-6-[3-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]-1,3-二酮基丙基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯

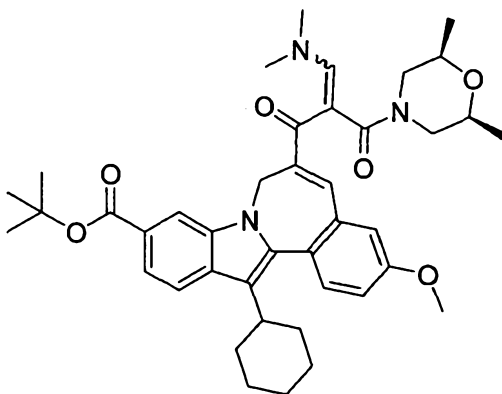
於 250 毫升圓底燒瓶中，使 13-環己基-6-(3-乙氧基-3-酮基丙基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧酸第三-丁酯 (3.13 克，5.61 毫莫耳) 溶於甲苯 (56 毫升) 中，並將順式-2,6-二甲基嗎福啉 (2.6 毫升，20.99 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物置於氮大氣下，且加熱至回流，歷經 9 小時。使反應物於醋酸乙酯與 1.0M 檸檬酸水溶液之間作分液處理。將有機層相繼以 1.0M 檸檬酸水溶液、0.1M NaH₂PO₄ 及鹽水洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，獲得 3.01 克粗產物，為橘色-琥珀色泡沫物。使粗產物溶於二氯甲烷中，並吸附至 8.2 克矽膠上。使粗產物在以二氯甲烷中之 5% 醋酸乙酯填充之 90 克矽膠漿液上層析，以 5% 醋酸乙酯在二氯甲烷至 10% 醋酸乙酯在二氯甲烷中之梯度液溶離。合併純產物溶離份，及使用迴轉式蒸發

器，在真空中移除溶劑，而產生黃色非晶質固體，使其進一步在真空中於室溫下乾燥，產生1.28克標題化合物。較不純溶離份產生另外0.48克產物。LCMS分析獲得對其所要產物之相等質量之兩個吸收峰。於下述條件下，藉製備型HPLC之兩個吸收峰之解析，於單離後，產生吸收峰，當分析時，其係相互轉化：Shimadzu高壓液相層析法系統，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣76816-035-a (63毫克)溶於乙腈/DMF混合物(2:1，2毫升)中，使用Phenomenex Luna C18 30 x 100毫米10u管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測。採用溶離條件，流率為40毫升/分鐘，梯度液為60%溶劑A/40%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為25分鐘，使用%A = 在95:5水/乙腈中之10 mM醋酸銨，%B = 在5:95水/乙腈中之10 mM醋酸銨溶劑系統。兩個吸收峰係自試樣單離：第一個吸收峰在RT = 16.3分鐘下。在顯示相互轉化之單離後，兩種試樣顯示相同HPLC光譜。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿- D) δ ppm 0.89 (s, 2.0H) 1.01 (s, 3.3H) 1.19 (d, J = 26.25 Hz, 3.5H) 1.30-1.47 (m, 4.5H) 1.55 (s, 4.2H) 1.60 (s, 3.6H) 1.63 (s, 9.0H) 1.76 (d, J = 8.24 Hz, 3.1H) 1.93 (d, J = 9.46 Hz, 1.9H) 1.98-2.15 (m, 4.2H) 2.23 (s, 1.2H) 2.39 (s, 0.4H) 2.56-2.72 (m, 1.6H) 2.74-2.86 (m, 1.6H) 2.91 (s, 0.8H) 3.47-3.65 (m, 2.8H) 3.74-3.85 (m, 1.6H) 3.90 (s, 1.4H) 3.91 (s, 3.1H) 3.93-4.04 (m, 1.8H) 4.19 (d, J = 12.82 Hz, 0.5H) 4.26 (d, J = 14.65 Hz, 0.5H) 4.39 (s, 0.5H) 4.47 (d, J = 11.29 Hz, 0.4H)

5.18 (s, 0.3H) 5.71-5.92 (m, 1.1H) 7.01 (d, $J = 2.75$ Hz, 0.4H) 7.03-7.06 (m, 1.4H) 7.11 (dd, $J = 8.70, 2.59$ Hz, 1.0H) 7.47-7.51 (m, 0.9H) 7.52 (s, 0.5H) 7.57 (s, 0.4H) 7.65 (d, $J = 1.53$ Hz, 0.2H) 7.68 (dd, $J = 8.55, 1.22$ Hz, 1.2H) 7.80 (s, 0.6H) 7.80-7.82 (m, 0.7H) 7.84 (s, 0.2H) 7.91 (s, 0.4H) 8.04 (s, 0.5H) 8.19 (s, 0.3H) 8.21 (d, $J = 1.22$ Hz, 1.0H) 15.15 (d, $J = 23.80$ Hz, 0.4H)。

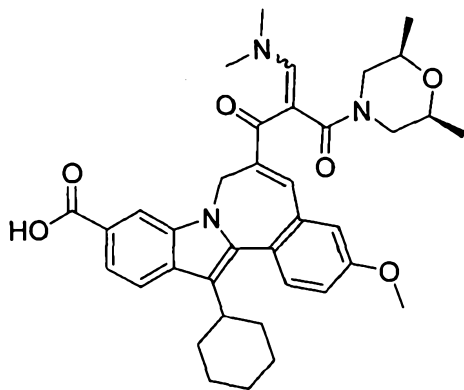
LC-MS 滯留時間 4.21 分鐘 (88%)；625 m/z (MH-) 與 5.23 分鐘 (12%)；625 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 4.6x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升 / 分鐘，梯度液為 70% 溶劑 A/30% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 5 分鐘，保持時間為 2 分鐘及分析時間為 7 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈 /95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈 /10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧測定。



7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[(2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-[[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羧基]-1-酮基-2-丙烯基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯

使 7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[3-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]-1,3-二酮基丙基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯溶於N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(10 毫升)中。將反應物裝上冷凝器，並置於氮大氣下。將反應物加熱至回流，歷經3小時，冷卻，然後，使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質，接著，在真空中於室溫下乾燥，獲得產物，為非晶質橘色固體(517毫克，86%)。

LC-MS 滯留時間 4.60 分鐘；682 m/z (MH⁺)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 4.6x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 4 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 5 分鐘，保持時間為 2 分鐘及分析時間為 7 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。使用中間物無需進一步純化。

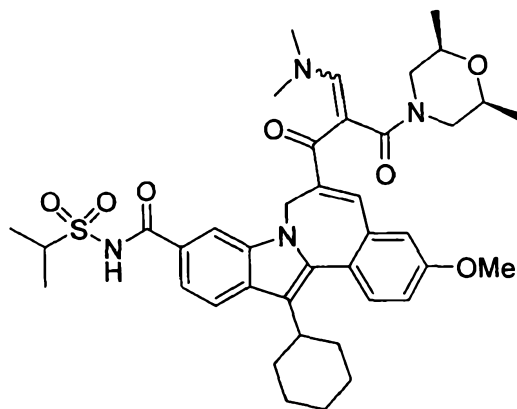


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[(2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-[[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羧

基]-1-酮基-2-丙烯基]-3-甲氧基-

使 7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[(2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-酮基-2-丙烯基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯溶於 1,2-二氯乙烷 (5 毫升) 中，並將 TFA (5 毫升) 添加至反應物中。將反應物置於氮大氣下，並攪拌 2.5 小時。使用迴轉式蒸發器，在真空中自反應物移除揮發性物質，獲得帶紅色油。使產物溶於苯/二氯甲烷中，且於真空中再一次移除揮發性物質，獲得紅色泡沫物。使產物溶於醋酸乙酯中，及以 1.0N 鹽酸水溶液洗滌。將水層以醋酸乙酯逆萃取。合併有機萃液，以鹽水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥。過濾有機溶液，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質，獲得琥珀色-橘色泡沫物。使產物在真空中於室溫下乾燥，獲得 388 毫克非晶質琥珀色-橘色固體。

LC-MS 滯留時間 2.83 分鐘；624 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 4.6x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 4 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 5 分鐘，保持時間為 2 分鐘及分析時間為 7 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。



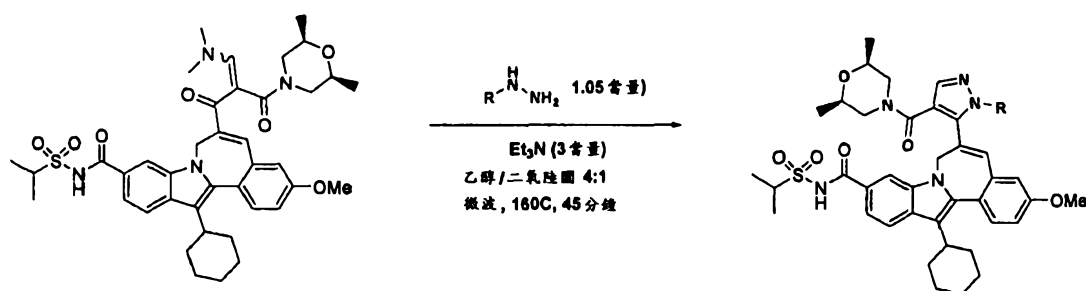
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[(2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-[[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-酮基-2-丙烯基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

於25毫升圓底燒瓶中，使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[(2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-[[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-酮基-2-丙烯基]-3-甲氧基-(385毫克，0.616毫莫耳)溶於二氯甲烷(6.2毫升)中，將丙烷-2-磺醯胺(233毫克，1.892毫莫耳)與DMAP(230毫克，1.880毫莫耳)添加至反應物中，接著為EDC(177毫克，0.924毫莫耳)。將反應物置於氮大氣下，並於室溫下攪拌18.5小時。將反應物以醋酸乙酯稀釋，且以1.0N鹽酸水溶液洗滌。合併水相，及以醋酸乙酯逆萃取。合併有機層，並相繼以1.0N鹽酸水溶液與鹽水洗滌。使有機溶液以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除溶劑，獲得非晶質橘色固體/泡沫物，使其在真空中乾燥，而得415毫克粗產物。

LC-MS滯留時間3.00分鐘；729 m/z (MH⁻)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 4.6x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器。採用溶離條件，流率為5毫升/

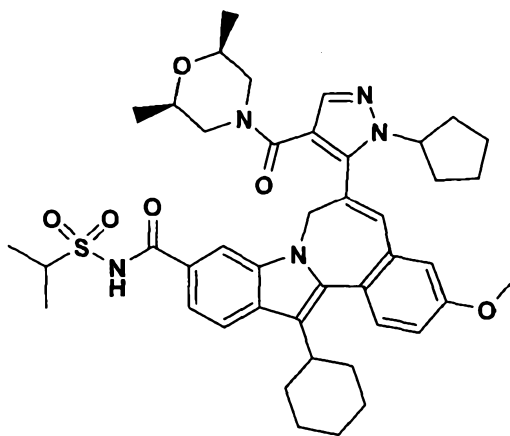
分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 5 分鐘，保持時間為 2 分鐘及分析時間為 7 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈 /95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈 /10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

將此粗產物使用於後續吡唑合成，未進行任何進一步純化。



下列類似物可使用下文所述之一般操作法製成。

乙醇 (547 微升) 與 二氧陸圓 (137 微升) 中之 7H-吡唑并 [2,1-a][2] 苯并一氮七圓烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[(2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-[[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-酮基-2-丙烯基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]- (100 毫克，0.137 毫莫耳)。於 0.5-2 毫升微波反應容器中，將胼試劑 (0.146 毫莫耳)，接著 TEA (58.2 微升，0.417 毫莫耳) 添加至反應中。將容器在氮大氣下加蓋，並於 160°C 下加熱 45 分鐘。將反應物在 DMF/乙腈中稀釋，且使產物化合物藉逆相 HPLC 純化。



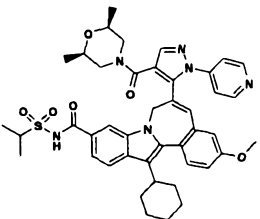
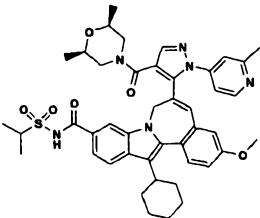
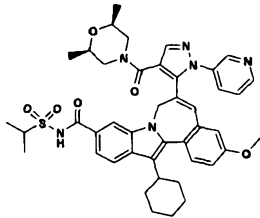
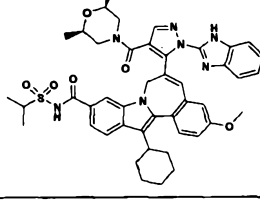
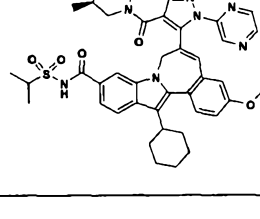
7H-咪唑并[2,1-a][2]苯并-1,4-二氮杂-10-羧酰胺, 13-环己基-6-[1-环戊基-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-吗啡啉基]羰基]-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺酰基]-

將此化合物使用逆相 HPLC，以下文所列示之儀器配置，使用梯度液方法 Bin#16 單離。Dionex APS-3000：Chromeleon 6.70 sp1 LC 軟體；Thermo-Finnigan Xcalibur MS 軟體；關於分析之 Dionex P680 二元泵；Dionex PP150 二元泵製備型；Dionex UVD340U UV 光譜儀；Polymer Labs PL-ELS 1000 ELS 偵測器；Thermo-Finnigan MSQ Surveyor Plus 質譜儀。LC 條件：管柱；Waters Xbridge 19x200 毫米 5 微米 C18；防護管柱；Waters Xbridge 19x10 毫米 5 微米 C18；流動相；A = 水，20 mM NH₄OH；B = 乙腈。LC-MS 滯留時間 6.05 分鐘；768.86 m/z (MH⁺)。LC 數據係使用 Masslynx 4.0 SP4，以裝有：具有 Harney 4 孔注射模組之 CTC-Leap HTS-PAL 自動取樣器、Waters 1525 二元泵、在 220 毫微米下之 Waters 2488 UV 偵測器、Polymer Lab 1000 ELS 偵測器 (evap. 溫度 = 90°C，Neb. 溫度 = 80°C) 及具有 4 路徑 MUX 來源之 Waters LCT 質譜儀之系統記錄。試樣係使用 Ascentis 4.6x50 毫米 5 微米 C18 管柱分析，採用溶離條件，流率為 2 毫升/分鐘，梯度液為

100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 8 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 9 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈 /95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈 /10 mM 醋酸銨。MS 離子化作用係以 ESI 正模式，使用 Waters LCT 質譜儀。

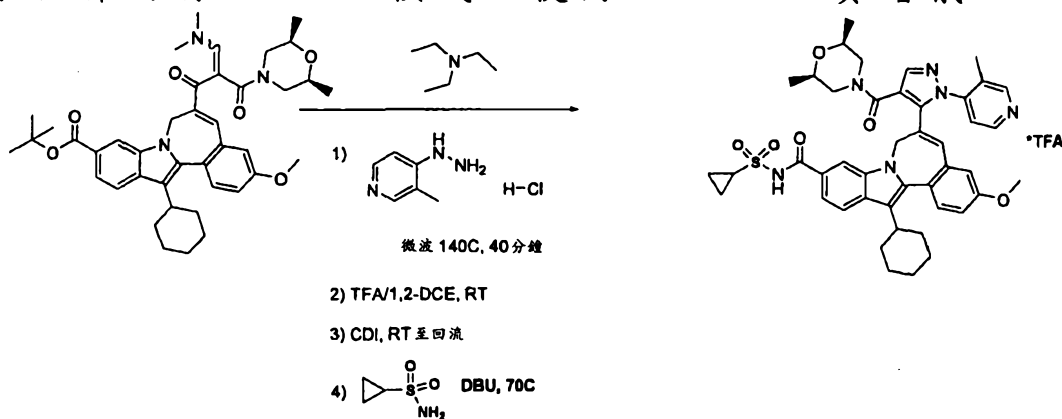
下列化合物係藉由上文一般方法之實例合成。

結構	分析方法	滯留時間 (分鐘)	質量離子 發現值 (MH ⁺)	純化方法
	方法 A	5.39	776.85	Bin14
	方法 A	5.00	777.83	Bin12
	方法 A	4.54	778.86	Bin10
	方法 A	4.01	793.86	Bin08

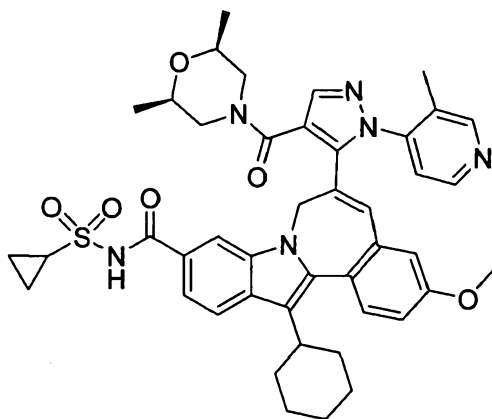
結構	分析方法	滯留時間 (分鐘)	質量離子 發現值 (MH ⁺)	純化方法
	方法 A	4.53	777.83	Bin10
	方法 A	4.61	791.85	Bin10
	方法 A	4.65	777.84	Bin10
	方法 A	4.78	816.88	Bin14
	方法 A	4.80	778.84	Bin12

分析 HPLC 方法 A: LC 數據係使用 Masslynx 4.0 SP4, 以裝有: 具有 Harney 4 孔注射模組之 CTC-Leap HTS-PAL 自動取樣器、Waters 1525 二元泵、在 220 毫微米下之 Waters 2488 UV 偵測器、Polymer Lab 1000 ELS 偵測器 (evap. 溫度 = 90°C, Neb. 溫度 = 80°C) 及具有 4 路徑 MUX 來源之 Waters LCT 質譜儀之系統記錄。試

樣係使用 Ascentis 4.6x50 毫米 5 微米 C18 管柱分析，採用溶離條件，流率為 2 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 8 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 9 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 離子化作用係以 ESI 正模式，使用 Waters LCT 質譜儀。



7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環丙基磺醯基)-6-[4-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-(3-甲基-4-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-



於 0.5-2.0 毫升微波反應容器中，使 7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸，13-環己基-6-[(2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-酮基-2-丙烯基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯 (106 毫克，0.155 毫莫耳) 懸浮於乙醇

(504 微升) 與二氧陸園 (126 微升) 中。將三乙胺 (65.9 微升, 0.473 毫莫耳) 添加至反應物中, 接著為 4-胍基-3-甲基吡啶鹽酸鹽, $0.4\text{H}_2\text{O}$ (26.7 毫克, 0.160 毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋, 且在微波中加熱至 140°C , 歷經 40 分鐘。

HPLC 分析顯示反應不完全, 伴隨著起始物質存在。將反應物於氮大氣下再加蓋, 並將反應物於 140°C 下再加熱 40 分鐘。以醋酸乙酯稀釋反應物, 及連續以 1.0N 鹽酸水溶液洗滌。將水層以醋酸乙酯逆萃取, 且合併有機相。將有機相連續以 1.0N 鹽酸水溶液、0.1M NaH_2PO_4 水溶液及鹽水洗滌。使有機相以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中移除溶劑, 獲得黃色薄膜。使粗使產物在真空中於室溫下乾燥, 產生 83 毫克產物, 為黃色非晶質泡沫物-薄膜。

作為第三-丁酯之中間物: LC-MS 滯留時間 4.71 分鐘; 742 m/z (MH^+)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 4.6x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上, 使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用分離條件, 流率為 4 毫升/分鐘, 梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B, 梯度液時間為 5 分鐘, 保持時間為 2 分鐘及分析時間為 7 分鐘, 其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O /10 mM 醋酸銨, 且溶劑 B 為 5% H_2O /95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台, 以電噴霧模式測定。使用此粗產物, 無需進一步純化。使第三-丁酯中間物 (81 毫克) 溶於 1,2-二氯乙烷 (1 毫升) 中, 並添加 TFA (1 毫升)。將反應物在室溫及氮大氣下攪拌 2.5 小時。使用迴轉式蒸發

器，在真空中移除反應揮發性物質。接著，使殘留物溶於苯-二氯甲烷混合物中，及在真空中移除揮發性物質。使所形成之粗製酸產物在真空中於室溫下乾燥過夜，而產生88毫克橘色固體。中間物羧酸之LCMS：LC-MS滯留時間2.61分鐘；684 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 4.6x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器。採用溶離條件，流率為4毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為5分鐘，保持時間為2分鐘及分析時間為7分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H₂O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H₂O/95% 乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。使用羧酸中間物，無需進一步純化：

於2達蘭小玻瓶中，使上述作為TFA鹽之羧酸(85.4毫克，0.107毫莫耳)溶於THF(1毫升)中。將羰基二咪唑(43.5毫克，0.268毫莫耳)添加至反應物中，然後，將反應物在氮大氣下加蓋，並在室溫下攪拌1小時，接著加熱至70°C，歷經2小時，然後冷卻至室溫。將環丙烷磺醯胺(64.3毫克，0.531毫莫耳)添加至反應物中，接著為2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶并[1,2-a]一氮七園烯(DBU)(40微升，0.268毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，及浸入70°C下之油浴中，歷經18小時。

使產物於Shimadzu高壓液相層析系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。將反應物以乙腈稀釋至2毫

升，並添加數滴 TFA，且使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD，5 微米 19 毫米 x 150 毫米管柱純化，及使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測。採用溶離條件，流率為 25 毫升/分鐘，梯度液為 70% 溶劑 A/30% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 30 分鐘，使用操作時間為 40 分鐘，使用 %A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。產物之滯留時間為 23.24 分鐘。在真空中自產物溶離份移除揮發性物質，而產生 39.0 毫克標題化合物。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 0.87 (s, 2H) 1.05 (s, 3H) 1.10-1.31 (m, 4H) 1.31-1.60 (m, 5H) 1.80 (s, 2H) 1.88-2.12 (m, 4H) 2.13-2.37 (m, 1H) 2.45 (s, 3H) 2.71 (s, 0.5H) 2.78-2.88 (m, 1H) 3.17-3.25 (m, 1H) 3.37 (s, 1H) 3.54 (s, 1H) 3.87 (s, 3H) 3.97-4.64 (m, 6H) 4.79 (s, 1H) 6.57-6.84 (m, 1H) 6.94 (s, 1H) 7.02-7.15 (m, 1H) 7.35-7.51 (m, 2H) 7.51-7.72 (m, 1H) 7.78-7.95 (m, 2H) 8.03 (s, 0.5H) 8.53 (d, $J = 45.17$ Hz, 1H) 10.18 (s, 0.6H)。

LC-MS 滯留時間 1.54 分鐘；787 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC

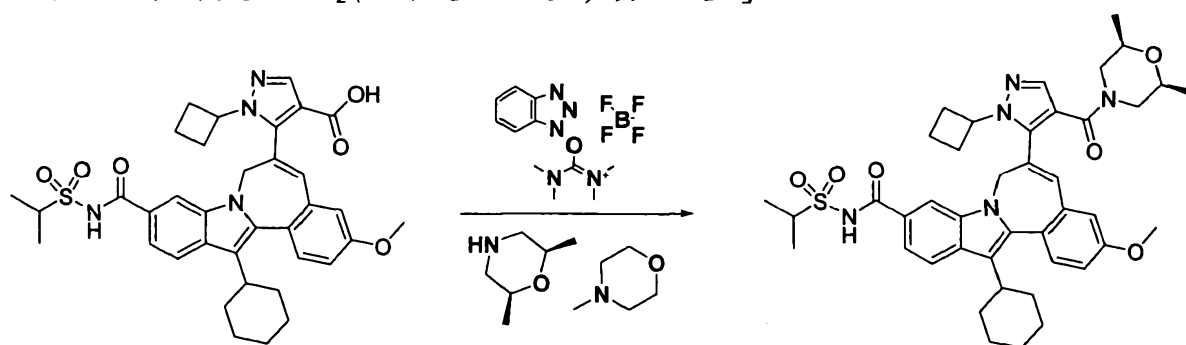
之微質量平台，以電噴霧模式測定。

下述程序係使用下列條件分析，直到另有指出：

HPLC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex 10u C18 3.0x160 毫米管柱之 LC-10AS 液體層析儀上，使用在波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 1 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 30 分鐘，其中溶劑 A 為 10% 乙腈/90% H₂O/10 mM TFA，且溶劑 B 為 10% H₂O/90% 乙腈/10 mM TFA。

LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

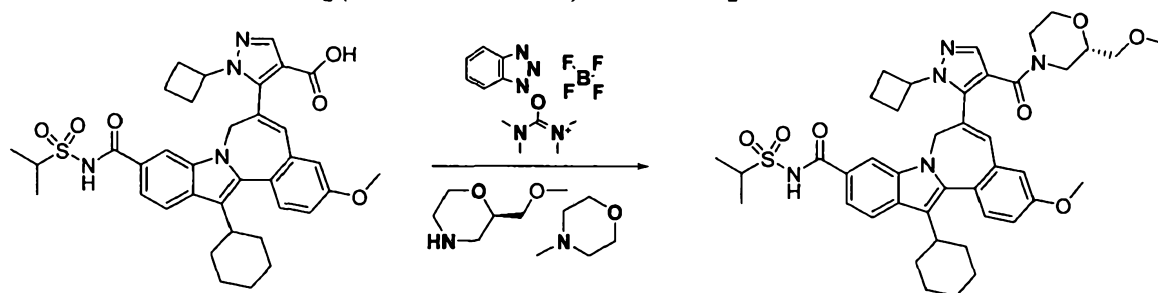
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於 2 達蘭小玻瓶中，添加 1H-吡啶-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環

己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺酰基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并-1,4-二氮七元烯基-6-基]- (400 毫克, 0.609 毫莫耳)、DMF (4 毫升)、4-甲基嗎福啉 (0.134 毫升, 1.218 毫莫耳)、順式-2,6-二甲基嗎福啉 (0.090 毫升, 0.731 毫莫耳) 及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氫硼酸銨 (TBTU) (215 毫克, 0.670 毫莫耳)。將反應物攪拌 1 小時。LCMS 顯示反應已完成, 754.19, 在 4.05 分鐘下。將其以醚稀釋, 以飽和氯化銨, 接著以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO_4), 及蒸發, 獲得黃色泡沫物。使泡沫物溶於 DCM 中, 將溶液添加至 Thompson 矽膠藥筒中, 並使其以醋酸乙酯/甲醇 (0% 至 5%) 溶離。合併適當溶離份 (TLC), 且蒸發, 獲得淡黃色泡沫物。使泡沫物溶於醚中, 及結晶係在凝結時形成。過濾混合物, 獲得產物 (341 毫克, 0.452 毫莫耳, 74.2% 產率), 為微黃色粉末。HPLC: 99.9% 純, 23.32 分鐘。LCMS: 754.19, 在 4.05 分鐘下, 熔點: 217-219°C。HRMS: 計算值 -754.3633, 實測值 -754.3633。 ^1H NMR: (400Mz, CD_3OD) δ 1.23-1.29 (m, 3H), 1.37-1.43 (m, 3H), 1.46-1.47 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.53-1.54 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.77-1.80 (d, $J = 11$ Hz, 3H), 1.84 (bs, 1H), 1.96 (bs, 4H), 2.03 (s, 1H), 2.09-2.13 (m, 3H), 2.21 (bs, 1H), 2.29 (bs, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.71-2.75 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 2.81 (bs, 1H), 2.85-2.90 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 3.20 (bs, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.04-4.13 (七重峰, $J = 7$ Hz, 1H), 4.55-4.58 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.84-4.87 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.11-7.13 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.58-7.63 (dd, $J = 8$ Hz & 13.5 Hz, 2H), 7.68-7.71 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 7.90-7.92 (d, $J = 8$ Hz, 1H) & 10.6 (bs, 1H)。

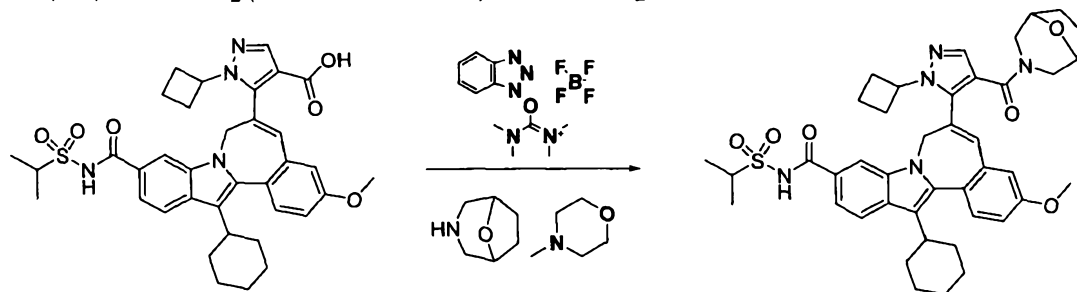
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羧基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡啶-4-羧酸, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯基-6-基]- (70毫克, 0.107毫莫耳)、DMF (1毫升)、(R)-2-(甲氧基甲基)嗎福啉, HCl (35.7毫克, 0.213毫莫耳)、4-甲基嗎福啉 (0.035毫升, 0.320毫莫耳) 及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氫硼酸銻 (TBTU) (37.6毫克, 0.117毫莫耳)。將反應物攪拌1小時。將其以醚稀釋，以飽和氯化銨，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色泡沫物。使泡沫物溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以醋酸乙酯/甲醇(0%至10%)溶離。合併適當溶離份(TLC)，且蒸發，獲得淡黃色薄膜。使薄膜溶於DCM中，再蒸發，將殘留物在己烷/醚(5%)中研製，及過濾，獲得產物(66毫克, 0.084毫莫耳, 79%產率)，為淡黃色粉末。HPLC: 98.0%純, 22.52分鐘。LCMS: 770.32, 在3.96分鐘下，熔點: 176-178°C。HRMS: 計算值-770.3582, 實測值770.3583。¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.23-1.26 (td, J = 7 Hz & 3.5 Hz, 2H), 1.35-1.44 (m, 4H), 1.46-1.48 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.52-1.53 (d, J = 6

Hz, 3H), 1.68 (bs, 1H), 1.77-1.80 (d, $J = 10$ Hz, 3H), 1.84 (bs, 1H), 1.92-2.01 (m, 3H), 2.03 (s, 1H), 2.08-2.16 (bm, 3H), 2.28 (bs, 1H), 2.28 (bs, 2H), 2.44 (bs, 1H), 2.70-2.74 (t, $J = 10$ Hz, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.84-2.89 (m, 2H), 2.97 (bs, 2H), 3.04 (bs, 1H), 3.19 (bs, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.38 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.55-4.59 (dd, $J = 15$ Hz & 5 Hz, 1H), 4.77 (bs, 1H), 4.83-4.90 (t, $J = 15$ Hz, 1H), 6.73-6.75 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.11-7.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.56-7.66 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.88-7.92 (t, $J = 8$ Hz, 1H) & 10.5 (bs, 1H)。

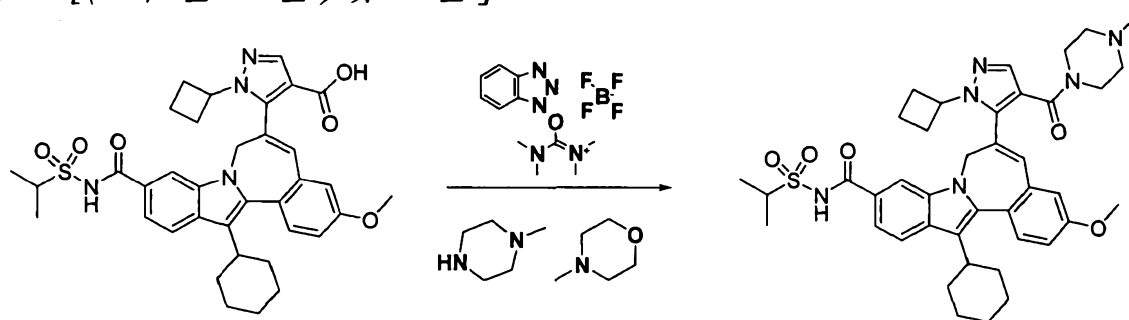
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-(8-氧-3-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)羰基-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡啶-4-羧酸, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(70毫克, 0.107毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉(0.035毫升, 0.320毫莫耳)、8-氧-3-氮雙環并[3.2.1]辛烷, HCl (31.9毫克, 0.213毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸銨(TBTU) (37.6毫克, 0.117毫莫耳)。將反應物攪拌1小時。將其以醚稀釋，以飽和氯化銨，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色泡沫物。使泡沫物溶於DCM中，將溶液添加至

Thompson 矽膠藥筒中，並使其以醋酸乙酯/甲醇(0%至10%)溶離。合併適當溶離份(TLC)，且蒸發，獲得淡黃色薄膜。使薄膜溶於DCM中，再蒸發，將殘留物在己烷/醚(5%)中研製，及過濾，獲得產物(59毫克，0.075毫莫耳，70.7%產率)，為淡黃色粉末。HPLC：96.1%純，22.80分鐘。LCMS：752.29，在3.98分鐘下，熔點：188-190°C。HRMS：計算值-752.3476，實測值-752.3478。¹H NMR：(400Mz, CD₃OD) δ 1.23-1.29 (m, 3H), 1.37-1.43 (m, 3H), 1.46-1.47 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.53-1.54 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.77-1.80 (d, J = 11 Hz, 3H), 1.84 (bs, 1H), 1.96 (bs, 4H), 2.03 (s, 1H), 2.09-2.13 (bm, 3H), 2.21 (bs, 1H), 2.29 (bs, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.71-2.75 (t, J = 12 Hz, 1H), 2.81 (bs, 1H), 2.85-2.90 (t, J = 12 Hz, 1H), 3.20 (bs, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.04-4.13 (七重峰, J = 7 Hz, 1H), 4.55-4.58 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.84-4.87 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.11-7.13 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.58-7.63 (dd, J = 8 Hz & 13.5 Hz, 2H), 7.68-7.71 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 7.90-7.92 (d, J = 8 Hz, 1H) & 10.6 (bs, 1H)。

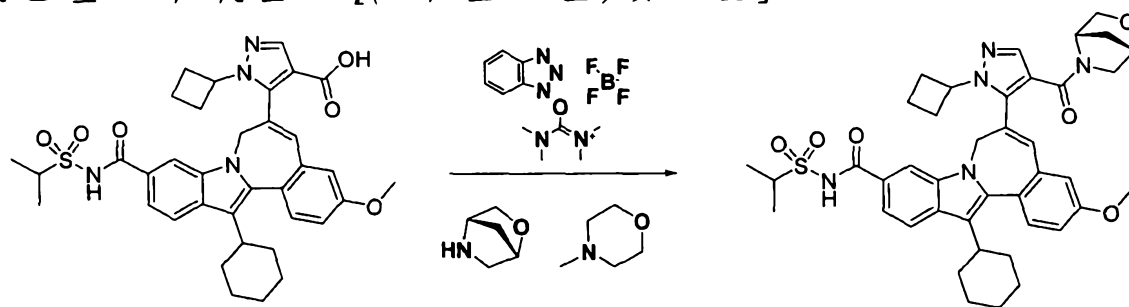
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)羧基-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡啶-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環

己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺酰基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(70毫克, 0.107毫莫耳)、DMF (1毫升)、1-甲基六氫吡啶, HCl (0.032毫升, 0.213毫莫耳)、4-甲基嗎福啉 (0.035毫升, 0.320毫莫耳) 及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氫硼酸銨 (TBTU) (37.6毫克, 0.117毫莫耳)。將反應物攪拌1小時。將其以醚稀釋, 以水, 接著以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 及蒸發, 獲得黃色泡沫物。使泡沫物溶於DCM中, 將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中, 並使其以醋酸乙酯/甲醇 (5%至30%) 溶離。合併適當溶離份 (TLC), 且蒸發, 獲得淡黃色薄膜。使薄膜溶於DCM中, 再蒸發, 將殘留物在己烷/醚 (5%) 中研製, 及過濾, 獲得產物 (44毫克, 0.059毫莫耳, 55.3%產率), 為淡黃色粉末。HPLC: 99.1%純, 24.07分鐘。LCMS: 739.31, 在3.70分鐘下, 熔點: 224-226°C。HRMS: 計算值-739.3636, 實測值-739.3630。

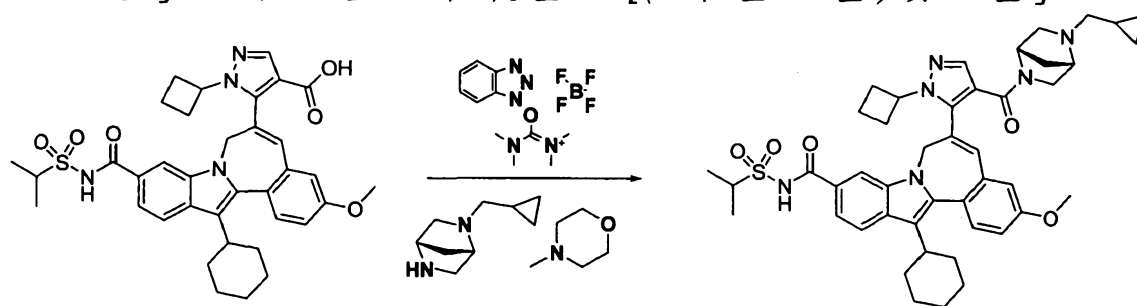
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸, 6-[1-環丁基-4-((1S,4S)-2-氧-5-氮雙環并[2.2.1]庚-5-基)羰基-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺酰基]-



於2達蘭小玻瓶中, 添加1H-吡啶-4-羧酸, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺酰基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(70毫克, 0.107毫莫耳)、

DMF (1 毫升)、(1S,4S)-2-氧-5-氮雙環并[2.2.1]庚烷, HCl (28.9 毫克, 0.213 毫莫耳)、4-甲基嗎福啉(0.035 毫升, 0.320 毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氫硼酸銨(TBTU) (37.6 毫克, 0.117 毫莫耳)。將反應物攪拌1小時。將其以醚稀釋, 以飽和氯化銨, 接著以鹽水洗滌, 脫水乾燥(MgSO₄), 及蒸發, 獲得黃色泡沫物。使泡沫物溶於DCM中, 將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中, 並使其以醋酸乙酯/甲醇(0%至10%)溶離。合併適當溶離份(TLC), 且蒸發, 獲得淡黃色薄膜。使薄膜溶於DCM中, 再蒸發, 將殘留物在己烷/醚(5%)中研製, 及過濾, 獲得產物(58 毫克, 0.078 毫莫耳, 73.0%產率), 為淡黃色粉末。HPLC: 99.9%純, 22.39 分鐘。LCMS: 738.26, 在3.96分鐘下, 熔點: 164-166°C。HRMS: 計算值-738.3820, 實測值-738.382。

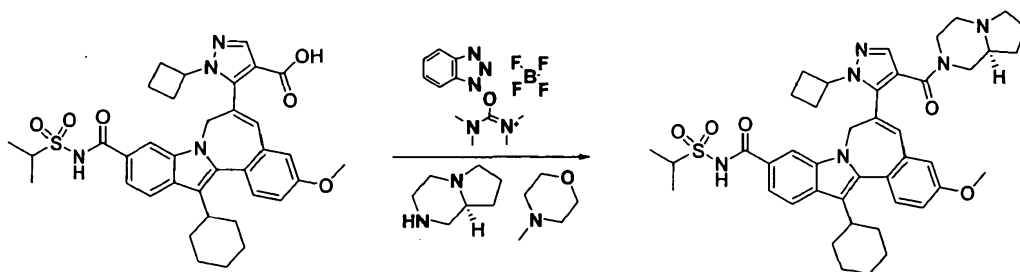
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-[[[(1S,4S)-5-環丙基甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羧基]-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



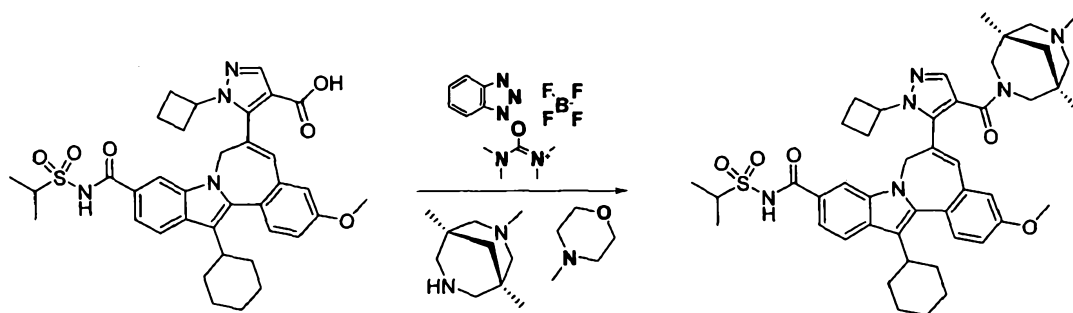
於2達蘭小玻瓶中, 添加1H-吡唑-4-羧酸, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (70 毫克, 0.107 毫莫耳)、DMF (1 毫升)、(1S,4S)-2-(環丙基甲基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚

烷, HCl (40.2 毫克, 0.213 毫莫耳)、4-甲基嗎福啉 (0.035 毫升, 0.320 毫莫耳) 及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氫硼酸銹 (TBTU) (37.6 毫克, 0.117 毫莫耳)。將反應物攪拌一小時。將其以醚稀釋, 以水, 接著以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 及蒸發, 獲得黃色泡沫物。使泡沫物溶於 DCM 中, 將溶液添加至 Thompson 矽膠藥筒中, 並使其以醋酸乙酯/甲醇 (5% 至 30%) 溶離。合併適當溶離份 (TLC), 且蒸發, 獲得淡黃色薄膜。使薄膜溶於 DCM 中, 再蒸發, 將殘留物在己烷/醚 (5%) 中研製, 及過濾, 獲得產物 (57 毫克, 0.071 毫莫耳, 66.9% 產率), 為淡黃色粉末。HPLC: 99.9% 純, 23.89 分鐘。LCMS: 791.36, 在 3.74 分鐘下, 熔點: 216-218°C。HRMS: 計算值 791.3949, 實測值 791.3945。¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 0.02-0.05 (m, 2H), 0.83 (bs, 2H), 1.23-1.26 (m, 3H), 1.38-1.45 (m, 9H), 1.76 (bs, 3H), 1.94 (bs, 2H), 2.03-2.04 (m, 5H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.53 (bs, 1H), 2.70 (bs, 2H), 2.83-2.86 (m, 2H), 3.06 (bs, 1H), 3.19 (bs, 1H), 3.78 (bs, 1H), 3.93-3.95 (m, 4H), 4.08-4.13 (m, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.86-4.88 (m, 2H), 6.69-6.80 (m, 1H), 6.92-6.95 (d, J = 13 Hz, 1H), 7.08 (bs, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.64-7.84 (m, 4H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-(((S)-八氫吡咯并[1,2-a]吡啶-4-基)羧基)-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

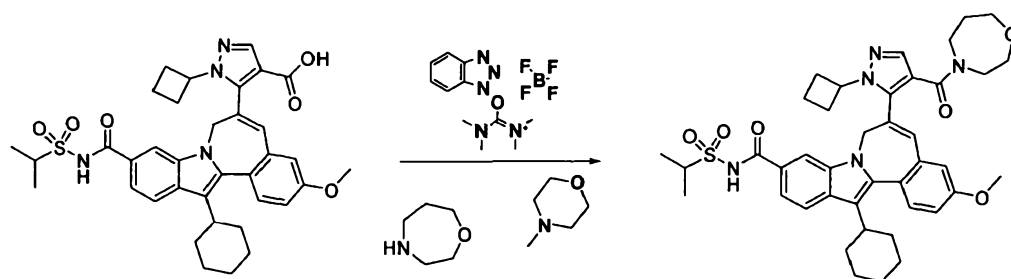


於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(70毫克，0.107毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉(0.035毫升，0.320毫莫耳)、(S)-八氫吡咯并[1,2-a]吡啶(13.45毫克，0.107毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氫硼酸銻(TBTU) (37.6毫克，0.117毫莫耳)。將反應物攪拌一小時。將其以醚稀釋，以水，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色泡沫物。使泡沫物溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以醋酸乙酯/甲醇(5%至30%)溶離。合併適當溶離份(TLC)，且蒸發，獲得淡黃色薄膜。使薄膜溶於DCM中，再蒸發，將殘留物在己烷/醚(5%)中研製，及過濾，獲得產物(58毫克，0.075毫莫耳，70.4%產率)，為淡黃色粉末。HPLC：99.9%純，24.23分鐘。LCMS：765.34，在3.72分鐘下，熔點：199-201°C。HRMS：計算值765.3793，實測值765.3788。7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-((1R,5S)-1,3,5-三甲基-3,7-二氮雙環并[3.3.1]壬-7-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

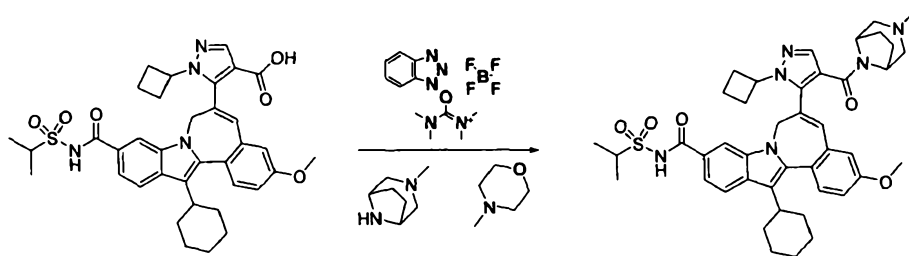


於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七圓烯基-6-基]- (70毫克，0.107毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉(0.035毫升，0.320毫莫耳)、(1R,5S)-1,3,5-三甲基-3,7-二氮雙環并[3.3.1]壬烷(17.9毫克，0.107毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸銻(TBTU) (37.6毫克，0.117毫莫耳)。將反應物攪拌1小時。將其以醚稀釋，以飽和氯化銨，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色泡沫物。使泡沫物溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以醋酸乙酯/甲醇(5%至30%)溶離。合併適當溶離份(TLC)，且蒸發，獲得淡黃色薄膜。使薄膜溶於DCM中，再蒸發，將殘留物在己烷/醚(5%)中研製，及過濾，獲得產物(64毫克，0.079毫莫耳，73.7%產率)，為淡黃色粉末。HPLC：99.9%純，26.31分鐘。LCMS：807.43，在3.76分鐘下，熔點：210-212℃。HRMS：計算值807.4262，實測值807.4260。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七圓烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-(1,4-氧氮七圓-4-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

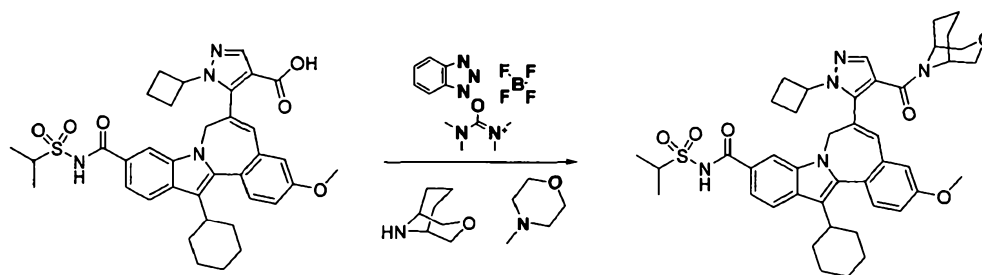


於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯基-6-基]- (70毫克，0.107毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉(0.035毫升，0.320毫莫耳)、1,4-氧氣七園烷(14.67毫克，0.107毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸銻(TBTU)(37.6毫克，0.117毫莫耳)。將反應物攪拌1小時。於10分鐘後，LCMS顯示反應已完成，740.30，在3.96分鐘下。將其以醚稀釋，以飽和氯化銨，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色泡沫物。使泡沫物溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以醋酸乙酯/甲醇(0%至10%)溶離。合併適當溶離份(TLC)，且蒸發，獲得淡黃色薄膜。使薄膜溶於DCM中，再蒸發，將殘留物在己烷/醚(5%)中研製，及過濾，獲得產物(51毫克，0.068毫莫耳，64.0%產率)，為淡黃色粉末。HPLC：99.9%純，22.69分鐘。LCMS：740.30，在3.98分鐘下，熔點：153-155℃。HRMS：計算值740.3476，實測值740.3480。7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-[(3-甲基-3,8-二氣雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(70毫克, 0.107毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉(0.035毫升, 0.320毫莫耳)、3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷(14毫克, 0.107毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸鎂(TBTU) (37.6毫克, 0.117毫莫耳)。將反應物攪拌1小時。LCMS顯示反應已完成, 765.37, 在3.76分鐘下。將其以醚稀釋, 以飽和氯化銨, 接著以鹽水洗滌, 脫水乾燥(MgSO₄), 及蒸發, 獲得黃色薄膜。使固體溶於DCM中, 將溶液添加至Thomson矽膠管柱中, 並使管柱以醋酸乙酯/甲醇(10%至60%)溶離。合併適當溶離份(TLC), 且蒸發, 獲得淡黃色固體。將固體在醚/己烷中研製, 獲得產物(60毫克, 0.078毫莫耳, 73.5%產率), 為黃色粉末。HPLC: 99.99%。LCMS: 765.41, 在3.77分鐘下。¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.16-1.26 (m, 5H), 1.34 (bs, 7H), 1.60 (bs, 4H), 1.74-1.77 (m, 3H), 1.90 (bs, 3H), 2.03 (bs, 4H), 2.20 (bs, 2H), 2.64 (bs, 2H), 2.79 (bs, 1H), 3.92 (s, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.04-7.05 (m, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.71 (m, 3H)。

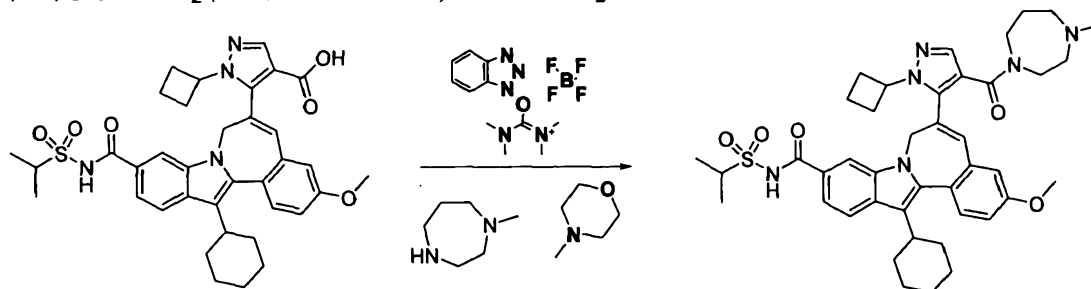
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并-1-氮七元烯-10-羧酰胺, 6-[1-环丁基-4-(3-氧-9-氮双环并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-13-环己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺酰基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (70毫克，0.107毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉(0.035毫升，0.320毫莫耳)、3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬烷(13.56毫克，0.107毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸銻(TBTU)(37.6毫克，0.117毫莫耳)。將反應物攪拌1小時。LCMS顯示反應已完成，766.36，在4.11分鐘下。將其以醚稀釋，以飽和氯化銨，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色固體。使固體溶於DCM中，將溶液添加至Thomson矽膠管柱中，並使管柱以己烷/醋酸乙酯(30%至100%)溶離。合併適當溶離份(TLC)，且蒸發，獲得淡黃色固體。將固體在醚/己烷中研製，獲得產物(54毫克，0.070毫莫耳，66.1%產率)，為淡黃色粉末。HPLC：99.99%。LCMS：766.36，在4.11分鐘下。¹H NMR：(400Mz, CD₃OD) δ 1.18-1.26 (m, 3H), 1.37-1.42 (m, 3H), 1.44-1.45 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.53-1.54 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.76-1.78 (m, 3H), 1.96-1.99 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 2.10-2.11 (m, 2H), 2.27 (bs, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.85-2.88 (m, 1H), 3.21 (bs, 1H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.03-4.13 (七重峰, J = 13 Hz, 1H), 4.56-4.59 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.82 (bs, 1H), 4.87-4.95 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.72-6.75 (m, 1H),

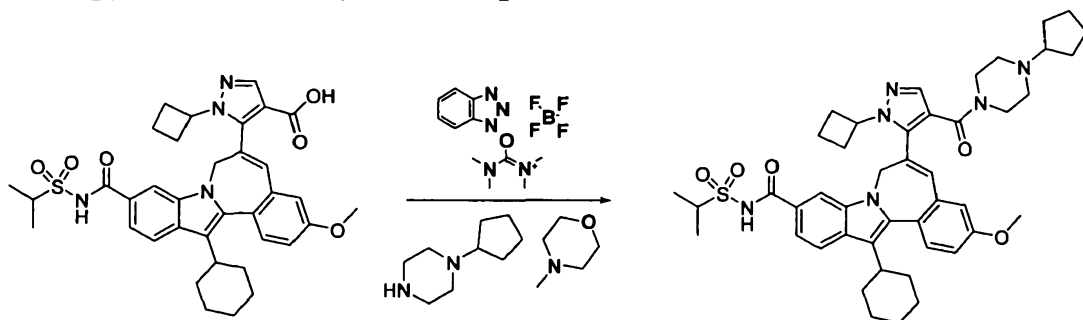
6.93 (s, 1H), 7.12-7.13 (m, 1H), 7.58-7.64 (dd, J = 8 Hz & 19 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.90-7.91 (d, J = 8 Hz, 1H) & 10.78 (bs, 1H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-(1-甲基-1,4-二氮七園烷-4-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



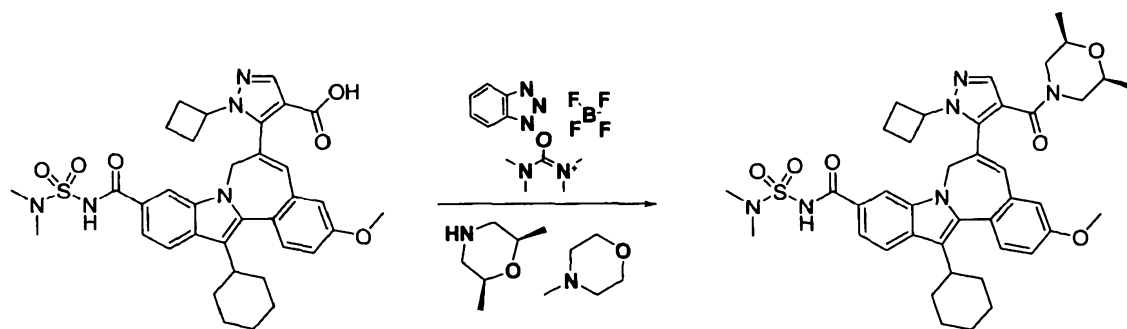
於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (70毫克, 0.107毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉(0.035毫升, 0.320毫莫耳)、1-甲基-1,4-二氮七園烷(0.013毫升, 0.107毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸銻(TBTU) (37.6毫克, 0.117毫莫耳)。將反應物攪拌1小時。LCMS顯示反應已完成, 766.36, 在4.11分鐘下。將其以醚稀釋, 以飽和氯化銨, 接著以鹽水洗滌, 脫水乾燥(MgSO₄), 及蒸發, 獲得黃色固體。使固體溶於DCM中, 將溶液添加至Thomson矽膠管柱中, 並使管柱以己烷/醋酸乙酯(30%至100%)溶離。合併適當溶離份(TLC), 且蒸發, 獲得淡黃色固體。將固體在醚/己烷中研製, 獲得產物(34毫克, 0.042毫莫耳, 39.8%產率), 為淡黃色粉末。HPLC: 93%, 伴隨著7%不純物。LCMS: 753.44, 在3.72分鐘下。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-(1-環戊基六氫吡啶-4-基羰基)-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



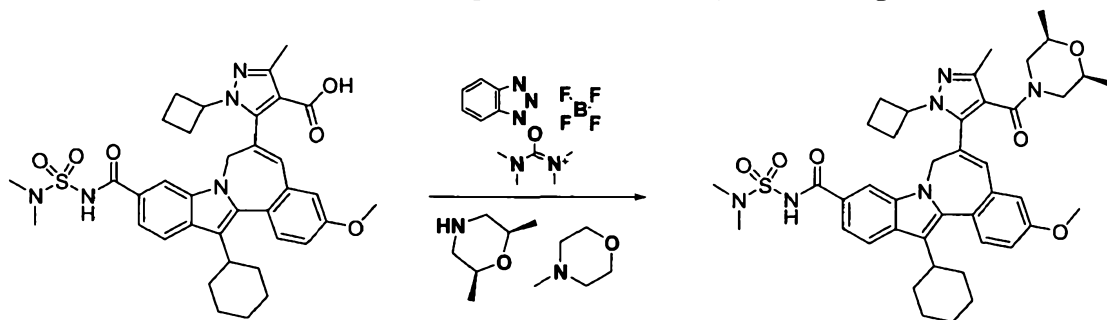
於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡啶-4-羧酸, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (60毫克, 0.091毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉(0.030毫升, 0.274毫莫耳)、1-環戊基六氫吡啶(15.50毫克, 0.100毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氫硼酸銨(TBTU) (32.3毫克, 0.100毫莫耳)。將反應物攪拌1小時。LCMS顯示反應已完成, 766.36, 在4.11分鐘下。將其以醚稀釋, 以飽和氯化銨, 接著以鹽水洗滌, 脫水乾燥(MgSO₄), 及蒸發, 獲得黃色固體。使固體溶於DCM中, 將溶液添加至Thomson矽膠管柱中, 並使管柱以DCM/甲醇(0%至5%)溶離。合併適當溶離份(TLC), 且蒸發, 獲得淡黃色固體。將固體在醚/己烷中研製, 獲得產物(52毫克, 0.065毫莫耳, 71.5%產率), 為淡黃色粉末。HPLC: 99.6%。LCMS: 793.43, 在3.77分鐘下。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[N,N-二甲胺基]磷醯基]胺基]羰基]-7H-吡唑并[2,1-a][2,3-b]吲哚-6-基]- (70毫克，0.106毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉(0.023毫升，0.213毫莫耳)、順式-2,6-二甲基嗎福啉(0.016毫升，0.128毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸銻(TBTU) (37.6毫克，0.117毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。LCMS顯示反應已完成，753.2/755.2，在3.08分鐘下。將反應物以DCM稀釋，以0.1N HCl (水溶液)，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色漿液。使漿液溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以己烷/醋酸乙酯(30%至100%)溶離。合併適當溶離份(TLC)，且蒸發，獲得乳白色固體。將固體在醚/己烷中研製，及過濾，獲得產物(39毫克，0.051毫莫耳，48%產率)，為白色粉末。HPLC：99.9%純，在22.94分鐘下。LCMS正/負：753.2/755.1，在2.98分鐘下。¹H NMR：(400Mz, CD₃OD) δ 1.20-1.29 (m, 5H), 1.37-1.43 (m, 4H), 1.58-1.60 (d, J = 13 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.77-1.79 (d, J = 11 Hz, 3H), 1.91-1.97 (m, 4H), 2.03-2.14 (m, 3H), 2.28-2.30 (d, J = 7 Hz, 6H), 2.50-2.52 (m, 1H), 2.72-2.76 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.38-4.41 & 4.52-4.55 (m, 1H), 4.76 (bs, 1H), 6.47 & 6.68 (s, 1H), 6.93 (s,

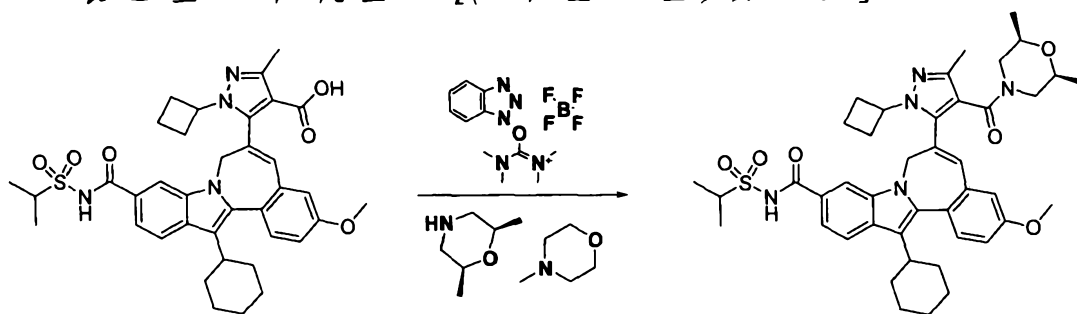
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并-1-氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羧基]-3-甲基-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



140078

23.13 分鐘。LCMS: 769.18, 在 4.05 分鐘下。 ^1H NMR: (400Mz, CD_3OD) δ 1.20-1.26 (m, 3H), 1.37-1.43 (m, 3H), 1.45-1.48 (m, 4H), 1.53-1.54 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 1.67 (s, 4H), 1.77-1.80 (d, $J = 11$ Hz, 2H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.06-2.12 (m, 2H), 2.28-2.31 (d, $J = 14$ Hz, 4H), 2.50-2.52 (m, 1H), 2.72-2.76 (m, 1H), 2.85-2.90 (m, 2H), 3.07 (bs, 1H), 3.20-3.22 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.40-4.43 & 4.52-4.55 (m, 1H), 4.75-4.83 (bm, 1H), 6.37 & 6.67 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.58-7.68 & 7.74-7.75 (m, 3H), 7.88-7.90 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.27-8.28 & 8.95-8.97 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 9.27 & 10.84 (m, 1H)。

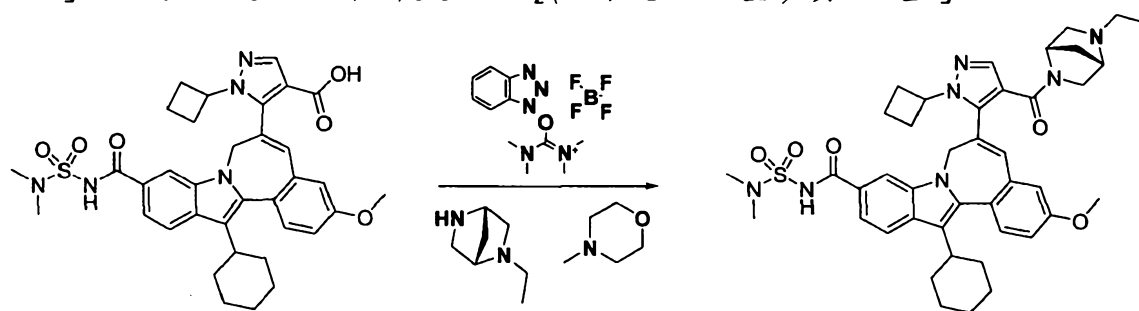
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-[[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-3-甲基-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於 2 達蘭小玻璃瓶中，添加 1H-吡啶-4-羧酸-5-甲基, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (70 毫克, 0.104 毫莫耳)、DMF (1 毫升)、4-甲基嗎福啉 (0.023 毫升, 0.209 毫莫耳)、順式-2,6-二甲基嗎福啉 (0.015 毫升, 0.125 毫莫耳) 及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸銨 (TBTU) (36.9 毫克, 0.115 毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。LCMS 顯示反應

已完成，766.2/768.2，在2.83分鐘下。將反應物以DCM稀釋，以0.1N HCl(水溶液)，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色漿液。使漿液溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以己烷/醋酸乙酯(30%至100%)溶離。合併適當溶離份(TLC)，且蒸發，獲得乳白色固體。將固體在醚/己烷中研製，及過濾，獲得產物(50毫克，0.064毫莫耳，61.8%產率)，為白色粉末。HPLC：99.99%純，26.43分鐘。LCMS：768.19，在4.09分鐘下。¹H NMR：(400Mz, CD₃OD) δ 1.26-1.30 (m, 5H), 1.41-1.45 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.78-1.80 (d, J = 10 Hz, 1H), 1.87-1.98 (m, 3H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.28 (bs, 1H), 2.49-2.51 (m, 1H), 2.62-2.66 (t, J = 10 Hz, 1H), 2.73 (bs, 1H), 2.85-2.90 (m, 2H), 3.07 & 3.08 (2s, 6H), 3.95 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.43-4.46 & 4.56-4.59 (m, 1H), 4.80-4.88 (bm, 1H), 6.44-6.47 & 6.70-6.73 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.90-7.92 & 8.27-8.28 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.97-8.99 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.37 & 12.56 (bs, 1H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氣雙環并[2.2.1]庚-2-基]羧基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

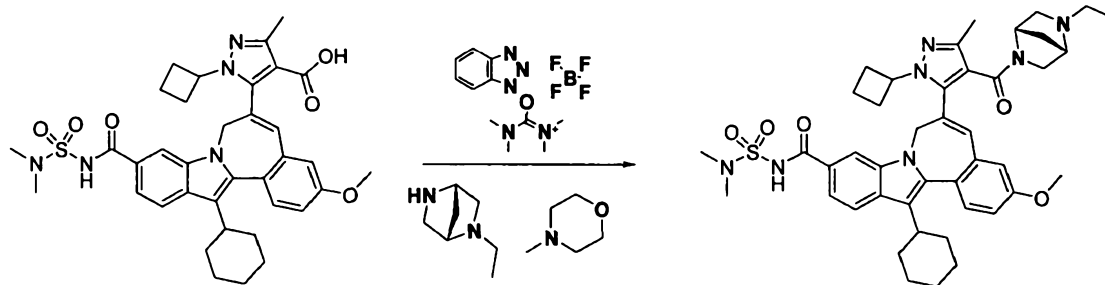


於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡啶-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環

己基-3-甲氧基-10-[[[(N,N-二甲胺基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (70 毫克, 0.106 毫莫耳)、DMF (1 毫升)、(1S,4S)-2-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷, 2 TFA (49.0 毫克, 0.138 毫莫耳), [反應物]及四氟硼酸鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎂(TBTU) (37.6 毫克, 0.117 毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。LCMS 顯示反應已完成, 764.2/766.2, 在 2.67 分鐘下。將反應物以 DCM 稀釋, 以 0.1N HCl (水溶液), 接著以鹽水洗滌, 脫水乾燥(MgSO₄), 及蒸發, 獲得黃色漿液。使漿液溶於 DCM 中, 將溶液添加至 Thompson 矽膠藥筒中, 並使其以 DCM/ 甲醇 (0% 至 5%) 溶離。合併適當溶離份 (TLC), 且蒸發, 獲得乳白色固體。將固體在醚/己烷中研製, 及過濾, 獲得產物 (52 毫克, 0.067 毫莫耳, 63.2% 產率), 為黃色粉末。HPLC: 99.99% 純, 23.71 分鐘。LCMS: 766.16, 在 3.92 分鐘下。¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.18-1.30 (m, 6H), 1.36-1.46 (m, 5H), 1.52 (m, 4H), 1.59 (bs, 5H), 1.76-1.78 (d, J = 10 Hz, 3H), 1.92-1.94 (d, J = 10 Hz, 2H), 2.01-2.09 (m, 4H), 2.15-2.17 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.29-2.32 (1H, 1H), 2.43-2.49 (t, J = 11 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.82-2.85 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.99 (s, 4H), 3.05 (s, 1H), 3.08 (bs, 1H), 3.25 (bs, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.96-3.98 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.06-4.12 (m, 1H), 4.35 (bs, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 4.69-4.71 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.77 (bs, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.04-7.05 (m, 1H), 7.52-7.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.64-7.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.78-7.79 (d, J = 8 Hz, 1H) & 11.27 (bs, 1H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-3-

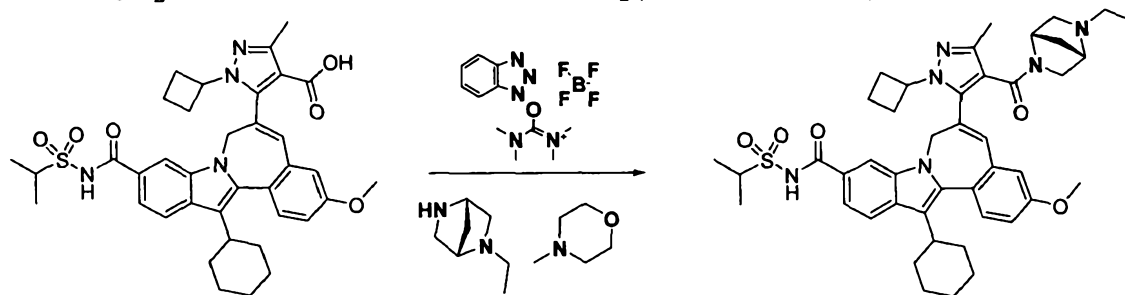
甲基-4-[[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氫雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸-5-甲基，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(N,N-二甲胺基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氫七圓烯基-6-基]- (70毫克，0.104毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉(0.037毫升，0.333毫莫耳)、(1S,4S)-2-乙基-2,5-二氫雙環并[2.2.1]庚烷，2 TFA (48.0毫克，0.135毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氫硼酸銨(TBTU) (36.8毫克，0.115毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。LCMS顯示反應已完成，778.3/780.2，在2.67分鐘下。將反應物以DCM稀釋，以0.1N HCl (水溶液)，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色漿液。使漿液溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以DCM/甲醇(0%至5%)溶離。合併適當溶離份(TLC)，且蒸發，獲得乳白色固體。將固體在己烷/醚中研製，及過濾，獲得產物(53毫克，0.067毫莫耳，64.6%產率)，為黃色粉末。HPLC: 99.99%純，22.85分鐘。LCMS: 780.19，在3.63分鐘下。¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.25-1.29 (m, 7H), 1.36-1.45 (m, 3H), 1.49-1.50 (m, 2H), 1.58 (bs, 5H), 1.79-1.81 (d, J = 9 Hz, 4H), 1.95-1.97 (m, 3H), 2.03-2.07 (m, 4H), 2.16 (bs, 1H), 2.29 (bs, 2H), 2.32 (bs, 3H), 2.35 (bs, 1H),

2.76 (bs, 1H), 2.87 (bs, 1H), 2.96 (s, 1H), 3.00 (bs, 2H), 3.05 (s, 1H), 3.08 (bs, 6H), 3.89 (bs, 2H), 3.96 (bs, 3H), 4.06-4.12 (m, 1H), 4.54-5.58 (m, 1H), 4.77-4.79 (m, 1H), 6.79-6.85 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.12-7.13 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.90-7.91 (d, $J = 8$ Hz, 1H) & 11.28 (bs, 1H)。

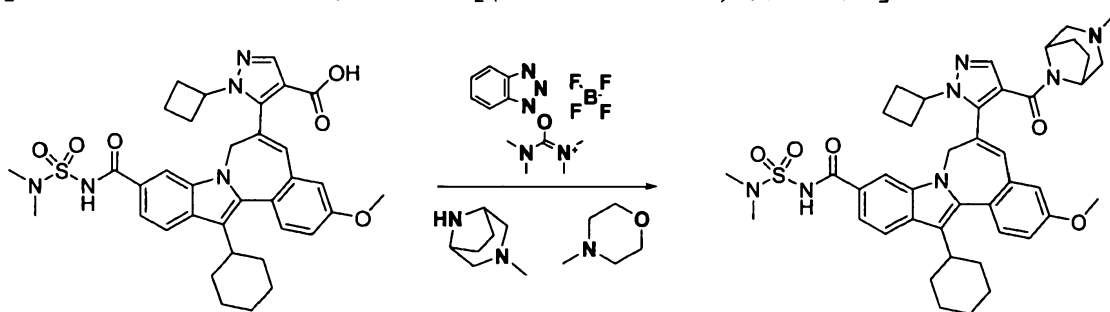
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-3-甲基-4-[[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羧基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻璃瓶中，添加1H-吡啶-4-羧酸-5-甲基，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (70毫克，0.104毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉(0.037毫升，0.334毫莫耳)、(1S,4S)-2-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷, 2 TFA (48.1毫克，0.136毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸銨(TBTU) (36.9毫克，0.115毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。LCMS顯示反應已完成，777.2/779.2，在2.42分鐘下。將反應物以DCM稀釋，以0.1N HCl (水溶液)，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色漿液。使漿液溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以DCM/甲醇(0%至5%)溶離。合併適當溶離份(TLC)，且蒸發，獲得乳白色固體。將固體在己烷/醚中研製，及過濾，獲得產物(44

毫克，0.056 毫莫耳，53.6% 產率)，為黃色粉末。HPLC: 99.99% 純，23.10 分鐘。LCMS: 779.21，在 3.64 分鐘下。¹H NMR: (400Mz, CD₃ OD) 1.25-1.29 (m, 8H), 1.42-1.43 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.46-1.48 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.52-1.53 (d, J = 6 Hz, 8H), 1.58 (bs, 9H), 1.75-1.82 (m, 4H), 1.94-1.97 (bs, 4H), 2.01-2.08 (m, 6H), 2.15-2.16 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.32 (bs, 4H), 2.35 (bs, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.50-2.54 (n, 2H), 2.76-2.87 (m, 3H), 2.95-2.97 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 4H), 4.00-4.12 (m, 4H), 4.44-4.46 (m, 1H), 4.53-4.58 (m, 3H), 4.78 (bs, 1H), 4.92 (m, 1H), 6.67 & 6.86 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.13-7.14 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.50-7.52 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.54-7.55 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.58-7.60 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.79-7.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.90-7.92 (d, J = 8 Hz, 1H) & 11.39 (bs, 1H)。

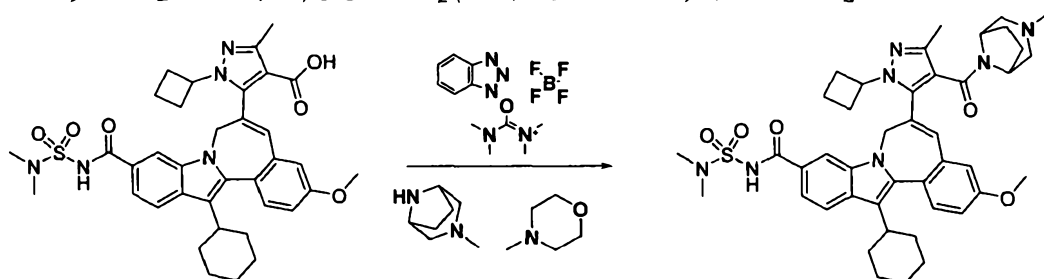
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡啶-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(N,N-二甲胺基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (70 毫克，0.106 毫莫耳)、DMF (1 毫升)、3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷，HCl (22.50 毫克，0.138 毫莫耳) 及四氟硼酸鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎂 (TBTU) (37.6 毫克，0.117 毫莫耳)。將反應

物攪拌過夜。LCMS 顯示反應已完成，764.2/766.2，在 3.03 分鐘下。將反應物以 DCM 稀釋，以 0.1N HCl (水溶液)，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色漿液。使漿液溶於 DCM 中，將溶液添加至 Thompson 矽膠藥筒中，並使其以 DCM/ 甲醇 (0% 至 5%) 溶離。合併適當溶離份 (TLC)，且蒸發，獲得乳白色固體。將固體在醚/己烷中研製，及過濾，獲得產物 (51 毫克，0.066 毫莫耳，61.9% 產率)，為淡黃色粉末。HPLC：99.9% 純，23.67 分鐘。LCMS：766.16，在 3.68 分鐘下。¹H NMR：(400Mz, CD₃ OD) 1.25-1.29 (m, 4H), 1.37-1.46 (m, 4H), 1.59 (bs, 3H), 1.75-1.83 (m, 4H), 1.95-1.98 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.51-2.54 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.94-2.96 (m, 1H), 3.07 (s, 6H), 3.14 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.07 (s, 1H), 4.55-4.58 (m, 1H), 4.55-4.58 (m, 1H), 4.77-4.87 (m, 2H), 6.79 (bs, 1H), 6.94-6.95 (m, 1H), 7.10-7.11 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.56-7.57 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.82 (bs, 1H), 7.89-7.90 (d, J = 8 Hz, 1H) & 9.28 (bs, 1H)。

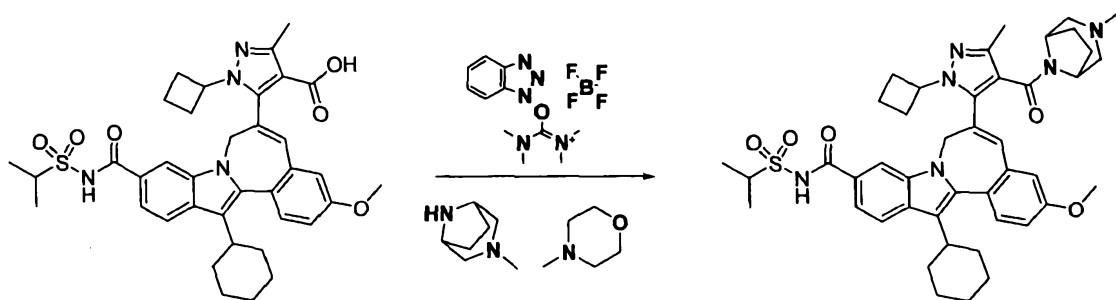
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-3-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氣雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於 2 達蘭小玻璃瓶中，添加 1H-吡啶-4-羧酸-5-甲基，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(N,N-二甲胺基)磺醯基]胺基]羰基]-

基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (70 毫克, 0.104 毫莫耳)、DMF (1 毫升)、4-甲基嗎福啉 (0.037 毫升, 0.333 毫莫耳)、3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷, 2 HCl (27.0 毫克, 0.135 毫莫耳) 及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸鋁 (TBTU) (36.8 毫克, 0.115 毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。LCMS 顯示反應已完成, 778.2/780.2, 在 3.15 分鐘下。將反應物以 DCM 稀釋, 以 0.1N HCl (水溶液), 接著以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 及蒸發, 獲得黃色漿液。使漿液溶於 DCM 中, 將溶液添加至 Thompson 矽膠藥筒中, 並使其以 DCM/ 甲醇 (0% 至 5%) 溶離。合併適當溶離份 (TLC), 且蒸發, 獲得乳白色固體。將固體在醚/己烷中研製, 及過濾, 獲得產物 (50 毫克, 0.063 毫莫耳, 60.9% 產率), 為乳白色粉末。HPLC: 99.8% 純, 23.11 分鐘。在產物之前所溶離副產物之 LCMS: 686.17, 在 4.18 分鐘下。LCMS: 780.19, 在 3.64 分鐘下。¹H NMR: (400Mz, CD₃ OD) 1.25-1.30 (m, 4H), 1.36-1.45 (m, 3H), 1.60 (bs, 3H), 1.77-1.79 (d, J = 11 Hz, 3H), 1.94-1.97 (d, J = 14 Hz, 3H), 2.00-2.06 (m, 3H), 2.24 (bs, 2H), 2.34-2.35 (m, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.69-2.73 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.85-2.91 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.03-4.06 (m, 1H), 4.53-4.56 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.80 (bs, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.10-7.12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.55-7.57 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.64-7.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.89-7.90 (d, J = 8 Hz, 1H) & 9.42 (bs, 1H)。

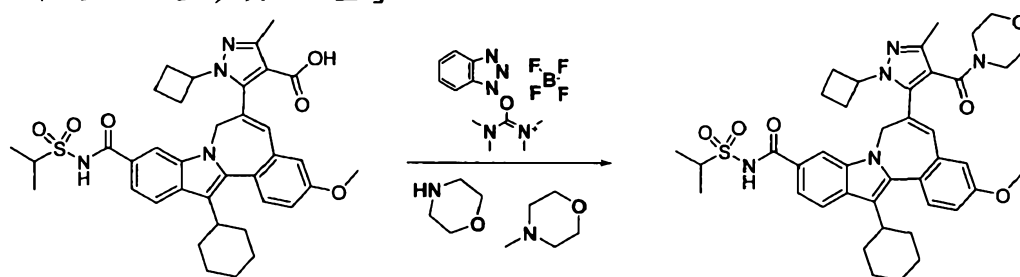
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-3-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻璃瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸-5-甲基，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (70毫克，0.104毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉 (0.037毫升，0.334毫莫耳)、3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷，2 HCl (27.0毫克，0.136毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸鋁 (TBTU) (36.9毫克，0.115毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。LCMS顯示反應已完成，777.2/779.2，在2.88分鐘下。將反應物以DCM稀釋，以0.1N HCl (水溶液)，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色漿液。使漿液溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以DCM/甲醇 (0%至5%) 溶離。合併適當溶離份 (TLC)，且蒸發，獲得乳白色固體。將固體在醚/己烷中研製，及過濾，獲得產物 (28毫克，0.036毫莫耳，34.1%產率)，為乳白色粉末。HPLC: 99.99%純，23.29分鐘。LCMS: 779.21，在3.68分鐘下。¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) 1.22-1.30 (m, 3H), 1.34-1.41 (m, 4H), 1.46-1.47 (d, J = 7 Hz, 4H), 1.52-1.54 (d, J = 7 Hz, 4H), 1.77-1.79 (m, 4H), 1.94-1.97 (d, J = 13 Hz, 3H), 2.00 (s, 1H), 2.02-2.05 (d, J = 13 Hz, 3H), 2.25 (bs, 2H), 2.35 (s, 4H), 2.49 (bs, 1H), 2.69-2.75 (m, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.87 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.03-4.09 (m, 2H), 4.52-4.56 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.80 (bs, 1H), 6.78 (bs,

1H), 6.94 (s, 1H), 7.10-7.12 (dd, $J = 2$ Hz & $J = 9$ Hz, 1H), 7.56-7.57 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.66-7.67 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.89-7.91 (d, $J = 8$ Hz, 1H) & 9.39 (bs, 1H)。

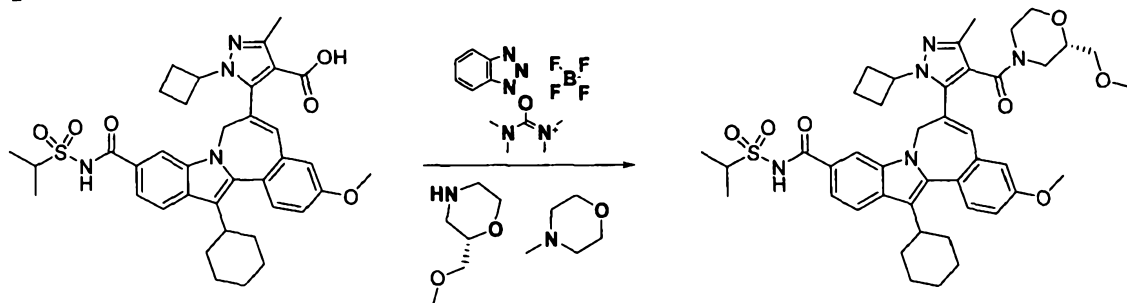
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-3-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡啶-4-羧酸-5-甲基, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (70毫克, 0.104毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉 (0.023毫升, 0.209毫莫耳)、嗎福啉 (10.91毫克, 0.125毫莫耳) 及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氫硼酸銨 (TBTU) (36.9毫克, 0.115毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。LCMS 正/負: 738.2 & 740.1, 在2.48分鐘下, 無微量SM。將反應物以DCM稀釋, 以0.1N HCl (水溶液), 接著以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO_4), 及蒸發, 獲得黃色漿液。使漿液溶於DCM中, 將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中, 並使其以DCM/甲醇 (0%至4%) 溶離。合併適當溶離份 (TLC), 且蒸發, 獲得淡黃色固體。將固體在醚/己烷中研製, 及過濾, 獲得產物 (46毫克, 0.061毫莫耳, 58.1%產率), 為乳白色粉末。HPLC: 97.6%純, 23.26分鐘。LCMS

正 / 負 : 738.2/740.1 , 在 2.44 分鐘下 。 ^1H NMR : (400Mz, CD_3OD)
 δ 1.19-1.25 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 9H), 1.63 (s, 7H), 1.78-1.79 (m, 3H), 1.92-1.98 (m, 3H), 2.03-2.09 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.35 (s, 1H), 2.48-2.55 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.73-2.87 (m, 6H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.66 (bs, 1H), 3.84 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.04-4.08 (m, 3H), 4.40-4.43 & 4.53-4.56 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4.79-4.82 (d, $J = 16$ Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.11-7.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.56-7.58 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.90-7.92 (d, $J = 8$ Hz, 1H), & 10.72 (bs, 1H) 。

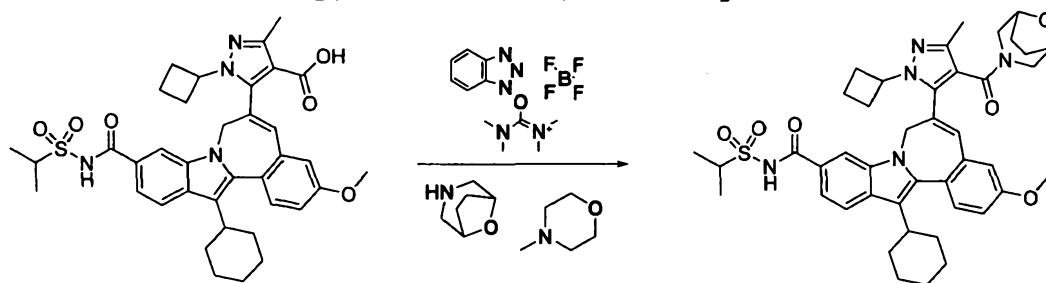
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-[[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羧基-3-甲基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於 2 達蘭小玻璃瓶中，添加 1H-吡啶-4-羧酸-5-甲基, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯基-6-基]- (70 毫克, 0.104 毫莫耳)、DMF (1 毫升)、4-甲基嗎福啉 (0.023 毫升, 0.209 毫莫耳)、(S)-2-(甲氧基甲基)嗎福啉 (16.43 毫克, 0.125 毫莫耳) 及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸鎂 (TBTU) (36.9 毫克, 0.115 毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。以 DCM 稀釋反應物，以 0.1N HCl (水溶液)，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及蒸發，獲得黃色漿液。使漿液溶於 DCM 中，將

溶液添加至 Thompson 矽膠藥筒中，並使其以 DCM/ 甲醇 (0% 至 4%) 溶離。合併適當溶離份 (TLC)，且蒸發，獲得淡黃色固體。將固體在醚/己烷中研製，及過濾，獲得產物 (37 毫克，0.046 毫莫耳，44.3% 產率)，為乳白色粉末。HPLC: 97.9% 純，22.34 分鐘。LCMS: 784.19，在 3.98 分鐘下。¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.20-1.24 (m, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.47-1.48 (m, 6H), 1.53-1.54 (m, 3H), 1.77-1.79 (m, 6H), 1.93-1.98 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.35 (m, 2H), 2.48 (bs, 1H), 2.74 (bs, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 3.03 (s, 1H), 3.17 (bs, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.46-3.47 (d, J = 7 Hz, 1H), 3.84 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.08-4.09 (m, 2H), 4.52-4.55 (m, 1H), 4.76-4.86 (m, 2H), 6.71-6.74 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.11-7.12 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.89-7.90 (m, 1H), & 10.78 (bs, 1H)。

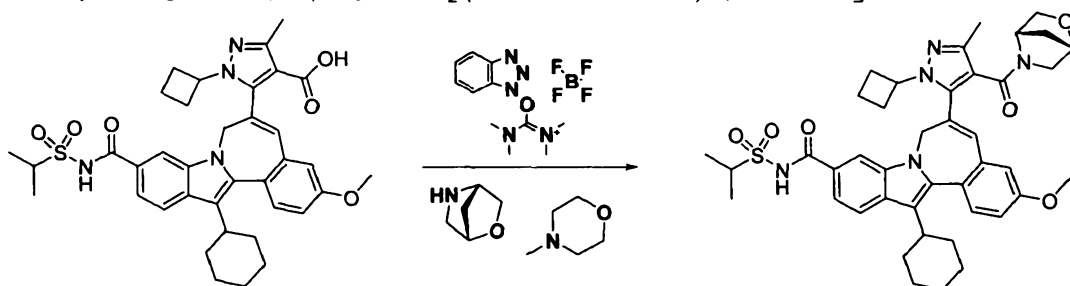
7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-3-甲基-4-(8-氧-3-氮雙環并 [3.2.1] 辛-3-基羧基)-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於 2 達蘭小玻瓶中，添加 1H-吡啶-4-羧酸-5-甲基，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯基-6-基]- (70 毫克，0.104 毫莫耳)、DMF (1 毫升)、4-甲基嗎福啉 (0.023 毫升，0.209

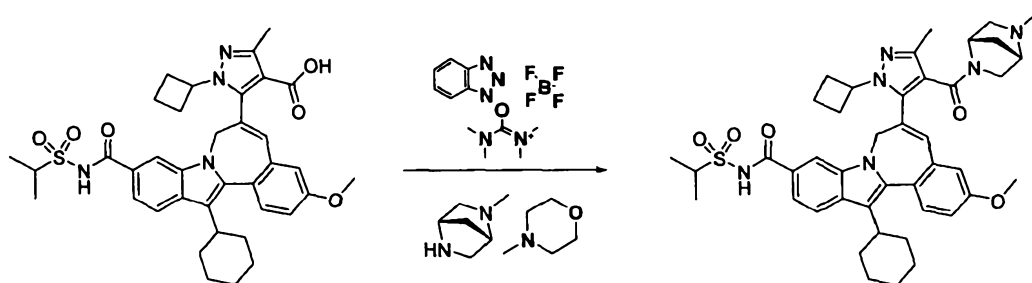
毫莫耳)、8-氧-3-氮雙環并[3.2.1]辛烷, HCl (18.74 毫克, 0.125 毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸鋇 (TBTU) (36.9 毫克, 0.115 毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。以 DCM 稀釋反應物, 以 0.1N HCl (水溶液), 接著以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 及蒸發, 獲得黃色漿液。使漿液溶於 DCM 中, 將溶液添加至 Thompson 矽膠藥筒中, 並使其以 DCM/ 甲醇 (0% 至 4%) 溶離。合併適當溶離份 (TLC), 且蒸發, 獲得淡黃色固體。將固體在醚/己烷中研製, 及過濾, 獲得產物 (54 毫克, 0.069 毫莫耳, 66.3% 產率), 為乳白色粉末。HPLC: 98.2% 純, 22.41 分鐘。LCMS 負/正: 764.2/766.1, 在 2.53 分鐘下。¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.19-1.24 (m, 4H), 1.46-1.53 (m, 9H), 1.58-1.64 (m, 3H), 1.79 (m, 4H), 1.90-1.95 (m, 5H), 2.08-2.10 (m, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.47 (bs, 1H), 2.74-2.76 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 6H), 2.94 (s, 2H), 3.07 (bs, 1H), 3.35-3.47 (m, 1H), 3.79-3.84 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.03-4.10 (m, 2H), 4.50-4.54 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.72-4.80 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.09-7.11 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 3H), 7.92-7.93 (d, J = 8 Hz, 1H), & 10.74 (bs, 1H)。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-3-甲基-4-((1S,4S)-2-氧-5-氮雙環并[2.2.1]庚-5-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸-5-甲基，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (70毫克，0.104毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉 (0.023毫升，0.209毫莫耳)、(1S,4S)-2-氧-5-氮雙環并[2.2.1]庚烷，HCl (16.98毫克，0.125毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸銨 (TBTU) (36.9毫克，0.115毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。以DCM稀釋反應物，以0.1N HCl (水溶液)，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色漿液。使漿液溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以DCM/甲醇(0%至4%)溶離。合併適當溶離份(TLC)，且蒸發，獲得淡黃色固體。將固體在醚/己烷中研製，及過濾，獲得產物(53毫克，0.068毫莫耳，64.8%產率)，為乳白色粉末。HPLC：96.0%純，24.07分鐘。LCMS：752.20，在3.83分鐘下。LCMS負/正：750.2/752.1，在2.51分鐘下。¹H NMR：(400Mz, CD₃OD) δ 1.18-1.24 (m, 2H), 1.41 (m, 5H), 1.53 (s, 2H), 1.78-1.80 (m, 3H), 1.95 (bs, 3H), 2.05 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.47-2.50 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.95 (m, 3H), 4.03-4.12 (m, 2H), 4.55-4.58 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.82-4.85 (d, J = 14 Hz, 2H), 6.71-6.83 (m, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.11-7.12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.54-7.72 (m, 3H), 7.86-7.95 (m, 1H) & 10.99 (bs, 1H)。

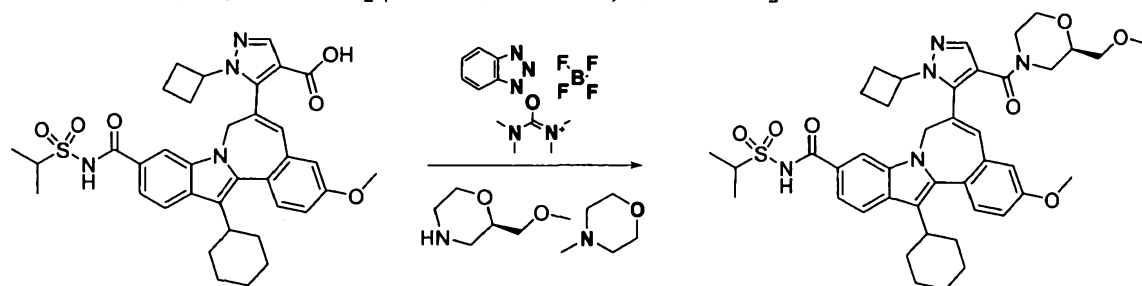
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-3-甲基-4-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸-5-甲基，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺酰基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七元烯基-6-基]- (70毫克，0.104毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉 (0.023毫升，0.209毫莫耳)、(1S,4S)-2-甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷，2氮溴酸鹽 (34.3毫克，0.125毫莫耳) 及四氟硼酸鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎂 (TBTU) (36.9毫克，0.115毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。以DCM稀釋反應物，以NaHCO₃ (水溶液)，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色漿液。使漿液溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以DCM/甲醇 (0%至4%) 溶離。合併適當溶離份 (TLC)，且蒸發，獲得乳白色固體。將固體在醚/己烷中研製，及過濾，獲得產物 (52毫克，0.067毫莫耳，64.5%產率)，為黃色粉末。HPLC：99.9%純，23.06分鐘。LCMS：765.24，在3.64分鐘下。¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.18-1.25 (m, 3H), 1.36-1.41 (m, 2H), 1.46-1.47 (d, J = 5 Hz, 5H), 1.52-1.54 (d, J = 5 Hz, 4H), 1.77-1.79 (m, 4H), 1.94-2.06 (m, 6H), 2.25 (bs, 2H), 2.35 (s, 4H), 2.49 (bs, 1H), 2.69-2.73 (m, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.11 (bs, 1H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.03-4.08 (m, 2H), 4.53-4.56 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.80 (bs, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.55-7.57 (d, J = 8

Hz, 1H), 7.66-7.67 (m, 1H), 7.89-7.90 (d, $J = 8$ Hz, 1H) & 11.14 (bs, 1H)。

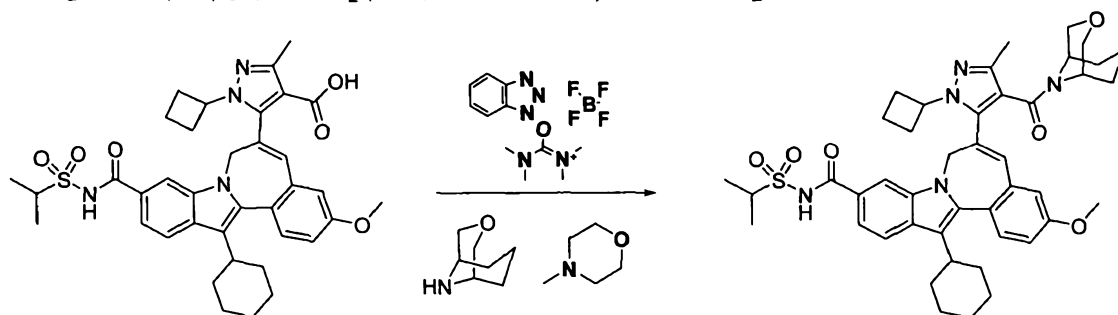
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-[[[(2R)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羧基]-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸, 1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (70毫克, 0.107毫莫耳)、DMF (1毫升)、(R)-2-(甲氧基甲基)嗎福啉, HCl (21.44毫克, 0.128毫莫耳)、4-甲基嗎福啉(0.023毫升, 0.213毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸銨(TBTU) (37.6毫克, 0.117毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。LCMS: 679.29, 在4.00分鐘下。LCMS正/負: 768.2/770.2, 在2.48分鐘下。將反應物以DCM稀釋, 以飽和NaHCO₃(水溶液), 接著以鹽水洗滌, 脫水乾燥(MgSO₄), 及蒸發, 獲得黃色薄膜。使薄膜溶於DCM中, 將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中, 並使其以DCM/甲醇(0%至10%)溶離。合併適當溶離份(TLC), 且蒸發, 獲得淡黃色固體。將固體在醚/己烷中研製, 及過濾, 獲得產物(57毫克, 0.073毫莫耳, 68.8%產率), 為乳白色粉末。HPLC: 99.5%純, 22.26分鐘。LCMS負/正: 768.2/769.9, 在2.48分鐘下。¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) 1.24-1.32 (m, 2H), 1.36-1.46 (m, 2H),

1.49-1.48 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1.54-1.56 (d, $J = 7$ Hz, 5H), 1.60 (s, 4H), 1.80-1.83 (d, $J = 9$ Hz, 4H), 1.92-2.04 (m, 4H), 2.07-2.15 (m, 4H), 2.30-2.32 (m, 3H), 2.73-2.80 (m, 3H), 2.82 (s, 5H), 2.89-2.91 (m, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.99-3.02 (m, 2H), 3.05-3.09 (m, 1H), 3.26 (s, 6H), 3.98 (s, 3H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.58-4.61 (m, 1H), 4.78 (bs, 1H), 4.84-4.92 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.13-7.15 (dd, $J = 9$ Hz & $J = 3$ Hz, 1H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.91-7.94 (t, $J = 7$ Hz, 1H) & 10.47 (bs, 1H)。

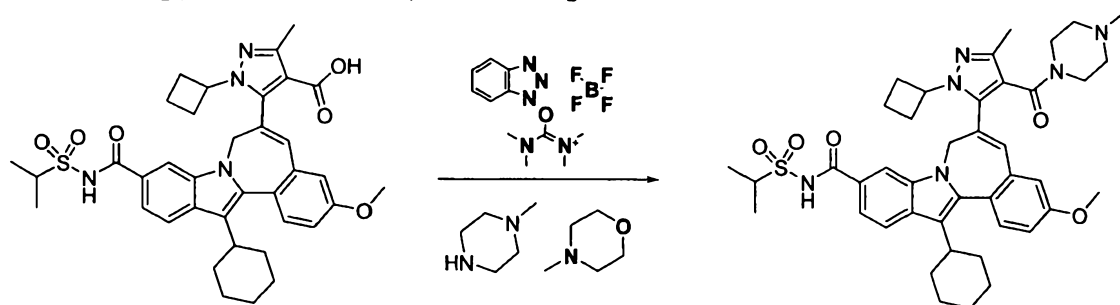
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-3-甲基-4-(3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻璃瓶中，添加1H-吡啶-4-羧酸-5-甲基，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯基-6-基]- (70毫克，0.104毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉 (0.023毫升，0.209毫莫耳)、3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬烷，HCl (20.49毫克，0.125毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氫硼酸銨 (TBTU) (36.9毫克，0.115毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。以DCM稀釋反應物，以0.1N HCl (水溶液)，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色漿液。使漿液溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以DCM/甲醇(0%

至 4%) 溶離。合併適當溶離份 (TLC)，且蒸發，獲得淡黃色固體。將固體在醚/己烷中研製，及過濾，獲得產物 (53 毫克，0.068 毫莫耳，64.7% 產率)，為乳白色粉末。HPLC: 99.4% 純，24.20 分鐘。LCMS: 780.26，在 4.14 分鐘下。

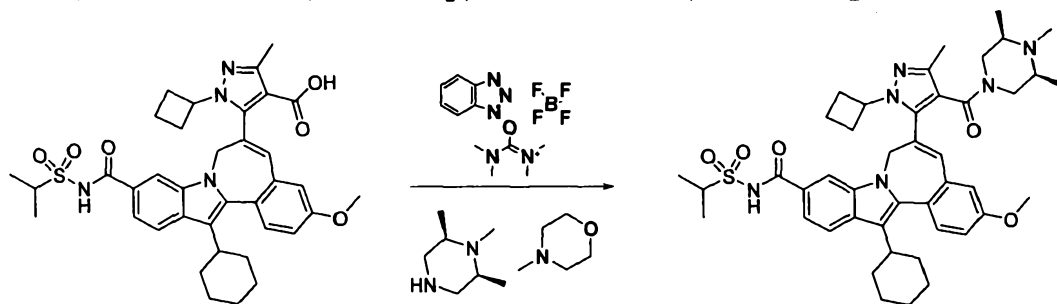
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-3-甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於 2 達蘭小玻璃瓶中，添加 1H-吡唑-4-羧酸-5-甲基，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (70 毫克，0.104 毫莫耳)、DMF (1 毫升)、4-甲基嗎福啉 (0.023 毫升，0.209 毫莫耳)、1-甲基六氫吡啶 (12.5 毫克，0.104 毫莫耳) 及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氫硼酸銨 (TBTU) (36.9 毫克，0.115 毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。以 DCM 稀釋反應物，以飽和 NaHCO₃ (水溶液)，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色漿液。使漿液溶於 DCM 中，將溶液添加至 Thompson 矽膠藥筒中，並使其以 DCM/ 甲醇 (0% 至 4%) 溶離。合併適當溶離份 (TLC)，且蒸發，獲得淡黃色固體。將固體在醚/己烷中研製，及過濾，獲得產物 (54 毫克，0.071 毫莫耳，68.0% 產率)，為黃色粉末。HPLC: 99.9% 純，23.28

分鐘。LCMS：753.24，在3.68分鐘下。

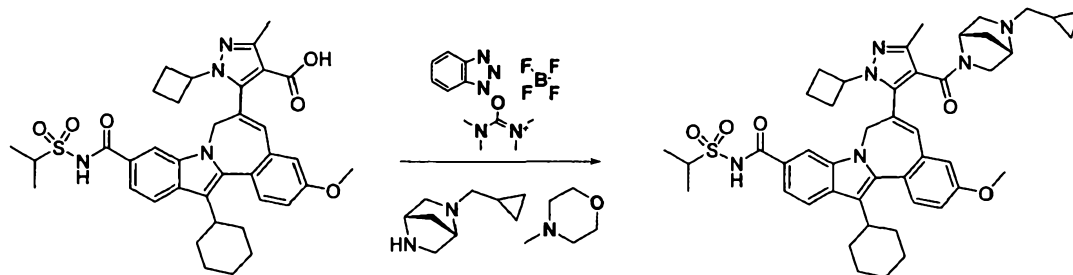
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-3-甲基-4-((2S,6R)-1,2,6-三甲基六氫吡啶-4-基羧基)-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸-5-甲基，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (70毫克，0.104毫莫耳)、DMF (1毫升)、4-甲基嗎福啉(0.023毫升，0.209毫莫耳)、(2S,6R)-1,2,6-三甲基六氫吡啶，HCl (20.62毫克，0.125毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氫硼酸銨(TBTU) (36.9毫克，0.115毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。以DCM稀釋反應物，以NaHCO₃(水溶液)，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色漿液。使漿液溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以DCM/甲醇(0%至4%)溶離。合併適當溶離份(TLC)，且蒸發，獲得淡黃色固體。將固體在醚/己烷中研製，及過濾，獲得產物(40毫克，0.051毫莫耳，48.6%產率)，為淡黃色粉末。HPLC：99.9%純，22.78分鐘。LCMS：781.24，在3.55分鐘下。LCMS正/負：779.2/781.2，在2.44分鐘下。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基

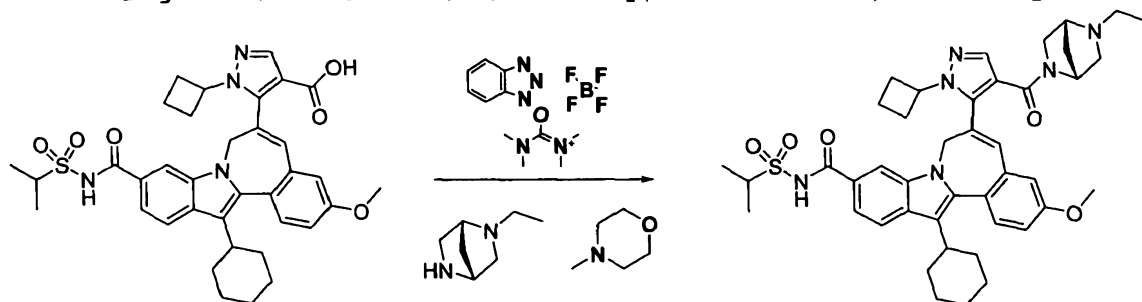
-4-[[[(1S,4S)-5-環丙基甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羧基]-3-甲基-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸-5-甲基，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (70毫克，0.104毫莫耳)、DMF (1毫升)、(1S,4S)-2-(環丙基甲基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷，2 TFA (47.6毫克，0.125毫莫耳)、4-甲基嗎福啉(0.011毫升，0.104毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸銨(TBTU) (36.9毫克，0.115毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。在15分鐘下之LCMS：805，在3.66分鐘下，無微量SM。將反應物以DCM稀釋，以NaHCO₃(水溶液)，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色漿液。使漿液溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以DCM/甲醇(0%至4%)溶離。合併適當溶離份(TLC)，且蒸發，獲得乳白色固體。將固體在醚/己烷中研製，及過濾，獲得產物(56毫克，0.069毫莫耳，66.0%產率)，為黃色粉末。HPLC：99.9%純，23.00分鐘。LCMS：805.23，在3.66分鐘下。

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-乙基-4-

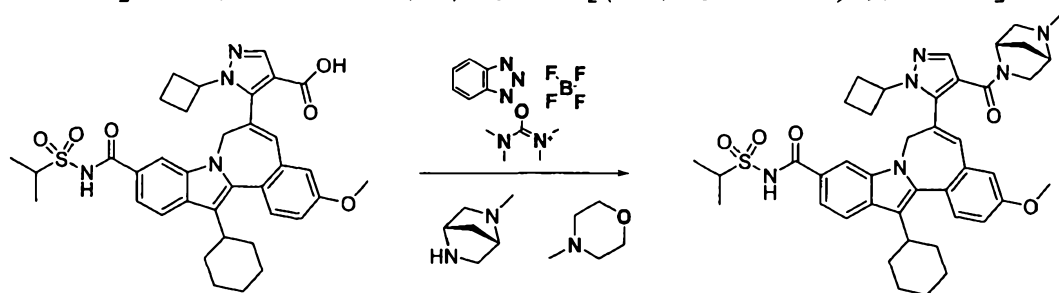
[[[(1R,4R)-5-環丙基甲基-2,5-二氫雙環并[2.2.1]庚-2-基]羧基]-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羧基]-7H-吡唑并[2,1-a][2]苯并一氫七圓烯基-6-基]-(70毫克，0.107毫莫耳)、DMF (1毫升)、(1R,4R)-2-乙基-2,5-二氫雙環并[2.2.1]庚烷，2 HCl (23.34毫克，0.117毫莫耳)、4-甲基嗎福啉(0.012毫升，0.107毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氫硼酸銻(TBTU) (37.6毫克，0.117毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。在30分鐘下之LCMS：765.24，在3.78分鐘下，微量SM。將反應物以DCM稀釋，以NaHCO₃(水溶液)，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色薄膜。使薄膜溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以DCM/甲醇(0%至10%)溶離。合併適當溶離份(TLC)，且蒸發，獲得淡黃色固體。將固體在醚/己烷中研製，及過濾，獲得15-A [42毫克]，為黃色粉末。HPLC：93.3%純，23.99分鐘，一種主要不純物-SM。使產物按上述再層析，獲得產物(24毫克，0.031毫莫耳，28.8%產率)，為黃色粉末。HPLC：97.9%純。LCMS：765.24，在3.77分鐘下。

7H-吡唑并[2,1-a][2]苯并一氫七圓烯-10-羧醯胺，6-[1-甲基-4-

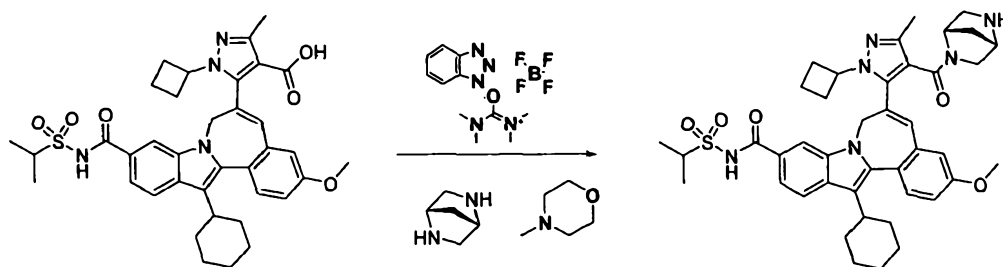
[[*(1S,4S)*-5-環丙基甲基-2,5-二氫雙環并[2.2.1]庚-2-基]羧基]-1*H*-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-*N*-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]-(70毫克，0.107毫莫耳)、DMF (1毫升)、(1S,4S)-2-甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷，2-溴酸鹽(34.8毫克，0.128毫莫耳)、4-甲基嗎福啉(0.023毫升，0.213毫莫耳)及四氟硼酸鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鋇(TBTU)(37.6毫克，0.117毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。LCMS: 751.28，在4.00分鐘下。將反應物以DCM稀釋，以飽和NaHCO₃(水溶液)，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色薄膜。使薄膜溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以DCM/甲醇(0%至10%)溶離。合併適當溶離份(TLC)，且蒸發，獲得淡黃色固體。將固體在醚/己烷中研製，及過濾，獲得產物(46毫克，0.061毫莫耳，56.9%產率)，為黃色粉末。HPLC: 99.9%純，22.07分鐘。LCMS: 751.21，在3.74分鐘下。

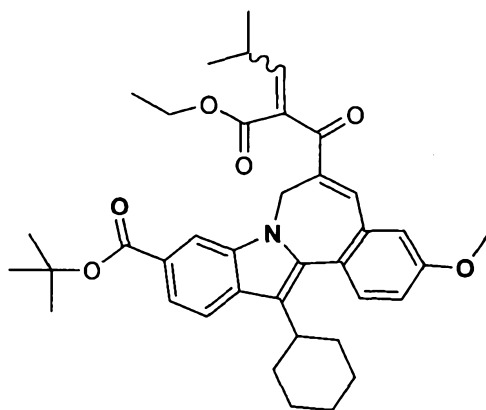
7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并-1-氮七元烯-10-羧酰胺, 6-[1-H-4-[[[(1S,4S)-5-環丙基甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羧基]-3-甲基-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺酰

基]-



於2達蘭小玻瓶中，添加1H-吡唑-4-羧酸-5-甲基，1-環丁基-5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺酰基]胺基]羰基]-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基]- (140毫克，0.209毫莫耳)、DMF (4毫升)、(1S,4S)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷，2 HCl (35.7毫克，0.209毫莫耳)、4-甲基嗎福啉(0.046毫升，0.417毫莫耳)及鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸銲(TBTU) (73.7毫克，0.230毫莫耳)。在1小時下之LCMS：751.21，在3.68分鐘下。將反應物以DCM稀釋，以飽和NaHCO₃(水溶液)，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及蒸發，獲得黃色薄膜。使薄膜溶於DCM中，將溶液添加至Thompson矽膠藥筒中，並使其以DCM/甲醇(0%至10%)溶離。合併適當溶離份(TLC)，且蒸發，獲得淡黃色固體。將固體在醚/己烷中研製，及過濾，獲得產物(66毫克，0.087毫莫耳，41.7%產率)，為黃色粉末。HPLC：99.1%純，在20.77分鐘下。LCMS：751.21，在3.55分鐘下。

中間物KP1：13-環己基-6-((2Z)-2-(乙氧羰基)-4-甲基-2-戊烯酰基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸第三-丁酯之製備



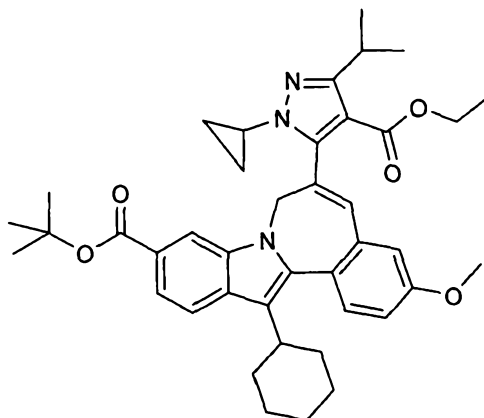
於室溫下，將六氫吡啶(17微升，0.18毫莫耳)添加至13-環己基-6-(3-乙氧基-3-酮基丙醯基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸第三-丁酯(1.0克，1.79毫莫耳)與異丁醛(16.4毫升，179毫莫耳)在EtOH(9毫升)中之正在攪拌溶液內。於攪拌3小時後，添加另外量之六氫吡啶(38微升，0.40毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮，且於矽膠上純化(Biotage，EtOAc/己烷梯度液，分離份收集，在 $\lambda = 254$ 毫微米下)，獲得標題化合物(950毫克，1.55毫莫耳，87%產率)，藉由LCMS與NMR為一致，為黃色泡沫狀黏性固體。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.21 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 8.55$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.55, 1.53$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.55$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 8.55, 2.75$ Hz), 6.85-6.94 (2H, m), 5.77-5.89 (1H, m), 4.08-4.17 (1H, m), 3.88-3.96 (6H, m), 2.77-2.86 (1H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 2.01-2.14 (3H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 1.65 (9H, s), 1.34-1.43 (2H, m), 1.16-1.31 (3H, m), 0.86-1.03 (5H, m), 0.69-0.81 (3H, m)。

LC-MS滯留時間：2.74分鐘； m/z (MH^+)：612。LC數據係被記錄於裝有Waters SunFire 5u C18 4.6x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下

之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升 / 分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 2 分鐘，保持時間為 2 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 10% MeOH/90% H₂O/0.1% 三氟醋酸，且溶劑 B 為 10% H₂O/90% MeOH/0.1% 三氟醋酸。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

中間物 KP2：13-環己基-6-(1-環丙基-4-(乙氧羰基)-3-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸第三-丁酯之製備



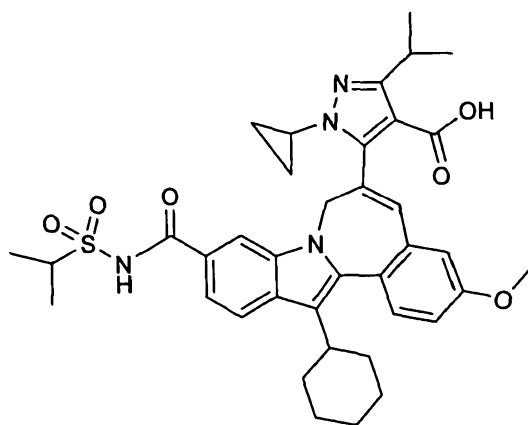
於室溫下，將 DIEA (204 微升，1.17 毫莫耳) 添加至 13-環己基-6-((2Z)-2-(乙氧羰基)-4-甲基-2-戊烯醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸第三-丁酯 (550 毫克，0.899 毫莫耳) 與環丙基胍鹽酸鹽 (117 毫克，1.08 毫莫耳) (根據 WO 2005/040169, PCT/US2004/030190 製成) 在乙醇 (9 毫升) 中之正在攪拌漿液內。將漿液在室溫下攪拌過夜。添加另外量之環丙基胍鹽酸鹽 (117 毫克，1.08 毫莫耳) 與 DIEA (204 微升，1.17 毫莫耳)。1 小時後，漿液變成溶液。將反應物加熱至 75°C，並將其攪拌 3 天。然後，使混合物接受 MW 照射 160°C，歷經

7 分鐘。使反應物濃縮，及在矽膠上純化 (Biotage，EtOAc/ 己烷梯度液，溶離份收集，在 $\lambda = 254$ 毫微米下)，獲得標題化合物 (350 毫克，0.475 毫莫耳，53% 產率)，藉由 LCMS 與 NMR 為一致。

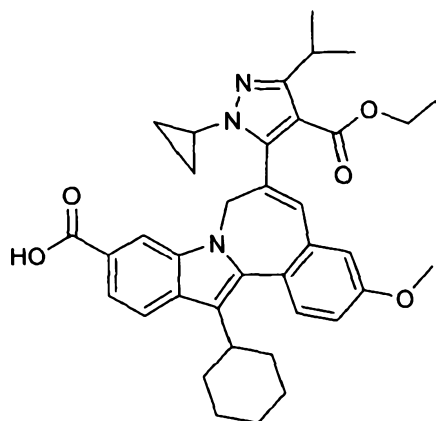
^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.90 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8.24$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 8.39, 1.37$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.55$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.55, 2.75$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 2.75$ Hz), 6.86 (1H, s), 4.97-5.06 (1H, m), 4.63-4.72 (1H, m), 4.21-4.34 (1H, m), 3.91 (4H, s), 3.48-3.58 (1H, m), 2.95-3.04 (1H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 2.04-2.15 (3H, m), 1.92-2.00 (1H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.43-1.49 (1H, m), 1.21-1.38 (10H, m), 0.89 (4H, s), 0.51-0.64 (1H, m), -0.04-0.09 (1H, m)。

LC-MS 滯留時間：3.14 分鐘； m/z (MH $^+$)：664。LC 數據係被記錄於裝有 Waters SunFire 5u C18 4.6x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 2 分鐘，保持時間為 2 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 10% MeOH/90% H₂O/0.1% 三氟醋酸，且溶劑 B 為 10% H₂O/90% MeOH/0.1% 三氟醋酸。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

中間物 KP3：5-(13-環己基-10-((異丙基磺醯基)胺甲醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1- a][2]苯并-1,4-二氫-7-氧-6-基)-1-環丙基-3-異丙基-1H-吡唑-4-羧酸之製備



步驟1：13-環己基-6-(1-環丙基-4-(乙氧羰基)-3-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸之製備

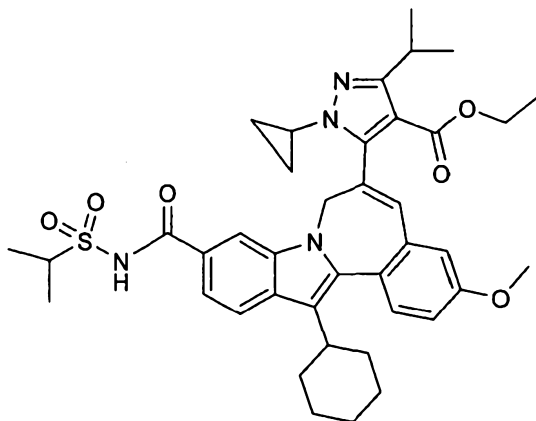


於室溫下，將TFA (2.8毫升，37毫莫耳)添加至13-環己基-6-(1-環丙基-4-(乙氧羰基)-3-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧酸第三-丁酯(350毫克，0.527毫莫耳)在二氯乙烷(5毫升)中之正在攪拌溶液內。將反應物攪拌2.5小時，然後濃縮至乾涸，獲得所期望之產物(320毫克，0.526毫莫耳，定量)，藉由LCMS為一致。

LC-MS滯留時間：2.44分鐘； m/z (MH⁺)：608。LC數據係被記錄於裝有Waters SunFire 5u C18 4.6x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器。採用溶離條件，流率為5毫升/

分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 2 分鐘，保持時間為 2 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 10% MeOH/90% H₂O/0.1% 三氟醋酸，且溶劑 B 為 10% H₂O/90% MeOH/0.1% 三氟醋酸。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

步驟 2：5-(13-環己基-10-((異丙基磺基)胺甲基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基)-1-環丙基-3-異丙基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯之製備



於室溫下，將 EDC (151 毫克，0.790 毫莫耳) 添加至 13-環己基-6-(1-環丙基-4-(乙氧羰基)-3-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2,3-b]苯并一氮七園烯-10-羧酸 (320 毫克，0.527 毫莫耳)、丙烷-2-磺基胺 (227 毫克，1.843 毫莫耳)、DMAP (193 毫克，1.58 毫莫耳) 在二氯乙烷 (5 毫升) 中之正在攪拌溶液內。將反應物攪拌過夜。以 EtOAc 稀釋混合物，並以 1M HCl、飽和 NaHCO₃ 及鹽水洗滌。使有機相以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮，獲得所期望之產物 (375 毫克，0.526 毫莫耳，定量)，為淡褐色殘留物，藉由 LCMS 為一致。

LC-MS 滯留時間：2.19 分鐘； m/z (MH⁺)：713。LC 數據係

被記錄於裝有 Waters XBridge 5u C18 4.6x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 2 分鐘，保持時間為 2 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% MeOH/95% H₂O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H₂O/95% MeOH/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

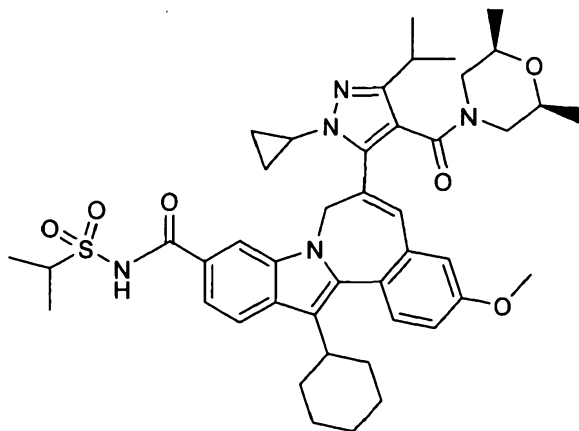
步驟 3：標題化合物之製備

於室溫下，將 LiOH (4 毫升，16.0 毫莫耳，4M 水溶液) 添加至 5-(13-環己基-10-((異丙基磺醯基)胺甲醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯基-6-基)-1-環丙基-3-異丙基-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (375 毫克，0.526 毫莫耳) 在 THF (12 毫升) 中之正在攪拌溶液內。將反應物攪拌過夜。以乙醇 (6 毫升) 與 H₂O (3 毫升) 稀釋兩相混合物。將反應物攪拌 6 小時，然後濃縮，並以 THF (6 毫升)、EtOH (6 毫升) 及 NaOH (6 毫升，6.00 毫莫耳，1M 水溶液) 稀釋。將反應物攪拌過夜。添加另外量之 NaOH (6 毫升，6.00 毫莫耳，1M 水溶液)，並將反應物在室溫下攪拌 3 天。添加另外量之 NaOH (6 毫升，6.00 毫莫耳，1M 水溶液)，且將反應物攪拌過夜。接著，將反應物加熱至 60°C，歷經 7 小時，然後使其冷卻，及在室溫下攪拌過夜。將反應物以 NaOH (6 毫升，6.00 毫莫耳，1M 水溶液) 處理，並將反應物在室溫下攪拌過夜。將反應物加熱至 50°C，且將其攪拌 7 小時。接著，以 EtOAc 稀釋反應物，並以 1M HCl

與飽和 NaCl 洗滌。使有機相以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮，獲得標題化合物 (370 毫克，0.330 毫莫耳，63% 產率)，藉由 LCMS 為一致。

LC-MS 滯留時間：2.18 分鐘； m/z (MH⁺)：685。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 3u C18 2.0x30 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 2 分鐘，保持時間為 2 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 10% 乙腈/90% H₂O/0.1% 三氟醋酸，且溶劑 B 為 10% H₂O/90% 乙腈/0.1% 三氟醋酸。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

實例 KP1：13-環己基-6-(1-環丙基-4-(((2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基)羰基)-3-異丙基-1H-吡唑-5-基)-N-(異丙基磺醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺之製備



於室溫下，將 HATU (65.0 毫克，0.171 毫莫耳) 添加至 5-(13-環己基-10-((異丙基磺醯基)胺甲醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯基-6-基)-1-環丙基-3-異丙基-1H-吡唑

-4-羧酸 (78 毫克, 0.114 毫莫耳)、順式-2,6-二甲基嗎福啉 (28 微升, 0.23 毫莫耳)、DIEA (80 微升, 0.456 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之正在攪拌溶液內。將反應物攪拌 2 小時。使反應物於 C18 管柱上藉製備型逆相 HPLC 純化, 使用經 TFA 緩衝之 H₂O/CH₃CN 梯度液, 及濃縮, 獲得標題化合物 (28 毫克, 0.035 毫莫耳, 31% 產率), 藉由 LCMS 與 NMR 為一致, 藉 HPLC, 具有足夠純度。

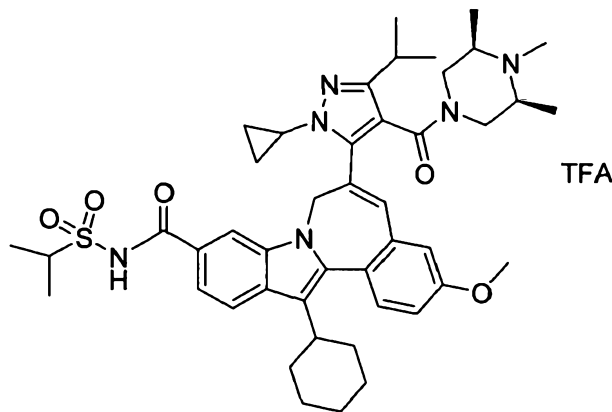
¹H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 10.47 (0.75H, 寬廣 s.), 10.15 (0.25H, 寬廣 s.), 7.98 (0.25H, d), 7.93 (0.75H, d, J = 8.55 Hz), 7.84 (0.75H, s), 7.77 (0.25H, s), 7.64-7.71 (1H, m), 7.54-7.63 (1H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 6.94-7.00 (1H, m), 6.90-6.94 (2H, m), 4.98 (0.75H, d, J = 15.87 Hz), 4.90 (0.25H, d), 4.56-4.65 (1H, m), 4.02-4.13 (1H, m), 3.89-3.98 (4H, m), 3.54-3.65 (1H, m), 2.98-3.33 (9H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 2.07-2.17 (2H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 1.46-1.57 (5H, m), 1.38-1.46 (2H, m), 1.22-1.33 (3H, m), 1.12-1.21 (2H, m), 0.98-1.09 (2H, m), 0.80-0.87 (2H, m), 0.75 (2H, d, J = 6.10 Hz), 0.68 (2H, d, J = 6.10 Hz), 0.04-0.21 (1H, m)。

LC-MS 滯留時間: 2.36 分鐘; m/z (MH⁺): 782。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 3u C18 2.0x30 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上, 使用在偵測器波長為 220 微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件, 流率為 5 毫升/分鐘, 梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B, 梯度液時間為 2 分鐘, 保持時間為 1 分鐘及分析時間為 3 分鐘, 其中溶劑 A 為 10% 乙腈/90% H₂O/0.1% 三氟醋酸。

酸，且溶劑B為10% H₂O/90% 乙腈/0.1% 三氟醋酸。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。

另外之HPLC方法：溶劑A = 5% CH₃CN/95% H₂O/0.1% TFA，溶劑B = 95% CH₃CN/5% H₂O/0.1% TFA，開始%B = 10，最後%B = 100，梯度液時間 = 15分鐘，停止時間 = 18分鐘，流率 = 1毫升/分鐘，管柱：Waters Sunfire C-18，4.6 x 150毫米，3.5毫米，R_t = 17.45分鐘，純度 = 99%；管柱：Waters Xbridge 苯基管柱4.6 x 150毫米，3.5毫米，R_t = 14.56分鐘，純度 = 98%。

實例KP2：13-環己基-6-(1-環丙基-3-異丙基-4-(((3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡啶基)羰基)-1H-吡唑-5-基)-N-(異丙基磺醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺之製備



於室溫下，將HATU (65.0毫克，0.171毫莫耳)添加至5-(13-環己基-10-((異丙基磺醯基)胺甲醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基)-1-環丙基-3-異丙基-1H-吡唑-4-羧酸(78毫克，0.114毫莫耳)、(2S,6R)-1,2,6-三甲基六氫吡啶二鹽酸鹽(46毫克，0.23毫莫耳)、DIEA (80微升，0.456毫莫耳)在DMF (1毫升)中之正在攪拌溶液內。將反應物攪拌2小時。使反應物於C18管柱上藉製備型逆相HPLC純化，使

用經 TFA 緩衝之 H₂O/CH₃CN 梯度液，及濃縮，獲得標題化合物 (31 毫克，0.033 毫莫耳，29% 產率)，藉由 LCMS 與 NMR 為一致，藉 HPLC，具有足夠純度。

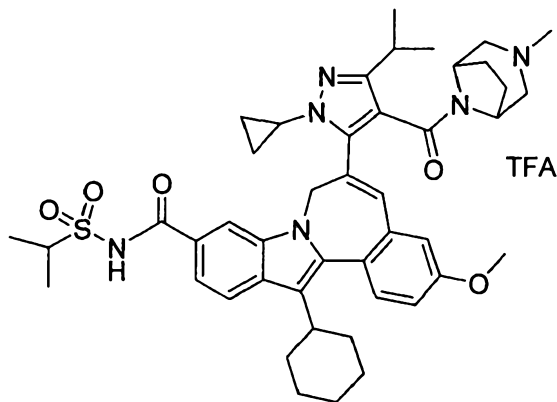
¹H NMR (500 MHz, 氣仿 -d) δ ppm 10.37 (1H, 寬廣 s.), 7.93-7.90 (2H, m), 7.76-7.83 (1H, m), 7.53-7.64 (1H, m), 7.10-7.19 (1H, m), 6.93-7.02 (2H, m), 4.99 (1H, d), 4.63 (1H, d), 4.03-4.12 (1H, m), 3.92-3.99 (3H, m), 3.81-3.91 (1H, m), 3.54-3.61 (1H, m), 3.37-3.47 (1H, m), 3.19-3.32 (1H, m), 2.87-3.05 (2H, m), 2.24-2.33 (2H, m), 1.76-2.11 (19H, m), 1.47-1.59 (5H, m), 1.23-1.31 (4H, m), 1.16-1.23 (3H, m), 1.03-1.09 (2H, m), 0.95-1.01 (2H, m), 0.21-0.33 (1H, m)。

LC-MS 滯留時間：1.75 分鐘； m/z (MH⁺)：795。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 3u C18 2.0x30 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 2 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 3 分鐘，其中溶劑 A 為 10% 乙腈/90% H₂O/0.1% 三氟醋酸，且溶劑 B 為 10% H₂O/90% 乙腈/0.1% 三氟醋酸。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

另外之 HPLC 方法：溶劑 A = 5% CH₃CN/95% H₂O/0.1% TFA，溶劑 B = 95% CH₃CN/5% H₂O/0.1% TFA，開始 %B = 10，最後 %B = 100，梯度液時間 = 15 分鐘，停止時間 = 18 分鐘，流率 = 1 毫升/分鐘，管柱：Waters Sunfire C-18，4.6 x 150 毫米，3.5 毫米，R_t = 10.61 分鐘，純度 = 96%；管柱：Waters Xbridge 苯基管

柱 4.6 x 150 毫米，3.5 毫米， $R_t = 11.47$ 分鐘，純度 = 96%。

實例 KP3：13-環己基-6-(1-環丙基-3-異丙基-4-((3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基)-1H-吡唑-5-基)-N-(異丙基磺醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺之製備



於室溫下，將 HATU (65.0 毫克，0.171 毫莫耳) 添加至 5-(13-環己基-10-((異丙基磺醯基)胺甲醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基)-1-環丙基-3-異丙基-1H-吡唑-4-羧酸 (78 毫克，0.114 毫莫耳)、3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽 (45 毫克，0.23 毫莫耳)、DIEA (80 微升，0.456 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之正在攪拌溶液內。將反應物攪拌 2 小時。使反應物於 C18 管柱上藉製備型逆相 HPLC 純化，使用經適當緩衝之 H₂O/CH₃CN 梯度液，及濃縮，獲得標題化合物 (37 毫克，0.041 毫莫耳，36% 產率)，藉由 LCMS 與 NMR 為一致，藉 HPLC，具有足夠純度。

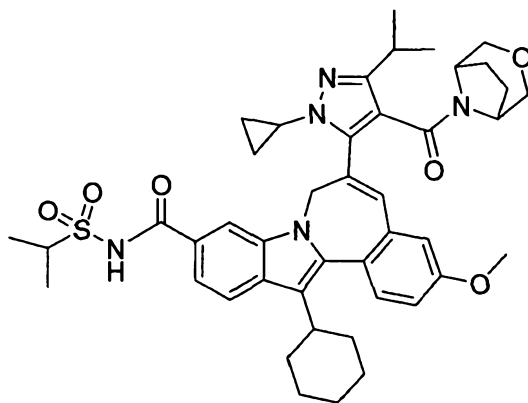
¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.54 (0.25H, 寬廣 s.), 10.39 (0.75H, 寬廣 s.), 7.86-8.01 (1H, m), 7.65-7.76 (1H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 7.11-7.18 (1H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 4.75-4.92 (1H, m), 4.52-4.72 (1H, m), 3.99-4.17 (1H, m), 3.90-4.00 (3H, m), 3.81-3.90 (1H, m), 3.51-3.64 (1H, m), 3.37-3.49 (1H, m), 3.10-3.28 (2H, m), 2.80-

2.99 (2H, m), 2.53-2.67 (2H, m), 2.37-2.50 (1H, m), 1.94 (19H, m), 1.38-1.46 (2H, m), 1.35-1.38 (2H, m), 1.32 (3H, m), 1.16-1.24 (2H, m), 0.99-1.10 (2H, m), 0.72-0.93 (1H, m), 0.09-0.28 (1H, m)。

LC-MS 滯留時間：1.78 分鐘； m/z (MH⁺)：793。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 3u C18 2.0x30 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 2 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 3 分鐘，其中溶劑 A 為 10% 乙腈/90% H₂O/0.1% 三氟醋酸，且溶劑 B 為 10% H₂O/90% 乙腈/0.1% 三氟醋酸。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

另外之 HPLC 方法：溶劑 A = 5% CH₃CN/95% H₂O/0.1% TFA，溶劑 B = 95% CH₃CN/5% H₂O/0.1% TFA，開始 %B = 10，最後 %B = 100，梯度液時間 = 15 分鐘，停止時間 = 18 分鐘，流率 = 1 毫升/分鐘，管柱：Waters Sunfire C-18，4.6 x 150 毫米，3.5 毫米， R_t = 10.97 分鐘，純度 = 98%；管柱：Waters Xbridge 苯基管柱 4.6 x 150 毫米，3.5 毫米， R_t = 11.80 分鐘，純度 = 98%。

實例 KP4：13-環己基-6-(1-環丙基-3-異丙基-4-(3-氧-8-氯雙環并[3.2.1]辛-8-基羰基)-1H-吡啶-5-基)-N-(異丙基磺醯基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺之製備



於室溫下，將 HATU (65.0 毫克，0.171 毫莫耳) 添加至 5-(13-環己基-10-((異丙基磺醯基)胺甲醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯基-6-基)-1-環丙基-3-異丙基-1H-吡啶-4-羧酸 (78 毫克，0.114 毫莫耳)、3-氧-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷鹽酸鹽 (34 毫克，0.23 毫莫耳)、DIEA (80 微升，0.456 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之正在攪拌溶液內。將反應物攪拌 2 小時。使反應物於 C18 管柱上藉製備型逆相 HPLC 純化，使用經 TFA 緩衝之 H₂O/MeOH 梯度液，及濃縮，獲得標題化合物 (30 毫克，0.038 毫莫耳，34% 產率)，藉由 LCMS 與 NMR 為一致，藉 HPLC，具有足夠純度。

¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.98 (1H, 寬廣 s.), 7.89-7.97 (1H, m), 7.81-7.86 (1H, m), 7.64-7.77 (1H, m), 7.55-7.63 (1H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 6.92-7.02 (2H, m), 4.84-4.99 (1H, m), 4.57-4.68 (1H, m), 4.00-4.11 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.49-3.57 (2H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.21-3.29 (1H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 2.96-3.07 (1H, m), 2.81-2.96 (1H, m), 2.66-2.79 (1H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 1.74-1.86 (2H, m), 1.53-1.57 (4H, m), 1.43-1.51 (5H, m), 1.36-1.42 (4H, m), 1.31-1.36 (2H, m), 1.24-1.29 (3H, m), 1.17-1.24 (3H, m), 1.05-1.15 (1H, m), 0.93-1.02 (2H, m), 0.82-0.91 (1H, m), 0.51-0.68 (1H, m)。

LC-MS 滯留時間：2.36 分鐘； m/z (MH⁺)：780。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 3u C18 2.0x30 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器。採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 2 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 3 分鐘，其中溶劑 A 為 10% 乙腈/90% H₂O/0.1% 三氟醋酸，且溶劑 B 為 10% H₂O/90% 乙腈/0.1% 三氟醋酸。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

另外之 HPLC 方法：溶劑 A = 5% MeOH/95% H₂O/10 mM 碳酸氫銨，溶劑 B = 95% MeOH/5% H₂O/10 mM 碳酸氫銨，開始 %B = 10，最後 %B = 100，梯度液時間 = 15 分鐘，停止時間 = 18 分鐘，流率 = 1 毫升/分鐘，管柱：Phenomenex Gemini C1 C-18，4.6 x 150 毫米，3 毫米， R_t = 15.84 分鐘，純度 = 100%；管柱：Waters Xbridge 苯基管柱 4.6 x 150 毫米，3.5 毫米， R_t = 15.96 分鐘，純度 = 100%。

關於下文所述之全部化合物，製備型 HPLC 純化係於下列條件下進行，惟在個別程序中所提及之其他條件除外。

溶劑 A：10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA；

溶劑 B：90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA；

管柱：Phenomenex-LUNA AXIA 5 u 21x100 毫米 S5。

LCMS 方法：所有 LCMS 分析條件係使用方法 1，惟在個別程序中所提及者除外。

方法 1：

開始 %B： 0

最後 %B： 100

梯度液時間： 4 分鐘

停止時間： 5 分鐘

流率： 4 毫升 / 分鐘

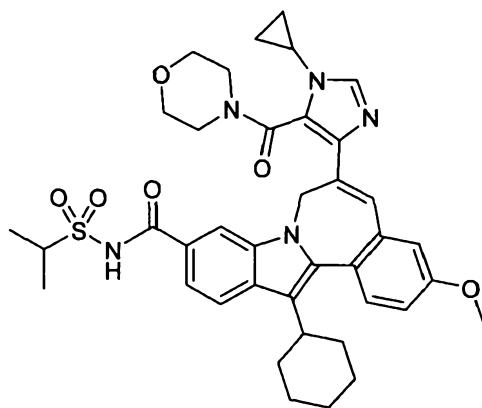
波長： 220

溶劑 A： 10% MeOH/90% H₂O/0.1% 三氟醋酸

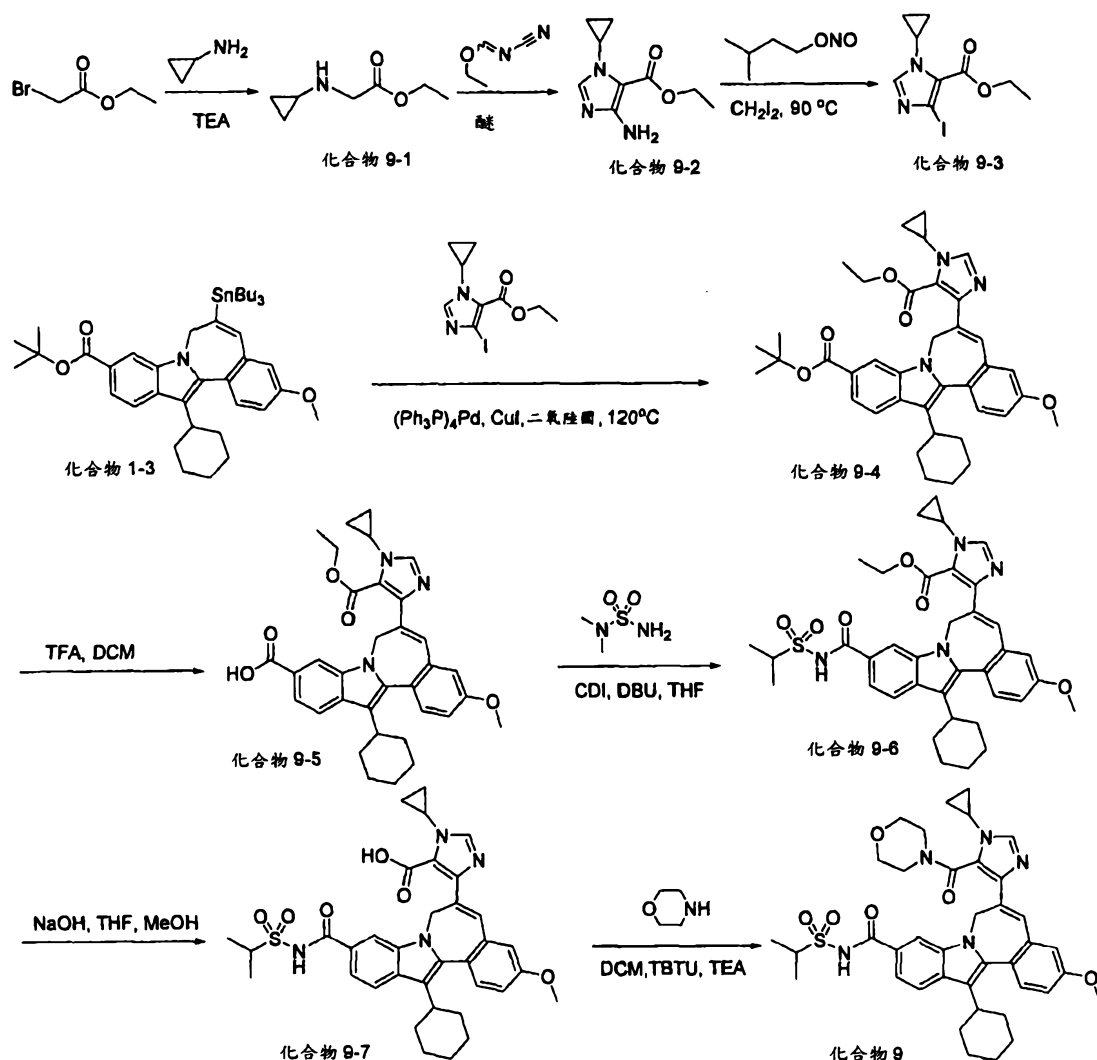
溶劑 B： 10% H₂O/90% MeOH/0.1% 三氟醋酸

管柱： Phenomenex-luna 3.0 x 50 毫米 S10

13-環己基-6-(1-環丙基-5-(4-嗎福啉基羰基)-1H-咪唑-4-基)-N-(異丙基磺醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺



化合物 9 之合成所描繪之圖式。



步驟 1：化合物 9-1 之製備

於環丙胺(0.8 克，14.01 毫莫耳)與 TEA (1.673 毫升，12.00 毫莫耳)在醚(20 毫升)中之溶液內，添加 2-溴基醋酸乙酯(1.109 毫升，10 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。使溶劑濃縮，並將殘留物以己烷稀釋。濾出固體，且使濾液濃縮，而得油狀物，為化合物 9-1 (1.432 克，100%)。將此粗產物使用於下一步驟。

步驟 2：化合物 9-2 之製備

於醚(5 毫升)中之化合物 9-1 (1.3 克，9.08 毫莫耳)內，逐滴添加醚(5 毫升)中之 N-氟基甲磺亞胺酸乙酯(0.891 克，9.08 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。使溶劑濃縮，並將殘留物以己烷稀釋。濾出固體，且使濾液濃縮，而得油狀物，為化合物 9-2 (1.432 克，100%)。將此粗產物使用於下一步驟。

莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。移除溶劑。於油脂殘留物中，添加EtOH (5毫升)與第三-丁醇鉀(1.223克，10.90毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。使反應混合物濃縮，然後以EtOAc稀釋，以飽和NaHCO₃、飽和NaCl洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生黃色固體，為化合物9-2 (0.79克，4.05毫莫耳，44.6%產率)。將此粗產物使用於下一步驟。LC/MS m/z 195 (M+H)⁺196, RT = 1.027分鐘；¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.35-7.45 (1H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 3.48 (1H, ddd, J = 7.30, 3.53, 3.27 Hz), 1.32-1.38 (3H, m), 0.96-1.02 (2H, m), 0.92-0.96 (2H, m)。

步驟3：化合物9-3之製備

於化合物9-2 (0.820克，4.20毫莫耳)與I2 (4.58克，18.06毫莫耳)在乙腈(8毫升)中之溶液內，在45°C下，逐滴添加亞硝酸異戊酯(0.677毫升，5.04毫莫耳)。將反應混合物在45°C下攪拌3小時，然後冷卻至室溫。將反應混合物以EtOAc稀釋，以飽和Na₂SO₃、飽和NaCl洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生黃色油。使粗產物溶於少量二氯甲烷中，並添加至80克矽膠藥筒中，使其以0-100% EtOAc在己烷中之20分鐘梯度液溶離。使含有所要產物之溶離份濃縮，而產生黃色油，為化合物9-3 (0.31克，1.013毫莫耳，24.11%產率)。LC/MS m/z 306 (M+H)⁺307, RT = 1.92分鐘；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.51 (1H, s), 4.31-4.43 (2H, m), 3.61 (1H, ddd, J = 7.49, 3.59, 3.27 Hz), 1.37-1.47 (3H, m), 1.04-1.13 (2H, m), 0.87-0.97 (2H, m)。

步驟4：化合物 9-4 之製備

於5毫升微波容器中，添加化合物 1-3 (0.694 克，0.947 毫莫耳)、化合物 9-3 (0.290 克，0.947 毫莫耳) 及碘化銅(I) (0.018 克，0.095 毫莫耳)。使混合物以 N₂ 脫氣，然後添加 Tetrakis (0.109 克，0.095 毫莫耳)。將反應混合物於 120°C 下之油浴中加熱 5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，以移除大部份溶劑。使殘留物溶於少量二氯甲烷中，並添加至 40 克矽膠藥筒中，使其以 0-80% EtOAc 在己烷中之 25 分鐘梯度液溶離。使含有所要產物之溶離份濃縮，而產生黃色固體，為化合物 9-4 (0.22 克，0.351 毫莫耳，37.0% 產率)。LC/MS m/z 621 (M+H)⁺ 622.5, RT = 4.31 分鐘。

步驟5：化合物 9-5 之製備

於化合物 9-4 (0.22 克，0.354 毫莫耳) 在 DCM (2 毫升) 中之溶液內，添加 TFA (1 毫升，12.98 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌。使反應混合物濃縮，以移除大部份溶劑。將殘留物以 EtOAc 稀釋，以 1N HCl、飽和 NaCl 洗滌，以無水 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生黃色固體，為化合物 9-5 (0.20 克，0.354 毫莫耳，100% 產率)。LC/MS m/z 565 (M+H)⁺ 566, RT = 3.91 分鐘。

步驟6：化合物 9-6 之製備

於化合物 9-5 (0.20 克，0.354 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之混合物內，添加 CDI (0.126 克，0.778 毫莫耳)。將混合物在 50°C 下加熱 0.5 小時，然後冷卻下來。添加丙烷-2-磺醯胺 (0.13 克，1.055 毫莫耳) 與 DBU (0.176 毫升，1.167 毫莫耳)。將反應混合

物在室溫下攪拌過夜。濃縮反應混合物，並使粗產物溶於少量二氯甲烷中，且添加至80克矽膠藥筒中，使其以0-15% MeOH在CH₂Cl₂中之20分鐘梯度液溶離。合併含有產物之溶離份，及濃縮，而產生黃色固體，為化合物9-6 (0.156克，0.233毫莫耳，59.8%產率)。LC/MS m/z 670 (M+H)⁺ 671, RT = 3.713分鐘。

步驟7：化合物9-7之製備

於化合物9-6 (0.12克，0.179毫莫耳)在THF (2毫升)與MeOH (0.500毫升)中之溶液內，添加1N NaOH (1毫升，1.000毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌5小時。使反應混合物濃縮至乾涸。然後，將殘留物以EtOAc稀釋，以1N HCl、飽和NaCl洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生黃色固體，為化合物9-7 (0.11克，0.171毫莫耳，96%產率)。

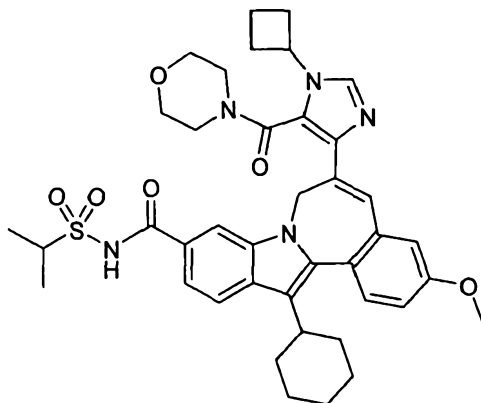
LC/MS m/z 642 (M+H)⁺ 643, RT = 3.48分鐘。

步驟8：化合物9之製備

於化合物9-7 (0.025克，0.039毫莫耳)在DCM (1毫升)中之溶液內，添加TEA (0.1毫升，0.717毫莫耳)、嗎福啉 (0.03毫升，0.039毫莫耳)，接著為四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂 (0.025克，0.078毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。使反應混合物濃縮至乾涸，並使殘留物再溶於MeOH中，過濾，及藉逆相製備型HPLC純化。使得自主峰之溶離份在SpeedVac tp中蒸發過夜，產生化合物9單TFA鹽 (0.020克，0.023毫莫耳，59.1%產率)，為黃色固體。LC/MS m/z 711 (M+H)⁺ 712.48, RT = 3.65分鐘。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ

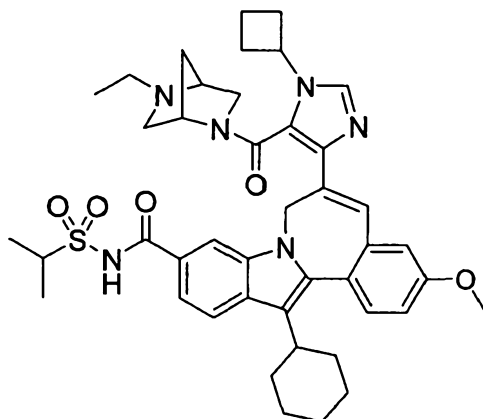
ppm 8.59 (1H, s), 8.19 (1H, 寬廣 s.), 7.89 (1H, d, $J = 8.81$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.06$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.31$ Hz), 7.04-7.14 (2H, m), 6.94 (1H, 寬廣 s.), 5.40 (1H, 寬廣 s.), 4.52 (1H, d, $J = 14.60$ Hz), 4.01 (1H, d, $J = 6.80$ Hz), 3.96 (3H, s), 3.89 (6H, 寬廣 s.), 2.86 (2H, 寬廣 s.), 2.68 (2H, 寬廣 s.), 2.36 (1H, 寬廣 s.), 2.22 (1H, 寬廣 s.), 2.01 (6H, 寬廣 s.), 1.77 (3H, d, $J = 9.82$ Hz), 1.36-1.54 (6H, m), 1.19-1.28 (3H, m), 0.89 (1H, 寬廣 s.)。

化合物 10：6-(1-環丁基-5-(4-嗎福啉基羰基)-1H-咪唑-4-基)-13-環己基-N-(異丙基磺醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺之製備



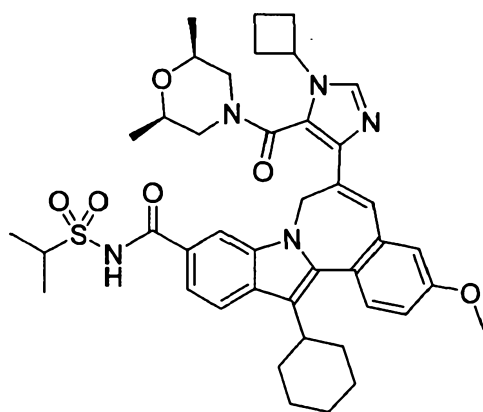
按化合物 9 之製備中所述製成。LC/MS m/z 725 ($M+H$)⁺ 726.4, RT = 3.64 分鐘。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.61 (1H, 寬廣 s.), 8.25 (1H, 寬廣 s.), 7.89 (1H, d, $J = 8.56$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.06$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.81$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.81, 2.52$ Hz), 7.03 (1H, 寬廣 s.), 6.93 (1H, 寬廣 s.), 5.47 (1H, d, $J = 15.11$ Hz), 4.80 (1H, t, $J = 8.18$ Hz), 4.53 (1H, d, $J = 14.35$ Hz), 3.96 (3H, s), 3.89 (1H, s), 3.82 (1H, 寬廣 s.), 3.51 (2H, s), 3.21 (1H, 寬廣 s.), 2.86 (2H, 寬廣 s.), 2.62 (3H, 寬廣 s.), 2.57 (2H, 寬廣 s.), 2.34 (4H, 寬廣 s.), 2.00 (6H, d, $J = 11.58$ Hz), 1.76 (3H, 寬廣 s.), 1.18-1.57 (7H, m), 1.18-1.26 (1H, m)。

6-(1-環丁基-5-((5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)羰基)-1H-咪唑-4-基)-13-環己基-N-(異丙基磺醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺



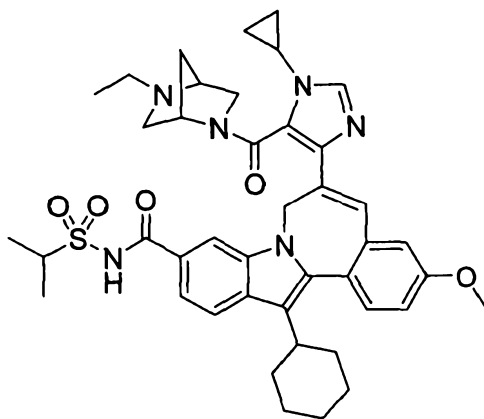
按化合物 9 之製備中所述製成。LC/MS m/z 764 ($M+H$)⁺ 765.49, RT = 3.33 分鐘。

6-(1-環丁基-5-(((2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基)羰基)-1H-咪唑-4-基)-13-環己基-N-(異丙基磺醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺



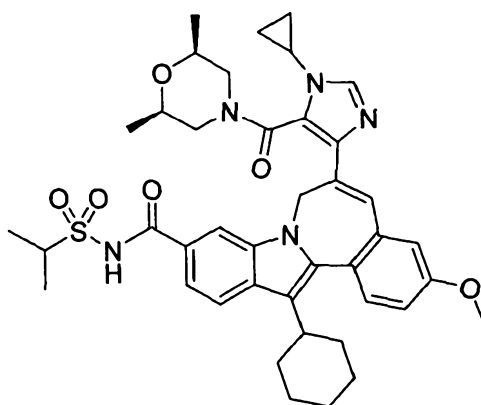
按化合物 9 之製備中所述製成。LC/MS m/z 753 ($M+H$)⁺ 754.5, RT = 3.798 分鐘。

13-環己基-6-(1-環丙基-5-((5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)羰基)-1H-咪唑-4-基)-N-(異丙基磺醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七園烯-10-羧醯胺



按化合物 9 之製備中所述製成。LC/MS m/z 750 ($M+H$)⁺ 751.39, RT = 3.303 分鐘。

13-環己基-6-(1-環丙基-5-(((2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基)羰基)-1H-咪唑-4-基)-N-(異丙基磺醯基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氣七圓烯-10-羧醯胺



按化合物 9 之製備中所述製成。LC/MS m/z 739 ($M+H$)⁺ 740.47, RT = 3.81 分鐘。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.56 (1H, d, J = 9.16 Hz), 7.89 (2H, t, J = 8.09 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 13.58, 8.39 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 8.55, 2.14 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.44 Hz), 5.43 (1H, d, J = 14.95 Hz), 4.50 (1H, d, J = 14.34 Hz), 4.02-4.09 (1H, m), 3.97 (3H, s), 3.89 (4H, d, J = 3.36 Hz), 3.51 (1H, s), 3.40 (1H, s), 2.83-2.93 (2H, m), 1.99-2.11 (5H, m), 1.79 (3H, 寬廣 s.), 1.46 (4H, 寬廣 s.), 1.44 (7H, dd, J = 7.02, 3.36 Hz), 1.20-1.28 (3H, m), 1.09 (2H, d, J =

5.80 Hz), 1.06 (1H, d, $J = 5.80$ Hz), 0.89 (1H, 寬廣 s.), 0.72 (1H, 寬廣 s.)。

生物學方法

當在下文 HCV RdRp 檢測中測定時，此等化合物係展現抵抗 HCV NS5B 之活性。

HCV NS5B RdRp 無性繁殖、表現及純化。會使 HCV 基因型 1b 之 NS5B 蛋白質編碼之 cDNA，係被無性繁殖至 pET21a 表現載體中。此蛋白質係以 18 胺基酸 C-末端截頭表現，以提高溶解度。大腸桿菌反應潛能細胞系 BL21 (DE3) 係用於蛋白質之表現。培養物係在 37°C 下生長~4 小時，直到培養物在 600 毫微米下達到光密度 2.0 為止。使培養物冷卻至 20°C，並以 1 mM IPTG 誘發。添加新的胺苄青霉素至最後濃度為 50 微克/毫升，並使細胞於 20°C 下生長過夜。

使細胞丸粒 (3 升) 溶解以供純化，而產生 15-24 毫克經純化之 NS5B。溶胞緩衝劑包含 20 mM Tris-HCl, pH 7.4, 500 mM NaCl, 0.5% triton X-100, 1 mM DTT, 1 mM EDTA, 20% 甘油, 0.5 毫克/毫升溶菌酶, 10 mM MgCl₂, 15 微克/毫升脫氧核糖核酸酶 I 及完全 TM 蛋白酶抑制劑片劑 (Roche)。於添加溶胞緩衝劑之後，使用組織均化器，使已冷凍之細胞丸粒再懸浮。為降低試樣之黏度，使溶胞產物之液份使用經連接至 Branson 音振器之微尖頭，在冰上音振。使已音振之溶胞產物於 4°C 下，在 100,000 x 克下離心 1 小時，並經過 0.2 微米濾器單元 (Corning) 過濾。

將蛋白質使用三個連續層析步驟純化：肝素瓊脂糖

CL-6B、polyU 瓊脂糖 4B 及 Hitrap SP 瓊脂糖 (Pharmacia)。層析緩衝劑係與溶胞緩衝劑相同，但未含有溶菌酶、脫氧核糖核酸酶 I、MgCl₂ 或蛋白酶抑制劑，且緩衝劑之 NaCl 濃度係根據關於將蛋白質裝填至管柱上之需要而調整。將各管柱以 NaCl 梯度液溶離，其係於長度上從 5 至 50 個管柱體積改變，依管柱類型而定。在最後層析步驟後，所形成之酵素純度係 >90%，以 SDS-PAGE 分析為基礎。將酵素分成數液份，並儲存於 -80°C 下。

標準 HCV NS5B RdRp 酵素檢測。 HCV RdRp 基因型 1b 檢測係於最後體積為 60 毫升下，在 96 井板 (Costar 3912) 中操作。檢測緩衝液係由 20 mM Hepes, pH 7.5, 2.5 mM KCl, 2.5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 1.6 U RNase 抑制劑 (Promega N2515), 0.01 毫克/毫升 BSA (Promega R3961) 及 2% 甘油所組成。將所有化合物在 DMSO 中連續性地稀釋 (3-倍)，並進一步在水中稀釋，以致 DMSO 在檢測中之最後濃度為 2%。HCV RdRp 基因型 1b 酵素係在最後濃度為 28 nM 下使用。polyA 模板係在 6 nM 下使用，且生物素化寡-dT12 引物係在 180 nM 最後濃度下使用。模板係市購而得 (Amersham 27-4110)。生物素化引物係由 Sigma Genosys 製備。3H-UTP 係於 0.6 μ Ci (0.29 μ M 總 UTP) 下使用。反應物係藉由添加酵素而引發，於 30°C 下培養 60 分鐘，並藉由添加 25 微升含有 50 mM EDTA 之 SPA 珠粒 (4 毫克/毫升，Amersham RPNQ 0007) 而停止。在室溫下，>1 小時培養之後，將板在 Packard Top Count NXT 上讀取。

經修改之 HCV NS5B RdRp 酵素檢測。 經修改之酵素檢測

基本上係按關於標準酵素檢測所述進行，惟下述除外：使生物素化之寡dT12引物預捕獲於鏈霉胺基酸塗覆之SPA珠粒上，其方式是將引物與珠粒在檢測緩衝液中混合，並在室溫下培養一小時。於離心分離後，移除未結合之引物。使引物結合之珠粒再懸浮於20 mM Hepes 緩衝劑 pH 7.5 中，並在最後濃度為20 nM引物與0.67 毫克/毫升珠粒下，使用於檢測中。在檢測中之添加順序：將酵素(14 nM)添加至經稀釋之化合物中，接著添加模板(0.2 nM)、3H-UTP (0.6 μ Ci, 0.29 μ M)及引物結合珠粒之混合物，以引發反應；所予濃度為最後。允許反應在30°C下進行4小時。

化合物之 IC_{50} 值係使用七種不同[I]測得。 IC_{50} 值係計算自抑制作用，使用公式 $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$ 。

FRET 檢測製劑。 為進行HCV FRET篩選檢測，係使用96-井細胞培養板。FRET肽(Anaspec公司)(Taliani等人, *Anal. Biochem.* 1996, 240, 60-67)係含有螢光供體EDANS，接近該肽之一端，與受體DABCYL，接近另一端。藉由供體與受體間之分子間共振能轉移(RET)，使該肽之螢光淬滅，但當NS3蛋白酶使肽分裂時，產物係自RET淬滅作用釋出，且供體之螢光變得顯而易見。檢測試劑係按下述製成：將得自Promega (#E153A)之5X細胞蟲螢光素酶細胞培養物溶胞試劑以dH₂O稀釋至1X，添加NaCl至最後為150 mM，將FRET肽自2 mM儲備液稀釋至最後20 μ M。

為製備板，使HCV複製子細胞，使用或未使用海紫羅蘭屬(Renilla)蟲螢光素酶報告子基因，經胰蛋白酶化，並覆蓋

在 96-井板之各井中，其中經滴定之待測化合物係添加在第 3 至 12 直行中；直行 1 與 2 含有對照化合物(HCV 蛋白酶抑制劑)，且底部橫列含有未具有化合物之細胞。然後，將板放置在 37°C 下之 CO₂ 培養器中。

檢測。 在添加上述待測化合物(FRET 檢測製劑)之後，於不同時間下將板移除，且每井添加 Alamar 藍色溶液 (Trek Diagnostics，#00-100)，作為細胞毒性之度量方式。於 Cytoflour 4000 儀器 (PE Biosystems) 中讀取後，將板以 PBS 沖洗，然後，藉由每井添加 30 微升上述 FRET 肽檢測試劑 (FRET 檢測製劑)，使用於 FRET 檢測。接著，將板放置在 Cytoflour 4000 儀器中，其已被設定成 340 激發 /490 發射，自動模式達 20 次循環，且板係在動力學模式中讀取。典型上，在讀取後，使用終點分析之信號對噪聲係為至少三倍。或者，在 Alamar 藍色讀取後，將板以 PBS 沖洗，添加 50 微升未具有酚紅之 DMEM (高葡萄糖)，然後將板用於蟲螢光素酶檢測，使用 Promega Dual-Glo 蟲螢光素酶檢測系統。

化合物分析係藉由定量相對 HCV 複製子抑制與相對細胞毒性數值測定。為計算細胞毒性數值，將得自對照井之平均 Alamar 藍色螢光信號設定為 100% 無毒性。接著，將各化合物試驗井中之個別信號除以平均對照組信號，並乘以 100%，以測定百分比細胞毒性。為計算 HCV 複製子抑制值，平均背景值係於檢測期間結束時得自兩個含有最高量 HCV 蛋白酶抑制劑之井。此等數目係類似得自純真 Huh-7 細胞者。

然後，將背景數目從得自對照井之平均信號中扣除，且此數目係作為100%活性使用。接著，將各化合物試驗井中之個別信號除以背景扣除後之平均對照值，並乘以100%，以測定百分比活性。關於蛋白酶抑制劑滴定之 EC_{50} 值係以會在FRET或蟲螢光素酶活性中造成50%降低之濃度計算。對化合物板所產生之兩個數目，百分比細胞毒性與百分比活性，係用以測定吾人感興趣之化合物，關於進一步分析。

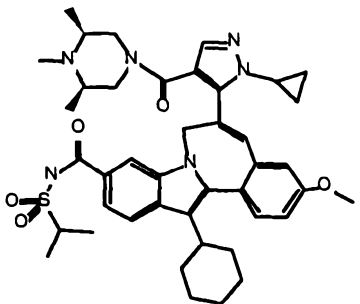
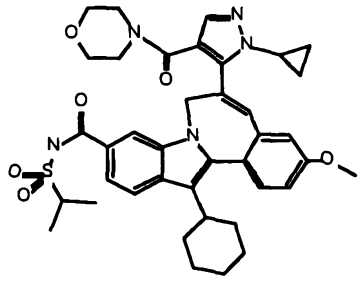
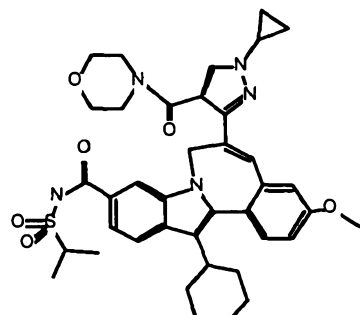
HCV 複製子蟲螢光素酶報告子檢測

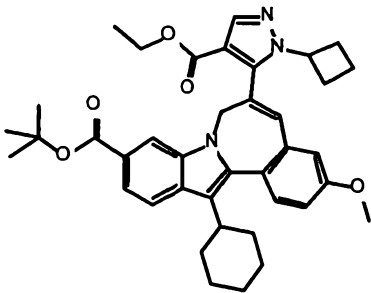
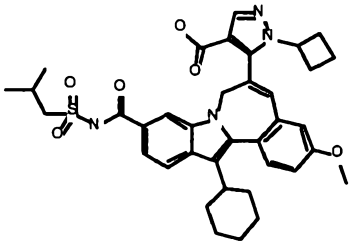
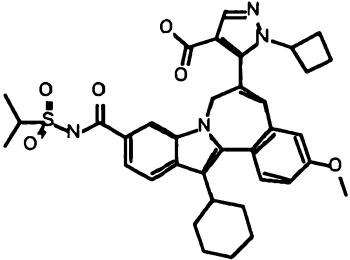
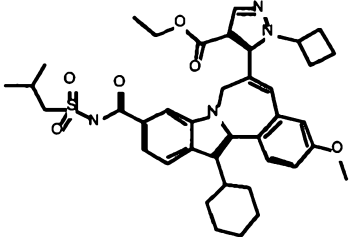
發展HCV複製子蟲螢光素酶檢測，以監測揭示內容中所述化合物對於HCV病毒複製之抑制作用。複製子蟲螢光素酶報告子檢測之利用，最初係由Krieger等人(Krieger N, Lohmann V 及 Bartenschlager R, *J. Virol.* 75(10): 4614-4624 (2001))描述。使於構成上表現HCV複製子之HUH-7細胞在含有10%牛胎兒血清(FCS) (Sigma) 與1毫克/毫升G418 (Gibco-BRL) 之Dulbecco氏變性Eagle培養基(DMEM) (Gibco-BRL) 中生長。將化合物在DMSO中連續性地稀釋3倍，提供二十點滴定，且隨後轉移至無菌384-井組織培養處理板(Corning目錄#3571)。然後，將板以50微升細胞，在密度為 3.0×10^3 個細胞/井下，接種於含有4% FCS之DMEM中(最後DMSO濃度在0.5%下)。在37°C下3天培養之後，分析細胞關於海紫羅蘭屬(Renilla)蟲螢光素酶活性，使用EnduRen作為受質(Promega目錄#E6485)。將EnduRen受質在DMEM中稀釋，接著添加至板中，達最後濃度為7.5 μ M。將板在37°C下培養2小時，然後立即以Viewlux成像器(PerkinElmer)，使用發光程式讀取30秒。為評

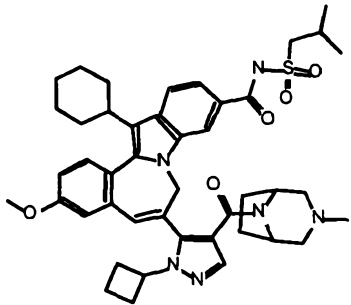
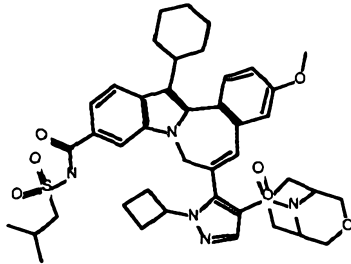
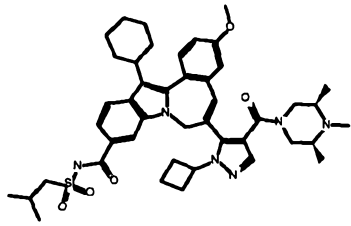
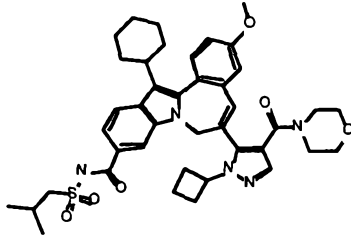
估化合物之細胞毒性， CC_{50} 值係經由使含EnduRen之板以細胞滴定液-藍色(Promega, 目錄#G8082)多重化而產生。將3微升細胞-滴定液藍色添加至各井中，且在 37°C 下培養8小時。以在525/10毫微米下之激發波長，與598/10毫微米之發射波長，使用Viewlux成像器，讀取來自各井之螢光信號。

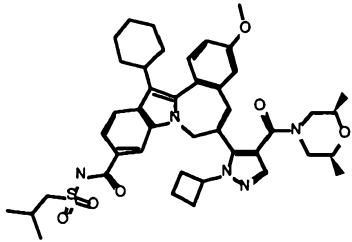
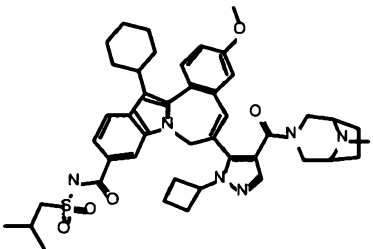
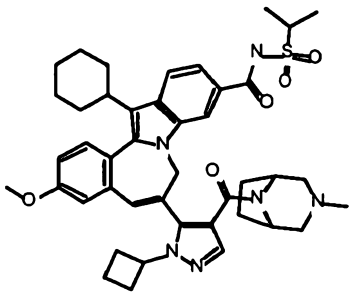
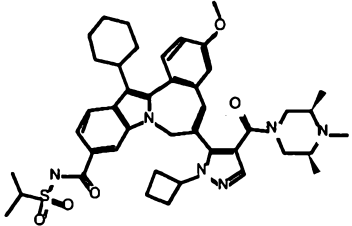
關於化合物之代表性數據係被報告於表1中。

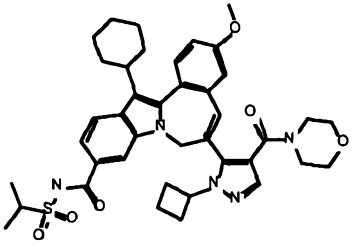
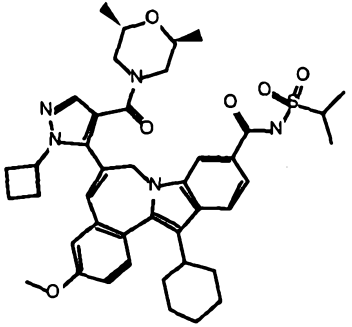
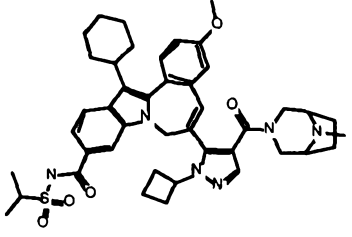
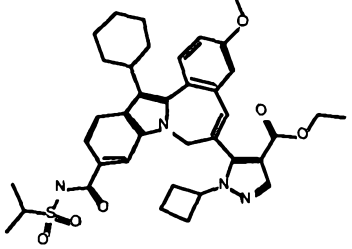
表 1

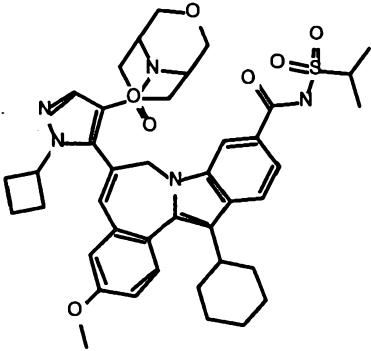
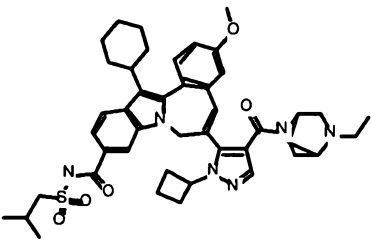
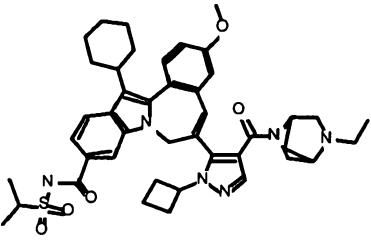
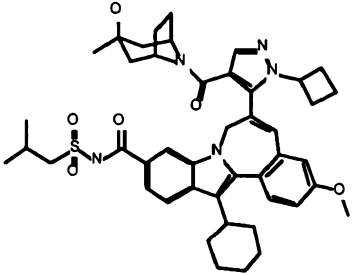
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

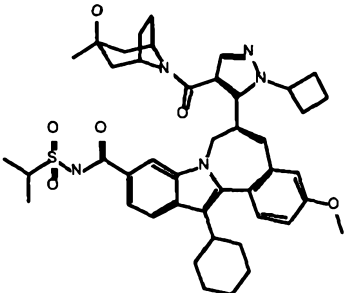
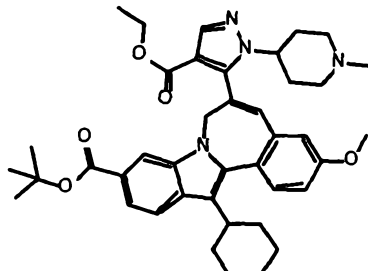
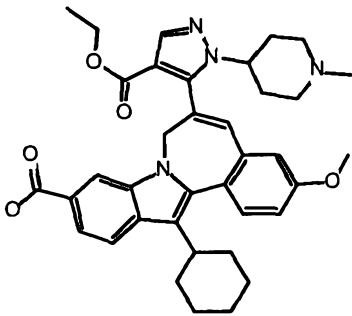
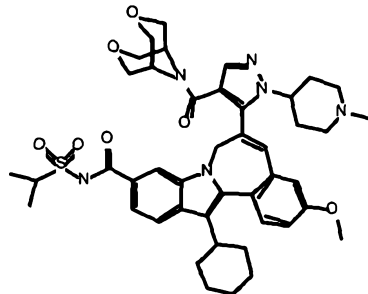
結構	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	A	
	B	
	B	
	B	

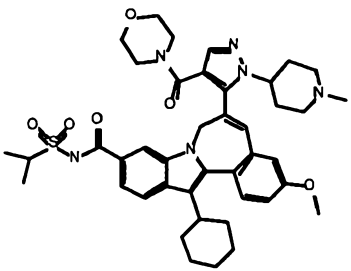
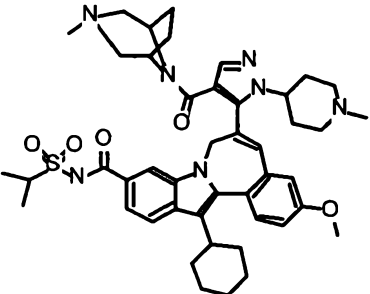
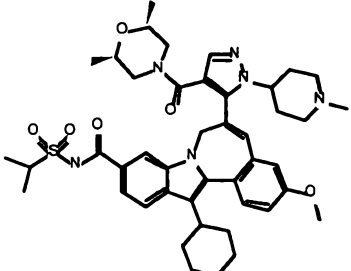
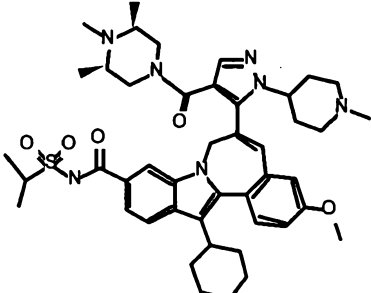
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B 0.0033 μ M	B 0.0081 μ M
		B 0.0086 μ M
	B	B
	B	B

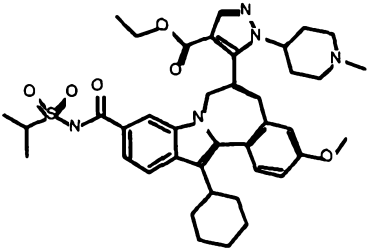
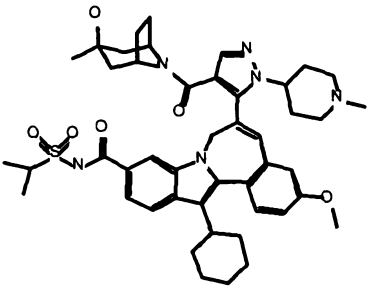
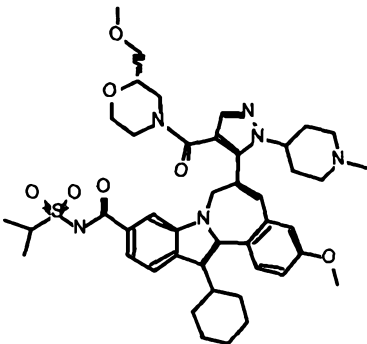
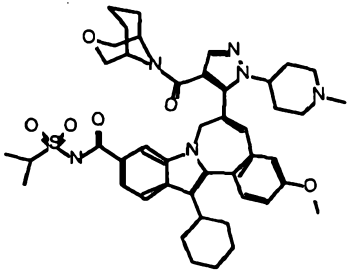
結構	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

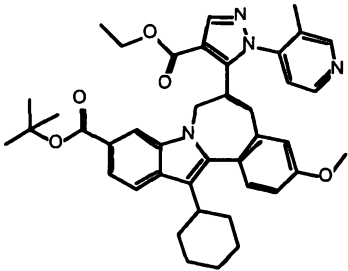
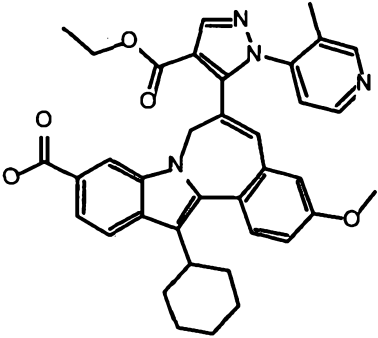
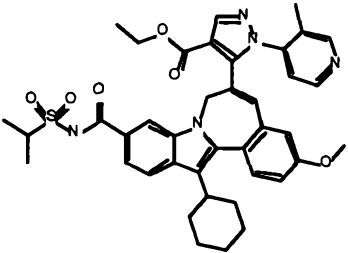
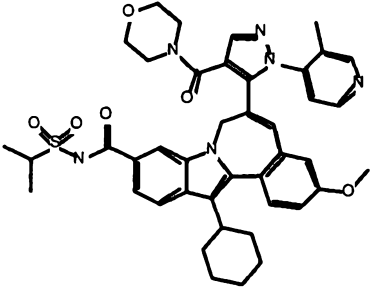
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	

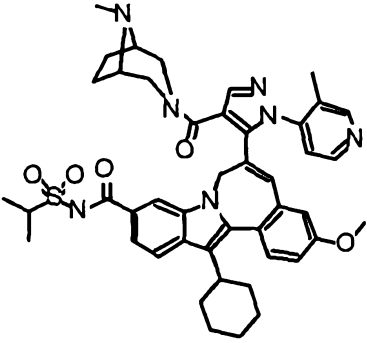
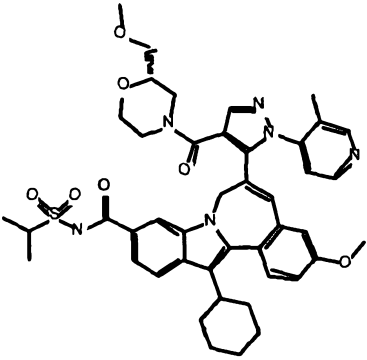
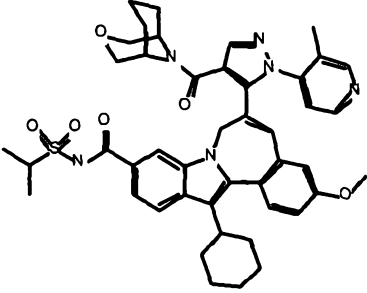
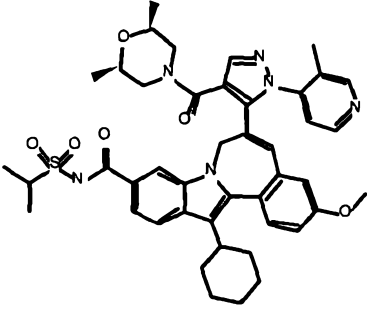
結構	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

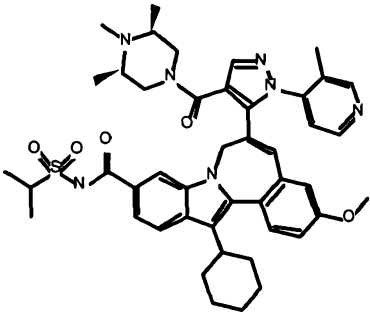
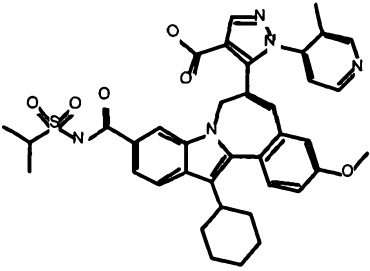
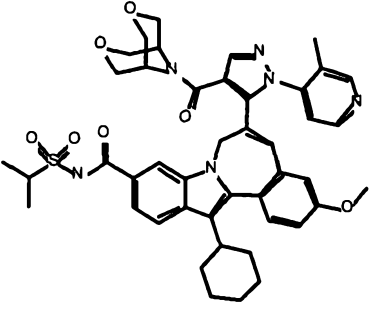
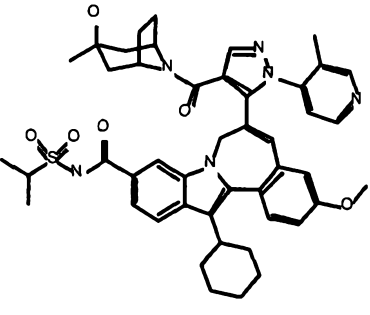
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
		
	B	B
	B 0.0075 μ M	B 0.13 μ M

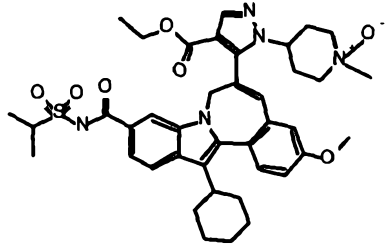
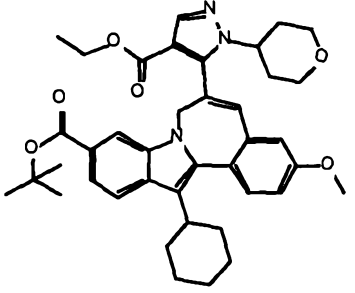
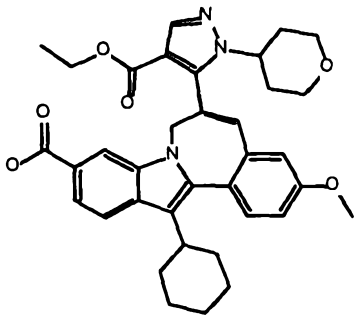
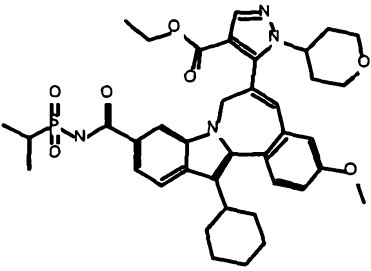
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B	B
	B 0.0054 μ M	B 0.0055 μ M
	B	B

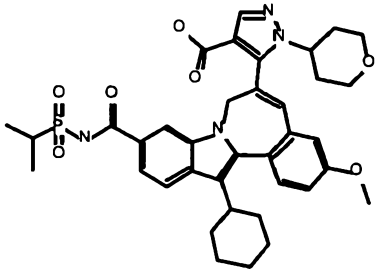
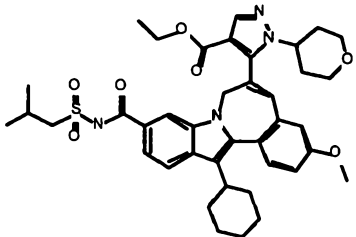
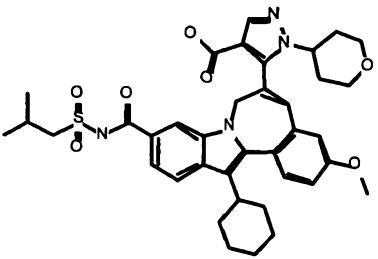
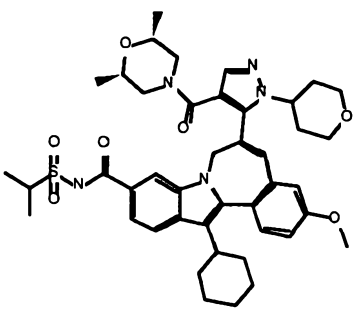
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B 0.096 μ M	B 0.01 μ M
	B	B
	B	B

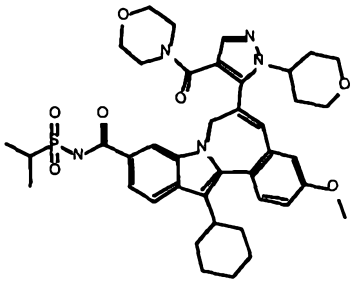
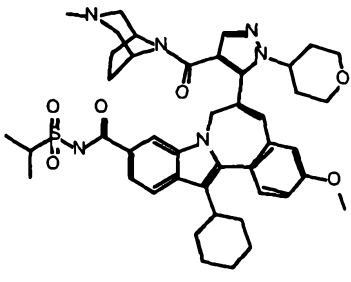
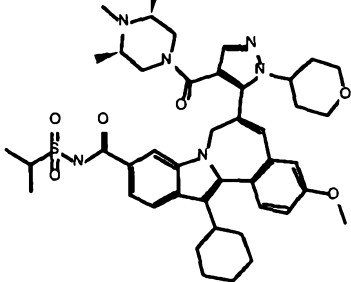
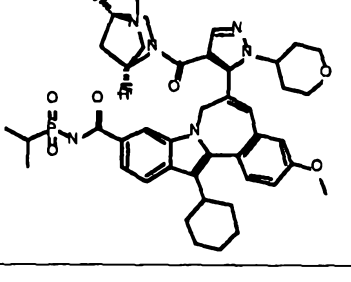
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
		
	B	B
	B	B
	B	B

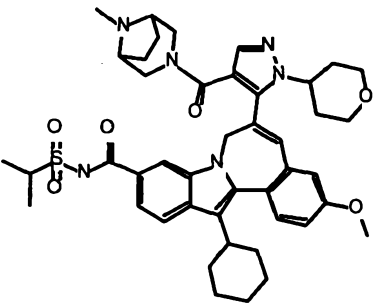
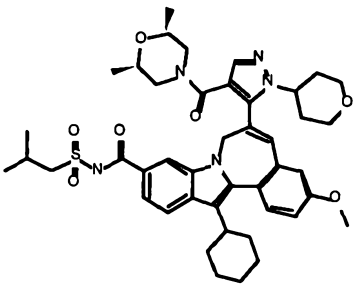
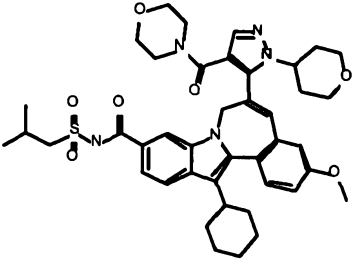
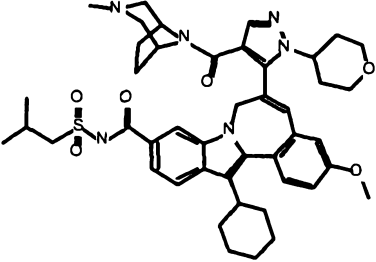
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B 0.0055 μ M	B 0.17 μ M
	B 0.0043 μ M	B 0.004 μ M
	B	B

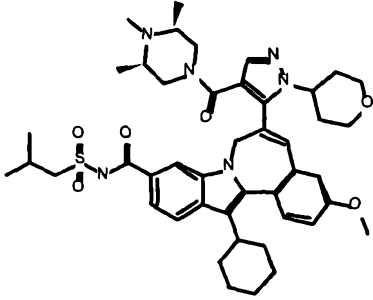
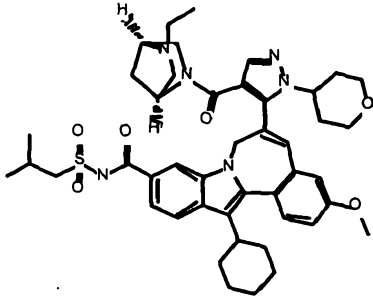
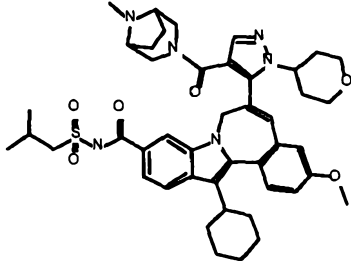
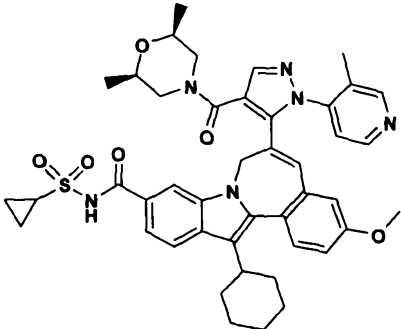
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
		
	B	B
	B	B

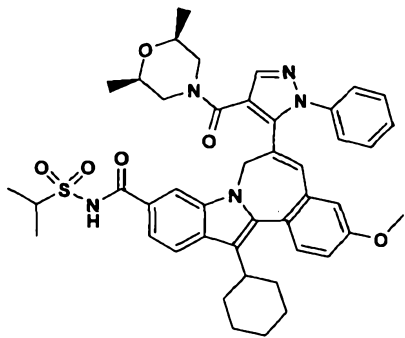
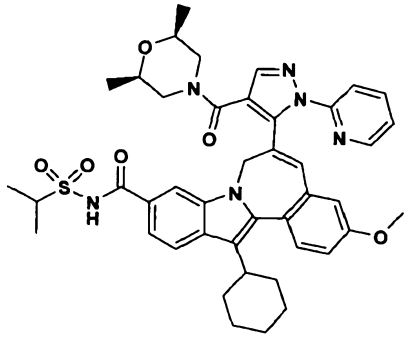
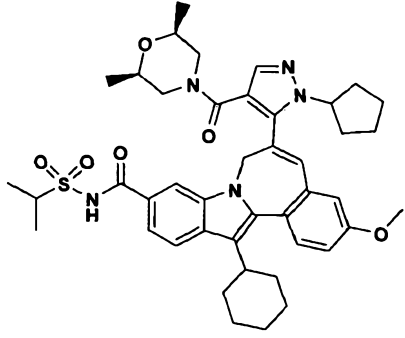
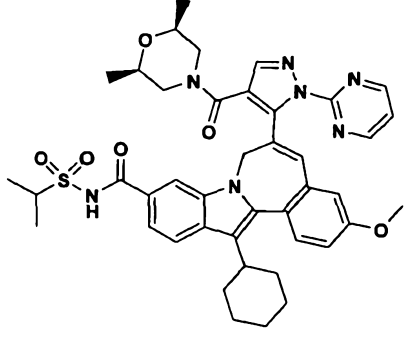
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B 0.0051 μ M	B 0.22 μ M
		
	B	
	B	

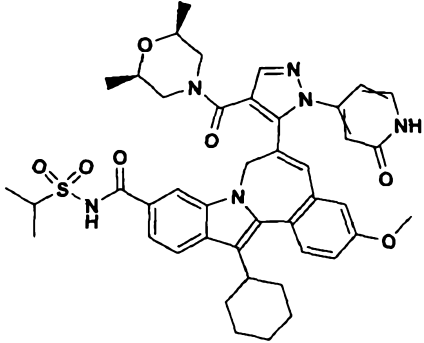
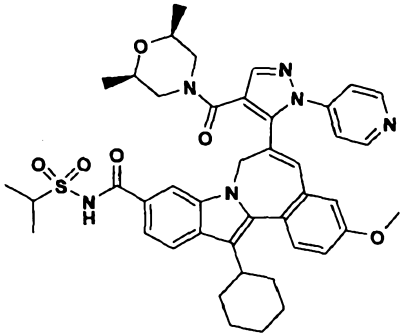
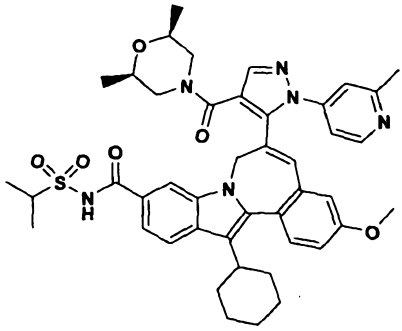
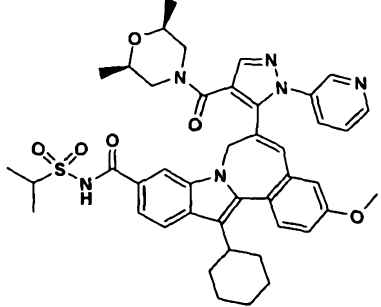
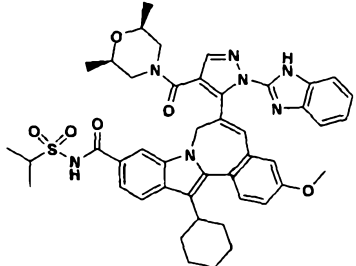
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	
	B	
	B	
	B 0.0026 μ M	B 0.0089 μ M

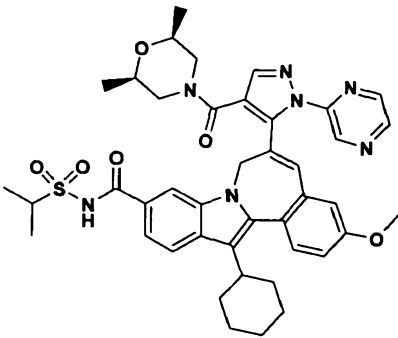
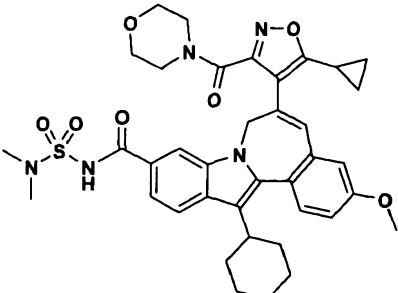
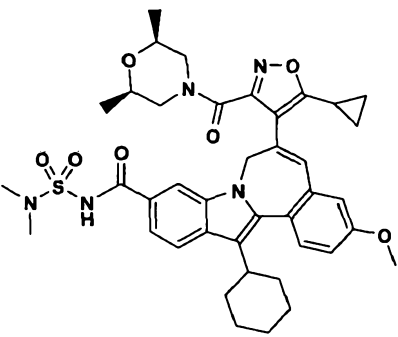
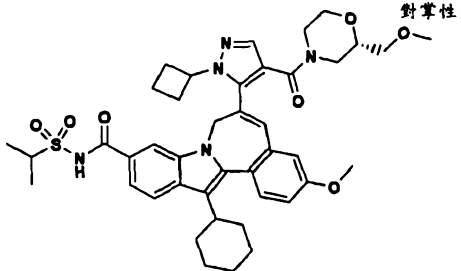
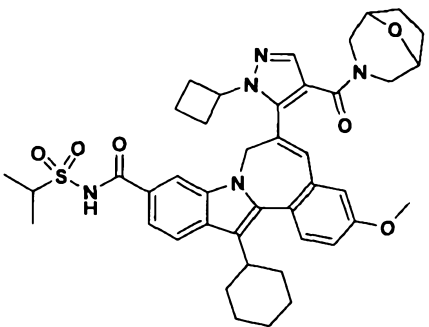
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

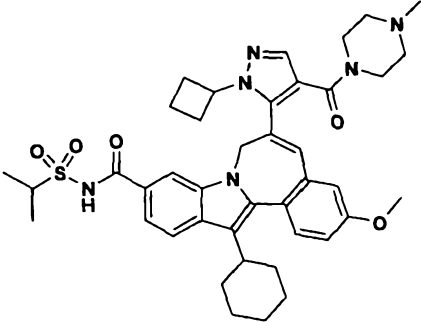
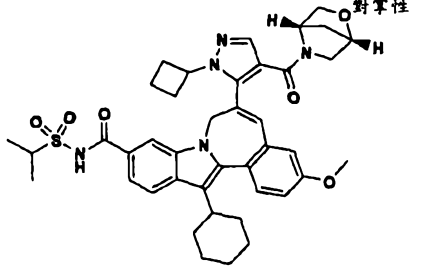
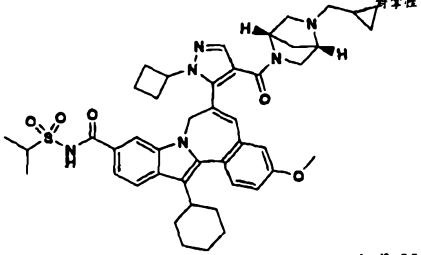
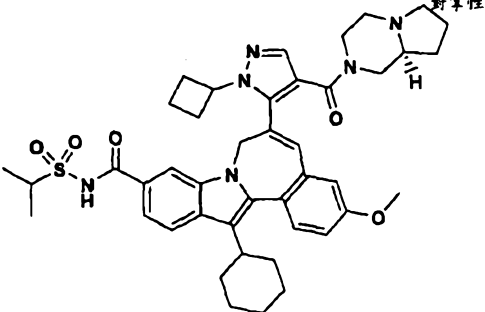
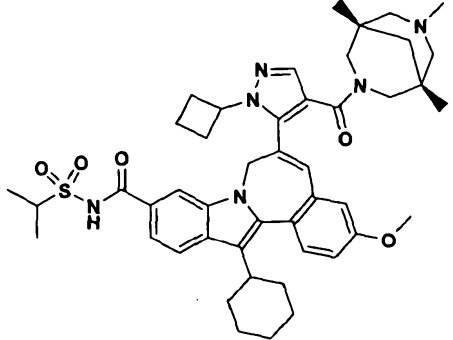
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B	B
	B 0.0042 μ M	B 0.0084 μ M
	B	B

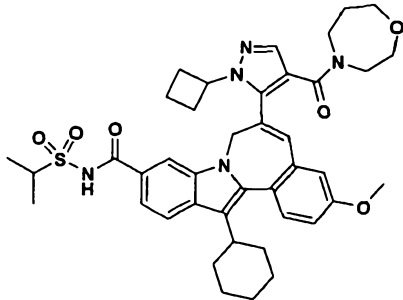
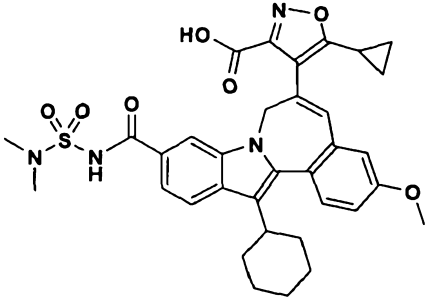
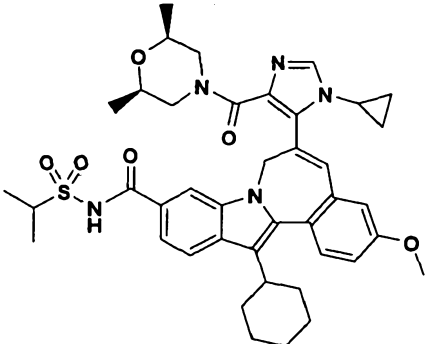
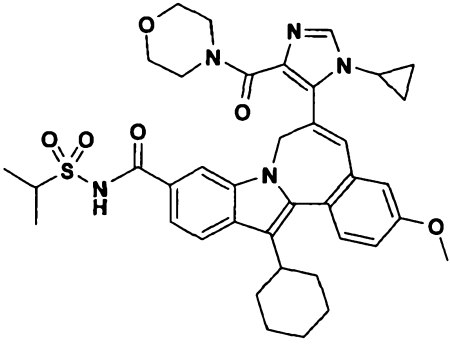
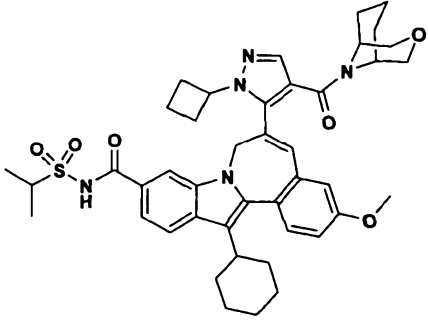
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

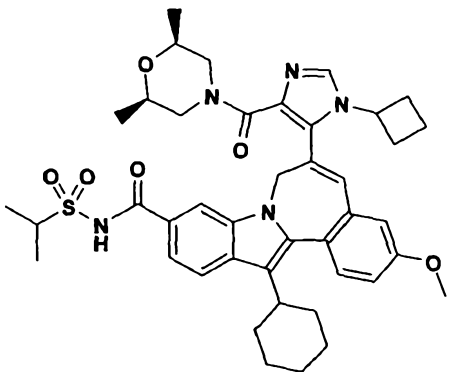
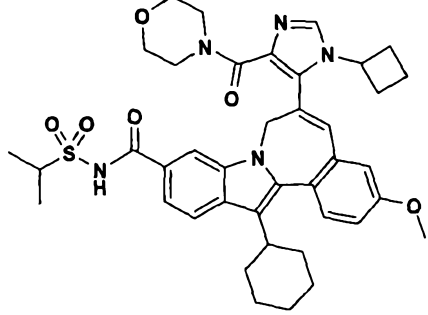
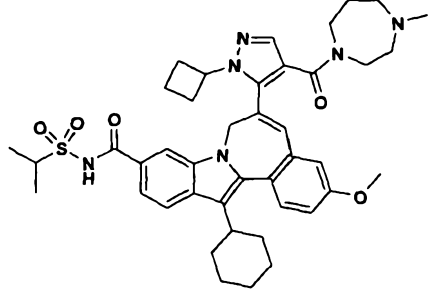
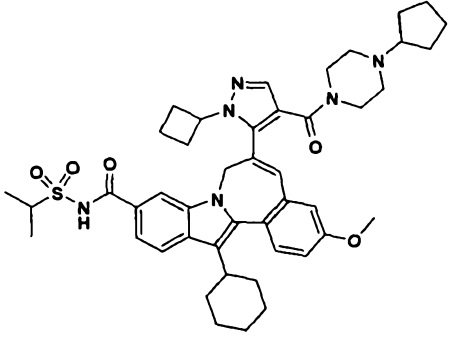
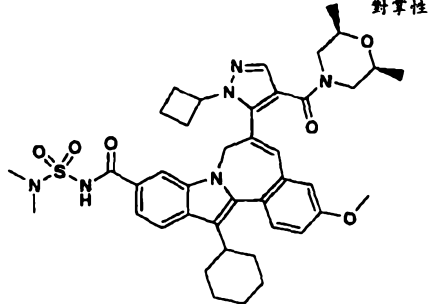
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

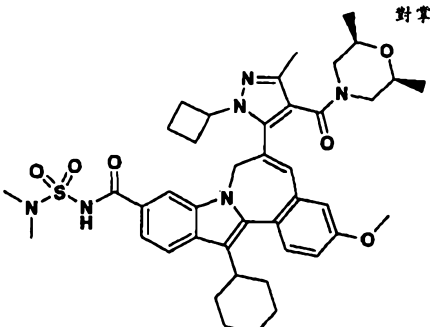
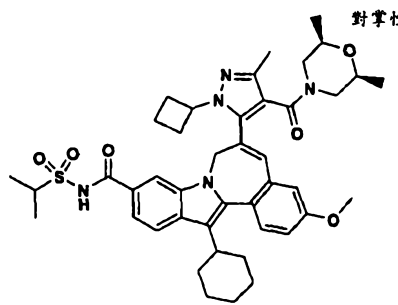
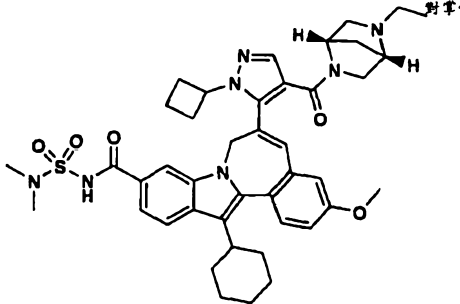
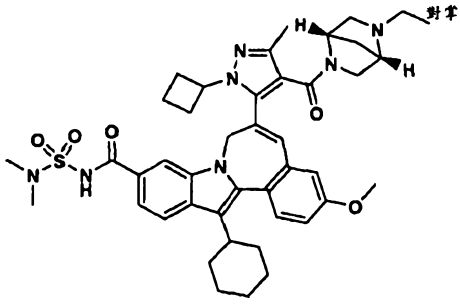
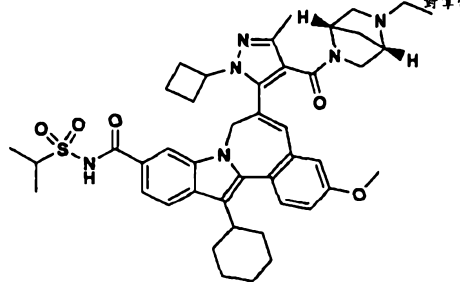
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B 0.0089 μ M	F >1.0 μ M
	B	B
	B	B
	B	B
	B 0.009 μ M	B 0.15 μ M

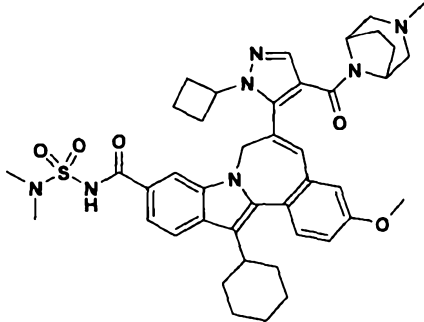
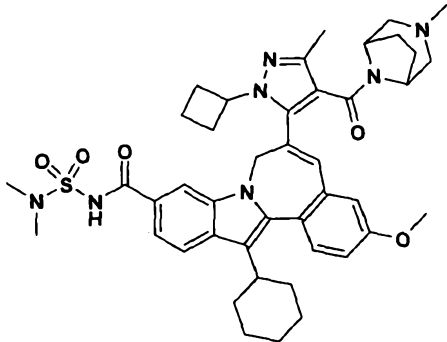
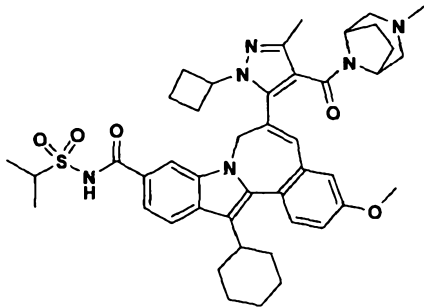
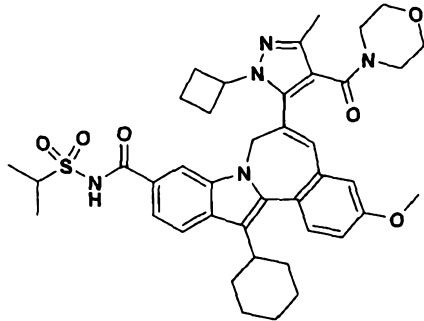
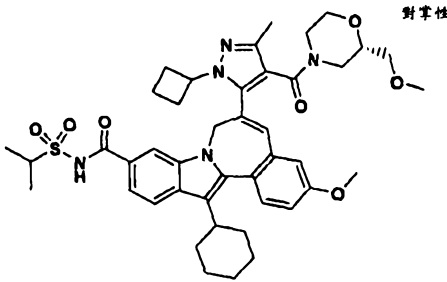
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B 0.0039 μ M	B 0.01 μ M

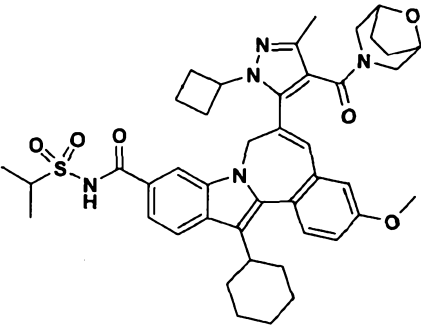
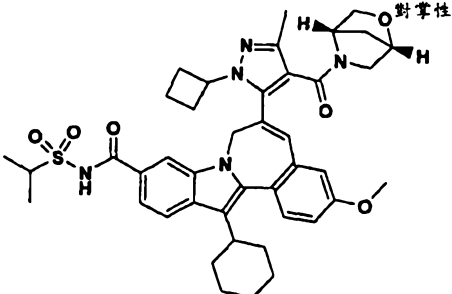
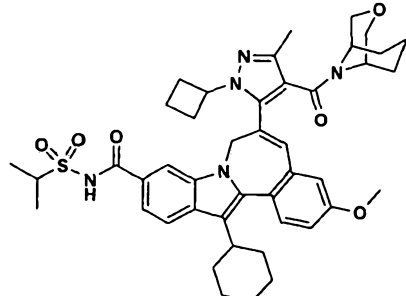
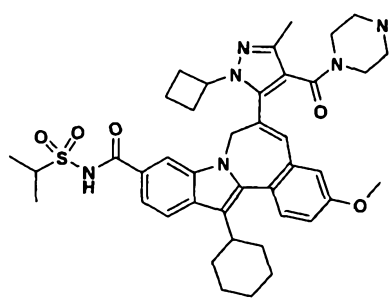
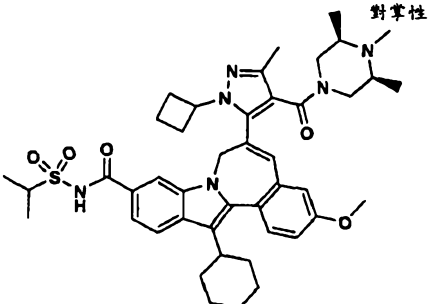
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B 0.0054 μ M	B 0.03 μ M
	B	B
	B	B
	B	B

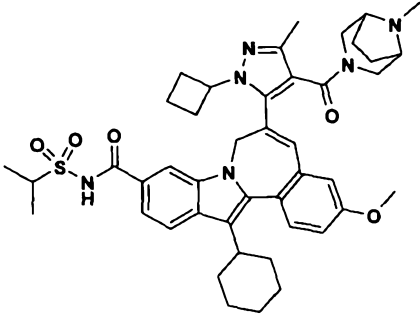
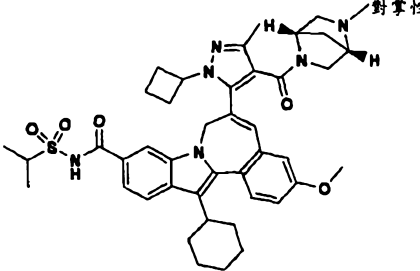
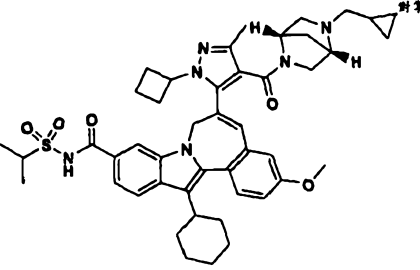
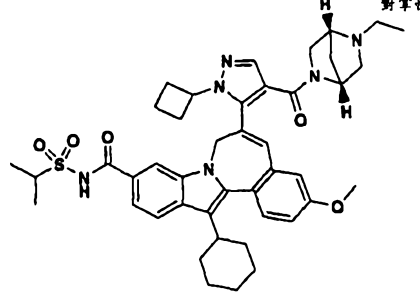
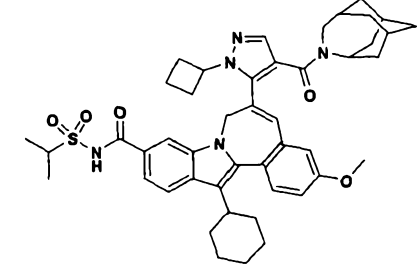
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B 0.0054 μ M	B 0.0076 μ M
		B
	B	B
	B	B
	B	B

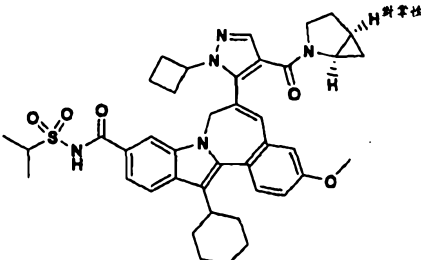
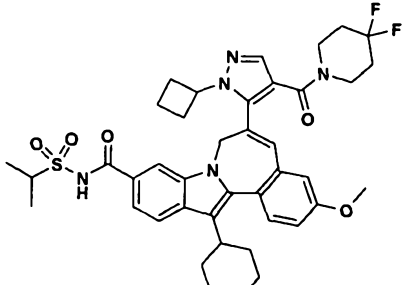
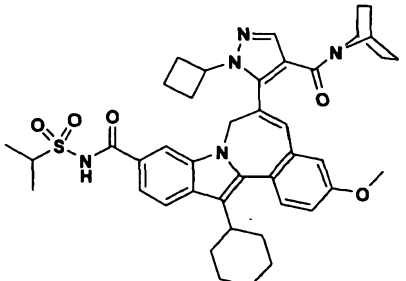
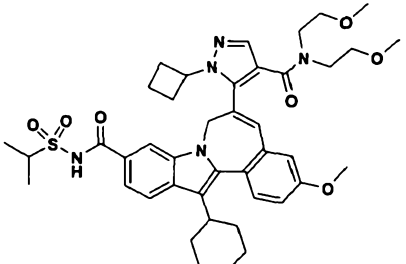
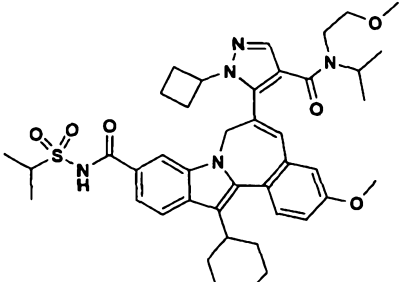
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B 0.0097 μ M	B 0.07 μ M
	B	
	B	B
	B	B

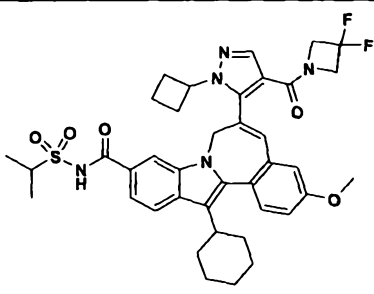
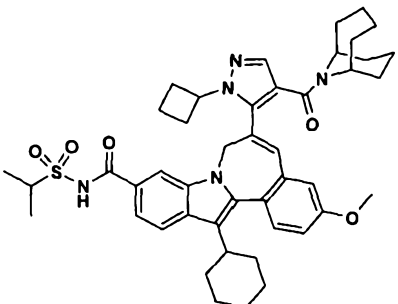
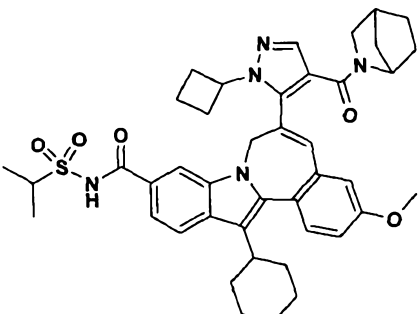
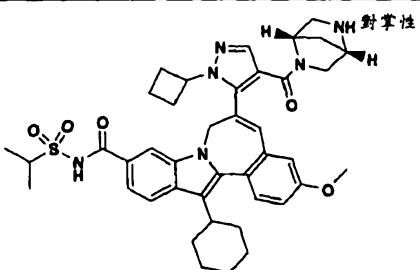
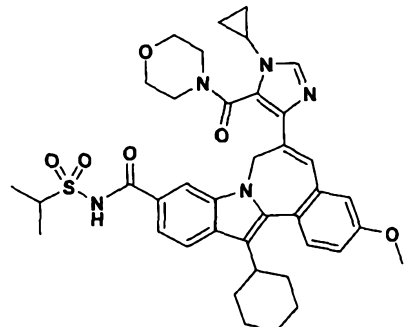
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B 0.0064 μ M	B 0.01 μ M
	B	B
	B 0.0034 μ M	B 0.01 μ M
	B	B

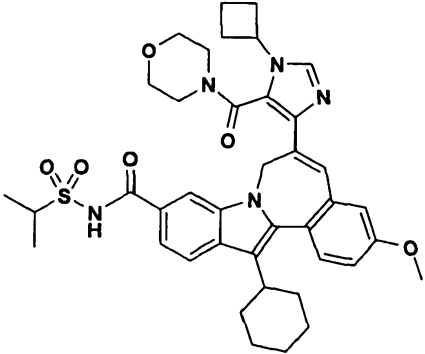
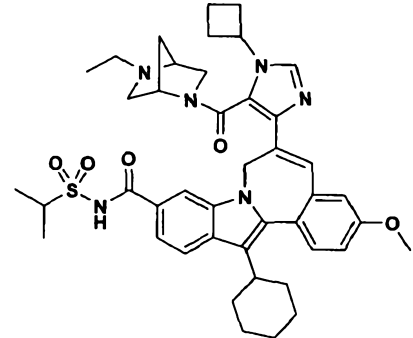
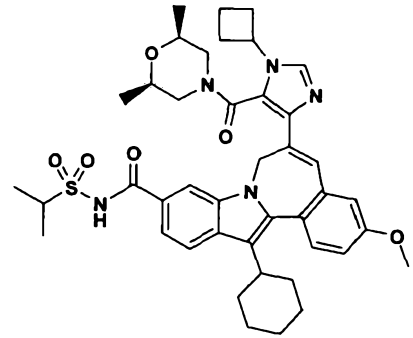
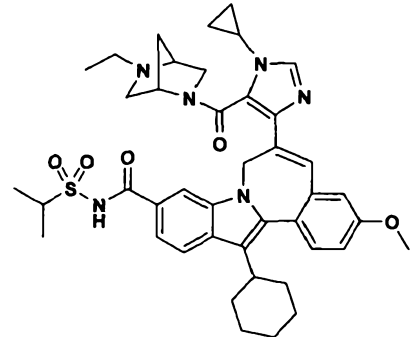
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

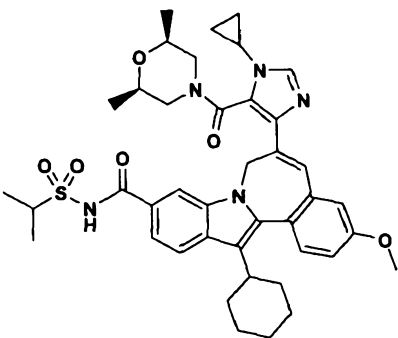
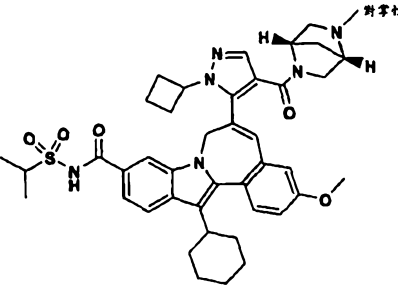
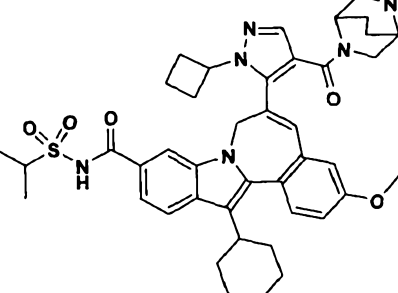
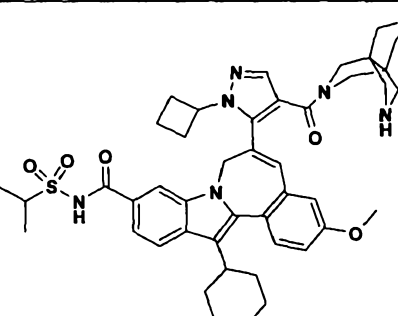
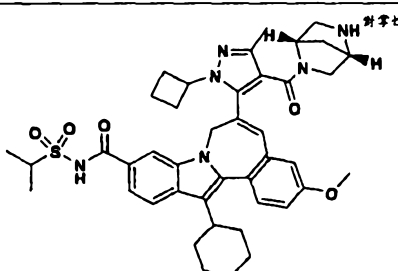
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

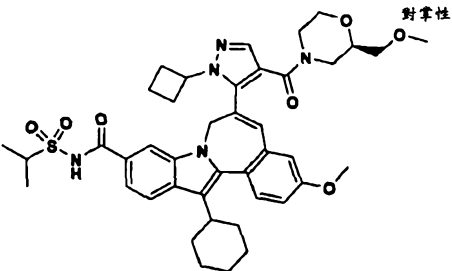
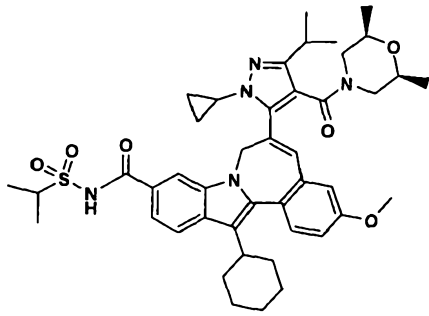
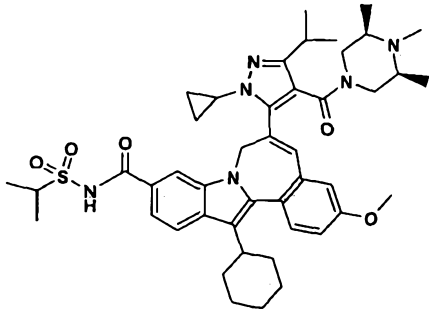
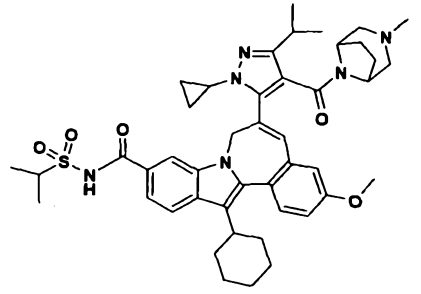
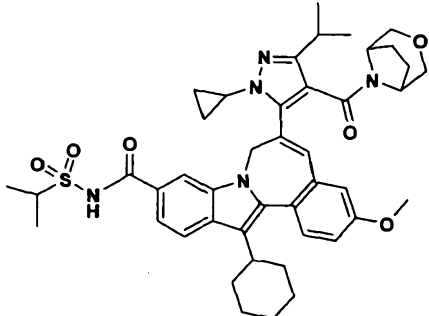
結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B	B
	B 0.007 μ M	B 0.4 μ M
	B	B
	B	B
	B 0.0024 μ M	B 0.0088 μ M

結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	B 0.0018 μ M	B 0.009 μ M
	B	B
	B	B
	B	

結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
		B
	B	B
		B
		B 0.35 μ M
	G	B

結構	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
	G <0.0017 μ M	B 0.01
		B*
		B*
		B*
		B*

A>0.5 μ M ; B 0.0017 μ M - 0.5 μ M ; C<0.02 μ M , 但正確數值並未測得 ;
D>0.04 μ M , 但正確數值並未測得 ; E<0.07 μ M , 但正確數值並未測得 ;
F>1.0 μ M ; G<0.0017 μ M , 但正確數值並未測得 ; *此等數值係以

類似方式測定，但使用1a複製子。IC₅₀值係使用預培養擬案測定。EC₅₀值係使用程序中所述方法之一測定。

醫藥組合物與治療方法

化合物係展現抵抗HCV NS5B之活性，且可用於治療HCV與HCV感染。因此，本發明之另一方面為一種組合物，其包含式I化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑。

本發明之另一方面係為式I化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療C型肝炎。

本發明之另一方面為一種組合物，其進一步包含具有抗-HCV活性之化合物。

本發明之另一方面為一種組合物，其中具有抗-HCV活性之化合物為干擾素。本發明之另一方面為其中干擾素係選自干擾素 α 2B、經PEG化之干擾素 α 、同感干擾素、干擾素 α 2A及類淋巴胚細胞干擾素 τ 。

本發明之另一方面為一種組合物，其中具有抗-HCV活性之化合物為環孢素。本發明之另一方面為其中環孢素為環孢素A。

本發明之另一方面為一種組合物，其中具有抗-HCV活性之化合物係選自下列組成之組群：間白血球活素2、間白血球活素6、間白血球活素12、會提高類型1輔助T細胞回應發展之化合物、干擾RNA、反有意義RNA、愛米奎莫得(Imiqimod)、三唑核苷、肌苷5'-單磷酸脫氫酶抑制劑、金剛胺及金剛烷乙胺。

本發明之另一方面為一種組合物，其中具有抗-HCV活性之化合物係有效抑制標的之功能，該標的選自HCV金屬蛋白酶、HCV絲胺酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白質、HCV進入、HCV組裝、HCV流出、HCV NS5A蛋白質、IMPDH及核苷類似物，以治療HCV感染。

本發明之另一方面為一種組合物，其包含式I化合物或其藥學上可接受之鹽，藥學上可接受之載劑，干擾素及三唑核苷。

本發明之另一方面為一種抑制HCV複製子功能之方法，其包括使HCV複製子與式I化合物或其藥學上可接受之鹽接觸。

本發明之另一方面為一種抑制HCV NS5B蛋白質功能之方法，其包括使HCV NS5B蛋白質與式I化合物或其藥學上可接受之鹽接觸。

本發明之另一方面為一種在病患中治療HCV感染之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之式I化合物或其藥學上可接受之鹽。於另一項具體實施例中，化合物係有效抑制HCV複製子之功能。於另一項具體實施例中，化合物係有效抑制HCV NS5B蛋白質之功能。

本發明之另一方面為一種在病患中治療HCV感染之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之式I化合物或其藥學上可接受之鹽，搭配(在之前、之後或同時地)另一種具有抗-HCV活性之化合物。

本發明之另一方面為其中另一種具有抗-HCV活性之化

合物為干擾素之方法。

本發明之另一方面為其中干擾素係選自干擾素 $\alpha 2B$ 、經 PEG 化之干擾素 α 、同感干擾素、干擾素 $\alpha 2A$ 及類淋巴胚細胞干擾素 τ 之方法。

本發明之另一方面為其中另一種具有抗-HCV 活性之化合物為環孢素之方法。

本發明之另一方面為其中環孢素為環孢素 A 之方法。

本發明之另一方面為其中另一種具有抗-HCV 活性之化合物係選自間白血球活素 2、間白血球活素 6、間白血球活素 12、會提高類型 1 輔助 T 細胞回應發展之化合物、干擾 RNA、反有意義 RNA、愛米奎莫得 (Imiquimod)、三唑核苷、核苷 5'-單磷酸脫氫酶抑制劑、金剛胺及金剛烷乙胺之方法。

本發明之另一方面為其中另一種具有抗-HCV 活性之化合物係有效抑制標的功能之方法，該標的選自下列組成之組群：HCV 金屬蛋白酶、HCV 絲胺酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解螺旋酶、HCV NS4B 蛋白質、HCV 進入、HCV 組裝、HCV 流出、HCV NS5A 蛋白質、IMPDH 及核苷類似物，以治療 HCV 感染。

本發明之另一方面為其中另一種具有抗-HCV 活性之化合物係有效抑制 HCV 生命期中之標的而非 HCV NS5B 蛋白質之功能之方法。

"治療上有效"係意謂提供有意義病患利益所需要藥劑之量，如肝炎與 HCV 感染領域中之執業醫師所明瞭者。治療上有效量係為提供有意義病患利益所需要者。

"病患"係意謂被HCV病毒感染且適合治療之人們，如肝炎與HCV感染領域中之執業醫師所明瞭者。

"治療"、"療法"、"服用法"、"HCV感染"及相關術語均被使用，如肝炎與HCV感染領域中之執業醫師所明瞭者。

本發明化合物一般係以醫藥組合物給予，該組合物包含治療上有效量之化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑，且可含有習用賦形劑。藥學上可接受之載劑為具有可接受安全性作用形態之習用上已知載劑。組合物係涵蓋所有常見固體與液體形式，包括例如膠囊、片劑、錠劑與粉末，以及液體懸浮液、糖漿、酏劑及溶液。組合物係使用一般配方技術製成，且習用賦形劑(譬如黏結與潤濕劑)與媒劑(譬如水與醇類)通常係用於組合物。參閱，例如 *Remington* 氏醫藥科學，Mack 出版公司(Easton, PA)，第17版，1985。

固體組合物於正常情況下係以劑量單位調配，且每劑量提供約1至1000毫克活性成份之組合物係為較佳。劑量之一些實例為1毫克、10毫克、100毫克、250毫克、500毫克及1000毫克。一般而言，其他藥劑係以類似臨床上使用之藥劑種類之單位範圍存在。典型上，此係為0.25-1000毫克/單位。

液體組合物通常係呈劑量單位範圍。一般而言，液體組合物係在單位劑量範圍為1-100毫克/毫升中。劑量之一些實例為1毫克/毫升、10毫克/毫升、25毫克/毫升、50毫克/毫升及100毫克/毫升。一般而言，其他藥劑係以類似臨床上

使用之藥劑種類之單位範圍存在。典型上，此係為1-100毫克/毫升。

本發明係涵蓋所有習用投藥模式；口服與非經腸方法為較佳。一般而言，服藥使用法係類似臨床上使用之其他藥劑。典型上，日服劑量係為每日1-100毫克/公斤體重。一般而言，口服需要較多化合物，而以非經腸方式較少。但是，特定服藥使用法將由醫師使用安全可靠醫療判斷作決定。

本發明亦涵蓋其中化合物係示於組合療法中之方法。意即，該化合物可併用但個別地來自可用於治療肝炎與HCV感染之其他藥劑。在此等組合方法中，該化合物通常係搭配其他藥劑，以日服劑量為每日1-100毫克/公斤體重給予。其他藥劑係一般性地以治療上所使用之量給予。但是，特定服藥使用法將由醫師使用安全可靠醫療判斷作決定。

適合組合物與方法之化合物之一些實例係列示於表2中。

表 2.

商標名稱	抑制劑或標的之類型	來源公司
ωIFN	IFN-ω	Intarcia 治療劑
BILN-2061	絲胺酸蛋白酶抑制劑	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
蘇美措 (Summetrel)	抗病毒	Endo Pharmaceuticals Holdings 公司, Chadds Ford, PA
Roferon A	IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche 公司, Basel, Switzerland

商標名稱	抑制劑或 標的之類型	來源公司
佩加西斯 (Pegasys)	經 PEG 化之 IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche 公司, Basel, Switzerland
佩加西斯 (Pegasys) 與 三唑核苷	經 PEG 化之 IFN- α 2a/ 三唑核苷	F. Hoffmann-La Roche 公司, Basel, Switzerland
CellCept	HCV IgG 免疫壓抑劑	F. Hoffmann-La Roche 公司, Basel, Switzerland
威非隆 (Wellferon)	類淋巴胚細胞 IFN- α n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
阿布非隆 (Albupheron)- α	白蛋白 IFN- α 2b	人類基因組科學公 司, Rockville, MD
列弗維林 (Levovirin)	三唑核苷	ICN 醫藥, Costa Mesa, CA
IDN-6556	卡斯蛋白酶抑制劑	Idun 醫藥公司, San Diego, CA
IP-501	抗纖維變性	Indevus 醫藥公司, Lexington, MA
約提姆 (Actimmune)	INF- γ	InterMune 公司, Brisbane, CA
干擾原 (Infergen) A	IFN alfacon-1	InterMune 醫藥公司, Brisbane, CA
ISIS 14803	反有意義劑	ISIS 醫藥公司, Carlsbad, CA/Elan 醫藥 公司, New York, NY
JTK-003	RdRp 抑制劑	日本煙草公司, Tokyo, Japan
佩加西斯 (Pegasys) 與 西普連 (Ceplene)	經 PEG 化之 IFN- α 2a/ 免疫調制劑	Maxim 醫藥公司, San Diego, CA
西普連 (Ceplene)	免疫調制劑	Maxim 醫藥公司, San Diego, CA

商標名稱	抑制劑或 標的之類型	來源公司
西發西爾 (Civacir)	HCV IgG 免疫壓抑劑	Nabi 生物醫藥公司, Boca Raton, FL
Intron A 與 札達辛 (Zadaxin)	IFN- α 2b/ α 1-胸腺素	RegeneRx 生物醫藥 公司, Bethesda, MD/SciClone 醫藥公 司, San Mateo, CA
列弗維林 (Levovirin)	IMPDH 抑制劑	Ribapharm 公司, Costa Mesa, CA
維拉嘧啶 (Viramidine)	三唑核苷前體藥物	Ribapharm 公司, Costa Mesa, CA
賀普塔酶 (Heptazyme)	核糖酵素	Ribozyme 醫藥公司, Boulder, CO
Intron A	IFN- α 2b	Schering-Plough 公司, Kenilworth, NJ
PEG-Intron	經 PEG 化之 IFN- α 2b	Schering-Plough 公司, Kenilworth, NJ
瑞貝特隆 (Rebetron)	IFN- α 2b/ 三唑核苷	Schering-Plough 公司, Kenilworth, NJ
三唑核苷	三唑核苷	Schering-Plough 公司, Kenilworth, NJ
PEG-Intron/ 三唑核苷	經 PEG 化之 IFN- α 2b/ 三唑核苷	Schering-Plough 公司, Kenilworth, NJ
札達進 (Zadazim)	免疫調制劑	SciClone 醫藥公司, San Mateo, CA
瑞必弗 (Rebif)	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Switzerland
IFN- β 與 EMZ701	IFN- β 與 EMZ701	Transition 治療劑公 司, Ontario, Canada
巴塔布林 (Batabulin)(T67)	β -微管蛋白抑制劑	圖拉利克 (Tularik) 公 司, South San Francisco, CA

商標名稱	抑制劑或 標的之類型	來源公司
美利美波迪 (Merimepodib) (VX-497)	IMPDH 抑制劑	Vertex 醫藥公司, Cambridge, MA
特拉普瑞伐 (Telaprevir) (VX-950, LY-570310)	NS3 絲胺酸蛋白酶 抑制劑	Vertex 醫藥公司, Cambridge, MA/Eli Lilly 公司, Indianapolis, IN
歐尼非隆 (Omniferon)	天然 IFN- α	Viragen 公司, Plantation, FL
XTL-6865 (XTL-002)	單株抗體	XTL 生物醫藥公司, Rehovot, Isreal
HCV-796	NS5B 複製酶抑制劑	Wyeth / Viropharma
NM-283	NS5B 複製酶抑制劑	Idenix / Novartis
GL-59728	NS5B 複製酶抑制劑	Gene Labs / Novartis
GL-60667	NS5B 複製酶抑制劑	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	NS5B 複製酶抑制劑	Gilead
PSI 6130	NS5B 複製酶抑制劑	Roche
R1626	NS5B 複製酶抑制劑	Roche
SCH 503034	絲胺酸蛋白酶抑制劑	Schering Plough
NIM811	環菲林 (Cyclophilin) 抑制劑	Novartis
蘇維士 (Suvus)	亞甲基藍	Bioenvision
多擾素 (Multiferon)	長效 IFN	Viragen/Valentis
Actilon (CPG10101)	TLR9 催動劑	Coley
干擾素- β	干擾素- β -1a	Serono
札遲辛 (Zadaxin)	免疫調制劑	Sciclone
吡唑并嘧啶化合物與鹽得自 2005 年 5 月 26 日之 WO-2005047288	HCV 抑制劑	Arrow 治療劑公司

商標名稱	抑制劑或 標的之類型	來源公司
2'C 甲基腺苷	NS5B 複製酶抑制劑	Merck
GS-9132 (ACH-806)	HCV 抑制劑	Achillion / Gilead

熟諳此藝者將明白的是，本揭示內容並不限於前文說明例，且其可以其他特定形式，在未偏離其基本特質下具體表現。因此所想要的是，實例應於所有方面被認為是說明性而非限制性，參考隨文所附之請求項而非前文實例，且在請求項等效性之意義與範圍內之所有變化係因此意欲被包含於其中。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98115001

※申請日：98.5.6

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K^{31/55} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療C型肝炎之化合物

COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF HEPATITIS C

A61K^{31/4995} (2006.01)

A61K^{31/5386} (2006.01)

A61P^{31/12} (2006.01)

(2006.01)

二、中文發明摘要：

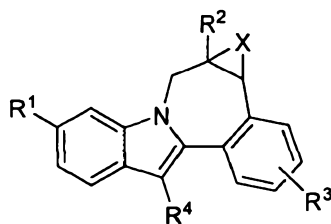
本發明係涵蓋式I化合物，以及使用此等化合物之組合物與方法。該化合物具有抵抗C型肝炎病毒(HCV)之活性，且可用於治療被HCV所感染者。

三、英文發明摘要：

The invention encompasses compounds of formula I as well as compositions and methods of using the compounds. The compounds have activity against hepatitis C virus (HCV) and are useful in treating those infected with HCV.

七、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物



I

其中：

R^1 為 CO_2R^5 或 CONR^6R^7 ；

R^2 為呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、三唑基或四唑基；及 R^2 係被 1 個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：環烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶酮基、苯并咪唑基、被 0-1 個烷基取代基取代之六氫吡啶基及被 0-1 個烷基取代基取代之吡啶基；及 R^2 係被 1 個取代基取代，取代基選自 CO_2R^5 、 $\text{CON}(R^{12})_2$ 及 COR^{13} ；及 R^2 係被 0-1 個取代基取代，取代基選自酮基、胺基、烷基及鹵烷基；

R^3 為氫、鹵基、烷基、烯基、羥基、苄氧基或烷氧基；

R^4 為環烷基；

R^5 為氫或烷基；

R^6 為氫、烷基、烷基 SO_2 、環烷基 SO_2 、鹵烷基 SO_2 、 $(R^9)(R^{10})\text{NSO}_2$ 或 $(R^{11})\text{SO}_2$ ；

R^7 為氫或烷基；

R^8 為氫、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、烷羰基、環烷基

羧基、鹵烷基羧基、烷氧羧基、烷基SO₂、環烷基SO₂、鹵
 烷基SO₂、胺基羧基、(烷胺基)羧基、(二烷胺基)羧基、苄
 基、苄氧羧基或吡啶基；

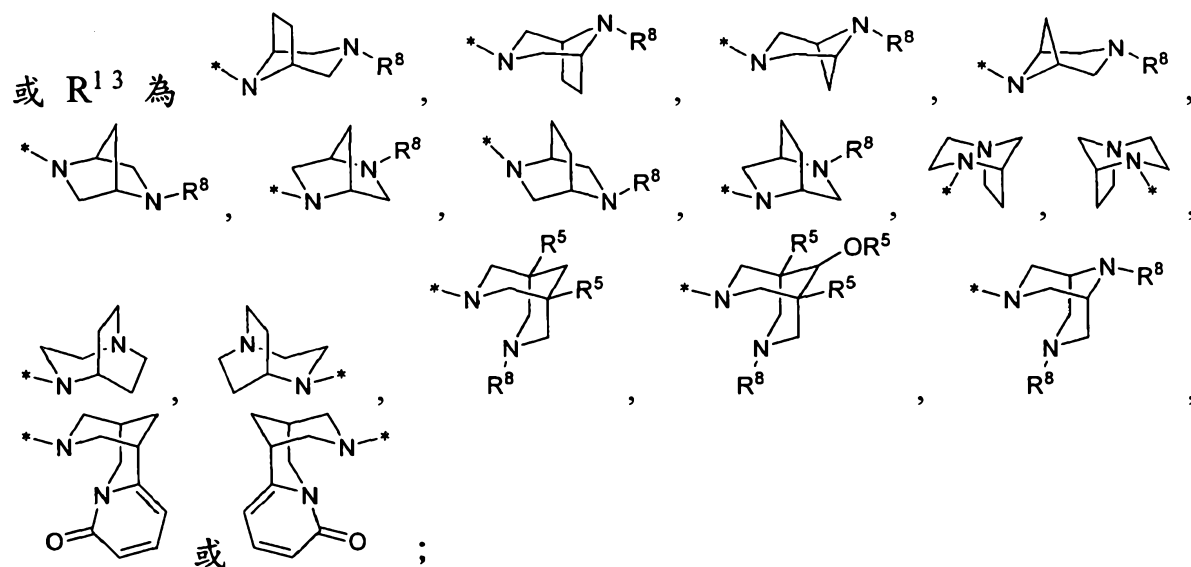
R⁹為氫或烷基；

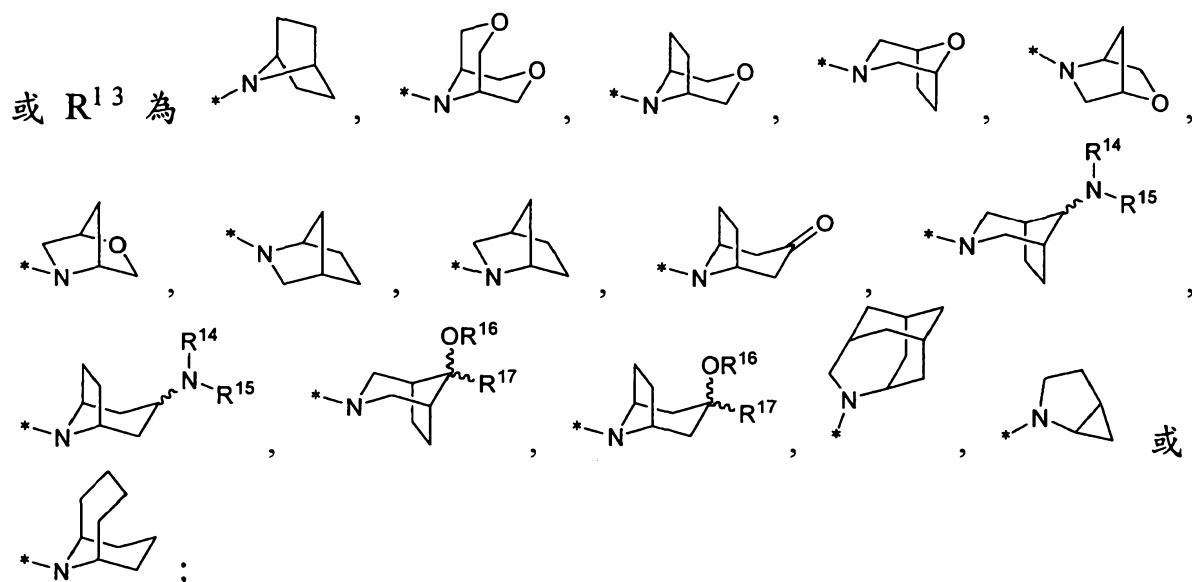
R¹⁰為氫或烷基；

R¹¹為一氫四園基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡
 基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡
 基或高嗎福啉基，且係被0-1個烷基取代基取代；

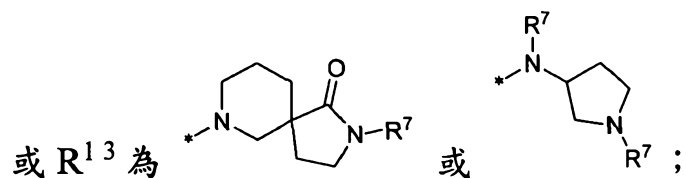
R¹²為氫、烷基、烷氧烷基、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二
 烷胺基)烷基或(R¹¹)烷基；

R¹³為一氫四園基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡
 基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡
 基或高嗎福啉基，且係被0-3個取代基取代，取代基選
 自鹵基、烷基、環烷基、烷氧烷基、胺基、烷胺基、二烷
 胺基、R¹¹、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基、
 (R¹¹)烷基或CO₂R⁵；





或 R^{13} 為經過一個氮連接至羰基之 [4.3.0] 或 [3.3.0] 雙環狀二胺，且係被 0-2 個 R^8 取代基取代；



R^{14} 為氫、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基或苺基；

R^{15} 為氫、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基或苺基；

或 $NR^{14}R^{15}$ 一起採用為一氮四園基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、N-(烷基)六氫吡嗪基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基或高嗎福啉基；

R^{16} 為氫或烷基；

R^{17} 為氫、烷基或環烷基；且

X 為亞甲基、鍵結或不存在；

或其藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項 1 之化合物，其中：

R^1 為 CO_2R^5 或 CONR^6R^7 ;

R^2 為吡唑基、異噁唑基或咪唑基，且係被 1 個取代基取代，
取代基選自下列組成之組群：環烷基、四氫呋喃基、苯基、
嘧啶基、吡嗪基、吡啶酮基、苯并咪唑基、被 1 個烷基取
代基取代之六氫吡啶基及被 0-1 個烷基取代基取代之吡啶
基；及 R^2 係被 1 個取代基取代，取代基選自 CO_2R^5 、 $\text{CON}(R^{12})_2$
及 COR^{13} ；及 R^2 係被 0-1 個烷基取代基取代；

R^3 為烷氧基；

R^4 為環烷基；

R^5 為氫或烷基；

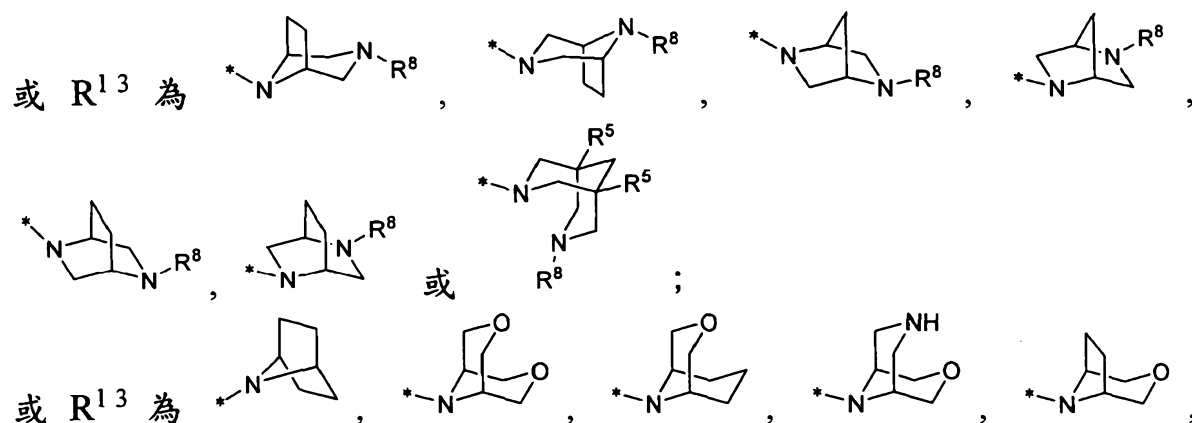
R^6 為烷基 SO_2 、環烷基 SO_2 或 $(R^9)(R^{10})\text{NSO}_2$ ；

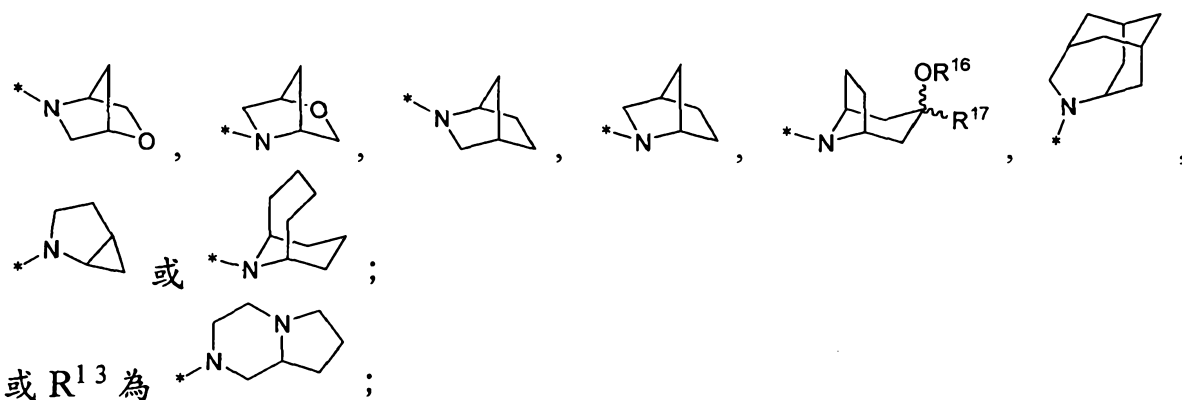
R^7 為氫；

R^8 為氫、烷基或(環烷基)烷基；

R^{12} 為烷基或烷氧烷基；

R^{13} 為一氮四環基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎福啉基、
高六氫吡嗪基或高嗎福啉基，且係被 0-3 個取代基取代，
取代基選自鹵基、烷基、環烷基或烷氧烷基；





R^{16} 為 氫；

R^{17} 為 烷基；且

X 為 鍵結；

或其藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項2之化合物，其中：

R^1 為 CO_2R^5 或 CONR^6R^7 ；

R^2 為 吡啶基、異噁唑基或咪唑基，且係被 1 個取代基取代，取代基選自環丙基、環丁基、四氫呋喃基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶酮基、苯并咪唑基、N-甲基六氫吡啶基、吡啶基或甲基吡啶基；及 R^2 係被 1 個取代基取代，取代基選自 CO_2R^5 、 $\text{CON}(R^{12})_2$ 及 COR^{13} ；及 R^2 係被 0-1 個甲基取代基取代；

R^3 為 甲氧基；

R^4 為 環己基；

R^5 為 氫或烷基；

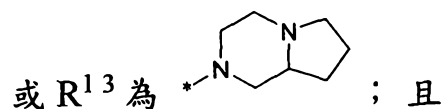
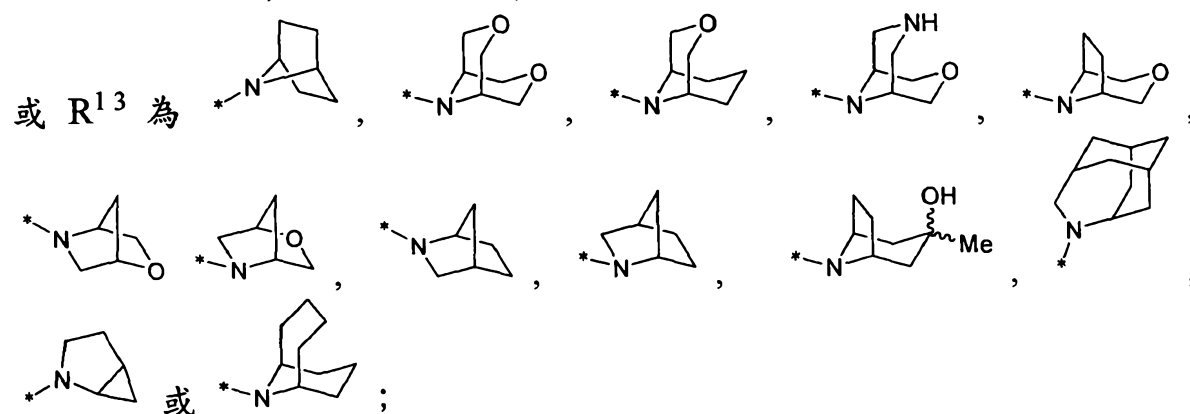
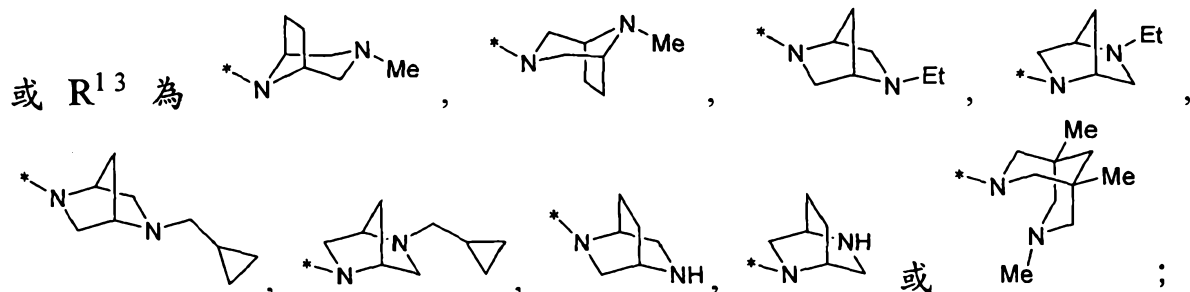
R^6 為 異丙基 SO_2 、異丁基 SO_2 、環丙基 SO_2 或 Me_2NSO_2 ；

R^7 為 氫；

R^8 為 氫、甲基、乙基或(環丙基)甲基；

R^{12} 為 異丙基或甲氧基乙基；

R^{13} 為二氟一氮四環基、二氟六氮吡啶基、甲基六氮吡啶基、環戊基六氮吡啶基、三甲基六氮吡啶基、嗎福啉基、二甲基嗎福啉基、(甲氧基甲基)嗎福啉基、N-甲基高六氮吡啶基或高嗎福啉基；



X 為鍵結；

或其藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項 1 之化合物，其中：

R^1 為 CO_2R^5 或 $CONR^6R^7$ ；

R^2 為呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、異噻唑基、異噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、三唑基或四唑基；及 R^2 係被 1 個取代基取代，取代基選自環烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、被 0-1 個烷基取代基取代之六氮吡啶基及被 0-1 個烷基取代基取代之吡啶基；及 R^2 係被 1 個

取代基取代，取代基選自 CO_2R^5 、 $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ 及 COR^{13} ；及 R^2 係被 0-1 個取代基取代，取代基選自酮基、胺基、烷基及鹵烷基；

R^3 為氫、鹵基、烷基、烯基、羥基、苄氧基或烷氧基；

R^4 為環烷基；

R^5 為氫或烷基；

R^6 為氫、烷基、烷基 SO_2 、環烷基 SO_2 、鹵烷基 SO_2 、 $(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{NSO}_2$ 或 $(\text{R}^{11})\text{SO}_2$ ；

R^7 為氫或烷基；

R^8 為氫、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、烷羰基、環烷基羰基、鹵烷基羰基、烷氧羰基、烷基 SO_2 、環烷基 SO_2 、鹵烷基 SO_2 、胺基羰基、(烷胺基)羰基、(二烷胺基)羰基、苄基、苄氧羰基或吡啶基；

R^9 為氫或烷基；

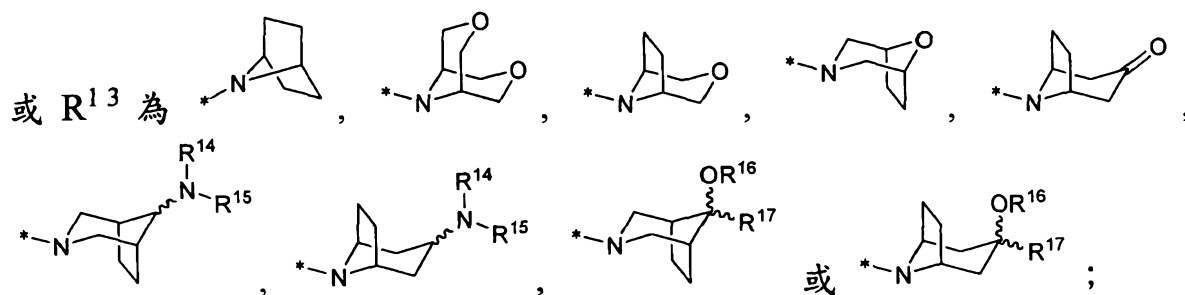
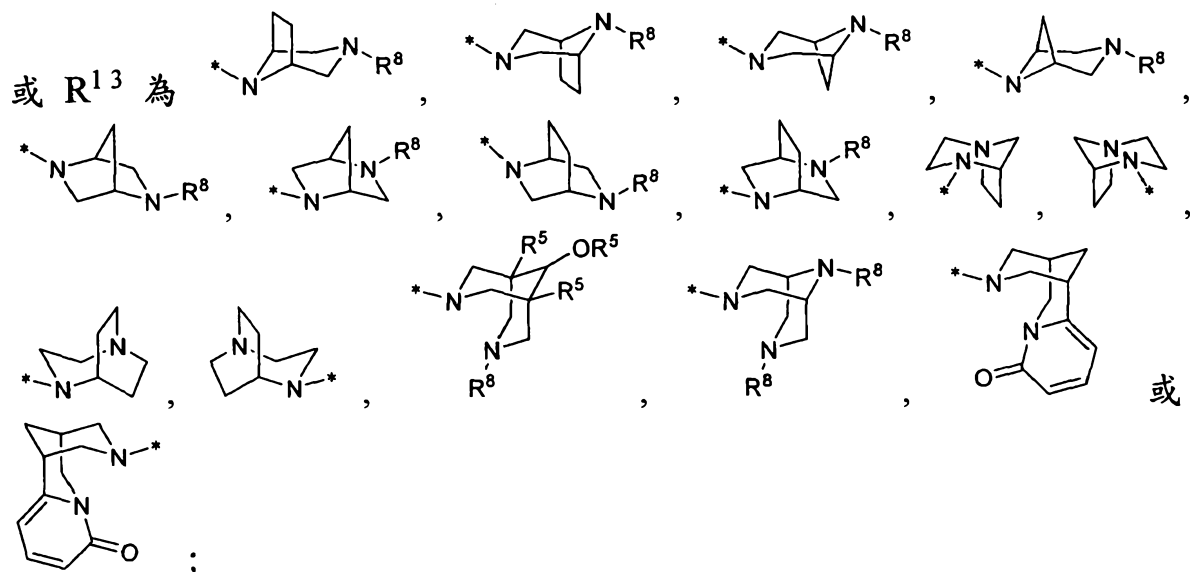
R^{10} 為氫或烷基；

R^{11} 為一氮四園基、四氮吡咯基、六氮吡啶基、六氮吡啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氮吡啶基、高六氮吡啶基或高嗎福啉基，且係被 0-1 個烷基取代基取代；

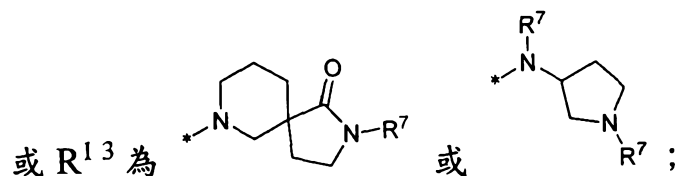
R^{12} 為氫、烷基、烷氧烷基、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基或 (R^{11}) 烷基；

R^{13} 為一氮四園基、四氮吡咯基、六氮吡啶基、六氮吡啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氮吡啶基、高六氮吡啶基或高嗎福啉基，且係被 0-3 個取代基取代，取代基選自烷基、烷氧烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、 R^{11} 、胺

基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基、(R^{11})烷基或 $\text{CO}_2 R^5$ ；



或 R^{13} 為經過一個氮連接至羰基之 [4.3.0] 或 [3.3.0] 雙環狀二胺，且係被 0-2 個 R^8 取代基取代；



R^{14} 為氫、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基或苄基；

R^{15} 為氫、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基或苄基；

或 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 一起採用為一氮四圍基、四氮吡咯基、六氮吡啶基、六氮吡嗪基、N-(烷基)六氮吡嗪基、嗎福啉基、硫

代嗎福啉基、高六氫吡啶基或高嗎福啉基；

R^{16} 為氫或烷基；

R^{17} 為氫、烷基或環烷基；且

X 為亞甲基、鍵結或不存在；

或其藥學上可接受之鹽。

5. 如請求項 1 之化合物，其中 R^1 為 $CONR^6R^7$ ； R^6 為烷基 SO_2 、環烷基 SO_2 、鹵烷基 SO_2 、 $(R^9)_2NSO_2$ 或 $(R^{10})SO_2$ ；且 R^7 為氫。
6. 如請求項 1 之化合物，其中 R^2 為吡啶基，被 1 個選自環丙基、環丁基、N-烷基六氫吡啶-4-基、3-烷基吡啶-4-基及四氫吡喃-4-基之取代基，1 個選自 $CON(R^{12})_2$ 與 COR^{13} 之取代基，及 0-1 個烷基取代基取代。
7. 如請求項 1 之化合物，其中 R^3 為氫。
8. 如請求項 1 之化合物，其中 R^3 為甲氧基。
9. 如請求項 1 之化合物，其中 R^4 為環己基。
10. 如請求項 1 之化合物，其中 X 為鍵結。
11. 如請求項 1 之化合物，其係選自下列組成之組群

7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并一氮七園烯-10-羧醯胺，6-[1-環丁基-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-環

己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺酰基]-;

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七圆烯-10-羧酰胺, 6-[1-环丁基-4-[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-吗福啉基]羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-环己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺酰基]-;

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七圆烯-10-羧酰胺, 6-[1-环丁基-4-(8-氧-3-氮双环并[3.2.1]辛-3-基羰基)-1H-吡啶-5-基]-13-环己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺酰基]-;

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七圆烯-10-羧酰胺, 6-[1-环丁基-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-吗福啉基]羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-环己基-N-[(二甲胺基)磺酰基]-3-甲氧基-;

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七圆烯-10-羧酰胺, 6-[1-环丁基-4-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-吗福啉基]羰基]-3-甲基-1H-吡啶-5-基]-13-环己基-N-[(二甲胺基)磺酰基]-3-甲氧基-;

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七圆烯-10-羧酰胺, 6-[1-环丁基-3-甲基-4-(4-吗福啉基羰基)-1H-吡啶-5-基]-13-环己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺酰基]-;

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七圆烯-10-羧酰胺, 13-环己基-6-[1-环丙基-3-(1-甲基乙基)-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氢吡啶基]羰基]-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺酰基]-;

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七圆烯-10-羧酰胺, 6-[1-环丁基-4-[(2R)-2-(甲氧基甲基)-4-吗福啉基]羰基]-1H-吡啶-5-基]-13-环己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺酰基]-;

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七圆烯-10-羧酰胺, 6-[1-环丁基

-4-[[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-;

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-[[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-3-甲基-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-;

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-[[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-3-甲基-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-;

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-;

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-3-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-;

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-3-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-; 及

7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并一氮七園烯-10-羧醯胺, 6-[1-環丁基-3-甲基-4-[[[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-;

或其藥學上可接受之鹽。

12. 一種組合物, 其包含如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽, 及藥學上可接受之載劑。

13. 如請求項12之組合物, 其進一步包含至少一種對HCV具有

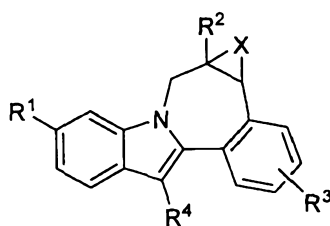
治療利益之其他化合物，其中該化合物係選自下列組成之組群：干擾素、環孢素、間白血球活素、HCV金屬蛋白酶抑制劑、HCV絲胺酸蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、HCV解螺旋酶抑制劑、HCV NS4B蛋白質抑制劑、HCV進入抑制劑、HCV組裝抑制劑、HCV流出抑制劑、HCV NS5A蛋白質抑制劑、HCV NS5B蛋白質抑制劑及HCV複製子抑制劑。

14. 一種如請求項1之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療C型肝炎感染。
15. 如請求項14之用途，其中藥劑進一步包含或係合併使用至少一種對HCV具有治療利益之其他化合物，其中該化合物係選自下列組成之組群：干擾素、環孢素、間白血球活素、HCV金屬蛋白酶抑制劑、HCV絲胺酸蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、HCV解螺旋酶抑制劑、HCV NS4B蛋白質抑制劑、HCV進入抑制劑、HCV組裝抑制劑、HCV流出抑制劑、HCV NS5A蛋白質抑制劑、HCV NS5B蛋白質抑制劑及HCV複製子抑制劑。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

I