



(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 201920129 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：107130678

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 31 日

(51)Int. Cl.：

C07D309/14 (2006.01)

C07D405/04 (2006.01)

C07D413/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D493/08 (2006.01)

A61K31/35 (2006.01)

A61K31/4192(2006.01)

A61K31/4245(2006.01)

A61K31/428 (2006.01)

A61K31/4375(2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/09/01

美國

62/553,750

2017/12/21

美國

62/609,267

2018/02/23

美國

62/634,721

2018/07/12

美國

62/697,281

(71)申請人：美商戴納立製藥公司 (美國) DENALI THERAPEUTICS INC. (US)

美國

(72)發明人：奎格 羅伯特 A 二世 CRAIG, ROBERT A., II (US)；艾斯特達 安東尼 A

ESTRADA, ANTHONY A. (US)；馮 健文 FENG, JIANWEN A. (US)；萊克薩

卡特琳娜 W LEXA, KATRINA W. (US)；歐希波夫 邁可森 OSIPOV, MAKSIM

(US)；史溫利 札克利 K SWEENEY, ZACHARY K. (US)；費達戈 強維爾

迪 文森 FIDALGO, JAVIER DE VICENTE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：59 項 圖式數：0 共 198 頁

(54)名稱

化合物、組合物及方法

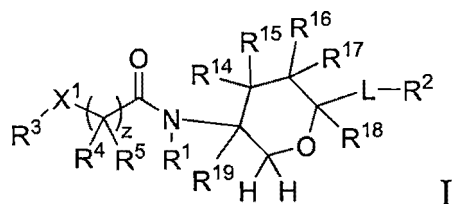
COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

(57)摘要

本揭示案概言之係關於真核起始因子 2B 調節劑或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，以及其製備及使用方法。

The present disclosure relates generally to eukaryotic initiation factor 2B modulators, or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, mixture of stereoisomers, or prodrug thereof, and methods of making and using thereof.

特徵化學式：



I

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】化合物、組合物及方法

【英文發明名稱】COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

【技術領域】

【0001】 本揭示案概言之係關於真核起始因子 2B 之小分子調節劑及其作為治療劑之用途，例如用於治療由諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's)、帕金森氏病(Parkinson's)、ALS、額顳葉失智症及癌症等介導之疾病。

【發明背景】

【0002】 諸如帕金森氏病(PD)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、阿茲海默氏病(AD)及額顳葉失智症(FTD)等神經退化疾病對數百萬人之生活具有負面效應。

【0003】 多亞單位蛋白複合物真核起始因子 2B 及真核起始因子 2 係真核細胞中蛋白質合成起始及調控調節所必需的。真核起始因子 2B 由五個亞單位( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  及  $\epsilon$ )構成，且真核起始因子 2 由三個亞單位( $\alpha$ 、 $\beta$  及  $\gamma$ )構成。真核起始因子 2B 用作鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF)，其催化在真核起始因子 2 上鳥苷-5'-二磷酸(GDP)與鳥苷-5'-三磷酸(GTP)之交換，藉此允許 GTP 結合之真核起始因子 2 結合至起始甲硫胺酸轉移 RNA 且起始蛋白質合成。

【0004】 真核起始因子 2B 在複合為十亞單位二聚體時具有活性。真核起始因子 2 在結合至 GTP 時具有活性，且在結合至 GDP 時無活性。此外，當真核起始因子 2 之  $\alpha$  亞單位在絲胺酸 51 上磷酸化時，其抑制且調控真核起始因子 2B 之鳥嘌呤核苷酸交換活性。呈磷酸化形式之真核起始因子 2 保持無活性之 GDP 結合狀態且轉譯起始被阻斷。

**【0005】** 真核起始因子 2B 與真核起始因子 2 之間之相互作用在整合應激反應 (ISR) 路徑中起重要作用。此路徑之激活部分導致 ATF4 (激活轉錄因子 4) 表現及應激顆粒形成。在多種神經退化疾病中發現異常 ISR 激活，與由 RNA 結合/應激-顆粒蛋白 TAR DNA 結合蛋白 (TARDBP) (亦稱為 TDP43) 之表徵之病理學具有強的功能聯繫。eIF2B 之激活抑制 ISR 及 ISR 依賴性應激顆粒形成，且發現其在多種疾病模型中具有神經保護性。

**【0006】** 真核起始因子 2B 活性受損與 ISR 路徑之激活相關，該 ISR 路徑參與多種神經退化疾病，包括帕金森氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症 (ALS)、阿茲海默氏病及額顳葉失智症。TDP43 及其他 RNA 結合蛋白/應激-顆粒蛋白之突變改變應激-顆粒動力學且導致 ALS。抑制 ISR 路徑可阻斷及促進應激-顆粒之溶解。另外，人類真核起始因子 2B 亞單位之突變已被鑑別為導致白質消融性腦白質病 (VWM) 及兒童期共濟失調伴中樞神經系統髓鞘化不良 (CACH)。在 VWM/CACH 患者中，白質病灶嚴重劣化且神經病症在應激後加劇，且其真核起始因子 2B 鳥嘌呤核苷酸之交換活性通常低於正常值。

**【發明內容】**

**【0007】** 本文提供可用於治療及/或預防至少部分由真核起始因子 2B 介導之疾病(例如神經退化疾病(例如，普里昂疾病中之神經退化)及癌症)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥。

**【0008】** 在一些實施例中，提供調節真核起始因子 2B 之活性之化合物。在一些實施例中，該等化合物調節真核起始因子 2B 之調控。在一些態樣中，該等化合物調節真核起始因子 2B 由磷酸化真核起始因子 2 之抑制。在一些實施例中，

該等化合物干擾真核起始因子 2B 與磷酸化真核起始因子 2 之間之相互作用。在一些實施例中，磷酸化真核起始因子 2 在其  $\alpha$  亞單位(真核起始因子 2 $\alpha$  磷酸鹽)上磷酸化。

**【0009】** 在一些實施例中，提供藉由增加其 GDP/GTP 核苷酸交換活性用作真核起始因子 2B 之活化劑的化合物。在一些實施例中，該等化合物促進真核起始因子 2B 二聚體形成。在其他實施例中，該等化合物增強真核起始因子 2B 之鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF)活性。在其他實施例中，該等化合物增加真核起始因子 2B 在其真核起始因子 2/GDP 受質上之鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF)活性。

**【0010】** 在一些實施例中，提供使細胞脫敏至對真核起始因子 2B 抑制具有有害效應之化合物。在一些實施例中，有害效應包括 ATF4 表現及應激顆粒形成。

**【0011】** 在另一實施例中，提供醫藥組合物，其包含如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥以及醫藥學上可接受之載劑。

**【0012】** 在另一實施例中，提供治療至少部分由真核起始因子 2B 介導之疾病或病況的方法，該方法包括投與有效量之包含如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥的醫藥組合物。

**【0013】** 在另一實施例中，提供至少部分由真核起始因子 2B 之調控介導之疾病或病況的方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之包含如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

**【0014】** 在另一實施例中，提供促進或穩定真核起始因子 2B 二聚體形成之方



法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之包含如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

**【0015】** 在另一實施例中，提供促進真核起始因子 2B 活性之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之包含如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

**【0016】** 在另一實施例中，提供使細胞脫敏至對真核起始因子 2 磷酸化之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之包含如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

**【0017】** 在另一實施例中，提供抑制整合應激反應路徑之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之包含如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

**【0018】** 在另一實施例中，提供抑制應激顆粒形成之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之包含如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

**【0019】** 在另一實施例中，提供抑制 ATF4 表現之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之包含如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥以及醫藥學上可

接受之載劑的醫藥組合物。

**【0020】** 在另一實施例中，提供抑制 ATF4 轉譯之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之包含如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

**【0021】** 本揭示案亦提供包括該等化合物之組合物(包括醫藥組合物)、套組及該等化合物之使用(或投與)及製備方法。本揭示案進一步提供化合物或其組合物，其用於治療至少部分由真核起始因子 2B 介導之疾病、病症或病況的方法中。此外，本揭示案提供化合物或其組合物之用途，其用於製造用於治療至少部分由真核起始因子 2B 介導之疾病、病症或病況的藥劑。

### **【實施方式】**

相關申請案之交叉參考

**【0022】** 本申請案主張於 2017 年 9 月 1 日提交之美國臨時申請案第 62/553,750 號、於 2017 年 12 月 21 日提交之第 62/609,267 號及於 2018 年 2 月 23 日提交之第 62/634,721 號及 2018 年 7 月 12 日提交之第 62/697,281 號之 35 U.S.C. §119(e)下的權益，所有該等案件皆以引用方式併入。

**【0023】** 以下說明闡釋本技術之實例性實施例。然而，應認識到，該說明並不意欲限制本揭示案之範圍，相反僅提供作為實例性實施例之說明。

## **1. 定義**

**【0024】** 如本說明書中所使用，除非在使用其之上下文中另外指明，否則以下片語及符號通常意欲具有如下文所述之含義。

**【0025】** 並不在兩個字母或符號之間之破折號(「-」)用於指示取代基之連接

點。舉例而言， $\text{-C(O)NH}_2$  經由碳原子連接。在化學基團前端或末端之破折號係為了方便；化學基團可在不損失其常見含義之情況下繪示為具有或無一或多個破折號。繪製穿過結構中之線之破浪線或虛線指示基團之指定連接點。除非在化學或結構上需要，否則化學基團之書寫或命名順序不指示或暗示任何方向性或立體化學。

**【0026】** 前綴「 $\text{C}_{u-v}$ 」指示以下基團具有  $u$  至  $v$  個碳原子。舉例而言，「 $\text{C}_{1-6}$  烷基」指示烷基具有 1 至 6 個碳原子。

**【0027】** 提及「約」一值或參數在本文中包括(且闡述)針對該值或參數本身之實施例。在某些實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 10\%$ 。在其他實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 5\%$ 。在某些其他實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 1\%$ 。術語「約  $X$ 」亦包括「 $X$ 」之說明。除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一」及「該」亦包括複數個指示物。因此，例如，在提及「化合物」時包括複數種該等化合物且在提及「分析」時包括提及熟習此項技術者已知之一或多種分析及其等效形式。

**【0028】** 「烷基」係指無支鏈或具支鏈飽和烴鏈。如本文所用，烷基具有 1 至 20 個碳原子(亦即， $\text{C}_{1-20}$  烷基)、1 至 12 個碳原子(亦即， $\text{C}_{1-12}$  烷基)、1 至 8 個碳原子(亦即， $\text{C}_{1-8}$  烷基)、1 至 6 個碳原子(亦即， $\text{C}_{1-6}$  烷基)或 1 至 4 個碳原子(亦即， $\text{C}_{1-4}$  烷基)。烷基之實例包括(例如)甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基及 3-甲基戊基。當具有特定數目之碳之烷基基團由化學名稱命名或由分子式鑑別時，可涵蓋具有該數目之碳之所有位置異構物；因此，例如，「丁基」包括正丁基(亦即， $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3$ )、第二丁基(亦即， $\text{-CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_3$ )、異丁基(亦

即， $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及第三丁基(亦即， $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )；且「丙基」包括正丙基(亦即， $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ )及異丙基(亦即， $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )。

**【0029】** 可使用某些常用替代化學名稱。舉例而言，諸如二價「烷基」、二價「芳基」、二價雜芳基等二價基團亦可分別稱作「伸烷基」或「烷烯基」(例如，甲烯基、乙烯基及丙烯基)、「伸芳基」或「芳烯基」(例如，對於伸雜芳基而言，苯烯基或萘烯基或喹啉基)。同樣，除非另外明確指明基團之組合在本文中係指一個部分(例如芳基烷基或芳烷基)，否則最後提及之基團含有該部分連接至分子之剩餘部分所藉由之原子。

**【0030】** 「烯基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且具有 2 至 20 個碳原子(亦即， $\text{C}_{2-20}$  烯基)、2 至 8 個碳原子(亦即， $\text{C}_{2-8}$  烯基)、2 至 6 個碳原子(亦即， $\text{C}_{2-6}$  烯基)或 2 至 4 個碳原子(亦即， $\text{C}_{2-4}$  烯基)之烷基。烯基之實例包括(例如)乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括 1,2-丁二烯基及 1,3-丁二烯基)。

**【0031】** 「炔基」係指含有至少一個碳-碳三鍵且具有 2 至 20 個碳原子(亦即， $\text{C}_{2-20}$  炔基)、2 至 8 個碳原子(亦即， $\text{C}_{2-8}$  炔基)、2 至 6 個碳原子(亦即， $\text{C}_{2-6}$  炔基)或 2 至 4 個碳原子(亦即， $\text{C}_{2-4}$  炔基)之烷基。術語「炔基」亦包括具有一個三鍵及一個雙鍵之彼等基團。

**【0032】** 「烷氧基」係指基團「烷基-O-」。烷氧基之實例包括(例如)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基及 1,2-二甲基丁氧基。

**【0033】** 「烷氧基烷基」係指基團「烷基-O-烷基」。

**【0034】** 「烷硫基」係指基團「烷基-S-」。「烷基亞磺醯基」係指基團「烷基-S(O)-」。「烷基磺醯基」係指基團「烷基-S(O)<sub>2</sub>-」。「烷基磺醯基烷基」係

指-烷基-S(O)<sub>2</sub>-烷基。

**【0035】** 「**醯基**」係指基團-C(O)R<sup>y</sup>，其中 R<sup>y</sup>係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義。醯基之實例包括(例如)甲醯基、乙醯基、環己基羰基、環己基甲基-羰基及苯甲醯基。

**【0036】** 「**醯胺基**」係指「**C-醯胺基**」(其係指基團-C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>)及「**N-醯胺基**」(其係指基團-NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>)二者，其中 R<sup>y</sup>及 R<sup>z</sup>獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基，各可視情況經取代，如本文所定義；或 R<sup>y</sup>及 R<sup>z</sup>一起形成環烷基或雜環基，各可視情況經取代，如本文所定義。

**【0037】** 「**胺基**」係指基團-NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>，其中 R<sup>y</sup>及 R<sup>z</sup>獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義。

**【0038】** 「**胺基烷基**」係指基團「-烷基-NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>」，其中 R<sup>y</sup>及 R<sup>z</sup>獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義。

**【0039】** 「**甲脒基**」係指-C(NR<sup>y</sup>)(NR<sup>z</sup>)<sub>2</sub>，其中 R<sup>y</sup>及 R<sup>z</sup>獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義。

**【0040】** 「**芳基**」係指具有單一環(例如，單環)或多個環(例如，二環或三環)、包括稠合系統之芳香族碳環基團。如本文所用，芳基具有 6 至 20 個環碳原子(亦即，C<sub>6-20</sub>芳基)、6 至 12 個環碳原子(亦即，C<sub>6-12</sub>芳基)或 6 至 10 個環碳原子(亦即，C<sub>6-10</sub>芳基)。芳基之實例包括(例如)苯基、萘基、蒽基及蒽基。然而，芳基絕不

以任何方式涵蓋下文所定義之雜芳基或與其重疊。若一或多個芳基與雜芳基稠合，則所得環系統係雜芳基。若一或多個芳基與雜環基稠合，則所得環系統係雜環基。

**【0041】** 「芳基烷基」或「芳烷基」係指基團「芳基-烷基-」。

**【0042】** 「胺甲醯基」係指「O-胺甲醯基」(其係指基團-O-C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>)及「N-胺甲醯基」(其係指基團-NR<sup>y</sup>C(O)OR<sup>z</sup>)，其中 R<sup>y</sup> 及 R<sup>z</sup> 獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義。

**【0043】** 「羧基酯」或「酯」係指-OC(O)R<sup>x</sup> 及-C(O)OR<sup>x</sup> 二者，其中 R<sup>x</sup> 係烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義。

**【0044】** 「氰基烷基」係指如上文所定義之烷基，其中一或多個(例如，1 或 2 個)氫原子由氰基(-CN)置換。

**【0045】** 「環烷基」係指具有一或多個單一環或多個環、包括稠合、橋接及螺環系統之飽和或部分不飽和環狀烷基。術語「環烷基」包括環烯基(亦即，具有至少一個雙鍵之環狀基團)及具有至少一個 sp<sup>3</sup> 碳原子(亦即，至少一個非芳香族環)之碳環稠合環系統。如本文所用，環烷基具有 3 至 20 個環碳原子(亦即，C<sub>3-20</sub> 環烷基)、3 至 12 個環碳原子(亦即，C<sub>3-12</sub> 環烷基)、3 至 10 個環碳原子(亦即，C<sub>3-10</sub> 環烷基)、3 至 8 個環碳原子(亦即，C<sub>3-8</sub> 環烷基)或 3 至 6 個環碳原子(亦即，C<sub>3-6</sub> 環烷基)。單環基團包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環基團包括例如二環[2.2.1]庚基、二環[2.2.2]辛烷基、金剛烷基、降莖基、十氫萘基、7,7-二甲基-二環[2.2.1]庚基及諸如此類。此外，術語環烷基意

欲涵蓋可稠合至芳基環之任何非芳香族環，而與分子之其餘部分之連接無關。此外，當在同一碳原子上存在兩個取代位置時，環烷基亦包括「螺環烷基」，例如螺[2.5]辛烷基、螺[4.5]癸烷基或螺[5.5]十一烷基。

**【0046】** 「環烷氧基」係指「-O-環烷基」。

**【0047】** 「環烷基烷基」係指基團「環烷基-烷基-」。

**【0048】** 「環烷基烷氧基」係指「-O-烷基-環烷基」。

**【0049】** 「胍基」係指  $\text{-NR}^y\text{C(=NR}^z\text{)(NR}^y\text{R}^z\text{)}$ ，其中每一  $\text{R}^y$  及  $\text{R}^z$  獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義。

**【0050】** 「胼基」係指  $\text{-NHNH}_2$ 。

**【0051】** 「亞胺基」係指基團  $\text{-C(NR}^y\text{)R}^z$ ，其中  $\text{R}^y$  及  $\text{R}^z$  各自獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義。

**【0052】** 「鹽亞胺基」係指基團  $\text{-C(O)NR}^y\text{C(O)R}^z$ ，其中  $\text{R}^y$  及  $\text{R}^z$  各自獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義。

**【0053】** 「鹵素」或「鹵基」係指佔據週期表之 VIIA 族之原子，例如氟、氯、溴或碘。

**【0054】** 「鹵代烷基」係指如上文所定義之無支鏈或具支鏈烷基，其中一或多個(例如，1 至 6 或 1 至 3 個)氫原子由鹵素置換。舉例而言，若基團經一個以上鹵素取代，則其可藉由使用對應於所連接之鹵素部分之數目之前綴來提及。二鹵代烷基及三鹵代烷基係指經兩個(「二」)或三個(「三」)鹵基取代之烷基，

其可為但不一定為相同鹵素。鹵代烷基之實例包括(例如)三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及諸如此類。

**【0055】** 「鹵代烷氧基」係指如上文所定義之烷氧基，其中一或多個(例如，1 至 6 或 1 至 3 個)氫原子經鹵素置換。

**【0056】** 「羥基烷基」係指如上文所定義之烷基，其中一或多個(例如，1 至 6 或 1 至 3 個)氫原子由羥基置換。

**【0057】** 「雜烷基」係指其中一或多個碳原子(及任何締合之氫原子)各自獨立地係經相同或不同雜原子基團置換之烷基，前提係與分子之其餘部分之連接點係經由碳原子。術語「雜烷基」包括具有碳及雜原子之無支鏈或具支鏈飽和鏈。舉例而言，1、2 或 3 個碳原子可獨立地經相同或不同之雜原子基團置換。雜原子基團包括(但不限於)  $-NR^y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$  及諸如此類，其中  $R^y$  係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義。雜烷基之實例包括(例如)醚(例如， $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  等)、硫醚(例如， $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$  等)、砜(例如， $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  等)及胺(例如， $-\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}^y\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$  等，其中  $R^y$  係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義)。如本文所用，雜烷基包括 1 至 10 個碳原子、1 至 8 個碳原子或 1 至 4 個碳原子；及 1 至 3 個雜原子、1 至 2 個雜原子或 1 個雜原子。



**【0058】** 「伸雜烷基」係指其中一或多個(例如，1 至 5 或 1 至 3 個)碳原子(及任何締合之氫原子)各自獨立地經相同或不同雜原子基團置換之二價烷基(亦即，伸烷基)，前提係當 L 係伸雜烷基時，則伸雜烷基與哌喃之連接點係經由碳原子。「伸雜烷基」在鏈內必須具有至少一個碳及至少一個雜原子基團。進一步當 L 係伸雜烷基時，伸雜烷基與-R<sup>2</sup>之連接點可經由碳原子或雜原子。術語「伸雜烷基」包括具有碳及雜原子之無支鏈或具支鏈之飽和鏈。舉例而言，1、2 或 3 個碳原子可獨立地經相同或不同之雜原子基團置換。雜原子基團包括(但不限於) -NR<sup>y</sup>-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-及諸如此類，其中 R<sup>y</sup> 係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義。伸雜烷基之實例包括(例如) -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NR<sup>y</sup>CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)NR<sup>y</sup>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>y</sup>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>y</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>y</sup>CH<sub>2</sub>-等，其中 R<sup>y</sup> 係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義)。如本文所用，伸雜烷基包括 1 至 10 個碳原子、1 至 8 個碳原子或 1 至 4 個碳原子；及 1 至 3 個雜原子、1 至 2 個雜原子或 1 個雜原子。如本文所用術語「伸雜烷基」不包括諸如醯胺或在一或多個碳原子上存在側氧基之其他官能基等基團。

**【0059】** 「雜芳基」係指具有單一環、多個環或多個稠合環之芳香族基團，其中一或多個環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。如本文所用，雜芳基包括 1 至 20 個環碳原子(亦即，C<sub>1-20</sub> 雜芳基)、3 至 12 個環碳原子(亦即，C<sub>3-12</sub> 雜芳基)或 3

至 8 個碳環原子(亦即， $C_{3-8}$  雜芳基)；及 1 至 5 個環雜原子、1 至 4 個環雜原子、1 至 3 個環雜原子、1 至 2 個環雜原子或 1 個環雜原子，環雜原子係獨立地選自氮、氧及硫。在某些情況下，雜芳基包括 5-10 員環系統、5-7 員環系統或 5-6 員環系統，各獨立地具有 1 至 4 個環雜原子、1 至 3 個環雜原子、1 至 2 個環雜原子或 1 個環雜原子，環雜原子係獨立地選自氮、氧及硫。雜芳基之實例包括(例如)吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡咯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻吩基(苯并噻吩基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋喃基、吡啶基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、吡唑基、異吡咯基、異噻啉基、異噁唑基、蔡啶基、噁二唑基、噁唑基、1-側氧基吡啶基、1-側氧基嘧啶基、1-側氧基吡嗪基、1-側氧基喹啉基、吩嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、奎寧環基、異噻啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基及三嗪基。稠合雜芳基環之實例包括(但不限於)苯并[d]噻唑基、噻啉基、異噻啉基、苯并[b]噻吩基、吡唑基、苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基及咪唑并[1,5-a]吡啶基，其中雜芳基可經由稠合系統之任一環結合。將具有單一或多個稠合環、含有至少一個雜原子之任何芳香族環視為雜芳基，而與分子之其餘部分之連接無關(亦即，經由稠合環中之任一者)。雜芳基不涵蓋如上文所定義之芳基或與其重疊。

**【0060】** 「雜芳基烷基」係指基團「雜芳基-烷基-」。

**【0061】** 「雜環基」係指飽和或部分不飽和環狀烷基，其中一或多個環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。術語「雜環基」包括雜環烯基(亦即，具有至少一個雙鍵之雜環基)、橋接雜環基、稠合雜環基及螺-雜環基。雜環基可為單一環或多

個環，其中多個環可稠合、橋接或螺環，且可包含一或多個(例如，1至3個)側氧基(=O)或 N-氧化物(-O-)部分。將含有至少一個雜原子之非芳香族環視為雜環基，而與連接無關(亦即，可經由碳原子或雜原子結合)。此外，術語雜環基意欲涵蓋含有至少一個雜原子之任何非芳香族環，該環可稠合至芳基或雜芳基環，而與分子之其餘部分之連接無關。如本文所用，雜環基具有2至20個環碳原子(亦即，C<sub>2-20</sub>雜環基)、2至12個環碳原子(亦即，C<sub>2-12</sub>雜環基)、2至10個環碳原子(亦即，C<sub>2-10</sub>雜環基)、2至8個環碳原子(亦即，C<sub>2-8</sub>雜環基)、3至12個環碳原子(亦即，C<sub>3-12</sub>雜環基)、3至8個環碳原子(亦即，C<sub>3-8</sub>雜環基)或3至6個環碳原子(亦即，C<sub>3-6</sub>雜環基)；具有1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子，環雜原子獨立地選自氮、硫或氧。雜環基之實例包括(例如)氮雜環丁基、氮呋基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并[b][1,4]二氧雜環庚基、1,4-苯并二噁烷基、苯并哌喃基、苯并二氧雜環己烯基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃酮基、二氧戊環基、二氮哌喃基、氮哌喃基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氮異喹啉基、呋喃酮基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡啶基、吡啶基、異吡啶基、異噻唑啉基、異噻唑啉基、嗎啉基、八氮吡啶基、八氮異吡啶基、2-側氧基六氮吡啶基、2-側氧基六氮吡啶基、2-側氧基吡咯啉基、噻唑啉基、環氧乙基、氧雜環丁基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、六氮吡啶基、六氮吡啶基、4-六氮吡啶酮基、吡咯啉基、吡啶基、奎寧環基、噻唑啉基、四氮呋喃基、四氮哌喃基、三噻烷基、四氮喹啉基、噻吩基(亦即，噻吩基)、硫嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫嗎啉基及 1,1-二側氧基-硫嗎啉基。當在同一碳原子上存在兩個取代位置時，術語「雜環基」亦包括「螺雜環基」。螺-雜環基環之實例包括(例如)二環及三環系統，例如氧雜二環[2.2.2]辛烷基、2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷基、

2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛烷基及 6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚基。稠合雜環基環之實例包括(但不限於) 1,2,3,4-四氫異喹啉基、4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶基、吲哚啉基及異吲哚啉基，其中雜環基可經由稠合系統之任一環結合。

**【0062】** 「雜環基烷基」係指基團「雜環基-烷基-」。

**【0063】** 「肟」係指基團- $\text{CR}^y(\text{=NOH})$ ，其中  $\text{R}^y$  係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義。

**【0064】** 「磺醯基」係指基團- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$ ，其中  $\text{R}^y$  係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義。磺醯基之實例係甲基磺醯基、乙基磺醯基、苯基磺醯基及甲苯磺醯基。

**【0065】** 「亞磺醯基」係指基團- $\text{S}(\text{O})\text{R}^y$ ，其中  $\text{R}^y$  係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義。亞磺醯基之實例係甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、苯基亞磺醯基及甲苯亞磺醯基。

**【0066】** 「磺醯胺基」係指基團- $\text{SO}_2\text{NR}^y\text{R}^z$  及 - $\text{NR}^y\text{SO}_2\text{R}^z$ ，其中  $\text{R}^y$  及  $\text{R}^z$  各自獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義。

**【0067】** 術語「可選」或「視情況」意指隨後闡述之事件或情況可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況以及該事件或情形未發生之情況。同樣，術語「視情況經取代」係指所命名原子或基團上之任一或多個(例如，1 至 5 或 1 至 3 個)氫原子可由除氫外之部分置換或不可由除氫外之部分置換。

**【0068】** 本文所用之術語「經取代」意指上述基團(亦即，烷基、烯基、炔基、

伸烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、環烷基、芳基、雜環基、雜芳基及/或雜烷基)中之任一者，其中至少一個(例如，1至5或1至3個)氫原子由與非氫原子之鍵置換，例如但不限於烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、鹽基、鹽胺基、胺基、甲脒基、芳基、芳烷基、疊氮基、胺甲鹽基、羧基、羧基酯、氰基、環烷基、環烷基烷基、胍基、鹵基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、經基烷基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、-NHNH<sub>2</sub>、=NNH<sub>2</sub>、亞胺基、鹽亞胺基、經基、側氧基、肟、硝基、磺鹽基、亞磺鹽基、烷基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、硫氰酸根、-S(O)OH、-S(O)<sub>2</sub>OH、磺鹽胺基、硫醇、硫氧基、N-氧化物或-Si(R<sup>y</sup>)<sub>3</sub>，其中每一 R<sup>y</sup> 獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基。

**【0069】** 在某些實施例中，「經取代」包括上述烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中之任一者，其中一或多個(例如，1至5或1至3個)氫原子獨立地係經氘、鹵基、氰基、硝基、疊氮基、側氧基、烷基、烯基、炔基、鹵代烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>g</sup>C(=O)R<sup>h</sup>、-NR<sup>g</sup>C(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>g</sup>C(=O)OR<sup>h</sup>、-NR<sup>g</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>h</sup>、-C(=O)R<sup>g</sup>、-C(=O)OR<sup>g</sup>、-OC(=O)OR<sup>g</sup>、-OC(=O)R<sup>g</sup>、-C(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-OC(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-OR<sup>g</sup>、-SR<sup>g</sup>、-S(=O)R<sup>g</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>、-OS(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>g</sup>、-S(=O)<sub>1-2</sub>OR<sup>g</sup>、-NR<sup>g</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、=NSO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>、=NOR<sup>g</sup>、-S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SCF<sub>3</sub>或-OCF<sub>3</sub>置換。在某些實施例中，「經取代」亦意指上述基團中之任一者，其中一或多個(例如，1至5或1至3個)氫原子經-C(=O)R<sup>g</sup>、-C(=O)OR<sup>g</sup>、-C(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>或-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>置換。在上文中，R<sup>g</sup>及 R<sup>h</sup>相同或不同且獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、硫代烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵代烷基、雜環基、雜環基烷基、

雜芳基及/或雜芳基烷基。在某些實施例中，「經取代」亦意指上述基團中之任一者，其中一或多個(例如，1 至 5 或 1 至 3 個)氫原子由與胺基、氰基、羥基、亞胺基、硝基、側氧基、硫氧基、鹵基、烷基、烷氧基、烷基胺基、硫代烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵代烷基、雜環基、N-雜環基、雜環基烷基、雜芳基及/或雜芳基烷基之鍵置換，或  $R^g$  及  $R^h$  及  $R^i$  中之二者與其連接之原子一起形成雜環基環，該雜環基環視情況經以下基團取代：側氧基、鹵基或視情況經側氧基、鹵基、胺基、羥基或烷氧基取代之烷基。

**【0070】** 本文中並不意欲包括藉由用無限附加之其他取代基定義取代基獲得之聚合物或類似不確定結構(例如，具有經取代烷基之經取代芳基，該經取代烷基自身由經取代芳基取代，該經取代芳基進一步由經取代雜烷基取代，等)。除非另有說明，否則本文所述化合物中之連續取代之最大數目係 3。舉例而言，經取代芳基經兩個其他經取代芳基之連續取代限於((經取代芳基)經取代芳基)經取代芳基。類似地，上述定義並不意欲包括不許可之取代樣式(例如，經 5 個氟取代之甲基或具有兩個毗鄰氧環原子之雜芳基)。該等不許可之取代樣式為熟習此項技術者所熟知。在用於修飾化學基團時，術語「經取代」可闡述本文中定義之其他化學基團。

**【0071】** 在某些實施例中，如本文所用片語「一或多個」係指 1 至 5 個。在某些實施例中，如本文所用片語「一或多個」係指 1 至 3 個。

**【0072】** 本文給出之任一化合物或結構亦意欲表示化合物之未標記形式以及同位素標記形式。該等形式之化合物可稱作「同位素富集之類似物」。同位素標記之化合物具有本文繪示之結構，只是一或多個原子由具有所選原子質量或質量數之原子置換。可納入所揭示化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、

氧、磷、氟、氯及碘之同位素，例如分別 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$  及  $^{125}\text{I}$ 。本揭示案之各種同位素標記之化合物，例如其中納入諸如例如 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$  及  $^{14}\text{C}$  等放射性同位素之彼等。該等同位素標記之化合物可用於代謝研究、反應動力學研究、檢測或成像技術(例如正電子發射斷層掃描術(PET)或單光子發射電腦斷層掃描術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析)或患者之放射性治療。

**【0073】** 術語「同位素富集之類似物」包括本文所述化合物之「氘化類似物」，其中一或多個氫由氘(例如碳原子上之氫)置換。該等化合物在投與哺乳動物(特定而言人類)時展現增加之代謝抗性且因此可用於延長任何化合物之半衰期。參見(例如) Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)。該等化合物係藉由業內熟知之方式(例如藉由採用一或多個氫經氘置換之起始材料)來合成。

**【0074】** 本揭示案之經氘標記或取代之治療性化合物具有改良之與分佈、代謝及排泄(ADME)相關之 DMPK (藥物代謝及藥物動力學)性質。用較重同位素(例如氘)進行取代因更強代謝穩定性可提供某些治療優勢，例如延長之活體內半衰期、降低之劑量需求及/或治療指數改良。 $^{18}\text{F}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$  標記之化合物可用於 PET 或 SPECT 或其他成像研究。本揭示案之同位素標記之化合物及其前藥通常可藉由實施在反應圖中或在下文所述實例及製備中所揭示之程序藉由用易於獲得之同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。應瞭解，在此上下文中氘被視為本文所述之化合物之取代基。

**【0075】** 此一較重同位素(具體而言氘)之濃度可由同位素富集因子定義。在本揭示案之化合物中，未明確命名為特定同位素之任何原子意指表示該原子之任

何穩定同位素。除非另外陳述，否則當位置明確命名為「H」或「氫」時，該位置應理解為在其天然豐度同位素組合物下具有氫。因此，在本揭示案之化合物中，明確命名為氘(D)之任何原子意欲表示氘。

**【0076】** 在許多情形下，本揭示案之化合物藉助胺基及/或羧基或與其類似之基團之存在能夠形成酸及/或鹼式鹽。

**【0077】** 亦提供本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、氘化類似物、立體異構物、立體異構物之混合物及前藥。「醫藥學上可接受之」或「生理學上可接受之」係指可用於製備適於獸醫或人類醫藥使用之醫藥組合物之化合物、鹽、組合物、劑型及其他材料。

**【0078】** 術語給定化合物之「醫藥學上可接受之鹽」係指保留給定化合物之生物有效性及性質且在生物學或其他方面合意之鹽。「醫藥學上可接受之鹽」或「生理學上可接受之鹽」包括例如與無機酸形成之鹽及與有機酸形成之鹽。另外，若本文所述化合物係以酸加成鹽形式獲得，則可藉由鹼化酸性鹽之溶液獲得游離鹼。相反，若產物係游離鹼，則加成鹽、特定而言醫藥學上可接受之加成鹽可藉由將游離鹼溶解於適宜有機溶劑中且用酸處理溶液、根據自鹼性化合物製備酸加成鹽之習用程序來產生。熟習此項技術者將識別可用於製備無毒之醫藥學上可接受之加成鹽的各種合成方法。醫藥學上可接受之酸加成鹽可自無機酸或有機酸製備。衍生自無機酸之鹽包括(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類。衍生自有機酸之鹽包括(例如)乙酸、丙酸、葡萄糖酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及諸如此類。同樣，醫藥學上可接受之鹼加成鹽可自無機鹼或有機鹼製備。衍生自無機鹼之



鹽包括(僅舉例而言)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、鋁鹽、銨鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)一級、二級及三級胺之鹽，該等胺係例如烷基胺(亦即， $\text{NH}_2(\text{烷基})$ )、二烷基胺(亦即， $\text{HN}(\text{烷基})_2$ )、三烷基胺(亦即， $\text{N}(\text{烷基})_3$ )、經取代烷基胺(亦即， $\text{NH}_2(\text{經取代烷基})$ )、二(經取代烷基)胺(亦即， $\text{HN}(\text{經取代烷基})_2$ )、三(經取代烷基)胺(亦即， $\text{N}(\text{經取代烷基})_3$ )、烯基胺(亦即， $\text{NH}_2(\text{烯基})$ )、二烯基胺(亦即， $\text{HN}(\text{烯基})_2$ )、三烯基胺(亦即， $\text{N}(\text{烯基})_3$ )、經取代烯基胺(亦即， $\text{NH}_2(\text{經取代烯基})$ )、二(經取代烯基)胺(亦即， $\text{HN}(\text{經取代烯基})_2$ )、三(經取代烯基)胺(亦即， $\text{N}(\text{經取代烯基})_3$ )、單-、二-或三-環烷基胺(亦即， $\text{NH}_2(\text{環烷基})$ 、 $\text{HN}(\text{環烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{環烷基})_3$ )、單-、二-或三-芳基胺(亦即， $\text{NH}_2(\text{芳基})$ 、 $\text{HN}(\text{芳基})_2$ 、 $\text{N}(\text{芳基})_3$ )或混合胺等。適宜胺之具體實例包括(僅舉例而言)異丙胺、三甲胺、二乙胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、六氫吡嗪、六氫吡啶、嗎啉、N-乙基六氫吡啶及諸如此類。

**【0079】** 術語「水合物」係指藉由組合本文所述化合物與水所形成的複合物。

**【0080】** 「溶劑合物」係指一或多個溶劑分子與本揭示案之化合物之締合或複合物。形成溶劑合物之溶劑之實例包括(但不限於)水、異丙醇、乙醇、甲醇、二甲亞碲、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。

**【0081】** 一些化合物以互變異構物形式存在。互變異構物彼此平衡。舉例而言，含醯胺之化合物可與亞胺酸互變異構物平衡存在。不管顯示何種互變異構物及不管互變異構物間之平衡性質如何，化合物應被熟習此項技術者理解為包含醯胺及亞胺酸互變異構物。因此，含醯胺之化合物應理解為包括其亞胺酸互變異構物。同樣，含亞胺酸之化合物應理解為包括其醯胺互變異構物。

**【0082】** 本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽包括不對稱中心且因此可產

生可在絕對立體化學方面定義為(*R*)-或(*S*)-或針對胺基酸之(*D*)-或(*L*)-的鏡像異構物、非鏡像異構物及其他立體異構物形式。本發明意欲包括所有該等可能之異構物以及其外消旋及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(*R*)-及(*S*)-或(*D*)-及(*L*)-異構物可使用手性合成子或手性試劑來製備或使用習用技術(例如層析及分段結晶)來拆分。用於製備/分離個別鏡像異構物之習用技術包括自適宜光學純之前體手性合成或使用例如手性高壓液相層析(HPLC)拆分外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)。當本文所述化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另外指明，否則該等化合物意欲包括 *E* 及 *Z* 幾何異構物。

**【0083】** 「立體異構物」係指由經相同鍵鍵結之相同原子構成但具有不可互換之不同三維結構之化合物。本發明涵蓋各種立體異構物及其混合物且包括「鏡像異構物」，其係指分子彼此為不可重疊鏡像之兩種立體異構物。

**【0084】** 「非鏡像異構物」係具有至少兩個不對稱原子、但彼此不為鏡像之立體異構物。

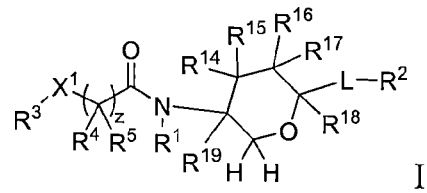
**【0085】** 使用「粗鍵」樣式(粗線或平行線)以圖形方式指示如本文繪示之化合物之相對中心，且使用楔形鍵(粗線或平行線)繪示絕對立體化學。

**【0086】** 「前藥」意指當該前藥投與哺乳動物個體時根據本文所述結構活體內釋放活性母體藥物的任何化合物。本文所述化合物之前藥係藉由修飾本文所述化合物中存在之官能基來製備，使得該等修飾可在活體內裂解以釋放母化合物。前藥可藉由修飾化合物中存在之官能基來製備，使得該等修飾在常規操作或活體內裂解成母化合物。前藥包括本文所述化合物，其中本文所述化合物中之羥基、胺基、羧基或硫氫基分別鍵結至可活體內裂解以再生成游離羥基、胺基或硫氫基之任何基團。前藥之實例包括(但不限於)本文所述化合物中之羥基官

能基之酯(例如，乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物)、醯胺、胍、胺基甲酸酯(例如，N,N-二甲基胺基羰基)及諸如此類。前藥之製備、選擇及使用論述於以下中：T. Higuchi 及 V. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」, the A.C.S. Symposium Series 之第 14 卷；「Design of Prodrugs,」編輯 H. Bundgaard, Elsevier, 1985；及 Bioreversible Carriers in Drug Design, 編輯 Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987，其全文各自以引用方式併入本文中。

## 2. 化合物

**【0087】** 本文提供作為真核起始因子 2B 調節劑之化合物。在某些實施例中，提供式 I 化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中：

L 係視情況經 1 至 6 個 R<sup>10</sup> 取代之伸雜烷基，或 L 係視情況經一或多個 R<sup>13</sup> 取代之雜環基或雜芳基環；

z 係 0 或 1；

X<sup>1</sup> 係 O、NR<sup>9</sup> 或鍵；前提係當 z 係 0 時，X<sup>1</sup> 不為 O；

R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> 及 R<sup>17</sup> 獨立地係氫、鹵基、氰基、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 鹵代烷基，或 R<sup>14</sup> 及 R<sup>16</sup> 與其連接之原子一起形成 C<sub>3-6</sub> 環烷基環，或 R<sup>14</sup> 及 R<sup>15</sup> 與其連接之碳原子一起形成 C=O，或 R<sup>16</sup> 及 R<sup>17</sup> 與其連接之碳原子一起形

成 C=O；

$R^{18}$  及  $R^{19}$  獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷基，或  $R^{18}$  及  $R^{19}$  一起形成視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之  $C_{1-3}$  伸烷基橋；

$R^1$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代，或  $R^1$  及  $R^5$  一起形成視情況經一或多個  $R^{11}$  取代之雜環基環；

$R^2$  係  $C_{1-12}$  烷基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^3$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^4$  及  $R^5$  獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基或  $C_{2-12}$  炔基，除氫外，各獨立地視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

或  $R^3$  及  $R^4$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

或  $R^4$  及  $R^5$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  各自獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$  或  $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ ，其中  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

或  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  中之二者與其連接之原子一起形成獨立地視情況由一或多個鹵基、側氧基或  $C_{1-12}$  烷基取代之雜環基，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由一或多個側

氧基、鹵基、羥基或胺基取代；

$R^9$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

每一  $R^{10}$  獨立地係鹵基、羥基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基；

每一  $R^{11}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$  或  $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中  $R^{11}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

每一  $R^{12}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{12}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；

每一  $R^{13}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{13}$  之每一烷基、

烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；

每一  $R^{20}$  及  $R^{21}$  獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基；

或  $R^{20}$  及  $R^{21}$  與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；且

每一  $R^{30}$  及  $R^{31}$  獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基；

或  $R^{30}$  及  $R^{31}$  與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代。

**【0088】** 在某些實施例中，提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中：

L 係視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之伸雜烷基，或 L 係視情況經一或多個  $R^{13}$  取代之雜環基或雜芳基環；

z 係 0 或 1；

$X^1$  係 O、 $NR^9$  或鍵；前提係當 z 係 0 時， $X^1$  不為 O；

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  獨立地係氫、鹵基、氰基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基，或  $R^{14}$  及  $R^{16}$  與其連接之原子一起形成  $C_{3-6}$  環烷基環；

$R^{18}$  及  $R^{19}$  獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷基，或  $R^{18}$  及  $R^{19}$  一起形成視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之  $C_{1-3}$  伸烷基橋；

$R^1$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代，或  $R^1$  及  $R^5$  一起形成視情況經一或多個  $R^{11}$  取代之雜環基環；

$R^2$  係  $C_{1-12}$  烷基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^3$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^4$  及  $R^5$  獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基或  $C_{2-12}$  炔基，除氫外，各獨立地視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

或  $R^3$  及  $R^4$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

或  $R^4$  及  $R^5$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  各自獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$  或  $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ ，其中  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

或  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  中之二者與其連接之原子一起形成獨立地視情況由一或多個鹵基、側氧基或  $C_{1-12}$  烷基取代之雜環基，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；

$R^9$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

每一  $R^{10}$  獨立地係鹵基、羥基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基；

每一  $R^{11}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$  或  $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中  $R^{11}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

每一  $R^{12}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{12}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；

每一  $R^{13}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{13}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；

每一  $R^{20}$  及  $R^{21}$  獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺



基取代之  $C_{1-12}$  烷基；

或  $R^{20}$  及  $R^{21}$  與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；且

每一  $R^{30}$  及  $R^{31}$  獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基；

或  $R^{30}$  及  $R^{31}$  與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代。

**【0089】** 在某些實施例中，當  $X^1$  係鍵時， $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  不皆為氫。在某些實施例中，當  $X^1$  係  $NR^9$  時， $R^3$  及  $R^4$  一起不形成雜環。在某些實施例中，當  $z$  係 0 且  $X^1$  係鍵時， $R^3$  不為氫。在某些實施例中，當  $z$  係 0 且  $X^1$  係鍵時， $R^3$  不為氫或甲基。

**【0090】** 在某些實施例中，提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中：

$L$  係視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之伸雜烷基，或  $L$  係視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{13}$  取代之雜環基或雜芳基環；

$z$  係 0 或 1；

$X^1$  係 O、 $NR^9$  或鍵；前提係當  $z$  係 0 時， $X^1$  不為 O；

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  獨立地係氫、鹵基、氰基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基，或  $R^{14}$  及  $R^{16}$  與其連接之原子一起形成  $C_{3-6}$  環烷基環；

$R^{18}$  及  $R^{19}$  獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷基，或  $R^{18}$  及  $R^{19}$  一起形成視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$

取代之  $C_{1-3}$  伸烷基橋；

$R^1$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{11}$  取代，或  $R^1$  及  $R^5$  一起形成視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{11}$  取代之雜環基環；

$R^2$  係  $C_{1-12}$  烷基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{11}$  取代；

$R^3$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，除氫外，各視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{11}$  取代；

$R^4$  及  $R^5$  獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基或  $C_{2-12}$  炔基，除氫外，各獨立地視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{11}$  取代；

或  $R^3$  及  $R^4$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{11}$  取代；

或  $R^4$  及  $R^5$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{11}$  取代；

$R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  各自獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$  或  $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ ，其中  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{12}$  取代；

或  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  中之二者與其連接之原子一起形成獨立地視情況由 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個鹵基、側氧基或  $C_{1-12}$  烷基取代之雜環基，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；

$R^9$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各

視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{11}$  取代；

每一  $R^{10}$  獨立地係鹵基、羥基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基；

每一  $R^{11}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$  或  $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中  $R^{11}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{12}$  取代；

每一  $R^{12}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{12}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個鹵基或  $C_{1-12}$  烷基取代，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；

每一  $R^{13}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{13}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經 1 至 5 個或 1 至 4

個或 1 至 3 個鹵基或  $C_{1-12}$  烷基取代，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；

每一  $R^{20}$  及  $R^{21}$  獨立地係氫或獨立地視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基；

或  $R^{20}$  及  $R^{21}$  與其連接之原子一起形成獨立地視情況由 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個鹵基或  $C_{1-12}$  烷基取代之雜環基，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；且

每一  $R^{30}$  及  $R^{31}$  獨立地係氫或獨立地視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基；

或  $R^{30}$  及  $R^{31}$  與其連接之原子一起形成獨立地視情況由 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個鹵基或  $C_{1-12}$  烷基取代之雜環基，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；

前提係當  $X^1$  係鍵時， $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  不皆為氫；當  $z$  係 0 且  $X^1$  係鍵時， $R^3$  不為氫；且當  $X^1$  係  $NR^9$  時， $R^3$  及  $R^4$  一起形成雜環。

**【0091】** 在某些實施例中，提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中：

$L$  係視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之伸雜烷基，或  $L$  係視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{13}$  取代之雜環基或雜芳基環；

$z$  係 0 且  $X^1$  係鍵；

或  $z$  係 1 且  $X^1$  係 O；

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  獨立地係氫、鹵基、氰基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基，或  $R^{14}$  及  $R^{16}$  與其連接之原子一起形成  $C_{3-6}$  環烷基環；

$R^{18}$  及  $R^{19}$  獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷基，或  $R^{18}$  及  $R^{19}$  一起形成視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之  $C_{1-3}$  伸烷基橋；

$R^1$  係氫；

$R^2$  係  $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{11}$  取代；

$R^3$  係  $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，除氫外，各視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{11}$  取代；

$R^4$  及  $R^5$  獨立地係氫；

或  $R^3$  及  $R^4$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{11}$  取代；

或  $R^4$  及  $R^5$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{11}$  取代；

$R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  各自獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{12}$  取代；

或  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  中之二者與其連接之原子一起形成獨立地視情況由 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個鹵基、側氧基或  $C_{1-12}$  烷基取代之雜環基，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；

$R^9$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{11}$  取代；

每一  $R^{10}$  獨立地係鹵基、羥基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基；

每一  $R^{11}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-12}$

烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$  或  $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中  $R^{11}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個  $R^{12}$  取代；

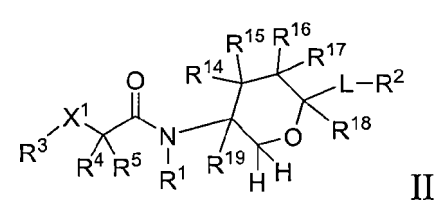
每一  $R^{12}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{12}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個鹵基或  $C_{1-12}$  烷基取代，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；

每一  $R^{13}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{13}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個鹵基或  $C_{1-12}$  烷基取代，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；

每一  $R^{20}$  及  $R^{21}$  獨立地係氫或獨立地視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個側

氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基；  
或  $R^{20}$  及  $R^{21}$  與其連接之原子一起形成獨立地視情況由 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個個鹵基或  $C_{1-12}$  烷基取代之雜環基，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；且  
每一  $R^{30}$  及  $R^{31}$  獨立地係氫或獨立地視情況經 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基；  
或  $R^{30}$  及  $R^{31}$  與其連接之原子一起形成獨立地視情況由 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個鹵基或  $C_{1-12}$  烷基取代之雜環基，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由 1 至 5 個或 1 至 4 個或 1 至 3 個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；  
前提係當  $X^1$  係鍵時， $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  不皆為氫，當  $z$  係 0 且  $X^1$  係鍵時， $R^3$  不為氫；  
且當  $X^1$  係  $NR^9$  時， $R^3$  及  $R^4$  一起形成雜環。

**【0092】** 在某些實施例中，提供式 II 化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中：

L 係視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之伸雜烷基，或 L 係視情況經一或多個  $R^{13}$  取代之雜環基或雜芳基環；

$X^1$  係 O、 $NR^9$  或鍵；

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  獨立地係氫、鹵基、氰基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基，或  $R^{14}$  及  $R^{16}$  與其連接之原子一起形成  $C_{3-6}$  環烷基環；

$R^{18}$  及  $R^{19}$  獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷基，或  $R^{18}$  及  $R^{19}$  一起形成視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之  $C_{1-3}$  伸烷基橋；

$R^1$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代，或  $R^1$  及  $R^5$  一起形成視情況經一或多個  $R^{11}$  取代之雜環基環；

$R^2$  係  $C_{1-12}$  烷基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^3$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^4$  及  $R^5$  獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基或  $C_{2-12}$  炔基，除氫外，各獨立地視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

或  $R^3$  及  $R^4$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

或  $R^4$  及  $R^5$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  各自獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$  或  $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ ，其中  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

或  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  中之二者與其連接之原子一起形成獨立地視情況由一或多個鹵基、側氧基或  $C_{1-12}$  烷基取代之雜環基，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；



$R^9$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

每一  $R^{10}$  獨立地係鹵基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基；

每一  $R^{11}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$  或  $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中  $R^{11}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

每一  $R^{12}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{12}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；

每一  $R^{13}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{13}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個鹵基或

獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；

每一  $R^{20}$  及  $R^{21}$  獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基；

或  $R^{20}$  及  $R^{21}$  與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；且

每一  $R^{30}$  及  $R^{31}$  獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基；

或  $R^{30}$  及  $R^{31}$  與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代。

**【0093】** 在某些實施例中，當  $X^1$  係鍵時， $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  不皆為氫。在某些實施例中，當  $X^1$  係  $NR^9$  時， $R^3$  及  $R^4$  一起不形成雜環。在某些實施例中，當  $X^1$  係鍵時， $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  不皆為氫，且當  $X^1$  係  $NR^9$  時， $R^3$  及  $R^4$  一起不形成雜環。在某些實施例中，當  $L$  (或環  $A$ ) 係視情況經取代雜環基或視情況經取代雜芳基環時，視情況經取代雜環基或視情況經取代雜芳基環並不經由氮原子結合至哌喃。在某些實施例中，化合物不為(3R-反式)-N-[6-(3,4-二氫-5-甲基-2,4-二側氧基-1(2H)-嘓啶基)四氫-2H-哌喃-3-基]-乙醯胺。

**【0094】** 在某些實施例中， $L$  係視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之伸雜烷基，或  $L$  係視情況經一或多個  $R^{13}$  取代之雜環基或雜芳基環；

$X^1$  係  $O$ 、 $NR^9$  或鍵；

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  獨立地係氫、鹵基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基，或  $R^{14}$  及  $R^{16}$

與其連接之原子一起形成  $C_{3-6}$  環烷基環；

$R^{18}$  及  $R^{19}$  獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷基，或  $R^{18}$  及  $R^{19}$  一起形成視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之  $C_{1-3}$  伸烷基橋；

$R^1$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代，或  $R^1$  及  $R^5$  一起形成視情況經一或多個  $R^{11}$  取代之雜環基環；

$R^2$  係  $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^3$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^4$  及  $R^5$  獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基或  $C_{2-12}$  炔基，除氫外，各獨立地視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

或  $R^3$  及  $R^4$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

或  $R^4$  及  $R^5$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  各自獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$  或  $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ ，其中  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

或  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  中之二者與其連接之原子一起形成獨立地視情況由一或多個鹵基、側氧基或  $C_{1-12}$  烷基取代之雜環基，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；

$R^9$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

每一  $R^{10}$  獨立地係鹵基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基；

每一  $R^{11}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$  或  $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中  $R^{11}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

每一  $R^{12}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{12}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；

每一  $R^{13}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{13}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個鹵基或

獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之 C<sub>1-12</sub> 烷基取代；

每一 R<sup>20</sup> 及 R<sup>21</sup> 獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之 C<sub>1-12</sub> 烷基；

或 R<sup>20</sup> 及 R<sup>21</sup> 與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之 C<sub>1-12</sub> 烷基取代；且

每一 R<sup>30</sup> 及 R<sup>31</sup> 獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之 C<sub>1-12</sub> 烷基；

或 R<sup>30</sup> 及 R<sup>31</sup> 與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之 C<sub>1-12</sub> 烷基取代。

**【0095】** 在一個實施例中，化合物並非選自：

N-((3R,6S)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-2H-嘓喃-3-基)-6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺，

(3'R,4'S,5'R)-6"-氯-4'-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)-1",2"-二氫-4,4-二甲基-2"-側氧基-N-[(3R,6S)-四氫-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2H-嘓喃-3-基]-二螺[環己烷-1,2'-吡咯啉-3',3"-[3H]吡啶]-5'-甲醯胺，

1,5-脫水-2-[[[(3'R,4'S,5'R)-6"-氯-4'-(3-氯-2-氟苯基)-3,3-雙(氟甲基)-1",2"-二氫-2"-側氧基二螺[環丁烷-1,2'-吡咯啉-3',3"-[3H]吡啶]-5'-基]羰基]胺基]-2,3,4-三去氧-6-O-甲基-D-赤-己糖醇，

1,5-脫水-2-[[[(3'R,4'S,5'R)-6"-氯-4'-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)-1",2"-二氫-4,4-二甲基-2"-側氧基二螺[環己烷-1,2'-吡咯啉-3',3"-[3H]吡啶]-5'-基]羰基]胺基]-2,3,4-三去

氧-6-O-甲基-D-赤-己糖醇，

1,5-脱水-2-[[[(3'R,4'S,5'R)-6"-氯-4'-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)-1",2"-二氘-4,4-二甲基-2"-側氧基二螺[環己烷-1,2'-吡咯啉-3',3"-[3H]呋噪]-5'-基]羰基]胺基]-2,3,4,6-四去

氧-6-(甲基磺酰基)-D-赤-己糖醇，

6-[乙醯基(2-羥基乙基)胺基]-1,5-脫水-2-[[[(3'R,4'S,5'R)-6"-氯-4'-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)-1",2"-二氫-4,4-二甲基-2"-側氧基二螺[環己烷-1,2'-吡咯啉-3',3'-[3H]吡啶]-5'-基]羰基]胺基]-2,3,4,6-四去氧-D-赤-己醣醇，

N-[(3-氯苯基)甲基]-6-氟-3,4-二氢-4-側氧基-5-[2-[四氫-5-[(2-羥基乙醯基)胺基]-2H-哌喃-2-基]乙氧基]-2-噻唑啉甲醯胺，

N-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-6-氟-3,4-二氢-4-側氧基-5-[2-[四氫-5-[(2-羥基乙醯基)胺基]-2H-哌喃-2-基]乙氧基]-2-喹唑啉甲醯胺，

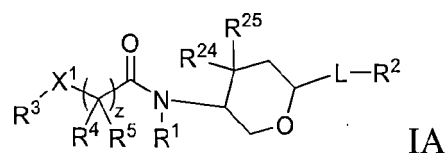
1,5-脱水-6-O-(6-氰基-4-喹啉基)-2,3,4-三去氧-2-[[[3,4-二氫-3-側氧基-2H-吡啶并[3,2-b]-1,4-噻嗪-6-基)羰基]胺基]-D-赤-己糖醇，

1,5-脱水-2,3,4-三去氧-2-[[[(3,4-二氢-3-侧氧基-2H-吡啶并[3,2-b]-1,4-噻嗪-6-基)羰基]胺基]-6-O-(2-甲氧基-8-喹啉基)-D-赤-己酏醇及

1,5-脱水-2,3,4-三去氧-2-[[[(3,4-二氢-3-侧氧基-2H-吡啶并[3,2-b]-1,4-噻嗪-6-基)羰基]胺基]-6-O-(3-甲氧基-5-喹啉基)-D-赤-己糖醇，

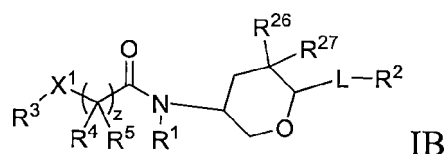
或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥。

**【0096】** 在某些實施例中，提供式 IA 化合物，



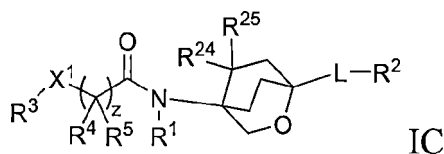
或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中  $L$ 、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及  $z$  係如本文中所定義，且  $R^{24}$  及  $R^{25}$  各自獨立地係鹵基。在某些實施例中， $R^{24}$  及  $R^{25}$  係氟。

**【0097】** 在某些實施例中，提供式 IB 化合物，



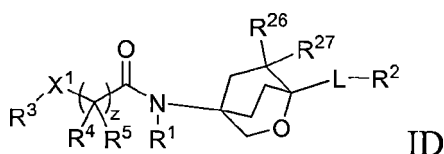
或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中  $L$ 、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及  $z$  係如本文中所定義，且  $R^{26}$  及  $R^{27}$  各自獨立地係鹵基。在某些實施例中， $R^{26}$  及  $R^{27}$  係氟。

**【0098】** 在某些實施例中，提供式 IC 化合物，



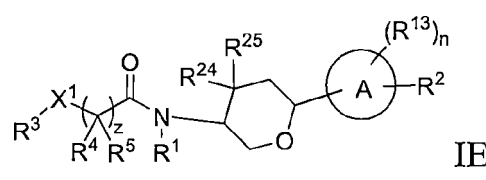
或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中  $L$ 、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及  $z$  係如本文中所定義，且  $R^{24}$  及  $R^{25}$  各自獨立地係鹵基。在某些實施例中， $R^{24}$  及  $R^{25}$  係氟。

**【0099】** 在某些實施例中，提供式 ID 化合物，



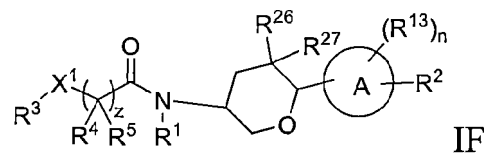
或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中  $L$ 、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及  $z$  係如本文中所定義，且  $R^{26}$  及  $R^{27}$  各自獨立地係鹵基。在某些實施例中， $R^{26}$  及  $R^{27}$  係氟。

**【0100】** 在某些實施例中，提供式 IE 化合物，



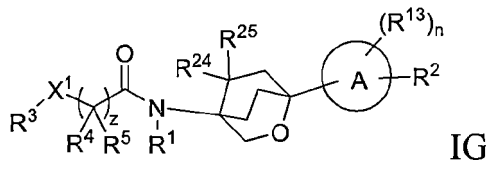
或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中 L、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>13</sup> 及 z 係如本文中所定義，環 A 係雜環基或雜芳基環，n 係 0、1 或 2，且 R<sup>24</sup> 及 R<sup>25</sup> 各自獨立地係鹵基。在某些實施例中，R<sup>24</sup> 及 R<sup>25</sup> 係氟。

【0101】 在某些實施例中，提供式 IF 化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中 L、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>13</sup>、n 及 z 係如本文中所定義，環 A 係雜環基或雜芳基環，n 係 0、1 或 2，且 R<sup>26</sup> 及 R<sup>27</sup> 各自獨立地係鹵基。在某些實施例中，R<sup>26</sup> 及 R<sup>27</sup> 係氟。

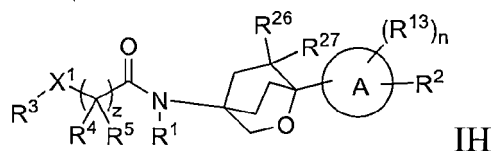
【0102】 在某些實施例中，提供式 IG 化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中 L、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>13</sup>、n 及 z 係如本文中所定義，環 A 係雜環基或雜芳基環，n 係 0、1 或 2，且 R<sup>24</sup> 及 R<sup>25</sup> 各自獨立地係鹵基。在某些實施例中，R<sup>24</sup> 及 R<sup>25</sup> 係氟。

【0103】 在某些實施例中，提供式 IH 化合物，





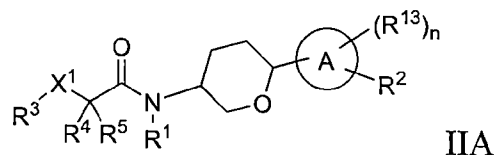
或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中 L、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>13</sup>、n 及 z 係如本文中所定義，環 A 係雜環基或雜芳基環，n 係 0、1 或 2，且 R<sup>26</sup> 及 R<sup>27</sup> 各自獨立地係鹵基。在某些實施例中，R<sup>26</sup> 及 R<sup>27</sup> 係氟。

**【0104】** 在式 IA、IC、IE 及 IG 之某些實施例中， $R^{24}$  及  $R^{25}$  獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷氧基。在某些實施例中， $R^{24}$  及  $R^{25}$  中之一者係氫且一者係甲氧基。

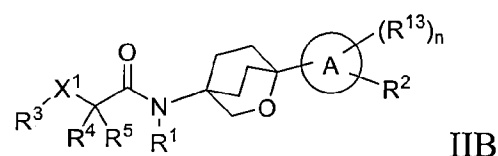
**【0105】** 在式 IB、ID、IF 及 IH 之某些實施例中，R<sup>26</sup> 及 R<sup>27</sup> 獨立地係氫或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基。在某些實施例中，R<sup>26</sup> 及 R<sup>27</sup> 中之一者係氫且一者係甲氧基。

**【0106】** 在式 IE 或 IG 之某些實施例中，A 係雜芳基；R<sup>2</sup> 係視情況經一或多個 R<sup>11</sup> 取代之 C<sub>3-10</sub> 環烷基；且 R<sup>24</sup> 及 R<sup>25</sup> 獨立地係氫、甲氧基或鹵基。在一個實施例中，n 係 0，A 係吡啶基、噁啶基、噁二啶基或三啶基；R<sup>2</sup> 係環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，其獨立地視情況經一或多個氟、氯、溴、甲基、三氟甲氧基甲基或三氟甲基取代；且 R<sup>24</sup> 及 R<sup>25</sup> 獨立地係氫或氟。

**【0107】** 在某些實施例中，提供式 IIA 化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中  $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{13}$  及  $n$  係如本文中所定義，且環  $A$  係雜環基或雜芳基環。在某些實施例中，提供式 IIB 化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中  $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{13}$  及  $n$  係如本文中所定義，且環 A 係雜環基或雜芳基環。

【0108】 在某些實施例中， $R^1$  係氫。

【0109】 在某些實施例中，L 係視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之伸雜烷基。

【0110】 在某些實施例中，L 係具有 2 至 4 個原子之視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之直鏈伸雜烷基鏈。在某些實施例中，L 係具有 2 至 4 個原子之直鏈伸雜烷基。

【0111】 在某些實施例中，L 係具有 1 至 3 個鏈碳原子及一個選自 O、 $NR^y$  及 S 之鏈雜原子且視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代的直鏈伸雜烷基。在某些實施例中，L 係具有 1 至 3 個鏈碳原子及一個選自 O、 $NR^y$  及 S 之鏈雜原子之直鏈伸雜烷基。在某些實施例中，L 係具有 1 至 3 個鏈碳原子及一個選自 O、 $NR^y$  及 S 之鏈雜原子且視情況經 1 至 3 個獨立地選自以下之取代基取代的直鏈伸雜烷基：鹵基、羥基、 $C_{1-6}$  烷基及  $C_{1-6}$  鹵代烷基。在某些實施例中，L 係具有 1 至 3 個鏈碳原子及一個選自 O、 $NR^y$  及 S 之鏈雜原子且視情況經 1 至 3 個獨立地選自羥基及甲基之取代基取代的直鏈伸雜烷基。

【0112】 在某些實施例中，L 係  $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$  或  $-CF_2CH_2O-$ 。

【0113】 在某些實施例中，L 係視情況經取代雜環基或雜芳基環。在某些實施例中，L 係視情況經一或多個  $R^{13}$  取代之雜環基或雜芳基環。在某些實施例中，L 係視情況經 1 至 3 個  $R^{13}$  取代之雜環基或雜芳基環。

【0114】 在某些實施例中，L 係視情況經取代 5 員  $C_{2-4}$  雜芳基環。在某些實施

例中，L 係視情況經一或多個  $R^{13}$  取代之 5 員  $C_{2-4}$  雜芳基環。在某些實施例中，L 係視情況經 1 至 3 個  $R^{13}$  取代之 5 員  $C_{2-4}$  雜芳基環。

**【0115】** 在某些實施例中，L 係具有 1 至 3 個氮環原子之視情況經取代 5 員  $C_{2-4}$  雜芳基環。在某些實施例中，L 係具有 1 至 3 個氮環原子之視情況經一或多個  $R^{13}$  取代之 5 員  $C_{2-4}$  雜芳基環。在某些實施例中，L 係具有 1 至 3 個氮環原子之視情況經 1 至 3 個  $R^{13}$  取代之 5 員  $C_{2-4}$  雜芳基環。

**【0116】** 在某些實施例中，L 係視情況經取代三唑基、噁唑基、咪唑基、噁二唑基或異噁唑基。在某些實施例中，L 係視情況經一或多個  $R^{13}$  取代之三唑基、噁唑基、咪唑基、噁二唑基或異噁唑基。在某些實施例中，L 係視情況經 1 至 3 個  $R^{13}$  取代之三唑基、噁唑基、咪唑基、噁二唑基或異噁唑基。

**【0117】** 在某些實施例中，L 係視情況經取代雜環基環。在某些實施例中，L 係視情況經一或多個  $R^{13}$  取代之雜環基環。在某些實施例中，L 係視情況經 1 至 3 個  $R^{13}$  取代之雜環基環。

**【0118】** 在某些實施例中，L 係視情況經取代 5 員  $C_{2-4}$  雜環基。在某些實施例中，L 係視情況經一或多個  $R^{13}$  取代之 5 員  $C_{2-4}$  雜環基。在某些實施例中，L 係視情況經 1 至 3 個  $R^{13}$  取代之 5 員  $C_{2-4}$  雜環基。

**【0119】** 在某些實施例中，L 係具有 1 至 3 個氮環原子之視情況經取代 5 員  $C_{2-4}$  雜環基環。在某些實施例中，L 係具有 1 至 3 個氮環原子之視情況經一或多個  $R^{13}$  取代之 5 員  $C_{2-4}$  雜環基環。在某些實施例中，L 係具有 1 至 3 個氮環原子之視情況經 1 至 3 個  $R^{13}$  取代之 5 員  $C_{2-4}$  雜環基環。

**【0120】** 在某些實施例中，L 係視情況經取代二氫異噁唑或噁唑啉。在某些實施例中，L 係視情況經一或多個  $R^{13}$  取代之二氫異噁唑或噁唑啉。在某些實施

例中，L 係視情況經 1 至 3 個  $R^{13}$  取代之二氫異噁唑或噁唑啉。

**【0121】** 在某些實施例中，L 視情況經 1 至 3 個  $R^{13}$  取代，其中每一  $R^{13}$  獨立地選自鹵基、氰基、側氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵代烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷氧基。

**【0122】** 在某些實施例中， $R^2$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個(例如，1 至 6 個)鹵基、側氧基、乙醯基、胺基、羥基或  $C_{1-12}$  烷基取代，或  $R^1$  及  $R^5$  一起形成視情況經一或多個(例如，1 至 3 個) $R^{11}$  取代之雜環基環；

**【0123】** 在某些實施例中， $R^2$  係  $C_{3-10}$  環烷基、雜環基或芳基，各視情況經 1 至 6 個  $R^{11}$  取代。

**【0124】** 在某些實施例中， $R^2$  係  $C_{3-10}$  環烷基或雜芳基，各視情況經 1 至 6 個  $R^{11}$  取代。

**【0125】** 在某些實施例中， $R^2$  係環丙基、環丁基、環戊基、苯基、氮雜環丁基、吡咯啉基或四氫呋喃基，各視情況經 1 至 6 個  $R^{11}$  取代。

**【0126】** 在某些實施例中， $R^2$  經至少一個(例如，1 至 3 個)  $R^{11}$  取代。

**【0127】** 在某些實施例中， $R^2$  係視情況經 1 至 6 個  $R^{11}$  取代之  $C_{3-10}$  環烷基。

**【0128】** 在某些實施例中， $R^2$  係經  $C_{1-6}$  鹵代烷氧基取代之  $C_{3-10}$  環烷基。在某些實施例中， $R^2$  係經三氟甲氧基取代之環烷基。在某些實施例中， $R^2$  係 3-(三氟甲氧基)環丁基。

**【0129】** 在某些實施例中， $R^2$  係經( $C_{1-6}$  鹵代烷氧基)甲基取代之  $C_{3-10}$  環烷基。在某些實施例中， $R^2$  係經(三氟甲氧基)甲基取代之環烷基。在某些實施例中， $R^2$  係 2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基。

【0130】 在某些實施例中， $R^{11}$  係 1,1,1-三氟乙基、1,1-二氟乙基、三唑-2-基、三氟甲基硫基、三氟甲氧基或環丙基。

【0131】 在某些實施例中， $R^{11}$  係經基、 $C_{1-6}$  鹵代烷氧基、鹵基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{3-10}$  環烷氧基、苯基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、氰基、 $C_{1-6}$  鹵代烷基、 $C_{1-6}$  鹵代烷氧基環烷氧基或鹵代苯氧基。

【0132】 在某些實施例中， $R^2$  係 1-氟環丙基、2-甲基環丙基、2,2-二氟環丙基、3-(二氟甲氧基)環丁基、3-(三氟甲氧基)環丙基、3-(三氟甲基)環丁基、3-氰基環丁基、4-氯-3-氟-苯基、4-氯苯基、苯基、3-氰基環丁基、環丁基、環戊基、環丙基、氰基環丙基、經基環丁基、N-第三丁氧基(羰基)氮雜環丁-3-基、N-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁-3-基、N-第三丁氧基(羰基)吡咯啉-3-基、四氫呋喃基、三氟乙基、三氟甲氧基、3-(二氟甲氧基)環丁基、3-(三氟甲氧基)環丁基、3-(1,1-二氟乙基)環丁基、3-(1,1,1-三氟乙基)氮雜環丁基、3-(三唑-2-基)環丁基、3-(三氟甲基硫基)環丁基、3-(環丙基)環丁基。

【0133】 在某些實施例中， $R^2$  係 1-氟環丙基、2-甲基環丙基、2,2-二氟環丙基、3-(二氟甲氧基)環丁基、3-(三氟甲氧基)環丙基、3-(三氟甲基)環丁基、3-氰基環丁基、4-氯-3-氟-苯基、4-氯苯基、苯基、3-氰基環丁基、環丁基、環戊基、環丙基、氰基環丙基、經基環丁基、N-第三丁氧基(羰基)氮雜環丁-3-基、N-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁-3-基、N-第三丁氧基(羰基)吡咯啉-3-基、四氫呋喃基、三氟乙基、三氟甲氧基、3-(二氟甲氧基)環丁基、3-(三氟甲氧基)環丁基、3-(1,1-二氟乙基)環丁基、3-(1,1,1-三氟乙基)氮雜環丁基、3-(三唑-2-基)環丁基、3-(三氟甲基硫基)環丁基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基或 3-(環丙基)環丁基。

【0134】 在某些實施例中， $R^2$  係 4-氯-3-氟-苯基、N-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁

-3-基、3-(二氟甲氧基)環丁基或 3-(三氟甲氧基)環丁基。

【0135】 在某些實施例中， $R^2$  係 3-(1,1-二氟乙基)環丁基、3-(1,1,1-三氟乙基)氮雜環丁基、3-(三唑-2-基)環丁基、3-(三氟甲硫基)環丁基或 3-(環丙基)環丁基。

【0136】 在某些實施例中， $R^2$  係 3-(三氟甲氧基)環丁基。

【0137】 在某些實施例中， $R^2$  係 4-氯-3-氟-苯基。

【0138】 在某些實施例中， $X^1$  係鍵。

【0139】 在某些實施例中， $X^1$  係 O 或  $NR^9$ 。

【0140】 在某些實施例中， $X^1$  係 O。

【0141】 在某些實施例中， $X^1$  係  $NR^9$ 。在某些實施例中， $R^9$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個(例如，1 至 3 個)鹵基、側氧基、乙醯基、胺基、羥基或  $C_{1-12}$  烷基取代；

【0142】 在某些實施例中， $R^3$  係  $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代。在某些實施例中， $R^3$  係  $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代。

【0143】 在某些實施例中， $R^3$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、4 至 15 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 15 員雜芳基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；在某些實施例中， $R^3$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、4 至 15 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 15 員雜芳基，除氫外，各視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代；

【0144】 在某些實施例中， $R^3$  係  $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代。在某些實施例中， $R^3$  係  $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基

或雜芳基，各視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代。

**【0145】** 在某些實施例中， $R^3$  係  $C_{3-10}$  環烷基、4 至 15 員雜環基、芳基或 5 至 15 員雜芳基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代。在某些實施例中， $R^3$  係  $C_{3-10}$  環烷基、4 至 15 員雜環基、芳基或 5 至 15 員雜芳基，各視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代。

**【0146】** 在某些實施例中， $R^3$  係  $C_{3-10}$  環烷基、芳基或雜芳基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代。在某些實施例中， $R^3$  係  $C_{3-10}$  環烷基、芳基或雜芳基，各視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代。

**【0147】** 在某些實施例中， $R^3$  係環丁基、吡啶基、三唑基或苯基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代。在某些實施例中， $R^3$  係環丁基、吡啶基、三唑基或苯基，各視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代。

**【0148】** 在某些實施例中， $R^3$  係環丁基、三唑基或苯基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代。在某些實施例中， $R^3$  係環丁基、三唑基或苯基，各視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代。

**【0149】** 在某些實施例中， $R^3$  係視情況經取代苯基。在某些實施例中， $R^3$  係視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代之苯基。

**【0150】** 在某些實施例中， $R^3$  係苯基，其獨立地視情況經一或多個鹵基、氰基、視情況經一或多個鹵基取代之  $C_{1-12}$  烷基或視情況經一或多個鹵基取代之  $C_{1-12}$  烷氧基取代。在某些實施例中， $R^3$  係苯基，其獨立地視情況經一或多個鹵基、氰基、視情況經一或多個鹵基取代之  $C_{1-12}$  烷基或視情況經 1 至 3 個鹵基取代之  $C_{1-12}$  烷氧基取代。

**【0151】** 在某些實施例中， $R^3$  係經氯、氟或其組合取代之苯基。

**【0152】** 在某些實施例中， $R^3$  係視情況經取代雜芳基。在某些實施例中， $R^3$

係視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代之雜芳基。

**【0153】** 在某些實施例中， $R^3$  係雜芳基，其獨立地視情況經一或多個鹵基、氟基、視情況經一或多個鹵基取代之  $C_{1-12}$  烷基或視情況經一或多個鹵基取代之  $C_{1-12}$  烷氧基取代。在某些實施例中， $R^3$  係獨立地視情況經一或多個鹵基取代之雜芳基。

**【0154】** 在某些實施例中， $R^3$  係 4-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基或 3-(三氟甲氧基)環丁基。

**【0155】** 在某些實施例中， $R^3$  係 4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基或 3-(三氟甲氧基)環丁基。

**【0156】** 在某些實施例中， $R^3$  係 4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基或 3-(三氟甲氧基)環丁基。

**【0157】** 在某些實施例中， $R^3$  係 4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、4-(三氟甲基)苯基、7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、5-氯苯并[d]噻唑-2-基、7-氯異喹啉-3-基、6-氯色原烷-2-基、3-(三氟甲氧基)吡咯啉-1-基或 3-(三氟甲氧基)環丁基。

**【0158】** 在某些實施例中， $R^3$  係 4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、4-(三氟甲基)苯基、7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、5-氯苯并[d]噻唑-2-基、7-氯異喹啉-3-基、6-氯喹啉-2-基、6-氟異喹啉-2-基、6-(三氟甲基)喹啉-2-基、6-氯色原烷-2-基、6-氟色原烷-2-基、6,7-二氟



喹啉-2-基、5,6-二氟喹啉-2-基、3-(三氟甲氧基)吡咯啉-1-基或 3-(三氟甲氧基)環丁基。

**【0159】** 在某些實施例中， $z$  係 0。在某些實施例中， $z$  係 1。

**【0160】** 在某些實施例中， $z$  係 0， $X^1$  係鍵，且  $R^3$  係視情況經取代雜芳基。在某些實施例中， $z$  係 0， $X^1$  係鍵，且  $R^3$  係視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代之雜芳基。

**【0161】** 在某些實施例中， $R^4$  及  $R^5$  係氫。

**【0162】** 在某些實施例中， $R^4$  及  $R^5$  獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基或  $C_{2-12}$  炔基，除氫外，各獨立地視情況經一或多個(例如，1 至 3 個)鹵基、側氧基、乙醯基、胺基或羥基取代。

**【0163】** 在某些實施例中， $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  獨立地係氫、鹵基或  $C_{1-6}$  烷氧基。在某些實施例中， $R^{14}$  及  $R^{15}$  與其連接之碳原子一起形成  $C=O$ 。在某些實施例中， $R^{16}$  及  $R^{17}$  與其連接之碳原子一起形成  $C=O$ 。

**【0164】** 在某些實施例中， $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  中之至少二者係氫。

**【0165】** 在某些實施例中， $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  係氫。

**【0166】** 在某些實施例中， $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  中之至少一者係鹵基。在某些實施例中， $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  中之至少二者係鹵基。在某些實施例中， $R^{14}$  及  $R^{15}$  係鹵基。在某些實施例中， $R^{16}$  及  $R^{17}$  係鹵基。

**【0167】** 在某些實施例中， $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  中之至少一者係氟。在某些實施例中， $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  中之至少二者係氟。在某些實施例中， $R^{14}$  及  $R^{15}$  係氟。在某些實施例中， $R^{16}$  及  $R^{17}$  係氟。

**【0168】** 在某些實施例中， $R^{14}$  及  $R^{16}$  與其連接之原子一起形成  $C_{3-6}$  環烷基環。

**【0169】** 在某些實施例中， $R^{14}$  及  $R^{16}$  與其連接之原子一起形成  $C_{3-6}$  環烷基環。

**【0170】** 在某些實施例中， $R^{18}$  及  $R^{19}$  獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷基。

**【0171】** 在某些實施例中， $R^{18}$  及  $R^{19}$  一起形成伸乙基橋。在某些實施例中， $R^{18}$  及  $R^{19}$  一起形成亞甲基橋。

**【0172】** 在式 IIA 或 IIB 之某些實施例中，A 係吡啶基、噁唑基、噁二唑基或三唑基； $R^2$  係視情況經一或多個  $R^{11}$  取代之  $C_{3-10}$  環烷基；且每一  $R^{11}$  獨立地係氟、氯、溴、甲基、三氟甲氧基甲基或三氟甲基。

**【0173】** 在某些實施例中， $R^1$  係氫；  
 $R^3$  係 4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基或 3-(三氟甲氧基)環丁基；

$R^4$  及  $R^5$  係氫；

$X^1$  係 O；

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  係氫；且

$R^{18}$  及  $R^{19}$  獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷基。

**【0174】** 在某些實施例中， $R^1$  係氫；  
 $R^3$  係 4-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基或 3-(三氟甲氧基)環丁基；

$R^4$  及  $R^5$  係氫；

$X^1$  係 O；

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  係氫；且

$R^{18}$  及  $R^{19}$  獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷基。

**【0175】** 在某些實施例中，L 係視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之伸雜烷基；  
 $R^1$  係氫；

$R^3$  係 4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基或 3-(三氟甲氧基)環丁基；

$R^4$  及  $R^5$  係氫；

$X^1$  係 O；

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  係氫；且

$R^{18}$  及  $R^{19}$  獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷基。

**【0176】** 在某些實施例中，L 係視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之伸雜烷基；

$R^1$  係氫；

$R^3$  係 4-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基或 3-(三氟甲氧基)環丁基；

$R^4$  及  $R^5$  係氫；

$X^1$  係 O；

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  係氫；且

$R^{18}$  及  $R^{19}$  獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷基。

**【0177】** 在某些實施例中，L 係雜環基或雜芳基環；

$R^1$  係氫；

$R^3$  係 4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基或 3-(三氟甲氧基)環丁基；

$R^4$  及  $R^5$  係氫；

$X^1$  係 O；

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  係氫；且

$R^{18}$  及  $R^{19}$  獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷基。

【0178】 在某些實施例中，L 係雜環基或雜芳基環；

R<sup>1</sup> 係氫；

R<sup>3</sup> 係 4-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基或 3-(三氟甲氧基)環丁基；

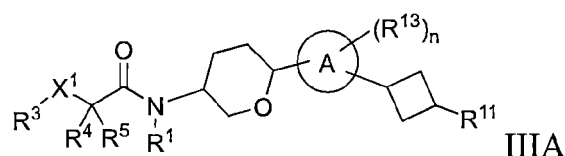
R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 係氫；

X<sup>1</sup> 係 O；

R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> 及 R<sup>17</sup> 係氫；且

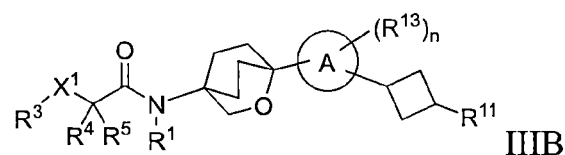
R<sup>18</sup> 及 R<sup>19</sup> 獨立地係氫或 C<sub>1-6</sub> 烷基。

【0179】 在某些實施例中，提供式 IIIA 化合物，



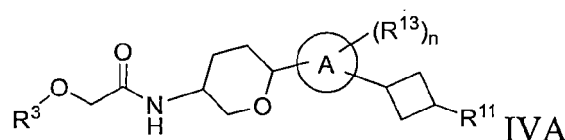
其中環 A 係雜環基或雜芳基環，且 n 係 0、1 或 2。

【0180】 在某些實施例中，提供式 IIIB 化合物，



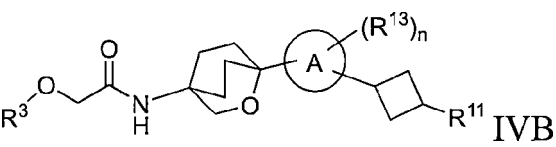
其中環 A 係雜環基或雜芳基環，且 n 係 0、1 或 2。

【0181】 在某些實施例中，提供式 IVA 化合物，



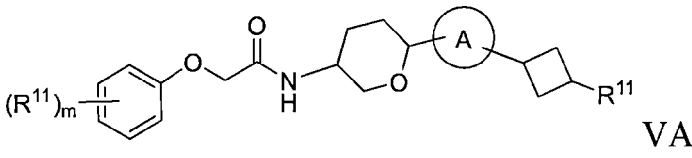
其中環 A 係雜環基或雜芳基環，且 n 係 0、1 或 2。

【0182】 在某些實施例中，提供式 IVB 化合物，



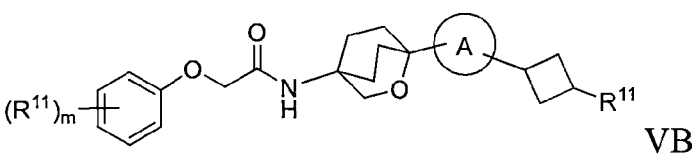
其中環 A 係雜環基或雜芳基環，且 n 係 0、1 或 2。

【0183】 在某些實施例中，提供式 VA 化合物，



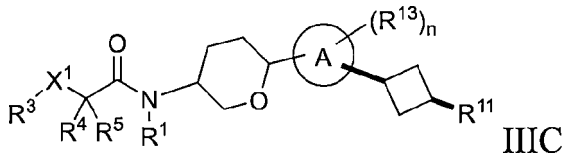
其中環 A 係雜環基或雜芳基環，m 係 0、1 或 2，且 n 係 0、1 或 2。

【0184】 在某些實施例中，提供式 VB 化合物，



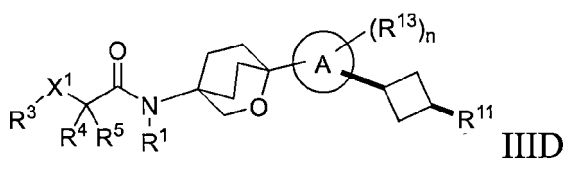
其中環 A 係雜環基或雜芳基環，m 係 0、1 或 2，且 n 係 0、1 或 2。

【0185】 在某些實施例中，提供式 IIIC 化合物，



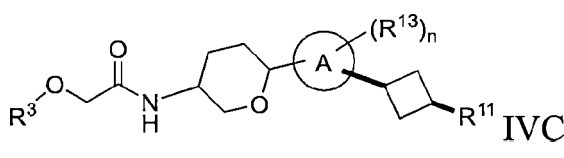
其中環 A 係雜環基或雜芳基環，且 n 係 0、1 或 2。

【0186】 在某些實施例中，提供式 IIID 化合物，



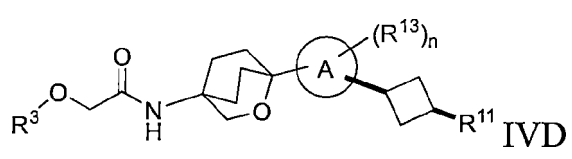
其中環 A 係雜環基或雜芳基環，且 n 係 0、1 或 2。

【0187】 在某些實施例中，提供式 IVC 化合物，



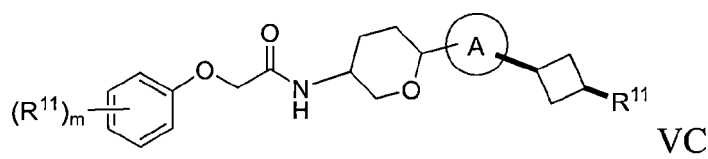
其中環 A 係雜環基或雜芳基環，且 n 係 0、1 或 2。

【0188】 在某些實施例中，提供式 IVD 化合物，



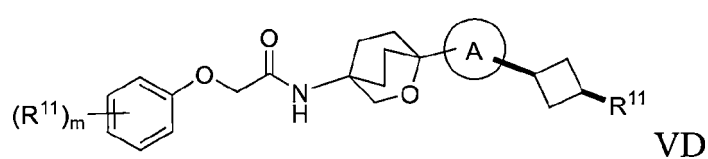
其中環 A 係雜環基或雜芳基環，且 n 係 0、1 或 2。

【0189】 在某些實施例中，提供式 VC 化合物，



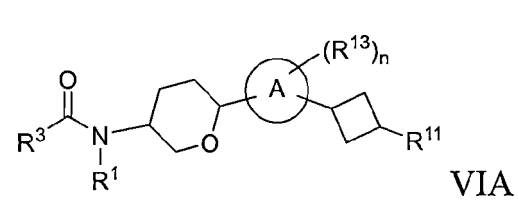
其中環 A 係雜環基或雜芳基環，m 係 0、1 或 2，且 n 係 0、1 或 2。

【0190】 在某些實施例中，提供式 VD 化合物，



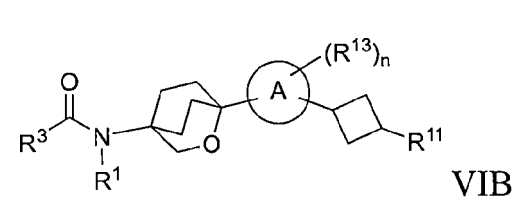
其中環 A 係雜環基或雜芳基環，m 係 0、1 或 2，且 n 係 0、1 或 2。

【0191】 在某些實施例中，提供式 VIA 化合物，



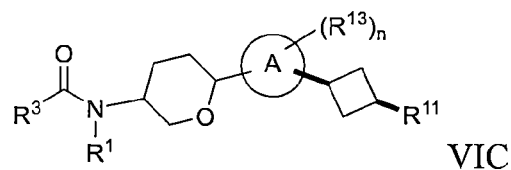
其中環 A 係雜環基或雜芳基環，且 n 係 0、1 或 2。

【0192】 在某些實施例中，提供式 VIB 化合物，



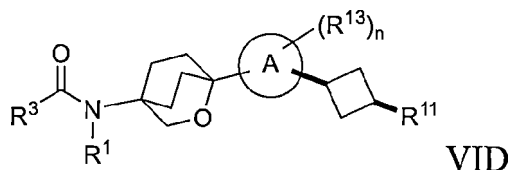
其中環 A 係雜環基或雜芳基環，且 n 係 0、1 或 2。

【0193】 在某些實施例中，提供式 VIC 化合物，



其中環 A 係雜環基或雜芳基環，且 n 係 0、1 或 2。

【0194】 在某些實施例中，提供式 VID 化合物，



其中環 A 係雜環基或雜芳基環，且 n 係 0、1 或 2。

【0195】 在式 IIIC、IIID、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中，R<sup>1</sup> 係氫。

【0196】 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、VA、VB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中，R<sup>11</sup> 係(C<sub>1-6</sub> 鹵代烷氧基)甲基。在某些實施例中，R<sup>11</sup> 係(三氟甲氧基)甲基。

【0197】 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、VA、VB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中，R<sup>11</sup> 係 1,1,1-三氟乙基、1,1-二氟乙基、三唑-2-基、三氟甲基硫基、三氟甲氧基或環丙基。

【0198】 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、VA、VB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中，R<sup>11</sup> 係經基、C<sub>1-6</sub> 鹵代烷氧基、鹵基、C<sub>3-10</sub> 環烷基、C<sub>3-10</sub> 環烷氧基、苯基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、氰基、C<sub>1-6</sub> 鹵代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵代烷氧基環烷氧基或鹵基苯氧基。

【0199】 在式 IIIA、IIIB、IIIC 或 IIID 之某些實施例中，X<sup>1</sup> 係鍵。

【0200】 在式 IIIA、IIIB、IIIC 或 IIID 之某些實施例中，X<sup>1</sup> 係 O 或 NR<sup>9</sup>。

**【0201】** 在式 IIIA、IIIB、IIIC 或 IIID 之某些實施例中， $X^1$  係 O。

**【0202】** 在式 IIIA、IIIB、IIIC 或 IIID 之某些實施例中， $X^1$  係  $NR^9$ 。在某些實施例中， $R^9$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個(例如，1 至 3 個)鹵基、側氧基、乙醯基、胺基、羥基或  $C_{1-12}$  烷基取代；

**【0203】** 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係  $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代。在某些實施例中， $R^3$  係  $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代。

**【0204】** 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係  $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代。在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係  $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代。

**【0205】** 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係  $C_{3-10}$  環烷基、芳基或雜芳基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代。在某些實施例中， $R^3$  係  $C_{3-10}$  環烷基、芳基或雜芳基，各視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代。

**【0206】** 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係環丁基、吡啶基、三唑基或苯基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代。在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、



VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係環丁基、吡啶基、三唑基或苯基，各視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代。

**【0207】** 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係環丁基、三唑基或苯基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代。在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係環丁基、三唑基或苯基，各視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代。

**【0208】** 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係視情況經取代苯基。在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代之苯基。

**【0209】** 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係獨立地視情況經一或多個以下基團取代之苯基：鹵基、氰基、視情況經一或多個鹵基取代之  $C_{1-12}$  烷基或視情況經一或多個鹵基取代之  $C_{1-12}$  烷氧基。在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係獨立地視情況經一或多個以下基團取代之苯基：鹵基、氰基、視情況經一或多個鹵基取代之  $C_{1-12}$  烷基或視情況經 1 至 3 個鹵基取代之  $C_{1-12}$  烷氧基。

**【0210】** 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係經氯、氟或其組合取代之苯基。

**【0211】** 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係視情況經取代雜芳基。在某些實施例中， $R^3$

係視情況經 1 至 3 個  $R^{11}$  取代之雜芳基。

**【0212】** 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係獨立地視情況經一或多個以下基團取代之雜芳基：鹵基、氰基、視情況經一或多個鹵基取代之  $C_{1-12}$  烷基或視情況經一或多個鹵基取代之  $C_{1-12}$  烷氧基。在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係獨立地視情況經一或多個鹵基取代之雜芳基。

**【0213】** 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係 4-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基或 3-(三氟甲氧基)環丁基。

**【0214】** 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係 4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基或 3-(三氟甲氧基)環丁基。

**【0215】** 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係 4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基或 3-(三氟甲氧基)環丁基。

**【0216】** 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係 4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、4-(三氟甲基)苯基、7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、5-氯苯并[d]噻唑-2-基、7-氯異喹啉-3-基、6-氯色原烷-2-基、3-(三氟

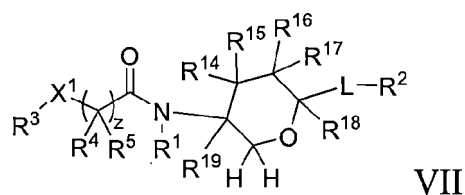
甲氧基)吡咯啉-1-基或 3-(三氟甲氧基)環丁基。

**【0217】** 在式 IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC 或 VID 之某些實施例中， $R^3$  係 4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、4-(三氟甲基)苯基、7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、5-氯苯并[d]噻唑-2-基、7-氯異喹啉-3-基、6-氯喹啉-2-基、6-氟異喹啉-2-基、6-(三氟甲基)喹啉-2-基、6-氯色原烷-2-基、6-氟色原烷-2-基、6,7-二氟喹啉-2-基、5,6-二氟喹啉-2-基、3-(三氟甲氧基)吡咯啉-1-基或 3-(三氟甲氧基)環丁基。

**【0218】** 在式 IIIA、IIIB、IIIC 或 IIID 之某些實施例中， $R^4$  及  $R^5$  係氫。

**【0219】** 在式 IIIA、IIIB、IIIC 或 IIID 之某些實施例中， $R^4$  及  $R^5$  獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基或  $C_{2-12}$  炔基，除氫外，各獨立地視情況經一或多個(例如，1 至 3 個)鹵基、側氧基、乙醯基、胺基或羥基取代。

**【0220】** 在某些實施例中，提供式 VII 化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中：

L 係視情況經一或多個  $R^{13}$  取代之雜環基或雜芳基環；

z 係 0 或 1；

$X^1$  係 O、 $NR^9$  或鍵；前提係當 z 係 0 時， $X^1$  不為 O；

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  獨立地係氫、鹵基、氰基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基，或  $R^{14}$  及  $R^{16}$  與其連接之原子一起形成  $C_{3-6}$  環烷基環，或  $R^{14}$  及  $R^{15}$  與其連接之碳原子一起形成  $C=O$ ，或  $R^{16}$  及  $R^{17}$  與其連接之碳原子一起形成  $C=O$ ；

$R^{18}$  及  $R^{19}$  獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷基，或  $R^{18}$  及  $R^{19}$  一起形成視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之  $C_{1-3}$  伸烷基橋；

$R^1$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代，或  $R^1$  及  $R^5$  一起形成視情況經一或多個  $R^{11}$  取代之雜環基環；

$R^2$  係  $C_{1-12}$  烷基-Z、 $C_{1-12}$  烷氧基-Z、 $C_{1-12}$  雜烷基-Z、-O-Z，各視情況經 1 至 5 個  $R^x$  取代；

$R^3$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^4$  及  $R^5$  獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基或  $C_{2-12}$  炔基，除氫外，各獨立地視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

或  $R^3$  及  $R^4$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

或  $R^4$  及  $R^5$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  各自獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$  或  $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ ，其中  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

或  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  中之二者與其連接之原子一起形成獨立地視情況由一或多個鹵基、側氧基或  $C_{1-12}$  烷基取代之雜環基，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；

$R^9$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

每一  $R^{10}$  獨立地係鹵基、羥基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基；

每一  $R^{11}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$  或  $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中  $R^{11}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

每一  $R^{12}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{12}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；

每一  $R^{13}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、

$-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{30}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$  或  $-\text{NR}^{30}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31}$ ，其中  $\text{R}^{13}$  之每一烷基、

烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $\text{C}_{1-12}$  烷基取代；

每一  $\text{R}^{20}$  及  $\text{R}^{21}$  獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $\text{C}_{1-12}$  烷基；

或  $\text{R}^{20}$  及  $\text{R}^{21}$  與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $\text{C}_{1-12}$  烷基取代；

每一  $\text{R}^{30}$  及  $\text{R}^{31}$  獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $\text{C}_{1-12}$  烷基；

或  $\text{R}^{30}$  及  $\text{R}^{31}$  與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $\text{C}_{1-12}$  烷基取代；

每一  $\text{Z}$  獨立地係氫、芳基或雜芳基，其中每一芳基或雜芳基視情況經 1 至 5 個  $\text{R}^Y$  取代；

每一  $\text{R}^X$  獨立地選自由以下組成之群： $\text{C}_{1-6}$  烷基、羥基- $\text{C}_{1-6}$  烷基、鹵代- $\text{C}_{1-6}$  烷基、胺基- $\text{C}_{1-6}$  烷基、氰基- $\text{C}_{1-6}$  烷基、側氧基、鹵基、氰基、 $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{R}^C$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^B\text{R}^C$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^D$ 、 $-\text{SR}^E$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^D$  及  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^D$ ；

每一  $\text{R}^Y$  獨立地選自由以下組成之群：氫、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、羥基- $\text{C}_{1-6}$  烷基、鹵代- $\text{C}_{1-6}$  烷基、鹵代- $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、胺基- $\text{C}_{1-6}$  烷基、氰基- $\text{C}_{1-6}$  烷基、側氧基、鹵基、氰基、 $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{R}^C$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^B\text{R}^C$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^D$ 、

$-S(R^F)_q$ 、 $-S(O)R^D$ 、 $-S(O)_2R^D$  及  $G^1$ ；或毗鄰原子上之 2 個  $R^Y$  基團與其連接之原子一起形成  $C_{3-10}$  稠合環烷基、稠合雜環基、芳基或稠合雜芳基，其視情況經 1 至 5 個  $R^X$  取代；

每一  $G^1$  獨立地係  $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中每 3 個  $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經 1 至 3 個  $R^Z$  取代；

每一  $R^Z$  獨立地選自由以下組成之群： $C_{1-6}$  烷基、羥基- $C_{1-6}$  烷基、鹵代- $C_{1-6}$  烷基、鹵基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$  及  $-S(O)_2R^D$ ；

每一  $R^A$  獨立地係氫、 $C_{1-6}$  烷基、鹵代- $C_{1-6}$  烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$  或  $-C(O)OR^D$ ；

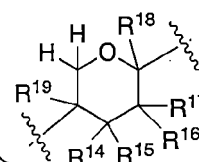
$R^B$  及  $R^C$  各自獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷基；或  $R^B$  及  $R^C$  與其連接之原子一起形成視情況經 1 至 3 個  $R^Z$  取代之雜環基環；

每一  $R^D$  獨立地係  $C_{1-6}$  烷基或鹵代- $C_{1-6}$  烷基；

每一  $R^E$  獨立地係氫、 $C_{1-6}$  烷基或鹵基- $C_{1-6}$  烷基；

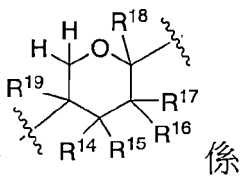
每一  $R^F$  獨立地係氫、 $C_{1-6}$  烷基或鹵基；且

$q$  係 1、3 或 5。



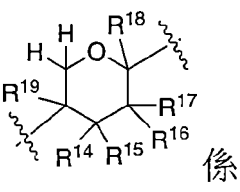
**【0221】** 在某些實施例中，提供式 I 化合物，其中含氧環部分以反式構形鍵結至分子之其餘部分，且包括所有變量之分子之其餘部分係如式 I 之各個實施例中所定義。

【0222】 在某些實施例中，提供式 I 化合物，其中含氧環部分



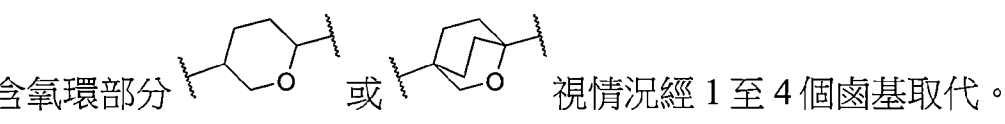
，且包括所有變量之分子之其餘部分係如式 I 之各個實施例中所定義。

【0223】 在某些實施例中，提供式 I 化合物，其中含氧環部分

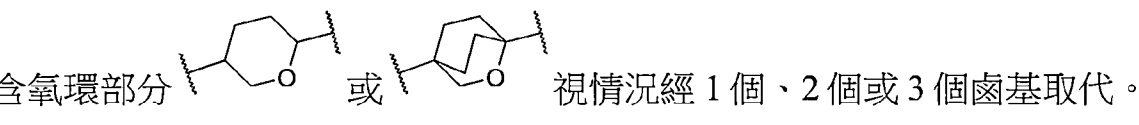


，且包括所有變量之分子之其餘部分係如式 I 之各個實施例中所定義。

【0224】 在某些實施例中，提供式 IIA、IIB、IIIA、IIIB、IIIC、IIID、IVA、IVB、IVC、IVD、VA、VB、VC、VD、VIA、VIB、VIC 或 VID 化合物，其中

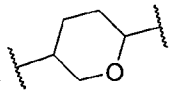
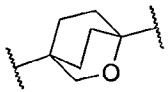


【0225】 在某些實施例中，提供式 IIA、IIB、IIIA、IIIB、IIIC、IIID、IVA、IVB、IVC、IVD、VA、VB、VC、VD、VIA、VIB、VIC 或 VID 化合物，其中

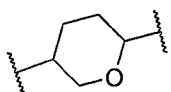
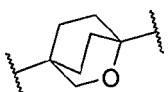


【0226】 在某些實施例中，提供式 IIA、IIB、IIIA、IIIB、IIIC、IIID、IVA、IVB、IVC、IVD、VA、VB、VC、VD、VIA、VIB、VIC 或 VID 化合物，其中

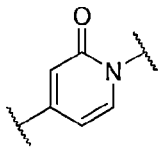
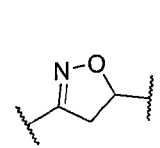
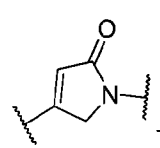
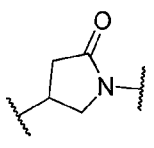
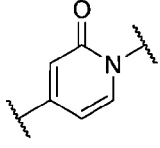
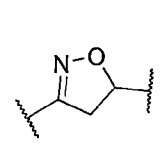
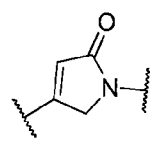
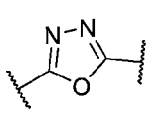
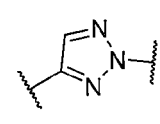
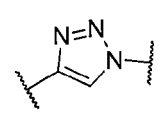
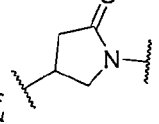


含氧環部分  或  視情況經 1 至 4 個氟取代。

【0227】 在某些實施例中，提供式 IIA、IIB、IIIA、IIIB、IIIC、IIID、IVA、IVB、IVC、IVD、VA、VB、VC、VD、VIA、VIB、VIC 或 VID 化合物，其中

含氧環部分  或  視情況經 1 個、2 個或 3 個氟取代。

【0228】 在某些實施例中，環 A 係三唑、噁唑、咪唑、噁二唑或異噁唑。

【0229】 在某些實施例中，L 或環 A 係 、、 或 。在某些實施例中，L 或環 A 係 、、、、、 或 。

【0230】 在某些實施例中，至少一個 R<sup>11</sup> 係鹵基。

【0231】 在某些實施例中，至少一個 R<sup>11</sup> 係 C<sub>1-6</sub> 鹵代烷基。

【0232】 在某些實施例中，至少一個 R<sup>11</sup> 係 -OCF<sub>3</sub>。

【0233】 在某些實施例中，至少一個 R<sup>11</sup> 係 -OCHF<sub>2</sub>。

【0234】 在某些實施例中，提供選自表 1 之化合物，

表 1

實例	化合物
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

實例	化合物
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

實例	化合物
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
30	
31	

實例	化合物
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

實例	化合物
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

實例	化合物
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	

實例	化合物
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	

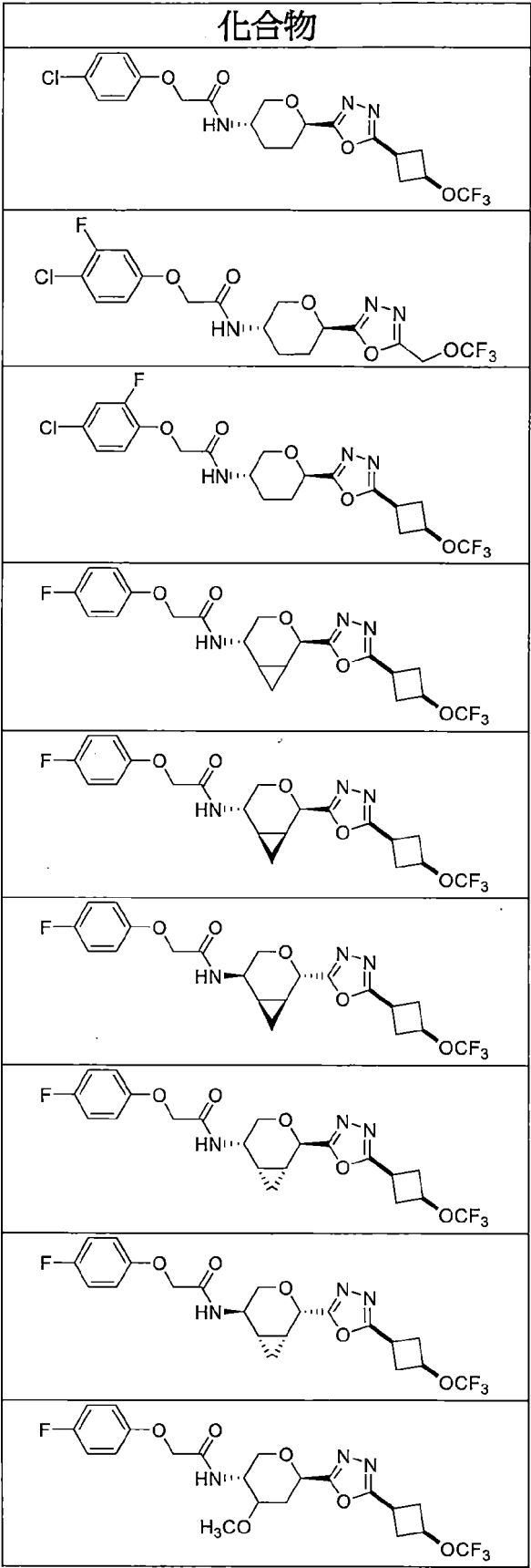
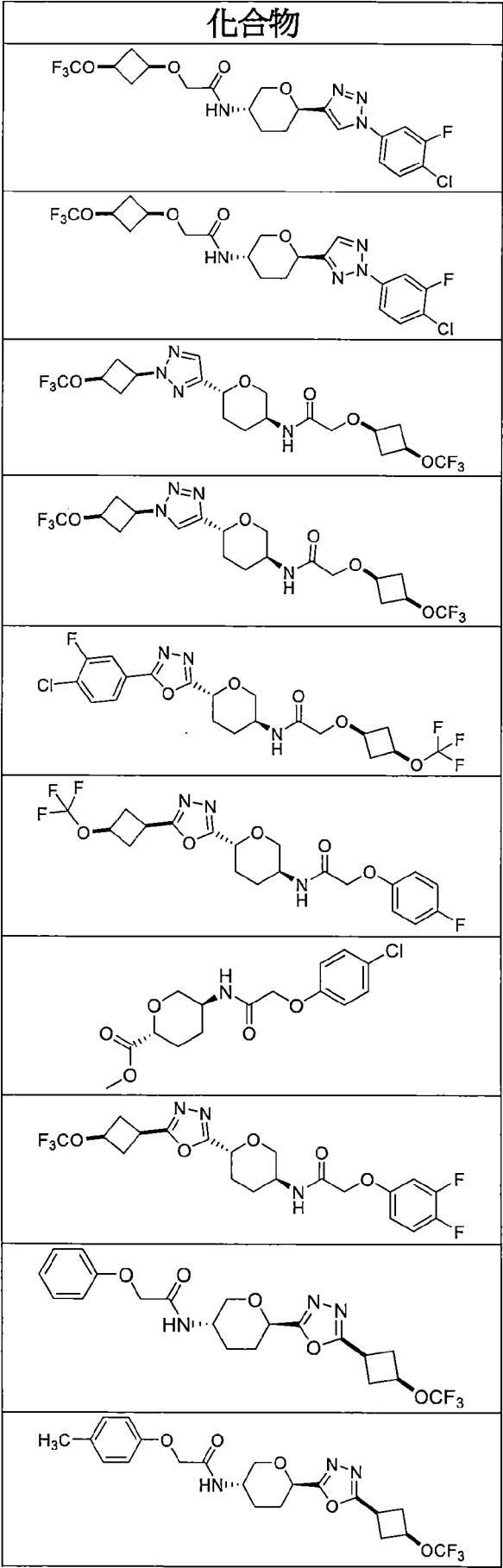
實例	化合物
68	
69	
(首先溶析之異構物)	
70	
(第二溶析之異構物)	
71	
(首先溶析之異構物)	
72	
(第二溶析之異構物)	
73	
74	
75	
76	

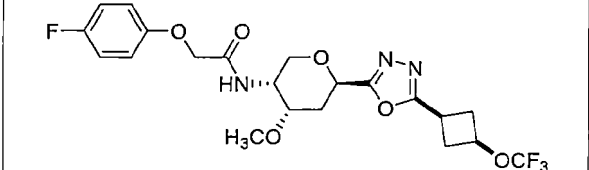
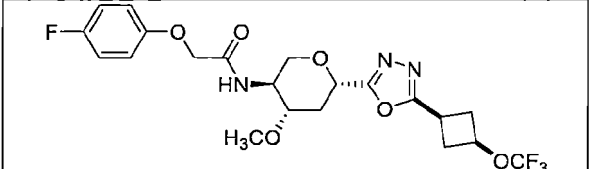
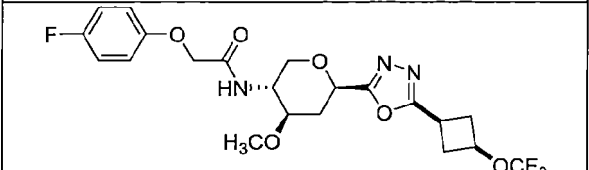
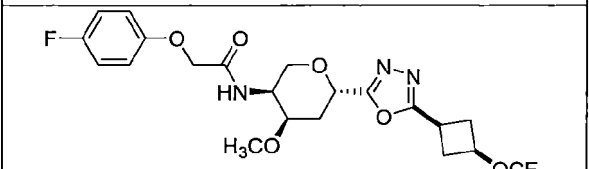
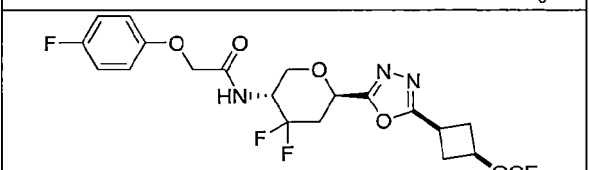
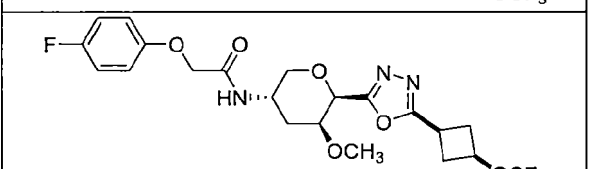
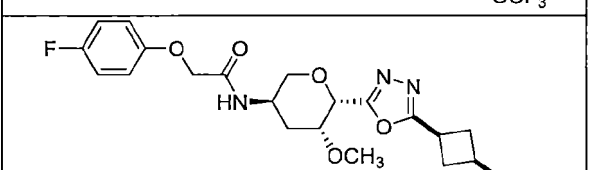
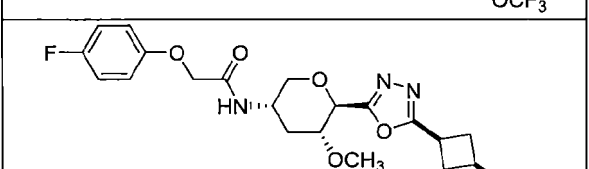
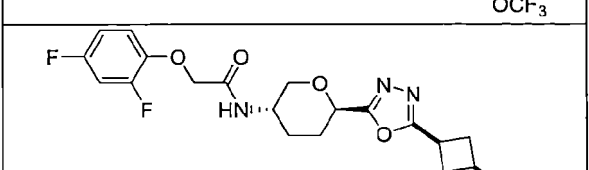
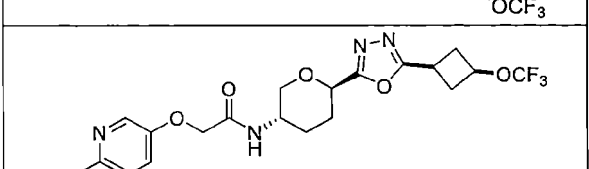
或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、前藥、立體異構物或立體異構物之混合物。

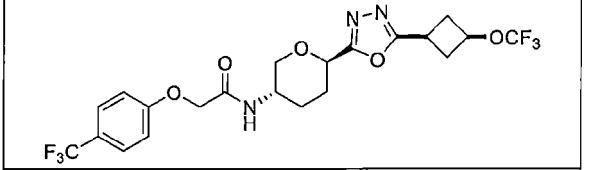
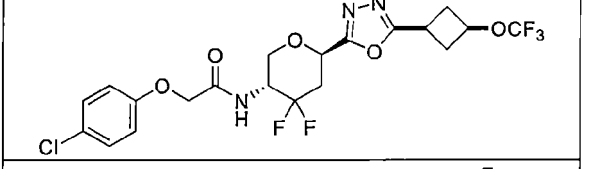
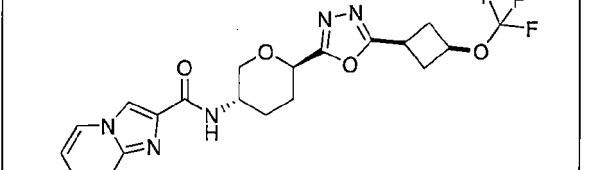
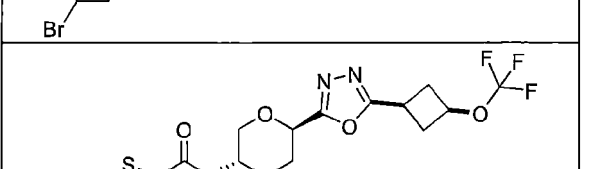
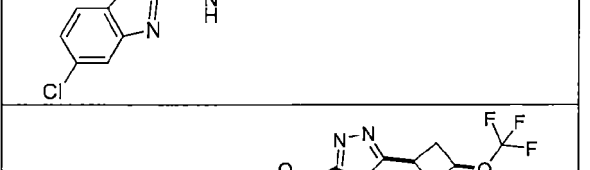
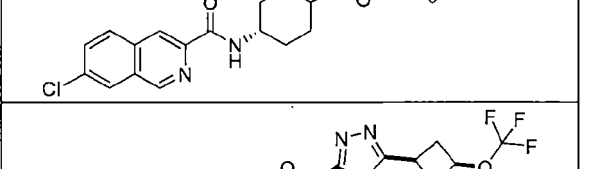
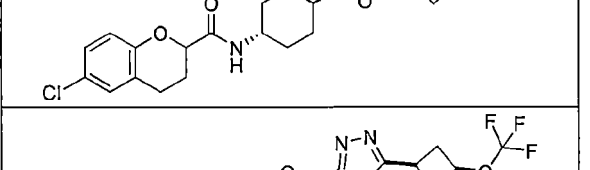
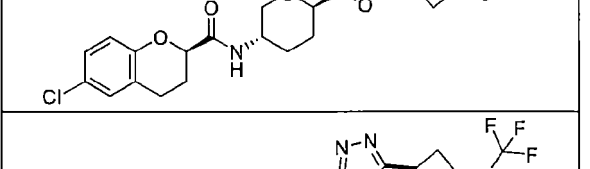
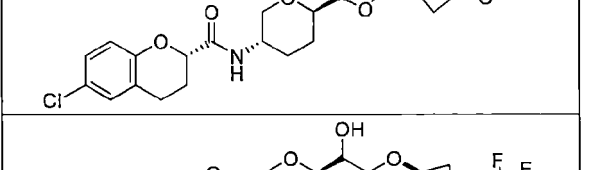
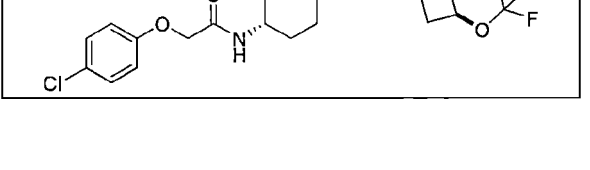
【0235】 在某些實施例中，提供選自表 2 之化合物，

表 2

化合物	化合物



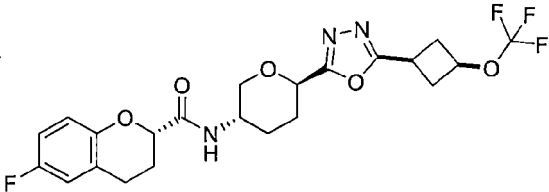
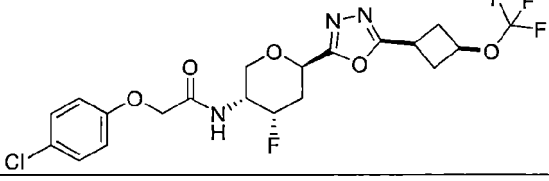
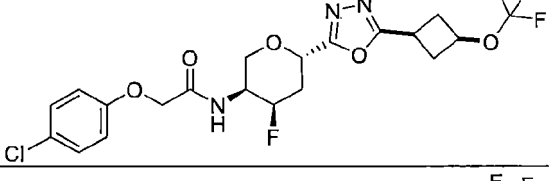
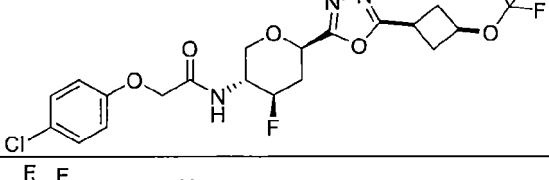
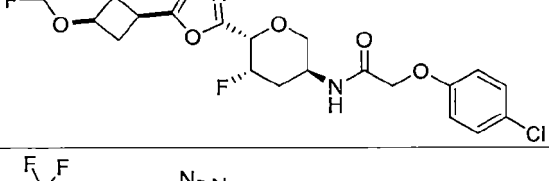
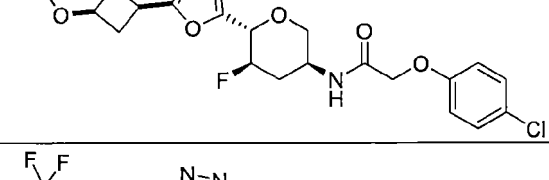
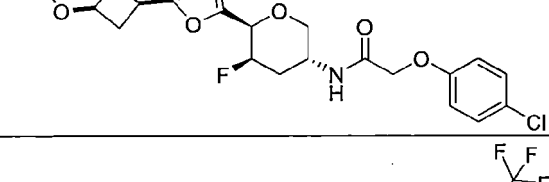
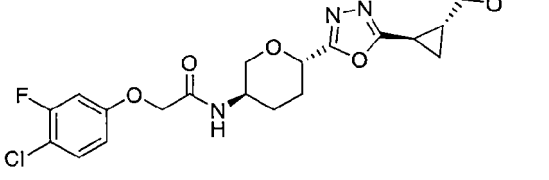
化合物











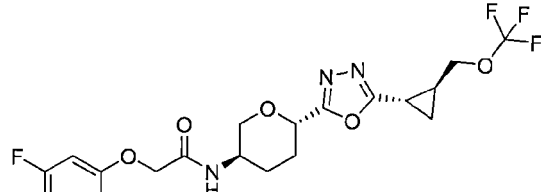
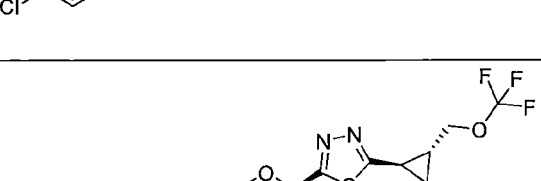
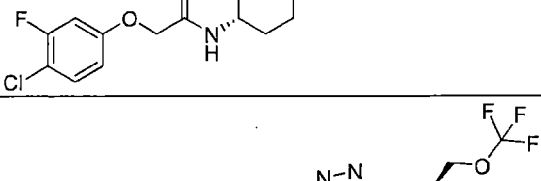
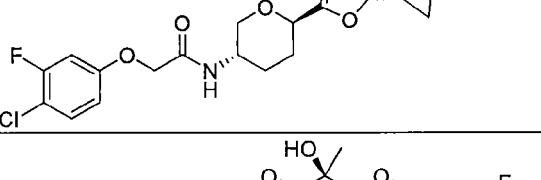
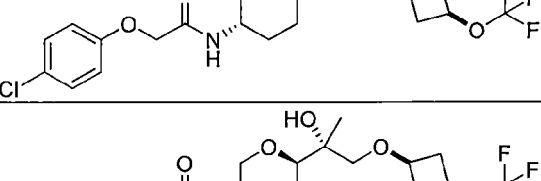
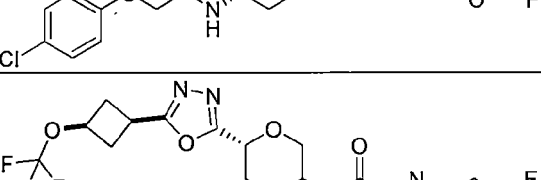
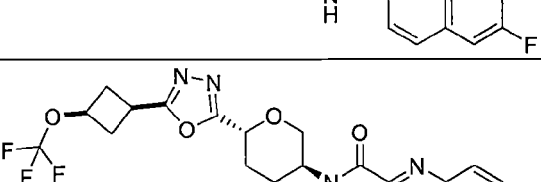
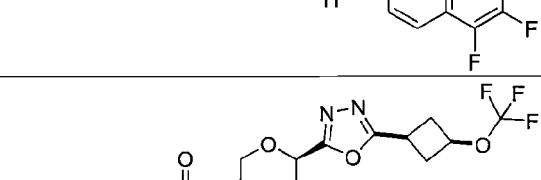
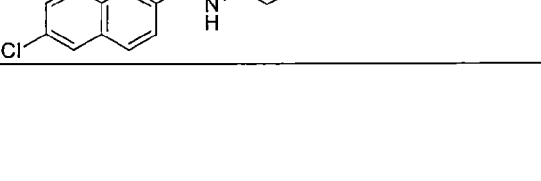
化合物











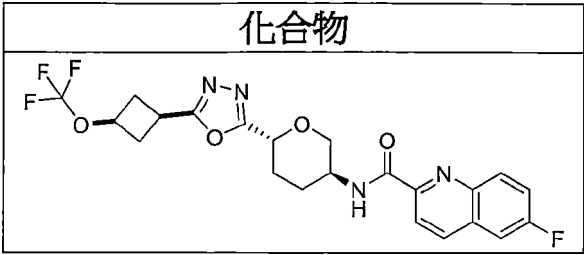


化合物

化合物

化合物









化合物












或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、前藥、立體異構物或立體異構物之混合物。

### 3. 方法

**【0236】** 「治療」(「treatment」或「treating」)係獲得有益或期望結果(包括臨床結果)之方法。有益或期望臨床結果可包括以下中之一或多者：a) 抑制疾病或病況(例如，減少由疾病或病況產生之一或多種症狀，及/或減小疾病或病況之程度)；b) 減緩或阻止一或多種與疾病或病況相關之臨床症狀之發生(例如，穩定疾病或病況，預防或延遲疾病或病況之惡化或進展，及/或預防或延遲疾病或病況之擴散(例如，轉移))；及/或 c) 減輕疾病，亦即引起臨床症狀之消退(例如改善疾病狀態，使疾病或病況部分或完全消退，增強另一藥劑之效應，延遲疾病進展，提高生活品質及/或延長存活期)。

**【0237】** 「預防」(「prevention」或「preventing」)意指引起疾病或病況之臨床症狀不發生之疾病或病況的任何治療。在一些實施例中，化合物可投與處於疾病或病況之風險下或具有疾病或病況之家族史之個體(包括人類)。

**【0238】** 「個體」係指已經為或將為治療、觀察或實驗之對象之動物，例如哺乳動物(包括人類)。本文所述方法可用於人類療法及/或獸醫應用。在一些實施例中，個體係哺乳動物。在某些實施例中，個體係人類。

**【0239】** 術語本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥的「治療有效量」或「有效量」意指當投與個體時足以實現治療以提供治療益處(例如改善症狀或減緩疾病進展)的量。舉例而言，治療有效量可為足以減少如本文所述之疾病或病況之症狀的量。治療有效量可根據個體及所治療疾病或病況、個體之體重及年齡、疾病

或病況之嚴重程度及投與方式而變，其可由熟習此項技術者容易地確定。

**【0240】** 本文所述方法可活體內或離體應用於細胞群體。「活體內」意指在活的個體內，如在動物或人類內。在此上下文中，本文所述方法可治療地用於個體中。「離體」意指在活的個體外。離體細胞群體之實例包括活體外細胞培養物及生物樣品，包括自個體獲得之流體或組織樣品。該等樣品可藉由業內熟知之方法獲得。實例性生物流體樣品包括血液、腦脊髓液、尿液及唾液。在此上下文中，本文所述化合物及組合物可用於各種目的，包括治療及實驗目的。舉例而言，本文所述化合物及組合物可離體使用以針對給定適應症、細胞類型、個體及其他參數確定本揭示案之化合物之投與的最佳時間表及/或投藥。自該使用搜集之資訊可用於實驗目的或用於診療所中以設定活體內治療之方案。本文所述化合物及組合物可適用之其他離體實驗在下文中進行闡述或為熟習此項技術者所明瞭。所選化合物可進一步經表徵以檢查人類或非人類個體中之安全或耐受劑量。該等性質可使用熟習此項技術者通常已知之方法檢查。

**【0241】** 在某些實施例中，本文揭示之化合物可用於治療細胞增殖性病症，包括癌性及非癌性細胞增殖性病症。細胞增殖性病症之治療可包含但不限於抑制細胞增殖，包括快速增殖。預期本文所述化合物可用於治療任何類型之癌症，包括但不限於癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病及生殖細胞瘤。實例性癌症包括(但不限於)腎上腺皮質癌、肛門癌、闌尾癌、基底細胞癌、膽道癌、膀胱癌、骨癌、骨肉瘤或惡性纖維性組織細胞瘤、腦癌(例如，腦幹膠質瘤、星細胞瘤(例如，小腦、大腦等)、非典型畸胎樣/橫紋肌樣瘤、中樞神經系統胚胎細胞瘤、惡性神經膠質瘤、顱咽管瘤、室管膜母細胞瘤、室管膜瘤、髓母細胞瘤、髓上皮瘤、中分化松果體實質瘤、幕上原始神經外胚層瘤及/或成松果體細胞瘤、視覺路徑及/

或下丘腦神經膠質瘤、腦及脊髓腫瘤等)、乳癌、支氣管腫瘤、類癌腫瘤(例如,胃腸等)、未知原發性癌、子宮頸癌、脊索瘤、慢性骨髓增生性病變、結腸癌、結腸直腸癌、胚胎細胞瘤、中樞神經系統癌變、子宮內膜癌、室管膜瘤、食管癌、尤因氏家族腫瘤(Ewing family of tumor)、眼癌(例如,眼內黑色素瘤、視網膜母細胞瘤等)、膽囊癌、胃癌、胃腸腫瘤(例如,類癌腫瘤、基質瘤(gist)、基質細胞腫瘤等)、生殖細胞瘤(例如,顱外、性腺外、卵巢等)、妊娠滋養層腫瘤、頭頸癌、肝細胞癌、下咽癌、下丘腦及視覺路徑神經膠質瘤、眼內黑色素瘤、胰島細胞腫瘤、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎癌、大細胞腫瘤、喉癌(例如,急性淋巴母細胞性、急性骨髓樣等)、白血病(例如,骨髓樣、急性骨髓樣、急性淋巴母細胞性、慢性淋巴球性、慢性骨髓性、多發性骨髓性、毛細胞等)、唇及/或口腔癌、肝癌、肺癌(例如,非小細胞、小細胞等)、淋巴瘤(例如,AIDS 相關、柏基特氏(Burkitt)、皮膚 T 細胞、何傑金氏(Hodgkin)、非何傑金氏、原發性中樞神經系統、皮膚 T 細胞、華氏巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)等)、骨之惡性纖維性組織細胞瘤及/或骨肉瘤、髓母細胞瘤、髓上皮瘤、merkel 細胞癌、間皮瘤、轉移性鱗狀頸部癌、口腔癌、多發性內分泌贅瘤形成症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕈狀肉芽腫、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增殖性疾病(例如,骨髓增生性病變、慢性等)、鼻腔及/或鼻旁竇癌、鼻咽癌、神經胚細胞瘤、口部癌;口腔癌、口咽癌;骨肉瘤及/或骨之惡性纖維性組織細胞瘤;卵巢癌(例如,卵巢上皮癌、卵巢生殖細胞瘤、卵巢低惡性潛在腫瘤等)、胰臟癌(例如,胰島細胞腫瘤等)、乳頭狀瘤病、鼻旁竇及/或鼻腔癌、甲狀旁腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、中分化松果體實質瘤、成松果體細胞瘤及幕上原始神經外胚層瘤、垂體瘤、漿細胞贅瘤/多發性骨髓瘤、胸膜肺母細胞瘤、

前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、移行細胞癌、涉及染色體 15 上之 *nut* 基因之呼吸道癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤(例如，尤因氏家族腫瘤、卡波西氏、軟組織、子宮等)、Sézary 氏症候群、皮膚癌(例如，非黑色素瘤、黑色素瘤、merkel 細胞等)、小腸癌、鱗狀細胞癌、潛伏的原發性、轉移性鱗狀頸部癌、胃癌、幕上原始神經外胚層瘤、睪丸癌、喉癌、胸腺瘤及/或胸腺癌、甲狀腺癌、腎、腎盂及/或輸尿管之移行細胞癌(例如，滋養層腫瘤、未知原發性原位癌、尿道癌、子宮癌、子宮內膜、子宮肉瘤等)、陰道癌、視覺路徑及/或下丘腦神經膠質瘤、外陰癌、威廉姆氏腫瘤(Wilms tumor)及諸如此類。非癌細胞增殖性病症之實例包括(但不限於)纖維腺瘤、腺瘤、導管內乳頭狀瘤、乳頭腺瘤、腺病、纖維囊性疾病或乳房變化、漿細胞增殖性病症(PCPD)、再狹窄、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、肌纖維瘤病、纖維性錯構瘤、顆粒性淋巴球增殖性病症、前列腺良性增生、重鏈病(HCD)、淋巴增殖性病症、牛皮癬、特發性肺纖維化、硬皮症、肝硬化、IgA 腎病變、腎小球系膜增殖性腎小球性腎炎、膜性增殖性腎小球性腎炎、血管瘤、血管及非血管眼內增殖性病症及諸如此類。

**【0242】** 在某些實施例中，本文揭示之化合物可用於治療肺損傷及/或肺發炎。

**【0243】** 在某些實施例中，本文揭示之化合物可用於治療癌症、癌前期症候群及與活化未摺疊蛋白反應路徑相關之疾病/損傷，例如阿茲海默氏病、神經病性疼痛、脊髓損傷、創傷性腦損傷、缺血性中風、中風、帕金森氏病、糖尿病、代謝症候群、代謝失調、杭丁頓氏病(Huntington's disease)、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob Disease)、致死性家族性失眠症、格斯特曼-施特勞斯勒-史茵克症候群(Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome)及相關普里昂疾病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、進行性核上性麻痺、心肌梗塞、心血管疾病、發炎、器官纖

維化、肝之慢性及急性疾病、脂肪肝疾病、肝脂肪變性、肝纖維化、肺之慢性及急性疾病、肺纖維化、腎之慢性及急性疾病、腎纖維化、慢性創傷性腦病(CTE)、神經退化、失智症、額顳葉失智症、tau 蛋白病變、匹克氏病(Pick's disease)、尼曼－匹克二氏病(Neimann-Pick's disease)、類澱粉變性、認知損害、動脈粥樣硬化、眼病、心律不整；可用於器官移植及用於運輸器官用於移植。

**【0244】** 在實施例中，本文揭示之化合物可用於治療癌症、阿茲海默氏病、中風、1 型糖尿病、帕金森氏病、杭丁頓氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、心肌梗塞、心血管疾病、動脈粥樣硬化、心律不整或年齡相關性黃斑變性或減輕該等疾病之嚴重程度。

**【0245】** 在某些實施例中，本文揭示之化合物可用於治療神經病性疼痛。

**【0246】** 在某些實施例中，本文揭示之化合物可用於治療眼病/血管生成或減輕其嚴重程度。在某些實施例中，眼病包括血管滲漏(例如，任何阻塞性或發炎性視網膜血管疾病之水腫或新血管形成，例如虹膜發紅、新生血管青光眼、翼狀胬肉、血管化青光眼濾過泡、結膜乳頭狀瘤)、脈絡膜新血管形成(例如，新生血管年齡相關性黃斑變性(AMD)、近視、前葡萄膜炎、創傷或特發性)、黃斑水腫(例如，手術後黃斑水腫、繼發於葡萄膜炎之黃斑水腫，包括視網膜及/或脈絡膜發炎、繼發於糖尿病之黃斑水腫及繼發於視網膜血管阻塞性疾病之黃斑水腫(即分支及中樞視網膜靜脈阻塞))、由於糖尿病之視網膜新血管形成(例如，視網膜靜脈阻塞、葡萄膜炎、來自頸動脈疾病之眼缺血性症候群、眼或視網膜動脈阻塞、鐮刀細胞視網膜病變、其他缺血性或阻塞性新生血管視網膜病變、早產兒視網膜病變或 Eale 氏病)、及遺傳病症(例如，逢希伯-林道症候群(VonHippel-Lindau syndrome))。在某些實施例中，新生血管年齡相關性黃斑變性



係濕式年齡相關性黃斑變性。在某些實施例中，新生血管年齡相關性黃斑變性係乾式年齡相關性黃斑變性且患者之特徵為處於發生濕式年齡相關性黃斑變性之提高風險下。

**【0247】** 在某些實施例中，本文揭示之化合物可用於治療病毒感染(例如，以防止起始病毒蛋白合成)。可使用本文揭示之化合物治療之實例性病毒包括(但不限於)小核糖核酸病毒科(例如，脊髓灰白質炎病毒)、呼腸孤病毒科(例如，輪狀病毒)、披膜病毒科(例如，腦炎病毒、黃熱病毒、德國麻疹病毒等)、正黏液病毒科(例如，流行性感冒病毒)、副黏液病毒科(例如，呼吸道融合病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、副流行性感冒病毒等)、彈狀病毒科(例如，狂犬病病毒)、冠狀病毒科、布尼亞病毒科、黃病毒科、纖絲病毒科、沙粒病毒科、布尼亞病毒科及反轉錄病毒科(例如，人類 T 細胞親淋巴病毒(HTLV)、人類免疫缺失病毒(HIV)等)、乳多空病毒科(例如，乳頭瘤病毒)、腺病毒科(例如，腺病毒)、疱疹病毒科(例如，單純疱疹病毒)及痘病毒科(例如，痘瘡病毒)。在某些實施例中，病毒感染係由 B 型肝炎病毒、C 型肝炎病毒及/或 HIV 引起。

**【0248】** 在某些實施例中，本文揭示之化合物可用於治療與病毒感染相關之病症。該等病症包括(但不限於)神經症狀(例如，腦炎、腦膜腦炎、麻痺、脊髓病、神經病變、無菌腦膜炎、半身輕癱、失智症、吞咽困難、缺乏肌肉協調、視力受損、昏迷等)、消瘦症狀(例如，發炎性細胞浸潤、血管圍管現象、脫髓鞘、壞死、反應性神經膠質增生等)、胃腸炎症狀(例如，腹瀉、嘔吐、痙攣等)、肝炎症狀(噁心、嘔吐、右上腹疼痛、肝酶含量升高(例如，AST、ALT 等)、黃疸等)、出血性發熱症狀(例如，頭痛、發熱、畏寒身體疼痛、腹瀉、嘔吐、眩暈、混亂、異常行為、咽炎、結膜炎、紅臉、紅脖子、出血、器官衰竭等)、致癌症

狀(例如，肉瘤、白血病及諸如此類，以及「罕見」惡性病，例如卡波西氏肉瘤、口腔毛狀白斑、淋巴瘤等)、免疫缺失症狀(例如，伺機性感染、消瘦、罕見惡性病、神經疾病、發熱、腹瀉、皮膚皮疹等)、病灶(例如，疣(尋常性疣、扁平疣、深部過度角化掌蹠疣、表淺性鑲嵌型掌蹠疣等))、表皮發育不良、黏膜病灶、潰瘍及全身性症狀(例如，發熱、發冷、頭痛、肌肉疼痛、骨痛、關節疼痛、咽炎、扁桃腺炎、竇炎、耳炎、支氣管炎、肺炎、支氣管肺炎、噁心、嘔吐、流涎增多、疹、斑疹、淋巴結病、關節炎、潰瘍、光敏性、體重減輕、易激惹、多動、焦慮、昏迷、死亡等)。

**【0249】** 在某些實施例中，本文揭示之化合物可用於治療特徵在於一或多種突變及/或野生型蛋白不期望合成及/或異常累積之病症。預期本文揭示之化合物可抑制轉譯起始且因此可減少對蛋白質摺疊機制之負荷，且因此可降低病症之嚴重程度。與一或多種突變及/或野生型蛋白之不期望合成及/或異常累積相關之病症包括(但不限於)戴薩克斯症(Tay-Sachs disease)、囊性纖維化、苯丙酮尿、法布瑞氏症(Fabry disease)、阿茲海默氏病、杭丁頓氏病、帕金森氏病、額顳葉失智症、嗜剛果紅樣血管病變、普里昂蛋白相關之病症(亦即，傳染性海綿狀腦病，例如庫賈氏病、庫魯病(kuru)、致死性家族性失眠症、綿羊瘋癲病、牛海綿狀腦病變等)及諸如此類。

**【0250】** 預期本文揭示之化合物及組合物能抑制例如普里昂疾病中之神經元細胞死亡。通常，該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之如本文所述之化合物或組合物。

**【0251】** 在一些實施例中，病症係神經退化疾病。術語「神經退化疾病」係指個體之神經系統之功能受損之疾病或病況。神經退化疾病之實例包括(例如)

亞歷山大氏病(Alexander's disease)、阿爾珀斯病(Alper's disease)、阿茲海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、運動失調性毛細血管擴張症、貝登氏病(Batten disease) (亦稱為斯皮爾梅伊爾-沃格特-肖格倫-貝登氏病(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten disease))、牛海綿狀腦病變(BSE)、康納九氏病(Canavan disease)、柯凱因氏症候群(Cockayne syndrome)、皮質基底核退化症、庫賈氏病、額顳葉失智症、格斯特曼-施特勞斯勒-史茵克症候群、杭丁頓氏病、HIV 相關之失智症、肯尼迪病(Kennedy's disease)、克拉培氏病(Krabbe's disease)、庫魯病、路易氏體病相關失智症(Lewy body dementia)、馬查多-約瑟夫病(Machado-Joseph disease) (3 型脊髓小腦性失調症)、多發性硬化、多系統萎縮、嗜睡病、神經型疏螺旋體症、帕金森氏病、佩梅病(Pelizaeus-Merzbacher Disease)、匹克氏病(Pick's disease)、原發性脊髓側索硬化症、普里昂疾病、雷富孫氏病(Refsum's disease)、山霍夫氏病(Sandhoffs disease)、希爾逗病(Schilder's disease)、繼發於惡性貧血之脊髓之亞急性合併變性、精神分裂症、脊髓小腦性失調症(具有變化特徵之多種類型)、脊髓性肌萎縮、斯-理-奧病(Steele-Richardson-Olszewski disease)、胰島素抗性或脊髓癆。

**【0252】** 其他實施例包括本文揭示之化合物在療法中之用途。一些實施例包括其在治療神經退化疾病中之用途。

**【0253】** 在其他實施例中，提供本文揭示之化合物，其用於治療阿茲海默氏病、帕金森氏病、失智症或 ALS。

**【0254】** 在其他實施例中，提供本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療神經退化疾病之藥劑。

**【0255】** 在其他實施例中，提供本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽

之用途，其用於製造用於治療阿茲海默氏病、帕金森氏病、失智症或 ALS 之藥劑。

【0256】 在其他實施例中，提供本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療癌症之藥劑。

【0257】 在其他實施例中，提供本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法中。

【0258】 在其他實施例中，提供本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療神經退化疾病。

【0259】 在其他實施例中，提供本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療癌症。

#### 4. 套組

【0260】 本文亦提供套組，該等套組包括本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥以及適宜包裝。在某些實施例中，套組進一步包括使用說明書。在一態樣中，套組包括本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，以及化合物之使用之標記及/或說明書，其用於治療適應症，包括本文所述疾病或病況。

【0261】 本文亦提供製品，該等製品包括適宜容器中之本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥。容器可為小瓶、罐、安瓿、預裝載注射器或靜脈內袋。

#### 5. 醫藥組合物及投與方式

【0262】 本文提供之化合物通常係以醫藥組合物形式投與。因此，本文亦提

供醫藥組合物，該等醫藥組合物含有一或多種本文所述化合物、其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥以及一或多種醫藥學上可接受之媒劑，該等媒劑係選自載劑、佐劑及賦形劑。適宜醫藥學上可接受之媒劑可包括(例如)惰性固體稀釋劑及填充劑、包括無菌水溶液及各種有機溶劑在內之稀釋劑、滲透增強劑、增溶劑及佐劑。該等組合物係以醫藥領域內熟知之方式製備。例如，參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing 公司, Philadelphia, Pa.第 17 版(1985)；及 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第 3 版(G.S. Banker 及 C.T. Rhodes 編輯)。

**【0263】** 醫藥組合物可以單一劑量或多個劑量投與。醫藥組合物可藉由各種方法(包括例如直腸、經頰、鼻內及經皮途徑)投與。在某些實施例中，醫藥組合物可藉由動脈內注射、靜脈內、腹膜內、非經腸、肌內、皮下、經口、局部或以吸入物形式投與。

**【0264】** 一種投與方式係非經腸，例如藉由注射。可納入本文所述醫藥組合物以供藉由注射投與之形式包括(例如)具有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油之水性或油性懸浮液或乳液，以及酞劑、甘露醇、右旋糖或無菌水溶液及類似醫藥媒劑。

**【0265】** 經口投與可為本文所述化合物之另一投與途徑。投與可經由(例如)膠囊或腸溶包衣錠劑。在製備包括至少一種本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥之醫藥組合物中，通常將活性成分用賦形劑稀釋及/或包封於載劑中，使得可呈膠囊、小藥囊、紙或其他容器形式。當賦形劑用作稀釋劑時，其可呈固體、半固體或液體材料形式，其用作活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組合物可呈錠劑、

丸劑、粉末、菱形錠劑、小藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體形式或於液體介質中)、含有(例如)高達 10 重量%活性化合物之軟膏劑、軟及硬明膠膠囊、無菌可注射溶液及無菌包裝粉末形式。

**【0266】** 適宜賦形劑之一些實例包括(例如)乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、無菌水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化及懸浮劑；防腐劑，例如苯甲酸甲基酯及苯甲酸丙基羥基酯；甜味劑；及矯味劑。

**【0267】** 可藉由採用業內已知之程序調配包括至少一種本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥的組合物，以便在投與個體後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。經口投與之控制釋放藥物遞送系統包括滲透幫浦系統及含有聚合物塗佈之儲存器或藥物-聚合物基質調配物之溶解系統。用於本文揭示之方法中之另一調配物採用經皮遞送裝置(「貼片」)。該等經皮貼片可用於以受控量提供本文所述化合物之連續或不連續輸注。用於遞送醫藥劑之經皮貼劑之構築及使用為業內熟知。該等貼片可經構築用於醫藥劑之連續、脈衝式或隨選即用地(on demand)遞送。

**【0268】** 對於製備固體組合物(例如錠劑)，可將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥之均質混合物的固體預調配組合物。在提及該等預調配組合物呈均質時，活性成分可均勻地分佈遍及組合物，以使可容易地將組合物細分成同樣有效之單位劑型，例如錠劑、丸劑及膠囊。

**【0269】** 本文所述化合物之錠劑或丸劑可經塗佈或以其他方式複合以提供得到延長作用之優點之劑型，或保護免受胃之酸條件影響。舉例而言，錠劑或丸劑可包括內部劑量及外部劑量組分，後者相對於前者呈包被形式。兩種組分可由用於抵抗在胃中崩解且允許內部組分完整通過進入十二指腸中或欲延遲釋放的腸溶層隔開。多種材料可用於該等腸溶層或包衣，該等材料包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、十六烷醇及乙酸纖維素等材料之混合物。

**【0270】** 供吸入或吹入用之組合物可包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液及粉劑。液體或固體組合物可含有如本文所述之適宜醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，組合物係藉由經口或鼻呼吸途徑投與用於局部或全身性效應。在其他實施例中，醫藥學上可接受之溶劑中之組合物可藉由使用惰性氣體霧化。霧化溶液可自霧化裝置直接吸入或可將霧化裝置附接至口罩突出物或間歇正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組合物可自以適當方式遞送調配物之裝置較佳經口或經鼻投與。

## 6. 投藥

**【0271】** 針對任一特定個體之本申請案之化合物之具體劑量值將取決於各種因素，包括所採用具體化合物之活性、年齡、體重、整體健康狀況、性別、飲食、投與時間、投與途徑及排泄速率、藥物組合及經歷療法之個體之特定疾病之嚴重程度。舉例而言，劑量可表示為每公斤個體體重之本文所述化合物之毫克數(mg/kg)。介於約 0.1 mg/kg 與 150 mg/kg 之間之劑量可為適當的。在一些實施例中，約 0.1 及 100 mg/kg 可為適當的。在其他實施例中，介於 0.5 mg/kg 與 60 mg/kg 之間之劑量可為適當的。在一些實施例中，約 0.0001 至約 100 mg/kg 體重/天、約 0.001 至約 50 mg 化合物/kg 體重或約 0.01 至約 10 mg 化合物/kg 體

重之劑量可為適當的。例如，當在兒童及成年人類中使用藥物時或當將非人類個體(例如狗)中之有效劑量轉化成適於人類個體之劑量時，調節大小廣泛不等之個體間之劑量時，根據個體之體重進行正規化係尤其有用的。

## 7. 化合物之合成

**【0272】** 化合物可使用本文揭示之方法及其常規修飾形式製備，鑒於本文中之本揭示案及業內熟知之方法將明瞭該等常規修飾形式。除了本文教示外，可使用習用且熟知之合成方法。本文所述典型化合物之合成可如以下實例中所述完成。若可用，則試劑及起始材料可自(例如) Sigma Aldrich 或其他化學供應商商業購得。

**【0273】** 應瞭解，若給出典型或較佳過程條件(亦即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)，則除非另有說明，否則亦可使用其他過程條件。最佳反應條件可隨所用之特定反應物或溶劑變化，但該等條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序來確定。

**【0274】** 另外，可能需要習用保護基團(「PG」)以保護某些官能基免於經歷不期望反應。各種官能基之適宜保護基團以及用於保護及去保護特定官能基之適宜條件為業內所熟知。舉例而言，各種保護基團闡述於以下中：Wuts, P. G. M., Greene, T. W., 及 Greene, T. W. (2006). Greene's protective groups in organic synthesis. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience，及其中引用之參考文獻。舉例而言，醇(例如羥基)之保護基團包括矽基醚(包括三甲基矽基(TMS)、第三丁基二甲基矽基(TBDMS)、三-異丙基矽基氧基甲基(TOM)及三異丙基矽基(TIPS)醚)，其可藉由酸或氟離子(例如 NaF、TBAF (四-正丁基氟化銨)、HF-Py 或 HF-NEt<sub>3</sub>)移除。醇之其他保護基團包括藉由酸或鹼移除之乙醯基、藉由酸或鹼移除之苯甲醯



基、藉由氫化移除之苄基、藉由酸移除之甲氧基乙氧基甲基醚、藉由酸移除之二甲氧基三苯甲基、藉由酸移除之甲氧基甲基醚、藉由酸移除之四氫吡喃基或四氫呋喃基及藉由酸移除之三苯甲基。胺之保護基團之實例包括藉由氫解移除之苄氧羰基、藉由氫解移除之對甲氧基苄基羰基、藉由濃強酸(例如 HCl 或  $\text{CF}_3\text{COOH}$ )或藉由加熱至高於約  $80^\circ\text{C}$  移除之第三丁基氧基羰基、藉由鹼(例如六氫吡啶)移除之 9-苄基甲基氧基羰基、藉由用鹼處理移除之乙醯基、藉由用鹼處理移除之苯甲醯基、藉由氫解移除之苄基、藉由酸及輕微加熱移除之胺基甲酸酯、藉由氫解移除之對甲氧基苄基、藉由氫解移除之 3,4-二甲氧基苄基、藉由硝酸銻(IV)銨移除之對甲氧基苄基、藉由濃酸(例如 HBr 或  $\text{H}_2\text{SO}_4$ )及強還原劑(液氨中之鈉或萘合鈉(sodium naphthalenide))移除之甲苯磺醯基、藉由在乙酸存在 Zn 插入移除之 troc (氯甲酸三氯乙基酯)及藉由碘化鈆或三丁基氫化錫移除之磺醯胺(Nosyl 及 Nps)。

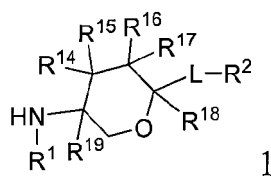
**【0275】** 此外，本揭示案之化合物可含有一或多個手性中心。因此，若期望，該等化合物可分離或分開為純立體異構物，亦即，為個別鏡像異構物或非鏡像異構物，或為立體異構物富集之混合物。除非另外指明，否則所有該等立體異構物(及富集之混合物)皆包括於本揭示案之範圍內。純立體異構物(或富集之混合物)可使用(例如)業內熟知之光學活性起始材料或立體選擇性試劑來製備。或者，該等化合物之外消旋混合物可使用(例如)手性管柱層析、手性拆分劑及諸如此類來分離。

**【0276】** 以下反應之起始材料係廣泛已知之化合物或可藉由已知程序或其明顯修飾形式來製備。舉例而言，許多起始材料可自商業供應商(例如 Aldrich Chemical 公司(Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、

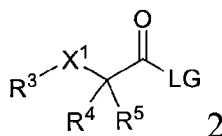
Emka-Chemce 或 Sigma (St. Louis, Missouri, USA))獲得。其他起始材料可藉由以下標準參考文本中所述之程序或其明顯修飾形式製備：例如 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis，第 1-15 卷(John Wiley, and Sons, 1991)；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds，第 1-5 卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions，第 1-40 卷(John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 第 5 版, 2001)及 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers 公司，1989)。

### 一般合成

**【0277】** 在某些實施例中，提供製備式 I 化合物之方法，其包括使式 1 化合物：



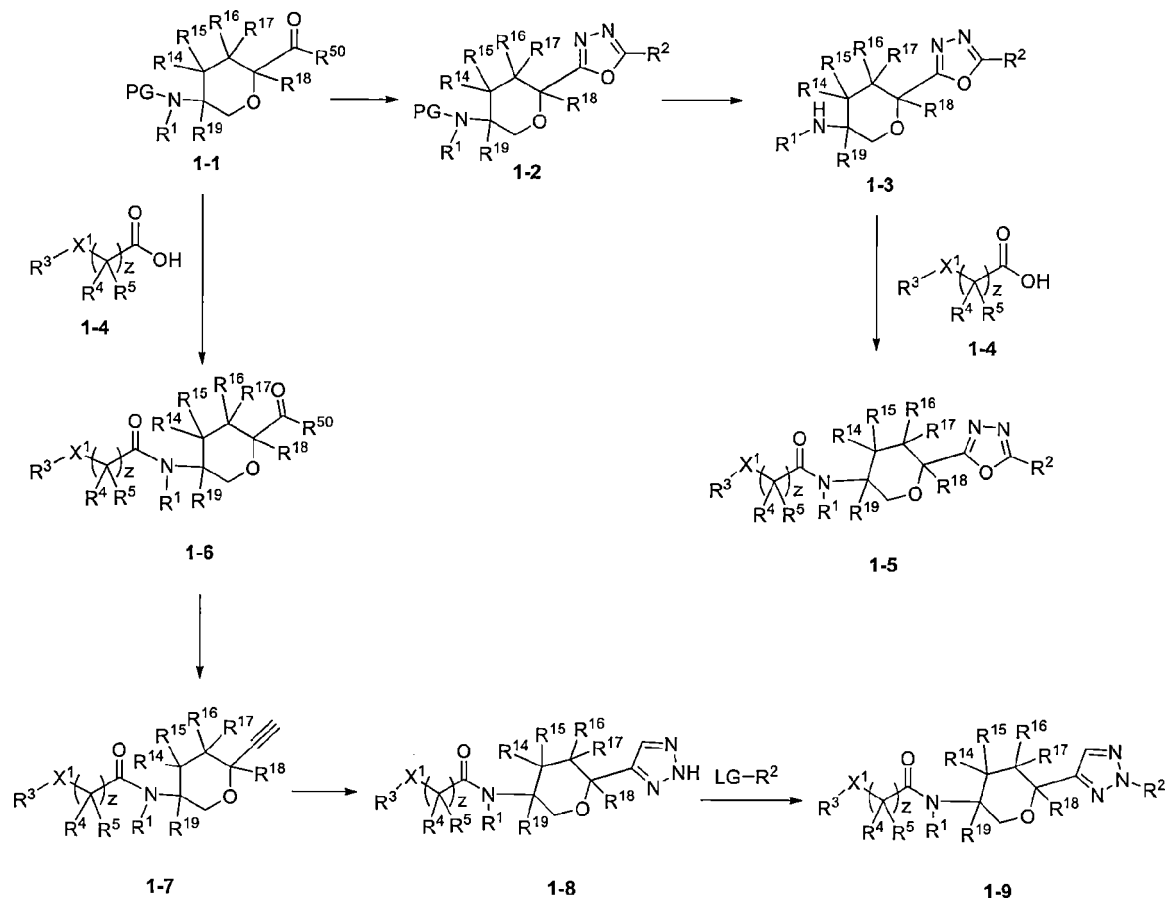
與式 2 化合物：



**【0278】** 在適於提供式 I 化合物之條件下偶合，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$  及  $X^1$  係如本文中所定義，LG 係脫離基(例如，-OH、 $C_{1-6}$  烷氧基或鹵基)。

**【0279】** 反應圖 I 中所示之以下反應闡釋可用於合成本文揭示之化合物之一般方法。在反應圖 I 中， $z$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$  及  $X^1$  係如本文所定義， $R^{50}$  係氫或脫離基，PG 係保護基團，且 LG 係脫離基(例如， $C_{1-6}$  烷氧基或鹵基)。

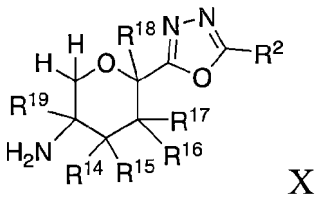
反應圖 I



**【0280】** 參照反應圖 I，化合物 1-2 可藉由以下方式製備：使化合物 1-1 (其中 R<sup>50</sup> 係-NHNH<sub>2</sub>)與適宜試劑在環形成反應條件下與適宜取代之羧酸反應，以提供噁二唑 1-2。化合物 1-2 之去保護提供化合物 1-3，之後與適宜取代之式 1-4 化合物偶合以提供化合物 1-5。式 I 化合物(其中 L 係三唑)可自化合物 1-1 (其中 R<sup>50</sup> 係氫)製備。使化合物 1-1 去保護及與化合物 1-4 在標準醯胺鍵形成反應條件下偶合，從而提供化合物 1-6。偶合通常採用適宜試劑，例如碳二亞胺(例如，N,N'-二環己基碳二亞胺(DCC)、N,N'-二環戊基碳二亞胺、N,N'-二異丙基碳二亞胺(DIC)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDC)、N-第三丁基-N-甲基碳二亞胺(BMC)、N-第三丁基-N-乙基碳二亞胺(BEC)、1,3-雙(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基甲基)碳二亞胺(BDDC)等)、酸酐(例如，對稱、混合或環酐)、活化酯(例

如，苯基活化酯衍生物、對異脛肟活化酯、六氟丙酮(HFA)等)、醯基吡咯(使用 CDI 之醯基咪唑、醯基苯并三唑等)、醯基疊氮化物、醯鹵、磷鹽(HOBt、PyBOP、HOAt 等)、鉍/脲鎢鹽(例如，四甲基鉍鹽、雙吡咯啉基鉍鹽、雙六氫吡啶基鉍鹽、咪唑脲鎢鹽、嘧啶脲鎢鹽、衍生自 N,N,N'-三甲基-N'-苯基脲之脲鎢鹽、基於嗎啉基之鉍/脲鎢偶合劑、銻酸鹽脲鎢鹽等)、有機磷試劑(例如，次膦酸及磷酸衍生物，例如丙基膦酸酐)、有機硫試劑(例如，磺酸衍生物)、三嗪偶合劑(例如，2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4 甲基嗎啉鎢氯化物、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4 甲基嗎啉鎢四氟硼酸鹽等)、吡啶鎢偶合劑(例如，Mukaiyama 氏試劑、吡啶鎢四氟硼酸鹽偶合劑等)及諸如此類(例如，參見 El-Faham,等人,Chem. Rev., 2011, 111(11): 6557-6602; Han 等人 Tetrahedron, 2004, 60:2447-2467)。化合物 **1-6** 轉化成乙炔中間體 **1-7** 容許使用標準點擊化學反應條件形成三唑。可在標準偶合反應條件下用 R<sup>2</sup> 部分官能化三唑 **1-8**，從而提供化合物 **1-9**。

【0281】 亦提供式 X 化合物，



或其鹽、同位素富集之類似物、立體異構物或立體異構物之混合物，其中：

R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>及 R<sup>17</sup>獨立地係氫、鹵基、氰基、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基或 C<sub>1-6</sub>鹵代烷基，或 R<sup>14</sup>及 R<sup>16</sup>與其連接之原子一起形成 C<sub>3-6</sub>環烷基環，或 R<sup>14</sup>及 R<sup>15</sup>與其連接之碳原子一起形成 C=O，或 R<sup>16</sup>及 R<sup>17</sup>與其連接之碳原子一起形成 C=O；

R<sup>18</sup>及 R<sup>19</sup>獨立地係氫或 C<sub>1-6</sub>烷基，或 R<sup>18</sup>及 R<sup>19</sup>一起形成視情況經 1 至 6 個 R<sup>10</sup>

取代之  $C_{1-3}$  伸烷基橋；

$R^2$  係  $C_{1-12}$  烷基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  各自獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$  或  $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ ，其中  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

或  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  中之二者與其連接之原子一起形成獨立地視情況由一或多個鹵基、側氧基或  $C_{1-12}$  烷基取代之雜環基，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；

每一  $R^{10}$  獨立地係鹵基、羥基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基；

每一  $R^{11}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$  或  $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中  $R^{11}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

每一  $R^{12}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{12}$  之每一烷基、

烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；

每一  $R^{20}$  及  $R^{21}$  獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基；

或  $R^{20}$  及  $R^{21}$  與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；且

每一  $R^{30}$  及  $R^{31}$  獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基；且

或  $R^{30}$  及  $R^{31}$  與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代。

**【0282】** 在某些實施例中， $R^2$  係視情況經一或多個  $R^{11}$  取代之  $C_{3-10}$  環烷基；

$R^{14}$  及  $R^{15}$  獨立地係氫或鹵基；

$R^{16}$  及  $R^{17}$  係氫；

$R^{18}$  及  $R^{19}$  係氫；且

每一  $R^{11}$  獨立地係氟、氯、溴、甲基、三氟甲氧基甲基或三氟甲基。

**【0283】** 在某些實施例中， $R^2$  係 3-(三氟甲氧基)環丁基；

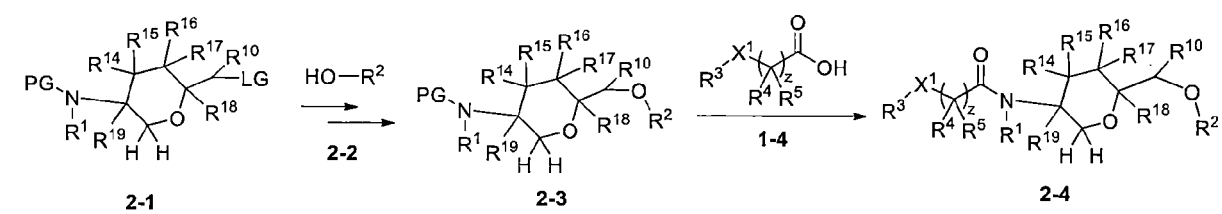
$R^{14}$  及  $R^{15}$  獨立地係氫或氟；且

$R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  及  $R^{19}$  係氫。

**【0284】** 反應圖 II 中所示之以下反應闡釋可用於合成本文揭示之化合物之又一一般方法，其中 L 係視情況經取代之雜烷基。在反應圖 II 中， $z$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、

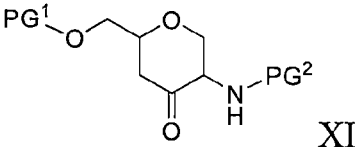
$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$  及  $X^1$  係如本文所定義，LG 係脫離基，PG 係保護基團，且 LG 係脫離基(例如， $C_{1-6}$  烷氧基或鹵基)。

反應圖 II



**【0285】** 參照反應圖 II，化合物 1-2 可藉由以下方式製備：使化合物 2-1 (其中 LG 係脫離基，或具有  $R^{10}$ ，係脫離基之一部分(例如及環氧化物))與適宜取代之式 2-2 化合物在適宜反應條件下反應，以提供 2-3。使化合物 2-3 去保護，之後與適宜取代之式 1-4 化合物在如上文所述標準醯胺鍵形成反應條件下偶合，從而提供化合物 2-4。

**【0286】** 亦提供式 XI 化合物，



或其鹽、同位素富集之類似物、立體異構物或立體異構物之混合物，其中每一 PG<sup>1</sup> 及 PG<sup>2</sup> 各自獨立地係保護基團。

**【0287】** 在某些實施例中，PG<sup>1</sup> 係三甲基矽基(TMS)、第三丁基二甲基矽基(TBDMS)、三-異丙基矽基氧基甲基(TOM)、三異丙基矽基(TIPS)、乙醯基、苯甲醯基、苄基、甲氧基乙氧基甲基、二甲氧基三苯甲基、甲氧基甲基、四氫吡喃基、四氫呋喃基或三苯甲基；且 PG<sup>2</sup> 係苄氧羰基、對甲氧基苄基羰基、第三丁基氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基、乙醯基、苯甲醯基、苄基、對甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、對甲氧基苄基、甲苯磺醯基、troc (氯甲酸三氯乙基酯)、2-

硝基苯磺醯基(nosyl)或 2-硝基苯基硫基(nps)，或與其連接之氮原子一起形成 N-胺甲醯基。

【0288】 在某些實施例中，PG<sup>1</sup> 係第三丁基二甲基矽基(TBDMS)，且 PG<sup>2</sup> 係第三丁基氧基羰基。

【0289】 適當起始材料及試劑(亦即，二胺、酯及酸)可購得或藉由熟習此項技術者已知之方法製備。

### 實例

【0290】 包括以下實例以展現本揭示案之具體實施例。熟習此項技術者應瞭解，以下實例中揭示之技術表示在本揭示案之實踐中充分起作用之技術，且因此可認為構成其實踐之具體方式。然而，彼等熟習此項技術者借助於本揭示案應瞭解，可在不背離本揭示案之精神及範圍之情況下對所揭示之具體實施例作出多種改變且仍獲得相同或類似結果。

#### 一般實驗方法

【0291】 所用之所有溶劑皆有市售且不經進一步純化即使用。反應通常係使用無水溶劑在氮之惰性氣氛下運行。

【0292】 NMR 譜學：使用配備有以 300 MHz 操作之 BBFO 300 MHz 探針之 Bruker Avance III 或以下儀器中之一者實施 <sup>1</sup>H 核磁共振(NMR)譜學：配備有探針 DUAL 400 MHz S1 之 Bruker Avance 400 儀器、配備有探針 6 S1 400 MHz 5mm <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C ID 之 Bruker Avance 400 儀器、具有配備有 Broadband BBFO 5 mm 直接探針之 nanobay 之 Bruker Avance III 400 儀器、配備有皆以 400 MHz 操作之 Bruker 400 BBO 探針之 Bruker Mercury Plus 400 NMR 光譜儀。所有氘化溶劑通常皆含有 0.03%至 0.05% v/v 四甲基矽烷，其用作參照信號(針對 <sup>1</sup>H 及 <sup>13</sup>C 二者設定於 δ



0.00)。在某些情形下，除非另有說明，否則於大約室溫下使用以 400 MHz 操作之 Bruker Advance 400 儀器使用所述溶劑實施  $^1\text{H}$  核磁共振(NMR)譜學。在所有情形下，NMR 數據與所提出結構一致。特徵性化學位移( $\delta$ )係以百萬份數使用主峰之名稱之習用縮寫給出：例如 s，單峰；d，雙峰；t，三重峰；q，四重峰；dd，雙峰之雙峰；dt，三重峰之雙峰；br，寬；m，多重峰。

**【0293】 薄層層析：**在使用薄層層析(TLC)之情形下，其係指使用矽膠 F254 (Merck)板之矽膠 TLC， $R_f$ 係 TLC 板上化合物經過之距離除以溶劑經過之距離。使用自動急速層析系統在矽膠柱上或在反相層析之情形下在 C18 柱上實施管柱層析。或者，在來自 Mancherey-Nagel 之 Alugram® (矽膠 60 F254)上實施薄層層析(TLC)且通常使用 UV 以可視化斑點。在一些情形下亦採用其他可視化方法。在該等情形下，利用碘(藉由向 10 g 矽膠中添加約 1 g  $\text{I}_2$  並充分混合來生成)、寧海準(ninhydrin) (可自 Aldrich 商業購得)或 Magic Stain (藉由將 25 g  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、5 g  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{IV})(\text{NO}_3)_6$  在 450 mL 水及 50 mL 濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  中充分混合來生成)使 TLC 板顯影以使化合物可視化。

**【0294】 液相層析-質譜及 HPLC 分析：**在具有光電二極體陣列檢測器及 Luna-C18(2)  $2.0 \times 50$  mm (5  $\mu\text{m}$  管柱)之 Shimadzu 20AB HPLC 系統上實施 HPLC 分析，流速為 1.2 mL/min，利用梯度溶劑移動相 A (MPA， $\text{H}_2\text{O} + 0.037\%$  (v/v) TFA)：移動相 B (MPB， $\text{ACN} + 0.018\%$  (v/v) TFA) (0.01 min，10% MPB；4 min，80% MPB；4.9 min，80% MPB；4.92 min，10% MPB；5.5 min，10% MPB)。在 220 及 254 nm 下檢測 LCMS 或使用蒸發光散射(ELSD)檢測以及正性電噴霧離子化(MS)。藉由酸性或中性條件實施半製備型 HPLC。酸性：Luna C18  $100 \times 30$  mm，5 $\mu\text{m}$ ；MPA： $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O} = 0.04\%$  或 甲酸/ $\text{H}_2\text{O} = 0.2\%$  (v/v)；MPB：ACN。中性：

Waters Xbridge 150×25, 5 $\mu$ m; MPA: 10mM H<sub>2</sub>O 中之 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>; MPB: ACN。兩種條件之梯度: 在 12 min 內 10% MPB 至 80% MPB, 流速為 20 mL/min, 接著 100% MPB 經 2 min, 10% MPB 經 2 min, UV 檢測器。在具有 UV/Vis 檢測器及一系列手性管柱(包括 AD-3、AS-H、OJ-3、OD-3、AY-3 及 IC-3, 4.6×100 mm, 3 $\mu$ m 管柱)之 Thar 分析型 SFC 系統上實施 SFC 分析, 流速為 4 mL/min, 利用梯度溶劑移動相 A (MPA, CO<sub>2</sub>): 移動相 B (MPB, MeOH + 0.05 % (v/v) IPAm) (0.01 min, 10% MPB; 3 min, 40% MPB; 3.5 min, 40% MPB; 3.56-5 min, 10% MPB)。在具有 UV/Vis 檢測器及一系列手性製備型管柱(包括 AD-H、AS-H、OJ-H、OD-H、AY-H 及 IC-H, 30×250 mm, 5 $\mu$ m 管柱)之 Thar 80 製備型 SFC 系統上實施製備型 SFC, 流速為 65 mL/min, 利用梯度溶劑移動相 A (MPA, CO<sub>2</sub>): 移動相 B (MPB, MeOH + 0.1 % (v/v) NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) (0.01 min, 10% MPB; 5 min, 40% MPB; 6 min, 40% MPB; 6.1-10 min, 10% MPB)。亦使用配備有 PDA 檢測器且耦聯至以交替正性及負性電噴霧離子化模式操作之 Waters 單四極桿質譜儀的 UPLC-MS Acquity™ 系統收集 LC-MS 數據。所用管柱係 Cortecs UPLC C18, 1.6 $\mu$ m, 2.1×50 mm。應用線性梯度, 以 95% A (A: 水中之 0.1% 甲酸) 開始且以 95% B (B: MeCN 中之 0.1% 甲酸) 結束, 經 2.0 min, 總運行時間為 2.5 min。管柱溫度係於 40°C, 且流速為 0.8 mL/min。

**【0295】 一般程序 A, T3P 偶合:** 向含有 DMF (0.1 M) 中之胺(1 eq)及羧酸(1.5 eq)之燒瓶中添加 *N*-甲基咪唑、二異丙基乙胺或三乙胺(3.0-5.0 eq), 之後添加 T3P 溶液(1-丙烷膦酸酐溶液) (1.5-3.0 eq, 50%, 於 EtOAc 中)。將所得反應混合物於室溫下攪拌 4 h, 此時添加 1M NaOH 溶液, 之後添加 EtOAc。分離各層, 且用 EtOAc (3×) 萃取水層。將合併之有機層經無水 MgSO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾且在減壓下濃

縮。採用二氧化矽急速層析純化粗製反應混合物以提供期望產物。

**【0296】 一般程序 B，醯肼形成：**向甲基酯(1 eq)於 EtOH (0.25-0.1M)中之懸浮液中添加水合肼(3-5 eq)且將反應混合物於 90°C 下加熱過夜。將反應混合物冷卻至室溫，此經常引起產物自溶液結晶出。藉由移除上清液收集此固體。若產物不結晶，則濃縮溶液，且粗產物足夠純以用於後續步驟。

**【0297】 一般程序 C，噁二唑形成：**向醯肼(1 eq)及羧酸(1.5 eq)於 EtOAc (0.1M)中之溶液中添加 NEt<sub>3</sub> (5 eq)，之後添加 T3P 溶液(3 eq)。將所得反應混合物於 100°C 下在密封小瓶加熱過夜。將反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液及 EtOAc 稀釋。分離各層且用 EtOAc (3×)萃取水層。將合併之有機層經無水 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。採用反相 HPLC 純化粗製反應混合物。

### 中間體 1

**【0298】 *N*-[(3R,6S)-6-甲醯基四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯：**於 0°C 下在 N<sub>2</sub> 下向 *N*-[(3R,6S)-6-(羥基甲基)四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(4.0 g, 17.3 mmol)於 DCM (40 mL)中之混合物中添加戴斯-馬丁過碘烷(8.07 g, 19.0 mmol)且將混合物於 25°C 下攪拌 15 h。將反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 稀釋且過濾。將水相用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取，將合併之有機相用鹽水(5 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，從而提供 *N*-[(3R,6S)-6-甲醯基四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.58 - 9.77 (m, 1 H), 4.41 (br s, 1 H), 4.14 - 4.21 (m, 1 H), 3.73 (dd, *J* = 10.79, 2.89 Hz, 1 H), 3.15 (br t, *J* = 10.35 Hz, 1 H), 2.09 - 2.17 (m, 1 H), 1.98 (br dd, *J* = 13.49, 3.20 Hz, 1 H), 1.51 - 1.63 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.33 - 1.41 (m, 1 H), 1.33 - 1.41 (m, 1 H)。

**【0299】 *N*-[(3R,6S)-6-乙炔基四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯：**於 25°C 下

在  $N_2$  下向 *N*-[(3R,6S)-6-甲醯基四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(4.05 g, 17.7 mmol)於 MeOH (50 mL)中之混合物中添加 1-重氮基-1-二甲氧基磷醯基-丙-2-酮(4.75 g, 24.7 mmol)及  $K_2CO_3$  (7.32 g, 53.0 mmol)。將混合物於 25°C 下攪拌 5 h 且用水(50 mL)及 EtOAc (50 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc ( $3 \times 20$  mL)萃取水相。將合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。使用矽膠管柱層析(PE:MTBE = 20:1 至 5:1)純化殘餘物，從而產生 *N*-[(3R,6S)-6-乙炔基四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.78 (br s, 1 H), 4.38 (br s, 1 H), 4.13 (dd,  $J = 11.48, 3.07$  Hz, 1 H), 3.70 (br d,  $J = 10.42$  Hz, 1 H), 3.34 (br d,  $J = 4.77$  Hz, 1 H), 2.44 - 2.54 (m, 1 H), 1.97 - 2.16 (m, 2 H), 1.53 - 1.77 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H)。

**【0300】** *N*-[(3R,6S)-6-(2H-三唑-4-基)四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯：於室溫下向 *N*-[(3R,6S)-6-乙炔基四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(1.3 g, 5.77 mmol)於 DMF (15.0 mL)及 MeOH (3.0 mL)中之混合物中添加 CuI (55 mg, 0.288 mmol)，之後添加  $TMSN_3$  (997 mg, 8.66 mmol)且將所得混合物加熱至 100°C 並保持 15 h。將反應混合物用水(30 mL)及 EtOAc (30 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc ( $3 \times 10$  mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水( $3 \times 5$  mL)洗滌，經無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:MTBE = 10:1 至 1:1)純化殘餘物，從而提供 *N*-[(3R,6S)-6-(2H-三唑-4-基)四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯。LC-MS  $m/z = 213.1 [M - 55]^+$

**【0301】** *N*-[(3R,6S)-6-[2-(3-側氧基環丁基)三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯及 *N*-[(3R,6S)-6-[1-(3-側氧基環丁基)三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯：於 -20°C 下向 *N*-[(3R,6S)-6-(2H-三唑-4-基)四氫吡喃-3-基]胺

基甲酸第三丁基酯(1.5 g, 5.59 mmol)於 DMF (10 mL)中之混合物中添加  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.82 g, 5.59 mmol)及 3-溴環丁酮(833 mg, 5.59 mmol)且將所得混合物於 $-20^\circ\text{C}$ 下攪拌 2 h。將反應混合物傾倒至冰水(40 mL)及 EtOAc (25 mL)中。分離各層且用 EtOAc ( $3 \times 10$  mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水( $2 \times 5$  mL)洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮，從而提供 *N*-[(3R,6S)-6-[2-(3-側氧基環丁基)三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯與 *N*-[(3R,6S)-6-[1-(3-側氧基環丁基)三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯之混合物(2.28 g，粗製)。

**【0302】** *N*-[(3R,6S)-6-[2-(3-順式-羥基環丁基)三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯及 *N*-[(3R,6S)-6-[1-(3-順式-羥基環丁基)三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯：向於 $-20^\circ\text{C}$ 下 *N*-[(3R,6S)-6-[2-(3-側氧基環丁基)三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯及 *N*-[(3R,6S)-6-[1-(3-側氧基環丁基)三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(2.28 g, 6.78 mmol)於 MeOH (30 mL)中之混合物中添加  $\text{NaBH}_4$  (513 mg, 13.6 mmol)且將混合物於 $-20^\circ\text{C}$ 下攪拌 2 h。將反應混合物用水(30 mL)稀釋，攪拌 10 min 且在減壓下移除揮發性有機物。用 EtOAc ( $3 \times 10$  mL)萃取水相，將合併之有機相用鹽水(5 mL)洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1 至 0:1)純化殘餘物，從而提供 *N*-[(3R,6S)-6-[2-(3-順式-羥基環丁基)三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯及 *N*-[(3R,6S)-6-[1-(3-順式-羥基環丁基)三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯。

## 中間體 2

**【0303】** 1-(第三丁氧基羰基胺基)-3-氧雜二環[2.2.2]辛烷-4-甲酸：將 *N*-(4-甲醯基-3-氧雜二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(500 mg, 2.0 mmol)溶解於

MeCN (13 mL)中，之後在 N<sub>2</sub>下添加水(13.1 mL)及(二乙醯氧基碘)苯(1.3 g, 3.9 mmol)。接著於 0°C下添加 TEMPO (61 mg, 0.39 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌 8 h 且接著添加額外(二乙醯氧基碘)苯(1.3 g, 3.9 mmol)且使反應攪拌過夜。藉由添加 1 M NaOH (30 mL)淬滅反應且接著過濾且用 EtOAc (3 × 15 mL)萃取。接著將水層酸化至 pH 1-2 且用 EtOAc (5 × 15 mL)萃取。將該等合併之有機層經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，從而提供產物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.40-4.38 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.23-2.09 (m, 6H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

### 中間體 3

**【0304】 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷甲酸甲基酯：**於 0°C下在 N<sub>2</sub>下向 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷甲酸(6.0 g, 32.6 mmol)於 THF (48 mL)及 MeOH (12 mL)中之溶液中逐滴添加 TMSCHN<sub>2</sub>溶液(40.7 mL)。將反應混合物於 25°C下攪拌 3 h。將反應混合物用 AcOH (3 mL)淬滅，用 H<sub>2</sub>O (30 mL)稀釋，且用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將合併之有機物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (2 × 30 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物。

**【0305】 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷卡肼：**於 25°C下在 N<sub>2</sub>下向 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷甲酸甲基酯(4.3 g, 21.7 mmol)於二噁烷(50 mL)中之溶液中一次性添加 NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (21.7 g, 434.0 mmol)。將反應混合物於 80°C下攪拌 12 h。將反應混合物冷卻且接著藉由添加 H<sub>2</sub>O (30 mL)淬滅且用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將合併之有機物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.75 (br s, 1 H), 4.52 - 4.64 (m, 1 H), 3.92 (br s, 2 H), 2.54 - 2.61 (m, 4 H), 2.42 - 2.53 (m, 1 H)。

## 中間體 4

**【0306】 3-順式-羥基環丁烷甲酸第三丁基酯：**於-30°C下在 N<sub>2</sub>下經 2 h 向 3-側氧基環丁烷甲酸第三丁基酯(70.0 g, 411 mmol)於 MeOH (700 mL)中之混合物中添加 NaBH<sub>4</sub> (15.6 g, 411 mmol)。將反應混合物於-30°C下攪拌 0.5 h。藉由於 0°C下經 30 min 緩慢添加冰與飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(700 mL)淬滅反應混合物。在減壓下濃縮反應混合物以留下水相，將其用 EtOAc (3 × 300 mL)萃取。將合併之有機物用鹽水(300 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。提供偏好順式-產物之非鏡像異構物之混合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.23-4.04 (m, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.60 -2.43 (m, 3H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

**【0307】 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷甲酸第三丁基酯：**在 N<sub>2</sub>下向配備有攪拌棒且經錫箔紙覆蓋之水浴中之反應燒瓶中添加 AgOTf (134.3 g, 523 mmol)、Selectfluor (92.6 g, 261 mmol)、KF (40.5 g, 697 mmol)及 3-順式-羥基環丁烷甲酸第三丁基酯(30.0 g, 174 mmol)。接著向水浴中之反應燒瓶中連續逐滴添加 EtOAc (1000 mL)、2-氟吡啶(50.7 g, 523 mmol)及 TMSCF<sub>3</sub> (74.3 g, 523 mmol)，同時保持內部溫度低於 30°C。將反應混合物於 25°C下攪拌 12 h。經由二氧化矽塞過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物用 MTBE (800 mL)洗滌且過濾。將濾液用 1 N CuSO<sub>4</sub>水溶液(3 × 300 mL)洗滌且將有機物經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.60-4.48 (m, 1H), 2.69-2.53 (m, 3H), 2.52-2.37 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

**【0308】 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷甲酸：**向 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷甲酸第三丁基酯(24.0 g, 100.0 mmol)於 DCM (250 mL)中之溶液中添加 TFA (77.0 g, 675 mmol)。將反應混合物於 40°C下攪拌 2 h。在減壓下濃縮反應混合物。將殘

餘物溶解於 DCM (50 mL) 中，用 H<sub>2</sub>O (3 × 30 mL) 洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.39 (s, 1H), 4.74 (quin, *J* = 7.44 Hz, 1 H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 2H)。

### 中間體 5

**【0309】 3-順式-(苄基氧基)環丁醇**：於 -30°C 下在 N<sub>2</sub> 下經 2 h 向 3-苄基氧基環丁酮 (100.0 g, 567 mmol) 於 MeOH (1000 mL) 中之混合物中添加 NaBH<sub>4</sub> (21.5 g, 567 mmol)。將反應混合物於 -30°C 下攪拌 0.5 h。藉由於 0°C 下經 0.5 h 緩慢添加冰及飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (600 mL) 淬滅反應混合物。在減壓下濃縮反應混合物以留下水相，將其用 EtOAc (3 × 200 mL) 萃取。將合併之有機物用鹽水 (200 mL) 洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。非鏡像異構物之混合物偏好順式-產物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-7.18 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 3.83 (quin, *J* = 7.17 Hz, 1H), 3.56 (quin, *J* = 6.95 Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H)。

**【0310】 2-(3-順式-(苄基氧基)環丁氧基)乙酸第三丁基酯**：向 3-順式-(苄基氧基)環丁醇 (19.7 g, 110 mmol)、2-溴乙酸第三丁基酯 (32.3 g, 165 mmol)、四丁基硫酸氫銨 (1.9 g, 5.5 mmol) 及水 (10 mL) 於甲苯 (400 mL) 中之混合物中添加水 (120 mL) 中之 NaOH (66.3 g, 1.6 mol)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 4 h。藉由添加冰水 (120 mL) 淬滅反應混合物且用 MTBE (3 × 50 mL) 萃取。將合併之有機物用鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以提供偏好順式-產物之非鏡像異構物之混合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39-7.27 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.65 (dtd, *J* = 9.26, 6.28, 6.28, 3.31 Hz, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

**【0311】 2-(3-順式-羥基環丁氧基)乙酸第三丁基酯**：在 N<sub>2</sub> 下向 2-(3-順式-(苄



基氧基)環丁氧基)乙酸第三丁基酯(27.0 g, 92.4 mmol)於 MeOH (350 mL)中之溶液中添加 Pd/C (3.0 g, 10%碳載鈀)。將反應混合物在真空下脫氣，用 H<sub>2</sub> 吹掃三次，且於 50°C 下在 H<sub>2</sub> (50 psi) 下攪拌 12 h。過濾反應混合物且在減壓下濃縮。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.94-3.89 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.67 (quin, *J* = 6.89 Hz, 1H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.80 (br d, *J* = 6.39 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H)。

**【0312】 2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙酸第三丁基酯：**在 N<sub>2</sub> 下向配備有攪拌棒且經錫箔紙覆蓋之水浴中之反應燒瓶中添加 AgOTf (57.2 g, 222 mmol)、Selectfluor (39.4 g, 111 mmol)、KF (17.2 g, 297 mmol) 及 2-(3-順式-羥基環丁氧基)乙酸第三丁基酯(15.0 g, 74.2 mmol)。且接著依序逐滴添加 EtOAc (600 mL)、2-氟吡啶(21.6 g, 222 mmol) 及 TMSCF<sub>3</sub> (31.6 g, 222 mmol)，同時使用水浴保持內部溫度低於 30°C。將反應混合物於 25°C 下攪拌 12 h。經由二氧化矽塞過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物用 MTBE (800 mL) 洗滌且過濾。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.35-4.22 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.81-3.69 (m, 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

**【0313】 2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙酸：**在 N<sub>2</sub> 下向 2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙酸第三丁基酯(11.5 g, 42.6 mmol)於 DCM (100 mL) 中之溶液中添加 TFA (30.8 g, 270 mmol)。將反應混合物於 40°C 下攪拌 2 h。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於 DCM (30 mL) 中，用 H<sub>2</sub>O (3 × 30 mL) 洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.26-4.19 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.73-3.70 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 2H)。

## 中間體 6

**【0314】 N-甲氧基-N-甲基-2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]乙醯胺：**向 2-[3-

順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]乙酸(1.6 g, 7.7 mmol)於 EtOAc (50 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(4.47 mL, 25.7 mmol)，之後添加 T3P (2.4 g, 7.7 mmol, 50%，於 EtOAc 中)。將所得反應混合物攪拌 10 min 且添加 *N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(500 mg, 5.13 mmol)。將反應混合物於 23°C 下攪拌 4 h。將反應混合物藉由添加飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  淬滅且用 EtOAc ( $3 \times 25$  mL)萃取。將合併之有機層經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗製反應混合物足夠純且直接使用。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.29 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.83 (td,  $J = 7.0, 1.1$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.83 (dtd,  $J = 9.8, 6.6, 3.2$  Hz, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H)。

**【0315】 2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]乙醛：**於 -78°C 下向 *N*-甲氧基-*N*-甲基-2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]乙醯胺(100 mg, 0.39 mmol)於 THF (3.9 mL)中之冷卻溶液中添加二異丁基氫化鋁(0.78 mL, 0.78 mmol, 1 M，於己烷中)。將反應混合物於 -78°C 下攪拌 2 h。藉由添加無水 EtOAc (1.0 mL)及飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液(3 mL)淬滅反應混合物，且接著自冷卻浴移出且攪拌 15 min。接著將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 15$  mL)萃取。將合併之有機物經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗製醛立刻使用且不經進一步純化。

## 中間體 7

**【0316】 2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]乙醇：**於 0°C 下向 2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]乙酸(300 mg, 1.4 mmol)於 THF (3.5 mL)中之溶液中添加  $\text{BH}_3$  (14.0 mL, 14.0 mmol, 1 M，於 THF 中)。將反應物於 0°C 下攪拌 30 min 且接著於 23°C 下攪拌過夜。將反應混合物藉由添加 1 N  $\text{NaOH}$  水溶液(12 mL)淬滅。再攪拌 30 min 後，將反應混合物用 EtOAc (15 mL)及水(10 mL)稀釋。接著分離有機層且用 EtOAc ( $3 \times 10$  mL)萃取水層。接著將合併之有機層經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾，

且在減壓下濃縮。粗製無色油接著不經進一步純化即用於接下來之轉變。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.33 (五重峰,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.76 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.70 (td,  $J = 13.1, 6.5$  Hz, 1H), 3.50-3.44 (m, 2H), 2.82 (dtd,  $J = 12.9, 6.4, 3.1$  Hz, 2H), 2.29-2.22 (m, 2H)。

### 中間體 8

**【0317】 2-((三氟甲氧基)甲基)環丙烷甲酸乙基酯**：於室溫下向 AgOTf (11.23 g, 43.70 mmol)於 EtOAc (80 mL)中之溶液中添加 1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮基二環[2.2.2]辛烷；二四氟硼酸鹽(7.74 g, 21.85 mmol)、KF (3.39 g, 58.27 mmol)及 2-(羥基甲基)環丙烷甲酸乙基酯(2.1 g, 14.57 mmol)。向此混合物中添加 2-氟吡啶(4.24 g, 43.70 mmol)及三甲基(三氟甲基)矽烷(6.21 g, 43.70 mmol)且將所得懸浮液於室溫下攪拌 12 h。將反應混合物經由二氧化矽塞過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 100:1 至 5:1)純化殘餘物，從而提供 2-(三氟甲氧基甲基)環丙烷甲酸乙基酯(順式:反式= 1:3)。

**【0318】 2-((三氟甲氧基)甲基)環丙烷羧酸**：於  $0^\circ\text{C}$ 下向 2-(三氟甲氧基甲基)環丙烷甲酸乙基酯(0.86 g, 4.05 mmol)於 THF (10 mL)及  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL)中之溶液中添加 LiOH· $\text{H}_2\text{O}$  (510 mg, 12.16 mmol)且將混合物升溫至室溫且攪拌 2 h。在減壓下濃縮反應混合物，且將殘餘物用  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL)及 MTBE (10 mL)稀釋。分離各層，且用 MTBE ( $3 \times 10$  mL)萃取水層。藉由添加 2N HCl 將水相調節至 pH = 1-2 且用 DCM:MeOH ( $6 \times 10$  mL, v:v = 10:1)進一步萃取。將合併之有機層經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮，從而提供 2-(三氟甲氧基甲基)環丙烷羧酸(順式:反式= 1:5)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.31 -3.78 (m, 2 H), 1.83 - 1.96 (m, 1 H), 1.68 (dt,  $J = 8.54, 4.44$  Hz, 1 H),

1.34 - 1.42 (m, 1 H), 0.98 - 1.08 (m, 1 H)。

### 中間體 9

**【0319】** ((3*S*,6*S*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-側氧基四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：於 0°C 下向((3*S*,4*R*,6*S*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-羥基四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(7.5 g, 20.7 mmol)於 DCM (150 mL)中之溶液中逐份添加 DMP (13.2 g, 31.1 mmol)，且將混合物升溫至 25°C 且攪拌 4 h。將混合物過濾，且在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 20:1 至 5:1)純化殘餘物，以產生標題化合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.41 (br s, 1H), 4.59 (br dd, *J* = 7.6, 10.0 Hz, 1H), 4.46-4.24 (m, 1H), 3.79-3.62 (m, 3H), 3.19 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.68-2.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.91-0.86 (m, 9H), 0.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H)。

**【0320】** ((3*S*,6*S*)-6-(羥基甲基)-4-側氧基四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：向((3*S*,6*S*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-側氧基四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(5.2 g, 14.5 mmol)於 THF (40 mL)中之溶液中添加 TBAF (22 mL, 1 M，於 THF 中)，且將混合物攪拌 16 h。在減壓下濃縮混合物，且藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 3:1 至 1:3)純化殘餘物，以產生期望化合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.57-5.22 (m, 1H), 4.74-4.58 (m, 1H), 4.50-4.27 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.31-3.13 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.54-2.39 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 9 H)。

**【0321】** (2*S*,5*S*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基四氫-2*H*-哌喃-2-甲酸：向 N-[(3*S*,6*S*)-6-(羥基甲基)-4-側氧基-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(1.5 g, 6.12 mmol)於 DCM (40 mL)及 H<sub>2</sub>O (20 mL)中之混合物中添加乙酸[乙醯氧基(苯

基)-茚滿基]酯(4.9 g, 15.29 mmol)及 TEMPO (481 mg, 3.06 mmol)，且將混合物升溫至 25°C 且攪拌 2 h。將混合物用飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 mL) 稀釋，且在減壓下濃縮以移除有機溶劑。將殘餘物用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  固體調節至  $\text{pH} = 13$ ，且將混合物用 MTBE ( $2 \times 20$  mL) 萃取。將合併之有機層用無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且濃縮。粗製殘餘物直接使用。LC-MS:  $m/z$ : 258.2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

**【0322】** (2*S*,5*S*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基四氫-2*H*-哌喃-2-甲酸甲基酯：於 0°C 下向(2*S*,5*S*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基四氫-2*H*-哌喃-2-甲酸(700 mg, 2.70 mmol)及  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (373 mg, 2.70 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之混合物中逐滴添加 MeI (460 mg, 3.24 mmol)，且將混合物升溫至 25°C 且攪拌 2 h。將反應混合物用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc ( $2 \times 20$  mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1 至 3:1)純化殘餘物，以產生標題化合物。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.44-5.30 (m, 1H), 4.75-4.64 (m, 1H), 4.52-4.33 (m, 1H), 4.23 (dd,  $J = 3.2, 12.0$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.28 (t,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

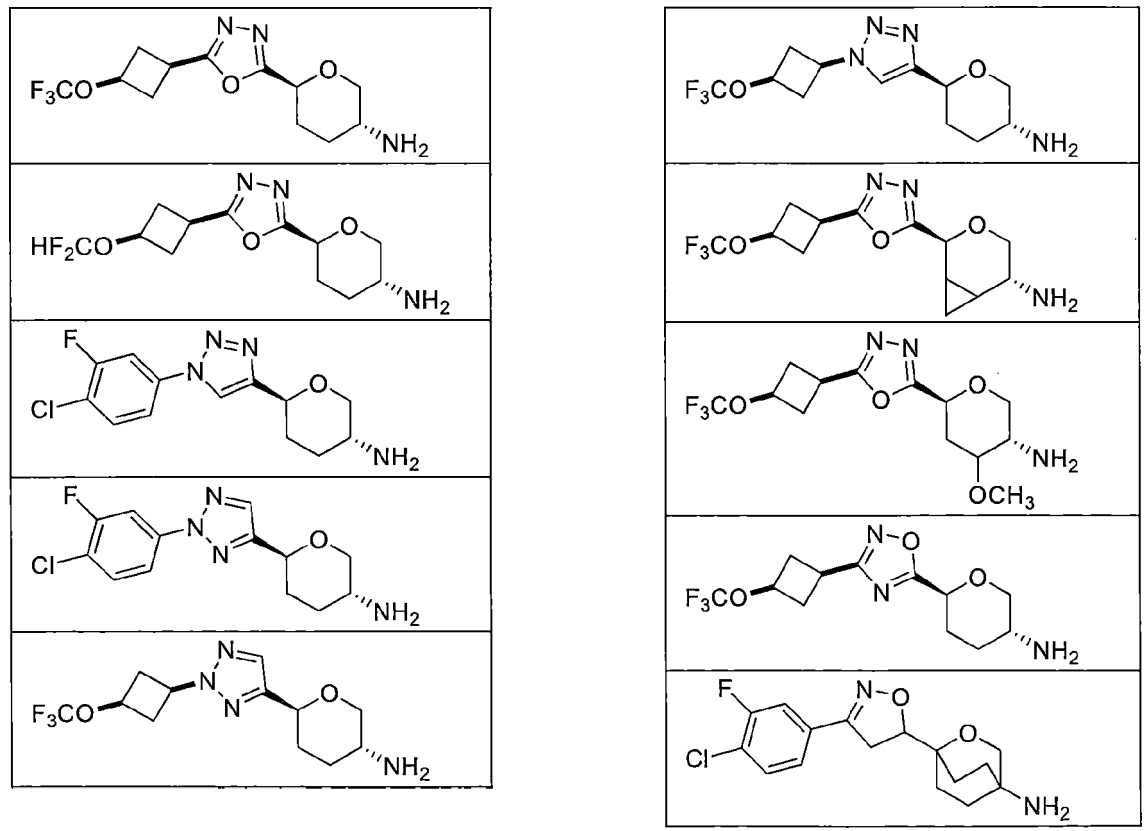
**【0323】** (2*S*,5*S*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-4,4-二氟四氫-2*H*-哌喃-2-甲酸甲基酯：於 0°C 下向(2*S*,5*S*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基四氫-2*H*-哌喃-2-甲酸甲基酯(500 mg, 1.83 mmol)於無水 DCM (10 mL) 中之溶液中逐滴添加 DAST (590 mg, 3.66 mmol)，且在升溫至室溫的同時將混合物攪拌 2 h。將反應混合物傾倒至飽和  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL) 上，且用 DCM ( $2 \times 20$  mL) 萃取水相。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1 至 3:1)純化殘餘物，以產生標題化合物。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.70-4.57 (m, 1H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.28-3.18 (m,

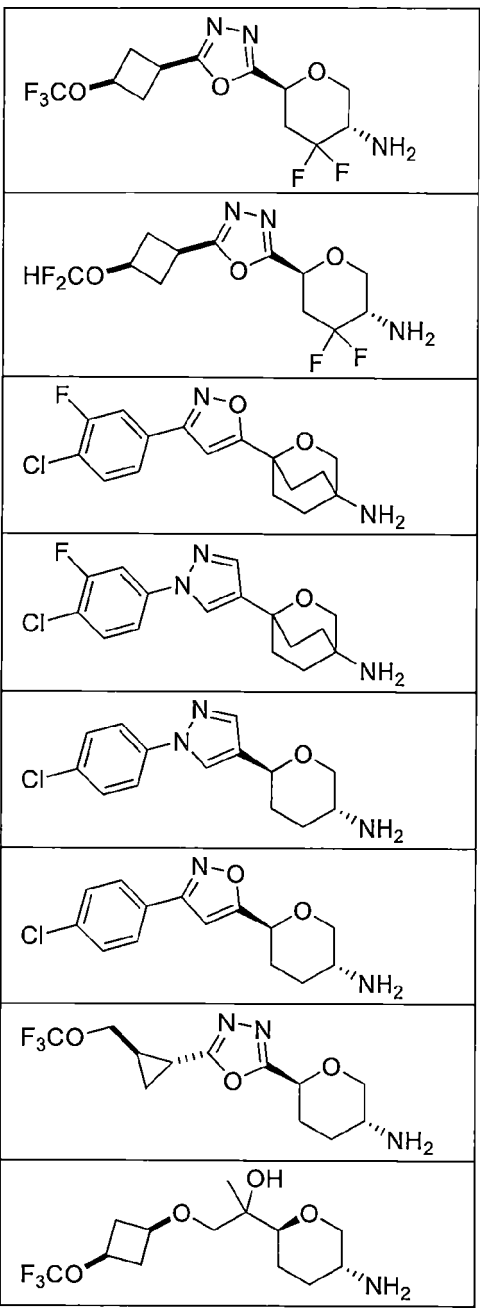
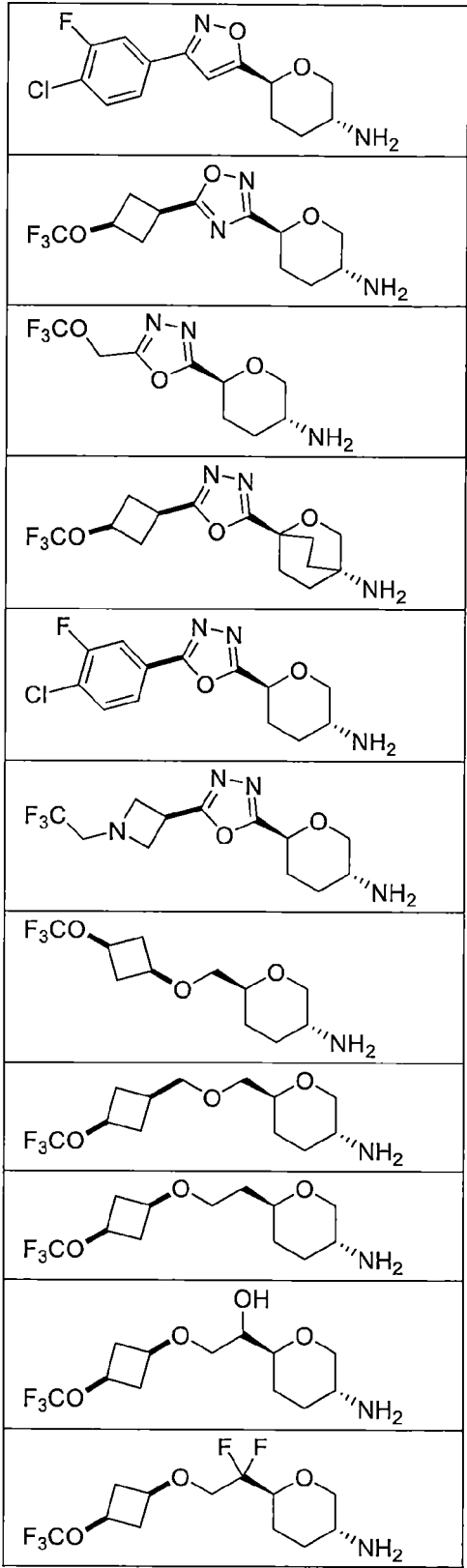
1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.18-1.97 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

**【0324】** (2*S*,5*S*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-4,4-二氟四氫-2*H*-呓喃-2-甲酸：向 (2*S*,5*S*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基四氫-2*H*-呓喃-2-甲酸甲基酯(350 mg, 1.19 mmol)於 MeOH (10 mL)及 H<sub>2</sub>O (1 mL)中之溶液中添加 LiOH•H<sub>2</sub>O (199 mg, 4.74 mmol)，且於 25°C下將混合物攪拌 16 h。在減壓下濃縮混合物。將殘餘物溶解於水(10 mL)中且用 MTBE (10 mL)萃取。接著將水相用 HCl 水溶液(1 M)調節至 pH = 3 且用 EtOAc (2 × 5 mL)萃取。將合併之有機物用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生標題化合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.75 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.31-4.15 (m, 4H), 3.42-3.26 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

其他中間體

**【0325】** 以下中間體通常係遵循本文中揭示之程序使用適當起始材料製備。





**實例 1: 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]乙醯胺(1)**

**【0326】** *N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯*: 將(2S,5R)-5-(第三丁氧基羰基胺基)四氫吡喃-2-甲酸(100 mg, 0.41 mmol)、3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷卡肼(121 mg, 0.61 mmol)及  $\text{NEt}_3$  (0.28 mL, 2.0 mmol)溶解於 EtOAc (2.0 mL)中且添加 T3P 溶液(0.36 mL, 1.22 mmol, 50%, 於 EtOAc 中)。將所得反應混合物加熱至 100°C 過夜。將反應混合物用飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液(10 mL)及 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取水層。將合併之有機層經無水  $\text{MgSO}_4$  乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。採用反相 HPLC 純化粗製反應混合物。LC-MS  $m/z$ : = 352.0 [ $M-t\text{-Bu}+H$ ]<sup>+</sup>。

**【0327】** *(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-胺 TFA 鹽*: 於 0°C 下將 *N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯*(50 mg, 0.12 mmol)溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL)及 TFA (0.5 mL)中。將反應混合物攪拌 4h 且濃縮。粗製反應混合物直接使用。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  4.19-4.11 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 2H), 2.39-2.22 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.51-1.33 (m, 1H), 1.05-0.86 (m, 1H)。

**【0328】** *2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]乙醯胺*: 將(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-胺(30 mg, 0.10 mmol)、2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酸(24 mg, 0.12 mmol)及  $\text{NEt}_3$  (40  $\mu\text{L}$ , 0.29 mmol)溶解於 EtOAc (1 mL)中且添加 T3P 溶液(37 mg, 0.12 mmol, 50%, 於 EtOAc 中)。將所得反應混合物在密封小瓶中攪拌過夜。將反應混合物用飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液(10 mL)及 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取水層。將合併之有機層經無水  $\text{MgSO}_4$



乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。採用反相 HPLC 純化粗製反應混合物以提供期望產物。LC-MS:  $m/z$ : 494.2  $[M+H]^+$ 。  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.36 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J$  = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (ddd,  $J$  = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.46-6.41 (m, 1H), 4.77-4.69 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.93-2.68 (m, 4H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H)。

**實例 2：2-(4-氯苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]乙醯胺(2)**

**【0329】** 2-(4-氯苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]乙醯胺：將(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-胺(12 mg, 0.04 mmol)、2-(4-氯苯氧基)乙酸(8.7 mg, 0.05 mmol)及  $NEt_3$  (20  $\mu$ L, 0.12 mmol)溶解於 EtOAc (0.4 mL)中且添加 T3P 溶液(15 mg, 0.05 mmol, 50%，於 EtOAc 中)。將所得反應混合物在密封小瓶中攪拌過夜。將反應混合物用飽和  $NaHCO_3$  溶液(10 mL)及 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc (3  $\times$  10 mL)萃取水層。將合併之有機層經無水  $MgSO_4$  乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。採用反相 HPLC 純化粗製反應混合物以提供期望產物。LC-MS:  $m/z$ : 476.2  $[M+H]^+$ 。  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.34-7.30 (m, 2H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.48-6.46 (m, 1H), 4.77-4.70 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.93-2.69 (m, 4H), 2.29 (tdd,  $J$  = 8.5, 4.2, 1.8 Hz, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H)。

**實例 3：2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]-N-[(3R,6S)-6-[5-[(順式)-3-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]乙醯胺(3)**

方法 A：

**【0330】** 2-[(順式)-3-(三氟甲氧基)環丁氧基]-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]乙醯胺：將(3R,6S)-6-[5-[(順

式)-3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫哌喃-3-胺(40 mg, 0.13 mmol)、2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]乙酸(33 mg, 0.16 mmol)及 NEt<sub>3</sub> (50  $\mu$ L, 0.39 mmol)溶解於 EtOAc (1.0 mL)中且添加 T3P 溶液(50 mg, 0.16 mmol, 50%, 於 EtOAc 中)。將所得反應混合物攪拌過夜。將反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液(10 mL)及 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc (3  $\times$  10 mL)萃取水層。將合併之有機層經無水 MgSO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。採用反相 HPLC 純化粗製反應混合物以提供期望產物。

#### 方法 B:

**【0331】** ((3*R*,6*S*)-6-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基)肼羰基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯: 於室溫下向 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷卡肼(1.0 g, 5.05 mmol)及(2*S*,5*R*)-5-(第三丁氧基羰基胺基)四氫哌喃-2-甲酸(1.24 g, 5.05 mmol)於 EtOAc (20 mL)中之混合物中添加 T3P 溶液(12.85 g, 20.19 mmol, 50%, 於 EtOAc 中)及 TEA (2.04 g, 20.19 mmol)。將所得混合物於 25°C 下攪拌 12 h 且用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 稀釋至 pH = 7-8。分離各層, 且用 EtOAc (3  $\times$  30 mL)萃取水相, 將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌, 經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:MTBE = 100:1 至 0:1)純化殘餘物, 從而提供((3*R*,6*S*)-6-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基)肼羰基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯。LC-MS *m/z*: = 410.1 [M+1-56]<sup>+</sup>。

**【0332】** ((3*R*,6*S*)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯: 於室溫下向((3*R*,6*S*)-6-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基)肼羰基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.47 mmol)於 MeCN (5 mL)中之混合物中添加 *N,N*-二異丙基乙基胺(304 mg, 2.35 mmol)及 *p*-TsCl (224 mg, 1.18 mmol), 且將混合物於 50°C 下攪拌 12 h。藉由添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> 將反應混合物調節至 pH = 7-8。分離各層且用 EtOAc (3  $\times$  20 mL)

萃取水相，將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由 prep-TLC ( $\text{SiO}_2$ , PE:EtOAc = 1:1)純化殘餘物，從而提供 ((3R,6S)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯。LC-MS  $m/z$ : = 352.1  $[\text{M}+1-56]^+$ 。

**【0333】** (3R,6S)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-胺：將((3R,6S)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.245 mmol)溶解於 EtOAc 中之 HCl 溶液(4M, 10 mL)中且將混合物於室溫下攪拌 2 h。將反應混合物在減壓下濃縮，從而提供(3R,6S)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-胺 HCl 鹽。LC-MS  $m/z$ : = 308.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

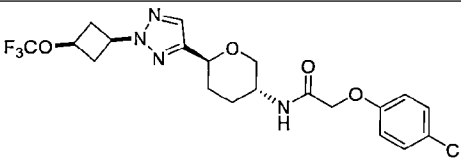
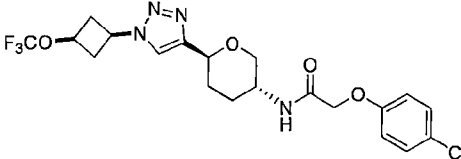
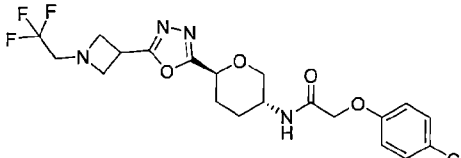
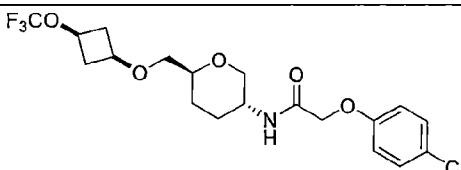
**【0334】** 2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫哌喃-3-基]乙醯胺：於室溫下向 2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙酸(75 mg, 0.349 mmol)於 DMF (1.0 mL)中之混合物中添加 HATU (133 mg, 0.349 mmol)、DIEA (139 mg, 1.08 mmol)及(3R,6S)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-胺 HCl 鹽(100 mg, 0.29 mmol)且將混合物於室溫下攪拌 12 h。將反應混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL)及 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取水層。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮，從而提供殘餘物，藉由 prep-HPLC 對其進行純化，從而提供 2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)-N-((3R,6S)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)乙醯胺。LC-MS  $m/z$ : = 504.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.38 (br d,  $J$  = 7.78 Hz, 1 H), 4.62 - 4.81 (m, 2 H), 4.34 (quin,  $J$  = 7.18 Hz, 1 H), 4.06 - 4.22 (m, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.73 (quin,  $J$  = 6.90 Hz, 1 H), 3.27 - 3.44 (m, 2 H), 2.79 - 2.96 (m, 4 H), 2.65 - 2.78 (m, 2 H), 2.06 - 2.36 (m, 5 H), 1.60 - 1.76 (m, 1 H)。

實例 4：(1R,2R)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]-2-(三氟甲氧基甲基)環丙烷甲醯胺(4)

【0335】 (1R,2R)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]-2-(三氟甲氧基甲基)環丙烷甲醯胺：將(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-胺(15 mg, 0.05 mmol)、(1R,2R)-2-(三氟甲氧基甲基)環丙烷羧酸(11 mg, 0.06 mmol)及 NEt<sub>3</sub> (20 μL, 0.15 mmol)溶解於 EtOAc (0.2 mL)中且添加 T3P 溶液(19 mg, 0.06 mmol, 50%，於 EtOAc 中)。將所得反應混合物攪拌過夜。將反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液(10 mL)及 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取水層。將合併之有機層經無水 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。採用反相 HPLC 純化粗製反應混合物以提供期望產物。LC-MS: *m/z*: 474.5 [M+H]<sup>+</sup>。

實例 5-8

【0336】 以下化合物可經由與通篇所述之彼等程序類似之程序製得。

實例	化合物
5	
6	
7	
8	

實例 9：2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(((3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)甲氧基)甲

**基)四氫-2H-哌喃-3-基)乙醯胺(9)**

**【0337】** (3-順式-(三氟甲氧基)環丁基) 甲醇：於 0°C 下向 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷甲酸(500 mg, 2.72 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液中添加 LiAlH<sub>4</sub> (206 mg, 5.43 mmol)且將混合物於 15°C 下攪拌 12 h。於 0°C 下將反應混合物用 H<sub>2</sub>O (0.4 mL)、接著 15% NaOH (0.4 mL)、接著 H<sub>2</sub>O (0.4 mL)稀釋，且接著於 15°C 下攪拌 30 min。將混合物過濾且在減壓下濃縮，從而產生(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基) 甲醇。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.57 (quin, *J* = 7.44 Hz, 1 H), 3.65 (d, *J* = 5.51 Hz, 2 H), 2.40 - 2.53 (m, 2 H), 1.96 - 2.16 (m, 3 H)。

**【0338】** 甲烷磺酸(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基) 甲基酯：於 0°C 下在 N<sub>2</sub> 下向(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基) 甲醇(120 mg, 0.71 mmol)及 NEt<sub>3</sub> (143 mg, 1.41 mmol)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 MsCl (97 mg, 0.85 mmol)且將混合物於 0°C 下攪拌 1 h。於 0°C 下將反應混合物用 H<sub>2</sub>O (10 mL)稀釋，且接著用 EtOAc (3 × 5 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮以產生甲烷磺酸(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基) 甲基酯。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.58 (quin, *J* = 7.44 Hz, 1 H), 4.22 (d, *J* = 5.95 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 2.49 - 2.62 (m, 2 H), 2.27 - 2.40 (m, 1 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H)。

**【0339】** ((3*R*,6*S*)-6-(((3-順式-(三氟甲氧基)環丁基) 甲氧基) 甲基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：於 0°C 下向 N-[(3*R*,6*S*)-6-(經基甲基)四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.86 mmol)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 NaH (69 mg, 1.73 mmol, 60 wt.%)及 NaI (130 mg, 0.86 mmol)。添加後，將混合物於 15°C 下攪拌 30 min，且接著於 0°C 下逐滴添加甲烷磺酸(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基) 甲基酯(172 mg, 0.69 mmol)，且將所得混合物於 15°C 下攪拌 12 h。於 0°C 下將反應混合物用飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(10 mL)稀釋，且接著用 EtOAc (3 × 5 mL)萃取。

將合併之有機層用 H<sub>2</sub>O (3 × 5 mL)、鹽水(3 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 20:1 至 0:1)純化殘餘物，從而產生((3R,6S)-6-(((3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)甲氧基)甲基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.47 - 4.64 (m, 1 H), 4.22 (d, *J* = 5.95 Hz, 1 H), 4.10 (br dd, *J* = 10.80, 2.43 Hz, 1 H), 3.60 (br d, *J* = 16.98 Hz, 2 H), 3.30 - 3.51 (m, 4 H), 2.96 - 3.08 (m, 1 H), 2.47 (dt, *J* = 11.69, 7.28 Hz, 2 H), 2.07 - 2.25 (m, 2 H), 1.91 - 2.05 (m, 2 H), 1.71 (br d, *J* = 13.89 Hz, 1 H), 1.42 - 1.48 (m, 9 H), 1.22 - 1.36 (m, 2 H)。

**【0340】** (3R,6S)-6-(((3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)甲氧基)甲基)四氫-2H-哌喃-3-胺-HCl：向((3R,6S)-6-(((3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)甲氧基)甲基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(40 mg, 0.10 mmol)於 EtOAc (1 mL)中之溶液中添加 HCl/EtOAc (4 M, 5 mL)。將混合物於 15°C 下攪拌 2 h。在減壓下濃縮反應混合物，以產生(3R,6S)-6-(((3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)甲氧基)甲基)四氫-2H-哌喃-3-胺 HCl 鹽。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: *m/z*: 284.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0341】** 2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(((3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)甲氧基)甲基)四氫-2H-哌喃-3-基)乙醯胺：於 0°C 下在 N<sub>2</sub> 下向 2-(4-氯苯氧基)乙酸(28 mg, 0.15 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (57 mg, 0.15 mmol)。添加後，將混合物於 0°C 下攪拌 30 min，且接著於 0°C 下逐滴添加 DMF (1 mL)中之 (3R,6S)-6-(((3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)甲氧基)甲基)四氫-2H-哌喃-3-胺 HCl 鹽 (40 mg, 0.13 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(60 mg, 0.46 mmol)。將所得混合物於 15°C 下攪拌 2 h。於 0°C 下將反應混合物用 H<sub>2</sub>O (10 mL)稀釋，且接著用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層用 H<sub>2</sub>O (3 × 5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由 prep-HPLC 純化殘餘物，以產生 2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(((3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)甲氧基)甲基)四氫-2H-哌喃-3-基)乙醯胺。

喃-3-基)乙醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.25 - 7.32 (m, 2 H), 6.94 - 7.01 (m, 2 H), 4.55 - 4.65 (m, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 3.87 - 4.00 (m, 2 H), 3.36 - 3.55 (m, 5 H), 3.14 - 3.25 (m, 1 H), 2.37 - 2.49 (m, 2 H), 2.11 - 2.24 (m, 1 H), 1.93 - 2.07 (m, 3 H), 1.70 - 1.80 (m, 1 H), 1.53 - 1.66 (m, 1 H), 1.38 - 1.51 (m, 1 H)。<sup>LC-MS</sup>: *m/z*: 452.3 [M+H]<sup>+</sup>, 454.3 [M+2+H]<sup>+</sup>。

實例 10-13

【0342】 以下化合物可經由與通篇所述之彼等程序類似之程序製得。

實例	化合物
10	
11	
12	
13	

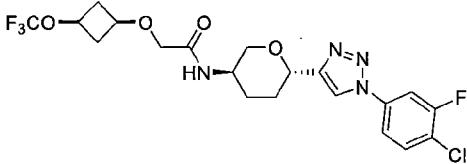
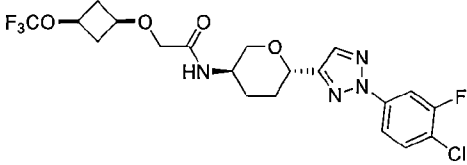
實例 14：2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]-N-[1-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-氧雜二環[2.2.2]辛-4-基]乙醯胺(14)

【0343】 將 4-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧雜二環[2.2.2]辛-1-胺(75 mg, 0.23 mmol)、2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]乙酸(72 mg, 0.34 mmol)及 NEt<sub>3</sub> (0.16 mL, 1.13 mmol)懸浮於 EtOAc (2.3 mL)中且添加 T3P (0.40 mL, 0.68 mmol, 50%，於 EtOAc 中)。將所得反應混合物於環境溫度下攪拌過夜。將反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液(5 mL)及 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取水層。將合併之有機層經無水 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且在

減壓下濃縮。採用反相 HPLC 純化粗製反應混合物。LC-MS: *m/z*: 530.6 [M+H]<sup>+</sup>。  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.20 (s, 1H), 4.72 (五重峰, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.35 (五重峰, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (dt, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 3.34 (tt, *J* = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.86 (qtd, *J* = 11.0, 5.5, 2.7 Hz, 4H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 4H), 2.07 (td, *J* = 11.6, 4.6 Hz, 2H) (偏好順式構形之非鏡像異構物之混合物)。

實例 15-16

【0344】 以下化合物可經由與通篇所述之彼等程序類似之程序製得。

實例	化合物
15	
16	

實例 17：2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]-N-[(3R,6S)-6-[2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]乙醯胺(17)

【0345】 *N*-[(3R,6S)-6-[2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯：於 15°C 下向 AgOTf (1.48 g, 5.76 mmol)、Select-Fluor (1.02 g, 2.88 mmol) 及 KF (446 mg, 7.68 mmol) 於 EtOAc (60 mL) 中之箔纏繞之混合物中添加 *N*-[(3R,6S)-6-[2-(3-順式-羥基環丁基)三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯 (650 mg, 1.92 mmol)。向此混合物中添加 2-氟吡啶 (559 mg, 5.76 mmol) 及 TMSCF<sub>3</sub> (819 mg, 5.76 mmol) 且將混合物於 15°C 下攪拌 15 h。將反應混合物經由矽膠墊過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析 (PE:MTBE = 10:1 至 0:1) 純化殘餘物，以提供 *N*-[(3R,6S)-6-[2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯。



**【0346】** (3R,6S)-6-[2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-胺 HCl 鹽：於 15°C 下向 *N*-[(3R,6S)-6-[2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.25 mmol)於 EtOAc (5 mL)中之溶液中添加 EtOAc 中之 HCl (4 M, 15 mL)且將混合物於室溫下攪拌 2 h。在減壓下濃縮反應混合物，以得到(3R,6S)-6-[2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-胺 HCl 鹽。

**【0347】** 2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]-*N*-[(3R,6S)-6-[2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]乙醯胺：於 15°C 下向 2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]乙酸(116 mg, 0.55 mmol)於 DMF (3 mL)中之溶液中添加 HATU (207 mg, 0.545 mmol)且將混合物攪拌 30 min。向此中添加(3R,6S)-6-[2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-胺 HCl 鹽(170 mg, 0.496 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(192 mg, 1.49 mmol)。將反應混合物攪拌 2.5 h 且添加水(10 mL)與 EtOAc (10 mL)。分離各層且用 EtOAc (3 × 8 mL)萃取水層。將合併之有機萃取物用鹽水(2 × 5 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。使用 prep-HPLC (TFA)純化殘餘物，以提供 2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]-*N*-[(3R,6S)-6-[2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]乙醯胺。LC-MS: *m/z*: 503.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60 (s, 1 H), 6.29 (br d, *J* = 8.16 Hz, 1 H), 4.77 (quin, *J* = 8.25 Hz, 1 H), 4.51 - 4.65 (m, 2 H), 4.34 (quin, *J* = 7.15 Hz, 1 H), 4.08 - 4.25 (m, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.72 (quin, *J* = 6.90 Hz, 1 H), 3.32 (t, *J* = 10.29 Hz, 1 H), 2.95 - 3.12 (m, 4 H), 2.83 (dtd, *J* = 9.85, 6.59, 3.20 Hz, 2 H), 2.18 - 2.34 (m, 3 H), 2.08 - 2.17 (m, 1 H), 1.87 - 1.99 (m, 1 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H)。

**實例 18：** 2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]-*N*-[(3R,6S)-6-[1-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]乙醯胺(18)

**【0348】** *N*-[(3R,6S)-6-[1-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-

基]胺基甲酸第三丁基酯：於 15°C 下向 AgOTf (683 mg, 2.66 mmol)、Select-Fluor (471 mg, 1.33 mmol) 及 KF (206 mg, 3.55 mmol) 於 EtOAc (30 mL) 中之箔纏繞之混合物中添加 *N*-[(3R,6S)-6-[1-(3-順式-羥基環丁基)三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯 (300 mg, 0.887 mmol)。向此混合物中添加 2-氟吡啶 (258 mg, 2.66 mmol) 及 TMSCF<sub>3</sub> (378 mg, 2.66 mmol) 且將混合物於 15°C 下攪拌 15 h。將反應混合物經由矽膠墊過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析 (PE:EtOAc = 10:1 至 0:1) 純化殘餘物，以提供 *N*-[(3R,6S)-6-[1-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯。

**【0349】** (3R,6S)-6-[1-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-胺 HCl 鹽：於 15°C 下向 *N*-[(3R,6S)-6-[1-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯 (230 mg, 0.566 mmol) 於 EtOAc (5 mL) 中之混合物中添加 EtOAc 中之 HCl (4 M, 17.7 mL)。將所得混合物攪拌 2 h 且在減壓下濃縮，以提供 (3R,6S)-6-[1-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-胺 HCl 鹽。

**【0350】** 2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]-*N*-[(3R,6S)-6-[1-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]乙醯胺：於室溫下向 2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]乙酸 (206 mg, 0.963 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 HATU (366 mg, 0.963 mmol) 且將混合物攪拌 30 min。向此混合物中添加 (3R,6S)-6-[1-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-胺 HCl 鹽 (300 mg, 0.875 mmol) 及 DIEA (339 mg, 2.63 mmol) 且將混合物攪拌 2.5 h。將反應混合物用 H<sub>2</sub>O (10 mL) 及 EtOAc (10 mL) 稀釋。分離各層且用 EtOAc (3 × 8 mL) 萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水 (2 × 5 mL) 洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由 prep-HPLC (TFA) 純化殘餘物，以提供 2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]-*N*-[(3R,6S)-6-[1-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]三唑-4-基]四氫吡喃-3-基]乙醯胺。

胺。LC-MS:  $m/z$ : 503.4  $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60 (s, 1 H), 6.28 (br d,  $J = 8.41$  Hz, 1 H), 4.68 - 4.80 (m, 1 H), 4.57 - 4.67 (m, 2 H), 4.34 (quin,  $J = 7.12$  Hz, 1 H), 4.14 - 4.22 (m, 1 H), 4.03 - 4.13 (m, 1 H), 3.86 (s, 2 H), 3.72 (quin,  $J = 6.93$  Hz, 1 H), 3.30 (t,  $J = 10.48$  Hz, 1 H), 3.08 - 3.18 (m, 2 H), 2.78 - 2.96 (m, 4 H), 2.16 - 2.35 (m, 4 H), 1.76 - 1.91 (m, 1 H), 1.63 - 1.69 (m, 1 H)。

**實例 19：** *N*-[(3*R*,6*S*)-6-[5-(4-氯-3-氟-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]-2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]乙醯胺(19)

**【0351】** ((3*R*,6*S*)-6-(2-(4-氯-3-氟苯甲醯基)肼羰基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：於 25°C 下向 4-氯-3-氟-苯甲醯肼(238 mg, 1.26 mmol)及 (2*S*,5*R*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)四氫-2*H*-吡喃-2-甲酸(310 mg, 1.26 mmol)於 EtOAc (3 mL)中之溶液中添加 T3P 溶液(3.22 g, 5.06 mmol, 50%，於 EtOAc 中)及  $\text{NEt}_3$  (512 mg, 5.06 mmol)且將混合物於 25°C 下攪拌 14 h。於 0°C 下將反應混合物用飽和  $\text{NaHCO}_3$  (8 mL)稀釋，且分離各層。將水層用 EtOAc (3  $\times$  5 mL)萃取，將合併之有機萃取物用鹽水(4 mL)洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供((3*R*,6*S*)-6-(2-(4-氯-3-氟苯甲醯基)肼羰基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯。

**【0352】** ((3*R*,6*S*)-6-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：於室溫下添加((3*R*,6*S*)-6-(2-(4-氯-3-氟苯甲醯基)肼羰基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(670 mg, 1.61 mmol)及  $\text{NEt}_3$  (652 mg, 6.44 mmol)於 MeCN (10 mL)中之溶液與 *p*-TsCl (614 mg, 3.22 mmol)，且將混合物於 80°C 下加熱 14 h。將反應混合物冷卻至室溫，經由矽膠墊過濾，且用 EtOAc (40 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，且藉由矽膠管柱層析(PE:MTBE = 100:1 至 0:1)純化殘餘物，以提供((3*R*, 6*S*)-6-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯。

**【0353】** (3*R*,6*S*)-6-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-嘧喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯 HCl 鹽：於 0°C 下將((3*R*,6*S*)-6-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-嘧喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.21 g, 527.87  $\mu$ mol)於 EtOAc (3 mL)中之溶液用 EtOAc 中之 HCl (4 M, 1.32 mL)處理。將混合物升溫至 25°C，攪拌 3 h 且在減壓下濃縮。獲得粗製((3*R*,6*S*)-6-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-嘧喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯 HCl 鹽且直接使用。

**【0354】** *N*-[(3*R*,6*S*)-6-[5-(4-氯-3-氟-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫嘧喃-3-基]-2-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基]乙醯胺：向 2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙酸(77 mg, 0.36 mmol)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 HATU (137 mg, 0.36 mol)且於 0°C 下將混合物攪拌 30 min。添加((3*R*,6*S*)-6-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-嘧喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯 HCl 鹽(0.1 g, 299.25  $\mu$ mol)及 DIEA (143 mg, 1.11 mmol)且將混合物於 15°C 下攪拌 14 h。於 0°C 下將反應混合物用 H<sub>2</sub>O (8 mL)及 EtOAc (5 mL)稀釋，且分離各層。將水層用 EtOAc (3  $\times$  5 mL)萃取，將合併之有機層用 H<sub>2</sub>O (3  $\times$  3 mL)及鹽水(3  $\times$  3 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由 prep-HPLC (TFA)純化殘餘物，以提供 *N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-嘧喃-3-基)-2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.80 - 7.92 (m, 2 H), 7.57 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 6.49 (br d, *J* = 7.28 Hz, 1 H), 4.81 (dd, *J* = 9.22, 3.45 Hz, 1 H), 4.35 (quin, *J* = 7.03 Hz, 1 H), 4.11 - 4.23 (m, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.75 (quin, *J* = 6.84 Hz, 1 H), 3.42 (br t, *J* = 11.42 Hz, 1 H), 2.79 - 2.90 (m, 2 H), 2.15 - 2.35 (m, 5 H), 1.64 - 1.78 (m, 1 H)。LC-MS *m/z*: = 494.3 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例 20：2-(4-氟苯氧基)-*N*-[(3*R*,6*S*)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫嘧喃-3-基]乙醯胺(20)**

**【0355】** 於室溫下向 2-(4-氟苯氧基)乙酸(59 mg, 0.349 mmol)於 DMF (1.0 mL)

中之混合物中添加 HATU (133 mg, 0.349 mmol)。20 min 後，添加 *N,N*-二異丙基乙胺(139 mg, 1.08 mmol)及(3*R*,6*S*)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-吡喃-3-胺 HCl 鹽(100 mg, 0.29 mmol)且將混合物於室溫下攪拌 12 h。將反應混合物用 H<sub>2</sub>O (10 mL)及 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各層，且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取水層。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供殘餘物，藉由 prep-HPLC 對其進行純化，以提供 2-(4-氟苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)乙醯胺。LC-MS *m/z*: = 460.2 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.97 - 7.08 (m, 2 H), 6.85 - 6.94 (m, 2 H), 6.49 (br d, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 4.65 - 4.83 (m, 2 H), 4.41 - 4.55 (m, 2 H), 4.11 - 4.28 (m, 2 H), 3.28 - 3.47 (m, 2 H), 2.88 (dtd, *J* = 9.77, 7.29, 7.29, 2.89 Hz, 2 H), 2.62 - 2.79 (m, 2 H), 2.00 - 2.36 (m, 3 H), 1.63 - 1.75 (m, 1 H)。

**實例 21：2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-*N*-[1-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-氧雜二環[2.2.2]辛-4-基]乙醯胺(21)**

**【0356】** 將 4-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧雜二環[2.2.2]辛-1-胺(45 mg, 0.14 mmol)、2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酸(41 mg, 0.20 mmol)及 NEt<sub>3</sub> (0.09 mL, 0.68 mmol)懸浮於 EtOAc (1.4 mL)中且添加 T3P (0.24 mL, 0.41 mmol, 50%，於 EtOAc 中)。將所得反應混合物於環境溫度下攪拌過夜。將反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液(5 mL)及 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取水層。將合併之有機層經無水 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。採用反相 HPLC 純化粗製反應混合物。LC-MS: *m/z*: 520.3 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 6.69 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.72 (五重峰, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.35 (tt, *J* = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H),

2.61-2.53 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.09 (td,  $J = 11.6, 4.5$  Hz, 2H) (偏好順式構形之非鏡像異構物之混合物)。

**實例 22：2-(4-氟苯氧基)-*N*-[1-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-氧雜二環[2.2.2]辛-4-基]乙醯胺(22)**

**【0357】** 將 4-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧雜二環[2.2.2]辛-1-胺(50 mg, 0.15 mmol)、4-氟苯氧基乙酸(38 mg, 0.23 mmol)及  $\text{NEt}_3$  (0.10 mL, 0.75 mmol)懸浮於 EtOAc (1.5 mL)中且添加 T3P (0.27 mL, 0.45 mmol, 50%，於 EtOAc 中)。將所得反應混合物於環境溫度下攪拌過夜。將反應混合物用飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液(5 mL)及 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc ( $3 \times 10$  mL)萃取水層。將合併之有機層經無水  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。採用反相 HPLC 純化粗製反應混合物。LC-MS:  $m/z$ : 486.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.08-7.01 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.72 (五重峰,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.38-4.35 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.87 (td,  $J = 11.4, 6.5, 5.2, 2.6$  Hz, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.09 (td,  $J = 11.5, 4.4$  Hz, 2H) (偏好順式構形之非鏡像異構物之混合物)。

**實例 23：(2*S*,5*R*)-5-[[2-(4-氯苯氧基)乙醯基]胺基]四氫吡喃-2-甲酸甲基酯(23)**

**【0358】** (2*S*,5*R*)-5-(第三丁氧基羰基胺基)四氫吡喃-2-甲酸甲基酯：向 (2*S*,5*R*)-5-(第三丁氧基羰基胺基)四氫吡喃-2-甲酸(245 mg, 1.0 mmol)於 DCM (4.0mL)中之漿液中添加(三甲基矽基)重氮甲烷(1.0 mL, 2.0 mmol)。發生氮演化且將黃色反應混合物於室溫下攪拌 1h。將反應混合物濃縮至乾燥且粗產物直接使用。

**【0359】** (2*S*,5*R*)-5-胺基四氫吡喃-2-甲酸甲基酯；TFA 鹽：向(2*S*,5*R*)-5-(第三丁氧基羰基胺基)四氫吡喃-2-甲酸甲基酯(259 mg, 1.0 mmol)於 DCM (2.0mL)中之漿液中添加三氟乙酸(570 mg, 5.0 mmol)。發生  $\text{CO}_2$  演化且將反應混合物於室溫

下攪拌 1h。將反應混合物濃縮至乾燥且所得固體直接使用。

**【0360】** (2*S*,5*R*)-5-[[2-(4-氯苯氧基)乙醯基]胺基]四氫吡喃-2-甲酸甲基酯：將 2-(4-氯苯氧基)乙酸(89.6 mg, 0.48 mmol)、(2*S*,5*R*)-5-胺基四氫吡喃-2-甲酸甲基酯 TFA 鹽(109 mg, 0.40 mmol)及 NEt<sub>3</sub> (0.28mL, 2.0 mmol)溶解於乙酸乙酯(2.0 mL)中且添加 T3P 溶液(153 mg, 0.48 mmol, 50%，於 EtOAc 中)且將所得反應混合物加熱至 100°C 過夜。將反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液(10 mL)及 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取水層。將合併之有機層經無水 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。採用反相 HPLC 純化粗製反應混合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31-7.27 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.21 (ddd, *J* = 11.1, 4.4, 1.6 Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (dd, *J* = 11.1, 9.1 Hz, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H)。LC-MS: *m/z*: 328.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例 24：2-(3,4-二氟苯氧基)-N-((3*R*,6*S*)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)乙醯胺(24)**

**【0361】** 於 15°C 下在 N<sub>2</sub> 下向 2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸(301 mg, 1.60 mmol)於 DMF (5 mL)中之溶液中添加 HATU (608 mg, 1.60 mmol)。將混合物攪拌 30 min，接著在 N<sub>2</sub> 下添加((3*R*,6*S*)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯 HCl 鹽(500 mg, 1.45 mmol)及 DIEA (564 mg, 4.36 mmol)。將混合物攪拌 15 h。向混合物中添加水(30 mL)。用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取水相。將合併之有機相用鹽水(2 × 10 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:MTBE = 10:1 至 0:1)純化殘餘物，從而產生 2-(3,4-二氟苯氧基)-N-((3*R*,6*S*)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)乙醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.13 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 3.1, 6.4, 11.4 Hz, 1H), 6.72 - 6.61 (m, 1H), 6.42

(br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 1H)。LC-MS:  $m/z$ : 478.3  $[M + H]^+$ 。

**實例 25：2-(3,4-二氟苯氧基)-*N*-[1-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-氧雜二環[2.2.2]辛-4-基]乙醯胺(25)**

**【0362】** 將 4-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧雜二環[2.2.2]辛-1-胺(50 mg, 0.15 mmol)、2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸(42 mg, 0.23 mmol)及  $\text{NEt}_3$  (0.10 mL, 0.75 mmol)懸浮於 EtOAc (1.5 mL)中且添加 T3P (0.27 mL, 0.45 mmol, 50%，於 EtOAc 中)。將所得反應混合物於環境溫度下攪拌過夜。將反應混合物用飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液(5 mL)及 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc ( $3 \times 10$  mL)萃取水層。將合併之有機層經無水  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。採用反相 HPLC 純化粗製反應混合物。LC-MS:  $m/z$ : = 504.3  $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.18-7.10 (m, 1H), 6.79 (ddd,  $J = 11.4, 6.4, 3.0$  Hz, 1H), 6.64 (dtd,  $J = 9.1, 3.1, 1.8$  Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.72 (五重峰,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.35 (tt,  $J = 10.2, 7.8$  Hz, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.09 (td,  $J = 11.6, 4.6$  Hz, 2H)。

**實例 26：2-(4-氯苯氧基)-*N*-[1-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-氧雜二環[2.2.2]辛-4-基]乙醯胺(26)**

**【0363】** 將 4-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧雜二環[2.2.2]辛-1-胺(50 mg, 0.15 mmol)、2-(4-氯苯氧基)乙酸(42 mg, 0.23 mmol)及  $\text{NEt}_3$  (0.10 mL, 0.75 mmol)懸浮於 EtOAc (1.5 mL)中且添加 T3P (0.27 mL, 0.45 mmol, 50%，於 EtOAc 中)。將所得反應混合物於環境溫度下攪拌過夜。將反應混合物用飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液(5 mL)及 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc ( $3 \times 10$



mL)萃取水層。將合併之有機層經無水  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。採用反相 HPLC 純化粗製反應混合物。LC-MS:  $m/z$ : = 502.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33-7.28 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.72 (五重峰,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.35 (tt,  $J$  = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.09 (td,  $J$  = 11.6, 4.6 Hz, 2H)。

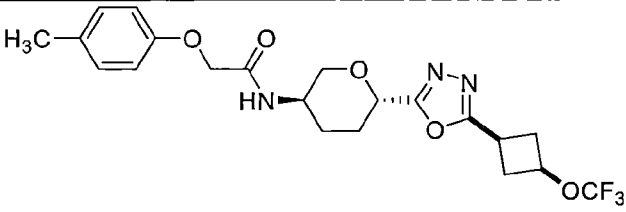
**實例 27：2-苯氧基-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]乙醯胺(27)**

**【0364】** 於  $15^\circ\text{C}$  下在  $\text{N}_2$  下向 2-苯氧基乙酸(44 mg, 0.29 mmol)於 DMF (5 mL) 中之混合物中添加 HATU (109 mg, 0.29 mmol)。將混合物於  $15^\circ\text{C}$  下攪拌 30 min，接著添加(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-胺 HCl 鹽(90 mg, 0.26 mmol)及 DIEA (135 mg, 1.05 mmol)。將混合物攪拌 2 h，且用水(20 mL)及 EtOAc (20 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc ( $3 \times 10$  mL)萃取水相。將合併之有機相用鹽水( $3 \times 8$  mL)洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由 prep-HPLC (中性)純化殘餘物，以產生 2-苯氧基-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]乙醯胺。  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30 - 7.40 (m, 2 H), 7.05 (t,  $J$  = 7.40 Hz, 1 H), 6.94 (d,  $J$  = 7.91 Hz, 2 H), 6.52 (br d,  $J$  = 7.91 Hz, 1 H), 4.64 - 4.77 (m, 2 H), 4.44 - 4.58 (m, 2 H), 4.10 - 4.26 (m, 2 H), 3.28 - 3.43 (m, 2 H), 2.81 - 2.94 (m, 2 H), 2.63 - 2.76 (m, 2 H), 2.23 - 2.31 (m, 1 H), 2.07 - 2.22 (m, 2 H), 1.60 - 1.75 (m, 1 H)。LC-MS  $m/z$ : = 442.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**實例 28**

**【0365】** 以下化合物可經由與通篇所述之彼等程序類似之程序製得。

實例	化合物	名稱	$m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
----	-----	----	----------------------------------

實例	化合物	名稱	m/z [M+H] <sup>+</sup>
28		2-(4- 甲 基 苯 氧 基 )-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫嘧啶-3-基]乙醯胺	456.3

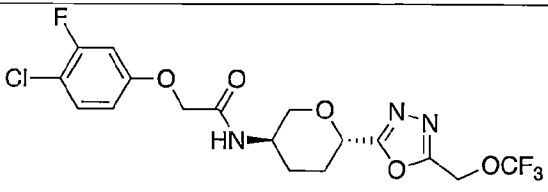
**實例 29：2-(4-氯苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫嘧啶-3-基]乙醯胺(2)**

**【0366】** (3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫嘧啶-3-胺 HCl 鹽：於 20°C 下向 N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫嘧啶-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(90 mg, 0.22 mmol)於 EtOAc (5 mL)中之溶液中添加 HCl (5 mL, 4M，於 EtOAc 中)，接著將反應混合物於 20°C 下攪拌 1 h。在減壓下濃縮反應混合物，以產生直接使用之標題化合物。

**【0367】** 2-(4-氯苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫嘧啶-3-基]乙醯胺：於 20°C 下向(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫嘧啶-3-胺(70 mg, 0.20 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 2-(4-氯苯氧基)乙酸(38 mg, 0.20 mmol)、HATU (77 mg, 0.20 mmol) 及 DIEA (26 mg, 0.20 mmol)。將反應混合物於 20°C 下攪拌 12 h。於 0°C 下藉由添加水(5 mL)淬滅反應混合物，且用 EtOAc (3 × 5 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。採用反相 HPLC 純化粗製反應混合物以提供期望產物。LC-MS: m/z: 476.3 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.44 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 3.43 - 3.31 (m, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.78 - 2.62 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 1H)。

實例 30

【0368】 以下化合物可經由與通篇所述之彼等程序類似之程序製得。

實例	化合物	名稱	m/z [M+H] <sup>+</sup>
30		2-(4- 氯 -3- 氟 苯 氧基)-N-((3R,6S)-6-(5-((三氟甲氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-嘧啶-3-基)乙醯胺	454.3

實例 31：2-(4-氯-2-氟-苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫嘧啶-3-基]乙醯胺(31)

【0369】 向 2-(4-氯-2-氟-苯氧基)乙酸(29.3 mg, 0.14 mmol)於 DMF (1 mL)中之混合物中添加 HATU (59 mg, 0.16 mmol)，將混合物攪拌 30 min，接著於 0°C 下向溶液中添加(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫嘧啶-3-胺 HCl 鹽(40 mg, 0.13 mmol)及 DIEA (67 mg, 0.52 mmol)。將混合物於 20°C 下攪拌 12 h 且濃縮至乾燥。藉由 prep-HPLC (中性)純化粗製反應混合物，以產生 2-(4-氯-2-氟-苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫嘧啶-3-基]乙醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.18 (dd, *J* = 10.67, 2.38 Hz, 1 H), 7.11 (dt, *J* = 8.75, 1.96 Hz, 1 H), 6.91 (t, *J* = 8.78 Hz, 1 H), 6.59 (br d, *J* = 7.40 Hz, 1 H), 4.71 - 4.76 (m, 1 H), 4.70 (d, *J* = 3.39 Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 4.20 (br d, *J* = 2.76 Hz, 1 H), 4.13 - 4.18 (m, 1 H), 3.37 - 3.44 (m, 1 H), 3.31 - 3.37 (m, 1 H), 2.89 (dtd, *J* = 9.88, 7.36, 2.76 Hz, 2 H), 2.67 - 2.78 (m, 2 H), 2.25 - 2.35 (m, 1 H), 2.09 - 2.24 (m, 2 H), 1.63 - 1.76 (m, 1 H)。LC-MS m/z: 494.3 [M+H]<sup>+</sup>。

實例 32：2-(4-氟苯氧基)-N-((2S,5R)-2-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)乙醯胺(32)

【0370】 ((3R,6S)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3,6-二氫-2H-嘧啶-3-

基)胺基甲酸第三丁基酯：向((3R,6S)-6-(羥基甲基)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(1 g, 4.36 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加 TBSCl (0.59 mL, 4.80 mmol)及咪唑(594 mg, 8.72 mmol)且將混合物於 20°C下攪拌 2 h。將混合物傾倒至 H<sub>2</sub>O (30 mL)中，分離各層，且用 DCM (2 × 15 mL)萃取水層。將合併之有機層用鹽水(2 × 15 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生殘餘物，藉由矽膠管柱層析對其進行純化，以產生((3R,6S)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯。

**【0371】** ((2S,5R)-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)胺基甲酸第三丁基酯：向 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.68 g, 17.47 mmol)於 DCM (30 mL)中之溶液中添加 ZnEt<sub>2</sub> (1 M, 17.47 mL)。將混合物於 0°C下攪拌 5 min，且接著向上述混合物中添加((3R,6S)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.5 g, 4.37 mmol)。將反應混合物於 20°C下攪拌 3 h 且用飽和 NH<sub>4</sub>Cl (20 mL)稀釋且接著用 H<sub>2</sub>O (10 mL)稀釋且用 DCM (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生((2S,5R)-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)胺基甲酸第三丁基酯，其直接使用。

**【0372】** ((2S,5R)-2-(羥基甲基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)胺基甲酸第三丁基酯：向((2S,5R)-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.3 g, 3.64 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 TBAF (1M, 7.27 mL)。將混合物於 20°C下攪拌 2 h。在減壓下濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 3:1 至 0:1)純化殘餘物，以產生((2S,5R)-2-(羥基甲基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)胺基甲酸第三丁基酯。

**【0373】** (2S,5R)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚烷-2-甲酸：向((2S,5R)-2-(羥基甲基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)胺基甲酸第三丁基酯(220 mg,

0.90 mmol)於 DCM (3 mL)、CH<sub>3</sub>CN (3 mL)及 H<sub>2</sub>O (4.5 mL)中之溶液中添加 NaIO<sub>4</sub> (580 mg, 2.71 mmol)，之後添加 RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (4.08 mg, 0.018 mmol)。將混合物於 20°C下攪拌 2 h 且接著用 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 稀釋直至顏色變為淺黃色為止。藉由添加 1 N HCl 將 pH 調節至 pH 4-5 且將混合物過濾。將水相用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取，將合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生(2*S*,5*R*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚烷-2-甲酸。LC-MS *m/z*: = 202.2 [M-55]<sup>-</sup>。

**【0374】** ((2*S*,5*R*)-2-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基)肼羰基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)胺基甲酸第三丁基酯：向(2*S*,5*R*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚烷-2-甲酸(130 mg, 0.51 mmol)及 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷卡肼(80 mg, 0.40 mmol)於 EtOAc (2 mL)中之溶液中添加 T3P (0.60 mL, 1.01 mmol, 50%，於 EtOAc 中)及 NEt<sub>3</sub> (0.28 mL, 2.02 mmol)。將混合物於 15°C下攪拌 3 h，傾倒至飽和 NaHCO<sub>3</sub> (5 mL)中且用 EtOAc (2 × 3 mL)萃取。將合併之有機層經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生((2*S*,5*R*)-2-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基)肼羰基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)胺基甲酸第三丁基酯。LC-MS *m/z*: = 382.1 [M-55]<sup>-</sup>

**【0375】** ((2*S*,5*R*)-2-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)胺基甲酸第三丁基酯：於 25°C下向((2*S*,5*R*)-2-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基)肼羰基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)胺基甲酸第三丁基酯(150 mg, 0.34 mmol)於 CH<sub>3</sub>CN (5 mL)中之混合物中添加 p-TsCl (164 mg, 0.86 mmol)、DIEA (0.30 mL, 1.71 mmol)及分子篩(500 mg)，且將反應混合物於 50°C下在 N<sub>2</sub>下攪拌 12 h。將反應混合物傾倒至冰水(5 mL)中，用 EtOAc (3 × 5 mL)萃取，將有機相用鹽水(5 mL)洗滌，用無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生殘餘物，藉由矽膠管柱層析(PE:MTBE = 100:1 至 0:1)對其進行純化，以

產生((2S,5R)-2-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)胺基甲酸第三丁基酯。LC-MS  $m/z$ : = 420.2  $[M+H]^+$

**【0376】** (2S,5R)-2-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-胺：於 20°C 下向((2S,5R)-2-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)胺基甲酸第三丁基酯(35 mg, 0.08 mmol)於 EtOAc (2 mL)中之混合物中添加 HCl/EtOAc (5 mL)，且將混合物於 20°C 下攪拌 1 h。將反應混合物在減壓下濃縮，以產生(2S,5R)-2-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-胺。

**【0377】** 2-(4-氟苯氧基)-N-((2S,5R)-2-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)乙醯胺：於 25°C 下向(2S,5R)-2-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-胺(28 mg, 0.88 mmol)及 2-(4-氟苯氧基)乙酸(16.4 mg, 0.96 mmol)於 EtOAc (2 mL)中之混合物中添加 T3P (0.21 mL, 0.35 mmol, 50%，於 EtOAc 中)及 NEt<sub>3</sub> (0.05 mL, 0.35 mmol)，且將混合物於 25°C 下攪拌 4 h。將反應混合物用冰水(10 mL)稀釋且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮以產生殘餘物，藉由 prep-HPLC (中性)對其進行純化，以產生 2-(4-氟苯氧基)-N-((2S,5R)-2-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)乙醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.07 - 6.98 (m, 4H), 5.03 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 3.64 (dd,  $J$  = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 3.56 - 3.37 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.63 (br s, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 0.94 - 0.88 (m, 1H), 0.86 - 0.81 (m, 1H)。LC-MS  $m/z$ : = 472.4  $[M+H]^+$ 。

**實例 33：2-(4-氟苯氧基)-N-((3S,6S)-4-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-嘓喃-3-基)乙醯胺(33)**

**【0378】** ((3*S*,6*S*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-甲氧基四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯及((3*R*,6*R*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-5-甲氧基四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：於 20°C 下在 N<sub>2</sub> 下向 N-[(3*S*,6*S*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-羥基-四氫嘧啶-3-基]胺基甲酸第三丁基酯及 N-[(3*R*,6*R*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-5-羥基-四氫嘧啶-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(1.0 g, 2.77 mmol)於 CH<sub>3</sub>CN (20 mL)中之溶液中添加 Ag<sub>2</sub>O (1.92 g, 8.30 mmol)及 MeI (3.93 g, 27.66 mmol)且將混合物於 80°C 下攪拌 12 h。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，以產生 N-[(3*R*,6*R*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-5-甲氧基-四氫嘧啶-3-基]胺基甲酸第三丁基酯及 N-[(3*S*,6*S*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-甲氧基-四氫嘧啶-3-基]胺基甲酸第三丁基酯之混合物。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。

**【0379】** ((3*S*,6*S*)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：於 0°C 下向((3*S*,6*S*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-甲氧基四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯及((3*R*,6*R*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-5-甲氧基四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.0 g, 2.66 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 TBAF (1M, 5.33 mL)且將混合物於 15°C 下攪拌 2 h。於 0°C 下將反應混合物用 H<sub>2</sub>O (20 mL)稀釋，且接著用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 × 5 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1 至 0:1)純化殘餘物，以產生((3*S*,6*S*)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.93 (br d, J = 7.40 Hz, 1 H), 3.74 - 3.88 (m, 2 H), 3.56 - 3.71 (m, 3 H), 3.48 - 3.54 (m, 1 H), 3.44 (t, J = 10.23 Hz, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 1.90 - 1.97 (m, 1 H), 1.50 - 1.64 (m, 1 H) 1.46 (s, 9 H)。

**【0380】** (2*S*,5*S*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲氧基四氫-2*H*-嘧啶-2-甲酸：向

((3S,6S)-6-(羥基甲基)-4-甲氧基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.43 g, 1.65 mmol)於 DCM (4 mL)·CH<sub>3</sub>CN (4 mL)及 H<sub>2</sub>O (9 mL)中之混合物中添加 NaIO<sub>4</sub> (1.06 g, 4.94 mmol), 之後添加 RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (7 mg, 0.032 mmol)且將所得混合物於 20°C下攪拌 2 h。於 0°C下將反應混合物用 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液(10 mL)稀釋, 且接著於 0°C下用 1N HCl 調節至 pH 3-4。添加 EtOAc (10 mL), 分離各層, 且將水層用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌, 經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 以產生(2S,5S)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲酸。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.69 (br s, 1 H), 6.43 (br d, J = 7.28 Hz, 1 H), 3.99 - 4.06 (m, 1 H), 3.53 - 3.64 (m, 2 H), 3.36 - 3.46 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.21 - 3.28 (m, 1 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 1.63 (br t, J = 12.23 Hz, 1 H), 1.38 (s, 9 H)。

**【0381】** ((3S,6S)-4-甲氧基-6-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基)肼羰基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯: 於 15°C下在 N<sub>2</sub> 下向(2S,5S)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲酸(250 mg, 0.91 mmol)及 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷卡肼(180 mg, 0.91 mmol)於 EtOAc (10 mL)中之溶液中添加 NEt<sub>3</sub> (368 mg, 3.63 mmol)及 T3P (2.31 g, 3.63 mmol, 2.16 mL, 50%, 於 EtOAc 中)且將混合物於 15°C下攪拌 3 h。於 0°C下將反應混合物用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(20 mL)稀釋, 且接著用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌, 經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 以產生 400 mg 粗產物, 藉由 prep-TLC (SiO<sub>2</sub>, PE:EtOAc = 0:1)對其進行純化, 以產生((3S,6S)-4-甲氧基-6-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基)肼羰基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 4.70 (quin, J = 7.47 Hz, 1 H), 4.18 (dd, J = 11.80, 2.26 Hz, 1 H), 3.75 - 3.84 (m, 1 H), 3.68 - 3.75 (m, 1 H), 3.66 (br s, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 2.70 - 2.82 (m, 1 H), 2.52 - 2.64 (m, 2 H), 2.39 - 2.50 (m, 3 H), 1.64 -



1.74 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H) 。 LC-MS: m/z: 400.2 [M+H-56]<sup>+</sup> 。

**【0382】** ((3*S*,6*S*)-4-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：向((3*S*,6*S*)-4-甲氧基-6-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基)肼羰基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(110 mg, 0.24 mmol)於 CH<sub>3</sub>CN (5 mL)中之溶液中添加 TsCl (161 mg, 0.85 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(219 mg, 1.69 mmol)且將混合物於 80°C下攪拌 12 h。於 0°C下將反應混合物用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(10 mL)稀釋，且接著用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1 至 0:1)純化粗製反應混合物，以產生((3*S*,6*S*)-4-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.96 (br d, J = 7.91 Hz, 1 H), 4.89 (br d, J = 9.91 Hz, 1 H), 4.71 (quin, J = 7.50 Hz, 1 H), 3.84 - 3.98 (m, 2 H), 3.73 (br s, 1 H), 3.57 - 3.66 (m, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.28 - 3.40 (m, 1 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 2.66 - 2.78 (m, 2 H), 2.46 (br d, J = 13.18 Hz, 1 H), 2.21 - 2.37 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H) 。 LC-MS: m/z: 382.1 [M+H-56]<sup>+</sup>

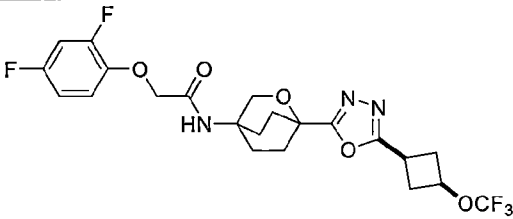
**【0383】** (3*S*,6*S*)-4-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-哌喃-3-胺 HCl 鹽：向((3*S*,6*S*)-4-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(80 mg, 0.18 mmol)於 EtOAc (1.0mL)中之溶液中添加 HCl/EtOAc (4 M, 10 mL)且將混合物於 15°C下攪拌 2 h。在減壓下濃縮反應混合物，以產生(3*S*,6*S*)-4-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-哌喃-3-胺 HCl 鹽。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。

**【0384】** 2-(4-氟苯氧基)-*N*-((3*S*,6*S*)-4-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)乙醯胺：於 0°C下向 2-(4-氟苯氧基)乙

酸(33 mg, 0.19 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (73 mg, 0.19 mmol) 。添加後，將混合物於 0°C下攪拌 30 min，且接著於 0°C下添加(3S,6S)-4-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-吡喃-3-胺 HCl 鹽 (60 mg, 0.16 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(83 mg, 642.13  $\mu$ mol)且將所得混合物於 15°C下攪拌 12 h。於 0°C下將反應混合物用 H<sub>2</sub>O (1 mL)稀釋，且接著在減壓下濃縮。藉由 prep-HPLC (中性)純化殘餘物，以提供 2-(4-氟苯氧基)-N-((3S,6S)-4-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-吡喃-3-基)乙醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.02 - 7.09 (m, 2 H), 6.95 - 7.01 (m, 2 H), 4.95 (dd, J = 11.29, 2.38 Hz, 1 H), 4.86 - 4.90 (m, 1 H), 4.55 (d, J = 1.63 Hz, 2 H), 4.23 (ddd, J = 10.73, 5.14, 3.20 Hz, 1 H), 3.79 - 3.86 (m, 1 H), 3.68 - 3.77 (m, 2 H), 3.43 - 3.52 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 2.89 (dtd, J = 9.76, 7.33, 7.33, 2.82 Hz, 2 H), 2.54 - 2.69 (m, 2 H), 2.39 - 2.52 (m, 1 H), 2.11 (ddd, J = 14.21, 11.58, 2.32 Hz, 1 H) 。 LC-MS: m/z: 490.3 [M+H]<sup>+</sup>

實例 34

【0385】 以下化合物可經由與通篇所述之彼等程序類似之程序製得。

實例	化合物	名稱	m/z [M+H] <sup>+</sup>
34		2-(2,4- 二 氟 苯 氧 基 )-N-[1-[5-[3- 順 式 -( 三 氟 甲 氧 基 ) 環 丁 基 ]-1,3,4- 噁 二 唑 -2- 基]-2-氧雜二環[2.2.2]辛-4-基]乙醯胺	504.3

實例 35：N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]-2-(4-氟苯氧基)乙醯胺(35)

【0386】 N-[(2S,5R)-5-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4,7-二氧雜二環[4.1.0]庚-2-基]胺基甲酸第三丁基酯：於 0°C下向 N-[(3R,6S)-6-[[第三丁基(二甲

基)矽基]氧基甲基]-3,6-二氫-2H-哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(15.0 g, 43.7 mmol)於 DCM (200 mL)中之溶液中逐份添加 *m*-CPBA (15.1 g, 74.2 mmol, 85%)。將混合物升溫至 15°C 且攪拌 16 h。過濾混合物，且將濾餅用 DCM (2 × 50 mL) 洗滌。將濾液與飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (200 mL) 一起攪拌 30 min。分離有機相，且用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (2 × 100 mL)、鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生 *N*-[(2*S*,5*R*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4,7-二氧雜二環[4.1.0]庚-2-基]胺基甲酸第三丁基酯。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.70 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.27-4.10 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 3H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.41 (br s, 1H), 3.05 (br t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

**【0387】** *N*-[(3*S*,6*S*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-羥基-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯及 *N*-[(3*R*,6*R*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-5-羥基-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯：於 -20°C 下在 N<sub>2</sub> 下向 LiAlH<sub>4</sub> (2.53 g, 66.8 mmol) 於無水 THF (100 mL) 中之混合物中逐滴添加 *N*-[(2*S*,5*R*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4,7-二氧雜二環[4.1.0]庚-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(16 g, 44.5 mmol) 於無水 THF (200 mL) 中之溶液。將混合物升溫至 15°C 且攪拌 16 h。將混合物冷卻至 0°C 且用水(2.5 mL)、NaOH 水溶液(2.5 mL, 15% w/w)及水(7.5 mL)緩慢稀釋。將混合物過濾且將濾餅用 EtOAc (2 × 100 mL) 洗滌。在減壓下濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1 至 1:1)純化殘餘物，以產生 *N*-[(3*S*,6*S*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-羥基-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯及 *N*-[(3*R*,6*R*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-5-羥基-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯之混合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.89 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.81-3.64 (m, 4H), 3.54 (dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 1.82 (dd, *J* = 2.8, 5.56 Hz, 1H), 1.73-1.64 (m,

1H), 1.45 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

**【0388】** *N*-[(3*R*,6*R*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-5-側氧基-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯及 *N*-[(3*S*,6*S*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-側氧基-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯：於 0°C 下在 N<sub>2</sub> 下向 *N*-[(3*S*,6*S*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-羥基-四哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯及 *N*-[(3*R*,6*R*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-5-羥基-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(3.0 g, 8.30 mmol)於無水 DCM (50 mL)中之混合物中逐份添加 DMP (5.28 g, 12.5 mmol)且將混合物升溫至 15°C 且攪拌 2 h。將混合物過濾且將濾餅用 DCM (2 × 10 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1)純化殘餘物，以產生 *N*-[(3*R*,6*R*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-5-側氧基-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯及 *N*-[(3*S*,6*S*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-側氧基-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯之混合物。LC-MS *m/z*: = 382.2 [M+Na]<sup>+</sup>

**【0389】** *N*-[(3*R*,6*R*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-5,5-二氟-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯及 *N*-[(3*S*,6*S*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4,4-二氟-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯：於 -78°C 下在 N<sub>2</sub> 下向 *N*-[(3*R*,6*R*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-5-側氧基-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯及 *N*-[(3*S*,6*S*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-側氧基-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(2.7 g, 7.51 mmol)於無水 DCM (30 mL)中之混合物中逐滴添加 DAST (2.42 g, 15.0 mmol, 1.98 mL)且將混合物升溫至 15°C 且攪拌 5 h。將混合物傾倒至飽和 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)上且攪拌 10 min。分離有機相，且將水相用 DCM (2 × 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1)純化殘餘物，以產生 *N*-[(3*R*,6*R*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-5,5-二氟-四

氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯及 *N*-[(3*S*,6*S*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4,4-二氟-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯之混合物。LC-MS *m/z*: = 326.2 [M-t-Bu+H]<sup>+</sup>

**【0390】** *N*-[(3*S*,6*S*)-4,4-二氟-6-(羥基甲基)四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯：向 *N*-[(3*R*,6*R*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-5,5-二氟-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯及 *N*-[(3*S*,6*S*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4,4-二氟-四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(1.2 g, 3.15 mmol)於 THF (10 mL)中之混合物中逐份添加 TBAF (9.44 mL, 1M, 於 THF 中)且將混合物於 15°C 下攪拌 16 h。在減壓下濃縮混合物，且藉由矽膠管柱(PE:EtOAc = 20:1 至 6:1)純化殘餘物，以產生 *N*-[(3*S*,6*S*)-4,4-二氟-6-(羥基甲基)四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.69 (br d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.58-4.46 (m, 1H), 4.45-4.29 (m, 1H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.91-3.73 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 3H), 1.47 (s, 9H)。

**【0391】** (2*S*,5*S*)-5-(第三丁氧基羰基胺基)-4,4-二氟-四氫哌喃-2-甲酸：於 0°C 下向 *N*-[(3*S*,6*S*)-4,4-二氟-6-(羥基甲基)四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(400 mg, 1.50 mmol)於 DCM (5 mL)、MeCN (5 mL)及 H<sub>2</sub>O (10 mL)中之溶液中逐份添加 RuCl<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O (7 mg, 0.03 mmol)及 NaIO<sub>4</sub> (960 mg, 4.49 mmol)。將混合物升溫至 15°C 且攪拌 2 h。將混合物用飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 mL)稀釋且用 HCl 水溶液(1 N)將水相調節至 pH 3。將水相用 DCM (2 × 10 mL)萃取，將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生(2*S*,5*S*)-5-(第三丁氧基羰基胺基)-4,4-二氟-四氫哌喃-2-甲酸。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.75 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.31-4.15 (m, 4H), 3.42-3.26 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

**【0392】** *N*-[(3*S*,6*S*)-4,4-二氟-6-[[[3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基]胺基]胺甲

**鹽基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯**：向(2S,5S)-5-(第三丁氧基羰基胺基)-4,4-二氟-四氫吡喃-2-甲酸(320 mg, 1.14 mmol)及 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷卡肼(248 mg, 1.25 mmol)於 EtOAc (10 mL)中之溶液中逐份添加 T3P (1.45 g, 2.28 mmol, 50%, 於 EtOAc 中)及 DIEA (441 mg, 3.41 mmol)且將混合物於 15°C 下攪拌 2 h。將混合物用水(10 mL)稀釋且用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將合併之有機物用 HCl 水溶液(10 mL, 1 N)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由 prep-TLC (DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，以產生 N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[[[3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基]胺基]胺甲鹽基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯。LC-MS m/z: = 406.2 [M-t-Bu+H]<sup>+</sup>

**【0393】** N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯：向 N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[[[3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基]胺基]胺甲鹽基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.43 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(392 mg, 3.03 mmol)於 MeCN (10 mL)中之混合物中逐份添加 TsCl (107 mg, 1.52 mmol)且將混合物加熱至 80°C 並保持 16 h。將混合物冷卻至 15°C 且在減壓下濃縮。將殘餘物分配在 EtOAc (10 mL)與水(10 mL)之間。分離有機相，且將水相用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將合併之有機層用 HCl 水溶液(10 mL, 2 N)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由 prep-TLC (PE:EtOAc = 2:1)純化殘餘物，以產生 N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯。LC-MS m/z: = 388.1 [M-t-Bu+H]<sup>+</sup>

**【0394】** (3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-胺：將 N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(50 mg, 0.11 mmol)於 HCl/EtOAc (5 mL)中之溶液於 15°C 下攪拌 2 h。在減壓下濃縮混合物，以產生

(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-胺。

**【0395】** *N*-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]-2-(4-氟苯氧基)乙醯胺：向(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-胺 HCl 鹽(42 mg, 0.11 mmol)及 2-(4-氟苯氧基)乙酸(19 mg, 0.11 mmol)於 DMF (2.0 mL)中之混合物中逐份添加 HATU (63 mg, 0.17 mmol)及 DIEA (43 mg, 0.33 mmol)且將混合物於 15°C 下攪拌 2 h。將混合物用水(5 mL)稀釋且用 EtOAc (2 × 3 mL)萃取。在減壓下濃縮合併之有機物且藉由 prep-HPLC 純化殘餘物，以產生 *N*-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]-2-(4-氟苯氧基)乙醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.10-6.99 (m, 2H), 6.98-6.86 (m, 2H), 6.77 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.89 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.77-4.57 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.28-4.16 (m, 1H), 3.53 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.44-3.30 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.79-2.47 (m, 4H)。LC-MS m/z: = 496.4 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例 36：2-(4-氟苯氧基)-N-((3R,5S,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-吡喃-3-基)乙醯胺(36)**

**【0396】** ((2R,5S)-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3,7-二氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)胺基甲酸第三丁基酯：於 0°C 下向((3R,6S)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3,6-二氫-2H-吡喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(10.0 g, 29.1 mmol)於無水 DCM (100 mL)中之溶液中逐份添加 m-CPBA (10.05 g, 49.5 mmol, 85%)且將混合物加熱至 30°C 並保持 24 h。經由矽藻土墊過濾反應混合物且將濾餅用 DCM (100 mL)洗滌。將濾液用飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (200 mL)稀釋且攪拌 0.5 h。分離各層，且將水相用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌。將合併之有機相經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生((2R,5S)-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲

基)-3,7-二氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)胺基甲酸第三丁基酯。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.77-4.74 (m, 1 H), 4.25 - 4.16 (m, 1 H), 3.82 - 3.79 (m, 1 H), 3.71 - 3.67 (m, 3 H), 3.45 - 3.42 (m, 1 H), 3.38 - 3.41 (m, 1 H), 3.02 (t, J = 10.4 Hz, 1 H), 1.45 (s, 9 H), 0.90 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H)。LC-MS: m/z: 304.2 [M - 55]<sup>+</sup>

**【0397】** ((3*R*,6*R*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-5-羥基四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：於 0°C 下在 N<sub>2</sub> 下向((2*R*,5*S*)-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3,7-二氧雜二環[4.1.0]庚-5-基)胺基甲酸第三丁基酯(9.0 g, 25.0 mmol)於無水 THF (150 mL)中之溶液中逐滴添加 DIBAL-H (1M, 50.1 mL)，且將混合物升溫至 15°C 且攪拌 16 h。將混合物用飽和 NH<sub>4</sub>Cl (100 mL)稀釋且攪拌 0.5 h。經由矽藻土墊過濾混合物且將濾餅用 EtOAc (50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 5:1 至 3:1)純化殘餘物，以產生((3*R*,6*R*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-5-羥基四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.36 (br s, 1 H), 4.13- 3.94 (m, 1 H), 3.93 - 3.91 (m, 1 H), 3.72 - 3.67 (m, 3 H), 3.13 - 3.11 (m, 1 H), 2.93 (t, J = 10.4 Hz, 1 H), 2.33 - 2.31 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.28 - 1.24 (m, 2 H), 0.89 (s, 9 H), 0.13-0.06 (m, 6 H)。

**【0398】** ((3*R*,6*R*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-5-甲氧基四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：於 15°C 下向((3*R*,6*R*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-5-羥基四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.0 g, 2.77 mmol)於 CH<sub>3</sub>CN (10 mL)中之溶液中添加 Ag<sub>2</sub>O (1.92 g, 8.30 mmol)及 MeI (3.93 g, 27.66 mmol, 1.72 mL)，且將混合物加熱至 80°C 並保持 12 h。將混合物冷卻至環境溫度，過濾且在減壓下濃縮，以產生((3*R*,6*R*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-5-甲氧基四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯，其直接使用。

**【0399】** ((3*R*,6*R*)-6-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁



**基酯：**於 0°C 下向((3R,6R)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.0 g, 2.66 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液中添加 TBAF (1 M, 5.33 mL)，且將混合物於 15°C 下攪拌 3 h。將溶液用水(30 mL)稀釋且將水相用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:MTBE = 10:1 至 0:1)純化殘餘物，以產生((3R,6R)-6-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.39 (br s, 1 H), 4.11 - 4.01 (m, 1 H), 3.91 - 3.80 (m, 1 H), 3.76 - 3.64 (m, 2 H), 3.42 - 3.35 (m, 3 H), 3.28 - 3.19 (m, 1 H), 3.18 - 3.11 (m, 1 H), 3.02 (t, J = 10.64 Hz, 1 H), 2.59 - 2.51 (m, 1 H), 1.48 - 1.38 (m, 9 H)。

**【0400】** (2S,5R)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲酸：於 0°C 下向((3R,6R)-6-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(400 mg, 1.53 mmol)於 DCM (8 mL)、CH<sub>3</sub>CN (8 mL)及 H<sub>2</sub>O (12 mL)中之混合物中添加 NaIO<sub>4</sub> (982 mg, 4.59 mmol)，之後添加 RuCl<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O (7 mg, 0.031 mmol)。將反應混合物於 15°C 下攪拌 2 h，用 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液稀釋，且接著用 1N HCl 調節至 pH 3-4。將水相用 EtOAc (3 × 15 mL)萃取，將合併之有機相經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生(2S,5R)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲酸，其直接使用。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 3.96 (br dd, J = 10.92, 3.89 Hz, 1 H), 3.82 - 3.74 (m, 1 H), 3.66 - 3.46 (m, 3 H), 3.39 - 3.35 (m, 3 H), 3.23 - 3.14 (m, 1 H), 2.39 - 2.28 (m, 1 H), 2.06 - 1.96 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H)。

**【0401】** ((3R,6S)-5-甲氧基-6-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基)肼羰基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：於 15°C 下向 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷卡肼(300 mg, 1.51 mmol)及(2S,5R)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲酸(425 mg, 1.54 mmol)於 EtOAc (15 mL)中之混合物中添加 T3P (3.85 g,

6.06 mmol, 3.6 mL, 50%, 於 EtOAc 中)及 NEt<sub>3</sub> (6.06 mmol, 843  $\mu$ L)。將所得反應混合物於 15°C 下攪拌 15 h 且用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL)調節至 pH 7-8。分離各層且用 EtOAc (3  $\times$  15 mL)萃取水相。將合併之有機相用鹽水(5 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物，以產生 ((3R,6S)-5-甲氧基-6-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基)肼羰基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯。LCMS: m/z: 400.1 [M - 55]<sup>+</sup>

**【0402】** ((3R,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：於 15°C 下向((3R,6S)-5-甲氧基-6-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基)肼羰基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(60 mg, 0.13 mmol)於 CH<sub>3</sub>CN (2 mL)中之混合物中添加 DIEA (85 mg, 0.66 mmol)及 TsCl (63 mg, 0.33 mmol)，且將混合物加熱至 40°C 並保持 5 h。將混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)稀釋且將水相用 EtOAc (3  $\times$  10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(5 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由 prep-TLC (SiO<sub>2</sub>, PE:EtOAc = 3:1)純化殘餘物，以產生((3R,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯，其直接使用。LCMS: m/z: 382.1 [M - 55]<sup>+</sup>

**【0403】** (3R,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-胺 HCl 鹽：於 15°C 下向((3R,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(69 mg, 0.16 mmol)於 EtOAc (1.0 mL)中之溶液中添加 HCl/EtOAc (4 M, 10 mL)且將混合物於 15°C 下攪拌 2 h。在減壓下濃縮反應混合物，以產生(3R,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-胺 HCl 鹽，其不經進一步純化即用於下一步驟。

**【0404】** 2-(4-氟苯氧基)-N-((3R,5S,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環

丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)乙醯胺：於 0°C 下向 2-(4-氟苯氧基)乙酸(33 mg, 0.19 mmol)於 DMF (0.5 mL)中之溶液中添加 HATU (73 mg, 0.19 mmol)。將混合物於 0°C 下攪拌 30 min，且接著於 0°C 下在 DMF (0.5 mL)中逐滴添加(3R,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-胺 HCl 鹽(65 mg, 0.17 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(83 mg, 0.64 mmol)。將所得混合物於 15°C 下攪拌 12 h，於 0°C 下用 H<sub>2</sub>O (0.1 mL)稀釋，且接著在減壓下濃縮。藉由 prep-HPLC (中性)純化殘餘物，以產生 2-(4-氟苯氧基)-*N*-((3R,5S,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)乙醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71 (br d, *J* = 8.41 Hz, 1 H), 6.98 - 7.08 (m, 2 H), 6.84 - 6.94 (m, 2 H), 4.95 (d, *J* = 3.64 Hz, 1 H), 4.64 - 4.80 (m, 1 H), 4.48 (d, *J* = 3.76 Hz, 2 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 3.71 - 3.79 (m, 1 H), 3.61 - 3.70 (m, 1 H), 3.33 - 3.44 (m, 4 H), 2.84 - 2.97 (m, 2 H), 2.72 (quin, *J* = 10.35 Hz, 2 H), 2.49 (dt, *J* = 14.21, 4.00 Hz, 1 H), 1.92 (dt, *J* = 14.18, 5.14 Hz, 1 H)。LC-MS: *m/z*: 490.3 [M+H]<sup>+</sup>

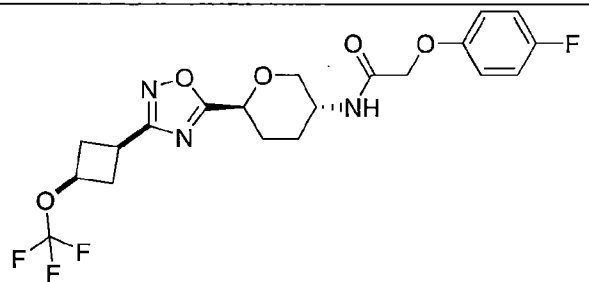
**實例 37：2-(2,4-二氟苯氧基)-*N*-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫哌喃-3-基]乙醯胺(37)**

**【0405】** 於 20°C 下向 2-(2,4-二氟苯氧基)乙酸(66 mg, 0.35 mmol), DIEA (139 mg, 1.08 mmol)及(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫哌喃-3-胺 HCl 鹽(100 mg, 0.29 mmol)於 DMF (1 mL)中之混合物中添加 HATU (133 mg, 0.35 mmol)且將反應混合物於 20°C 下攪拌 16 h。將混合物傾倒至水(2 mL)中且將水相用 EtOAc (3 × 2 mL)萃取。將合併之有機相用無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由 prep-TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc)純化殘餘物，以產生 2-(2,4-二氟苯氧基)-*N*-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫哌喃-3-基]乙醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.00 - 6.89 (m, 2H), 6.85 (br dd,

J=1.4, 2.8 Hz, 1H), 6.63 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.63 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 3.46 - 3.27 (m, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H) 。 LCMS m/z: = 478.3 [M+H]<sup>+</sup> 。

實例 38

【0406】 以下化合物可經由與通篇所述之彼等程序類似之程序製得。

實例	化合物	m/z [M+H] <sup>+</sup>
38		460.4

實例 39: N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]-2-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]乙醯胺(39)

【0407】 於 20°C 下向 2-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]乙酸(77 mg, 0.35 mmol) 於 EtOAc (2.0 mL) 中之混合物中添加(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-胺(107 mg, 0.35 mmol)、T3P (555 mg, 0.87 mmol, 50%，於 EtOAc 中)及 NEt<sub>3</sub> (141 mg, 1.40 mmol)，且將混合物攪拌 12 h。將反應混合物用 H<sub>2</sub>O (10 mL) 稀釋，分離各層，且將水層用 EtOAc (3 × 10 mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由 prep-TLC (SiO<sub>2</sub>, PE:EtOAc = 0:1) 純化殘餘物，以產生 N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]-2-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]乙醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.49 (d, J = 2.81 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.68 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.68, 2.69 Hz, 1 H), 6.42 (br d, J = 7.58 Hz, 1 H), 4.67 - 4.77 (m, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 4.16 - 4.27 (m, 2 H), 3.31 - 3.48 (m, 2 H), 2.84 - 2.94 (m, 2 H), 2.67 - 2.78 (m, 2 H), 2.26 - 2.36 (m, 1 H), 2.10 -

2.25 (m, 2 H), 1.73 (dtd,  $J = 12.94, 10.16, 10.16, 5.01$  Hz, 1 H) 。 LC-MS:  $m/z$ : 511.2  $[M+H]^+$  。

**實例 40 : N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫哌喃-3-基]-2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙醯胺(40)**

**【0408】** 將(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫哌喃-3-胺鹽酸鹽(80 mg, 0.23 mmol)、2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙酸(62 mg, 0.28 mmol)及  $NEt_3$  (0.1 mL, 0.70 mmol)溶解於 EtOAc (2.3 mL)中且添加 T3P (89 mg, 0.28 mmol)。將所得反應混合物攪拌過夜。將反應混合物用飽和  $NaHCO_3$  溶液(10 mL)及 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各層且用 EtOAc ( $3 \times 10$  mL)萃取水層。將合併之有機層經無水  $MgSO_4$  乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。採用反相 HPLC 純化粗製反應混合物，以提供期望產物。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.65-7.61 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.46 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.77-4.69 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.90 (dtd,  $J = 9.1, 6.6, 2.7$  Hz, 2H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 3H), 1.75-1.66 (m, 1H) 。 LC-MS:  $m/z$ : 510.5  $[M+H]^+$  。

**實例 41 : N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫哌喃-3-基]-2-(4-氯苯氧基)乙醯胺(41)**

**【0409】** 向(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫哌喃-3-胺 HCl 鹽(42 mg, 0.11 mmol)及 2-(4-氯苯氧基)乙酸(21 mg, 0.11 mmol)於 DMF (2 mL)中之混合物中逐份添加 DIEA (43 mg, 0.33 mmol)及 HATU (63 mg, 0.17 mmol)，且將混合物於 20°C 下攪拌 1 h。將混合物用水(10 mL)稀釋且用 EtOAc ( $2 \times 5$  mL)萃取。將合併之有機層用無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由 prep-HPLC 純化殘餘物，以產生 N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫哌喃-3-基]-2-(4-氯苯氧基)乙醯

胺。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.80-4.59 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.53 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.45-3.27 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.78-2.51 (m, 4H)。LC-MS: m/z: 512.1 [M+H]<sup>+</sup>

**實例 42：7-溴-N-((3R,6S)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-嘧喃-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺(42)**

**【0410】** 根據一般程序 A 採用 EtOAc (1.7 mL) 中之 4-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]環己胺鹽酸鹽(60 mg, 0.17 mmol)及 7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸(63 mg, 0.26 mmol)製備。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.14 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.77-4.70 (m, 2H), 4.35-4.29 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.38 (tt, J = 10.2, 7.7 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 1H)。LC-MS: m/z: 530.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例 43：5-氯-N-((3R,6S)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-嘧喃-3-基)苯并[d]噻唑-2-甲醯胺(43)**

**【0411】** 根據一般程序 A 採用 EtOAc (1.7 mL) 中之 4-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]環己胺鹽酸鹽(60 mg, 0.17 mmol)及 5-氯-1,3-苯并噻唑-2-甲酸(56 mg, 0.26 mmol)製備。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09-8.08 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 8.6, 0.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 4.81-4.70 (m, 2H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.39 (tt, J = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.33-2.19 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 1H)。LC-MS: m/z: 503.2 [M+H]<sup>+</sup>。

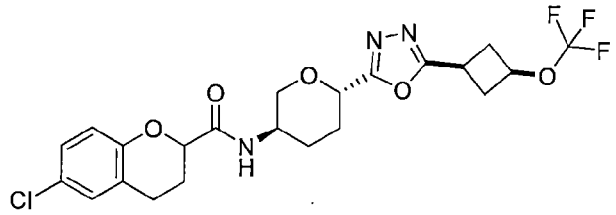
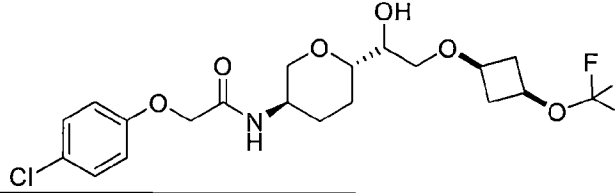
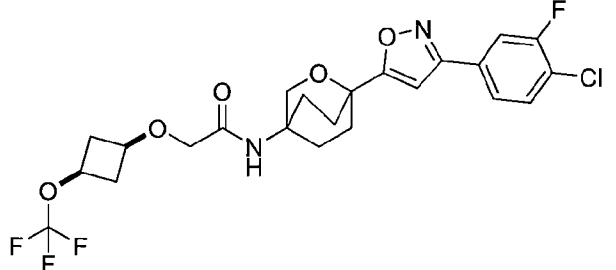
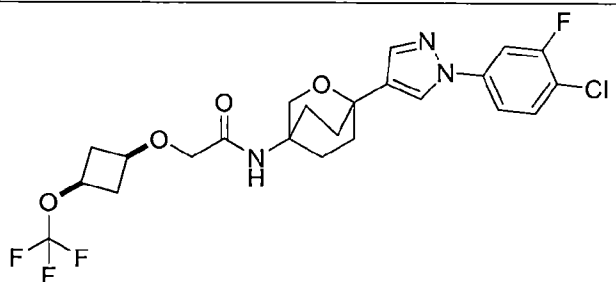
**實例 44：7-氯-N-((3R,6S)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)**

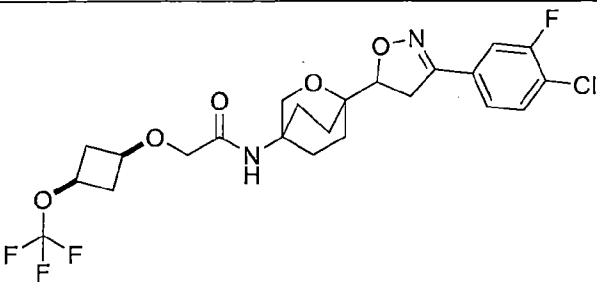
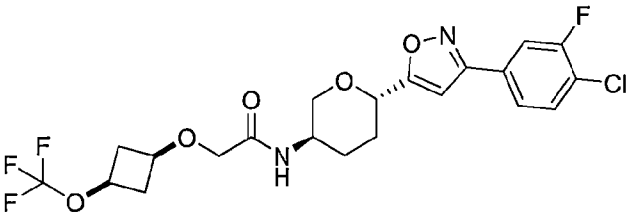
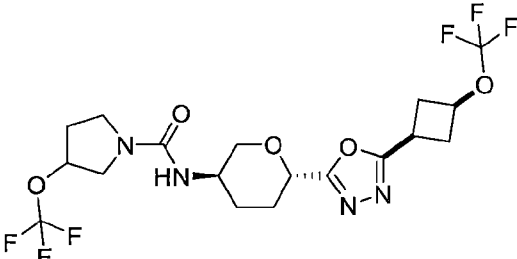
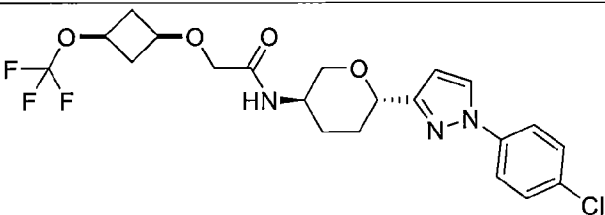
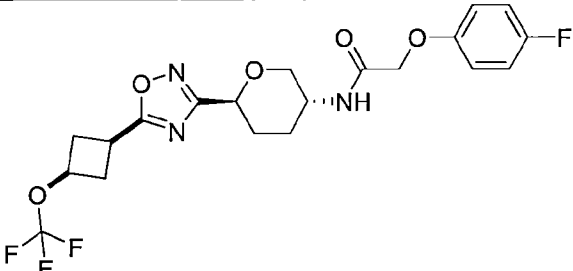
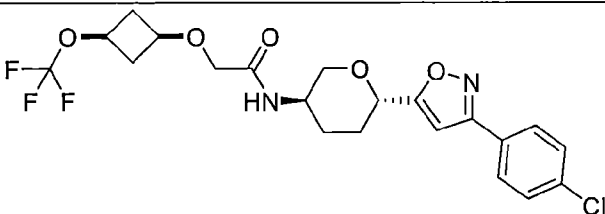
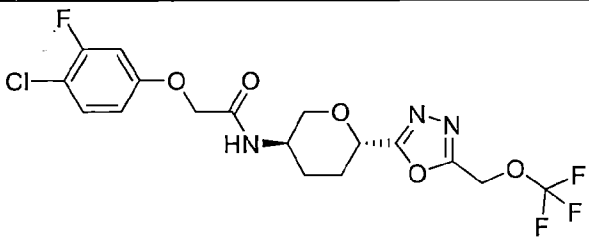
四氫-2H-哌喃-3-基)異喹啉-3-甲醯胺(44)

【0412】 根據一般程序 A 採用 EtOAc (1.7 mL)中之 4-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]環己胺鹽酸鹽(60 mg, 0.17 mmol)及 7-氯異喹啉-3-甲酸(54 mg, 0.26 mmol)製備。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.12 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 8.07-8.06 (m, 1H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.79-4.70 (m, 2H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.39 (tt, J = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 1H)。LC-MS: m/z: 497.3 [M+H]<sup>+</sup>。

實例 45-55

【0413】 以下化合物可經由與通篇所述之彼等程序類似之程序製得。

實例	化合物	m/z [M+H] <sup>+</sup>
45		502.2
46		468.1
47		519.1
48		518.0

實例	化合物	m/z [M+H] <sup>+</sup>
49		521.1
50		493.3
51		489.4
52		474.2
53		460.4
54		475.3
55		454.3



**實例 56：6-氯-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-基]喹啉-2-甲醯胺(56)**

**【0414】** 使用一般程序 A 採用 EtOAc (2.6 mL)中之(3R,6S)-6-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫吡喃-3-胺 TFA 鹽(90.0 mg, 0.21 mmol), 6-氯喹啉-2-甲酸(64.9 mg, 0.64 mmol)、NEt<sub>3</sub> (64.9 mg, 0.26 mmol)及 T3P 溶液(81.5 mg, 0.26 mmol, 50%, 於 EtOAc 中)製備。藉由 prep-HPLC 純化以產生期望產物。LC-MS: *m/z*: 497.4 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.40-4.31 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.38 (tt, *J* = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.33-2.18 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H)。

**實例 57：6-氟-N-((3R,6S)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-吡喃-3-基)喹啉-2-甲醯胺(57)**

**【0415】** 6-氟-N-((3R,6S)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-吡喃-3-基)喹啉-2-甲醯胺：向(3R,6S)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-吡喃-3-胺 HCl 鹽(120 mg, 0.35 mmol)及 6-氟喹啉-2-甲酸(67 mg, 0.35 mmol)於 DMF (5.0 mL)中之混合物中添加 HATU (159 mg, 0.42 mmol)及 DIEA (135 mg, 1.05 mmol)，且將混合物於 25°C 下攪拌 60 min。在減壓下濃縮混合物且藉由 prep-HPLC (管柱：Xtimate C18 150 mm × 25 mm, 5 μm；移動相：A：10 mM 水中之 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>，B：MeCN，A 中之 B%：經 10.0 min 45%-75%)純化殘餘物，以產生標題化合物。LC-MS: *m/z*: 481.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.38-8.26 (m, 2H), 8.20-8.09 (m, 2H), 7.62-7.49 (m, 2H), 4.83-4.64 (m, 2H), 4.42-4.28 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.38 (tt, *J* = 7.6, 10.2 Hz, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.33-2.14 (m, 2H),

1.95-1.80 (m, 1H)。

**實例 58：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-((3*R*,6*S*)-6-(3-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)四氫-2*H*-嘓喃-3-基)乙醯胺(58)**

**【0416】** 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷甲醯胺：於 25°C 下向 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羧酸(1.0 g, 5.43 mmol; 順式-對反式-之 8:1 至 10:1 比率)於 DMF (10 mL) 中之混合物中添加 HATU (2.48 g, 6.52 mmol)，且 20 min 後，向混合物中添加 NH<sub>4</sub>Cl (5.81 g, 10.9 mmol) 及 DIEA (2.11 g, 16.3 mmol)。將混合物攪拌 12 h 且接著用 H<sub>2</sub>O (50 mL) 稀釋且用 EtOAc (3 × 30 mL) 萃取。將合併之有機層用 H<sub>2</sub>O (3 × 30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物用石油醚(10 mL)洗滌，過濾且在真空中乾燥濾餅，以產生呈偏好順式構形之非鏡像異構物之混合物形式的產物。

**【0417】** 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷甲脒：於 25°C 下向 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷甲醯胺(770 mg, 4.20 mmol)於 EtOAc (10 mL) 中之混合物中添加 T3P 溶液 (10.70 g, 16.8 mmol, 50%，於 EtOAc 中)，且將混合物於 80°C 下攪拌 5 h。將反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液調節至 pH = 7-8 且用 EtOAc (3 × 20 mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生呈偏好順式構形之非鏡像異構物之混合物形式的期望產物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.61 (quin, *J* = 7.22 Hz, 1H), 2.65-2.86 (m, 5H)。

**【0418】** *N'*-羥基-3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷甲脒：向 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷甲脒(630 mg, 3.82 mmol)於 EtOH (10 mL) 中之混合物中添加 NH<sub>2</sub>OH·HCl (398 mg, 5.72 mmol) 及 DIEA (789 mg, 6.10 mmol)，且將混合物於 80°C 下攪拌 3 h。在減壓下濃縮反應混合物，將殘餘物用 H<sub>2</sub>O (10 mL) 稀釋且用 EtOAc (3 × 15 mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生呈立體異構物之混合物形式之標題化合物。

**【0419】** ((3*R*,6*S*)-6-(3-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：向(2*S*,5*R*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)四氫-2*H*-嘧啶-2-甲酸(619 mg, 2.52 mmol)於 DMF (15 mL)中之混合物中添加 CDI (491 mg, 3.03 mmol)。30 min 後，添加 *N*'-羥基-3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷甲脒(500 mg, 2.52 mmol)，且將混合物於 120°C 下攪拌 12 h。將反應混合物用 H<sub>2</sub>O (50 mL)稀釋且用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以產生標題產物。

**【0420】** (3*R*,6*S*)-6-(3-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-胺 HCl 鹽：將((3*R*,6*S*)-6-(3-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(70 mg, 0.17 mmol)於 HCl/EtOAc (10 mL, 4 M)中之混合物於 20°C 下攪拌 1 h。在減壓下濃縮反應混合物且粗製殘餘物直接使用。

**【0421】** 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(3-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)乙醯胺：向 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酸(43 mg, 0.21 mmol)於 DMF (1.0 mL)中之混合物中添加 HATU (80 mg, 0.21 mmol)。20 min 後，添加 DIEA (83 mg, 0.65 mmol)及(3*R*,6*S*)-6-(3-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-胺 HCl 鹽(60 mg, 0.18 mmol)且將混合物於 20°C 下攪拌 12 h。在減壓下濃縮反應混合物以產生殘餘物，藉由 prep-HPLC (管柱：Xtimate C18 150 mm × 25 mm, 5 μm；移動相：A：10 mM 水中之 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>，B：MeCN，A 中之 B%：經 10.5 min 52%-72%)對其進行純化，以產生標題化合物。LC-MS: *m/z*: 494.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35 (t, *J* = 8.60 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 10.23, 2.82 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.97, 1.69 Hz, 1H), 6.38 (br d, *J* = 7.65 Hz, 1H), 4.65-4.78 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.15-4.31 (m, 2H), 3.42

(dd,  $J = 10.79, 9.03$  Hz, 1H), 3.28 (tt,  $J = 10.07, 7.69$  Hz, 1H), 2.75-2.87 (m, 2H), 2.68 (q,  $J = 9.79$  Hz, 2H), 2.24 (br d,  $J = 10.67$  Hz, 2H), 2.08 (q,  $J = 10.16$  Hz, 1H), 1.64-1.78 (m, 1H)。

**實例 59：***N*-((3*S*,6*S*)-4,4-二氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)-6-氟喹啉-2-甲醯胺(59)

**【0422】** (3*S*,6*S*)-4,4-二氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-胺 HCl 鹽：向((3*S*,6*S*)-4,4-二氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(50 mg, 0.11 mmol)於 EtOAc (1.0 mL)中之混合物中添加 HCl/EtOAc (5 mL, 4 M)，且將混合物於 25°C 下攪拌 1 h。在減壓下濃縮反應混合物且粗產物直接使用。LC-MS:  $m/z$ : 344.1  $[M+H]^+$ 。

**【0423】** *N*-((3*S*,6*S*)-4,4-二氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)-6-氟喹啉-2-甲醯胺：使用一般程序 A 採用 EtOAc (2 mL)中之(3*S*,6*S*)-4,4-二氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-胺 HCl 鹽(48 mg, 0.13 mmol)、NEt<sub>3</sub> (51 mg, 0.51 mmol)、6-氟喹啉-2-甲酸(24 mg, 0.13 mmol)及 T3P (161 mg, 0.25 mmol, 50%純度，於 EtOAc 中)製備。藉由 prep-HPLC (管柱：HUAPU C8 Extreme BDS 150 mm × 30 mm, 5 μm；移動相：A: 10 mM 水中之 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, B: MeCN, A 中之 B%: 經 10.0 min 50%-70%)純化以產生標題產物。LC-MS:  $m/z$ : 517.1  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.44 (br d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.36-8.27 (m, 2H), 8.19 (dd,  $J = 5.3, 9.2$  Hz, 1H), 7.59 (dt,  $J = 2.8, 8.7$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 2.7, 8.7$  Hz, 1H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.91-4.67 (m, 2H), 4.42-4.29 (m, 1H), 3.72 (t,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.40 (tt,  $J = 7.8, 10.2$  Hz, 1H), 2.92 (dtd,  $J = 2.9, 7.4, 9.9$  Hz, 2H), 2.84-2.69 (m, 3H), 2.69-2.57 (m, 1H)。

**實例 60：***N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫

**-2H-哌喃-3-基)-6-(三氟甲基)喹啉-2-甲醯胺(60)**

**【0424】** *N-((3R,6S)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)-6-(三氟甲基)喹啉-2-甲醯胺*：向(3*R*,6*S*)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-胺 HCl 鹽(120 mg, 0.35 mmol)及 6-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(84 mg, 0.35 mmol)於 DMF (5 mL)中之混合物中添加 HATU (159 mg, 0.42 mmol)及 DIEA (135 mg, 1.05 mmol)，且將混合物於 25°C 下攪拌 60 min。在減壓下濃縮反應混合物且藉由 prep-HPLC (管柱：Xtimate C18 150 mm × 25 mm, 5 μm；移動相：A：10 mM 水中之 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>，B：MeCN，A 中之 B%：經 10.0 min 50%-80%)純化，以產生標題化合物。LC-MS: *m/z*: 531.1 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.48-8.40 (m, 2H), 8.30-8.15 (m, 3H), 7.97 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 4.83-4.68 (m, 2H), 4.41-4.30 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 1H)。

**實例 61：***N-((3S,6S)-4,4-二氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙醯胺(61)*

**【0425】** *N-((3S,6S)-4,4-二氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙醯胺*：使用一般程序 A 採用 EtOAc (2.0 mL)中之(3*S*,6*S*)-4,4-二氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-胺 HCl 鹽(34 mg, 0.09 mmol)、NEt<sub>3</sub> (36 mg, 0.36 mmol)及 2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙酸(22 mg, 0.10 mmol)及 T3P 溶液(86 mg, 0.13 mmol, 50%，於 EtOAc 中)製備。藉由 prep-HPLC (管柱：Waters Xbridge 150 mm × 25 mm, 5 μm；移動相：A：10 mM 水中之 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>，B：MeCN，A 中之 B%：經 10.0 min 40%-70%)純化以產生期望產物。LCMS: *m/z*: 546.2 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (br d, *J* =

9.2 Hz, 1H), 4.89 (br d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.78-4.67 (m, 2H), 4.61 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 4.28-4.18 (m, 1H), 3.53 (t,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.44-3.30 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.78-2.49 (m, 4H)。

**實例 62：**2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-((3*S*,6*S*)-4,4-二氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)乙醯胺(62)

**【0426】** 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-((3*S*,6*S*)-4,4-二氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)乙醯胺：使用一般程序 A 採用 EtOAc (2.0 mL)中之(3*S*,6*S*)-4,4-二氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-吡喃-3-胺 HCl 鹽(34 mg, 0.09 mmol)、NEt<sub>3</sub> (36 mg, 0.36 mmol)及 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酸(20 mg, 0.10 mmol)及 T3P 溶液(86 mg, 0.13 mmol, 50%，於 EtOAc 中)製備。藉由 prep-HPLC (管柱：Waters Xbridge 150 mm × 25 mm, 5 μm；移動相：A：10 mM 水中之 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>，B：MeCN，A 中之 B%：經 10.0 min 40%-70%)純化以提供標題化合物。LC-MS:  $m/z$ : 530.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J = 3.1, 10.1$  Hz, 1H), 6.75-6.64 (m, 2H), 4.90 (br d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.80-4.61 (m, 2H), 4.54 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.53 (t,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.44-3.31 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 4H)。

**【0427】** 3-順式-(苄基氧基)環丁醇：於-30°C下經 2 h 向 3-苄基氧基環丁酮(70 g, 397 mmol)於 MeOH (700 mL)中之混合物中添加 NaBH<sub>4</sub> (15.0 g, 397 mmol)，且將混合物於-30°C下攪拌 0.5 h。將反應混合物緩慢傾倒至冰/飽和 NH<sub>4</sub>Cl 混合物(600 mL)上，且在減壓下濃縮混合物以移除 MeOH。用 EtOAc (3 × 200 mL)萃取水相。將合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮，以產生呈偏好順式構形之非鏡像異構物之混合物形式之產物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.22-7.41 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 3.89 (quin,  $J = 7.21$  Hz, 1H), 3.63

(quin,  $J = 6.94$  Hz, 1H), 2.62-2.76 (m, 2H), 1.87-2.00 (m, 2H)。

**【0428】** ((3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)甲基)苯：向含有 EtOAc (100 mL)中之 AgOTf (21.6 g, 84.2 mmol)、KF (6.52 g, 112.2 mmol)及 Select Fluor (14.9 g, 42.1 mmol)之箔纏繞之燒瓶中依序添加 3-順式-(苄基氧基)環丁醇(5.0 g, 28.1 mmol)、2-氟吡啶(8.17 g, 84.2 mmol)及三甲基(三氟甲基)矽烷(12.0 g, 84.2 mmol)，維持內部反應溫度低於 30°C。將反應混合物攪拌 12 h，經由矽藻土墊過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以產生標題化合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30-7.41 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 4.29 (quin,  $J = 7.21$  Hz, 1H), 3.72 (quin,  $J = 6.94$  Hz, 1H), 2.73-2.78 (m, 2H), 2.25-2.30 (m, 2H)。

**【0429】** 3-順式-(三氟甲氧基)環丁醇：向((3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)甲基)苯(5.0 g, 20.3 mmol)於 EtOAc (20 mL)中之溶液中添加 Pd/C (4.31 g, 4.06 mmol, 10 wt%，碳載)，且將混合物在氫氣氛下攪拌 2 h。將混合物經由矽藻土墊過濾，且在減壓下濃縮以產生期望產物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.26-4.22 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 3H)。

**實例 63 及 64: 2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(-1-羥基-2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙基)四氫-2H-哌喃-3-基)乙醯胺(63)及(64)**

**【0430】** ((3R,6S)-6-(氯羰基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：使用一般程序 D 採用 THF (50 mL)中之(2S,5R)-5-(第三丁氧基羰基胺基)四氫哌喃-2-甲酸(5.0 g, 20.4 mmol)、DMF (149 mg, 2.04 mmol)及(COCl)<sub>2</sub> (3.10 g, 24.5 mmol)製備。粗產物直接使用。

**【0431】** ((3R,6S)-6-(2-溴乙醯基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：使用一般程序 E 採用 THF (25 mL)及 MeCN (25 mL)中之 N-[(3R,6S)-6-氯羰基四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(5.0 g, 19.0 mmol)、TMSCHN<sub>2</sub> (2 M, 16.1 mL)及 HBr (4.22 g, 20.9 mmol, 40%純度)製備。粗產物直接使用。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.50-4.43 (m, 1H), 4.35-4.14 (m, 3H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.72-3.54 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.41-1.33 (m, 1H)。

**【0432】** ((3*R*,6*S*)-6-(2-溴-1-羥基乙基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：於 0°C 下向((3*R*,6*S*)-6-(2-溴乙基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(2.5 g, 7.76 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加 NaBH<sub>4</sub> (294 mg, 7.76 mmol)，且將混合物於 25°C 下攪拌 1h。於 0°C 下將反應混合物用飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液(30 mL)稀釋，且用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生呈非鏡像異構物之混合物形式之標題化合物，其直接使用。

**【0433】** ((3*R*,6*S*)-6-(環氧乙-2-基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：向((3*R*,6*S*)-6-(2-溴-1-羥基乙基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.9 g, 5.86 mmol)於 CH<sub>3</sub>CN (20 mL)中之溶液中添加 Ag<sub>2</sub>O (2.72 g, 11.7 mmol)及 NaI (88 mg, 0.59 mmol)，且將混合物於 20°C 下攪拌 12 h。過濾反應混合物且在減壓下濃縮以產生呈非鏡像異構物之混合物形式之期望化合物，其直接使用。LC-MS: *m/z*: 188.1 [M+H-56]<sup>+</sup>。

**【0434】** ((3*R*,6*S*)-6-(1-羥基-2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：於 0°C 下向((3*R*,6*S*)-6-(環氧乙-2-基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(150 mg, 0.62 mmol)及 3-順式-(三氟甲氧基)環丁醇(115 mg, 0.74 mmol)於 CHCl<sub>3</sub> (3 mL)中之溶液中添加 BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (105 mg, 0.74 mmol)，且將混合物於 0°C 下攪拌 20 min。將反應混合物用 2 N HCl (10 mL)稀釋且用 MTBE (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由 prep-HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150 mm × 30 mm, 5  $\mu$ m；移動相：A：0.4% 水中之 NH<sub>4</sub>OH，B：MeCN，A 中之



B%：經 10.0 min 40%-100%)純化殘餘物，以提供呈非鏡像異構物之混合物形式之標題化合物。LC-MS:  $m/z$ : 344.0  $[M+H-56]^+$ 。

**【0435】** 1-((2*S*,5*R*)-5-胺基四氫-2*H*-哌喃-2-基)-2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙醇 HCl 鹽：向((3*R*,6*S*)-6-(1-羥基-2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(23 mg, 0.06 mmol)於 EtOAc (1.0 mL)中之溶液中添加 HCl/EtOAc (4 M, 10 mL)，且將混合物於 25°C 下攪拌 1h。在減壓下濃縮反應混合物，以產生呈非鏡像異構物之混合物形式之標題化合物，其直接使用。LC-MS:  $m/z$ : 300.1  $[M+H]^+$ 。

**【0436】** 2-(4-氯苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(-1-羥基-2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)乙醯胺及 2-(4-氯苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(-1-羥基-2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)乙醯胺：向 2-(4-氯苯氧基)乙酸(64 mg, 0.34 mmol)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 HATU (143 mg, 0.38 mmol)、1-((2*S*,5*R*)-5-胺基四氫-2*H*-哌喃-2-基)-2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙醇 HCl 鹽(115 mg, 0.34 mmol)及 NMM (104 mg, 1.03 mmol)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 30 min。將反應混合物用 H<sub>2</sub>O (10 mL)稀釋且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 × 5 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由 prep-TLC (SiO<sub>2</sub>, PE:EtOAc = 1:2)純化殘餘物，以產生低極性斑點及高極性斑點。將較低極性斑點藉由 prep-HPLC (管柱：Waters Xbridge 150 mm × 25 mm, 5 μm；移動相：A：10 mM 水中之 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>，B：MeCN，A 中之 B%：經 10.0 min 35%-65%)進一步純化且藉由 SFC (管柱：Chiralpak IC-3 100 mm × 4.6 mm, 3 μm；移動相：A：CO<sub>2</sub>，B：0.05% MeOH 中之 *i*-PrOH，A 中之 B%：經 5.0 min 5%-40%，流速：4.0 mL/min，反壓：100 巴)進一步純化，以提供 2-(4-氯苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(1-羥基-2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)乙醯胺(自 SFC 首先溶析之異構物)。LC-MS:  $m/z$ : 468.1  $[M+H]^+$ 。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31-7.27 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.23 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.31 (quin, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.39 (dd, *J* = 7.0, 9.6 Hz, 1H), 3.30 (ddd, *J* = 2.0, 6.2, 11.1 Hz, 1H), 3.08 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.35 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.28-2.11 (m, 3H), 1.92 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 1H)。

【0437】 藉由 prep-HPLC (管柱：Waters Xbridge 150 mm × 25 mm，5 μm；移動相：A：10 mM 水中之 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>，B：MeCN，A 中之 B%：經 10.0 min 35%-65%) 進一步純化較高極性斑點，以提供 2-(4-氯苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(1-羥基-2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙基)四氫-2*H*-呋喃-3-基)乙醯胺(自 SFC 第二溶析之異構物)。LC-MS: *m/z*: 468.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31-7.27 (m, 2H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.23 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.30 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 1.8, 4.7, 10.6 Hz, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.50-3.32 (m, 3H), 3.12 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.78 (dtd, *J* = 3.3, 6.5, 9.6 Hz, 2H), 2.55 (br s, 1H), 2.28-2.11 (m, 3H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.60 (br d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 1.52-1.40 (m, 1H)。

實例 65 及 66：6-氟-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-呋喃-3-基)色原烷-2-甲醯胺(65)及(66)

【0438】 6-氟-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-呋喃-3-基)色原烷-2-甲醯胺：使用一般程序 A 採用 EtOAc (5.0 mL) 中之(3*R*,6*S*)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-呋喃-3-胺 HCl 鹽(100 mg, 0.29 mmol)、NEt<sub>3</sub> (107 mg, 1.06 mmol)、6-氟色原烷-2-甲酸(51.9 mg, 0.26 mmol)及 T3P (0.66 mmol, 0.39 mL, 50%，於 EtOAc 中)製備。藉由 prep-HPLC (管柱：Xtimate C18 150 mm × 25 mm，5 μm；移動相：A：10 mM 水中之 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>，B：MeCN，A 中之 B%：經 10.0 min 40%-70%)純化，以提供

6-氟-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)色原烷-2-甲醯胺。藉由 SFC (管柱：Daicel Chiralpak AD-H 250mm × 30mm, 5 μm; 移動相：A：CO<sub>2</sub>, B：MeOH, A 中之 B%：經 12.0 min 40%-40%) 進一步純化鏡像異構物，且在相同 SFC 條件下第二次再純化混合部分，以產生 6-氟-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)色原烷-2-甲醯胺(自 SFC 首先溶析之異構物)。LC-MS: *m/z*: 486.2 [M + H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.87 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.53 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.77-4.67 (m, 2H), 4.49 (dd, *J* = 2.8, 9.7 Hz, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 3.46-3.31 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 3H), 2.80 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.73 (td, *J* = 5.0, 10.0 Hz, 2H), 2.44 (td, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 及 6-氟-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)色原烷-2-甲醯胺(自 SFC 之第二溶析之異構物)。LC-MS: *m/z*: 486.1 [M + H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.80 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.53 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.79-4.65 (m, 2H), 4.48 (dd, *J* = 2.8, 9.9 Hz, 1H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.41-3.27 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 3H), 2.80 (br t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.73 (td, *J* = 5.0, 10.0 Hz, 2H), 2.53-2.38 (m, 1H), 2.31 (tdd, *J* = 2.1, 4.2, 8.7 Hz, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H)。

**實例 67：2-(4-氯苯氧基)-*N*-((3*S*,4*S*,6*S*)-4-氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)乙醯胺(67)**

**【0439】** ((3*S*,4*S*,6*S*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-氟四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：於-10°C下向((3*S*,4*R*,6*S*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-羥基四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.0 g, 2.77 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加 DAST (891 mg, 5.53 mmol)，且將混合物於-10°C下

攪拌 1 h。將反應混合物用飽和  $\text{NaHCO}_3$  (60 mL) 稀釋且用  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 20$  mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮以產生殘餘物，藉由急速矽膠管柱層析對其進行純化以產生標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.32-4.59 (m, 2H), 4.14-4.21 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (d,  $J = 2.2$  Hz, 6H)。

**【0440】** ((3*S*,4*S*,6*S*)-4-氟-6-(羥基甲基)四氫-2*H*-嘓喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：於 0°C 下將((3*S*,4*S*,6*S*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-氟四氫-2*H*-嘓喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(470 mg, 1.29 mmol)於 THF (10 mL)中之混合物用 TBAF (1 M, 3.88 mL)處理，且將混合物攪拌 4 h，使其升溫至室溫。將反應混合物用飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (60 mL)稀釋且用  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 20$  mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生殘餘物，藉由急速矽膠管柱層析對其進行純化以產生標題化合物。LC-MS:  $m/z$ : 194.0  $[\text{M}-55]^+$ 。

**【0441】** (2*S*,4*S*,5*S*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-氟四氫-2*H*-嘓喃-2-甲酸：於 0°C 下向((3*S*,4*S*,6*S*)-4-氟-6-(羥基甲基)四氫-2*H*-嘓喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(240 mg, 0.96 mmol)於 DCM (3.0 mL)、MeCN (3.0 mL)及  $\text{H}_2\text{O}$  (6.0 mL)中之溶液中添加  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (4 mg, 0.02 mmol)及  $\text{NaIO}_4$  (618 mg, 2.89 mmol)，且將混合物攪拌 2 h 且使其升溫至室溫。將混合物用  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  稀釋，且接著用 1 N HCl 調節至 pH = 3-4。將混合物過濾，且將水相用 DCM ( $4 \times 30$  mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生直接使用之殘餘物。

**【0442】** ((3*S*,4*S*,6*S*)-4-氟-6-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基)肼羰基)四氫-2*H*-嘓喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：使用一般程序 A 採用  $\text{EtOAc}$  (6.0 mL)中之

(2*S*,4*S*,5*S*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-氟四氫-2*H*-呋喃-2-甲酸(200 mg, 0.76 mmol)及 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷卡肼(150 mg, 0.76 mmol)製備。粗製反應殘餘物直接使用。LC-MS:  $m/z$ : 388.2  $[M-55]^+$ 。

**【0443】** ((3*S*,4*S*,6*S*)-4-氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-呋喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：將((3*S*,4*S*,6*S*)-4-氟-6-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)胺基)四氫-2*H*-呋喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(300 mg, 0.68 mmol)、DIEA (524 mg, 4.06 mmol)及 TsCl (386 mg, 2.03 mmol)於 MeCN (8 mL)中之混合物於 20°C 下攪拌 15 h。將反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL)稀釋且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生殘餘物，藉由急速矽膠管柱層析對其進行純化以產生期望產物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.64-4.80 (m, 3H), 4.61 (s, 1H), 3.75-3.88 (m, 1H), 3.29-3.48 (m, 2H), 2.83-2.93 (m, 2H), 2.57-2.77 (m, 3H), 2.23-2.38 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

**【0444】** (3*S*,4*S*,6*S*)-4-氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-呋喃-3-胺：將((3*S*,4*S*,6*S*)-4-氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-呋喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(50 mg, 0.12 mmol)於 HCl/EtOAc (4 M, 5 mL)中之混合物於 25°C 下攪拌 1 h。在減壓下濃縮混合物且殘餘物直接使用。

**【0445】** 2-(4-氯苯氧基)-*N*-((3*S*,4*S*,6*S*)-4-氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-呋喃-3-基)乙醯胺：使用一般程序 A 採用 EtOAc (5 mL)中之(3*S*,4*S*,6*S*)-4-氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-呋喃-3-胺，HCl 鹽(50 mg, 0.14 mmol)及 2-(4-氯苯氧基)乙酸(28 mg, 0.15 mmol)製備。藉由 prep-HPLC (管柱：Xtimate C18 150 mm × 25 mm, 5  $\mu$ m；移動相：A：10 mM 水中之 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>，B：MeCN，A 中之 B%：經 10.0 min 45%-65%)

純化以提供標題化合物。LC-MS:  $m/z$ : 494.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.28-7.33 (m, 2H), 6.85-6.92 (m, 2H), 6.63 (br d,  $J = 7.46$  Hz, 1H), 4.66-4.94 (m, 3H), 4.47-4.55 (m, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.16-4.28 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.85-2.96 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 3H), 2.34 (m, 1H)。

**實例 68：2-(4-氯苯氧基)-*N*-((3*R*,5*S*,6*R*)-5-氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)乙醯胺(68)**

**【0446】** ((3*R*,5*S*,6*R*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-5-氟四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：於 0°C 下向((3*R*,6*R*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-5-羥基四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.0 g, 2.77 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 DAST (445 mg, 2.77 mmol)，且將混合物攪拌 1 h。將反應混合物用飽和  $NaHCO_3$  溶液(30 mL)稀釋且用 EtOAc ( $3 \times 10$  mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生殘餘物，藉由急速矽膠管柱層析對其進行純化以產生標題化合物。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.41-4.64 (m, 2H), 4.00-4.09 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 1 H), 3.75-3.84 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.43-2.56 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

**【0447】** ((3*R*,5*S*,6*R*)-5-氟-6-(羥基甲基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：於 0°C 下將((3*R*,5*S*,6*R*)-6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-5-氟四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(400 mg, 1.10 mmol)於 THF (5.0 mL)中之混合物用 TBAF (1 M, 3.30 mmol)處理，且將混合物攪拌 2 h，同時升溫至室溫。將反應混合物用飽和  $NH_4Cl$  溶液(60 mL)稀釋且用 EtOAc ( $3 \times 20$  mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生殘餘物，藉由急速矽膠管柱層析對其進行純化以產生標題化合物。LC-MS:  $m/z$ : 194.0  $[M-55]^+$ 。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.34-4.58 (m, 2H), 4.01-4.14 (m, 1H),

3.89 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.04 (t,  $J = 10.64$  Hz, 1H), 2.49-2.60 (m, 1H), 1.93-2.05 (m, 1H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

**【0448】** *((2R,3S,5R)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-氟四氫-2H-哌喃-2-甲酸*：於 0°C 下向 *((3R,5S,6R)-5-氟-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯* (120 mg, 0.48 mmol) 於 DCM (2.0 mL)、MeCN (2.0 mL) 及 H<sub>2</sub>O (4.0 mL) 中之溶液中添加 RuCl<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O (2.17 mg, 0.01 mmol) 及 NaIO<sub>4</sub> (308 mg, 1.44 mmol)，且將混合物攪拌 2 h，同時升溫至室溫。將反應混合物用 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 溶液 (10 mL) 稀釋且藉由添加 1 N HCl 調節至 pH = 4-5。過濾混合物，且用 DCM:MeOH (4 × 30 mL, v:v = 10:1) 萃取水相。將合併之有機相用鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生直接使用之粗製殘餘物。

**【0449】** *((3R,5S,6R)-5-氟-6-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基)肼羰基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯*：使用一般程序 A 採用 EtOAc (5 mL) 中之 *((2R,3S,5R)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-氟四氫-2H-哌喃-2-甲酸* (130 mg, 0.49 mmol) 及 3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷卡肼 (97 mg, 0.49 mmol) 製備。粗製殘餘物直接使用。LC-MS:  $m/z$ : 388.0 [M-55]<sup>+</sup>。

**【0450】** *((3R,5S,6R)-5-氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯*：於室溫下將 *((3R,5S,6R)-5-氟-6-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁烷羰基)肼羰基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯* (200 mg, 0.45 mmol)、DIEA (349 mg, 2.71 mmol) 及 TsCl (257 mg, 1.35 mmol) 之混合物在 MeCN (5 mL) 中攪拌 2 h。於 0°C 下將反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (30 mL) 稀釋且將混合物用 EtOAc (3 × 10 mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生殘餘物，藉由急速矽膠管柱層析對其進行純化以產生標題化合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.00-5.20 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.82 (m, 1H),

3.56 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 2H), 2.69-2.79 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.39-2.53 (m, 1H), 1.93-2.09 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

**【0451】** (3*R*,5*S*,6*R*)-5-氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-哌喃-3-胺：將((3*R*,5*S*,6*R*)-5-氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(50 mg, 0.12 mmol)於 HCl/EtOAc (4 M, 5 mL)中之混合物於 25°C下攪拌 1 h。在減壓下濃縮混合物且粗製殘餘物直接使用。

**【0452】** 2-(4-氯苯氧基)-*N*-((3*R*,5*S*,6*R*)-5-氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)乙醯胺：使用一般程序 A 採用 EtOAc (5 mL)中之(3*R*,5*S*,6*R*)-5-氟-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-哌喃-3-胺 HCl 鹽(50 mg, 0.14 mmol)及 2-(4-氯苯氧基)乙酸(28 mg, 0.15 mmol)製備。藉由 prep-HPLC (管柱：Xtimate C18 150 mm × 25 mm, 5 μm；移動相：A：10 mM 水中之 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, B：MeCN, A 中之 B%：經 10.0 min 50%-70%)純化以提供標題化合物。LC-MS: *m/z*: 494.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.28-7.35 (m, 3H), 6.86-6.92 (m, 2H), 5.13-5.28 (m, 1H), 5.07-5.13 (m, 1H), 4.71-4.79 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.25-4.33 (m, 1H), 3.65-3.82 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 2.86-2.97 (m, 2H), 2.69-2.81 (m, 2H), 2.55-2.68 (m, 1H), 2.09-2.27 (m, 1H)。

**實例 69 及 70：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-哌喃-3-基)乙醯胺(69)及(70)**

**【0453】** (2*S*,5*R*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-2-甲酸甲基酯：於 0°C下向(2*S*,5*R*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-2-甲酸(2.0 g, 8.15 mmol)於 THF (20 mL)及 MeOH (5 mL)中之溶液中添加 TMSCHN<sub>2</sub> (2 M, 10.0 mL), 且將混合物於 25°C下攪拌 2 h。將反應混合物於 0°C下先後用 AcOH (2.5 mL)及 H<sub>2</sub>O (50 mL)稀釋且用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)



洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以產生標題化合物。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.39 (br s, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.96 (br d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (br s, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

**【0454】** ((3*R*,6*S*)-6-(肼羰基)四氫-2*H*-嘓喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：使用一般程序 B 採用 1,4-二噁烷(5 mL)中之(2*S*,5*R*)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)四氫-2*H*-嘓喃-2-甲酸甲基酯(750 mg, 2.89 mmol)、水合肼(1.45 g, 28.9 mmol)製備。粗產物直接使用。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  8.87 (s, 1H), 6.80 (br d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.20 (br s, 2H), 3.83 (br dd,  $J = 3.7, 9.9$  Hz, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.27 (br s, 1H), 2.97 (t,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 1.87 (br d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

**【0455】** 反式-2-(羥基甲基)環丙烷甲酸乙基酯：於  $0^\circ\text{C}$  下向 2-甲醯基環丙烷甲酸乙基酯(7.0 g, 49.2 mmol)於 EtOH (100 mL)中之溶液中添加  $\text{NaBH}_4$  (1.86 g, 49.2 mmol)。在升溫至室溫之情況下將混合物攪拌 2 h，冷卻回  $0^\circ\text{C}$  且用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液(50 mL)稀釋。在減壓下移除 EtOH，且用 EtOAc ( $3 \times 50$  mL)萃取水層。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以產生標題化合物。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.20-4.06 (m, 2H), 3.64 (dd,  $J = 6.1, 11.4$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 6.6, 11.4$  Hz, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.57 (td,  $J = 4.3, 8.4$  Hz, 1H), 1.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.24-1.20 (m, 1H), 0.87 (ddd,  $J = 4.4, 6.1, 8.3$  Hz, 1H)。

**【0456】** 反式-2-((三氟甲氧基)甲基)環丙烷甲酸乙基酯：向箔纏繞之反應燒瓶中添加  $\text{AgOTf}$  (8.02 g, 31.2 mmol)、1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮基二環[2.2.2]辛烷二四氟硼酸鹽(5.53 g, 15.6 mmol)、KF (2.42 g, 41.6 mmol)及反式-2-(羥基甲基)環丙烷甲酸乙基酯(1.5 g, 10.4 mmol)。接著依序添加 EtOAc (50 mL)、2-氟吡啶(3.03 g, 31.2 mmol)及三甲基(三氟甲基)矽烷(4.44 g, 31.2 mmol)，同時保持內部溫度低於

30°C，且將所得混合物於 25°C 下攪拌 12 h。過濾反應混合物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以產生標題化合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.15 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.95 (dd, *J* = 6.6, 10.5 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 7.2, 10.7 Hz, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.65 (td, *J* = 4.5, 8.6 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.21-1.09 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 1H)。

**【0457】** 反式-2-((三氟甲氧基)甲基)環丙烷羧酸：於 0°C 下向反式-2-((三氟甲氧基)甲基)環丙烷甲酸乙基酯(1.5 g, 7.07 mmol)於 THF (15 mL)及 H<sub>2</sub>O (15 mL)中之溶液中添加 LiOH·H<sub>2</sub>O (2.37 g, 56.6 mmol)，且在升溫至室溫之情況下將混合物攪拌 5 h。在減壓下濃縮反應混合物，將殘餘物用 H<sub>2</sub>O (30 mL)稀釋且用 MTBE (3 × 20 mL)萃取。於 0°C 下用 2 N HCl 將水相調節至 pH = 1-2 且用 DCM:MeOH (6 × 20 mL, v:v = 10:1)萃取。將合併之有機層經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以產生直接使用之殘餘物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.99 (dd, *J* = 6.1, 11.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 7.5, 11.0 Hz, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.68 (td, *J* = 4.5, 8.6 Hz, 1H), 1.41-1.34 (m, 1H), 1.03 (ddd, *J* = 5.0, 6.2, 8.4 Hz, 1H)。

**【0458】** ((3*R*,6*S*)-6-(2-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)環丙烷羰基)肼羰基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯：使用一般程序 A 採用 EtOAc (20 mL)中之反式-2-((三氟甲氧基)甲基)環丙烷羧酸(369 mg, 2.01 mmol)及((3*R*,6*S*)-6-(肼羰基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.52 g, 2.01 mmol)製備。粗製殘餘物直接使用。LC-MS: *m/z*: 448.2 [M+Na]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96-8.69 (m, 2H), 4.31 (br s, 1H), 4.17 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* = 2.2, 11.4 Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.63 (br s, 1H), 3.06 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.26-2.11 (m, 2H), 1.84 (br s, 1H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.31 (m, 2H), 0.93 (td, *J* = 4.5, 8.6 Hz, 1H)。

**【0459】** ((3*R*,6*S*)-6-(5-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)

*四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯*：將((3*R*,6*S*)-6-(2-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)環丙烷羰基)肼羰基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(900 mg, 2.12 mmol)及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.14 g, 12.7 mmol)於 CH<sub>3</sub>CN (20 mL)中之混合物中用 TsCl (1.05 g, 5.50 mmol)處理，且將混合物於 25°C下攪拌 12 h。將反應混合物傾倒至水(50 mL)中且用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以產生標題化合物。LC-MS: *m/z*: 352.1 [M+H-56]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.60 (dd, *J* = 2.9, 9.8 Hz, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.15 (br dd, *J* = 3.1, 11.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 6.3, 10.8 Hz, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.26 (br t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.29-2.16 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.27-1.20 (m, 1H)。

**【0460】** (3*R*,6*S*)-6-(5-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯 *HCl* 鹽：將 *N*-[(3*R*,6*S*)-6-[5-[反式-2-(三氟甲氧基)環丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氫哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.49 mmol)於 HCl/EtOAc (4 M, 10 mL)中之混合物於 25°C下攪拌 1 h。在減壓下濃縮反應混合物且粗製殘餘物直接使用。LC-MS: *m/z*: 308.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0461】** 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)乙醯胺：於 0°C下向 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酸(129 mg, 0.63 mmol)於 DMF (2 mL)中之混合物中添加 HATU (239 mg, 0.63 mmol)。20 min 後，添加 DIEA (250 mg, 1.94 mmol)及(3*R*,6*S*)-6-(5-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸第三丁基酯 *HCl* 鹽(180 mg, 0.52 mmol)且將混合物於 25°C下攪拌 2 h。將反應混合物用 H<sub>2</sub>O (10 mL)稀釋且用 EtOAc (3 × 5 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮以產生殘餘物，藉由 prep-HPLC (管柱：Xtimate C18

150 mm × 25 mm, 5 μm; 移動相: A: 10 mM 水中之 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, B: MeCN, A 中之 B%: 經 10.0 min 45%-75%) 純化且藉由手性 SFC (管柱: Phenomenex-Cellulose-2 250 mm × 30 mm, 10 μm; 移動相: A: CO<sub>2</sub>, B: 0.1% EtOH 中之 NH<sub>4</sub>OH, A 中之 B%: 經 4.6 min 41%-41%) 進一步純化, 以產生:

2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)乙醯胺(自 SFC 首先溶析之異構物)。LC-MS: *m/z*: 494.1 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.39 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.8, 11.0 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 1.2, 2.9, 9.0 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 2.3, 10.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.16 (dd, *J* = 6.5, 10.9 Hz, 1H), 4.07-3.98 (m, 3H), 3.40 (br t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.45 (td, *J* = 5.3, 8.9 Hz, 1H), 1.31 (td, *J* = 5.7, 9.0 Hz, 1H), 及 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)乙醯胺(自 SFC 第二溶析之異構物)。LC-MS: *m/z*: 516.2 [M+Na]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.39 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.9, 10.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 1.3, 2.9, 8.9 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 2.4, 10.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.15 (dd, *J* = 6.5, 11.0 Hz, 1H), 4.08-3.98 (m, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.09-1.89 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.44 (td, *J* = 5.3, 8.9 Hz, 1H), 1.30 (td, *J* = 5.7, 8.9 Hz, 1H)。

實例 71 及 72: 2-(4-氯苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(2-羥基-1-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)丙-2-基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)乙醯胺(71)及(72)

**【0462】** 2-(4-氯苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)乙醯胺: 於 0°C 下向 2-(4-氯苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(1-羥基-2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基)乙醯胺(350 mg, 0.75 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 DMP (1.59 g, 3.74 mmol)且將混合物於

25°C下攪拌 12 h。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且藉由 prep-HPLC (管柱：Syneri Polar-RP 100 mm × 30 mm，5 μm；移動相：A：0.1%水中之 TFA，B：MeCN，A 中之 B%：經 10.0 min 45%-75%) 進一步純化，以產生標題化合物。LC-MS:  $m/z$ : 466.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.32-7.28 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.26 (br d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.35 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.17 (ddd,  $J = 1.8, 4.6, 10.7$  Hz, 1H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.88 (dd,  $J = 2.4, 11.1$  Hz, 1H), 3.70 (quin,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.12 (t,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 2.80 (dtd,  $J = 3.2, 6.6, 9.8$  Hz, 2H), 2.32 (br d,  $J = 10.5$  Hz, 2H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 1H)。

**【0463】** 2-(4-氯苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(2-羥基-1-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)丙-2-基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)乙醯胺：於 -78°C 下向 2-(4-氯苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(2-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)乙醯基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)乙醯胺(60 mg, 0.13 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M 於 THF 中，0.22 mL)且將反應混合物攪拌 1 h。將反應混合物用  $NH_4Cl$  (10 mL)且接著用  $H_2O$  (5 mL)稀釋。分離各層，且用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取水層。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由手性 SFC (管柱：Daicel Chiralpak AD-H 250 mm × 30 mm，5 μm；移動相：A： $CO_2$ ，B：*i*-PrOH，A 中之 B%：經 4.5 min 25%-25%)純化殘餘物，以產生：

**【0464】** 2-(4-氯苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(2-羥基-1-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)丙-2-基)四氫-2*H*-吡喃-3-基)乙醯胺(自 SFC 首先溶析之異構物)。LC-MS:  $m/z$ : 504.2  $[M + Na]^+$ 。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.31-7.27 (m, 2H), 6.92-6.81 (m, 2H), 6.21 (br d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.37-4.26 (m, 1H), 4.11 (ddd,  $J = 2.1, 4.8, 10.5$  Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.66 (quin,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.38 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.29-3.18 (m, 2H), 3.08 (t,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 2.78 (dtd,  $J = 3.3, 6.6, 9.8$  Hz, 2H), 2.42 (s,

1H), 2.27-2.11 (m, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.41 (dq,  $J = 3.9, 12.3$  Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 及 2-(4-氯苯氧基)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(2-羥基-1-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁氧基)丙-2-基)四氫-2*H*-呋喃-3-基)乙醯胺(自 SFC 第二溶析之異構物)。  
LC-MS:  $m/z$ : 504.3  $[M + Na]^+$ 。  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.31-7.27 (m, 2H), 6.90-6.81 (m, 2H), 6.22 (br d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.14 (ddd,  $J = 2.1, 4.7, 10.5$  Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.65 (quin,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.40-3.29 (m, 2H), 3.21 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.77 (dtd,  $J = 3.2, 6.6, 9.8$  Hz, 2H), 2.50 (br s, 1H), 2.25-2.11 (m, 3H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.57 (br d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 1.44 (dq,  $J = 4.2, 12.3$  Hz, 1H), 1.17-1.09 (m, 3H)。

**實例 73 : 6-氟-*N*-(1-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧雜二環[2.2.2]辛-4-基)喹啉-2-甲醯胺(73)**

**【0465】** 6-氟-*N*-(1-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧雜二環[2.2.2]辛-4-基)喹啉-2-甲醯胺：使用一般程序 A 採用 EtOAc (1.6 mL) 中之 4-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧雜二環[2.2.2]辛-1-胺 (80 mg, 0.24 mmol) 及 6-氟喹啉-2-甲酸 (69 mg, 0.36 mmol) 製備。藉由反相 prep-HPLC 純化。LC-MS:  $m/z$ : 507.5  $[M+H]^+$ 。  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.29 (s, 2H), 8.13 (dd,  $J = 9.2, 5.3$  Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (ddd,  $J = 9.2, 8.2, 2.8$  Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 4.72 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.34-2.25 (m, 4H)。

**實例 74 : *N*-(1-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧雜二環[2.2.2]辛-4-基)-6-(三氟甲基)喹啉-2-甲醯胺(74)**

**【0466】** *N*-(1-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧雜二環[2.2.2]辛-4-基)-6-(三氟甲基)喹啉-2-甲醯胺：使用一般程序 A 採用 EtOAc (1.6 mL) 中之 4-[5-[3-順式-(三氟甲氧基)環丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧雜二環[2.2.2]辛

-1-胺(80 mg, 0.24 mmol)及 6-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(87 mg, 0.36 mmol)製備。藉由反相 prep-HPLC 純化。LC-MS:  $m/z$ : 557.4  $[M+H]^+$ 。  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.45 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.39 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.27-8.23 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (dd,  $J = 8.9, 2.0$  Hz, 1H), 4.73 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.89 (dt,  $J = 9.1, 6.6, 2.7$  Hz, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 4H), 2.35-2.24 (m, 4H)。

**實例 75：6,7-二氟-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(3-順式-(三氟甲氧基)環丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2*H*-呋喃-3-基)喹啉-2-甲醯胺(75)**

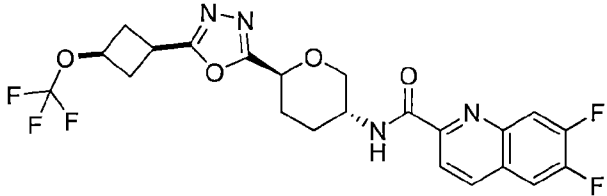
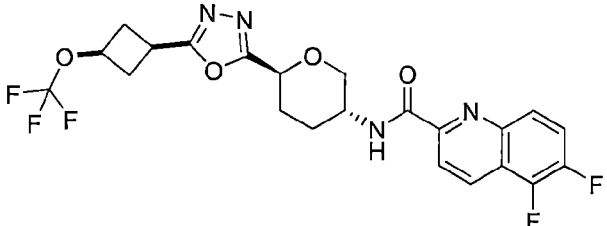
**【0467】** 6,7-二氟-2-甲基-喹啉：於 20°C 下在  $N_2$  下向 3,4-二氟苯胺(5 g, 38.7 mmol)於甲苯(25 mL)中之混合物中添加 HCl (6 M, 25 mL)。將混合物於 110°C 下攪拌。1h 後，添加 *E*-丁-2-烯醛(4.07 g, 58.1 mmol)且將反應混合物於 110°C 下進一步攪拌 15 h。將反應混合物傾倒至 NaOH (6 M, 25 mL)中且調節至 pH = 11。將水相用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取，用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以提供標題化合物。LC-MS:  $m/z$ : 180.3  $[M+H]^+$ 。

**【0468】** 6,7-二氟喹啉-2-甲酸：於 20°C 下在  $N_2$  下向 6,7-二氟-2-甲基-喹啉(3 g, 16.7 mmol)於吡啶(15 mL)中之混合物中逐份添加  $SeO_2$  (3.72 g, 33.5 mmol)。將反應混合物於 90°C 下攪拌 16 h。在減壓下蒸發揮發性物質且將殘餘物溶解於 NaOH 水溶液(2 N, 30 mL)中。過濾出殘餘固體且用 MTBE (3 × 30 mL)萃取。接著使用 1 M HCl 酸化水相且用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取水相。接著在減壓下濃縮合併之 EtOAc，以產生直接使用之殘餘物。LC-MS:  $m/z$ : 208.0  $[M-H]^-$ 。

**實例 75-76**

**【0469】** 以下化合物可經由與通篇所述之彼等程序類似之程序製得。

實例	化合物	$m/z$ $[M+H]^+$	一般程序
----	-----	--------------------	------

實例	化合物	m/z [M+H] <sup>+</sup>	一般程序
75		499.2	A
76		499.1	A

生物實例 1

化合物之生物化學分析

**【0470】** 細胞應激導致通過四個真核起始因子 2α 激酶之一活化整合應激反應路徑且停止全域轉譯，同時允許轉譯對細胞應激反應重要之所選轉錄物如 ATF4 (活化轉錄因子 4)。在正常條件期間，ATF4 之 5' UTR 中之小的開放閱讀框(ORF)佔據核糖體且防止 ATF4 之編碼序列之轉譯。然而，在應激條件期間，核糖體掃描經過該等上游 ORF 且優先在 ATF4 之編碼序列處開始轉譯。以此方式，ATF4 之轉譯且因此蛋白質含量係 ISR 路徑活化之讀出。因此，將 uORF 與 ATF 之編碼序列之開頭融合成常見細胞報導基因樣奈米螢光素酶，允許實現 ISR 路徑活性之靈敏及高通量讀出。

**【0471】** 在以下分析中測試如本文提供之化合物。藉由融合缺乏起始密碼子之奈米螢光素酶(NLuc)編碼序列上游之 ATF4 基因之人類全長 5'未轉譯區(5'-UTR)及小部分編碼序列構築 ATF4 奈米螢光素酶報導基因。具體而言，合成 5'側接 EcoRI 且 3'側接 BamHI 限制酶位點之 ATF4 轉錄變體 2 (NCBI NM\_182810.2)之核苷酸+1 至+364 (相對於轉錄起始位點)且將其選殖至 pLVX-EF1a-IRES-Puro 慢病毒屬載體(Clontech)之 EcoRI/BamHI 選殖位點中。根據製造商之說明書以 Lenti-X 單次注射(VSV-G, Clontech)製備慢病毒顆粒，且使



用其轉導人類 H4 神經膠質瘤細胞系(ATCC HTB-148)。用 1.25  $\mu\text{g/mL}$  嘌呤黴素選擇 H4 細胞，且藉由有限稀釋產生純系細胞系。利用此細胞系產生整合應激反應(ISR)分析，以經由發光讀出來評估 ISR 路徑抑制劑之活性。將 H4 ATF4-NLuc (純系 17)細胞系 15,000 或 2,50 個細胞之密度分別接種於 DMEM + 10%胎牛血清中之 96 孔或 384 孔中。24 小時後，在 37°C 下添加稀釋於二甲亞砜(DMSO)中之測試化合物並保持 30 分鐘，之後用 50  $\mu\text{M}$  亞砷酸鈉水溶液再活化 ISR 路徑 6 小時。根據製造商說明書添加 Nano Glo 螢光素酶試劑(N1150，Promega)，且用具有發光檢測能力之標準讀板儀讀取發光信號(對應於 ATF4 轉譯及因此 ISR 路徑活化之程度)。

**【0472】** 在下表中，提供測試之化合物之活性，且在表 3 中如下：+++ =  $\text{IC}_{50} < 1 \mu\text{M}$ ；++ =  $\text{IC}_{50} 1\text{-}10 \mu\text{M}$ ；+ =  $\text{IC}_{50} > 10 \mu\text{M}$ 。

表 3

實例	活性	23	++	37	+++	50	+++	63	+++
1	+++	24	+++	38	+++	51	+++	64	+++
2	+++	25	+++	39	+++	52	+++	65	+++
3	+++	26	+++	40	+++	53	+++	66	+++
4	++	27	+++	41	+++	54	+++	67	+++
14	+++	28	+++	42	+++	55	+++	68	+++
17	+++	30	+++	43	+++	56	+++	69	+++
18	+++	31	+++	44	+++	57	+++	70	+++
19	+++	32	+++	45	+++	58	+++	71	+++
20	+++	33	+++	46	+++	59	+++	72	+++
21	+++	34	+++	47	+++	60	+++	75	+++
22	+++	35	+++	48	+++	61	+++	76	+++
		36	+++	49	+	62	+++		

表 4

實例	生物實例 1 (ATF4 轉譯， $\text{IC}_{50} \text{ nM}$ )	實例	生物實例 1 (ATF4 轉譯， $\text{IC}_{50} \text{ nM}$ )
2	2.7	26	2.2
19	29.5	33	421
21	4.0	39	36
24	10.5	40	2.4

實例	生物實例 1 (ATF4 轉譯, IC <sub>50</sub> nM)
41	13.5
50	38
52	43
55	22.7
58	3.7
60	3.5
61	14.4

實例	生物實例 1 (ATF4 轉譯, IC <sub>50</sub> nM)
63	3.9
65	8.5
67	3.1
70	8.0
75	8.9
77	2.3
78	9.5

【0473】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與本發明所屬之熟習此項技術者通常理解之含義相同的含義。

【0474】 本文闡釋性闡述之本發明可適當地在不存在任一或多個元件、限制之情況下實施，本文中未明確揭示。因此，例如，術語「包含」、「包括」、「含有」等應廣泛理解且不受限制。另外，本文採用之術語及表達已用作說明之術語而非限制，且無意使用該等術語及表達來排除所顯示及闡述之特徵之任何等同物或其部分，但是應認識到，在所主張之本發明之範圍內可以進行各種修改。

【0475】 本文提及之所有出版物、專利申請案、專利及其他參考文獻之全文以引用方式明確併入，其併入程度如同每個單獨地藉由引用方式併入一般。倘若衝突，以本說明書(包括定義)為準。

【0476】 應理解，儘管已經結合上述實施例闡述本揭示案，但是前述說明及實施例意欲闡釋而非限制本揭示案之範圍。本揭示案範圍內之其他態樣、優點及修改對本揭示案所屬之熟習此項技術者係顯而易見的。

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】化合物、組合物及方法

【英文發明名稱】COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

【中文】

本揭示案概言之係關於真核起始因子 2B 調節劑或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，以及其製備及使用方法。

【英文】

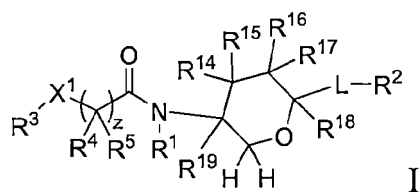
The present disclosure relates generally to eukaryotic initiation factor 2B modulators, or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, mixture of stereoisomers, or prodrug thereof, and methods of making and using thereof.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

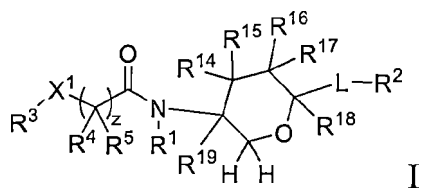
無

【特徵化學式】



# 【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種式 I 化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中：

L 係視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之伸雜烷基，或 L 係視情況經一或多個  $R^{13}$  取代之雜環基或雜芳基環；

z 係 0 或 1；

$X^1$  係 O、 $NR^9$  或鍵；前提係當 z 係 0 時， $X^1$  不為 O；

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  獨立地係氫、鹵基、氰基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基，或  $R^{14}$  及  $R^{16}$  與其連接之原子一起形成  $C_{3-6}$  環烷基環，或  $R^{14}$  及  $R^{15}$  與其連接之碳原子一起形成  $C=O$ ，或  $R^{16}$  及  $R^{17}$  與其連接之碳原子一起形成  $C=O$ ；

$R^{18}$  及  $R^{19}$  獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷基，或  $R^{18}$  及  $R^{19}$  一起形成視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之  $C_{1-3}$  伸烷基橋；

$R^1$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代，或  $R^1$  及  $R^5$  一起形成視情況經一或多個  $R^{11}$  取代之雜環基環；

$R^2$  係  $C_{1-12}$  烷基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^3$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^4$  及  $R^5$  獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基或  $C_{2-12}$  炔基，除氫外，各獨立地視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

或  $R^3$  及  $R^4$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

或  $R^4$  及  $R^5$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  各自獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$  或  $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ ，其中  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

或  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  中之二者與其連接之原子一起形成獨立地視情況由一或多個鹵基、側氧基或  $C_{1-12}$  烷基取代之雜環基，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；

$R^9$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

每一  $R^{10}$  獨立地係鹵基、羥基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基；

每一  $R^{11}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$  或  $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中  $R^{11}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

每一  $R^{12}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{30}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 或 $-\text{NR}^{30}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31}$ ，其中 $\text{R}^{12}$ 之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $\text{C}_{1-12}$  烷基取代；

每一  $\text{R}^{13}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $\text{C}_{1-12}$  烷基、 $\text{C}_{2-12}$  烯基、 $\text{C}_{2-12}$  炔基、 $\text{C}_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{30}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 或 $-\text{NR}^{30}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31}$ ，其中 $\text{R}^{13}$ 之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $\text{C}_{1-12}$  烷基取代；

每一  $\text{R}^{20}$  及  $\text{R}^{21}$  獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $\text{C}_{1-12}$  烷基；

或  $\text{R}^{20}$  及  $\text{R}^{21}$  與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $\text{C}_{1-12}$  烷基取代；且

每一  $\text{R}^{30}$  及  $\text{R}^{31}$  獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $\text{C}_{1-12}$  烷基；

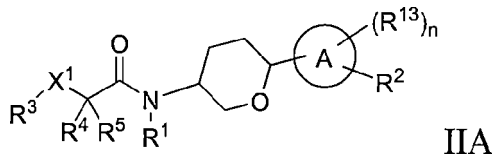
或 $\text{R}^{30}$ 及 $\text{R}^{31}$ 與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $\text{C}_{1-12}$  烷基取代；

前提係當 $X^1$ 係鍵時， $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 不皆為氫；當 $z$ 係0，且 $X^1$ 係鍵時， $R^3$ 不為氫或甲基；且

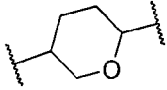
前提係當 $X^1$ 係 $NR^9$ 時， $R^3$ 及 $R^4$ 一起不形成雜環。

【第2項】 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 $L$ 係視情況經一或多個 $R^{13}$ 取代之雜環基或雜芳基環。

【第3項】 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物由式IIA表示：

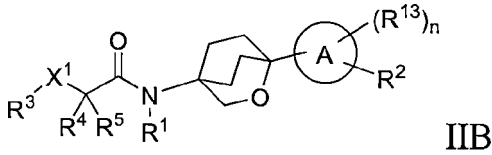


或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中環A係雜環基或雜芳基環，且 $n$ 係0、1或2，且含氧環部分

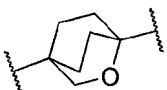


視情況經1至4個鹵基取代。

【第4項】 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物由式IIB表示：

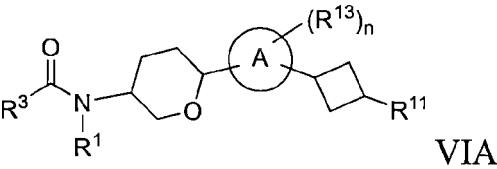


或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中環A係雜環基或雜芳基環，且 $n$ 係0、1或2，且含氧環部分

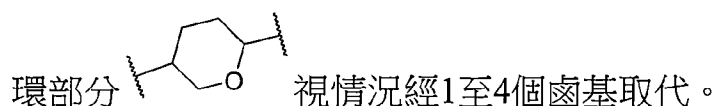


視情況經1至4個鹵基取代。

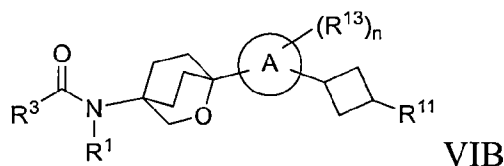
【第5項】 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物由式VIA表示：



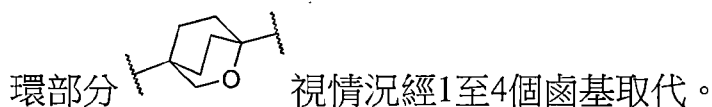
或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中環A係雜環基或雜芳基環，且 $n$ 係0、1或2，且含氧



【第6項】 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物由式VIB表示：



或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其中環A係雜環基或雜芳基環，且n係0、1或2，且含氧



【第7項】 如申請專利範圍第6項之化合物，其中L或環A係視情況經一或多個R<sup>13</sup>取代之5員C<sub>2-4</sub>雜芳基環。

【第8項】 如申請專利範圍第7項之化合物，其中L或環A係具有1至3個氮環原子之視情況經一或多個R<sup>13</sup>取代之5員C<sub>2-4</sub>雜芳基環。

【第9項】 如申請專利範圍第8項之化合物，其中L或環A係視情況經一或多個R<sup>13</sup>取代之三唑、噁唑、咪唑、噁二唑或異噁唑。

【第10項】 如申請專利範圍第6項之化合物，其中L或環A係視情況經一或多個R<sup>13</sup>取代之雜環基環。

【第11項】 如申請專利範圍第10項之化合物，其中L或環A係視情況經一或多個R<sup>13</sup>取代之5員C<sub>2-4</sub>雜環基。

【第12項】 如申請專利範圍第11項之化合物，其中L或環A係具有1至3個氮環原子之視情況經一或多個R<sup>13</sup>取代之5員C<sub>2-4</sub>雜環基環。

【第13項】 如申請專利範圍第12項之化合物，其中L係視情況經一或多個R<sup>13</sup>取代之二氫異噁唑或噁唑啉。

【第14項】 如申請專利範圍第6項至第13項中任一項之化合物，其中L或環A視情況經1至3個R<sup>13</sup>取代，其中每一R<sup>13</sup>獨立地係鹵基、氰基、側氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、



C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷基或C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基。

【第15項】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項之化合物，其中R<sup>2</sup>係C<sub>3-10</sub>環烷基、雜環基或芳基，各視情況經1至6個R<sup>11</sup>取代。

【第16項】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項之化合物，其中R<sup>2</sup>係C<sub>3-10</sub>環烷基或雜環基，各視情況經1至6個R<sup>11</sup>取代。

【第17項】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項之化合物，其中R<sup>2</sup>係環丙基、環丁基、環戊基、苯基、氮雜環丁基、吡咯啉基或四氫呋喃基，各視情況經1至6個R<sup>11</sup>取代。

【第18項】如申請專利範圍第17項之化合物，其中R<sup>2</sup>經1至6個R<sup>11</sup>取代。

【第19項】如任何前述申請專利範圍之化合物，其中每一R<sup>11</sup>獨立地係經基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、鹵基、環烷基、環烷氧基、苯基、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基、氰基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基環烷氧基或鹵代苯氧基。

【第20項】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項之化合物，其中R<sup>2</sup>係1-氟環丙基、2-甲基環丙基、2,2-二氟環丙基、3-(二氟甲氧基)環丁基、3-(三氟甲氧基)環丙基、3-(三氟甲基)環丁基、3-氰基環丁基、4-氯-3-氟-苯基、4-氯苯基、苯基、3-氰基環丁基、環丁基、環戊基、環丙基、氰基環丙基、經基環丁基、N-第三丁氧基(羰基)氮雜環丁-3-基、N-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁-3-基、N-第三丁氧基(羰基)吡咯啉-3-基、四氫呋喃基、三氟乙基、三氟甲氧基、3-(二氟甲氧基)環丁基、3-(三氟甲氧基)環丁基、3-(1,1-二氟乙基)環丁基、3-(1,1,1-三氟乙基)氮雜環丁基、3-(三唑-2-基)環丁基、3-(三氟甲基硫基)環丁基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基或3-(環丙基)環丁基。

【第21項】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項之化合物，其中R<sup>2</sup>係4-氯-3-氟-苯基、N-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁-3-基、3-(二氟甲氧基)環丁基或3-(三氟甲氧基)環丁基。

- 【第 22 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項、第 8 項或第 12 項中任一項之化合物，其中  $X^1$  係 O。
- 【第 23 項】 如任何前述申請專利範圍之化合物，其中  $R^3$  係  $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代。
- 【第 24 項】 如任何前述申請專利範圍之化合物，其中  $R^3$  係  $C_{3-10}$  環烷基、芳基或雜芳基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代。
- 【第 25 項】 如任何前述申請專利範圍之化合物，其中  $R^3$  係環丁基、三唑基或苯基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代。
- 【第 26 項】 如任何前述申請專利範圍之化合物，其中  $R^3$  係視情況經一或多個  $R^{11}$  取代之苯基。
- 【第 27 項】 如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中  $R^3$  係視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：鹵基、氰基、 $C_{1-12}$  鹵代烷基及  $C_{1-12}$  鹵代烷氧基。
- 【第 28 項】 如任何前述申請專利範圍之化合物，其中  $R^3$  係經氯、氟或其組合取代之苯基。
- 【第 29 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 28 項中任一項之化合物，其中  $R^3$  係 4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)環丙基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、4-(三氟甲基)苯基、7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、5-氯苯并[d]噻唑-2-基、7-氯異喹啉-3-基、6-氯喹啉-2-基、6-氟異喹啉-2-基、6-(三氟甲基)喹啉-2-基、6-氯色原烷-2-基、6-氟色原烷-2-基、6,7-二氟喹啉-2-基、5,6-二氟喹啉-2-基、3-(三氟甲氧基)吡咯啉-1-基或 3-(三氟甲氧基)環丁基。
- 【第 30 項】 如任何前述申請專利範圍之化合物，其中每一  $R^{11}$  獨立地係氯、氯、溴、甲基、三氟甲氧基甲基或三氟甲基。

- 【第 31 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項、第 8 項、第 12 項或第 26 項中任一項之化合物，其中  $R^4$  及  $R^5$  係氫。
- 【第 32 項】 如任何前述申請專利範圍之化合物，其中  $R^1$  係氫。
- 【第 33 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 L 係  $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  或  $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 。
- 【第 34 項】 如申請專利範圍第 1 項、第 8 項、第 12 項、第 26 項或第 31 項之化合物，其中  $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  獨立地係氫、鹵基或  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基。
- 【第 35 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  係氫。
- 【第 36 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R^{14}$  及  $R^{16}$  與其連接之原子一起形成  $\text{C}_{3-6}$  環烷基環。
- 【第 37 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R^{14}$  及  $R^{16}$  與其連接之原子一起形成  $\text{C}_3$  環烷基環。
- 【第 38 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R^{18}$  及  $R^{19}$  獨立地係氫或  $\text{C}_{1-6}$  烷基。
- 【第 39 項】 如申請專利範圍第 1 項、第 8 項、第 12 項、第 26 項、第 31 項或第 34 項之化合物，其中  $R^{18}$  及  $R^{19}$  一起形成伸乙基橋。
- 【第 40 項】 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素富集之類似物、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥，其係選自表 1 或表 2。
- 【第 41 項】 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 40 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物或前藥以及醫藥學上可接受之載劑。
- 【第 42 項】 一種治療至少部分由真核起始因子 2B 介導之疾病或病況的方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之如申請專利範圍第 41 項之醫藥組合物。

【第 43 項】 如申請專利範圍第 42 項之方法，其中該疾病或該病況係神經退化疾病。

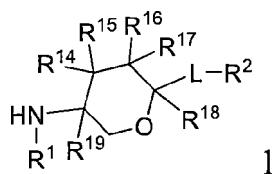
【第 44 項】 如申請專利範圍第 42 項之方法，其中該疾病係亞歷山大氏病(Alexander's disease)、阿爾珀斯病(Alper's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、運動失調性毛細血管擴張症、貝登氏病(Batten disease) (亦稱為斯皮爾梅伊爾-沃格特-肖格倫-貝登氏病(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten disease))、牛海綿狀腦病變(BSE)、康納九氏病(Canavan disease)、柯凱因氏症候群(Cockayne syndrome)、皮質基底核退化症、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、額顳葉失智症、格斯特曼-施特勞斯勒-史茵克症候群(Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome)、杭丁頓氏病(Huntington's disease)、HIV 相關之失智症、肯尼迪病(Kennedy's disease)、克拉培氏病(Krabbe's disease)、庫魯病(kuru)、路易氏體病相關失智症(Lewy body dementia)、馬查多-約瑟夫病(Machado-Joseph disease) (3 型脊髓小腦性失調症)、多發性硬化、多系統萎縮、嗜睡病、神經型疏螺旋體症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、佩梅病(Pelizaeus-Merzbacher Disease)、匹克氏病(Pick's disease)、原發性脊髓側索硬化症、普里昂疾病、雷富孫氏病(Refsum's disease)、山霍夫氏病(Sandhoffs disease)、希爾逗病(Schilder's disease)、繼發於惡性貧血之脊髓之亞急性合併變性、精神分裂症、脊髓小腦性失調症(具有變化特徵之多種類型)、脊髓性肌萎縮、斯-理-奧病(Steele-Richardson-Olszewski disease)、胰島素抗性或脊髓癆。

【第 45 項】 如申請專利範圍第 43 項之方法，其中該神經退化疾病係阿茲海默氏病、ALS、帕金森氏病或失智症。

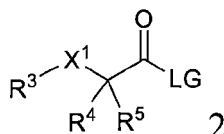
【第 46 項】 一種增強認知記憶之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之如申請專利範圍第 41 項之醫藥組合物。

【第 47 項】 如申請專利範圍第 42 項之方法，其中該疾病或該病況係癌症。

【第 48 項】 一種製備式 I 化合物之方法，其包括使式 1 化合物：



與式 2 化合物：



在適於提供式 I 化合物或其鹽、同位素富集之類似物、立體異構物或立體異構物之混合物之條件下接觸，其中：

LG 係脫離基；

L 係視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之伸雜烷基，或 L 係視情況經一或多個  $R^{13}$  取代之雜環基或雜芳基環；

z 係 0 或 1；

$X^1$  係 O、 $NR^9$  或鍵；前提係當 z 係 0 時， $X^1$  不為 O；

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  獨立地係氫、鹵基、氰基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$  或  $C_{1-6}$  鹵代烷基，或  $R^{14}$  及  $R^{16}$  與其連接之原子一起形成  $C_{3-6}$  環烷基環，或  $R^{14}$  及  $R^{15}$  與其連接之碳原子一起形成  $C=O$ ，或  $R^{16}$  及  $R^{17}$  與其連接之碳原子一起形成  $C=O$ ；

$R^{18}$  及  $R^{19}$  獨立地係氫或  $C_{1-6}$  烷基，或  $R^{18}$  及  $R^{19}$  一起形成視情況經 1 至 6 個  $R^{10}$  取代之  $C_{1-3}$  伸烷基橋；

$R^1$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代，或  $R^1$  及  $R^5$  一起形成視情況經一或多個  $R^{11}$  取代之雜環基環；

$R^2$  係  $C_{1-12}$  烷基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經一或

多個  $R^{11}$  取代；

$R^3$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^4$  及  $R^5$  獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基或  $C_{2-12}$  炔基，除氫外，各獨立地視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

或  $R^3$  及  $R^4$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

或  $R^4$  及  $R^5$  與其連接之原子一起接合以形成  $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

$R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  各自獨立地係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$  或  $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ ，其中  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

或  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  中之二者與其連接之原子一起形成獨立地視情況由一或多個鹵基、側氧基或  $C_{1-12}$  烷基取代之雜環基，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；

$R^9$  係氫、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基或雜環基，除氫外，各視情況經一或多個  $R^{11}$  取代；

每一  $R^{10}$  獨立地係鹵基、羥基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基；

每一  $R^{11}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$  或  $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中  $R^{11}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、

雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

每一  $R^{12}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{12}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；

每一  $R^{13}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{13}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；

每一  $R^{20}$  及  $R^{21}$  獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基；

或  $R^{20}$  及  $R^{21}$  與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；且

每一  $R^{30}$  及  $R^{31}$  獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基；

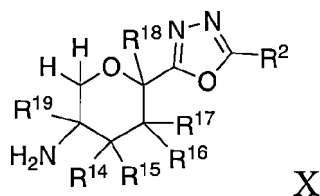
或 $R^{30}$ 及 $R^{31}$ 與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之 $C_{1-12}$ 烷基取代；

前提係當 $X^1$ 係鍵時， $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 不皆為氫；當 $z$ 係0，且 $X^1$ 係鍵時， $R^3$ 不為氫；且

前提係當 $X^1$ 係 $NR^9$ 時， $R^3$ 及 $R^4$ 一起不形成雜環。

【第 49 項】 如申請專利範圍第 48 項之方法，其中 LG 係-OH、 $C_{1-6}$ 烷氧基或鹵基。

【第 50 項】 一種式 X 化合物，



或其鹽、同位素富集之類似物、立體異構物或立體異構物之混合物，其中：

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 及 $R^{17}$ 獨立地係氫、鹵基、氰基、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 鹵代烷基，或 $R^{14}$ 及 $R^{16}$ 與其連接之原子一起形成 $C_{3-6}$ 環烷基環，或 $R^{14}$ 及 $R^{15}$ 與其連接之碳原子一起形成 $C=O$ ，或 $R^{16}$ 及 $R^{17}$ 與其連接之碳原子一起形成 $C=O$ ；

$R^{18}$ 及 $R^{19}$ 獨立地係氫或 $C_{1-6}$ 烷基，或 $R^{18}$ 及 $R^{19}$ 一起形成視情況經 1 至 6 個 $R^{10}$ 取代之 $C_{1-3}$ 伸烷基橋；

$R^2$ 係 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各視情況經一或多個 $R^{11}$ 取代；

$R^6$ 、 $R^7$ 及 $R^8$ 各自獨立地係氫、 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 或 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ ，其中 $R^6$ 、 $R^7$ 及 $R^8$ 之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環



基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

或  $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  中之二者與其連接之原子一起形成獨立地視情況由一或多個鹵基、側氧基或  $C_{1-12}$  烷基取代之雜環基，該  $C_{1-12}$  烷基獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代；

每一  $R^{10}$  獨立地係鹵基、羥基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  鹵代烷基；

每一  $R^{11}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$  或  $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中  $R^{11}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個  $R^{12}$  取代；

每一  $R^{12}$  獨立地係鹵基、氰基、硝基、側氧基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$  或  $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中  $R^{12}$  之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；

每一  $R^{20}$  及  $R^{21}$  獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基；

或  $R^{20}$  及  $R^{21}$  與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代；且

每一  $R^{30}$  及  $R^{31}$  獨立地係氫或獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基；且

或  $R^{30}$  及  $R^{31}$  與其連接之原子一起形成雜環基，該雜環基獨立地視情況由一或多個鹵基或獨立地視情況由一或多個側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之  $C_{1-12}$  烷基取代。

【第51項】如申請專利範圍第50項之化合物，其中

$R^2$  係視情況經一或多個  $R^{11}$  取代之  $C_{3-10}$  環烷基；

$R^{14}$  及  $R^{15}$  獨立地係氫或鹵基；

$R^{16}$  及  $R^{17}$  係氫；

$R^{18}$  及  $R^{19}$  係氫；且

每一  $R^{11}$  獨立地係氟、氯、溴、甲基、三氟甲氧基甲基或三氟甲基。

【第52項】如申請專利範圍第51項之化合物，其中  $R^2$  係3-(三氟甲氧基)環丁基；

$R^{14}$  及  $R^{15}$  獨立地係氫或氟；且

$R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  及  $R^{19}$  係氫。

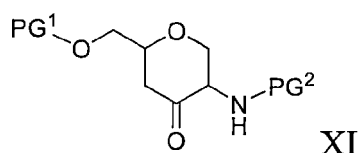
【第 53 項】 一種如申請專利範圍第 1 項至第 40 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於療法中。

【第 54 項】 一種如申請專利範圍第 1 項至第 40 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於治療神經退化疾病。

【第 55 項】 一種如申請專利範圍第 1 項至第 40 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於治療癌症。

【第 56 項】 一種如申請專利範圍第 1 項至第 40 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療神經退化疾病或癌症之藥劑。

【第 57 項】 一種式 XI 化合物：



或其鹽、同位素富集之類似物、立體異構物或立體異構物之混合物，其中每一  $PG^1$  及  $PG^2$  各自獨立地係保護基團。

【第 58 項】 如申請專利範圍第 57 項之化合物，其中：

$PG^1$  係三甲基矽基(TMS)、第三丁基二甲基矽基(TBDMS)、三-異丙基矽基氧基甲基(TOM)、三異丙基矽基(TIPS)、乙醯基、苯甲醯基、苄基、甲氧基乙氧基甲基、二甲氧基三苯甲基、甲氧基甲基、四氫呋喃基、四氫呋喃基或三苯甲基；且

$PG^2$  係苄氧羰基、對甲氧基苄基羰基、第三丁基氧基羰基、9-芴基甲基氧基羰基、乙醯基、苯甲醯基、苄基、對甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、對甲氧基苄基、甲苄磺醯基、troc (氯甲酸三氯乙基酯)、2-硝基苄磺醯基(nosyl)或 2-硝基苄基硫基(nps)，或與其連接之氮原子一起形成 N-胺甲醯基。

【第 59 項】 如申請專利範圍第 58 項之化合物，其中  $PG^1$  係第三丁基二甲基矽基(TBDMS)，且  $PG^2$  係第三丁基氧基羰基。