201823213

(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 201823213 A

(43)公開日： 中華民國 107 (2018) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：106133478 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 09 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D231/14	*(2006.01)*	*C07D233/66*	*(2006.01)*
C07D261/10	*(2006.01)*	*C07D263/16*	*(2006.01)*
C07D275/03	*(2006.01)*	*C07D277/30*	*(2006.01)*
C07D285/06	*(2006.01)*	*C07D403/04*	*(2006.01)*
C07D403/14	*(2006.01)*	*C07D405/04*	*(2006.01)*
C07D405/14	*(2006.01)*	*C07D407/04*	*(2006.01)*
C07D409/04	*(2006.01)*	*C07D409/14*	*(2006.01)*
C07D413/04	*(2006.01)*	*C07D413/14*	*(2006.01)*
C07D417/04	*(2006.01)*	*C07D417/14*	*(2006.01)*
A61K31/4155	*(2006.01)*	*A61K31/4178*	*(2006.01)*
A61K31/422	*(2006.01)*	*A61K31/427*	*(2006.01)*
A61K31/433	*(2006.01)*	*A61K31/44*	*(2006.01)*
A61P7/04	*(2006.01)*	*A61P35/00*	*(2006.01)*

(30)優先權：2016/09/28 美國 62/401,093

2017/02/15 美國 62/459,461

2017/09/06 美國 62/554,939

(71)申請人：美商布萊德治療公司 (美國) BLADE THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：巴克曼 布拉德 歐文 BUCKMAN, BRAD OWEN (US)；尼可拉斯 約翰 畢蒙 NICHOLAS, JOHN BEAMOND (US)；袁沈東 YUAN, SHENDONG (US)；亞戴勒 馬克 ADLER, MARC (US)；艾瑪研 庫瑪拉史威美 EMAYAN, KUMARASWAMY (US)；馬靖原 MA, JINGYUAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：183 項 圖式數：0 共 794 頁

(54)名稱

鈣蛋白酶(CALPAIN)調節劑及其醫療用途

CALPAIN MODULATORS AND THERAPEUTIC USES THEREOF

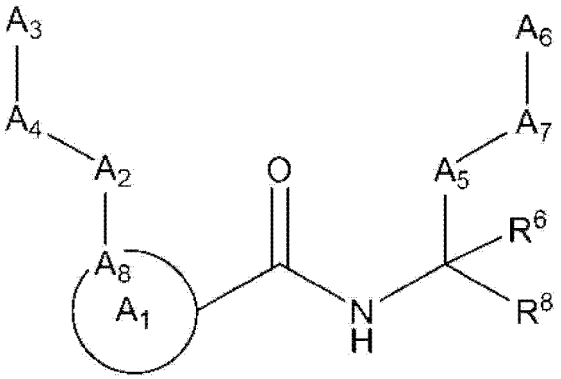
(57)摘要

本文揭示小分子鈣蛋白酶調節劑組合物、醫藥組合物、其用途及製備。

Disclosed herein are small molecule calpain modulator compositions, pharmaceutical compositions, the use and preparation thereof.

特徵化學式：

TW 201823213 A



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

鈣蛋白酶(CALPAIN)調節劑及其醫療用途

【英文發明名稱】

CALPAIN MODULATORS AND THERAPEUTIC USES THEREOF

【技術領域】

本發明係關於化學及醫學領域。更特定言之，本發明係關於作為小分子鈣蛋白酶調節劑之非巨環α酮基醯胺化合物，組合物、其製備及其作為醫療劑之用途。

【先前技術】

纖維化疾病占發達國家估算死亡的45%，但此類疾病的療法的開發仍處於起步階段。針對纖維化疾病，諸如特發性肺纖維化、腎纖維化、全身性硬化症及肝硬化的現行治療數目很少並且僅減輕纖維化的一些症狀，但不能治療潛在病因。

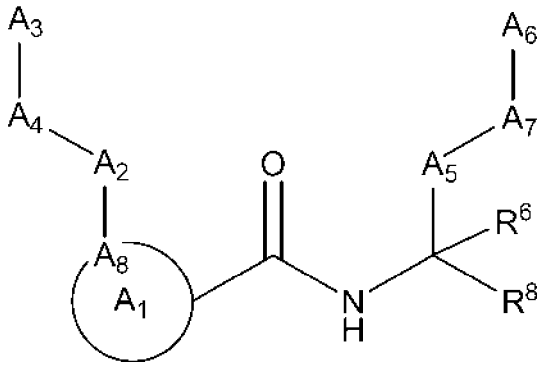
儘管目前對造成此等病況的不同病源學的理解有限，但全部纖維化疾病的受影響器官的表現型中的類似性有力支持常見病原性途徑的存在。目前，認識到纖維化疾病的主要驅動因素為高轉型生長因子-β (TGFβ)信號傳導路徑，其可促進正常功能細胞轉化成纖維化促進細胞。此等稱為「肌纖維母細胞」之經轉型細胞可分泌大量細胞外基質蛋白及基質降解酶，導致形成疤痕組織且最終器官衰竭。此細胞方法為變化的且稱為「肌纖維母細胞分化」(其包括上皮細胞向間葉細胞轉化(EpMT)及其變化形式，如內皮細胞向間葉細胞轉化(EnMT)及纖維母細胞向肌纖維母細胞轉化(FMT))。此方法為治療纖維化疾病之主要目標。肌纖維母細胞分化亦

顯示在已長期暴露於高TGFβ之癌細胞內發生，使靜止上皮細胞變得運動、侵襲及轉移。因此，在癌症之情形中，已記載信號傳導與獲得耐藥性、免疫系統逃逸及幹細胞發育特性有關。

儘管肌纖維母細胞分化抑制藥物的驚人可能性且多次嘗試開發工作治療，但迄今搜集之資料尚未轉變成切實可行的療法。此部分由於缺乏理想目標蛋白質。靶向肌纖維母細胞分化過程之初始策略致力於藉由多種方法近端抑制TGFβ信號傳導路徑，該等多種方法包括靶向配位體活化劑(例如α-v整合素)、配位體-受體相互作用(例如使用中和抗體)或TGFβ受體激酶活性(例如阻斷信號轉導之小分子化合物藥物)。令人遺憾的是，TGFβ係具有許多生理學功能使得TGFβ信號傳導之整體抑制亦與嚴重副作用有關的多效性細胞介素。另外，當前資料表明此類近端抑制對於病理性規避方案策略可能是脆弱的(即由於備援或補償)，其將限制此類藥物之效用。更為複雜的是在癌症中，TGFβ信號傳導早期充當抗致瘤生長抑制劑，但隨後變得促進腫瘤，且因此是為何強烈需要選擇性抑制信號傳導之病原性要素的另一原因。鑒於此等固有侷限性，當前治療策略已致力於鑑別及抑制TGFβ信號傳導中的關鍵末端事件，其在理論上將較佳靶向TGFβ信號傳導的病理學而非生理學功能。

【發明內容】

一種化合物，其具有式I之結構：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A_1係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之5-10員雜環基，限制條件為該5-10員雜環基未經側氧基取代、視情況經取代之5、8或9員雜芳基，及視情況經取代之C_{3-10}碳環基；

A_2係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基及視情況經取代之C_{3-10}碳環基、$-CR_2-$、-S-、-S(=O)-、$-SO_2-$、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-C≡C-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵；

A_4係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、視情況經取代之C_{1-4}烷基、$-(CR_2)_n-S-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-S(=O)-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-SO_2-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-C(=S)-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-C(=O)-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NR-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-CH=CH-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-OC(O)NH-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(O)NH-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(O)O-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(O)-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(S)NH-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(S)O-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(S)-(CR_2)_n-$及單鍵；

當A_2及A_4為單鍵時，A_3直接連接至A_8；

A_3係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基及視情況經取代之C_{3-10}碳環基，或若A_2係選自視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基及視情況經取代之C_{3-10}碳環基，則A_3係選自由以下各項組成之群：氫、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、-C≡CH及視情況經取代之2至5員聚乙二醇；

A_5係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、視情況經取代之C_{1-8}烷基、-S-、-S(=O)-、-SO_2-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及 單鍵；

A_6係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、視情況經取代之C_{1-8}烷基、視情況經取代之C_{2-8}烯基、視情況經取代之-O-C_{1-6}烷基、視情況經取代之-O C_{2-6}烯基、-OSO_2CF_3及任何天然或非天然胺基酸側鏈；

A_7係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、視情況經取代之C_{1-8}烷基、-S-、S(=O)-、-SO_2-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-

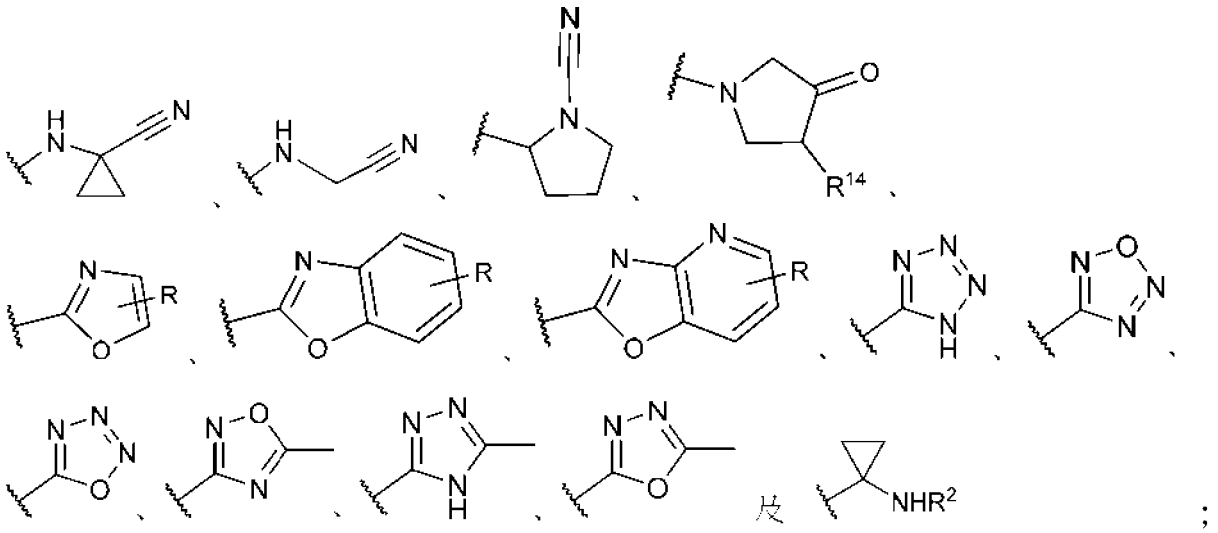
NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及　　單鍵；

當A_5及A_7為單鍵時，A_6直接連接至R^8所連接之碳；

A_8為A_1之環成員且係選自由C、CH及N組成之群；

R^8係選自由以下各項組成之群：$-COR^1$、-CN、$-CH=CHSO_2R$及$-CH_2NO_2$；

R^1係選自由以下各項組成之群：H、-OH、C_{1-4}鹵基烷基、-COOH、$-CH_2NO_2$、-C(=O)NOR、$-NH_2$、$-CONR^2R^3$、$-CH(CH_3)=CH_2$、$-CH(CF_3)NR^2R^3$、$-C(F)=CHCH_2CH_3$、



及

；

R^{14}為鹵基；

各R、R^2及R^3獨立地選自-H、視情況經取代之C_{1-4}烷基、視情況經取代之C_{1-8}烷氧基烷基、視情況經取代之2至5員聚乙二醇、視情況經取代之C_{3-7}碳環基、視情況經取代之5-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基及視情況經取代之5-10員雜芳基；以及

R^6獨立地選自-H及視情況經取代之C_{1-4}烷基。

本文所揭示之其他實施例包括一種醫藥組合物，其包含治療有效量之本文所揭示化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

本文所揭示之其他實施例包括一種治療至少部分由CAPN1、CAPN2或CAP9或其組合的生理學作用介導之疾病和病況的方法，其包含向有需要之個體投與本文所揭示化合物。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物為以下中之一者的特異性抑制劑：CAPN1、CAPN2或CAPN9。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物為以下中之一者的選擇性抑制劑：CAPN1、CAPN2或CAPN9。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物為以下各項之選擇性抑制劑：CAPN1及CAPN2，或CAPN1及CAPN9，或CAPN2及CAPN9。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物為CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之有效抑制劑。

在一些實施例中，本文所揭示之非巨環α-酮基醯胺化合物廣泛有效治療由纖維化或發炎引起的大量病況，且特定言之包括與肌纖維母細胞分化有關之彼等病況。因此，本文所揭示之化合物為包括或產生以下症狀之不同疾病或病症組的有效療法，該症狀包括(但不限於)：肝纖維化、腎纖維化、肺纖維化、過敏性肺炎、間質纖維化、全身性硬皮病、黃斑變性、胰臟纖維化、脾臟纖維化、心臟纖維化、縱隔纖維化、骨髓纖維化、心內膜心肌纖維化、腹膜後纖維化、進行性巨塊纖維化、腎源性全身性纖維化、手術之纖維化併發症、移植器官中的慢性同種移植血管病變及/或慢性排斥反應、局部缺血-再灌注損傷相關之纖維化、注射纖維化、肝硬化、瀰漫性實質性肺病、輸精管切除術後疼痛症候群以及類風濕性關節炎。在其它實施例中，本文所揭示之化合物可用於代謝及反應動態研究、偵測及成像技術及放射性治療中。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物用於治療個體體內產生以下症狀之疾病或病況，該症狀包括(但不限於)：肝纖維化、腎纖維化、肺纖維化、過敏性肺炎、間質纖維化、全身性硬皮病、黃斑變性、胰臟纖維化、脾臟纖維化、心臟纖維化、縱隔纖維化、骨髓纖維化、心內膜心肌纖維化、腹膜後纖維化、進行性巨塊纖維化、腎源性全身性纖維化、手術之纖維化併發症、移植器官中的慢性同種移植血管病變及/或慢性排斥反應、局部缺血-再灌注損傷相關之纖維化、注射纖維化、肝硬化、瀰漫性實質性肺病、輸精管切除術後疼痛症候群以及類風濕性關節炎。

在某些實施例中，提供用於減輕或改善至少部分受鈣蛋白酶1 (CAPN1)、鈣蛋白酶2 (CAPN2)及/或鈣蛋白酶9 (CAPN9)之酶活性影響或至少部分經CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之酶活性介導的病況或病症之方法，其中該病況包括或產生以下症狀，其包括：肝纖維化、腎纖維化、肺纖維化、過敏性肺炎、間質纖維化、全身性硬皮病、黃斑變性、胰臟纖維化、脾臟纖維化、心臟纖維化、縱隔纖維化、骨髓纖維化、心內膜心肌纖維化、腹膜後纖維化、進行性巨塊纖維化、腎源性全身性纖維化、手術之纖維化併發症、移植器官中的慢性同種移植血管病變及/或慢性排斥反應、局部缺血-再灌注損傷相關之纖維化、注射纖維化、肝硬化、瀰漫性實質性肺病、輸精管切除術後疼痛症候群以及類風濕性關節炎。

在一些實施例中，本發明的方法、化合物及/或組合物用於預防性療法。

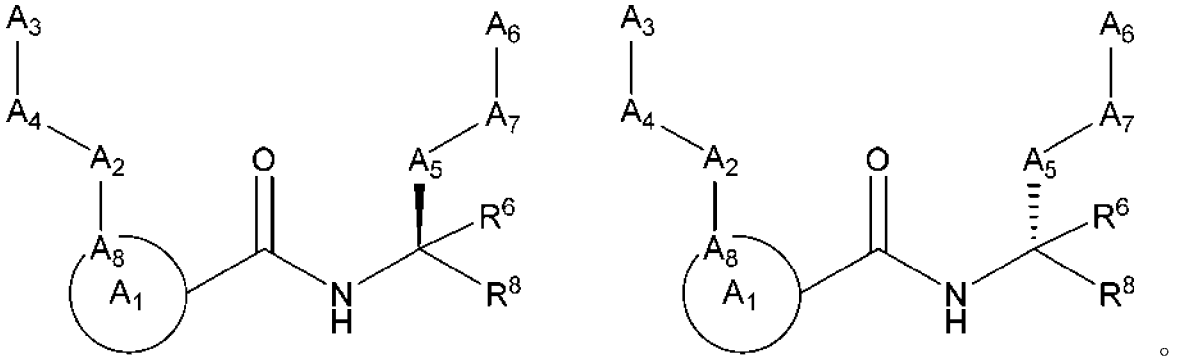
在一些實施例中，CAPN1、CAPN2及/或CAPN9抑制化合物證明人類疾病之動物模型中的功效。特定言之，用本文所揭示之化合物活體內治療小鼠、家兔及其他哺乳動物個體確定此等化合物作為醫療劑來調節人類

體內之CAPN1、CAPN2及/或CAPN9活性且藉此改善相應醫學病況之效用。

一些實施例提供用於抑制肌纖維母細胞分化之化合物、醫藥組合物及方法。一些實施例提供用於抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9或此等酶活性之組合(諸如CAPN1及CAPN2，或CAPN1及CAPN9，或CAPN2及CAPN9)之化合物、醫藥組合物及方法。一些實施例提供藉由抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9或此等酶促活性之組合治療疾病及病症之方法。

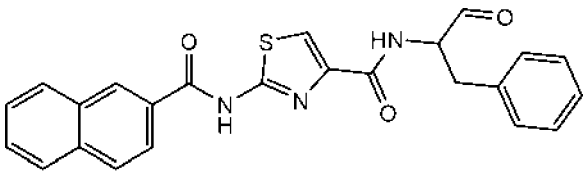
【實施方式】

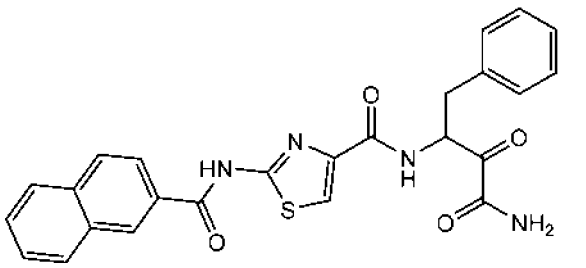
在一些實施例中，提供為非巨環α-酮基醯胺之化合物，其用作鈣蛋白酶調節劑。此等化合物之多個實施例包括具有如上文所述之式I結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。式I結構涵蓋全部立體異構體及外消旋混合物，包括以下結構以及其混合物：

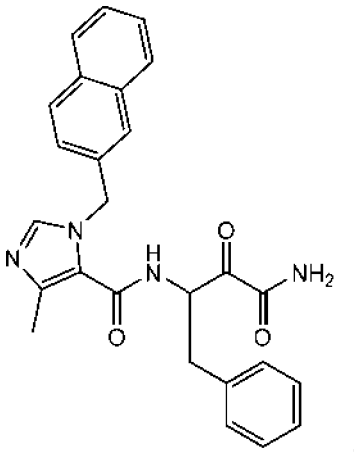


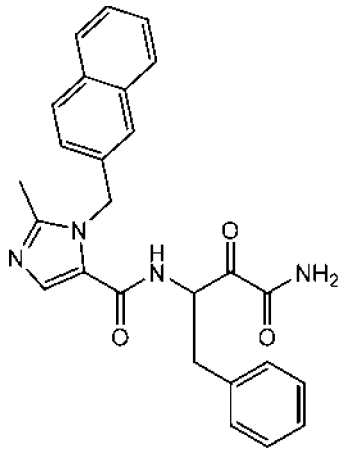
。

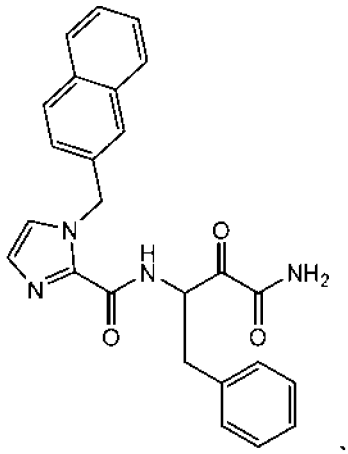
在式(I)化合物之一些實施例中，化合物不選自由以下各項組成之群：

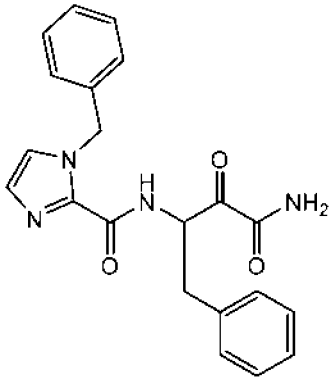


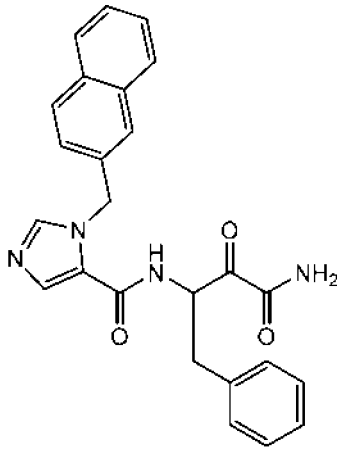












或

在式(I)化合物之一些實施例中：

A_1係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之6-10員雜環基，限制條件為該6-10員雜環基未經側氧基取代；視情況經取代之5、8或9員雜芳基；以及視情況經取代之C_{3-10}碳環基；

A_2係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之

C_{3-10}碳環基、-CR_2-、-S-、-S(=O)-、-SO_2-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵；

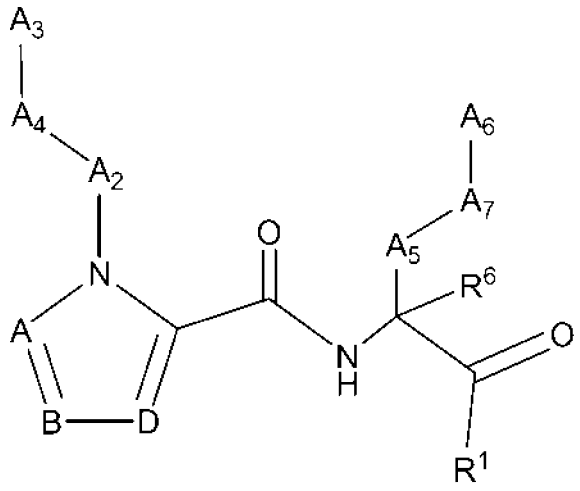
A_4係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、視情況經取代之C_{1-4}烷基、-S-、S(=O)-、-SO_2-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵；

A_3係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基及視情況經取代之C_{3-10}碳環基；

A_6係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、視情況經取代之C_{1-8}烷基、視情況經取代之-O-C_{1-6}烷基、視情況經取代之-O C_{2-6}烯基及任何天然或非天然胺基酸側鏈；以及

各R、R^2及R^3獨立地選自-H、視情況經取代之C_{1-4}烷基、視情況經取代之C_{3-7}碳環基、視情況經取代之5-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基及視情況經取代之5-10員雜芳基。

式(I)化合物的一些實施例包括具有式(**I-a**)結構之化合物：



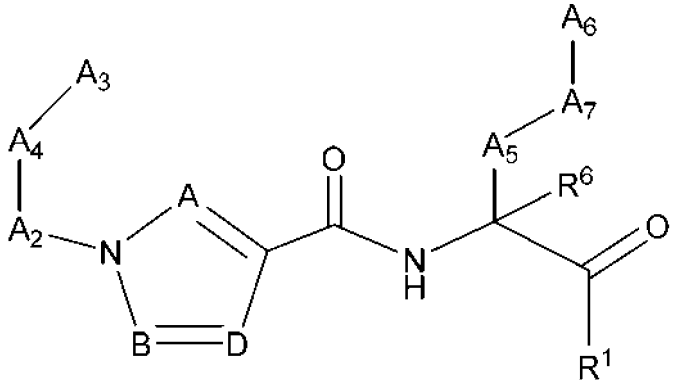
I-a

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A、B及D各自獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；且各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基。

在式(**I-a**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中；A、B及D獨立地選自由CH及N組成之群。在一些實施例中，A為N，B為CH且D為CH。在一些實施例中，A為CH，B為N且D為CH。

式(**I**)化合物的一些實施例包括具有式(**I-b**)結構之化合物：



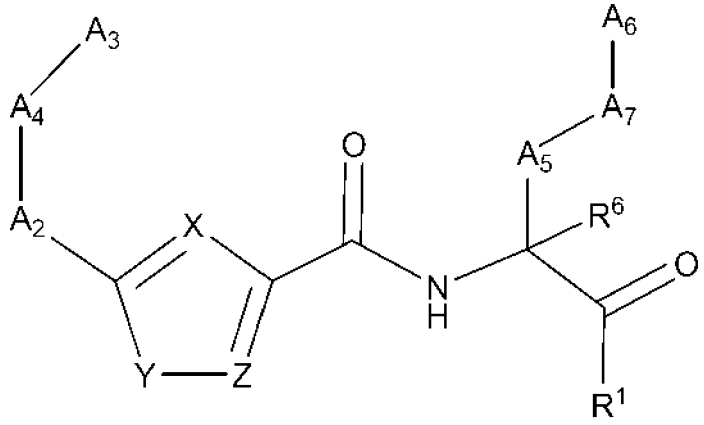
I-b

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A、B及D各自獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；且各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基。

在式(**I-b**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中；A、B及D獨立地選自由CH及N組成之群。

式(**I**)化合物的一些實施例包括具有式(**I-c**)結構之化合物：



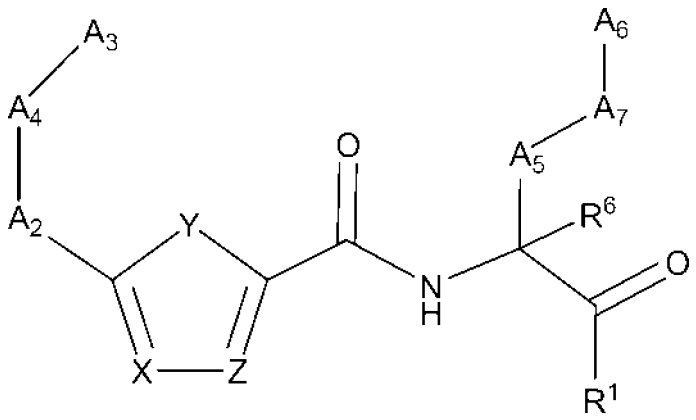
I-c

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y係選自由以各項下組成之群：NR^5、O、S及SO_2；X及Z各自獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；且R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基及C_{3-7}碳環基。

在式(**I-c**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中；X及Z獨立地選自由CH及N組成之群。

式(**I**)化合物的一些實施例包括具有式(**I-d**)結構之化合物：



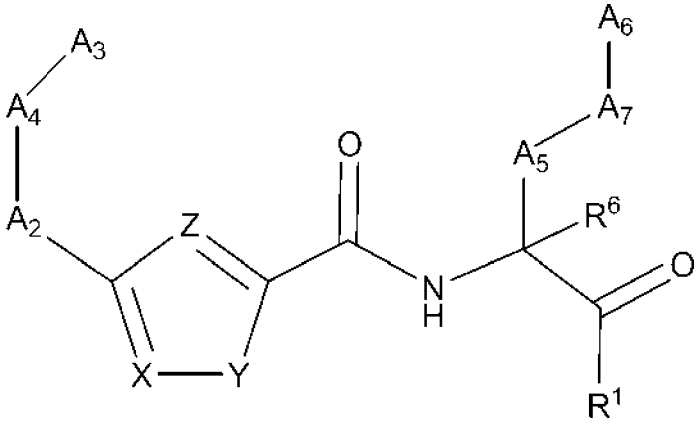
I-d

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y係選自由以下各項組成之群：NR^5、O、S及SO_2；X及Z各自獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；且R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基及C_{3-7}碳環基。

在式(**I-d**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中；X及Z獨立地選自由CH及N組成之群。

式(**I**)化合物的一些實施例包括具有式(**I-e**)結構之化合物：



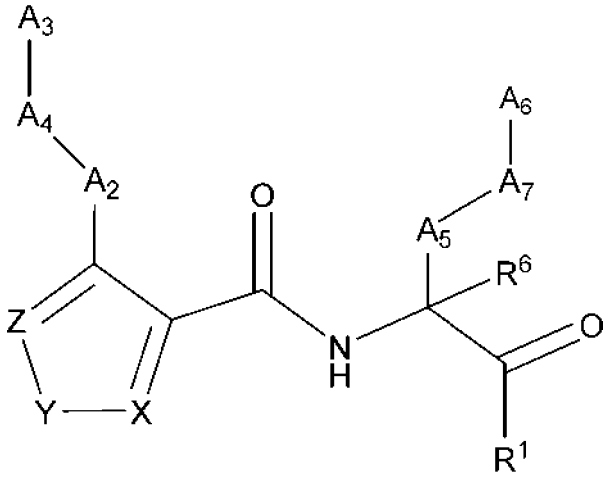
I-e

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y係選自由以下各項組成之群：NR^5、O、S及SO_2；X及Z各自獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；且R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基及C_{3-7}碳環基。

在式(**I-e**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中；X及Z獨立地選自由CH及N組成之群。

式(**I**)化合物的一些實施例包括具有式(**I-f**)結構之化合物：



I-f

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y係選自由以下各項組成之群：NR^5、O、S及SO_2；X及Z各自獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；且R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基及C_{3-7}碳環基。

在式(**I-f**)化合物之一些實施例中，Z為N，Y為NR^5且X為CH。

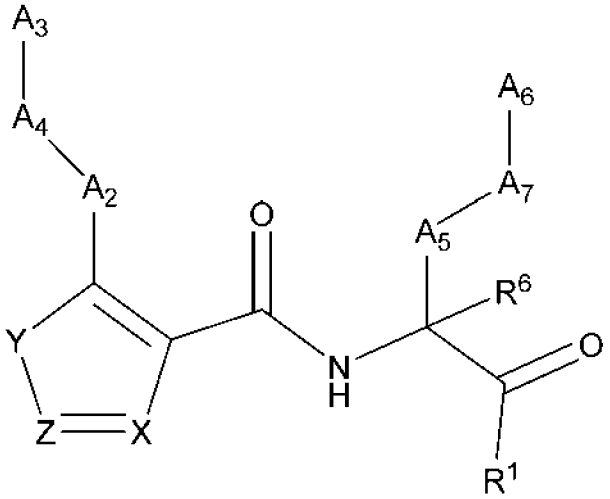
在式(**I-f**)化合物之一些實施例中，R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_1-C_4鹵基烷基及環丙基。

在式(**I-f**)化合物之一些實施例中，Z為N，Y為O且X為$C(R^4)$。在式(**I-f**)化合物之一些實施例中，Z為N，Y為S且X為$C(R^4)$。在式(**I-f**)化合物之一些實施例中，Z為$C(R^4)$，Y為S且X為$C(R^4)$。

在式(**I-f**)化合物之一些實施例中，Z為$C(R^4)$，Y為O且X為$C(R^4)$。

在式(**I-f**)化合物之一些實施例中，Z為N，Y為S且X為N。在式(**I-f**)化合物之一些實施例中，Z為N，Y為O且X為N。

式(**I**)化合物的一些實施例包括具有式(**I-g**)結構之化合物：



I-g

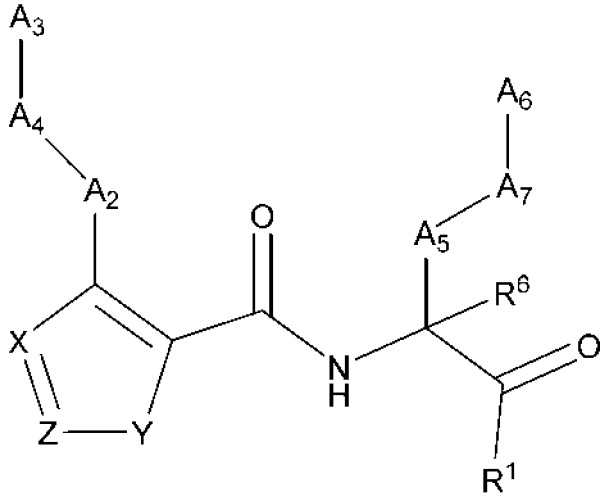
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y係選自由以下各項組成之群：NR^5、O、S及SO_2；X及Z各自獨立地選自由$C(R^4)$及N組成之群；各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；且R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基

及C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)。

在式(**I-g**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中；X及Z獨立地選自由CH及N組成之群。在式(**I-g**)化合物之一些實施例中，Y為NR^5，Z為N且X為CH。

式(**I**)化合物的一些實施例包括具有式(**I-h**)結構之化合物：



I-h

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y係選自由以下各項組成之群：NR^5、O、S及SO_2；X及Z各自獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；且R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基及C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)。

在式(**I-h**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中；X及Z獨立地選自由CH及N組成之群。在式(**I-h**)化合物之一些實施例中，X為

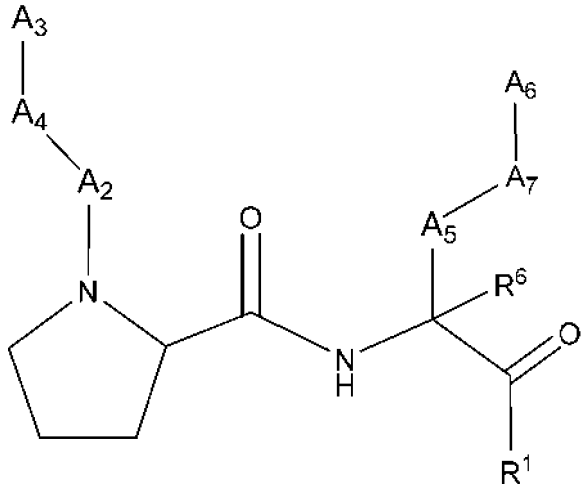
CH，Z為N且Y為NR^5。

在式(**I-h**)化合物之一些實施例中，X為CH，Z為N且Y為NR^5。在式(**I-h**)化合物之一些實施例中，X為N，Z為$C(R^4)$且Y為O。

在式(**I-h**)化合物之一些實施例中，其中R^4選自-H及C_{1-4}烷基。

在式(**I-h**)化合物之一些實施例中，X為N，Z為$C(R^4)$且Y為S。在式(**I-h**)化合物之一些實施例中，X為N，Z為N且Y為S。

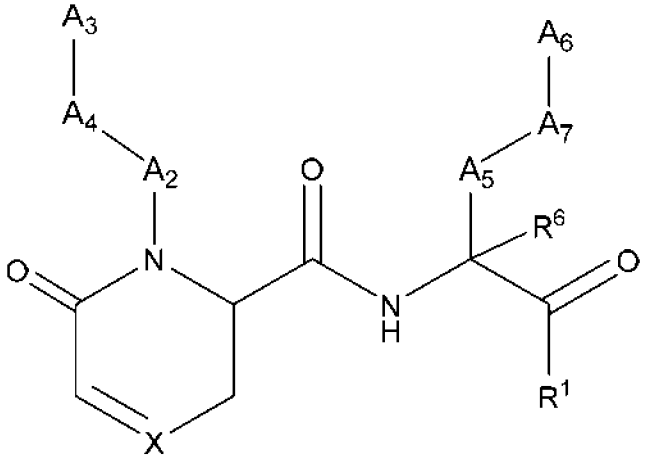
式(**I**)化合物的一些實施例包括具有式(**I-j**)結構之化合物：



I-j

或其醫藥學上可接受之鹽。

式(**I**)化合物的一些實施例包括具有式(**I-k**)結構之化合物：



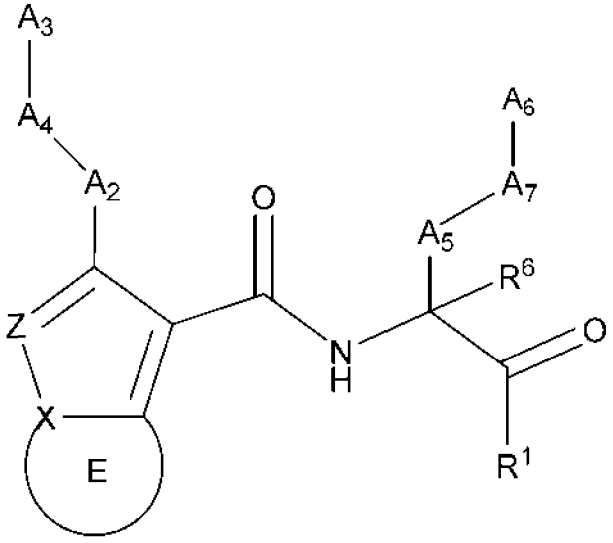
I-k

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X係選自由以下各項組成之群：C(OR^5)、-C(R^4)及N；R^4係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；且R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基及C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)。

在式(**I-k**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中；X及Z獨立地選自由CH及N組成之群。

式(**I**)化合物的一些實施例包括具有式(**I-m**)結構之化合物：

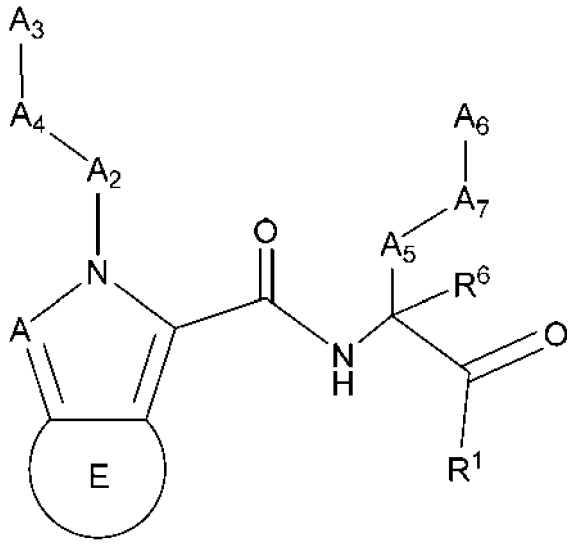


I-m

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X及Z獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；E係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{5-6}碳環基及視情況經取代之5至6員雜環基；且各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_{1-6}烷氧基。

式(**I**)化合物的一些實施例包括具有式(**I-n**)結構之化合物：

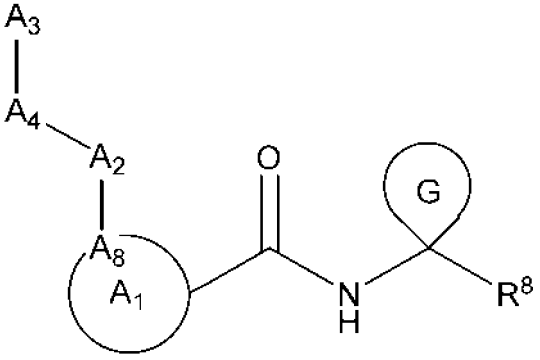


I-n

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A係選自由C(R^4)及N組成之群；E係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{5-6}碳環基、視情況經取代之5至6員雜環基、視情況經取代之5至6員雜芳基及視情況經取代之苯基；且各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基。

一些實施例包括式(**III**)化合物



III

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A_1係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之5-10員雜環基，限制條件為該5-10員雜環基未經側氧基取代；視情況經取代之5、8或9員雜芳基；以及視情況經取代之C_{3-10}碳環基；

A_2係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、$-CR_2-$、-S-、-S(=O)-、$-SO_2-$、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-C≡C-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵；

A_4係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、視情況經取代之C_{1-4}烷基、$-(CR_2)_n-S-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-S(=O)-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-SO_2-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-C(=S)-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-C(=O)-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NR-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-CH=CH-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-OC(O)NH-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(O)NH-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(O)O-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(O)-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(S)NH-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(S)O-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(S)-(CR_2)_n-$及單鍵；

當A_2及A_4為單鍵時，A_3直接連接至A_8；

A_3係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基及視情況經取代之C_{3-10}碳環基，或若A_2選自視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基及視情況經取代之C_{3-10}碳環基，則A_3係選自由以下各項組成之群：氫、視情況經取代之C_{6-10}芳基、

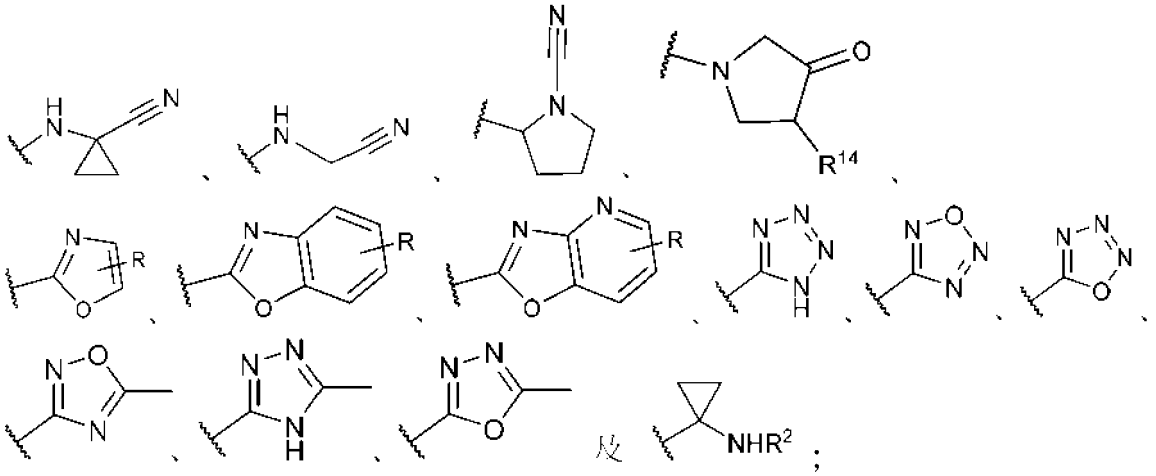
視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、-C≡CH及視情況經取代之2至5員聚乙二醇；

G為視情況經取代之C_3至C_7碳環基或視情況經取代之4至7員雜環基；

A_8為A_1之環成員且係選自由C及N組成之群；

R^8係選自由以下各項組成之群：$-COR^1$、-CN、$-CH=CHSO_2R$、$-CH_2NO_2$；

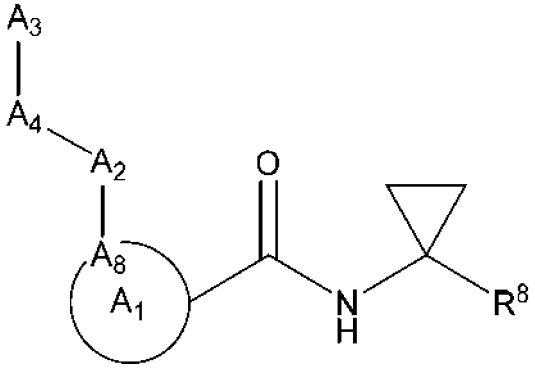
R^1係選自由以下各項組成之群：H、-OH、C_{1-4}鹵基烷基、-COOH、$-CH_2NO_2$、$-C(=O)NOR$、$-NH_2$、$-CONR^2R^3$、$-CH(CH_3)=CH_2$、$-CH(CF_3)NR^2R^3$、$-C(F)=CHCH_2CH_3$、



R^{14}為鹵基；以及

各R、R^2及R^3獨立地選自-H、視情況經取代之C_{1-4}烷基、視情況經取代之C_{1-8}烷氧基烷基、視情況經取代之2至5員聚乙二醇、視情況經取代之C_{3-7}碳環基、視情況經取代之5-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之C_{6-10}芳基(C_1-C_6)烷基及視情況經取代之5-10員雜芳基；R^6獨立地選自-H及視情況經取代之C_{1-4}烷基；且各n獨立地選擇為整數0至3。

化學式(**III**)化合物的一些實施例包括具有式(**III-a**)結構之化合物：



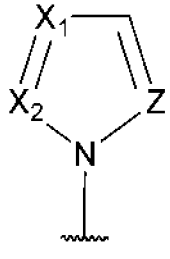
III-a

或其醫藥學上可接受之鹽。

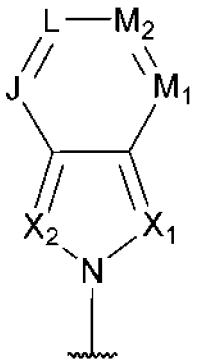
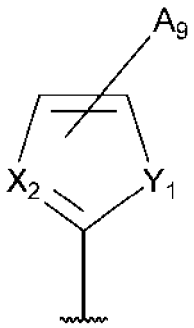
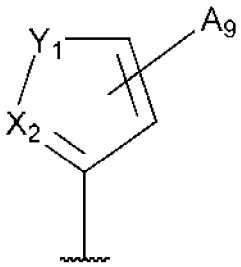
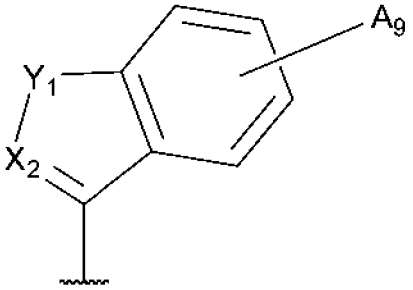
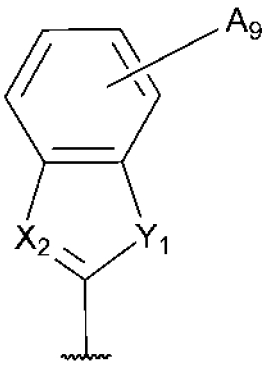
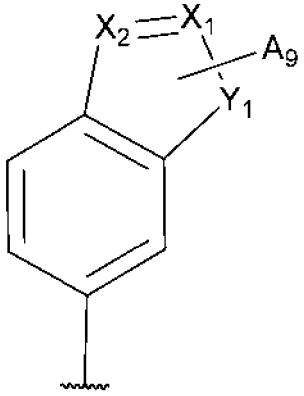
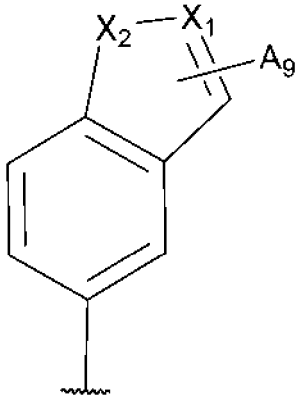
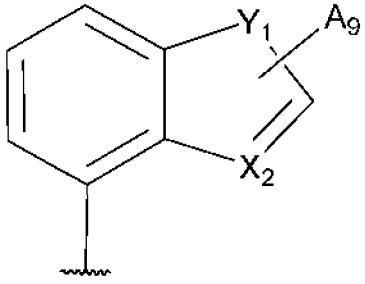
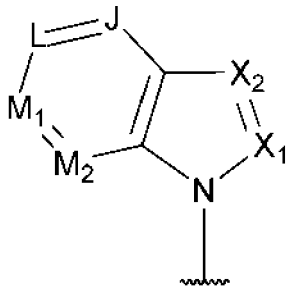
在式(**I**)、(**III**)、(**III-a**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)或(**I-p**)的一些實施例中，A_2、A_4及A_3的視情況經取代之部分中之至少一者經^{18}F取代。

在式(**I**)、(**III**)、(**III-a**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)或(**I-p**)的一些實施例中，A_2、A_4及A_3的視情況經取代之部分中之至少一者經含有一或多個^{11}C之C_1-C_6烷基取代。

在式(**I**)、(**III**)、(**III-a**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)或(**I-p**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中；A_3係選自由以下各項組成之群：



、

及

；且A_9係選自由以下各項組成之群：H、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、3-10員雜環基及C_{3-10}碳環基、C_{1-4}烷基；X_2、X_1及Z各自獨立地選自由$C(R^4)$及N組成之群；Y_1係選自由以下各項組成之群：NR^5、O及S；J、L、M_1及M_2各自獨立地選自由$C(R^4)$及N組成之群；R^4係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基及C_{3-7}碳環基。

在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_2為-CH_2-。

在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、

(I-g)、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_2為-CH=CH-。

在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_2為-O-。

在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_2為S。

在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_2為單鍵。

在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_2為苯基。

在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_3為視情況經取代之C_{6-10}芳基。

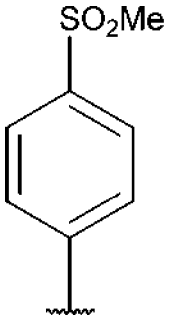
在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_2係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5或7-10員雜芳基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、-S-、-S(=O)-、-SO_2-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-C≡C-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(S)NH-、-

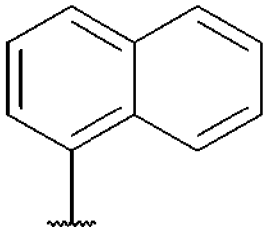
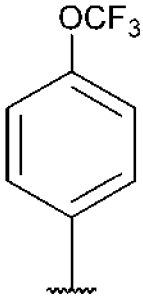
NHC(S)O-及-NHC(S)-。

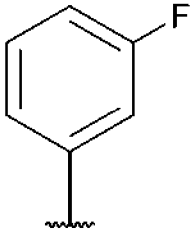
在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_2係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基及-C≡C-。

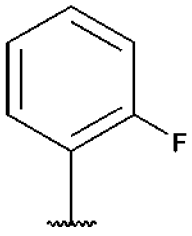
在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_2係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基及視情況經取代之C_{3-10}碳環基。

在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_4為單鍵。

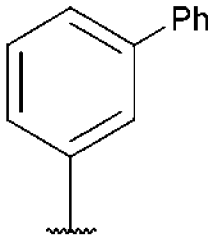
在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_3係選自由以下各項組成之群：苯基、 

、 
、 

、 

、 

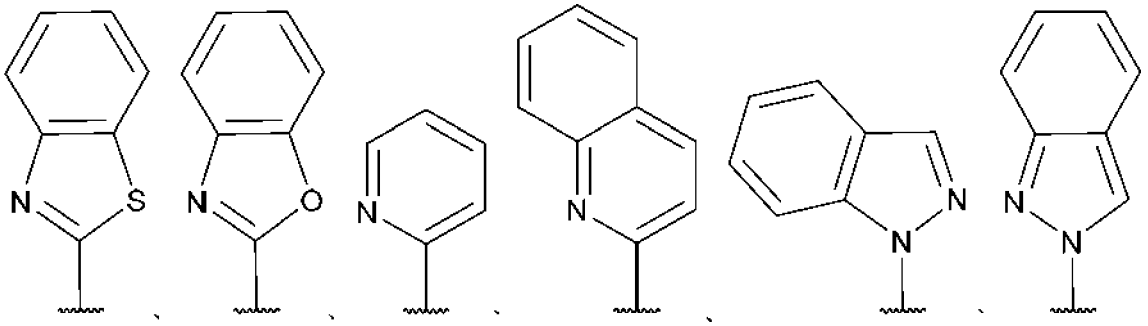
及



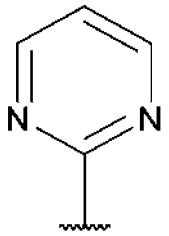
。

在式(**I**)、(**III**)、(**III-a**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)或(**I-p**)的一些實施例中，A_3為視情況經取代之5-10員雜芳基。

在式(**I**)、(**III**)、(**III-a**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)或(**I-p**)的一些實施例中，A_3係選自由以下各項組成之群：



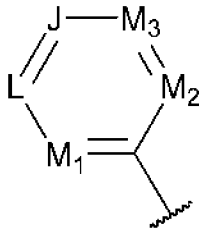
及



。

在式(**I**)、(**III**)、(**III-a**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)或(**I-p**)的一些實施例中，其中A_2為單鍵，A_4為單鍵且A_3為視情況經取代之C_{6-10}芳基或視情況經取代之5-10員雜芳基。

在式(**I**)、(**III**)、(**III-a**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)或(**I-p**)的一些實施例中，其中A_3具有結構：



，其中J、L、M_1、M_2及M_3各自獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；且各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基。

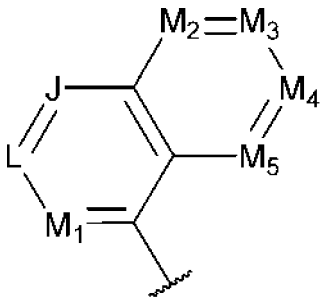
在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，其中J、L、M_1、M_2及M_3中之每一者為C(R^4)。

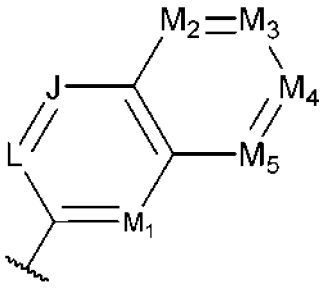
在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，其中各R^4獨立地選自-H及鹵基。

在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，其中M_1為鹵基且J、L、M_2及M_3中之每一者為CH。

在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，其中L為鹵基且J、M_1、M_2及M_3中之每一者為CH。

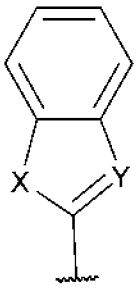
在式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**或**(I-p)**的一些實施例中，其中A_3具有選自由以下各項組成之群的結構：



及


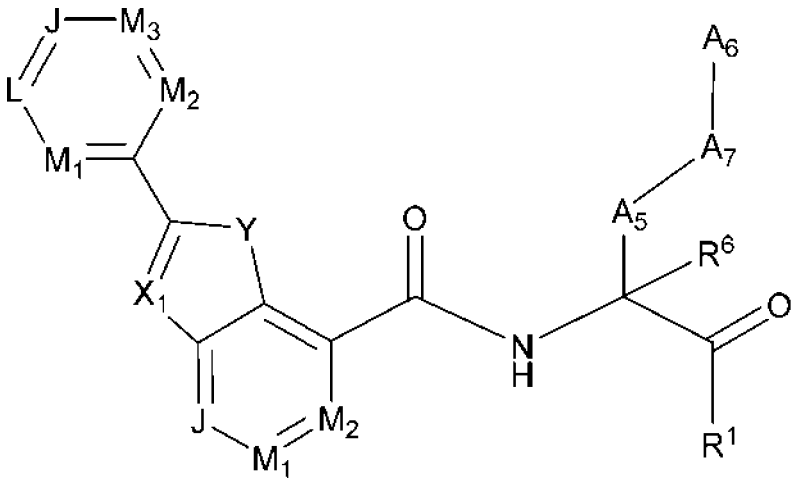
，其中J、L、M_1、M_2、M_3、M_4及M_5各自獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；且各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基。

在式(**I**)、(**III**)、(**III-a**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)或(**I-p**)的一些實施例中，其中A_3具有結構：



，其中X係選自由C(R^4)及N組成之群；Y選自O及S；且R^4係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基。

式(**I**)化合物的一些實施例包括具有式(**I-o**)結構之化合物：



I-o

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y係選自由以下各項組成之群：NR^5、O、S及SO_2；X_1係選自由$C(R^4)$及N組成之群；J、L、M_1、M_2及M_3各自獨立地選自由$C(R^4)$及N組成之群；R^4係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基及C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)。

在式(**I-o**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中；J、L、M_1、M_2及M_3獨立地選自由CH及N組成之群。

在　式(**I**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)、(**I-o**)或(**I-p**)的一些實施例中，其中A_5、A_7及A_6的視情況經取代之部分中之至少一者經^{18}F取代。

在　式(**I**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)、(**I-o**)或(**I-p**)的一些實施例中，其中A_5、A_7及A_6的視情況經取代之部分中之至少一者經含有一或多個^{11}C之C_1-C_6烷基取代。

在　式(**I**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)、(**I-o**)或(**I-p**)的一些實施例中，A_6為苯基。

在　式(**I**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)、(**I-o**)或(**I-p**)的一些實施例中，A_6係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、視情況經取代之C_{1-8}烷基、視情況經取代之-O-C_{1-6}烷基及視情況經取代之-O C_{2-6}烯基。

在　式(**I**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)、(**I-o**)或(**I-p**)的一些實施例中，A_7為-CH_2-。

在　式(**I**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)、(**I-o**)或(**I-p**)的一些實施例中，A_7為-CH=CH-。

在　式(**I**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)、(**I-o**)或(**I-p**)的一些實施例中，A_7為-O-。

在　式(**I**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)、(**I-o**)或(**I-p**)的一些實施例中，A_7為S。

在　式(**I**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)、(**I-o**)或(**I-p**)的一些實施例中，A_7為單鍵。

在　式(**I**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、(**I-j**)、(**I-k**)、(**I-m**)、(**I-n**)、(**I-o**)或(**I-p**)的一些實施例中，A_7為視情況經取代之C_{6-10}芳基。

在　式(**I**)、(**I-a**)、(**I-b**)、(**I-c**)、(**I-d**)、(**I-e**)、(**I-f**)、(**I-g**)、(**I-h**)、

(I-j)、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_7為苯基。

在　式**(I)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_5為$-CH_2-$。

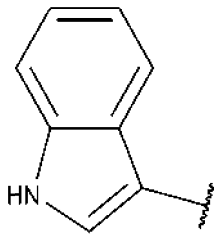
在　式**(I)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，其中A_5為$-CH_2-$或$-CH_2CH_2-$；A_7為單鍵；且A_6係選自由以下各項組成之群：C_1-C_4烷基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之5-10員雜芳基。

在　式**(I)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_6為視情況經取代之苯基。

在　式**(I)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，其中A_6為未經取代之苯基。

在　式**(I)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，其中A_6為視情況經一或多個C_{1-4}烷基、C_{3-7}碳環基、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基取代之苯基。

在　式**(I)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_6具有結構：



。

在　式**(I)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、

(I-j)、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，其中A_5為單鍵，A_7為單鍵；且A_6為C_1-C_5烷基。

在　式**(I)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，A_6係選自由以下各項組成之群：乙基、正丙基、異丙基、異丁基、2,2-二甲基丙基及1,2-二甲基丙基。

在 式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-o)**或**(I-p)**的 一 些 實 施 例 中 ，R^1為$CONR^2R^3$。

在 式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，R^2為-H且R^3為視情況經取代之C_{1-4}烷基。

在 式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，其中R^2為-H且R^3係選自由以下各項組成之群：-H、視情況經C-醯胺基取代之C_1-C_4烷基及C_3-C_6環烷基。

在 式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，R^3係選自乙基或環丙基。

在 式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，R^3為經C-醯胺基取代之甲基。

在 式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、

(I-g)、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，R^3為H。

在 式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，R^3為視情況經取代之C_{1-4}烷基。

在 式**(I)**、**(III)**、**(III-a)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，R^3為苯甲基。

在　式**(I)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，R^6為-H及視情況經取代之C_{1-4}烷基。

在　式**(I)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，R^6為視情況經取代之C_{1-4}烷基。

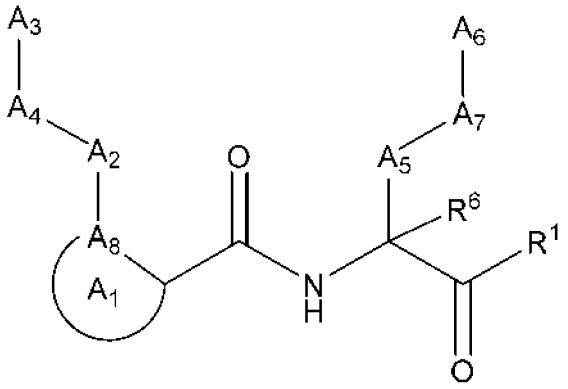
在　式**(I)**、**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-h)**、**(I-j)**、**(I-k)**、**(I-m)**、**(I-n)**、**(I-o)**或**(I-p)**的一些實施例中，R^6為甲基。

在式**(I)**的一些實施例中，A_1係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之6-10員雜環基；視情況經一或多個C_{1-4}烷基、C_{3-7}碳環基、鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代之5員雜環基；視情況經取代之5、8或9員雜芳基；及視情況經取代之C_{3-10}碳環基。

在式**(I)**的一些實施例中，A_1係選自由以下各項組成之群：視情況經一或多個C_{1-4}烷基、C_{3-7}碳環基、鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代之5員雜環基及視情況經取代之5員雜芳基。

在式**(I)**的一些實施例中，A_1為視情況經取代之5員雜芳基。

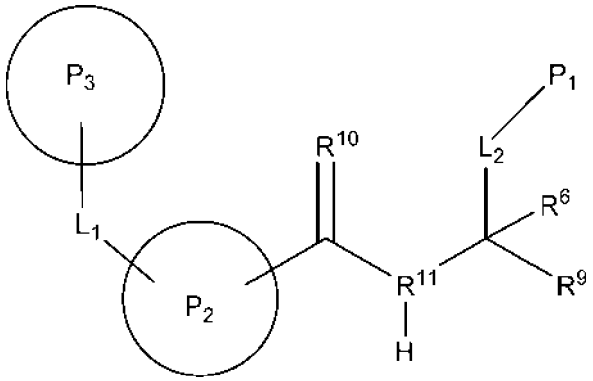
式**(I)**化合物的一些實施例包括具有式**(I-p)**結構之化合物：



I-p

或其醫藥學上可接受之鹽。

一些實施例提供式(**II**)化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

P_2為視情況經取代之環狀部分，其尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶9 P2袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly190、Phe233、Gly253、His254以及Ala255；

L_1為一鍵或由選自由以下各項組成之群的1至25個原子組成的部分：碳、氧、氮、氫及硫；

P_3為視情況經取代之環狀部分，其經L_1定位且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_3的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶9 P3袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更

近的範圍內：Gly189、Gly190、Ser191、Thr236以及Gly253；

R^{10}為側氧基且經P_2定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{10}與鈣蛋白酶9 Gly190醯胺形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

R^{11}為氮且經其所鍵結之碳定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{11}與鈣蛋白酶9 Gly253羰基形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

L_2為一鍵或由選自由以下各項組成之群的1至25個原子組成的部分：碳、氧、氮、氫及硫；

P_1為經L_2定位之部分且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_1的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶9 P1袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly95、Lys188、Gly189及Ser242；

R^9為經其所連接之碳定位的部分，使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^9的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶9部分形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內：Gln91、Cys97及His254；以及

R^6選自-H及視情況經取代之C_{1-4}烷基。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中：R^9為-$(C=R^{12})(C=R^{13})NR^2R^3$；

R^{12}為側氧基且定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{12}與鈣蛋白酶9 His254咪唑形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

R^{13}為側氧基且定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{13}與選自由Gln91側鏈羧醯胺及Cys97主鏈醯胺組成之群的至少一個鈣蛋白酶9部分

形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；以及

R^2及R^3獨立地選自-H、視情況經取代之C_{1-4}烷基、視情況經取代之C_{3-7}碳環基、視情況經取代之5-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之C_{6-10}芳基(C_1-C_6)烷基及視情況經取代之5-10員雜芳基。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^{12}定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{12}在距鈣蛋白酶9 His254咪唑2.6至3.2 Å或更近範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^{12}定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{12}在距鈣蛋白酶9 His254咪唑2.6至3.0 Å或更近範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^{13}定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{13}在距包括Gln91側鏈羧醯胺及Cys97主鏈醯胺之鈣蛋白酶9部分2.6至3.5 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^{13}定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{13}在距包括Gln91側鏈羧醯胺及Cys97主鏈醯胺之鈣蛋白酶9部分2.6至3.2 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^9經其所連接之碳定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^9的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶9部分形成極性相互作用且在距其3.6Å或更近的範圍內：Gln91、Cys97及His254。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^9經其所連接之碳定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^9的至少一個原子在距包括Gln91側鏈羧醯胺及Cys97主鏈醯胺之鈣蛋白酶9部分2.6至3.6 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^9經其所連接之碳定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^9的至少一個原子在距包括Gln91側鏈羧醯胺及Cys97主鏈醯胺之鈣蛋白酶9部分2.9至3.2 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^9中的碳原子在其與Cys97的連接點處形成共價鍵。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中共價鍵長度介於1.7與1.9 Å之間。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_2為視情況經取代之5員雜芳基。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^{11}經其所鍵結之碳定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{11}與鈣蛋白酶9 Gly253羰基形成極性相互作用且在距其3.6 Å或更近的範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，P_2的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1 P2袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly208、Ser251、Gly271、His272及Ala273；

P_3經L_1定位且尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶1時，P_3的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1 P3袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly207、Gly208、Ser209、Ile254及Gly271；

R^{10}經P_2定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^{10}與鈣蛋白酶1 Gly208醯胺形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

R^{11}經其所鍵結之碳定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^{11}與鈣

蛋白酶1 Gly271羰基形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

P_1經L_2定位且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，P_1的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1 P1袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly113、Ser206、Gly207及Met260；以及

R^9經其所連接之碳定位，使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^9的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1部分形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內：Gln109、Cys115及His272。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中：

P_2之尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，P_2的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2 P2袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近範圍內：Gly198、Ser241、Gly261、His262及Ala263；

P_3經L_1定位且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，P_3的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2 P3袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近範圍內：Gly197、Gly198、Ala199、Ile244及Gly261；

R^{10}經P_2定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^{10}與鈣蛋白酶2 Gly198醯胺形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

R^{11}經其所鍵結之碳定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^{11}與鈣蛋白酶2 Gly261羰基形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

P_1經L_2定位且尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶2時，P_1的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2 P1袋部分形

成非極性相互作用且在距其5Å或更近範圍內：Gly103、Ser196、Gly197及Ser250；以及

R^9經其所鍵結之碳定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^9的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2部分形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內：Gln99、Cys105及His262。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子在距Gly190羰基氧2.6至3.6 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子在距Gly190羰基氧2.9至3.3 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子在距Phe233中的碳原子2.8至4.8 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子在距Phe233中的碳原子2.9至3.3 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子在距Gly253羰基氧2.6至3.7 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子在距Gly253羰基氧2.9至3.3 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子在距Ala255氮2.9至4.8 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子在距Ala255氮3.2至4.0 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_3的尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_3的至少一個原子在距Gly189 C-α 3.1至4.3 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_3的尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_3的至少一個原子在距Gly189 C-α 3.2至4.0 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_3的尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_3的至少一個原子在距Gly190羰基氧 3.0至4.3 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_3的尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_3的至少一個原子在距Gly190羰基氧3.2至4.0 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_3的尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_3的至少一個原子在距Ser191氮3.2至4.8 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_3的尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_3的至少一個原子在距Ser191氮3.2至4.0 Å

範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^{10}經P_2定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{10}在距鈣蛋白酶9 Gly190醯胺2.6至3.5 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^{10}經P_2定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{10}在距鈣蛋白酶9 Gly190醯胺2.9至3.3 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^{11}經其所鍵結之碳定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{11}在距鈣蛋白酶9 Gly253羰基2.6至3.6 Å或更近的範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^{11}經其所鍵結之碳定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{11}在距鈣蛋白酶9 Gly253羰基2.9至3.3 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_1經L_2定位且尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_1的至少一個原子在距Gly95羰基氧3.2至4.4 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_1經L_2定位且尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_1的至少一個原子在距Gly95羰基氧3.2至4.0 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_1經L_2定位且尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_1的至少一個原子在距Lys188羰基碳3.2至4.7 Å範圍內。

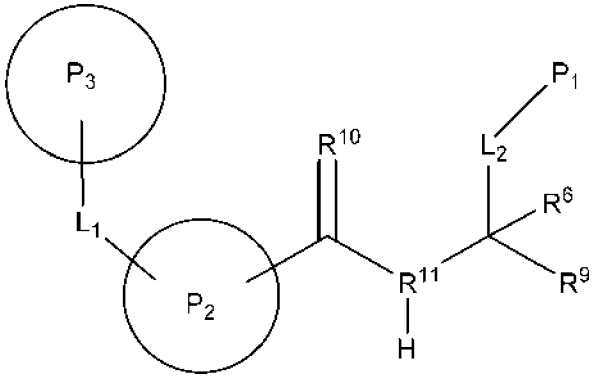
式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_1經L_2定位且尺寸及構

形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_1的至少一個原子在距Lys188羰基碳2.6至4.0 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_1經L_2定位且尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_1的至少一個原子在距Gly189 C-α 3.0至4.1 Å範圍內。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_1經L_2定位且尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_1的至少一個原子在距Gly189 C-α 3.2至4.0 Å範圍內。

一些實施例提供式(**II**)化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

P_2為視情況經取代之環狀部分，其尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶1時，P_2的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1 P2袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly208、Ser251、Gly271、His272及Ala273；

L_1為一鍵或由選自由以下各項組成之群的1至25個原子組成的部分：碳、氧、氮、氫及硫；

P_3為視情況經取代之環狀部分，其經L_1定位且尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶1時，P_3的至少一個原子與選自由以下各項組成之群

的至少一個鈣蛋白酶1 P3袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly207、Gly208、Ser209、Ile254及Gly271；

R^{10}為側氧基且經P_2定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^{10}與鈣蛋白酶1 Gly208醯胺形成極性相互作用且在距其4 Å或更近的範圍內；

R^{11}為氮且經其所鍵結之碳定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^{11}與鈣蛋白酶1 Gly271羰基形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

L_2為一鍵或由選自由以下各項組成之群的1至25個原子組成的部分：碳、氧、氮、氫及硫；

P_1為經L_2定位之部分且尺寸及構形使得當化合物結合至鈣蛋白酶1時，P_1的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1 P1袋部分形成非極性相互作用且在距其5 Å或更近的範圍內：Gly113、Ser206、Gly207及Met260；

R^9為經其所連接之碳定位的部分，使得當化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^9的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1部分形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內：Gln109、Cys115及His272；且R^6選自-H及視情況經取代之C_{1-4}烷基。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^9為-$(C=R^{12})(C=R^{13})NR^2R^3$；

R^{12}為側氧基且定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^{12}與鈣蛋白酶1 His272咪唑形成極性相互作用且在距其4 Å或更近的範圍內；

R^{13}為側氧基且定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^{13}與選自由Gln109側鏈羧醯胺及Cys115主鏈醯胺組成之群的至少一個鈣蛋白酶1部分

形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；以及

R^2及R^3獨立地選自-H、視情況經取代之C_{1-4}烷基、視情況經取代之C_{3-7}碳環基、視情況經取代之5-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之C_{6-10}芳基(C_1-C_6)烷基及視情況經取代之5-10員雜芳基。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^9經其所連接之碳定位，使得當化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^9的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1部分形成極性相互作用且在距其3.5Å或更近的範圍內：Gln109、Cys115及His272。

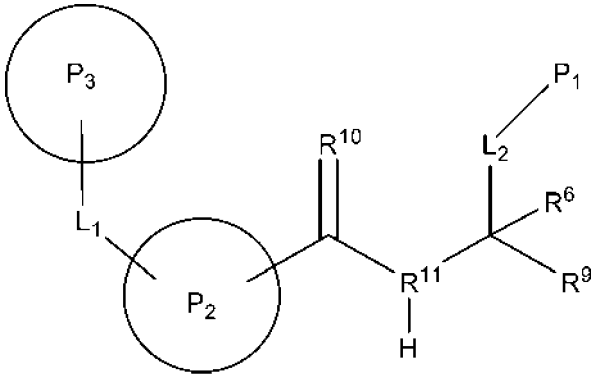
式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^9中的碳原子在其與Cys115之連接點處形成共價鍵。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中共價鍵長度介於1.7與1.9 Å之間。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_2為視情況經取代之5員雜芳基。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^{11}經其所鍵結之碳定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^{11}與鈣蛋白酶1 Gly271羰基形成極性相互作用且在距其3.5 Å或更近的範圍內。

一些實施例提供式(**II**)化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

P_2為視情況經取代之環狀部分，其尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，P_2的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2 P2袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly198、Ser241、Gly261、His262及Ala263；

L_1為一鍵或由選自由以下各項組成之群的1至25個原子組成的部分：碳、氧、氮、氫及硫；

P_3為視情況經取代之環狀部分，其經L_1定位且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，P_3的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2 P3袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly197、Gly198、Ala199、Ile244及Gly261；

R^{10}為側氧基且經P_2定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^{10}與鈣蛋白酶2 Gly198醯胺形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

R^{11}為氮且經其所鍵結之碳定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^{11}與鈣蛋白酶2 Gly261羰基形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

L_2為一鍵或由選自由以下各項組成之群的1至25個原子組成的部分：碳、氧、氮、氫及硫；

P_1為經L_2定位之部分且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，P_1的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2 P1袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近範圍內：Gly103、Ser196、Gly197及Ser250；

R^9為經其所連接之碳定位的部分，使得當化合物結合至鈣蛋白酶2

時，R^9的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2部分形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內：Gln99、Cys105及His262；且R^6選自-H及視情況經取代之C_{1-4}烷基。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^9為-$(C=R^{12})(C=R^{13})NR^2R^3$；

R^{12}為側氧基且定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^{12}與鈣蛋白酶2 His262咪唑形成極性相互作用且在距其4 Å或更近的範圍內；

R^{13}為側氧基且定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^{13}與選自由Gln99側鏈羧醯胺及Cys105主鏈醯胺組成之群的至少一個鈣蛋白酶2部分形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；以及

R^2及R^3獨立地選自-H、視情況經取代之C_{1-4}烷基、視情況經取代之C_{3-7}碳環基、視情況經取代之5-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之C_{6-10}芳基(C_1-C_6)烷基及視情況經取代之5-10員雜芳基。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^9經其所連接之碳定位，使得當化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^9的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2部分形成極性相互作用且在距其3.5Å或更近的範圍內：Gln99、Cys105及His262。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^9中的碳原子在其與Cys195之連接點處形成共價鍵。

式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中共價鍵長度介於1.7與1.9 Å之間。

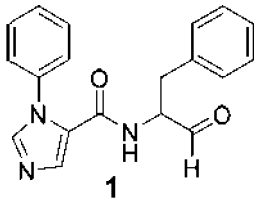
式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中P_2為視情況經取代之5員雜芳基。

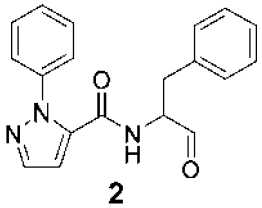
式(**II**)化合物的一些實施例包括化合物，其中R^{11}經其所鍵結之碳定位使得當化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^{11}與鈣蛋白酶2 Gly261羰基形成極性相互作用且在距其3.5 Å或更近的範圍內。

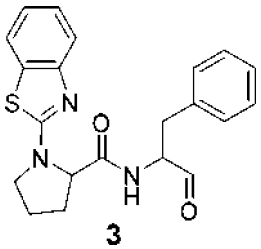
一些實施例包括選自由以下各項組成之群的化合物：化合物1至90、化合物92至94、化合物195、化合物197至235、化合物238至273、化合物276至281、化合物283至299、化合物303至309、化合物313至363、化合物365、化合物367至410、化合物413至424、化合物428至445、化合物447至448、化合物454至532、化合物540、化合物546至588、化合物591至605、化合物607至611、化合物613至630，及其醫藥學上可接受之鹽，因此此類化合物在本文描述。

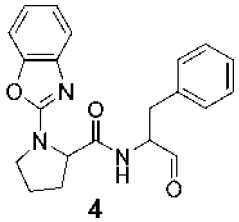
一些實施例包括選自由以下各項組成之群的化合物：化合物91、196、274、282、310至312、364、366、411、536、541，及其醫藥學上可接受之鹽，因此此類化合物在本文描述。

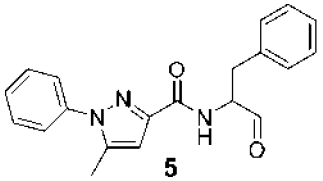
一些實施例包括選自由以下各項組成之群的化合物：

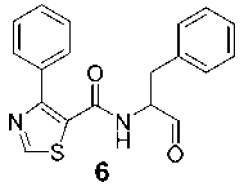

1

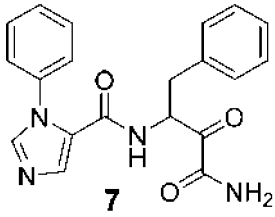

2

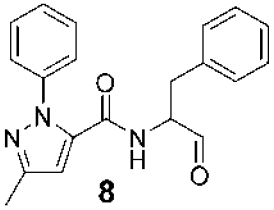

3

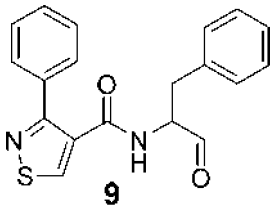

4

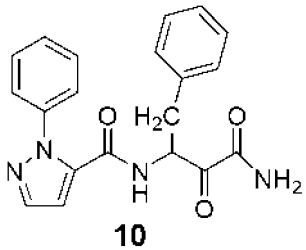

5

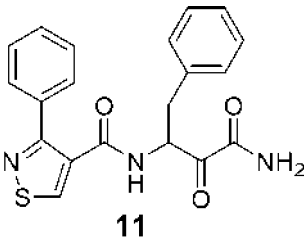

6

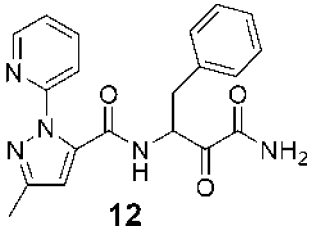

7

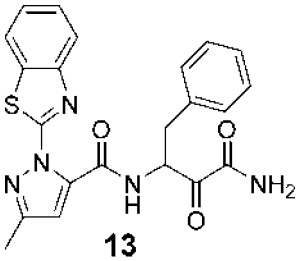

8

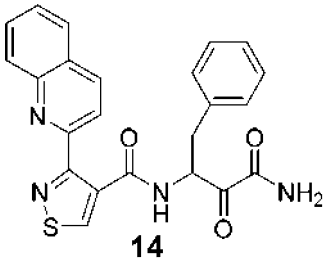

9

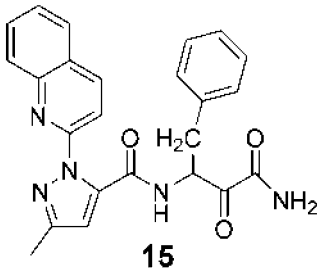

10

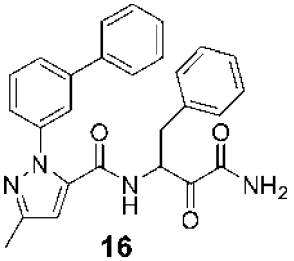

11

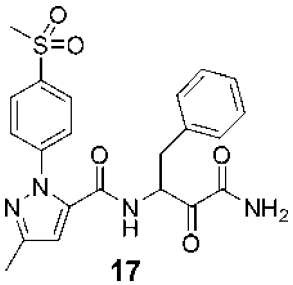

12

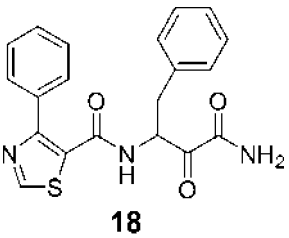

13

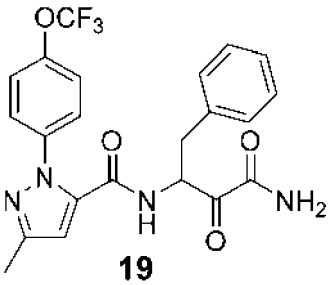

14


15

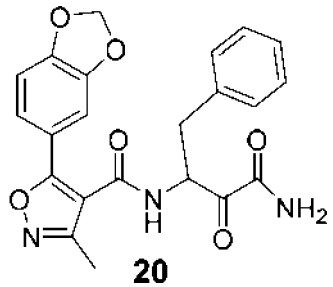

16


17

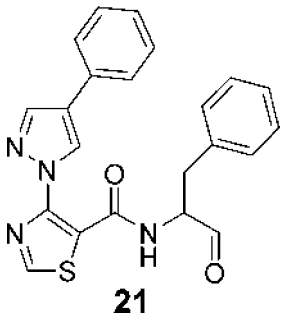

18



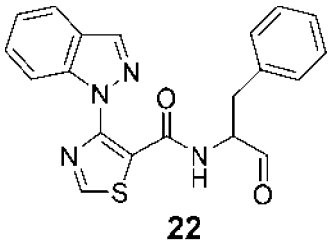
19



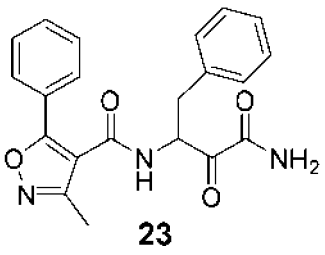
20



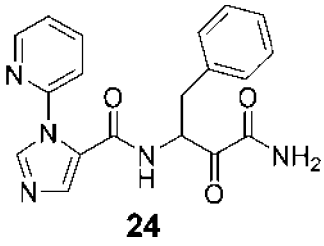
21



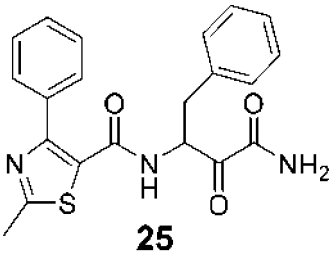
22



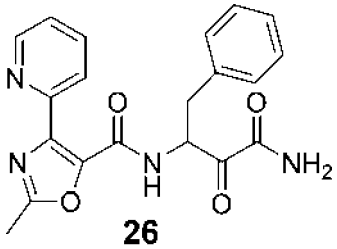
23



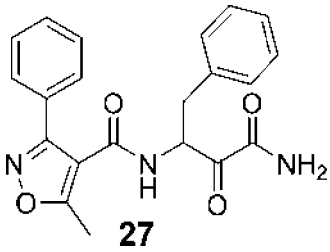
24



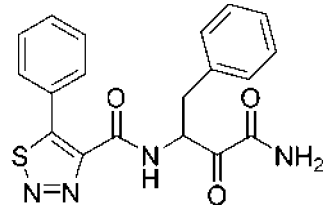
25



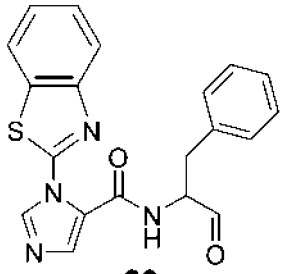
26



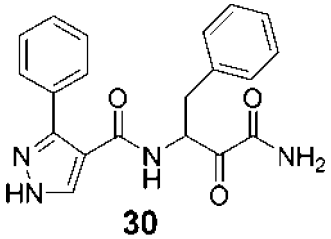
27



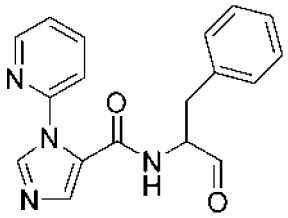
28



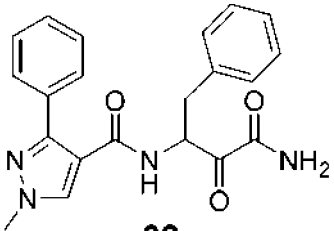
29



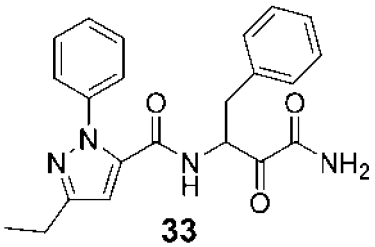
30



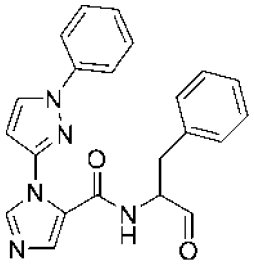
31



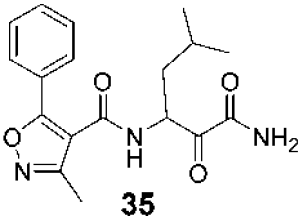
32



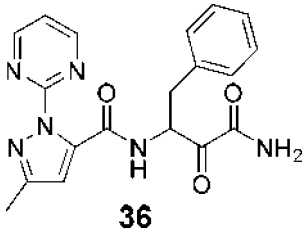
33



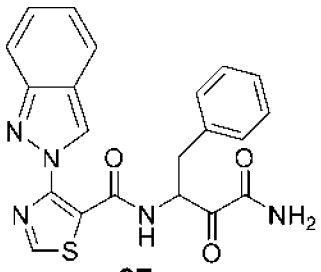
34



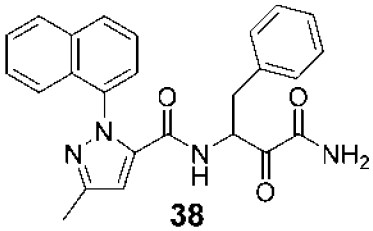
35



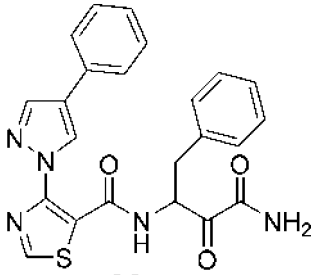
36



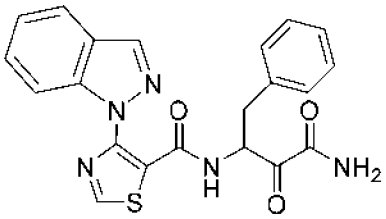
37



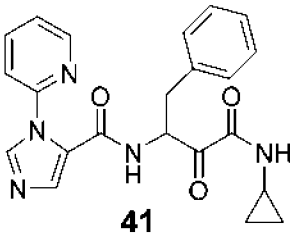
38



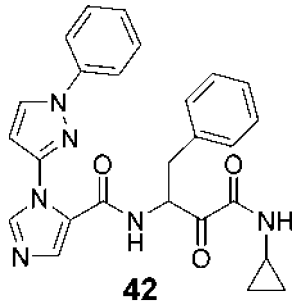
39



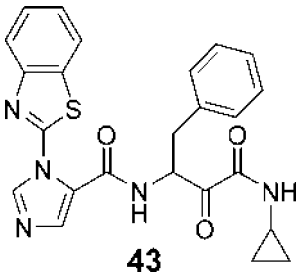
40



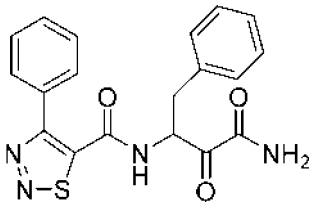
41



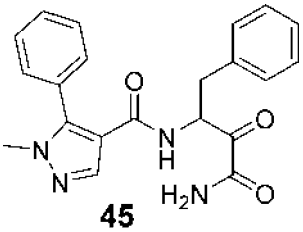
42



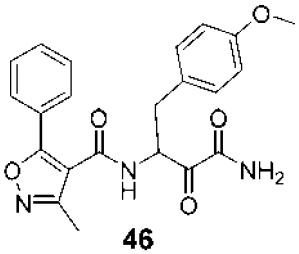
43



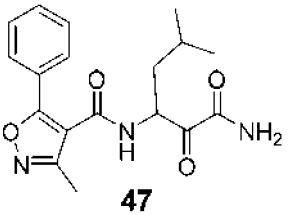
44



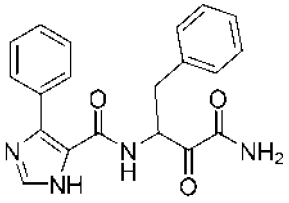
45



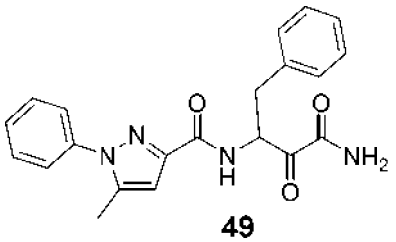
46



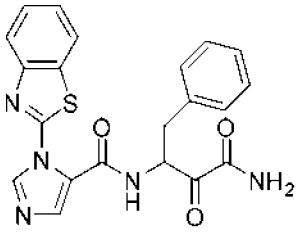
47



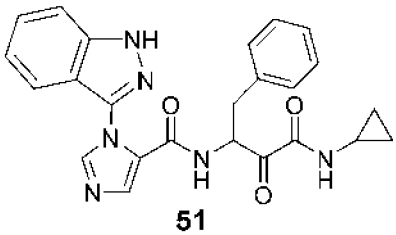
48



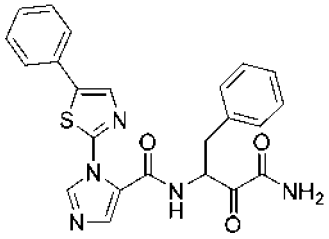
49



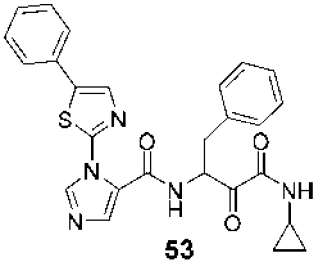
50



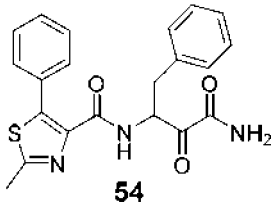
51



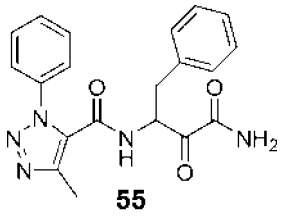
52



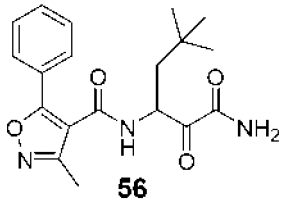
53



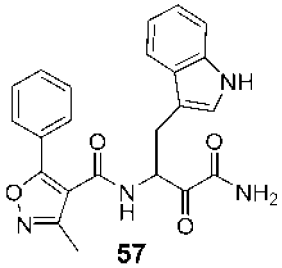
54



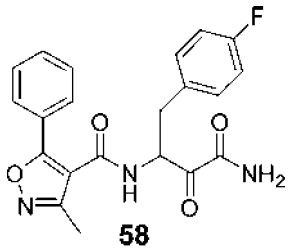
55



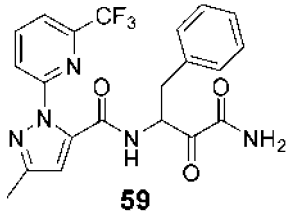
56



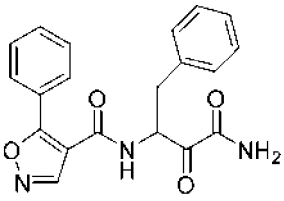
57



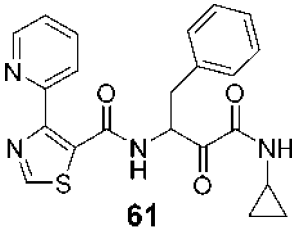
58



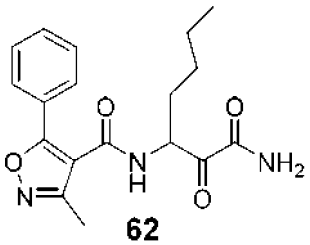
59



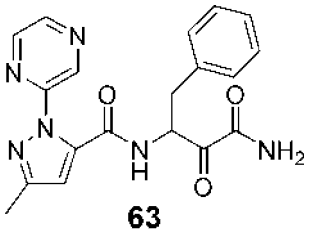
60



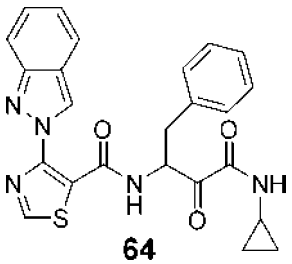
61



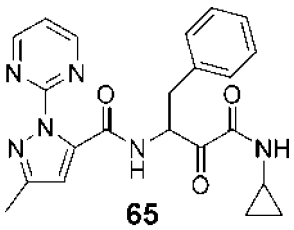
62



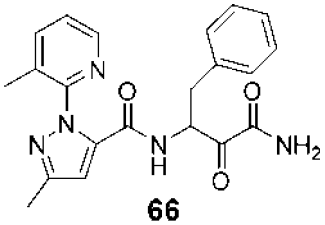
63



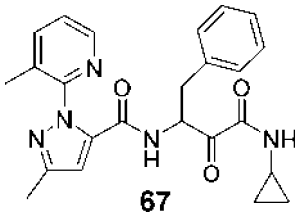
64



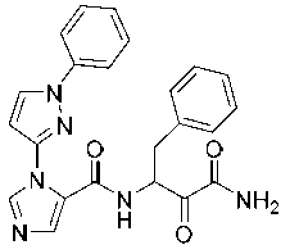
65



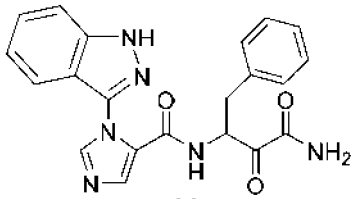
66



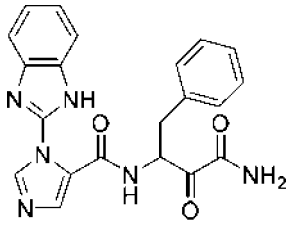
67



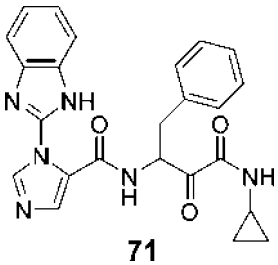
68



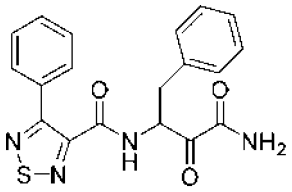
69



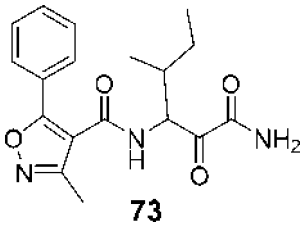
70



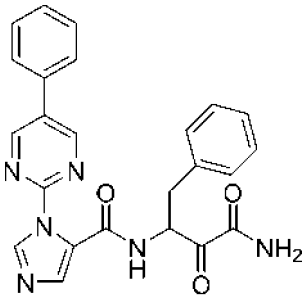
71



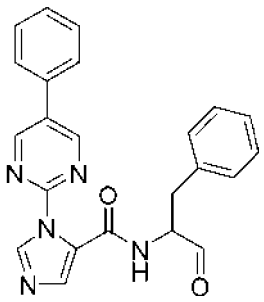
72



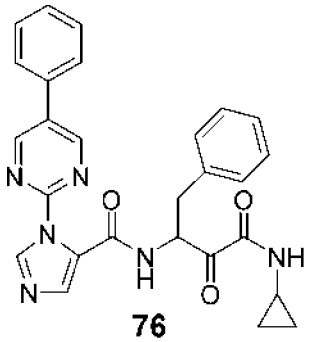
73



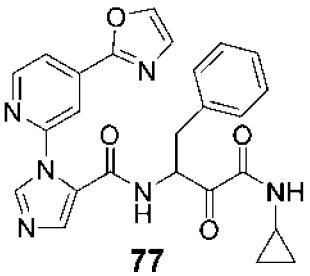
74



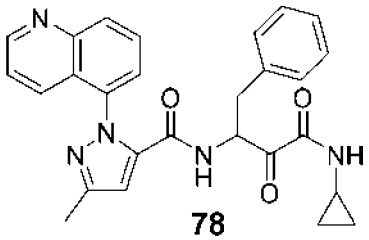
75



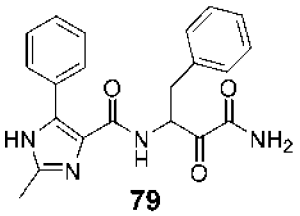
76



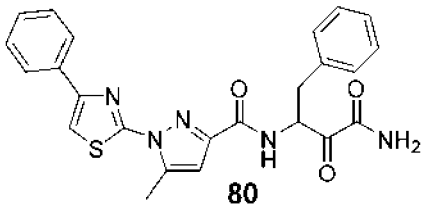
77



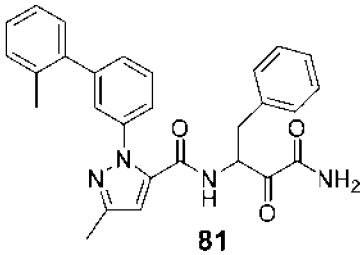
78



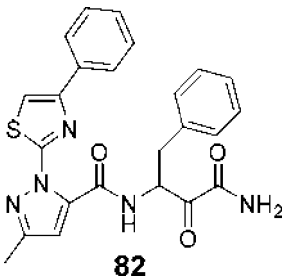
79



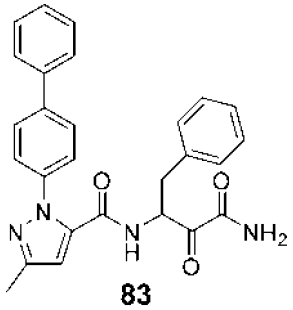
80



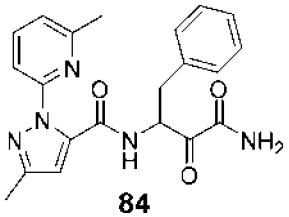
81



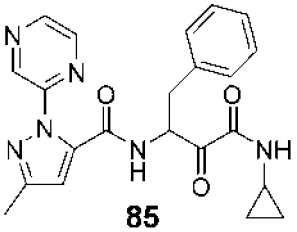
82



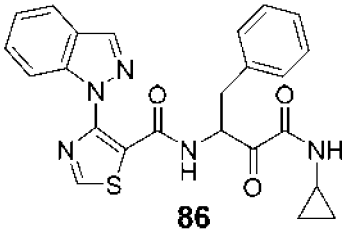
83



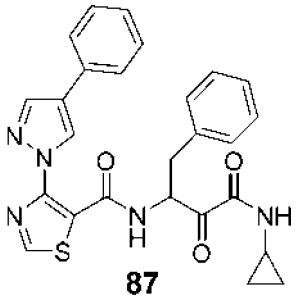
84



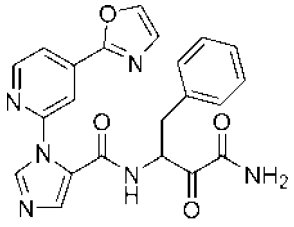
85



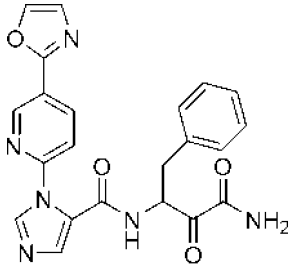
86



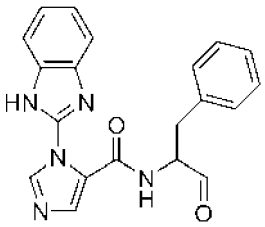
87



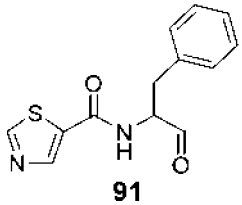
88



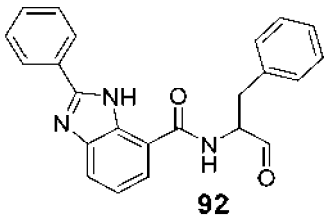
89



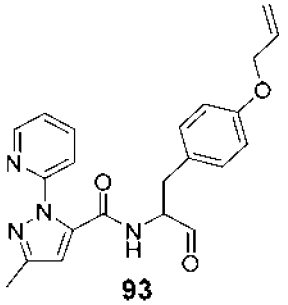
90



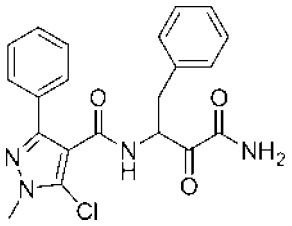
91



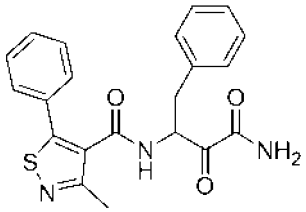
92



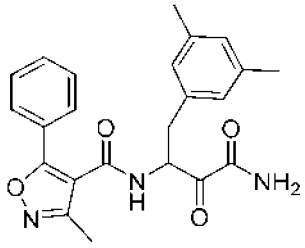
93



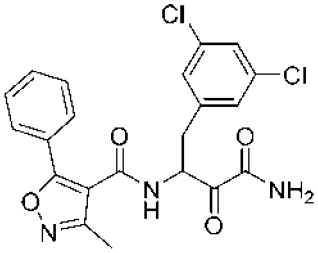
94



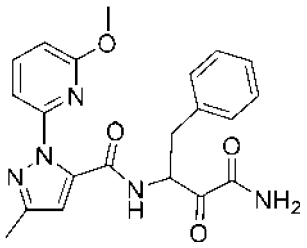
96



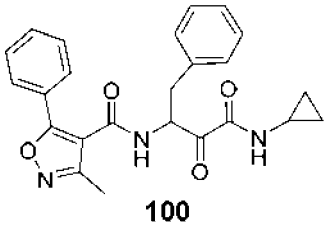
97



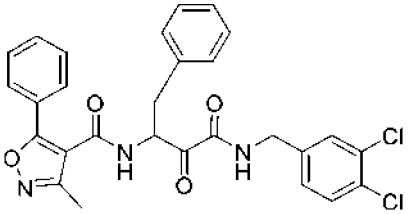
98



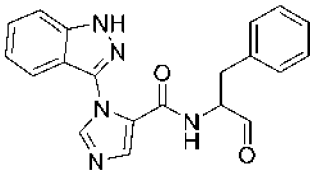
99



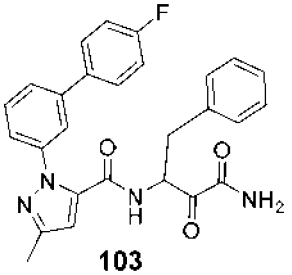
100



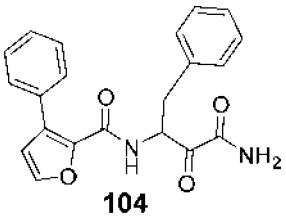
101



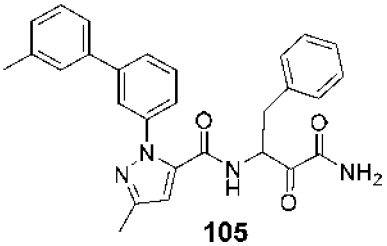
102



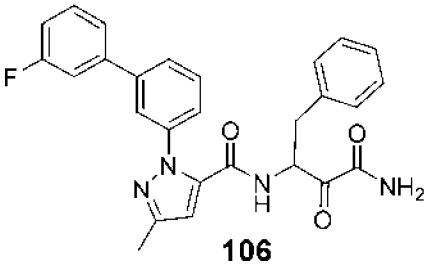
103



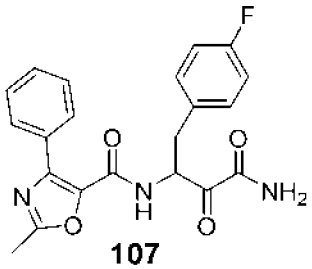
104



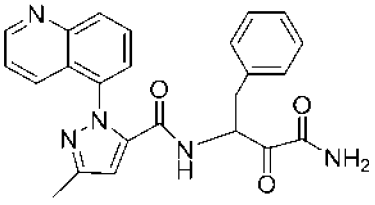
105



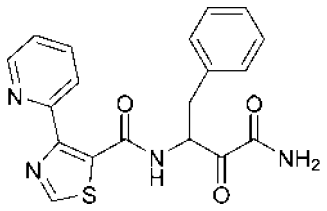
106



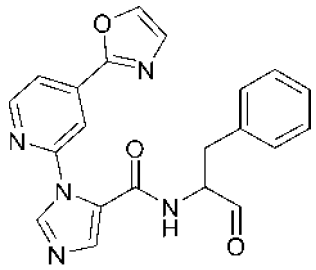
107



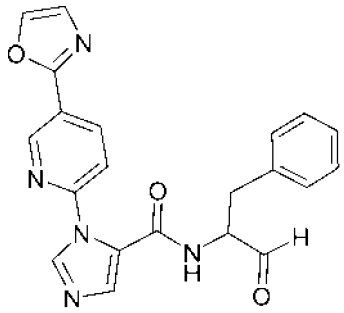
108



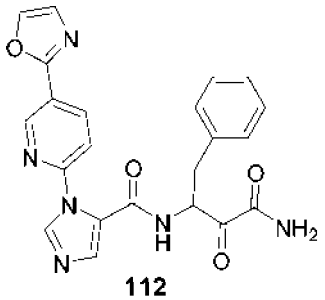
109



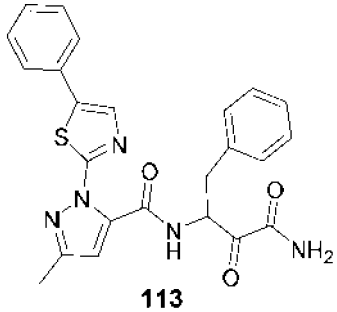
110



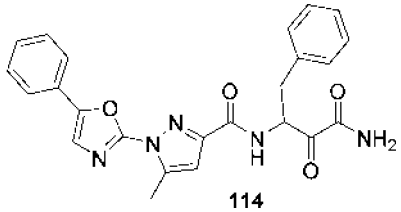
111



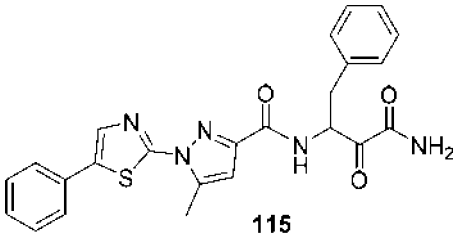
112



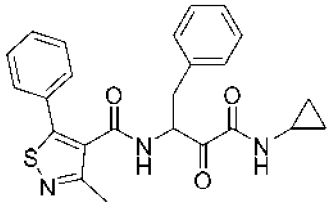
113



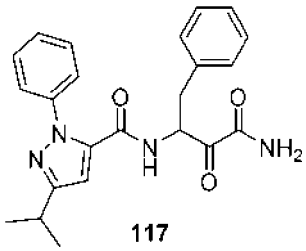
114



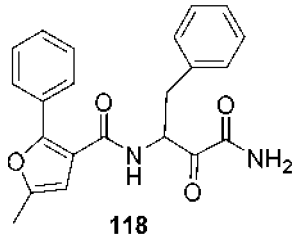
115



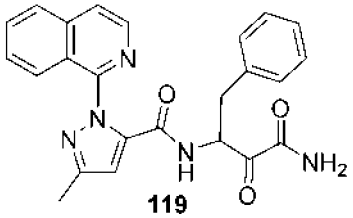
116



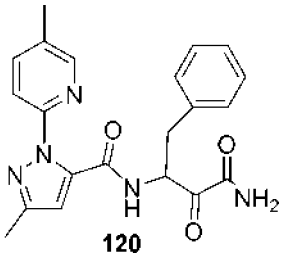
117



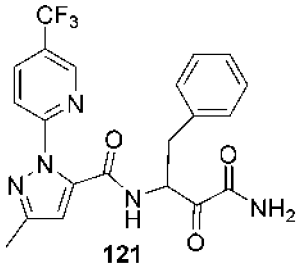
118



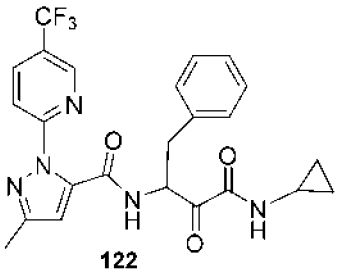
119



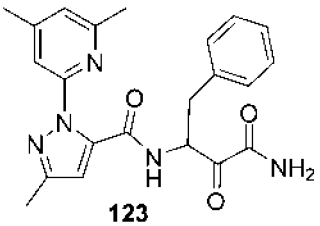
120



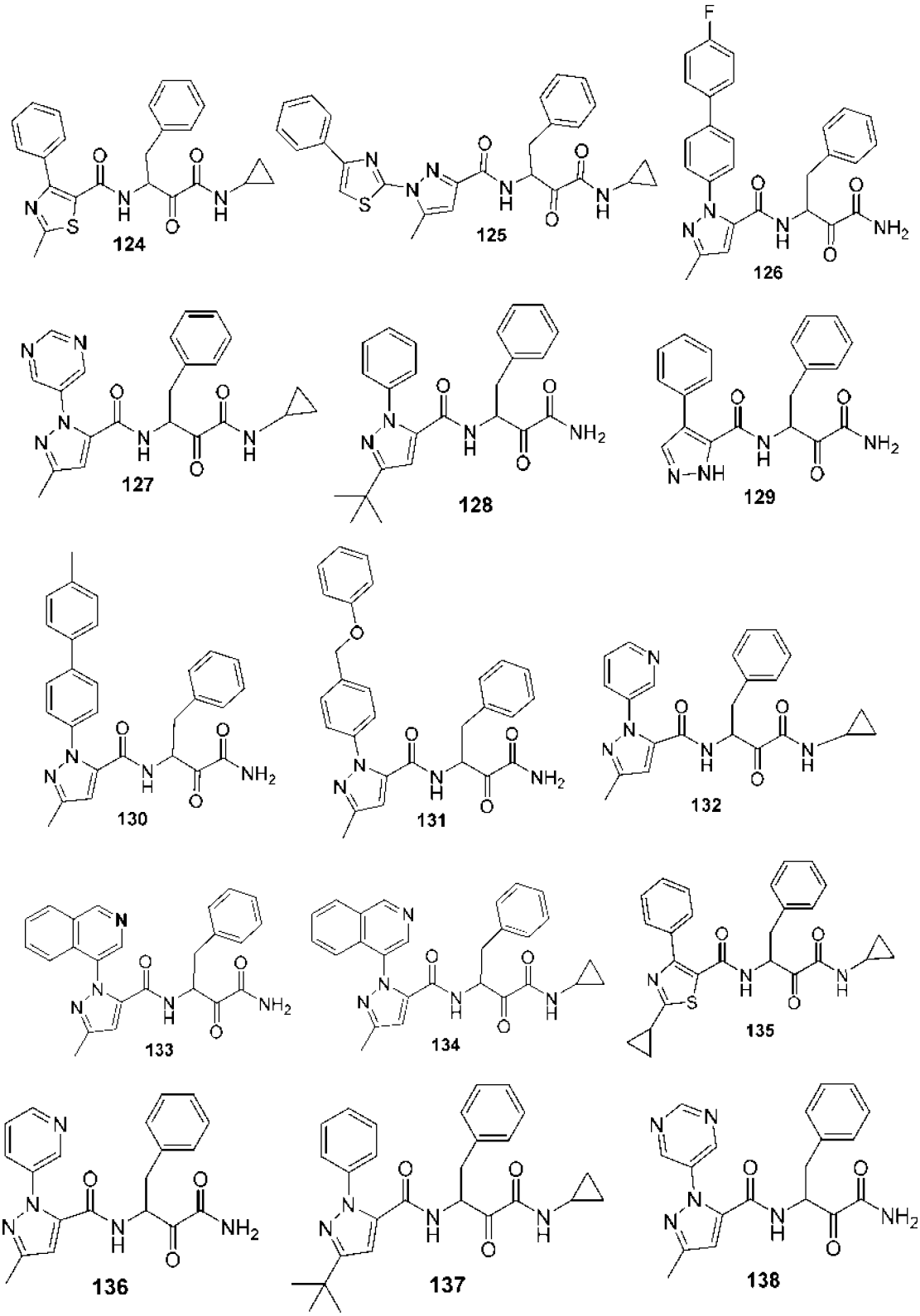
121

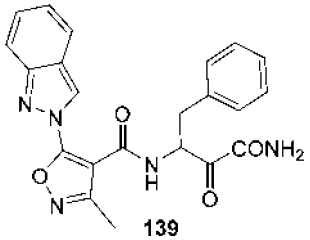


122

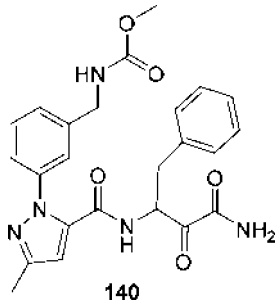


123

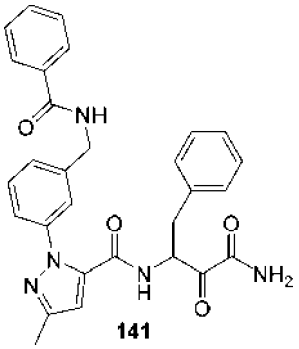

124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138



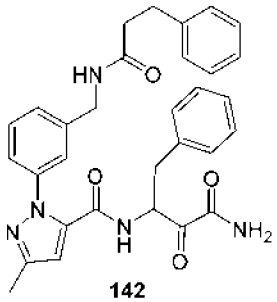
139



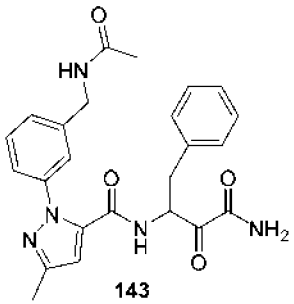
140



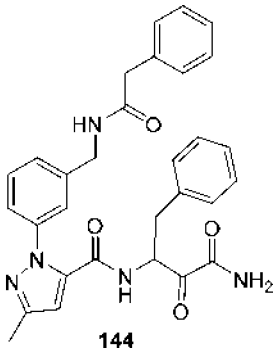
141



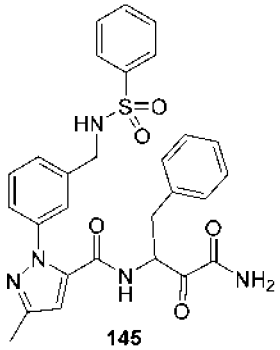
142



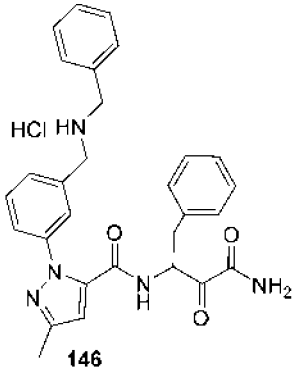
143



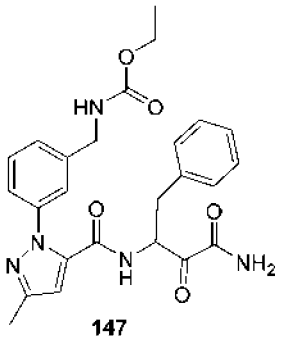
144



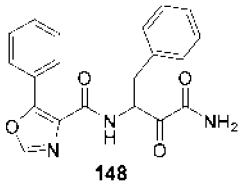
145



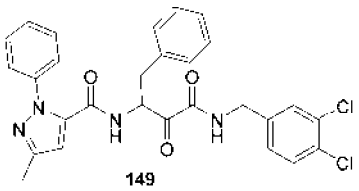
146



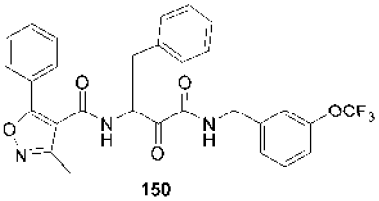
147



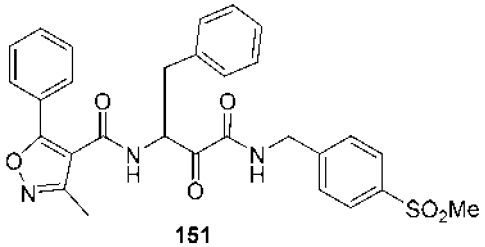
148



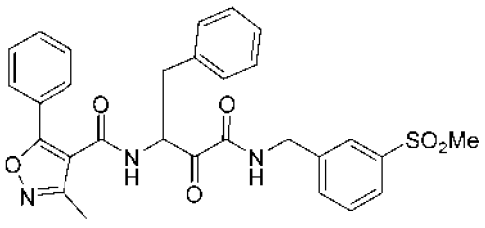
149



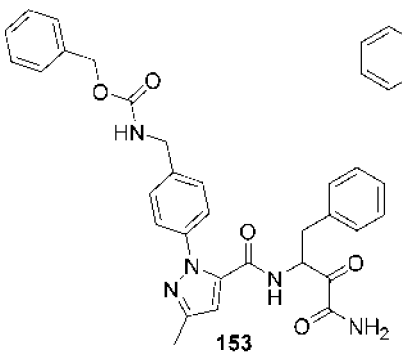
150



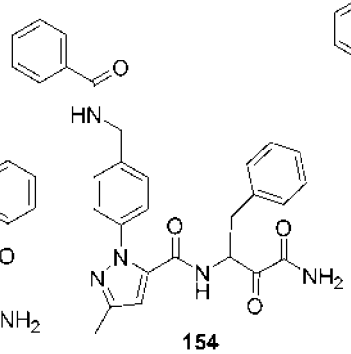
151



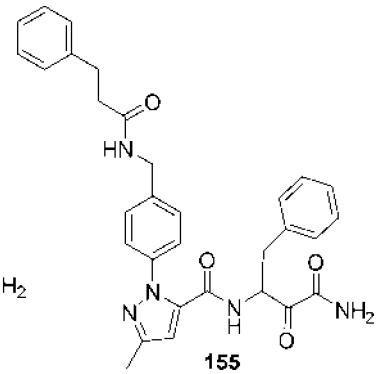
152



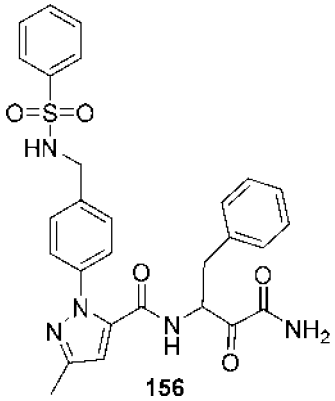
153



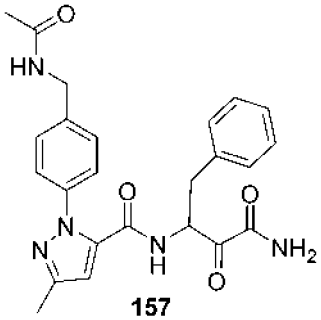
154



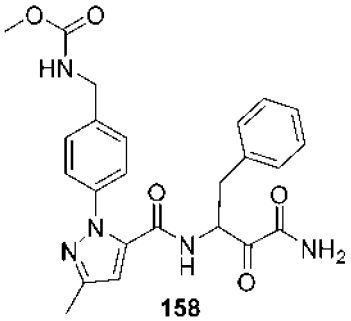
155



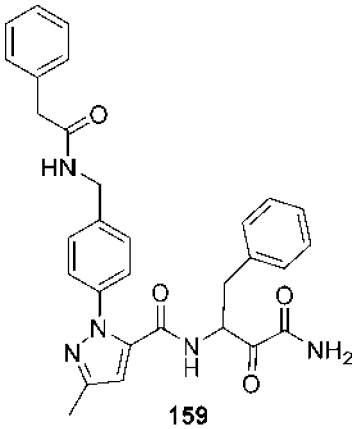
156



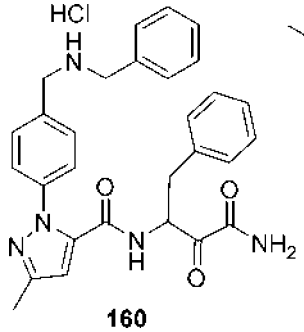
157



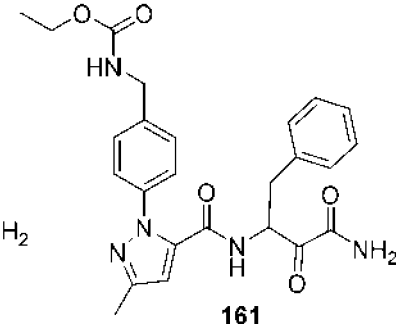
158



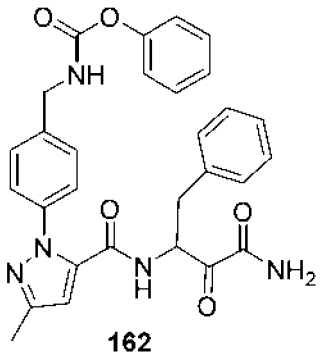
159



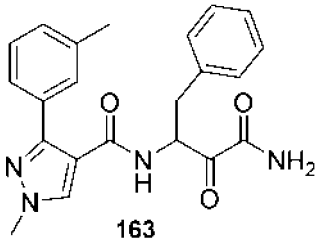
160



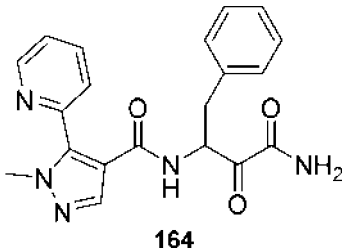
161



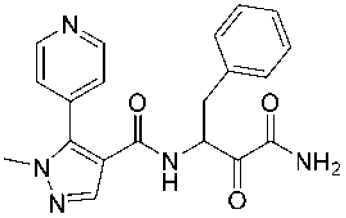
162



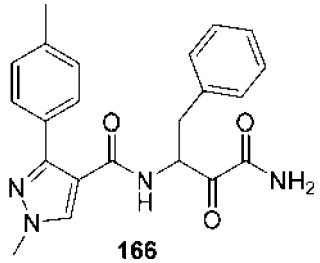
163



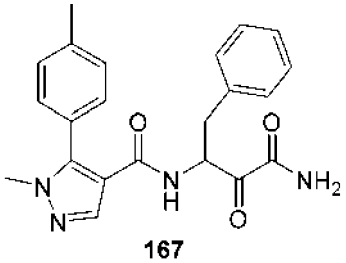
164



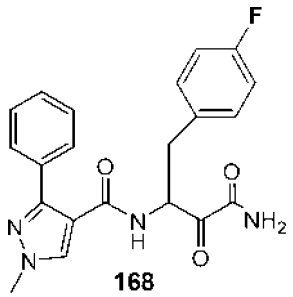
165



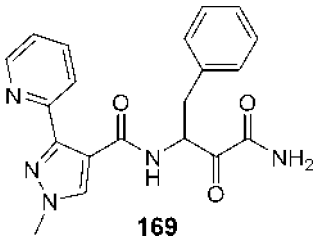
166



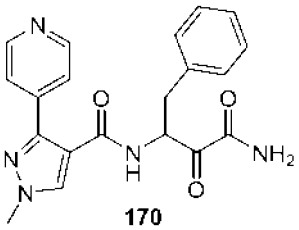
167



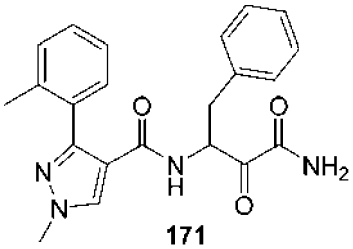
168



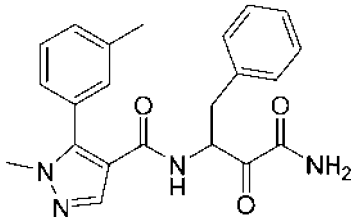
169



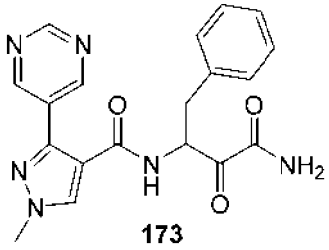
170



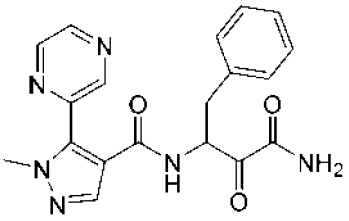
171



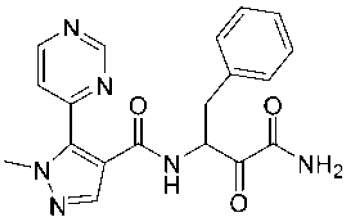
172



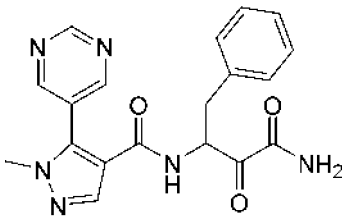
173



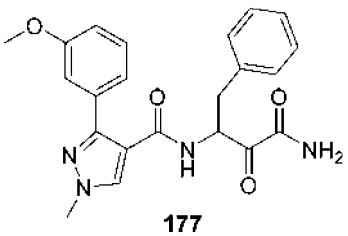
174



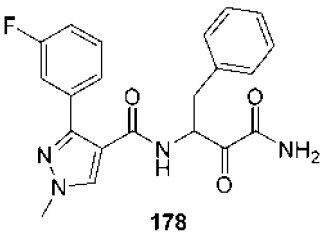
175



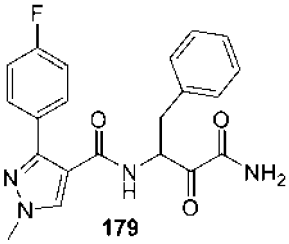
176



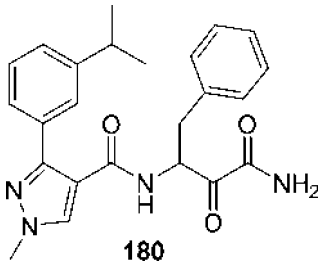
177



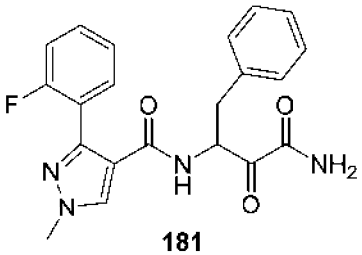
178



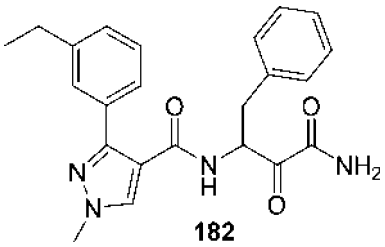
179



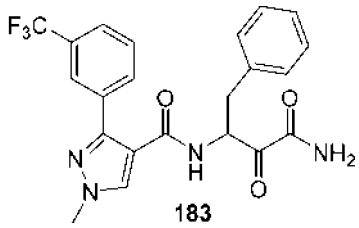
180



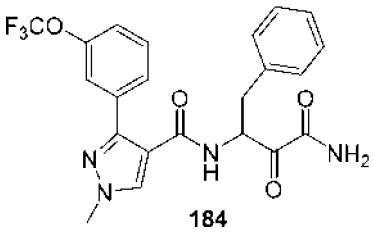
181



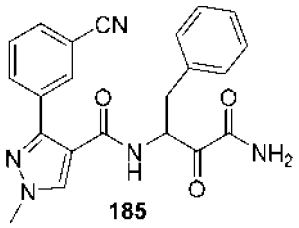
182



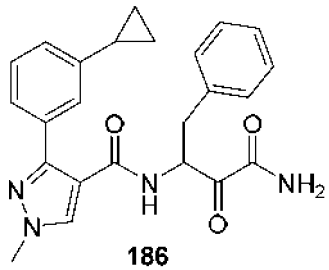
183



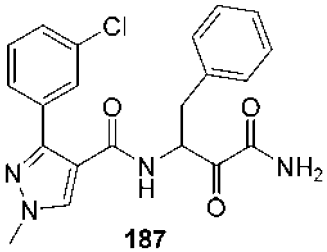
184



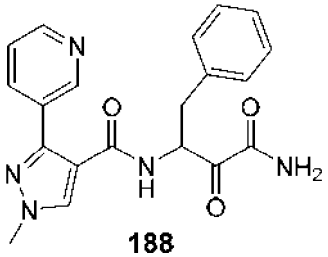
185



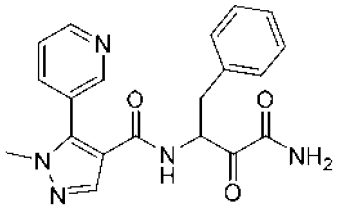
186



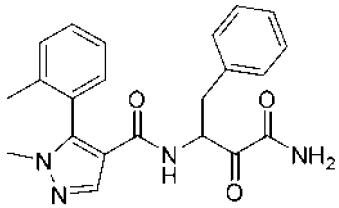
187



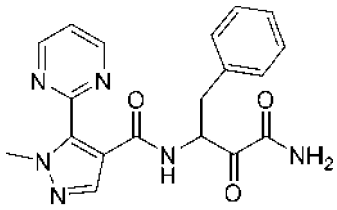
188



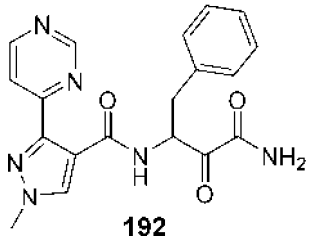
189



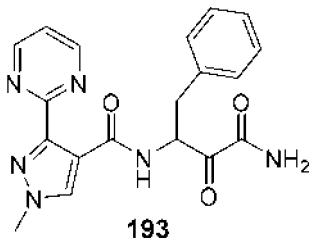
190



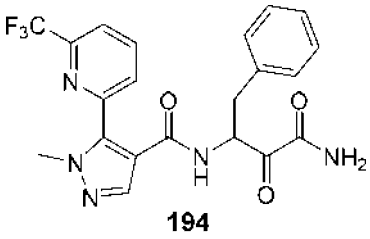
191



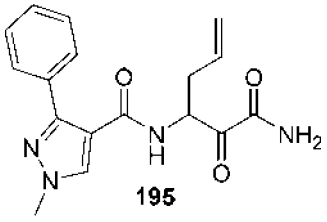
192



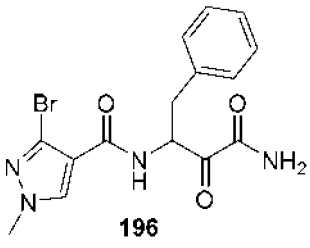
193



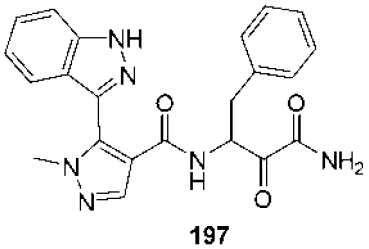
194



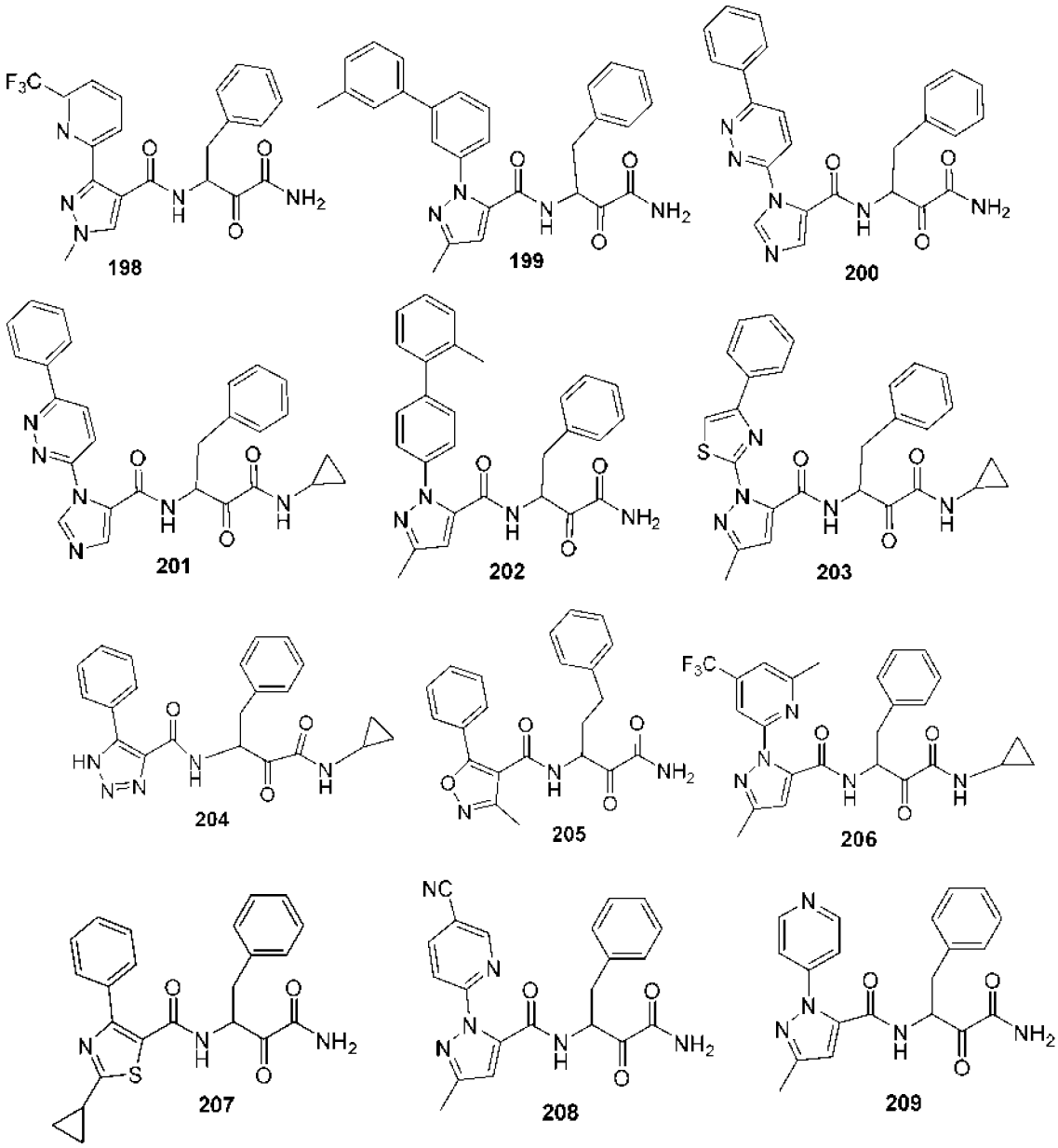
195

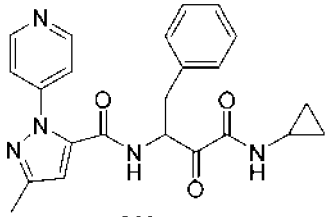


196

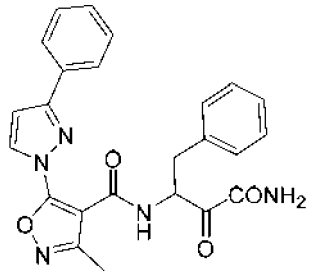


197

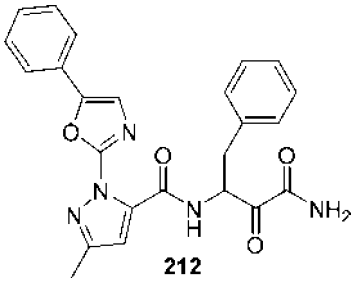

198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209



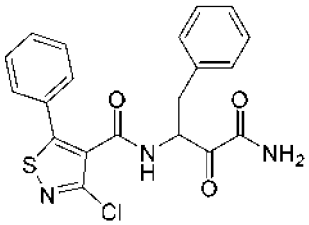
210



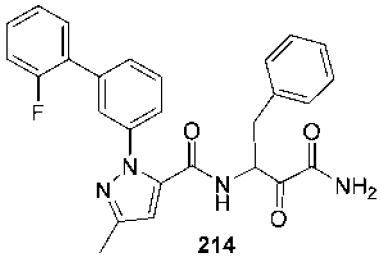
211



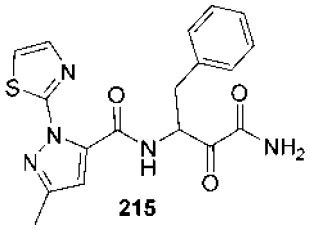
212



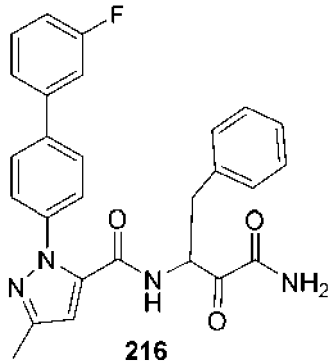
213



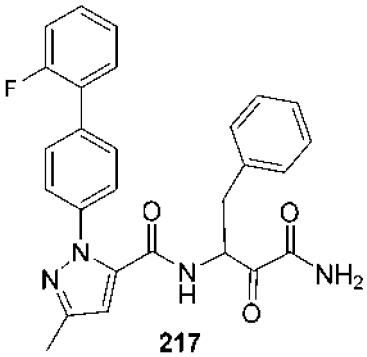
214



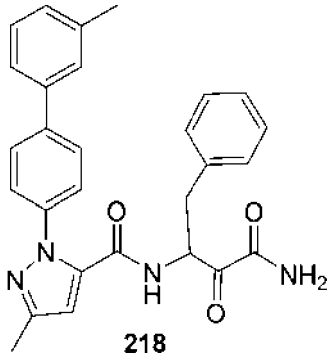
215



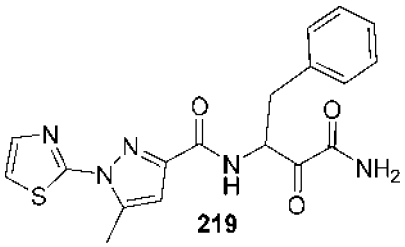
216



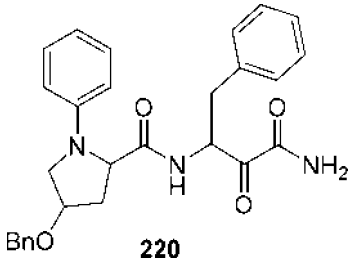
217



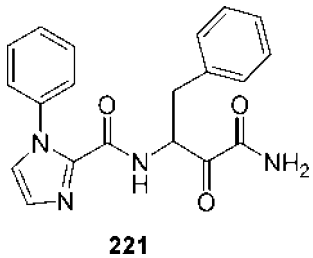
218



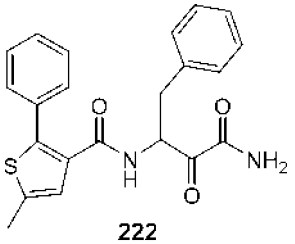
219



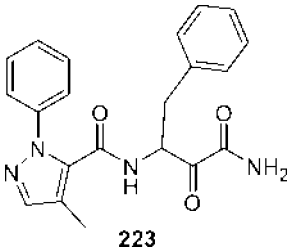
220



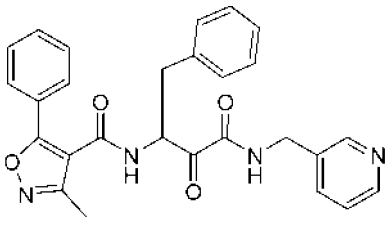
221



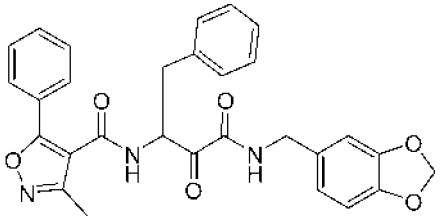
222



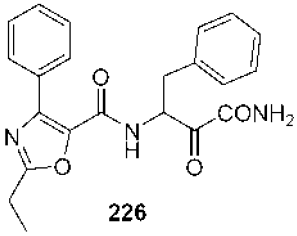
223



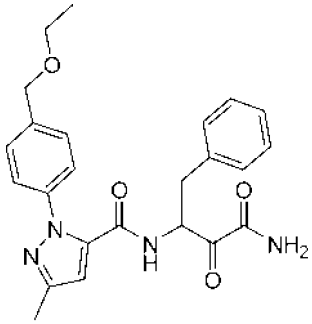
224



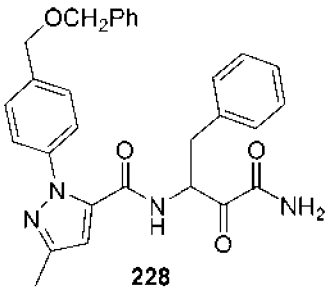
225



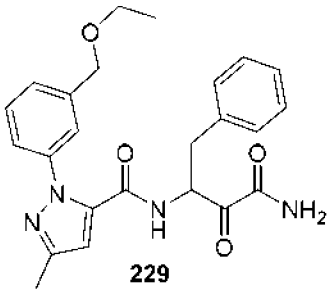
226



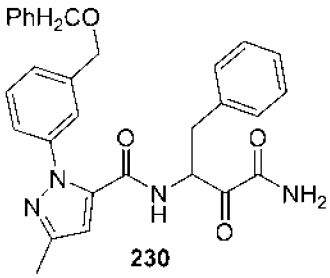
227



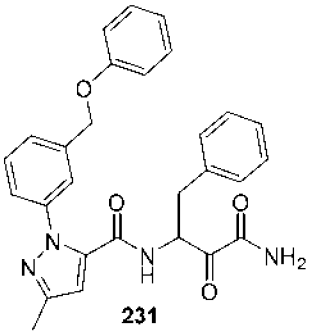
228



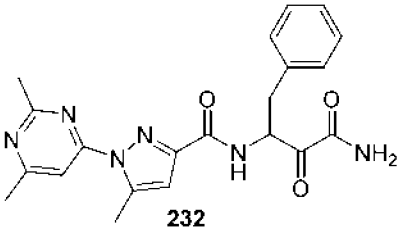
229



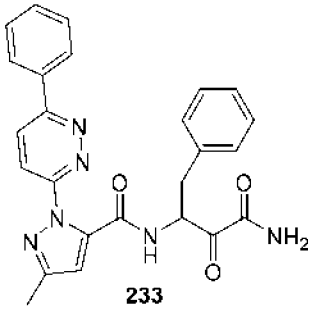
230



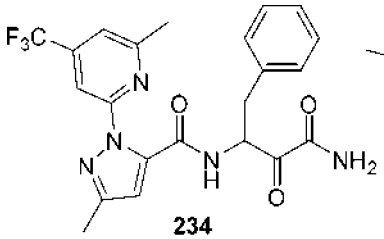
231



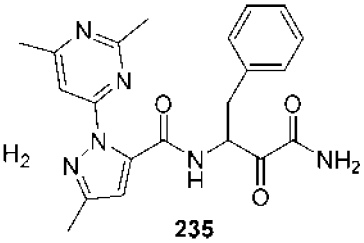
232



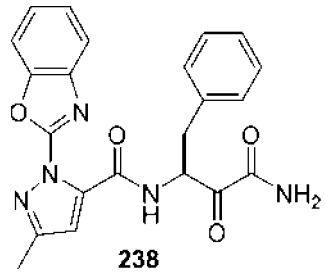
233



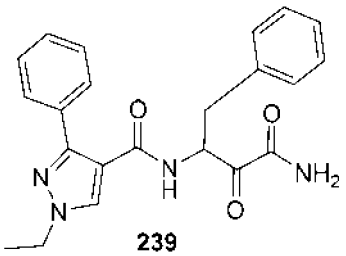
234



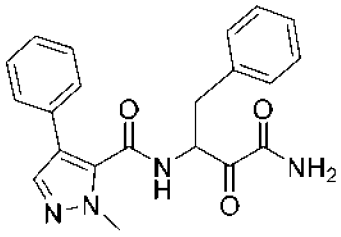
235



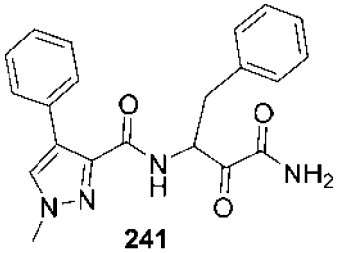
238



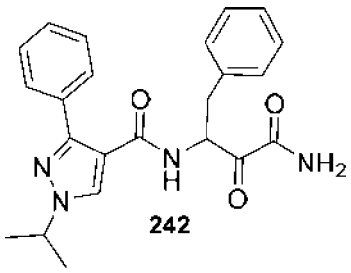
239



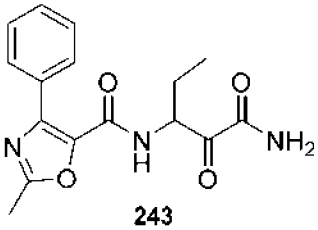
240



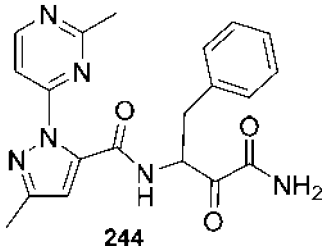
241



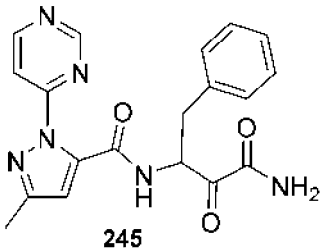
242



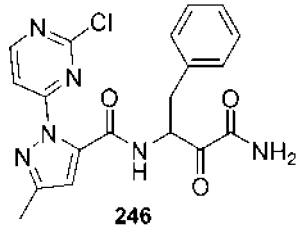
243



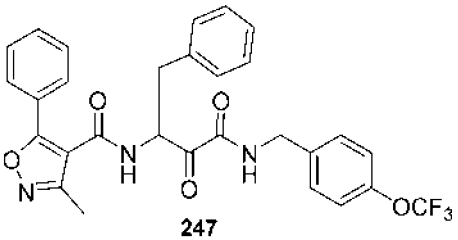
244



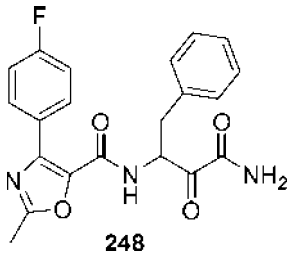
245



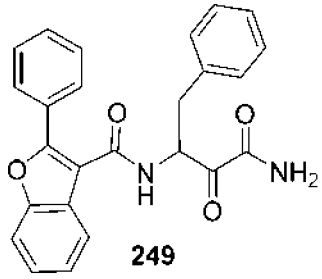
246



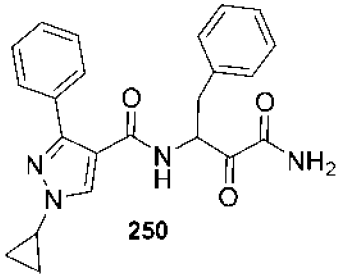
247



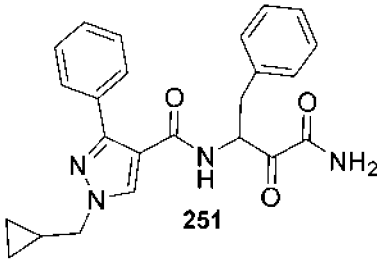
248



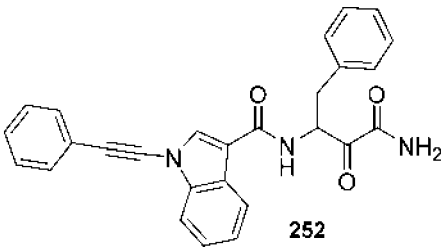
249



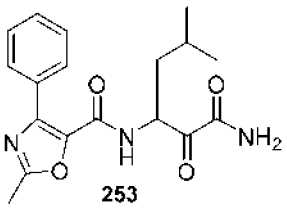
250



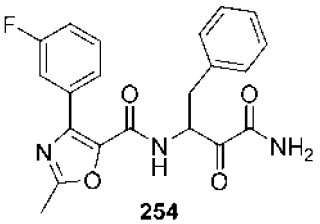
251



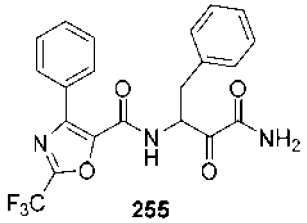
252



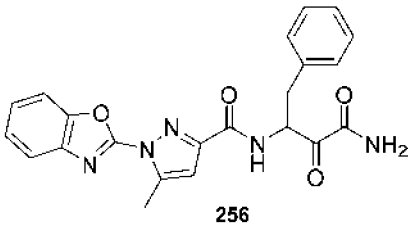
253



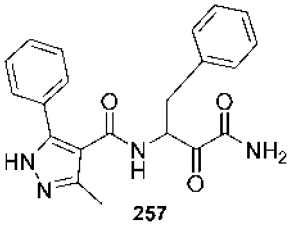
254



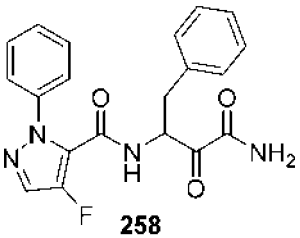
255



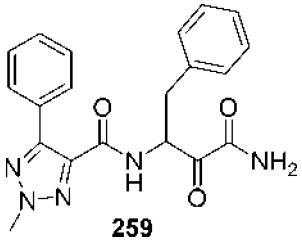
256



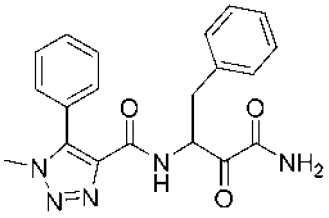
257



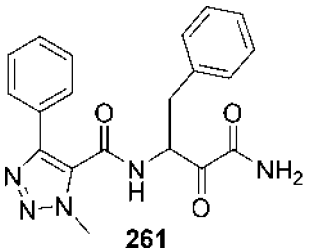
258



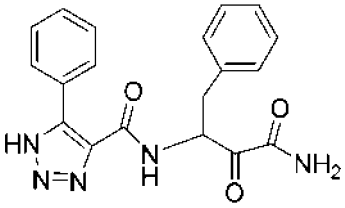
259



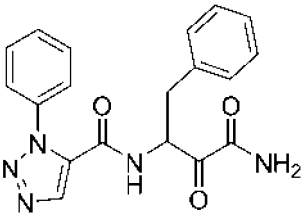
260



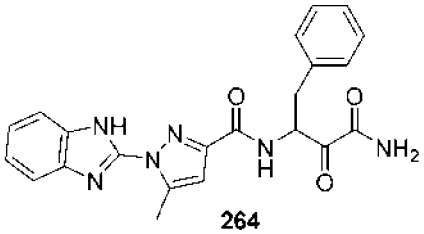
261



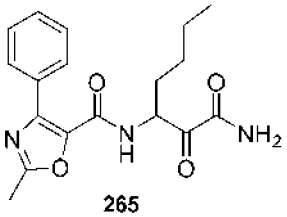
262



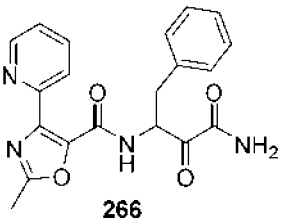
263



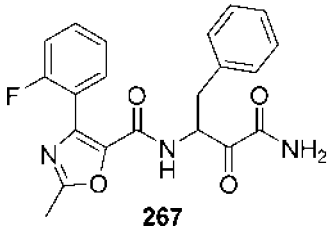
264



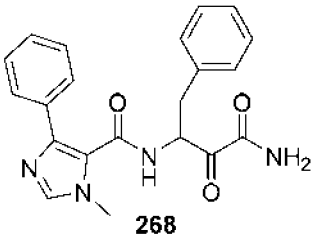
265



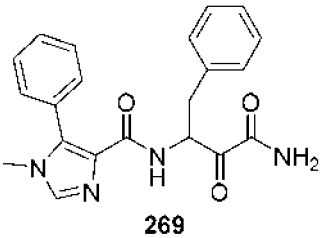
266



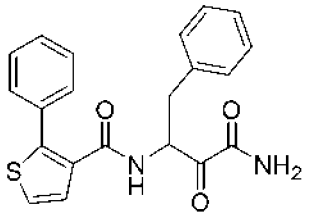
267



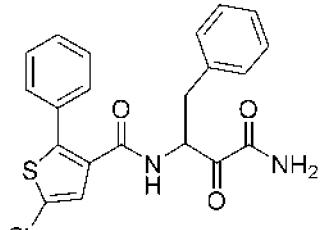
268



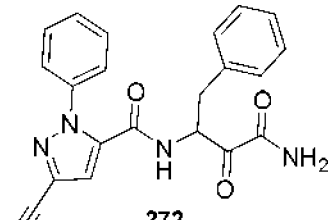
269



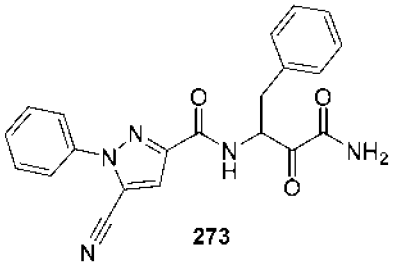
270



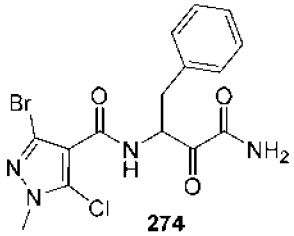
271



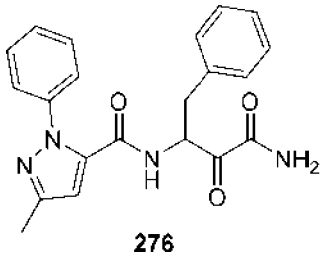
272



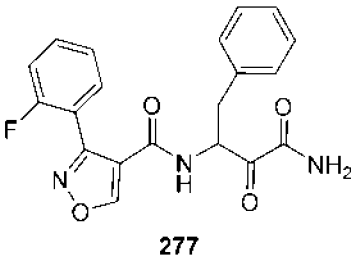
273



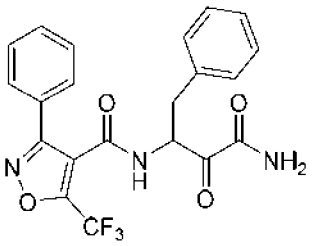
274



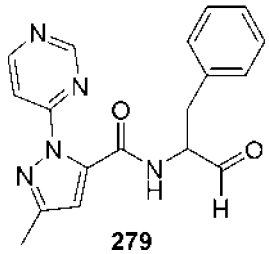
276



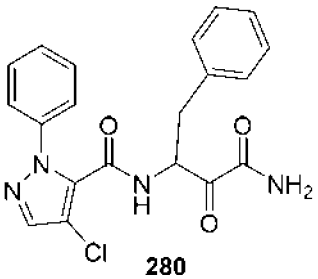
277



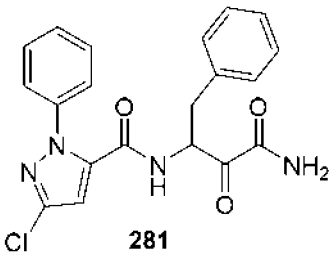
278



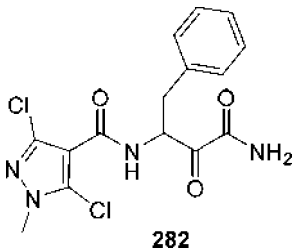
279



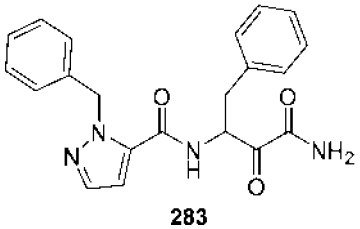
280



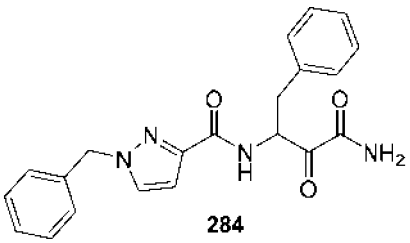
281



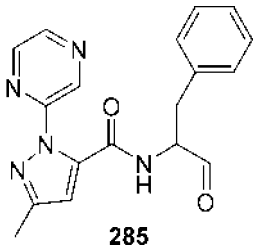
282



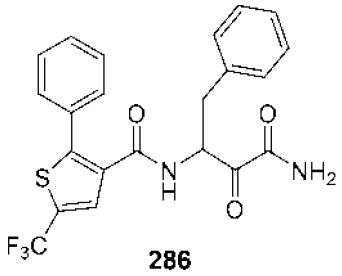
283



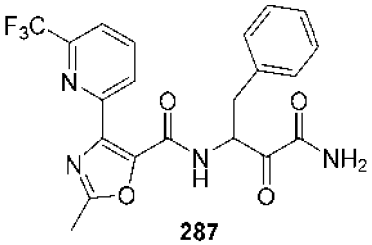
284



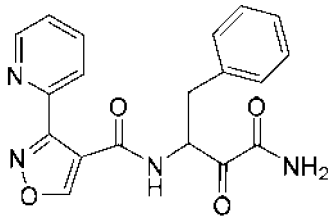
285



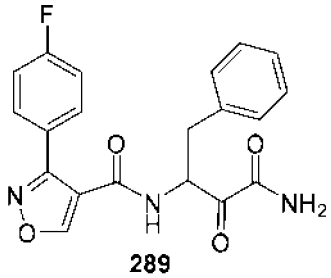
286



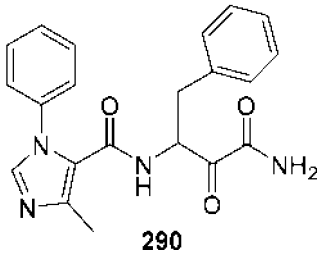
287



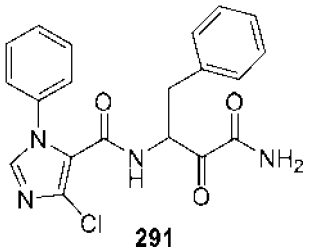
288



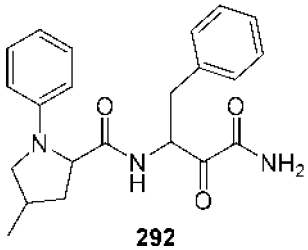
289



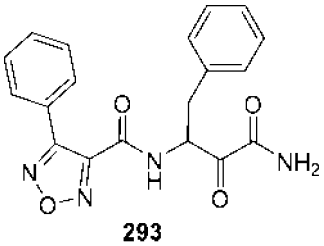
290



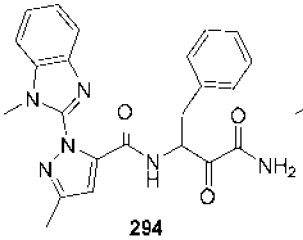
291



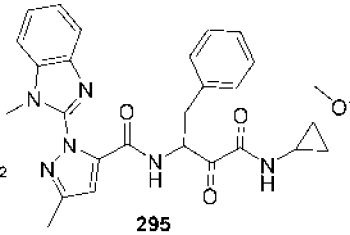
292



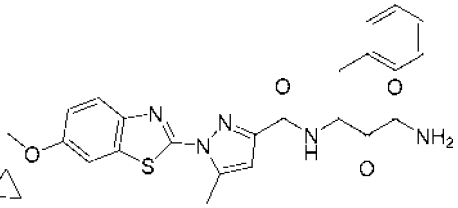
293



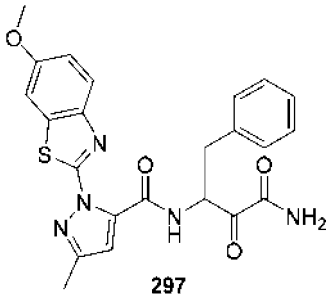
294



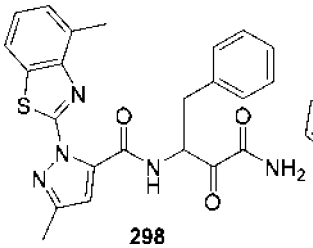
295



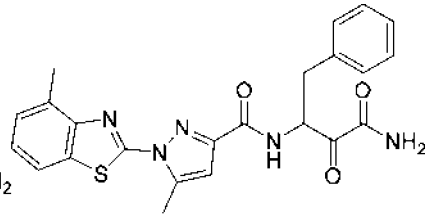
296



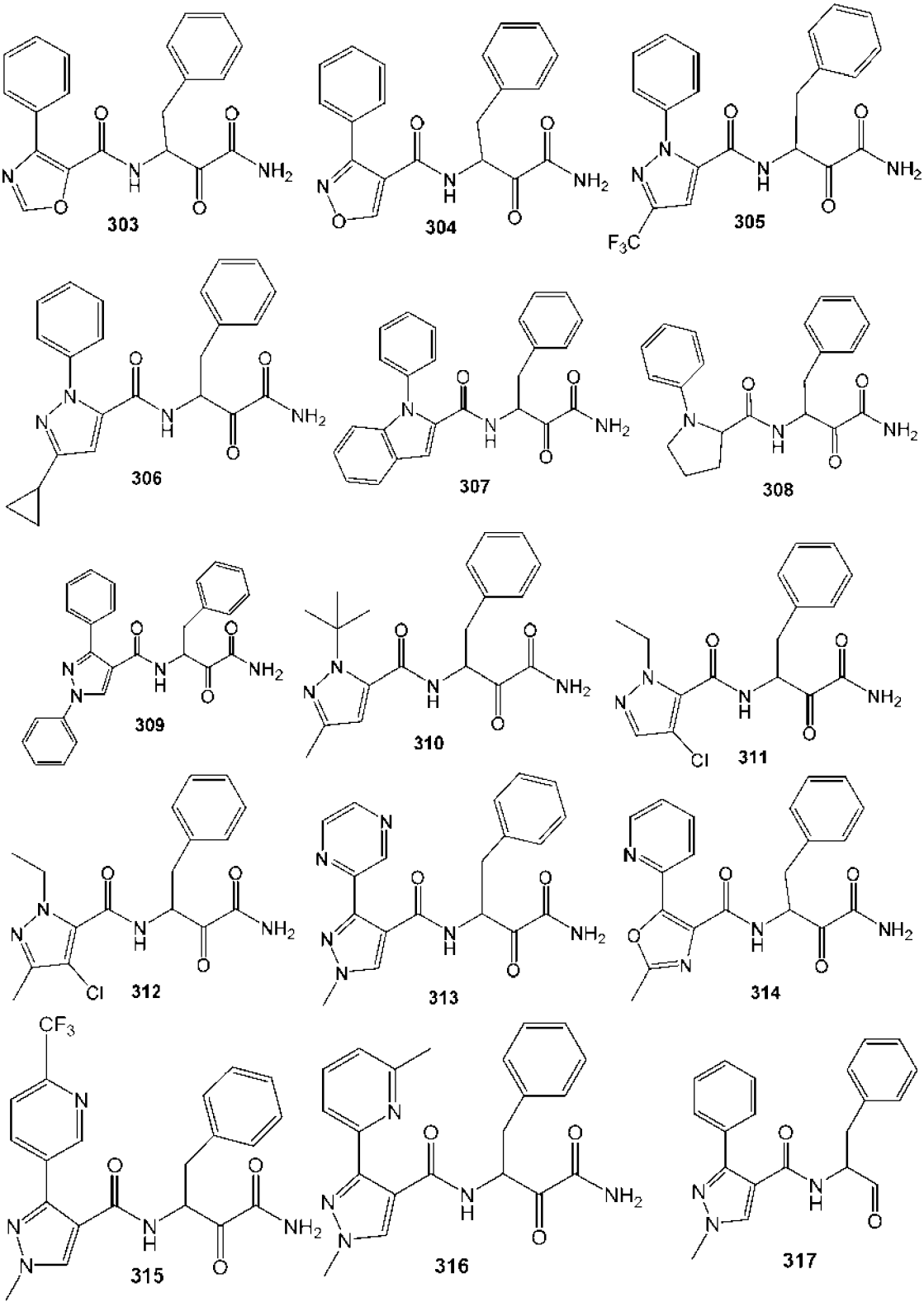
297

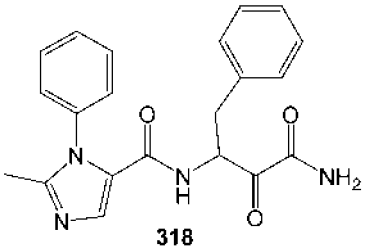


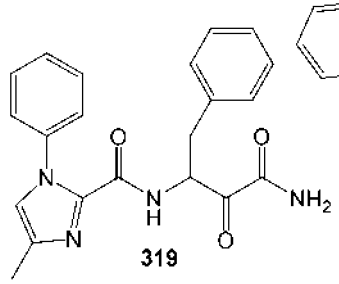
298

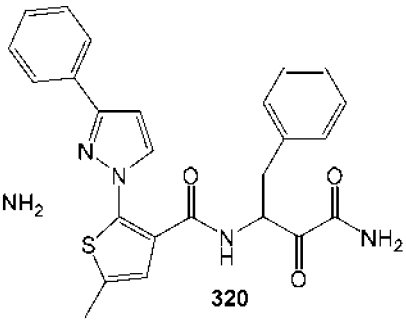


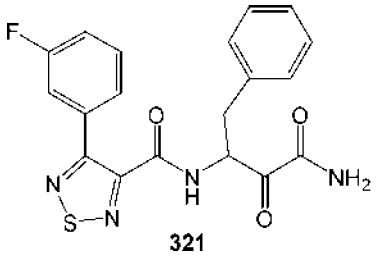
299

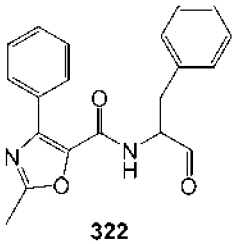

303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317

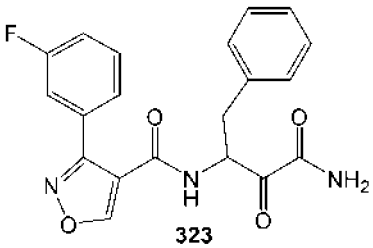

318

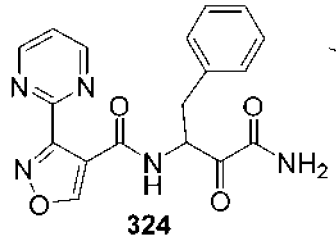

319

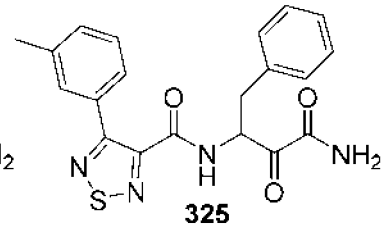

320

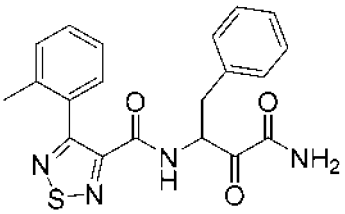

321

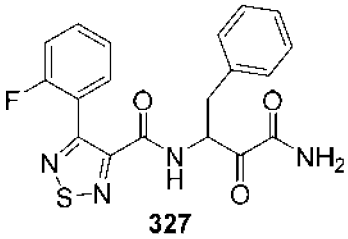

322

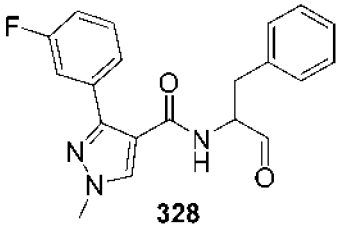

323

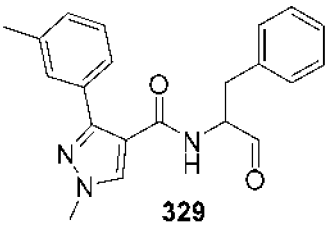

324

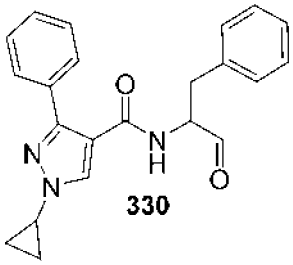

325

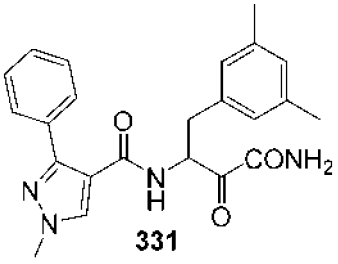

326

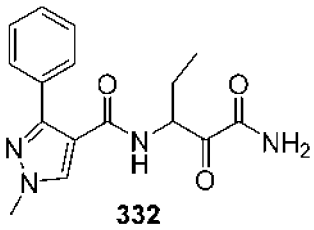

327

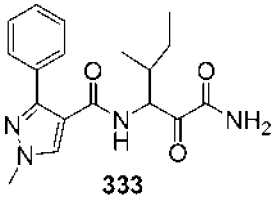

328

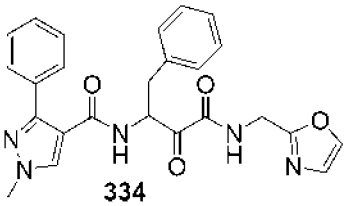

329

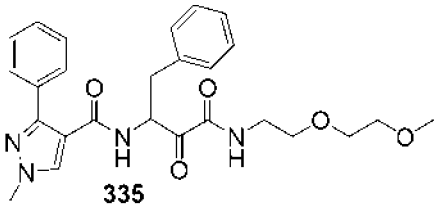

330

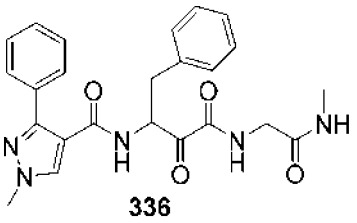

331


332

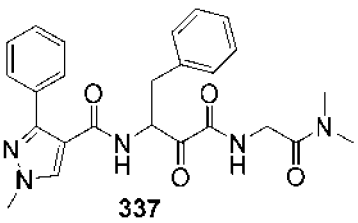

333


334

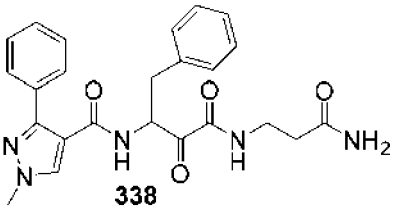

335



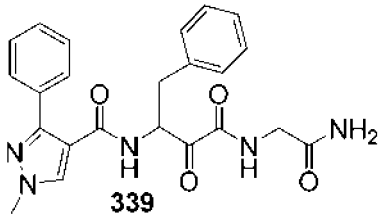
336



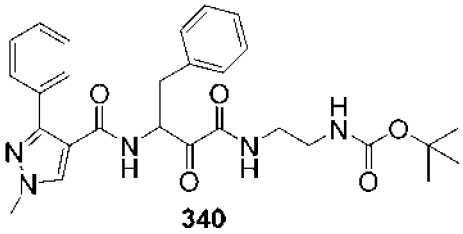
337



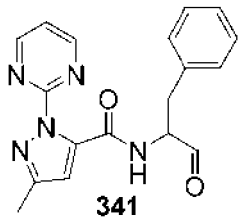
338



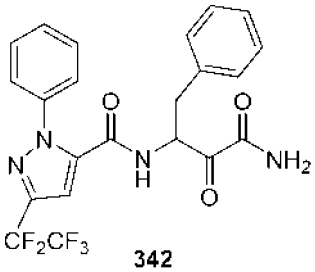
339



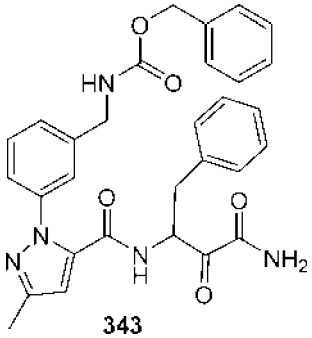
340



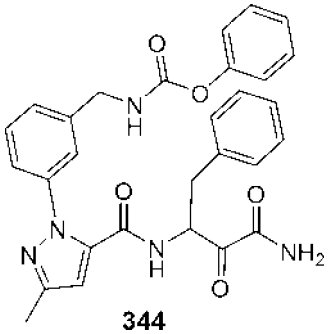
341



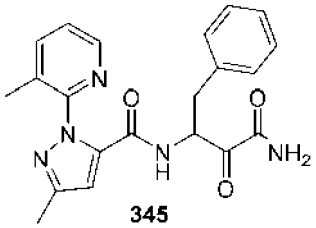
342



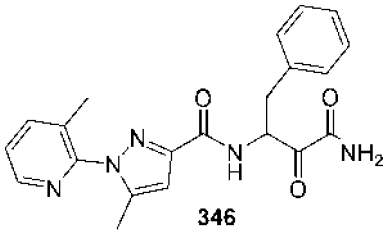
343



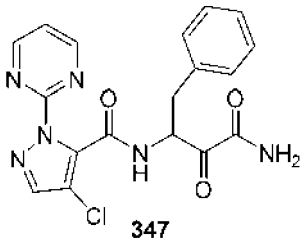
344



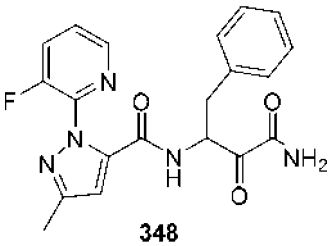
345



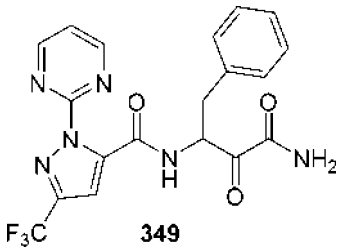
346



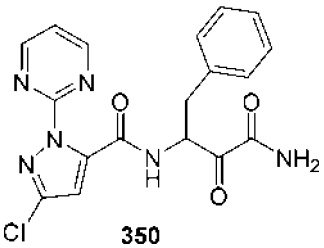
347



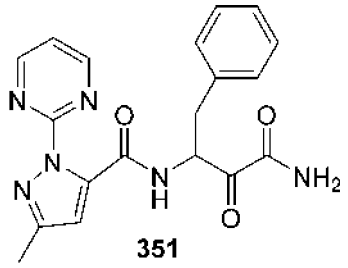
348



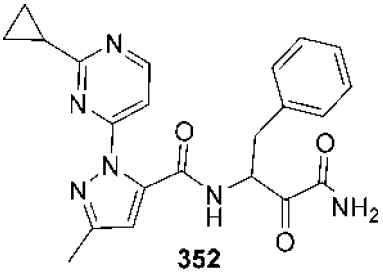
349



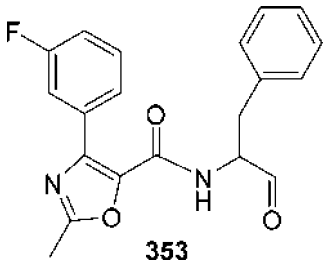
350



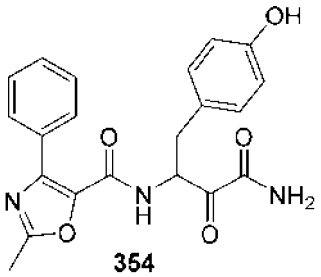
351



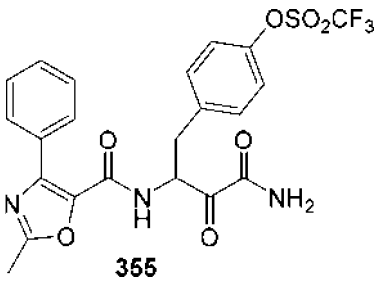
352



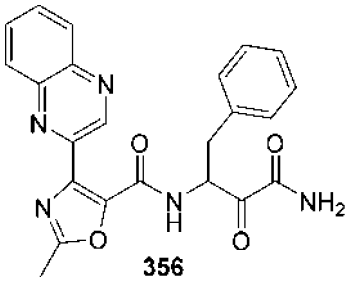
353



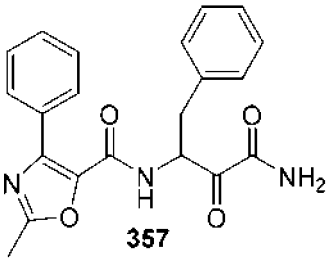
354



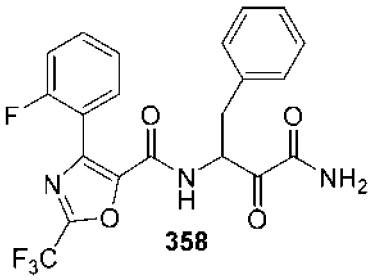
355



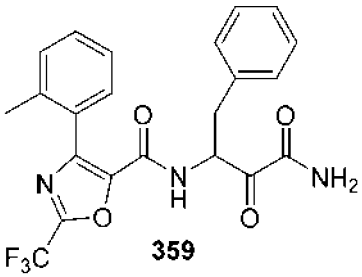
356



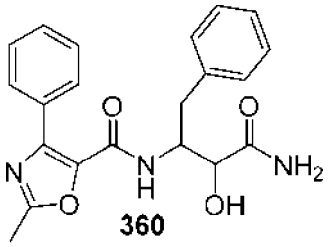
357



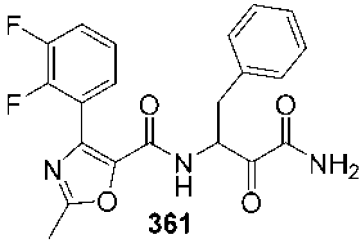
358



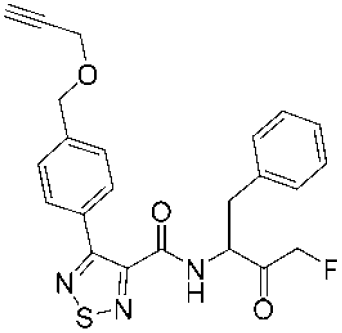
359



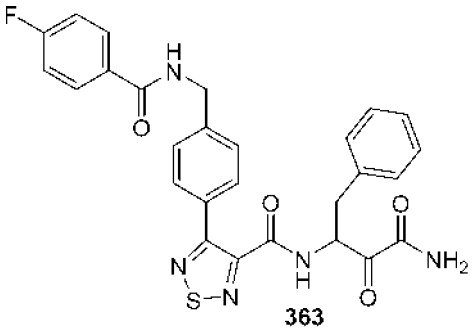
360



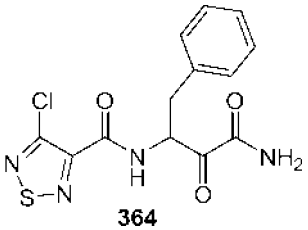
361



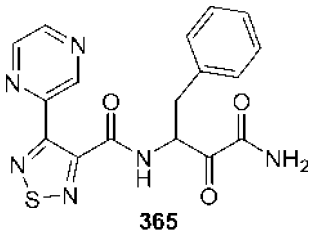
362



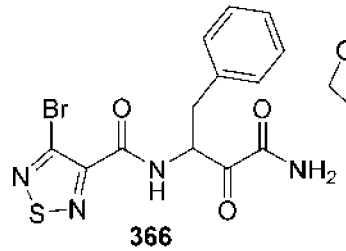
363



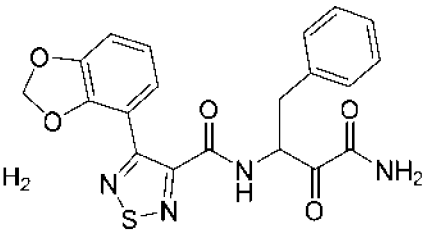
364



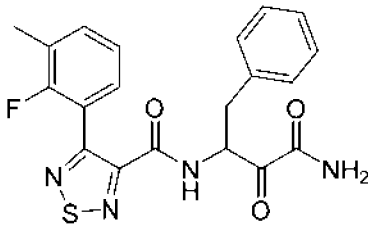
365



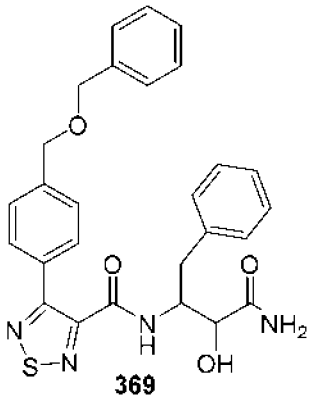
366



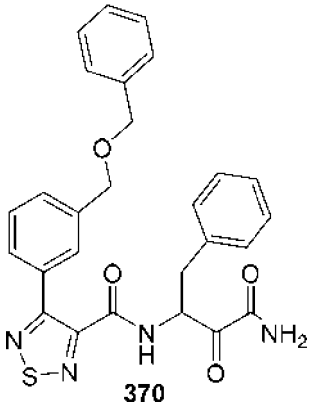
367



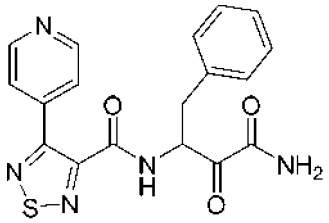
368



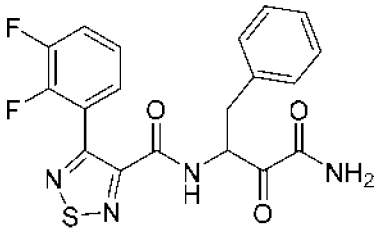
369



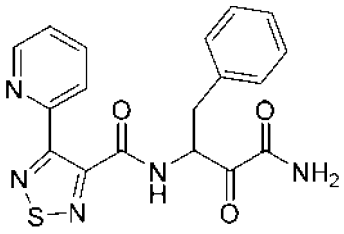
370



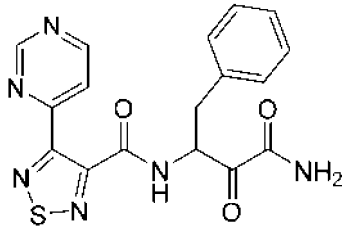
371



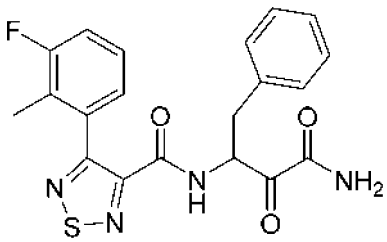
372



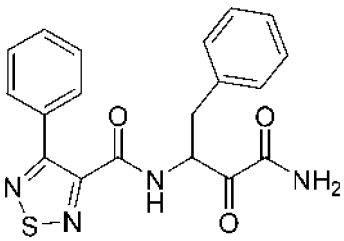
373



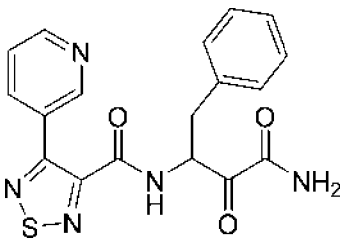
374



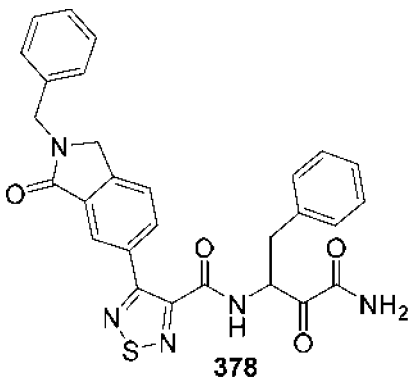
375



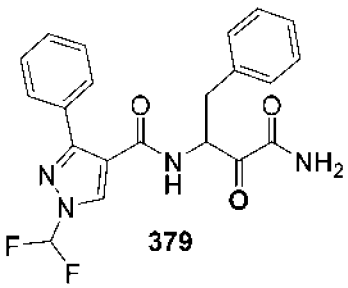
376



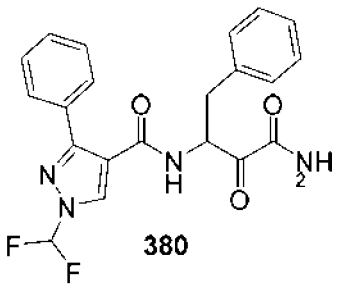
377



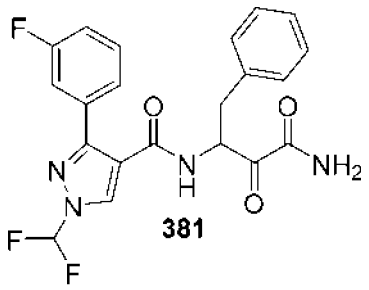
378

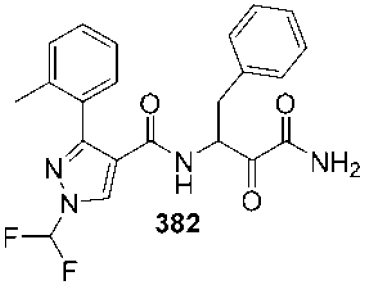


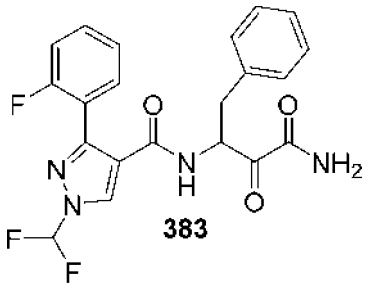
379

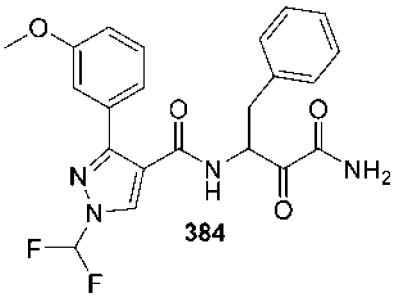


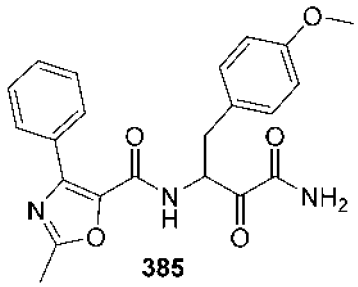
380

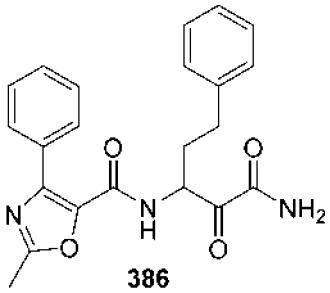

381

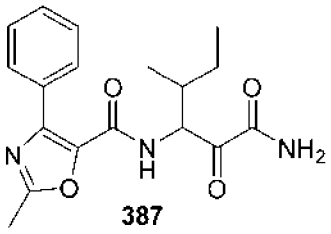

382

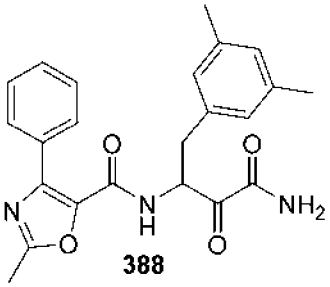

383

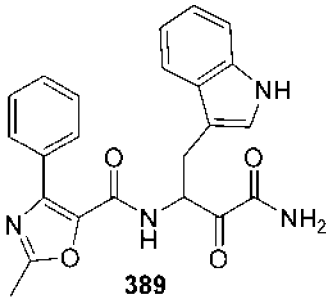

384

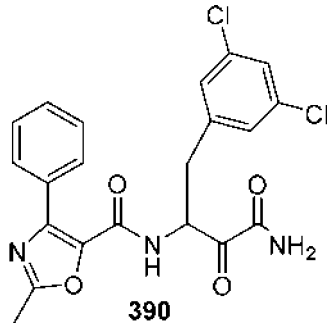

385

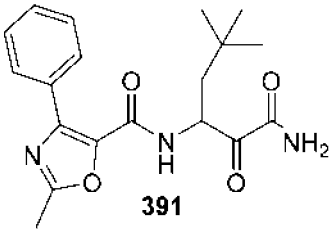

386

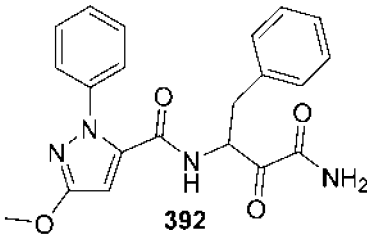

387

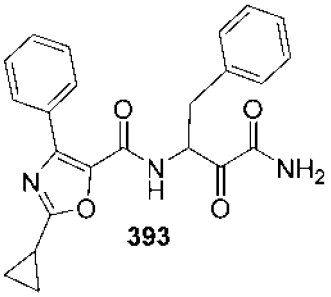

388

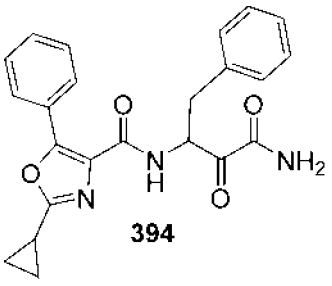

389

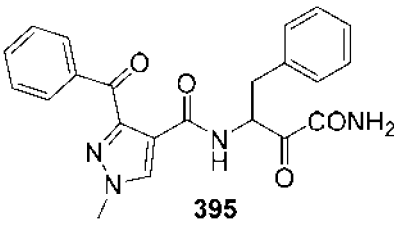

390

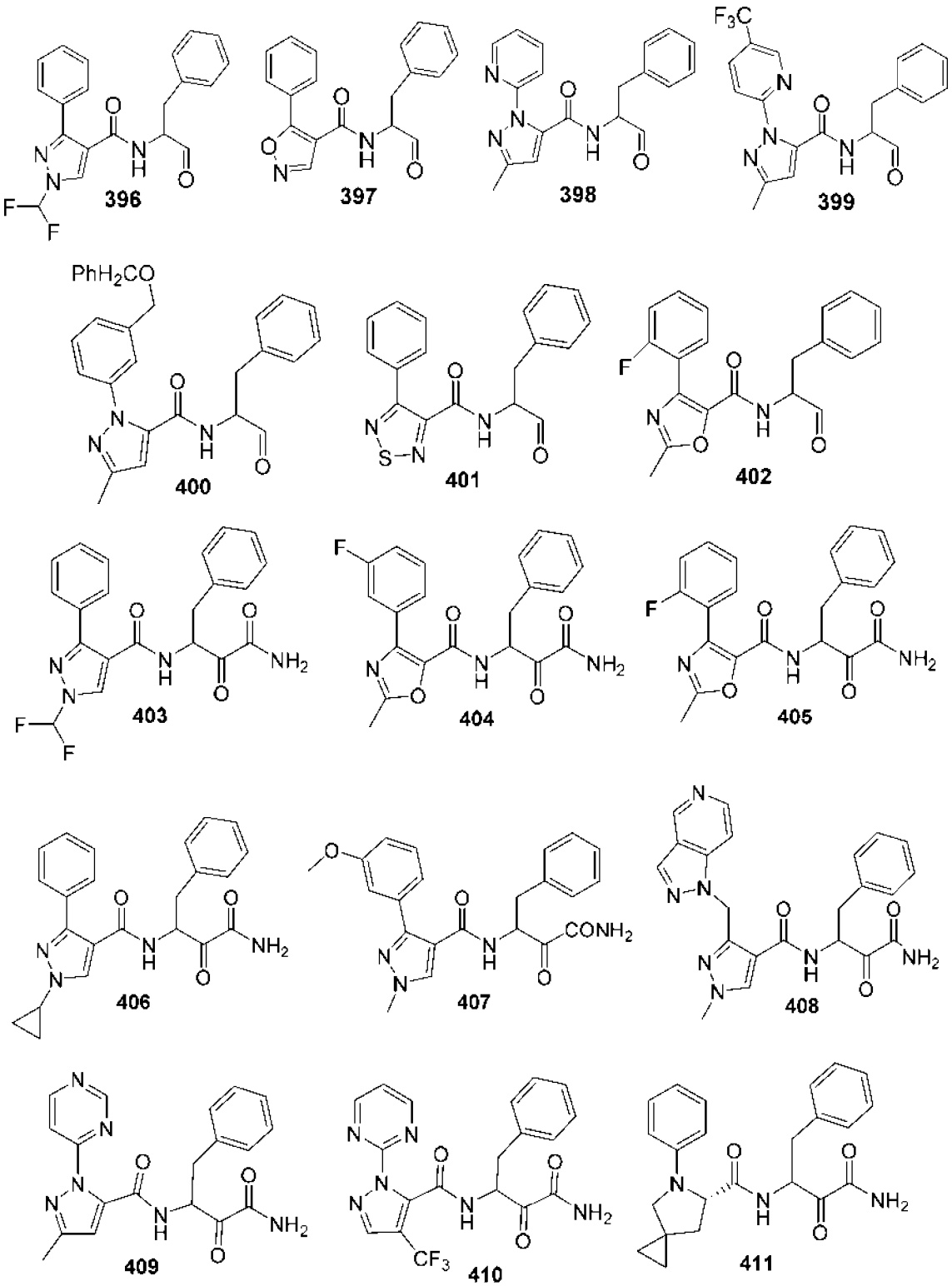

391

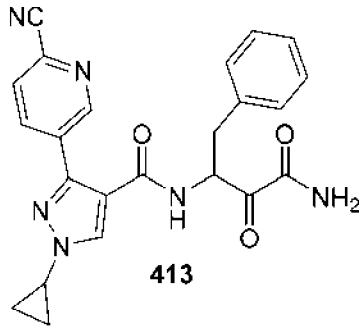

392


393

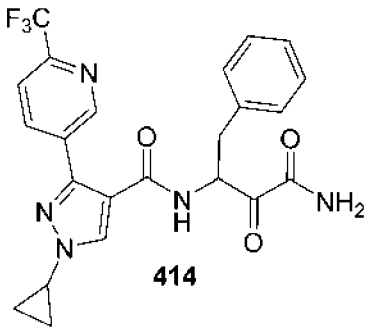

394


395

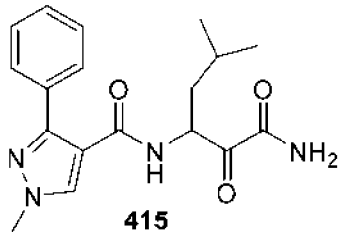

396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411



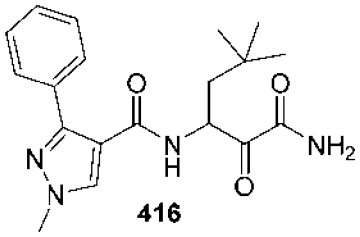
413



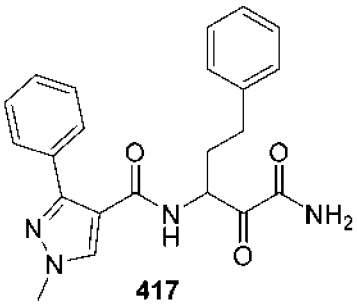
414



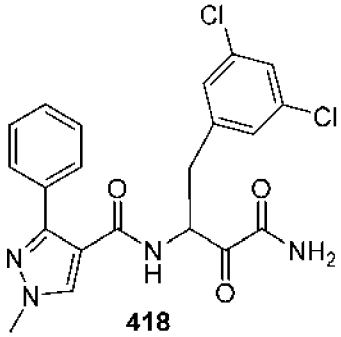
415



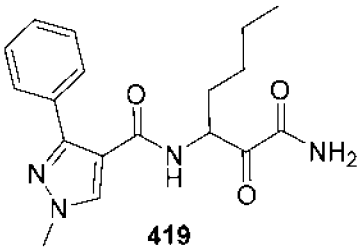
416



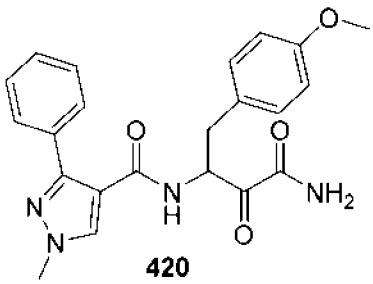
417



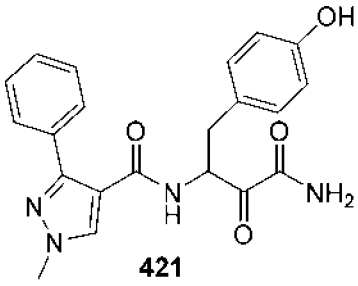
418



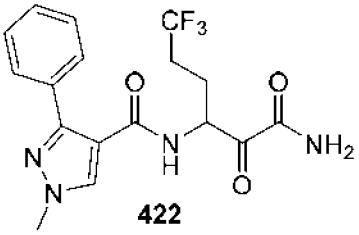
419



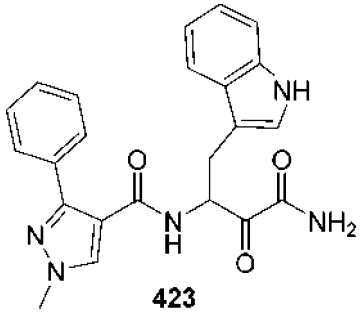
420



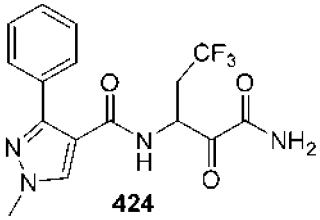
421



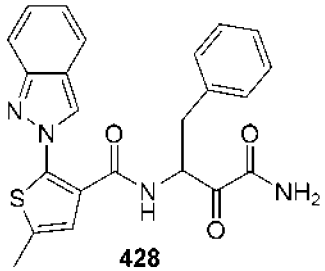
422



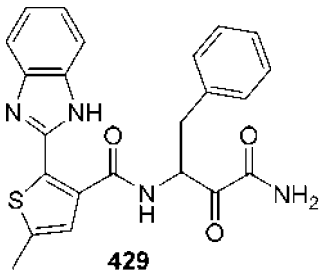
423



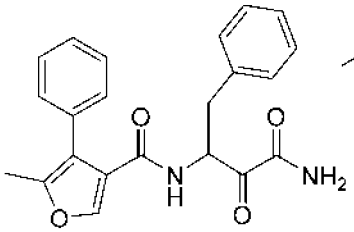
424



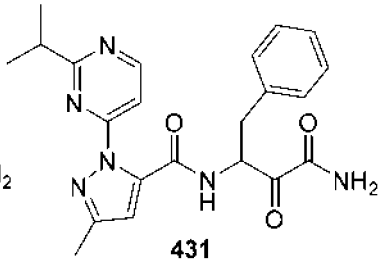
428



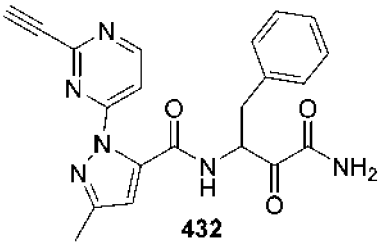
429



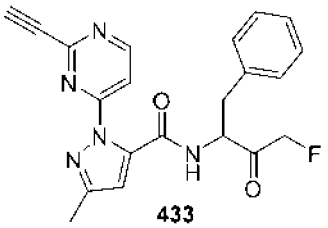
430



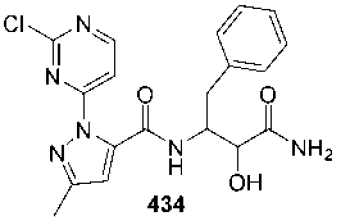
431



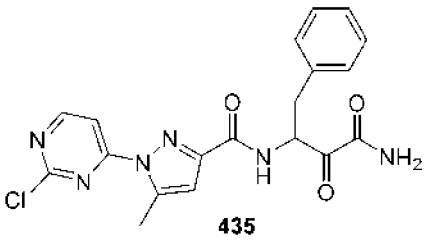
432



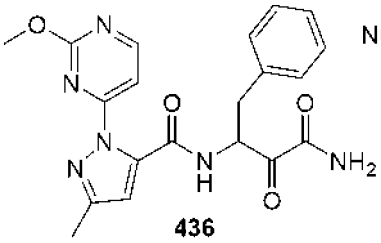
433



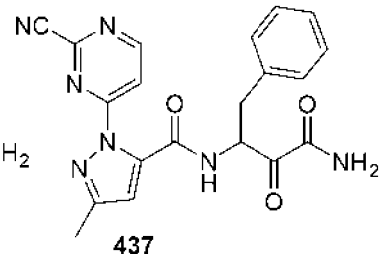
434



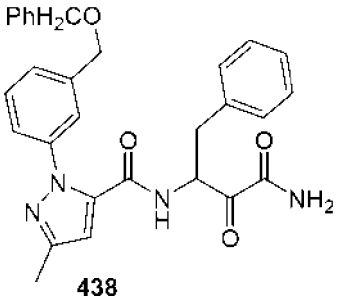
435



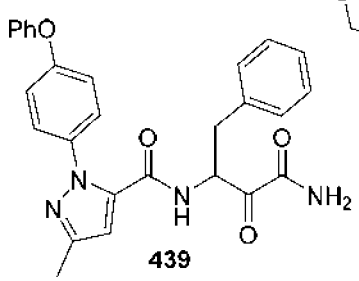
436



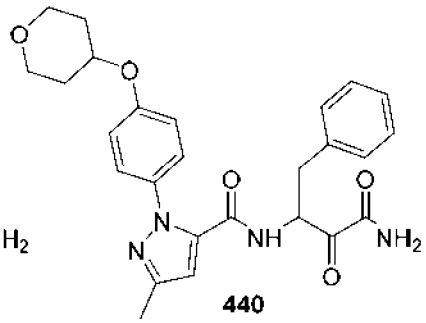
437



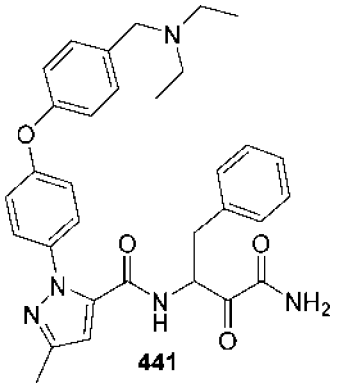
438



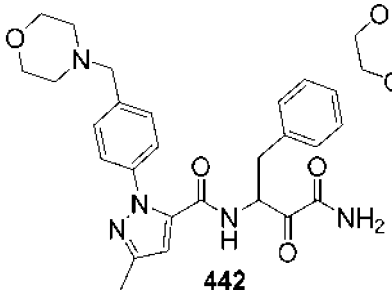
439



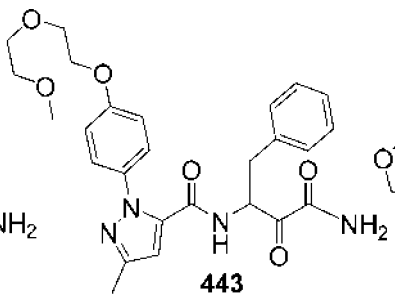
440



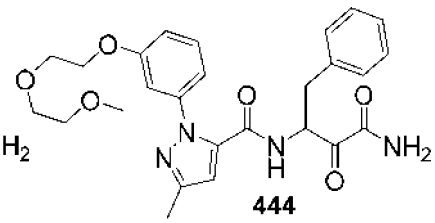
441



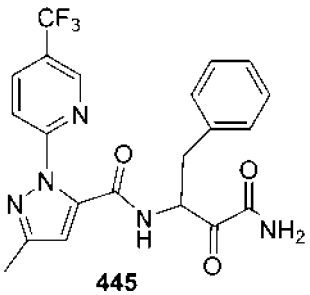
442



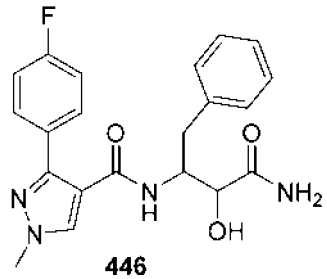
443



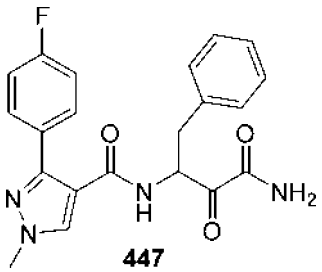
444



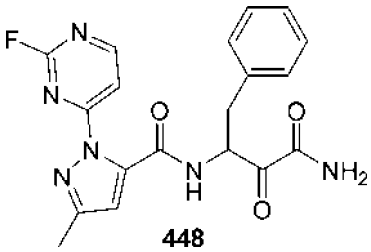
445



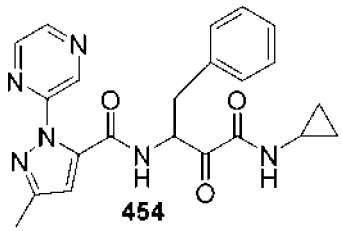
446



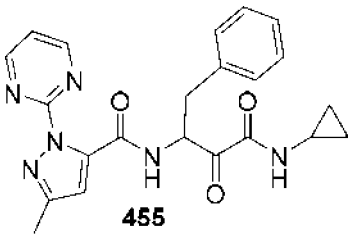
447



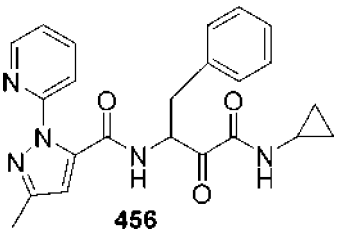
448



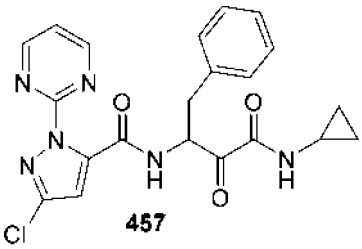
454



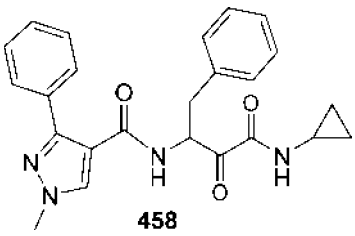
455



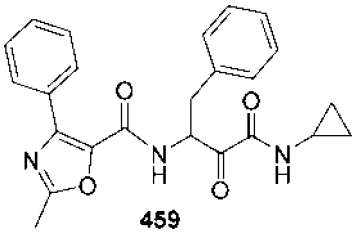
456



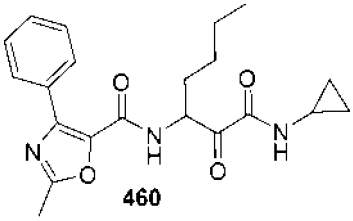
457



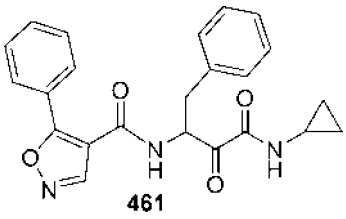
458



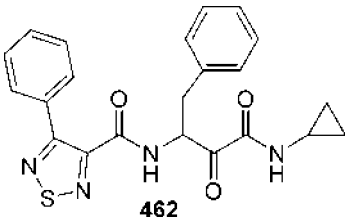
459



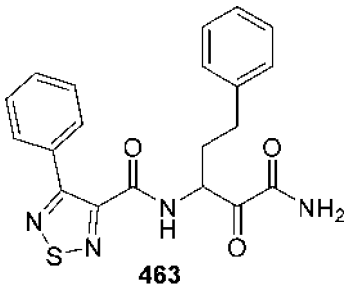
460



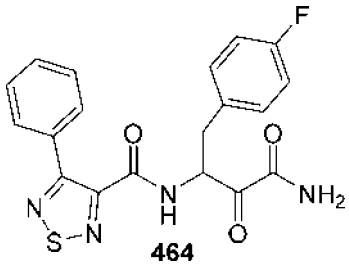
461



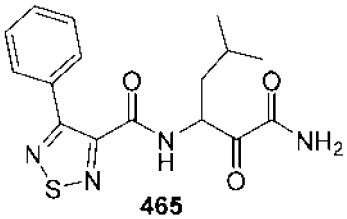
462



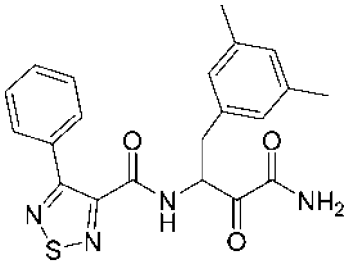
463



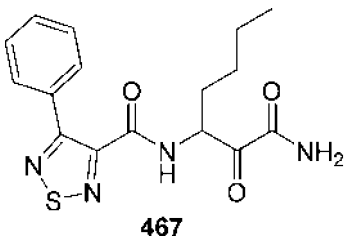
464



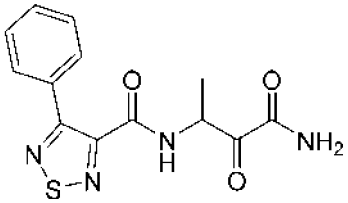
465



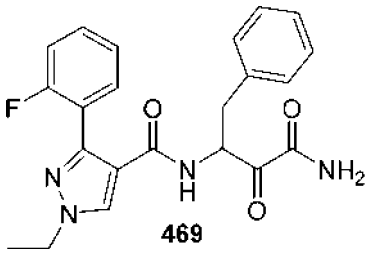
466



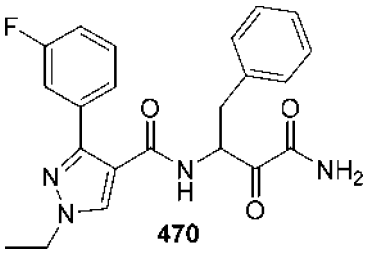
467



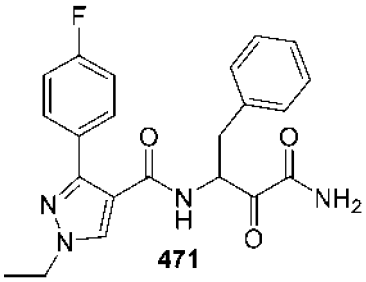
468



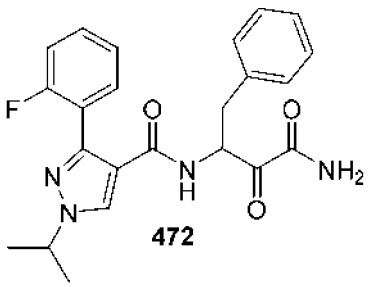
469



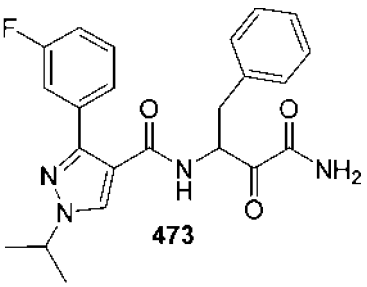
470



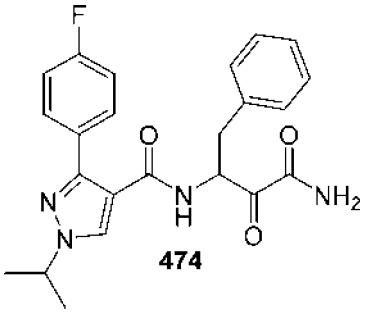
471



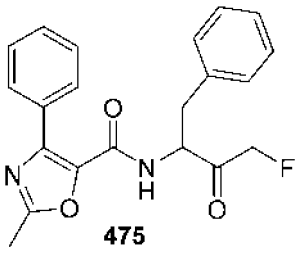
472



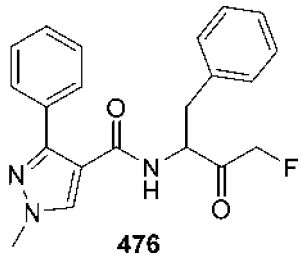
473



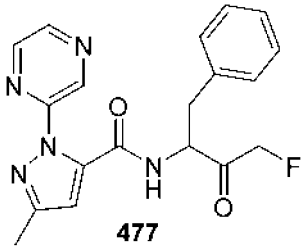
474



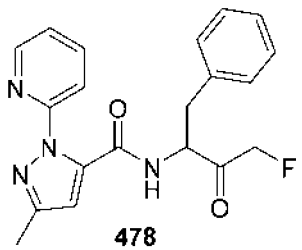
475



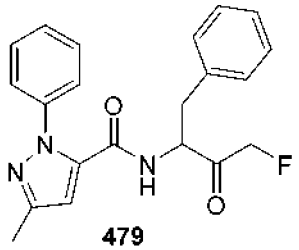
476



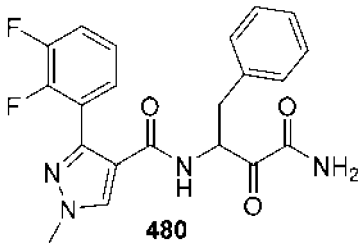
477



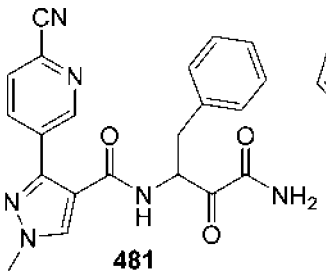
478



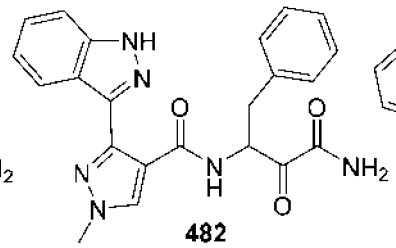
479



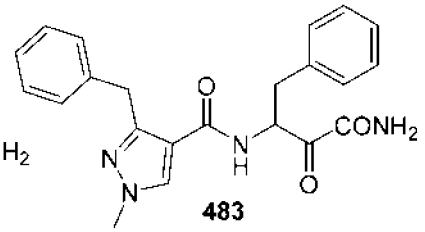
480



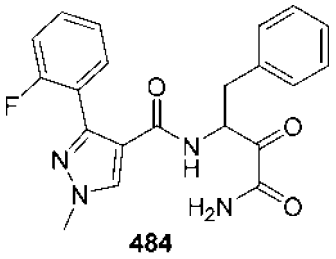
481



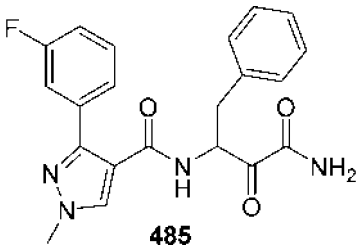
482



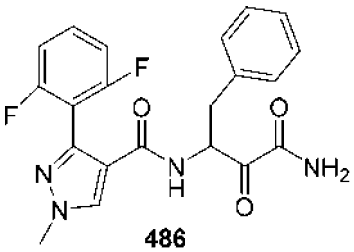
483



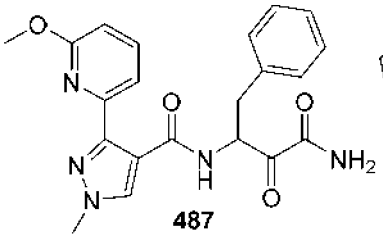
484



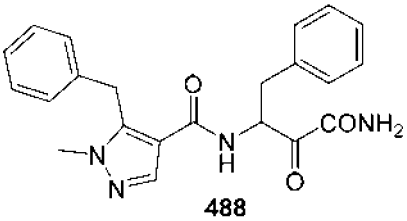
485



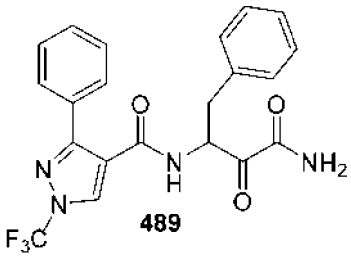
486



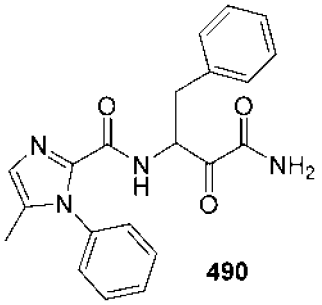
487



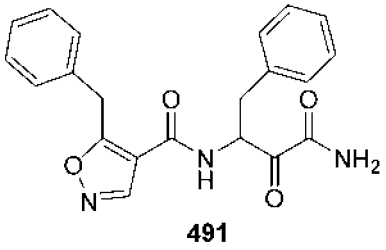
488



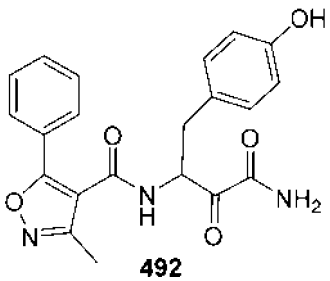
489



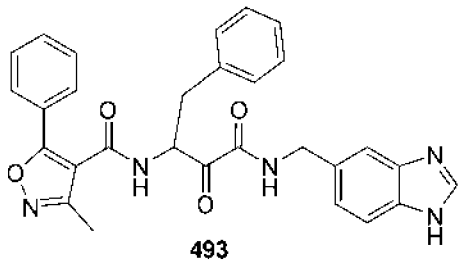
490



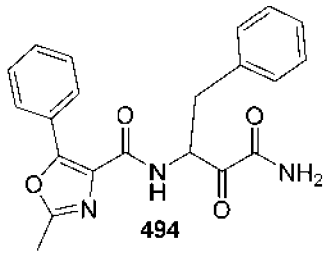
491



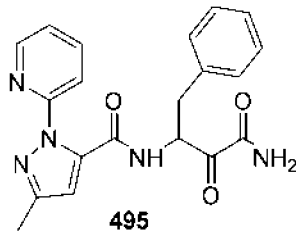
492



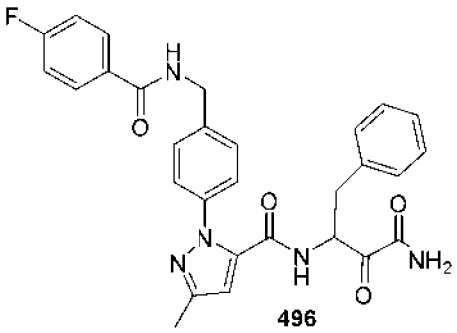
493



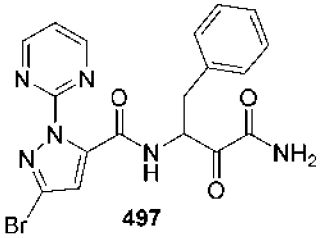
494



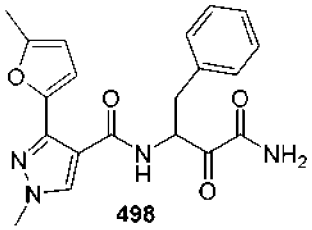
495



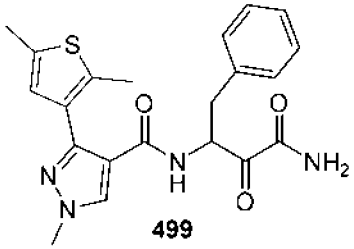
496



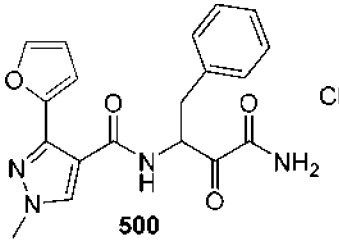
497



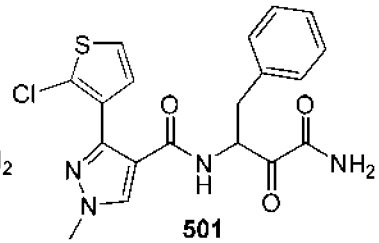
498



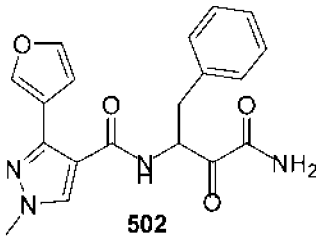
499



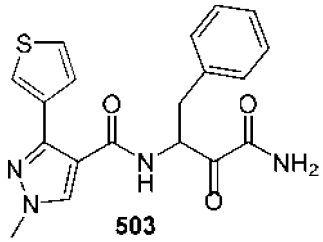
500



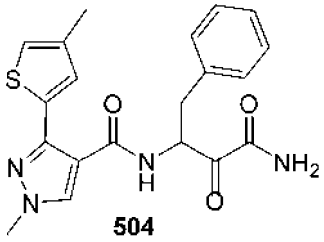
501



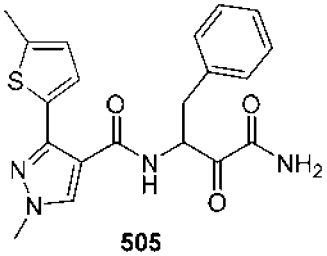
502



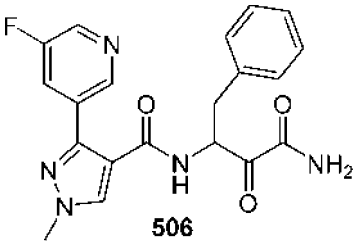
503



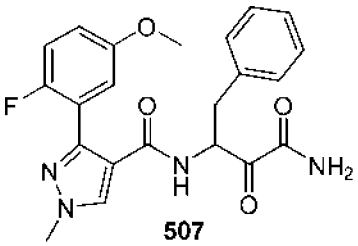
504



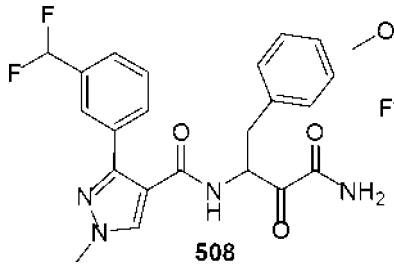
505



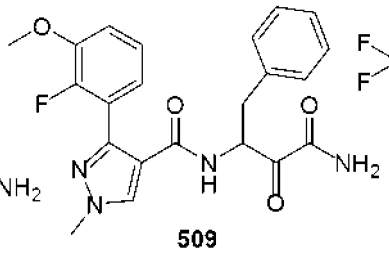
506



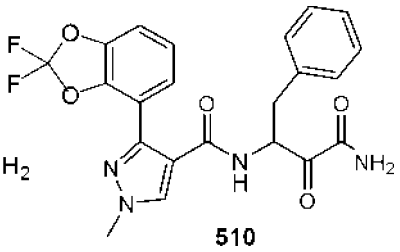
507



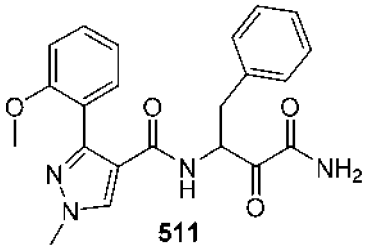
508



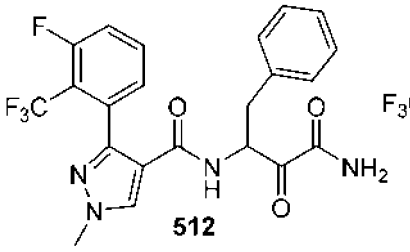
509



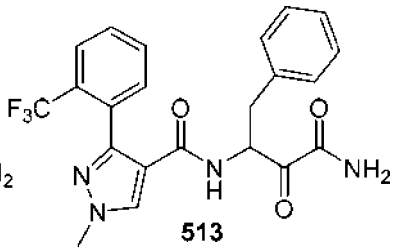
510



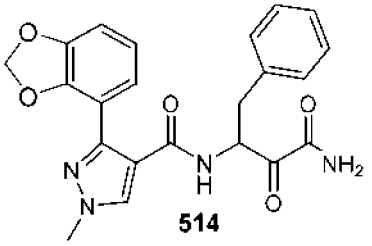
511



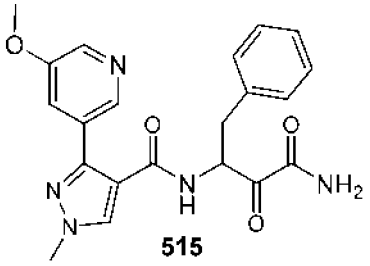
512



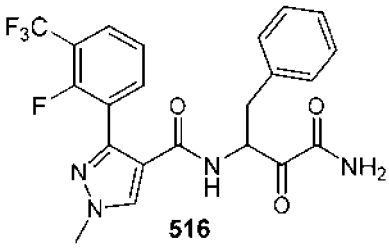
513



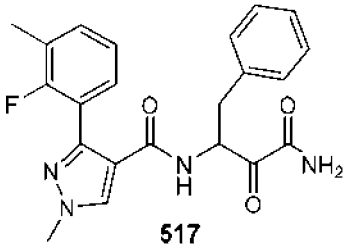
514



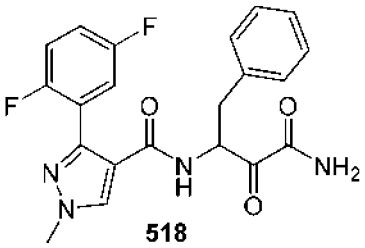
515



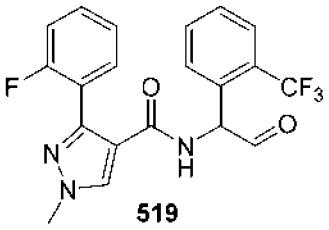
516



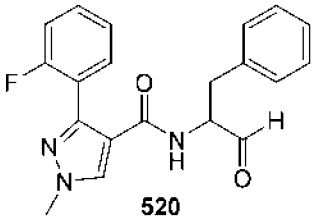
517



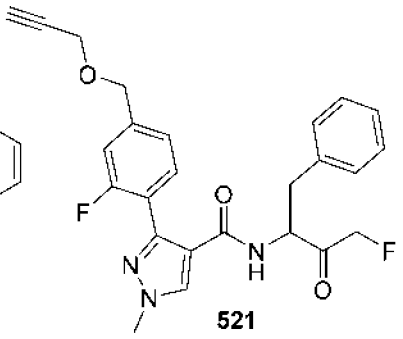
518



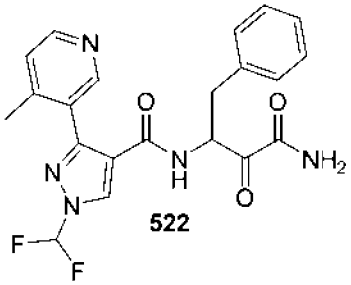
519



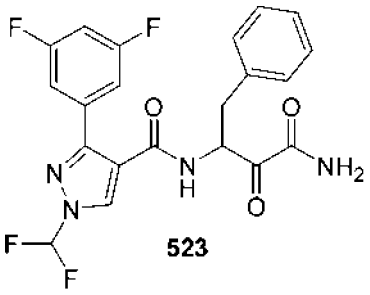
520



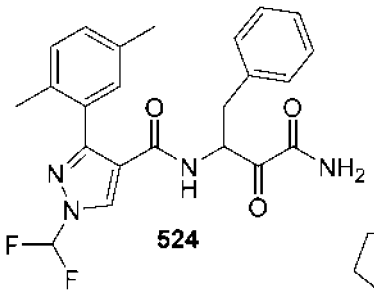
521



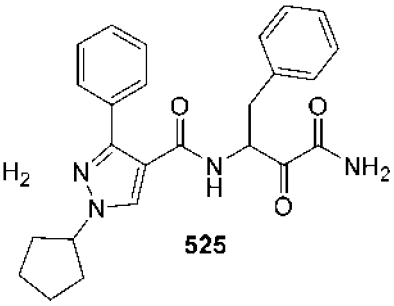
522



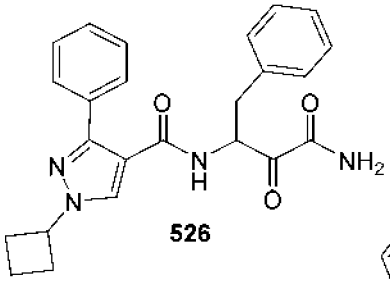
523



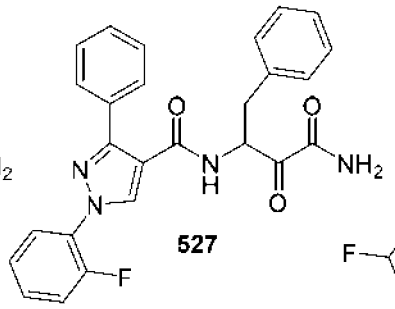
524



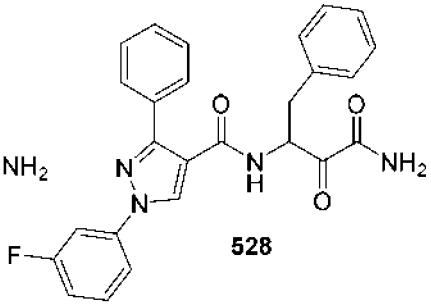
525



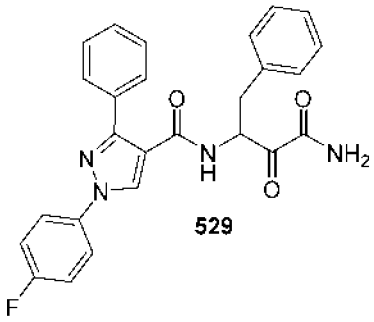
526



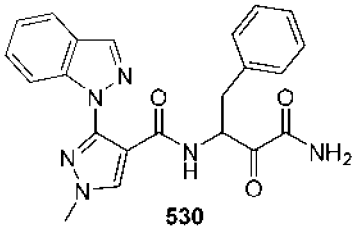
527



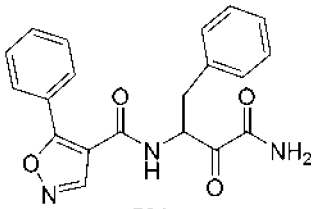
528



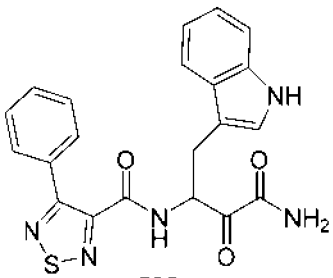
529



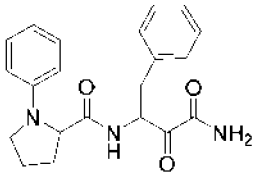
530



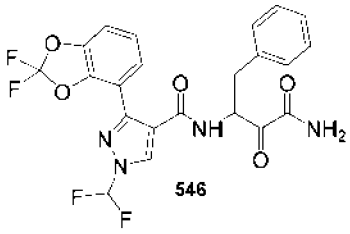
531



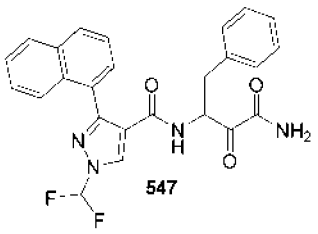
532



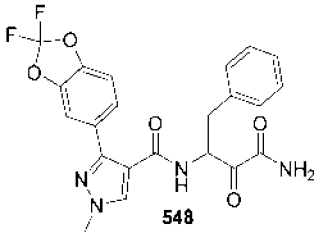
541



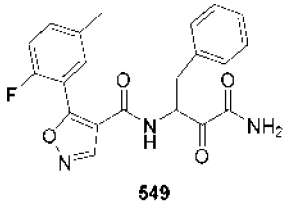
546



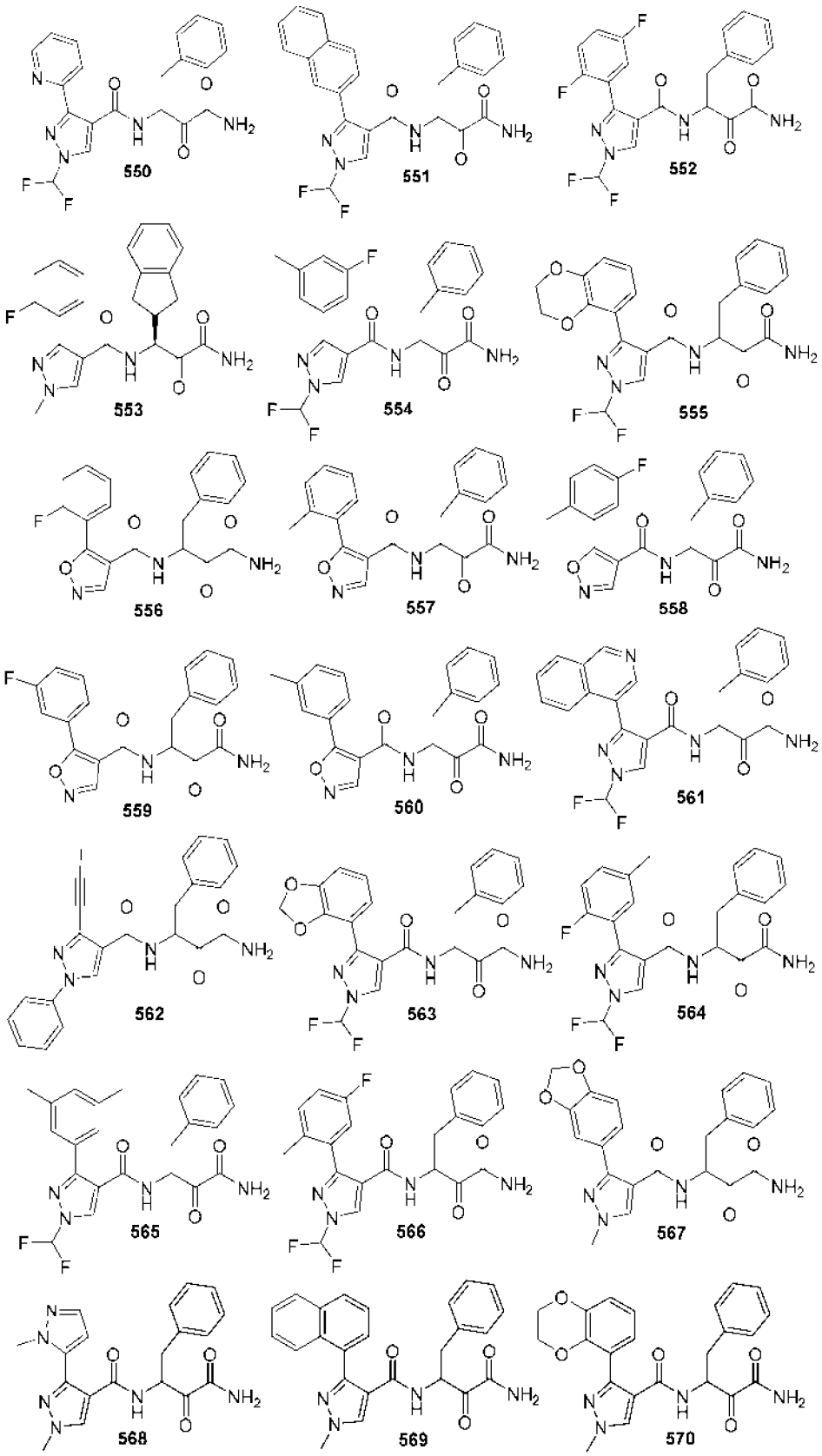
547

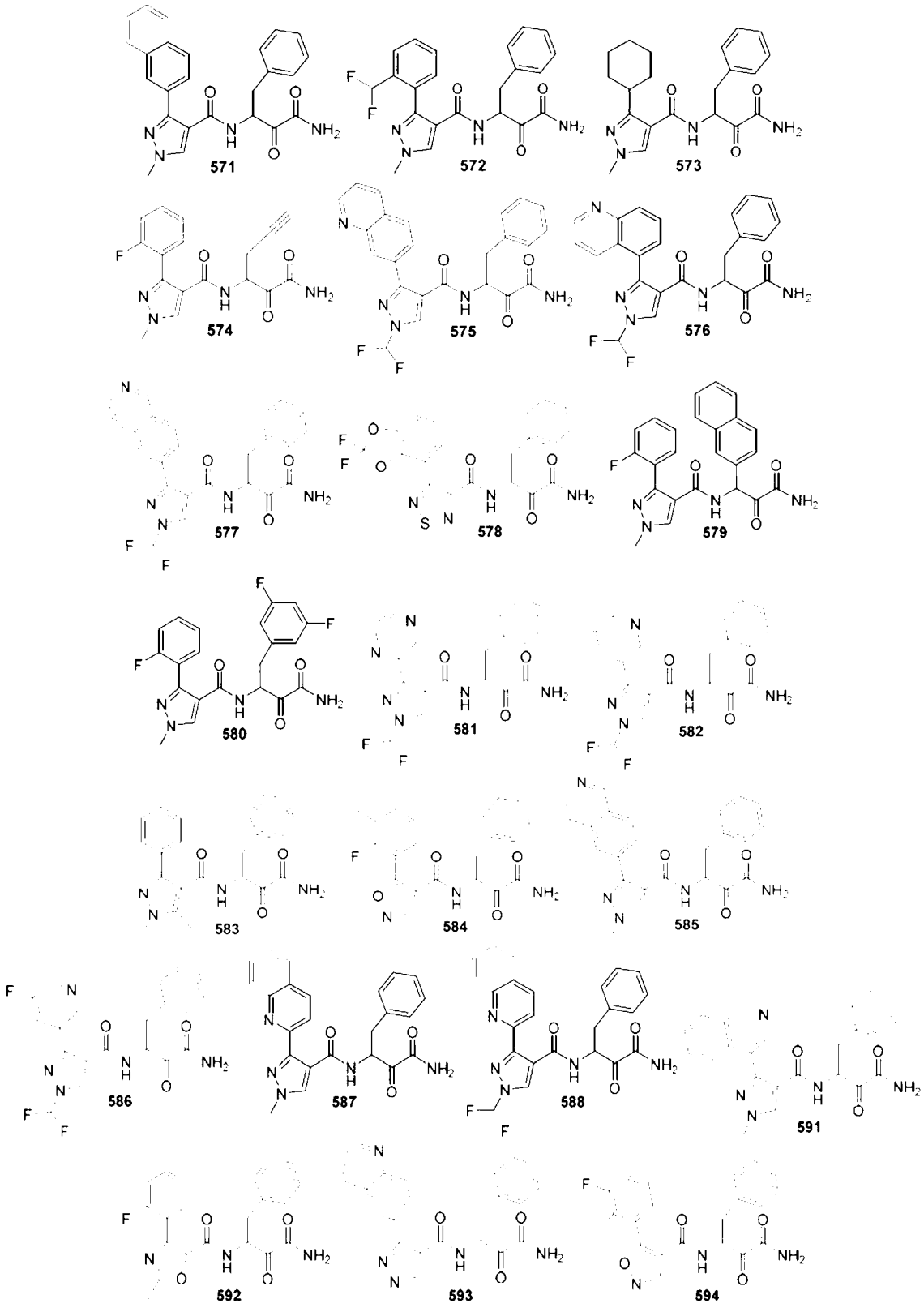


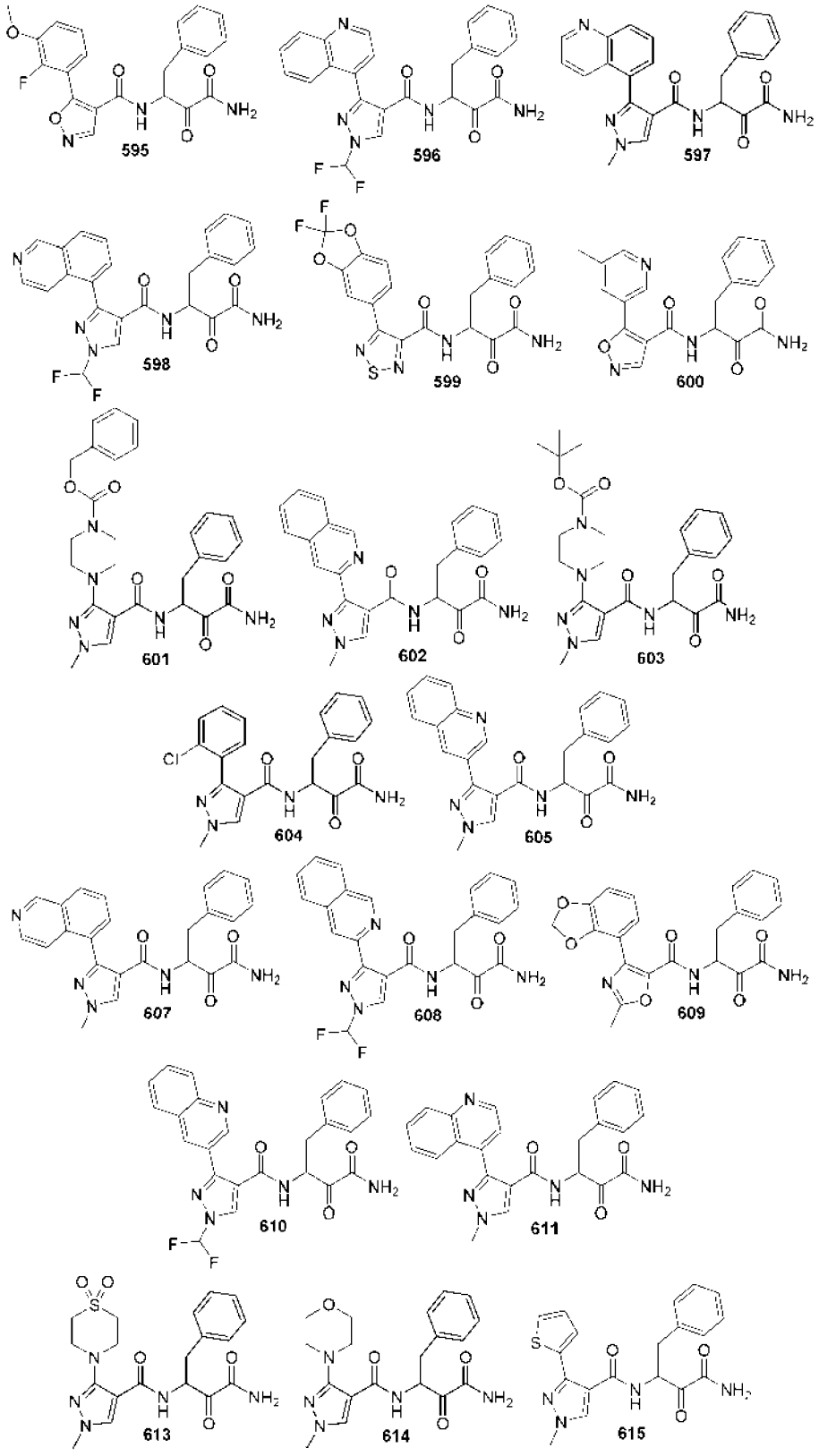
548

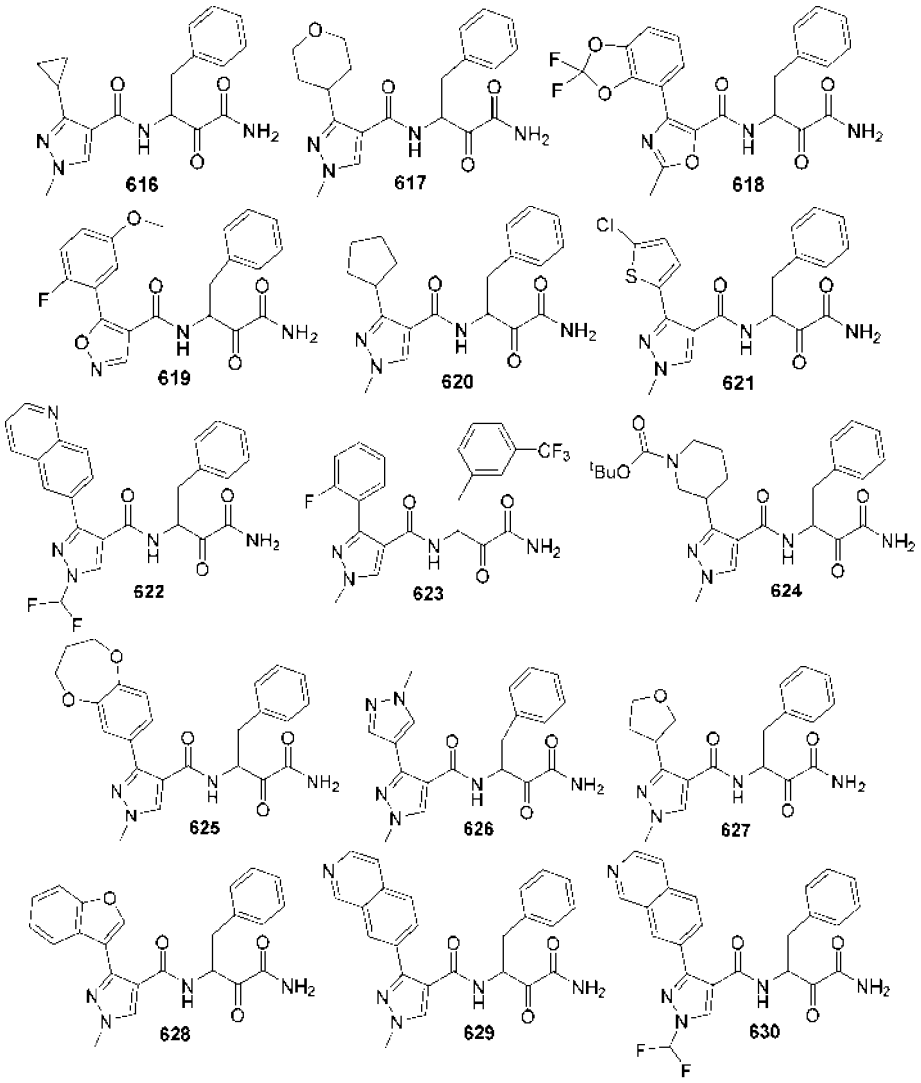


549


550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570


571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
591
592
593
594

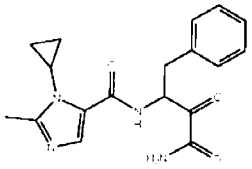
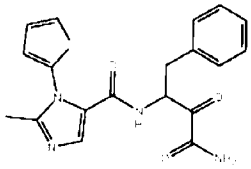
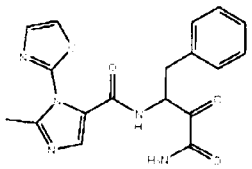
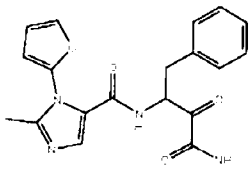
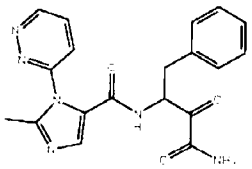
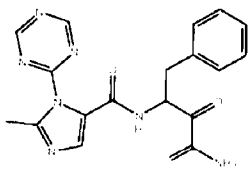
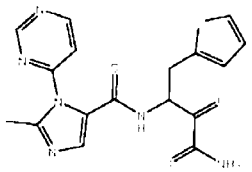
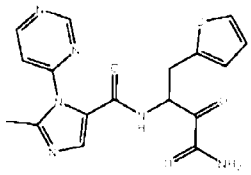
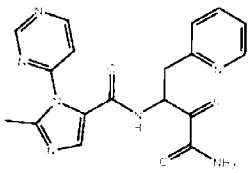
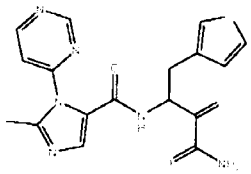
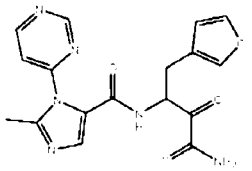
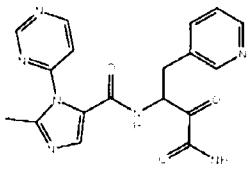
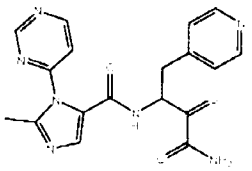
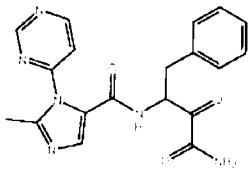
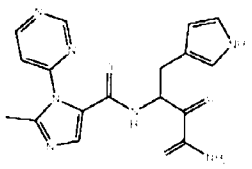
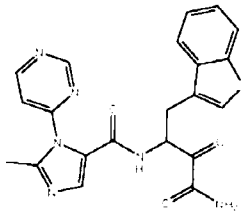
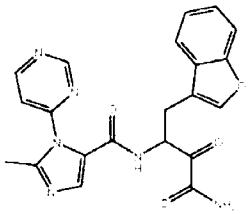
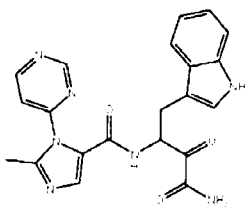

595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
607
608
609
610
611
613
614
615

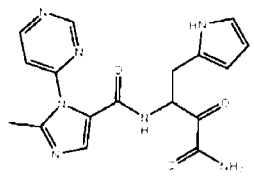
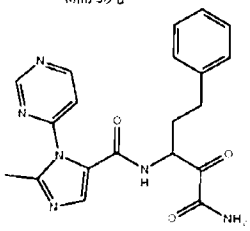
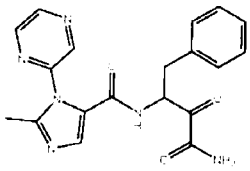
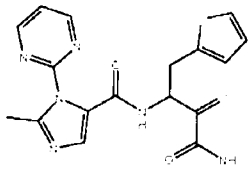
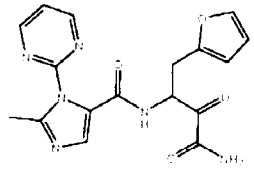
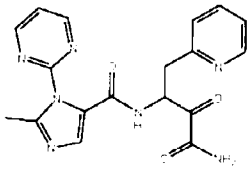
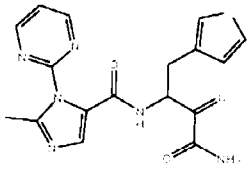
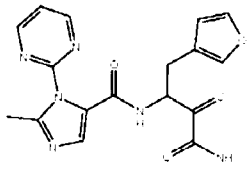
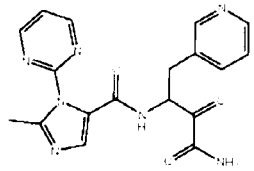
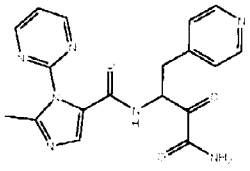
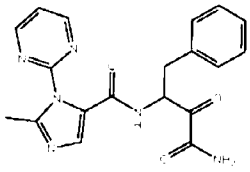
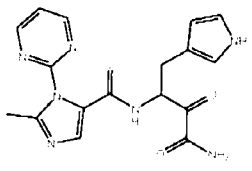
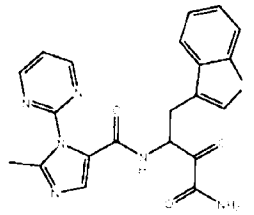
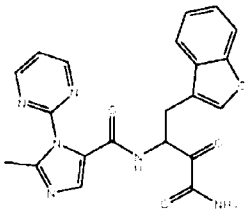
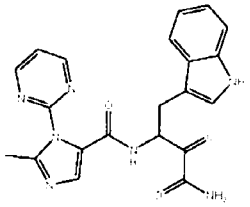
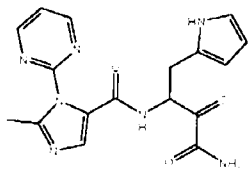
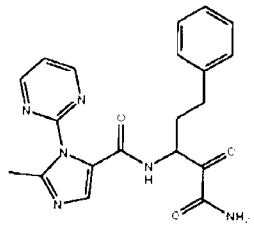
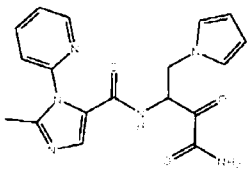
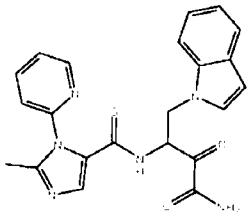
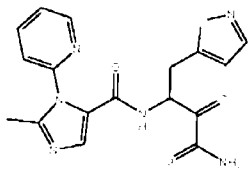


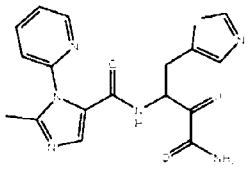
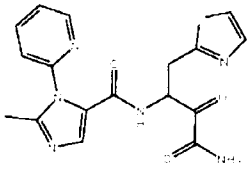
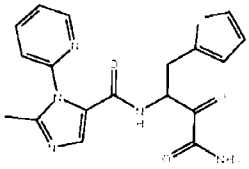
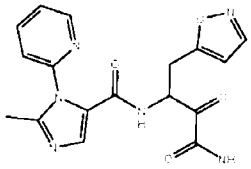
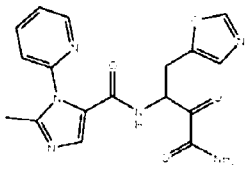
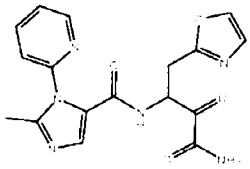
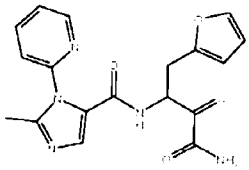
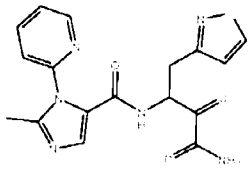
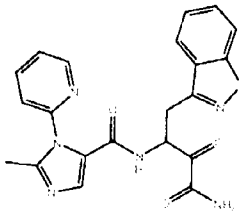
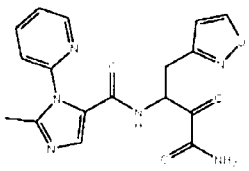
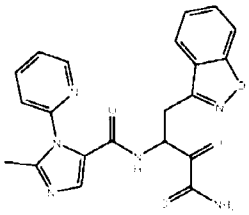
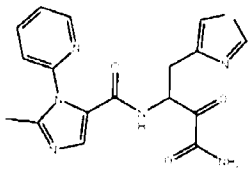
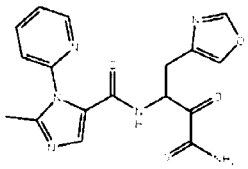
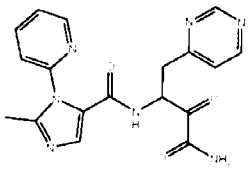
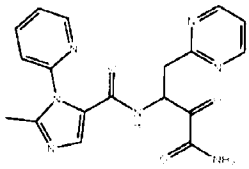
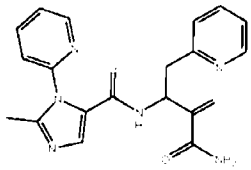
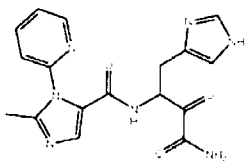
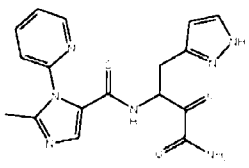
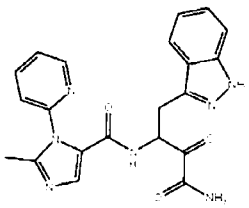
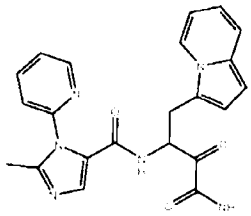
或其醫藥學上可接受之鹽。多個實施例包括上述化合物之S-對映異構體、R-對映異構體或外消旋物。

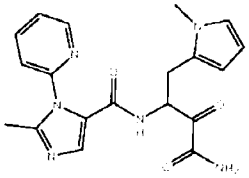
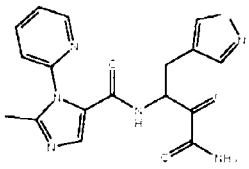
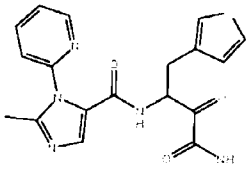
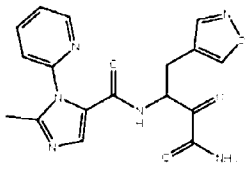
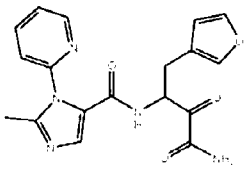
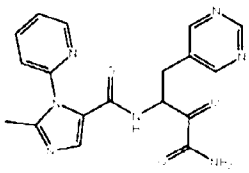
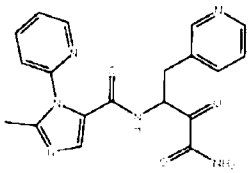
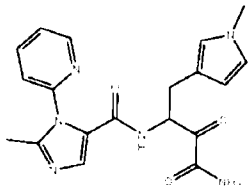
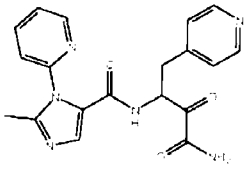
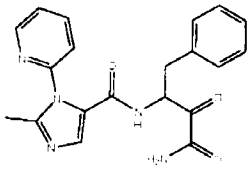
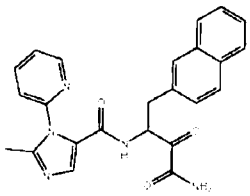
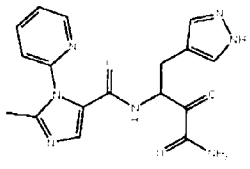
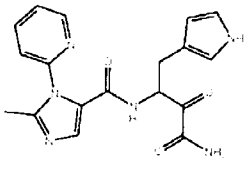
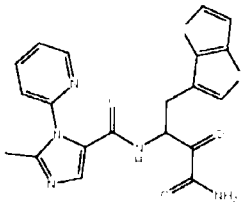
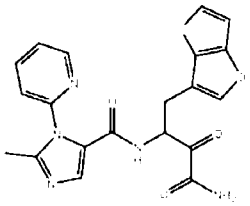
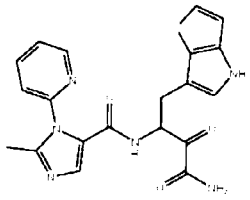
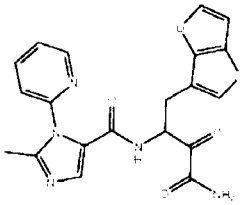
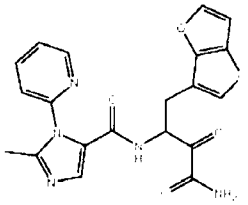
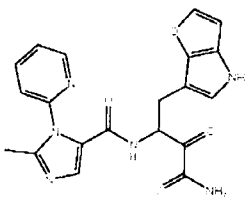
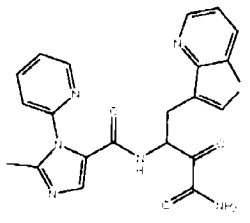
適於如本文所述使用且可藉由使用本文所述的方法製備的額外化合物在**表1**中呈現。

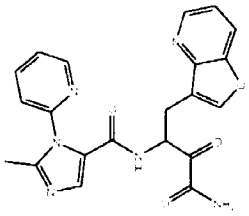
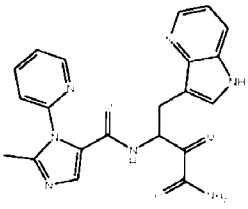
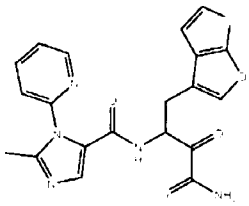
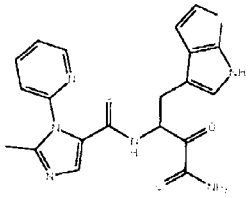
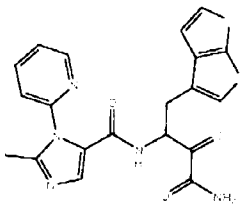
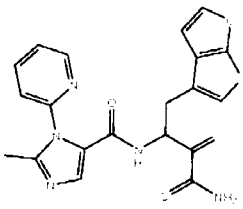
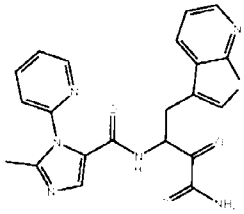
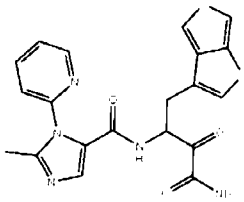
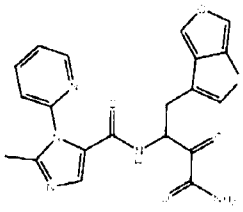
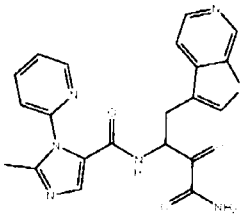
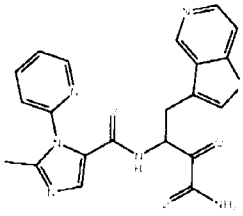
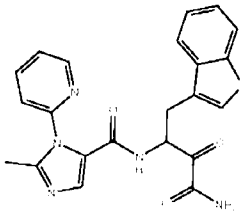
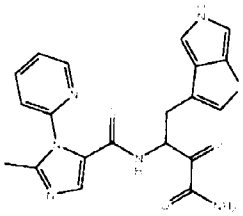
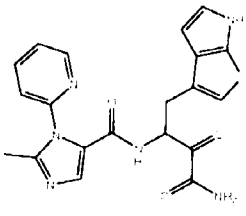
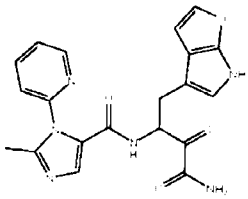
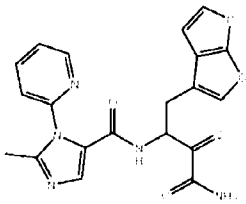
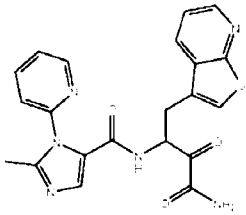
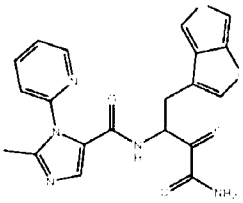
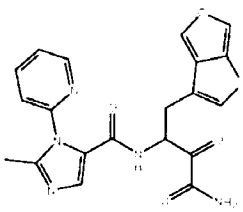
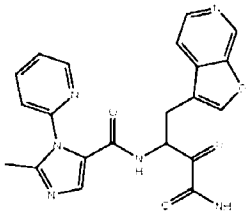
表1

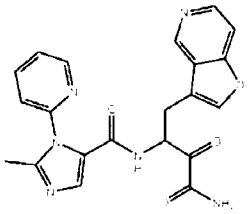
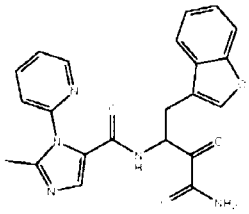
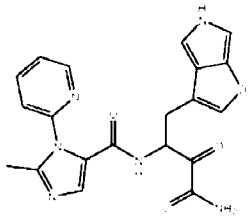
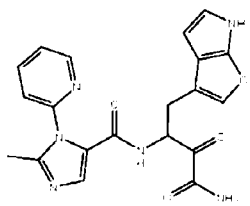
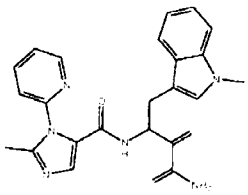
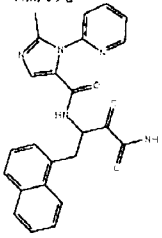
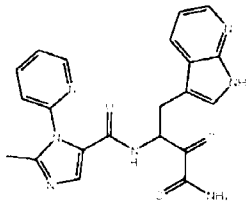
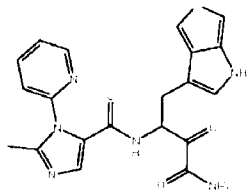
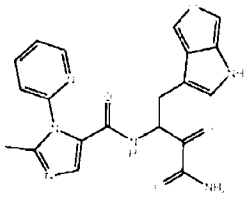
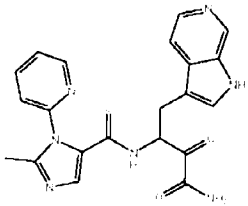
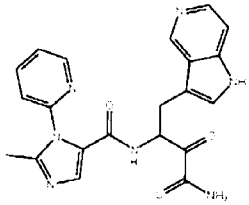
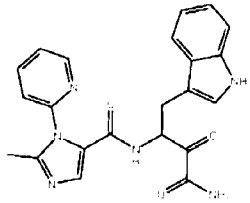
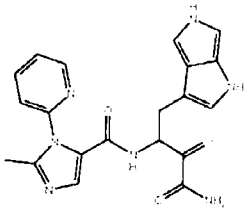
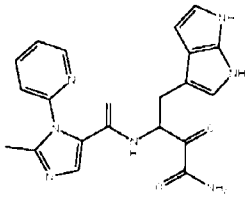
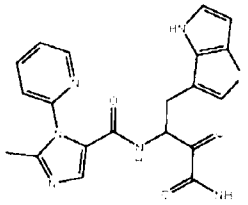
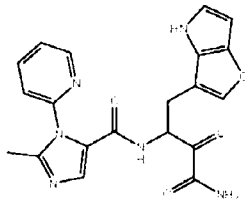
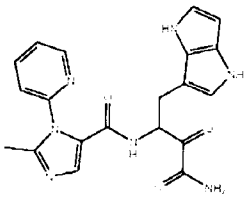
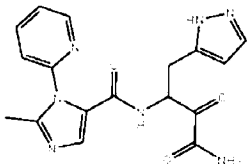
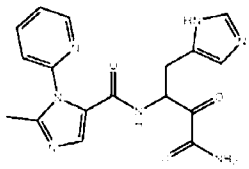
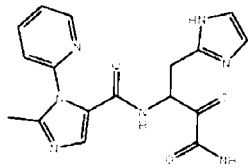
		編號（index）：3 	編號：4 
編號：5 	編號：6 	編號：7 	編號：8 
編號：9 	編號：10 	編號：11 	編號：12 
編號：13 	編號：14 	編號：15 	編號：16 
編號：17 	編號：18 	編號：19 	編號：20 

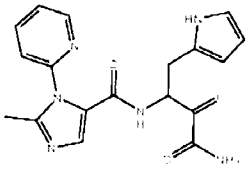
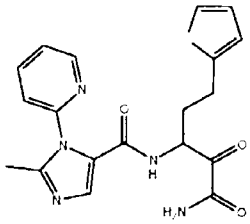
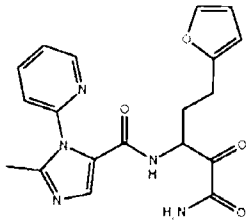
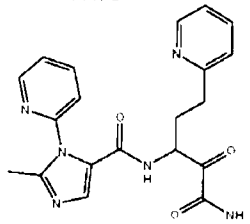
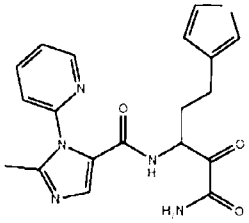
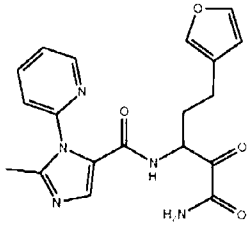
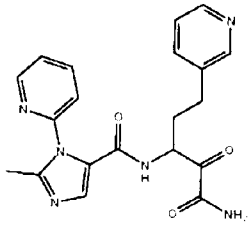
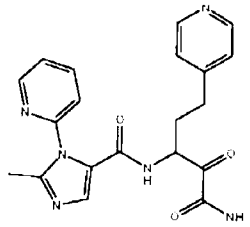
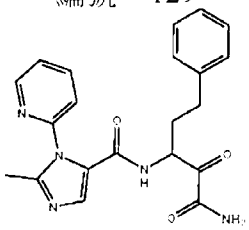
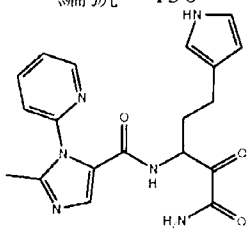
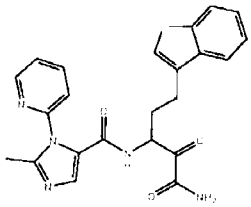
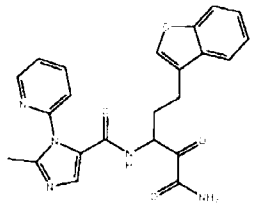
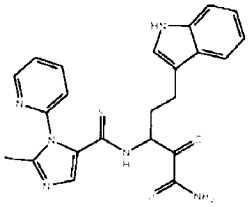
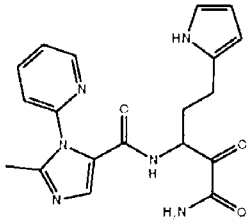
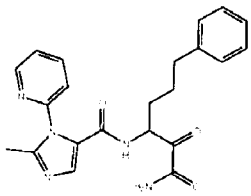
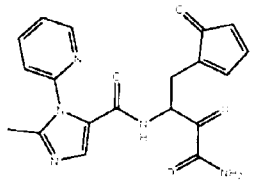
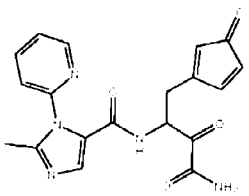
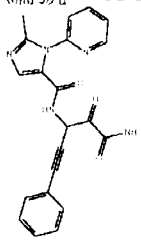
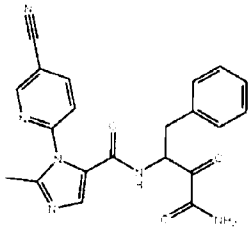
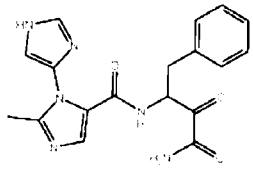
編號：21 	編號：22 	編號：23 	編號：24 
編號：25 	編號：26 	編號：27 	編號：28 
編號：29 	編號：30 	編號：31 	編號：32 
編號：33 	編號：34 	編號：35 	編號：36 
編號：37 	編號：38 	編號：39 	編號：40 

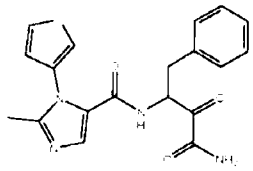
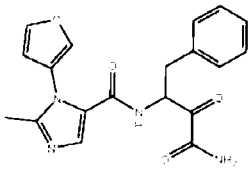
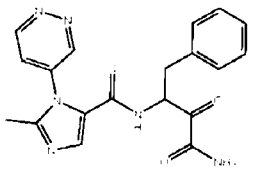
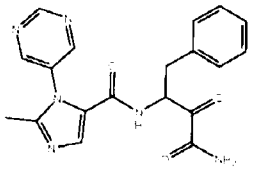
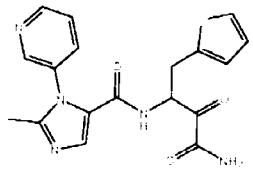
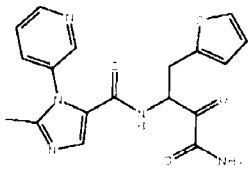
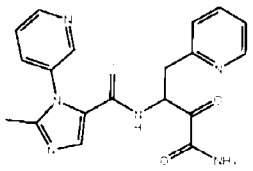
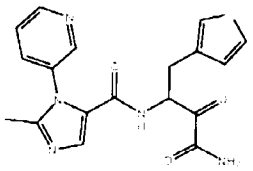
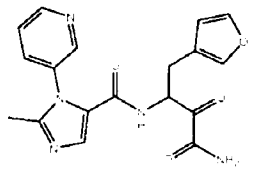
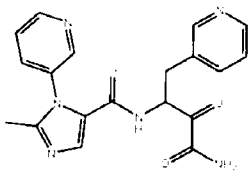
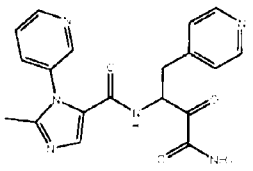
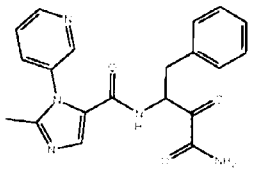
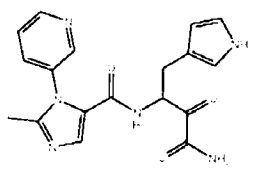
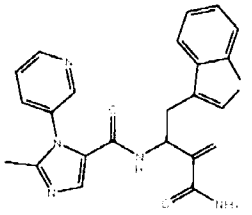
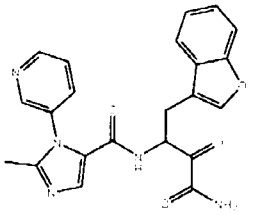
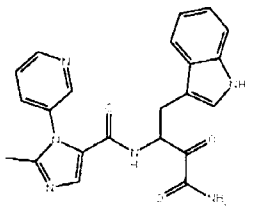
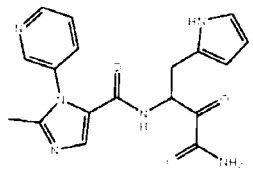
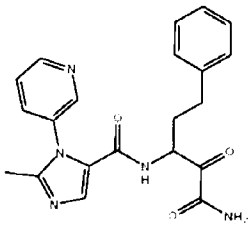
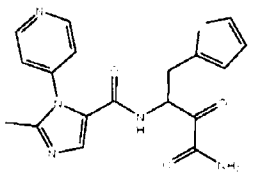
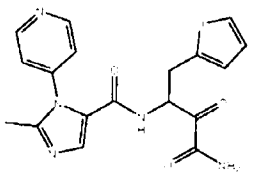
編號：41 	編號：42 	編號：43 	編號：44 
編號：45 	編號：46 	編號：47 	編號：48 
編號：49 	編號：50 	編號：51 	編號：52 
編號：53 	編號：54 	編號：55 	編號：56 
編號：57 	編號：58 	編號：59 	編號：60 

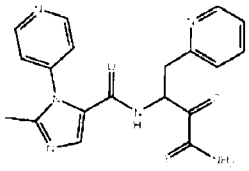
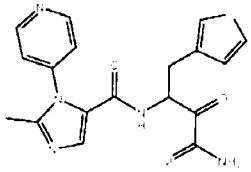
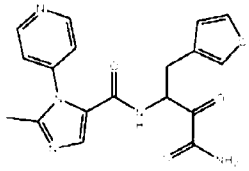
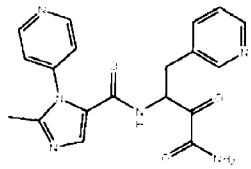
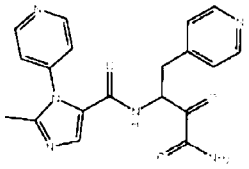
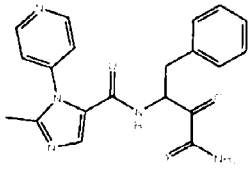
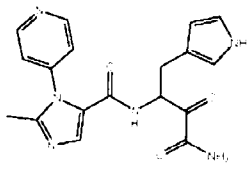
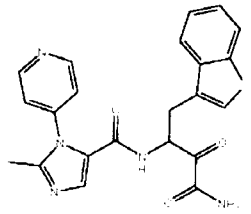
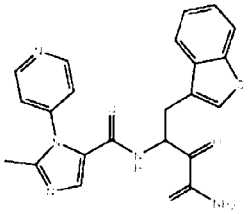
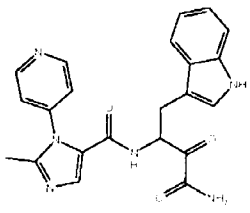
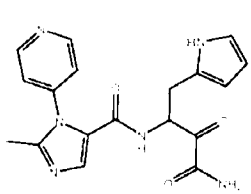
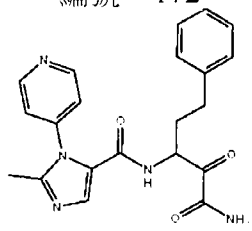
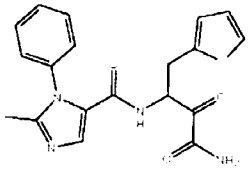
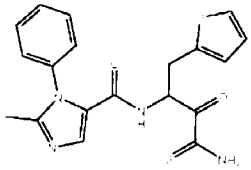
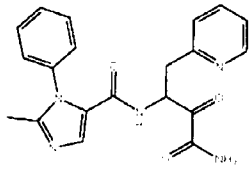
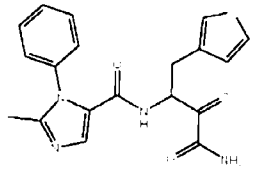
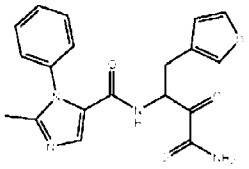
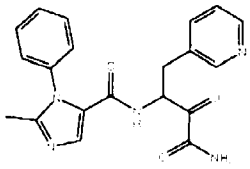
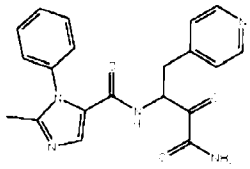
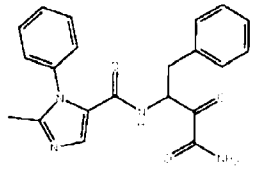
編號：61 	編號：62 	編號：63 	編號：64 
編號：65 	編號：66 	編號：67 	編號：68 
編號：69 	編號：70 	編號：71 	編號：72 
編號：73 	編號：74 	編號：75 	編號：76 
編號：77 	編號：78 	編號：79 	編號：80 

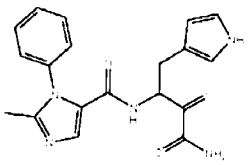
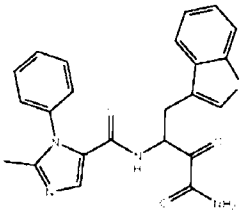
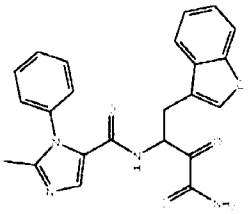
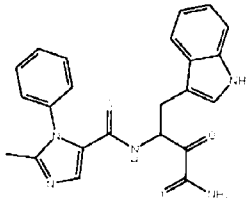
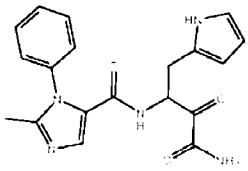
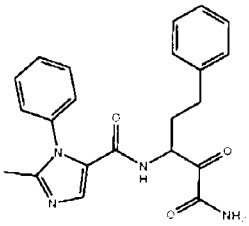
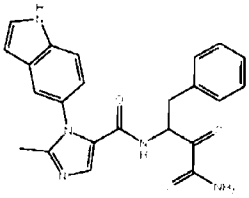
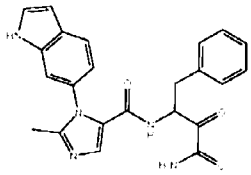
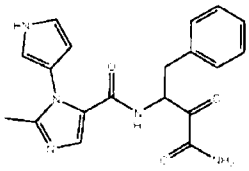
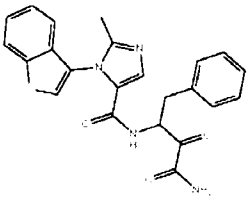
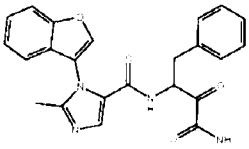
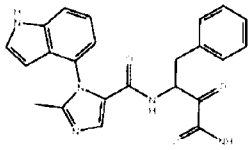
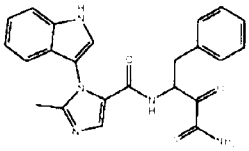
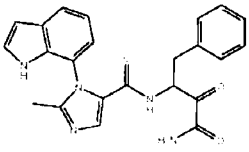
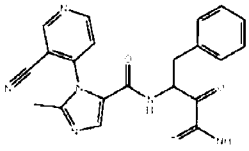
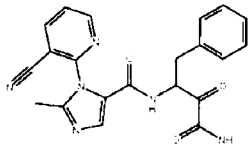
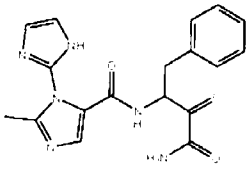
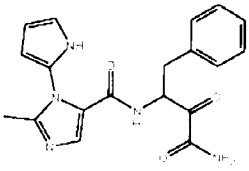
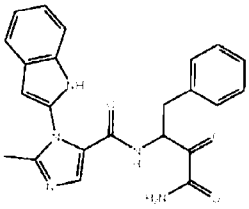
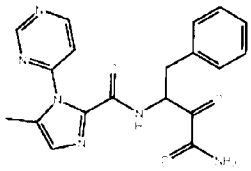
編號：81 	編號：82 	編號：83 	編號：84 
編號：85 	編號：86 	編號：87 	編號：88 
編號：89 	編號：90 	編號：91 	編號：92 
編號：93 	編號：94 	編號：95 	編號：96 
編號：97 	編號：98 	編號：99 	編號：100 

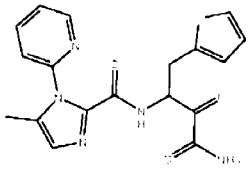
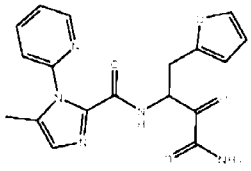
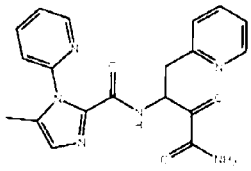
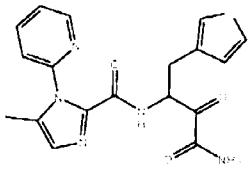
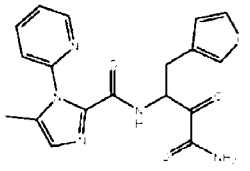
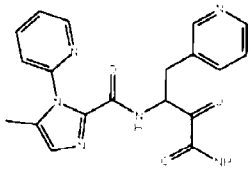
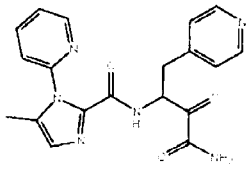
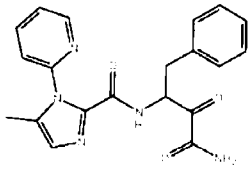
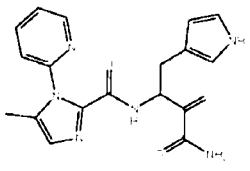
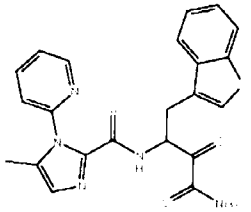
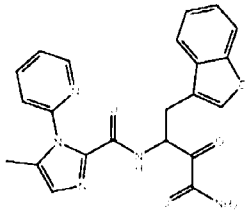
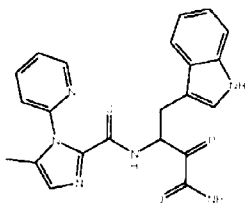
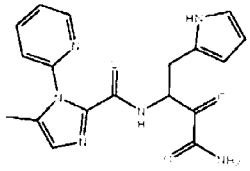
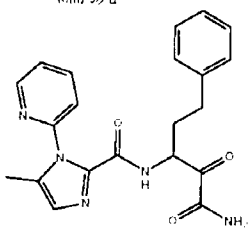
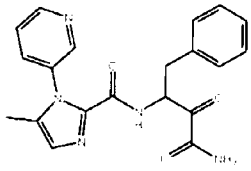
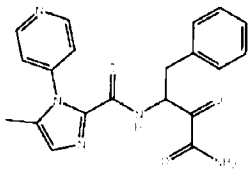
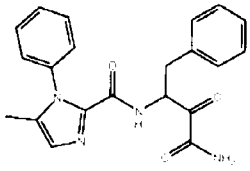
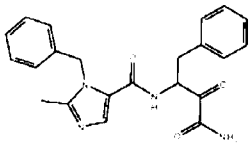
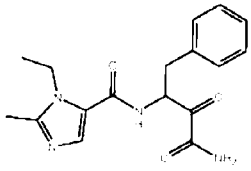
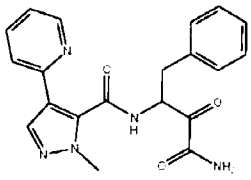
編號：101 	編號：102 	編號：103 	編號：104 
編號：105 	編號：106 	編號：107 	編號：108 
編號：109 	編號：110 	編號：111 	編號：112 
編號：113 	編號：114 	編號：115 	編號：116 
編號：117 	編號：118 	編號：119 	編號：120 

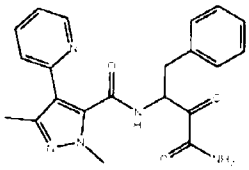
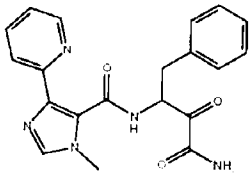
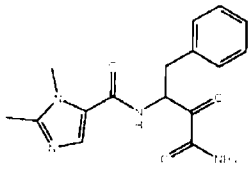
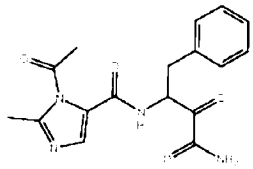
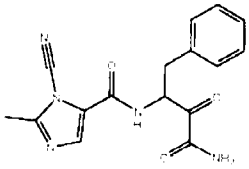
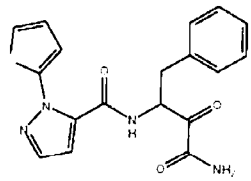
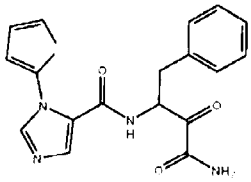
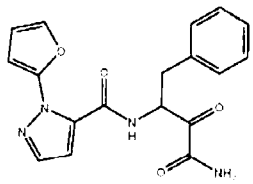
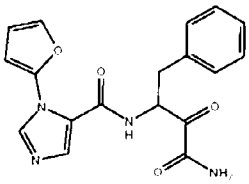
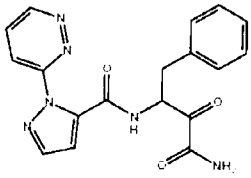
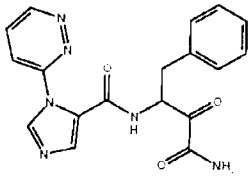
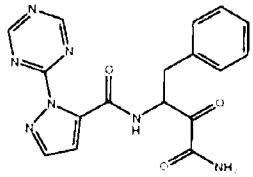
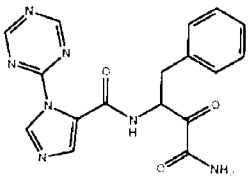
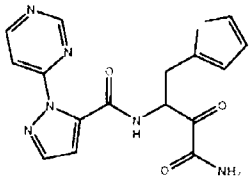
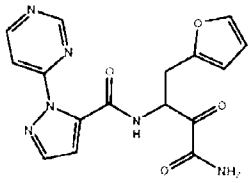
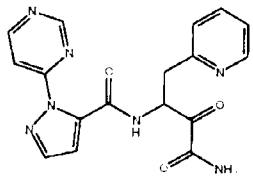
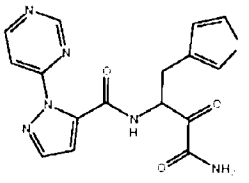
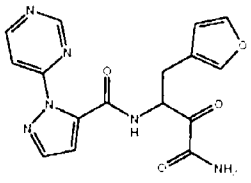
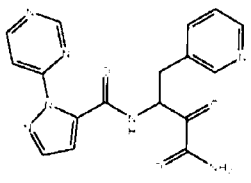
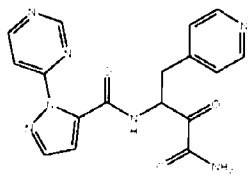
編號：121 	編號：122 	編號：123 	編號：124 
編號：125 	編號：126 	編號：127 	編號：128 
編號：129 	編號：130 	編號：131 	編號：132 
編號：133 	編號：134 	編號：135 	編號：136 
編號：137 	編號：138 	編號：139 	編號：140 

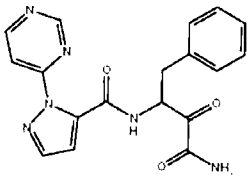
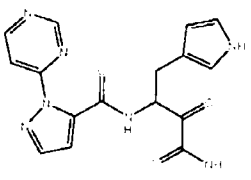
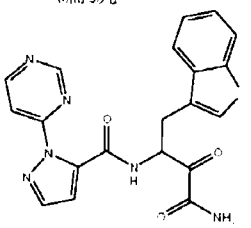
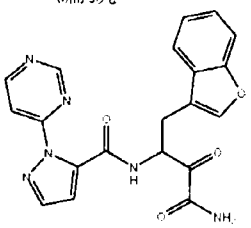
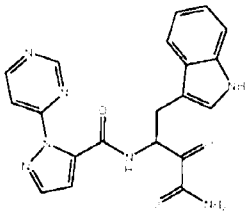
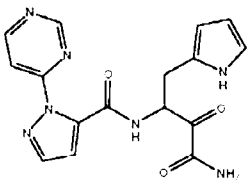
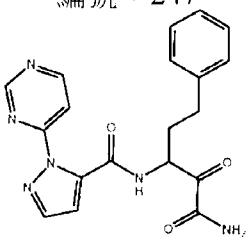
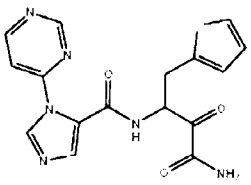
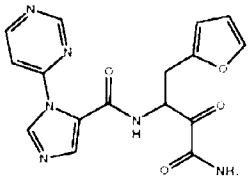
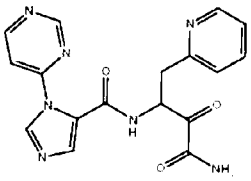
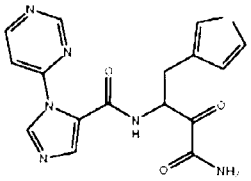
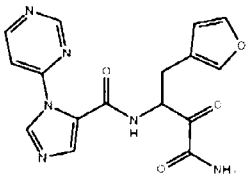
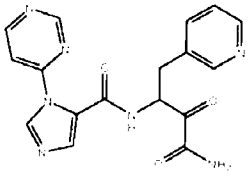
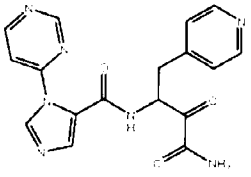
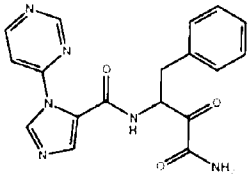
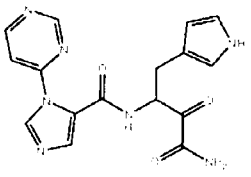
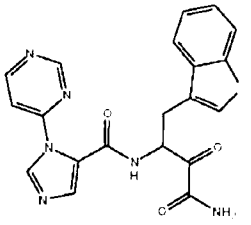
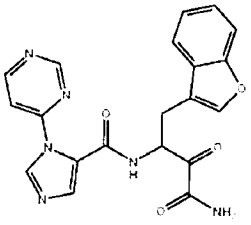
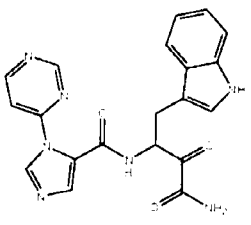
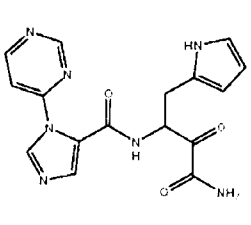
編號：141 	編號：142 	編號：143 	編號：144 
編號：145 	編號：146 	編號：147 	編號：148 
編號：149 	編號：150 	編號：151 	編號：152 
編號：153 	編號：154 	編號：155 	編號：156 
編號：157 	編號：158 	編號：159 	編號：160 

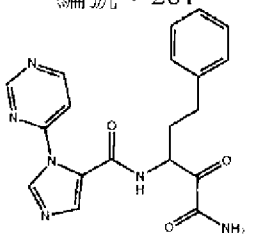
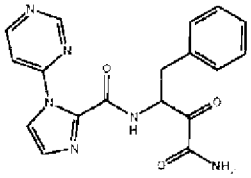
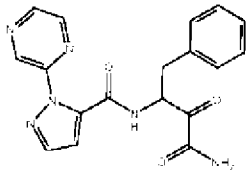
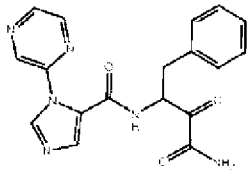
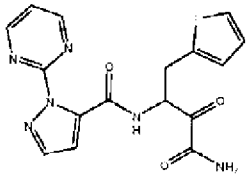
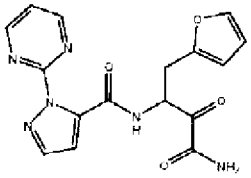
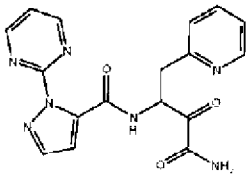
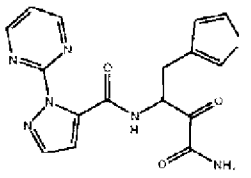
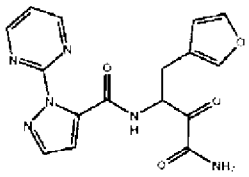
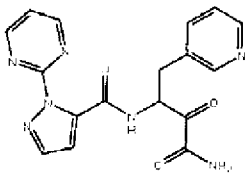
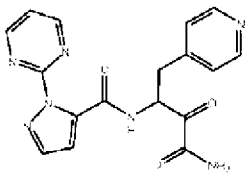
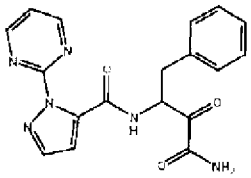
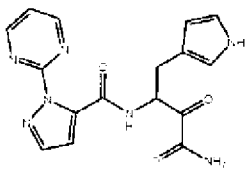
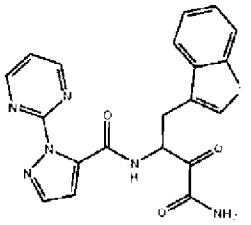
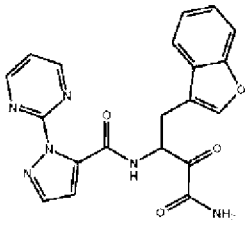
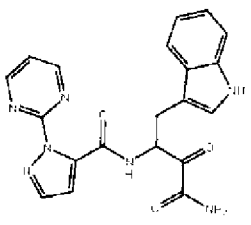
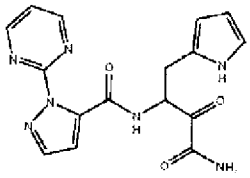
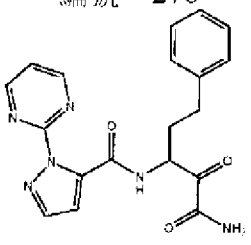
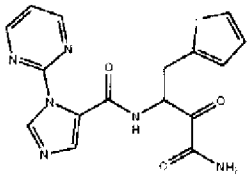
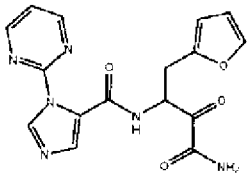
編號：161 	編號：162 	編號：163 	編號：164 
編號：165 	編號：166 	編號：167 	編號：168 
編號：169 	編號：170 	編號：171 	編號：172 
編號：173 	編號：174 	編號：175 	編號：176 
編號：177 	編號：178 	編號：179 	編號：180 

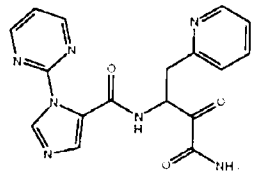
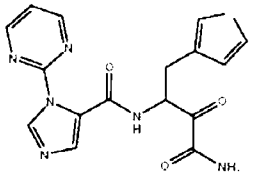
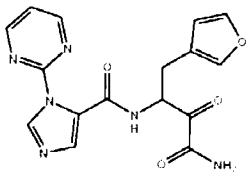
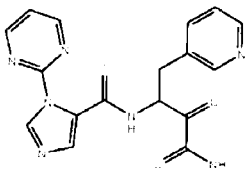
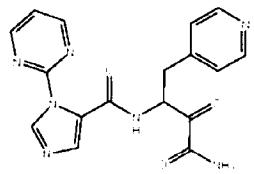
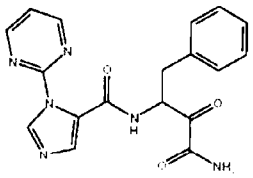
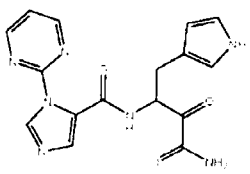
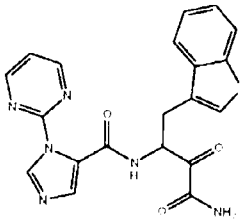
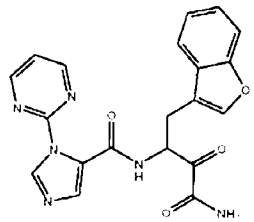
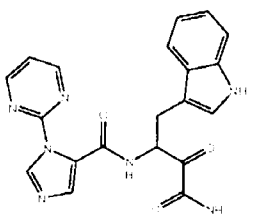
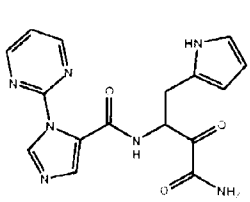
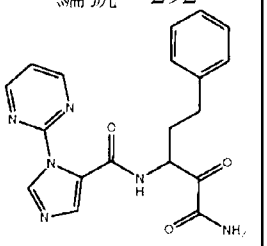
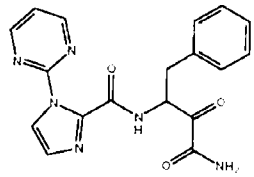
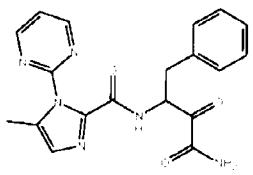
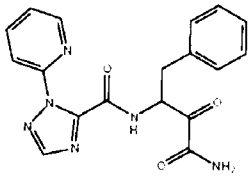
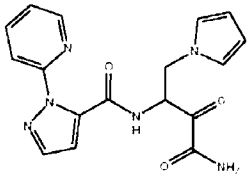
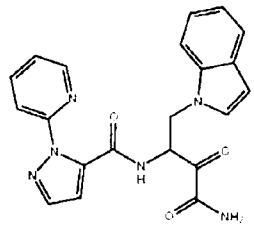
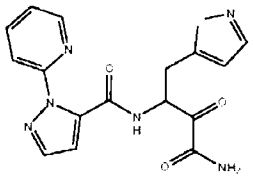
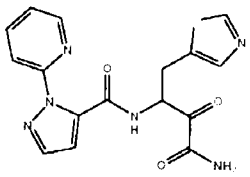
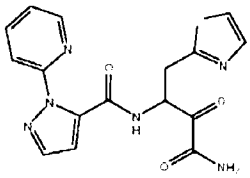
編號：181 	編號：182 	編號：183 	編號：184 
編號：185 	編號：186 	編號：187 	編號：188 
編號：189 	編號：190 	編號：191 	編號：192 
編號：193 	編號：194 	編號：195 	編號：196 
編號：197 	編號：198 	編號：199 	編號：200 

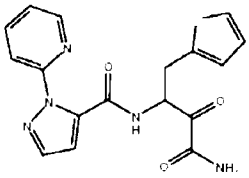
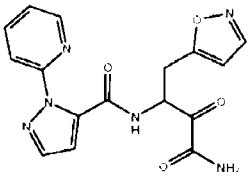
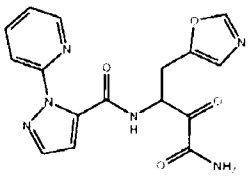
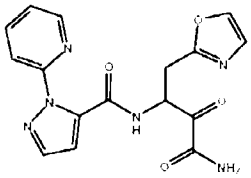
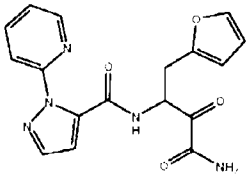
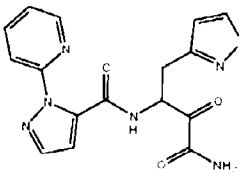
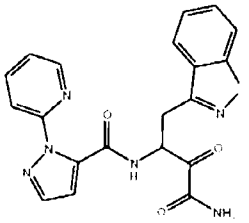
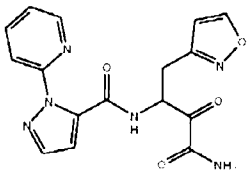
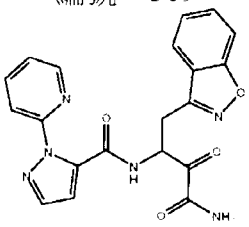
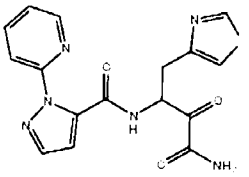
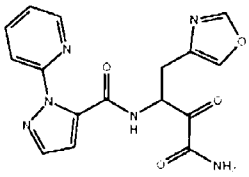
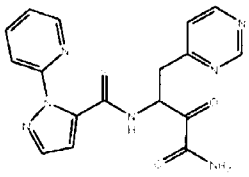
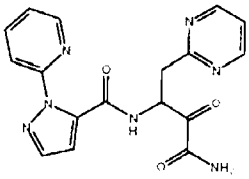
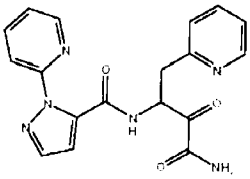
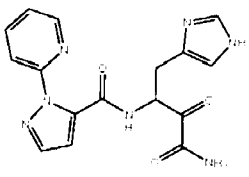
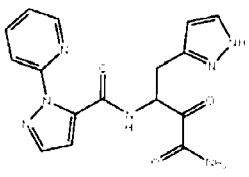
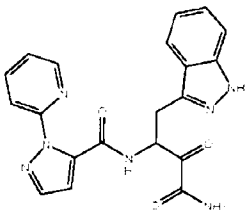
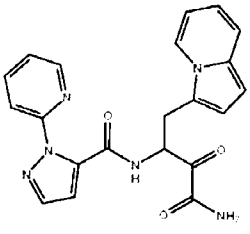
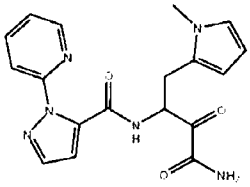
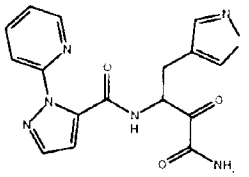
編號：201 	編號：202 	編號：203 	編號：204 
編號：205 	編號：206 	編號：207 	編號：208 
編號：209 	編號：210 	編號：211 	編號：212 
編號：213 	編號：214 	編號：215 	編號：216 
編號：217 	編號：218 	編號：219 	編號：220 

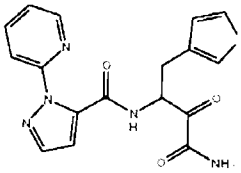
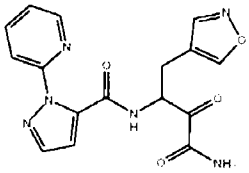
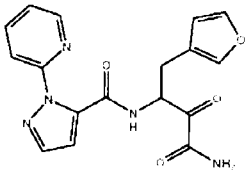
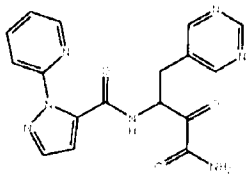
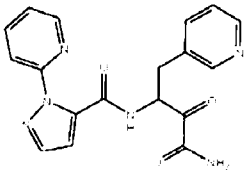
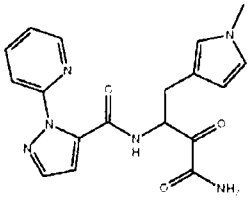
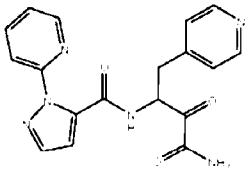
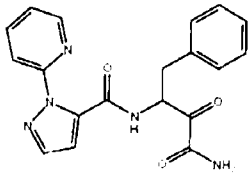
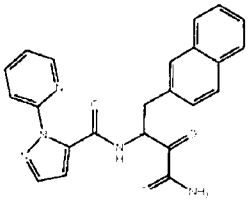
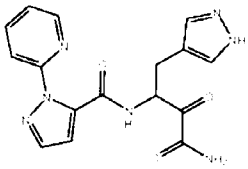
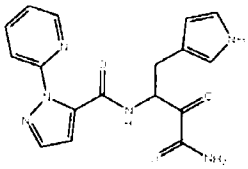
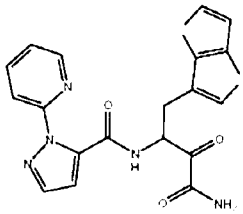
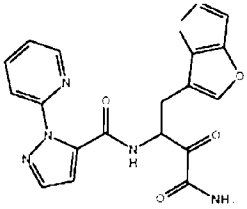
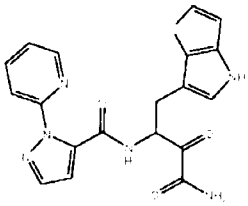
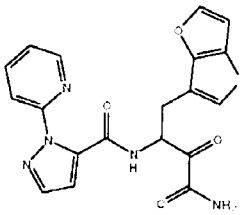
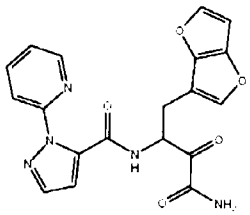
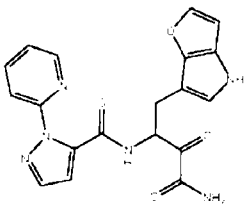
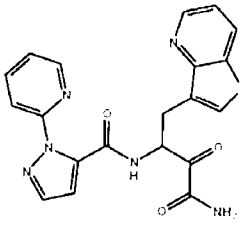
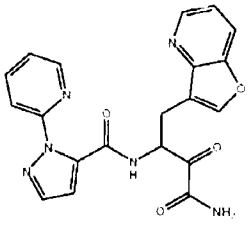
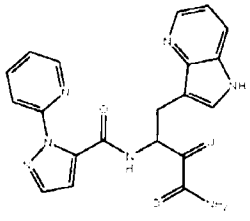
編號：221 	編號：222 	編號：223 	編號：224 
編號：225 	編號：226 	編號：227 	編號：228 
編號：229 	編號：230 	編號：231 	編號：232 
編號：233 	編號：234 	編號：235 	編號：236 
編號：237 	編號：238 	編號：239 	編號：240 

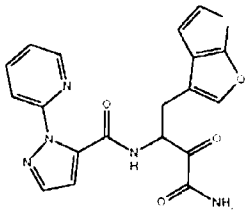
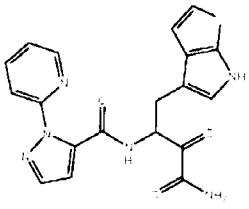
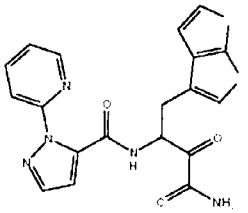
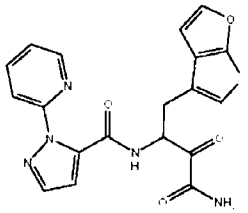
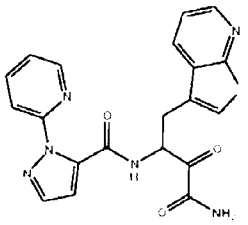
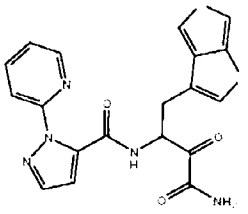
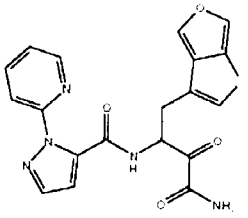
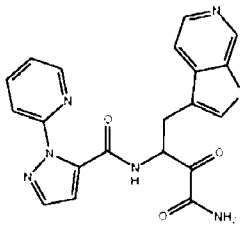
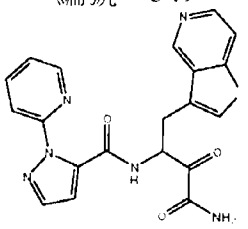
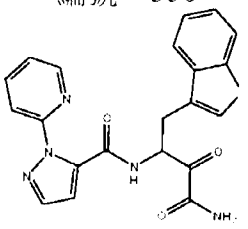
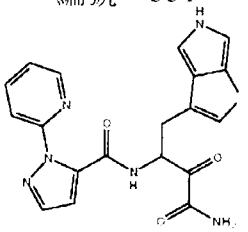
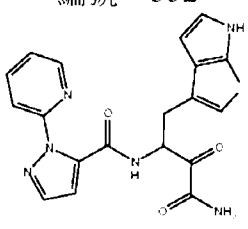
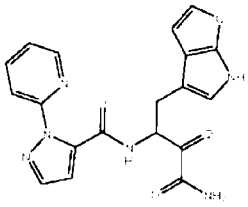
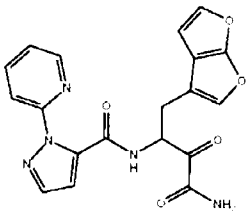
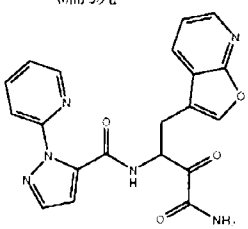
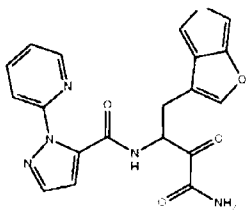
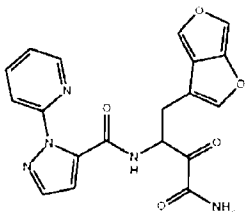
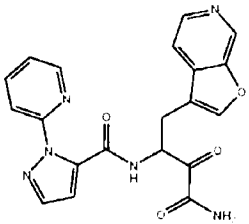
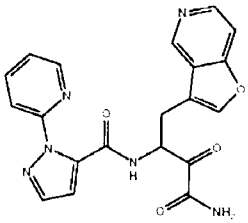
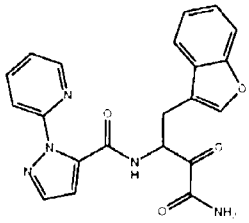
編號：241 	編號：242 	編號：243 	編號：244 
編號：245 	編號：246 	編號：247 	編號：248 
編號：249 	編號：250 	編號：251 	編號：252 
編號：253 	編號：254 	編號：255 	編號：256 
編號：257 	編號：258 	編號：259 	編號：260 

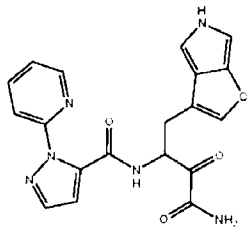
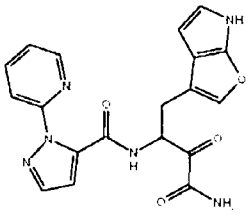
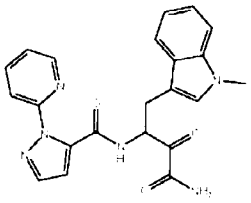
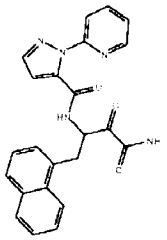
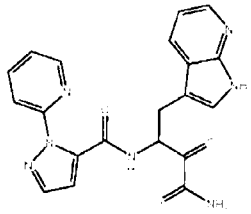
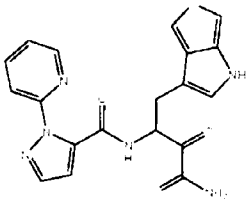
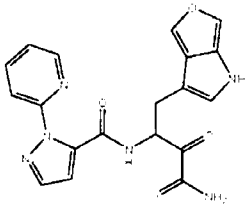
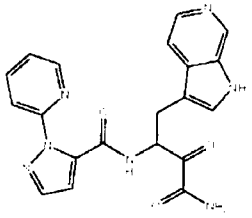
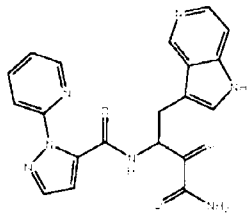
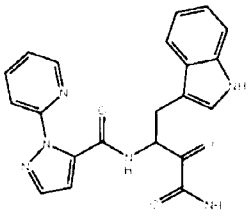
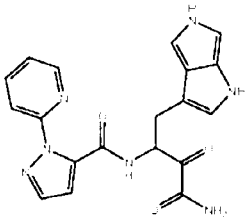
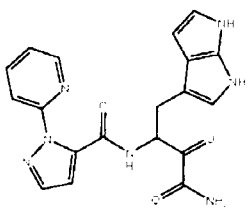
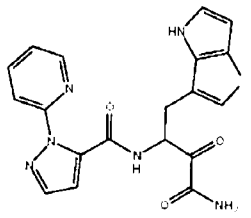
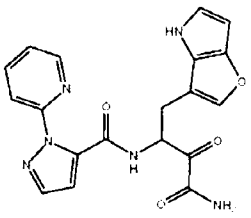
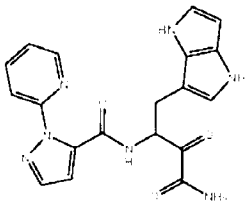
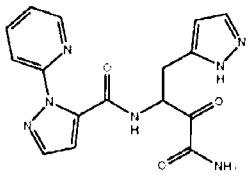
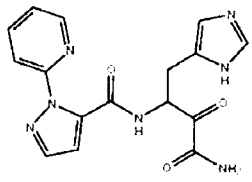
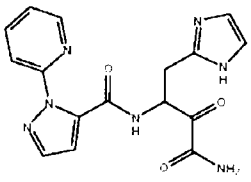
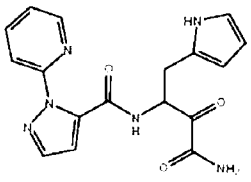
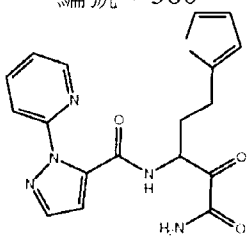
編號：261 	編號：262 	編號：263 	編號：264 
編號：265 	編號：266 	編號：267 	編號：268 
編號：269 	編號：270 	編號：271 	編號：272 
編號：273 	編號：274 	編號：275 	編號：276 
編號：277 	編號：278 	編號：279 	編號：280 

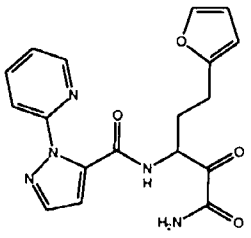
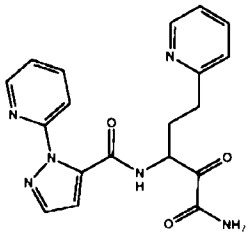
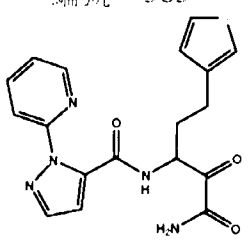
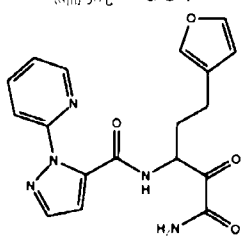
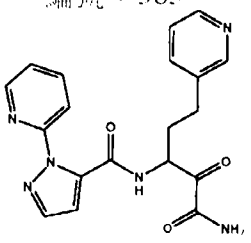
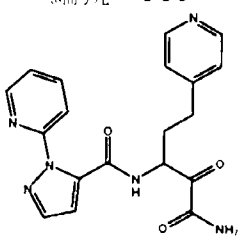
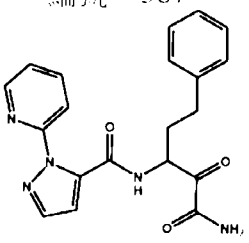
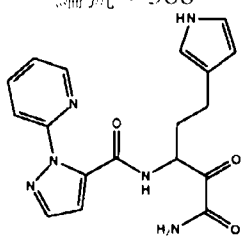
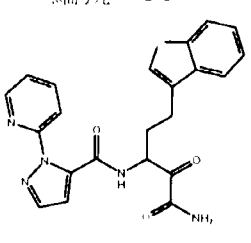
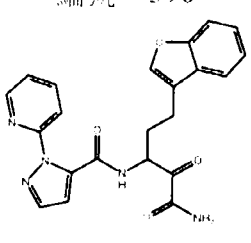
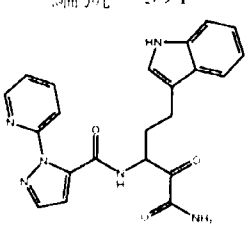
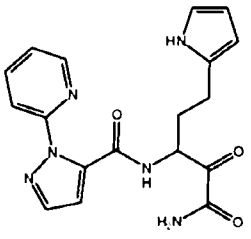
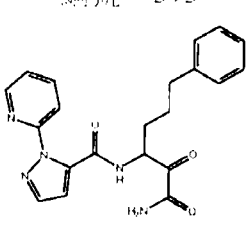
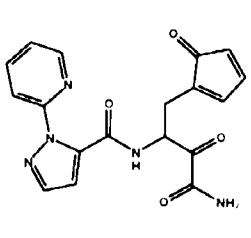
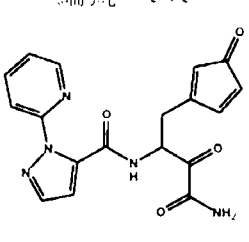
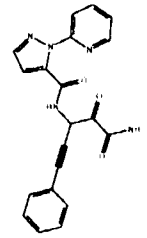
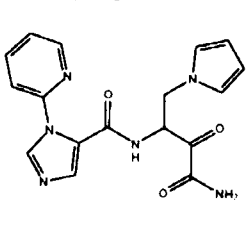
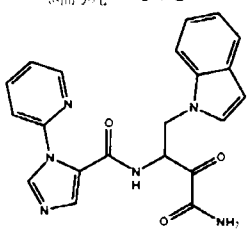
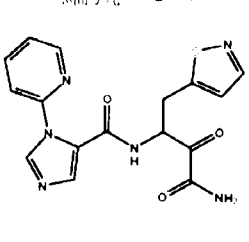
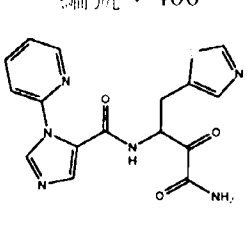
編號：281 	編號：282 	編號：283 	編號：284 
編號：285 	編號：286 	編號：287 	編號：288 
編號：289 	編號：290 	編號：291 	編號：292 
編號：293 	編號：294 	編號：295 	編號：296 
編號：297 	編號：298 	編號：299 	編號：300 

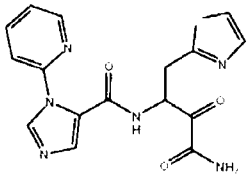
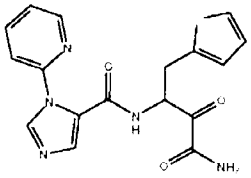
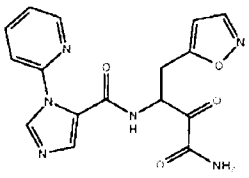
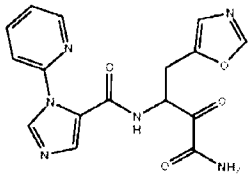
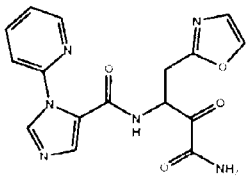
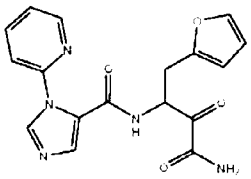
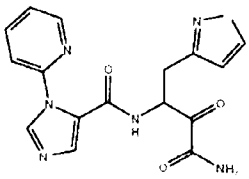
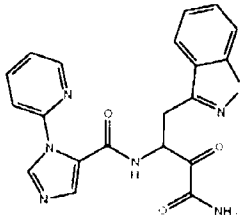
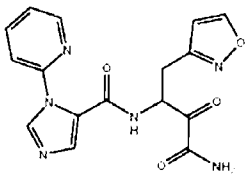
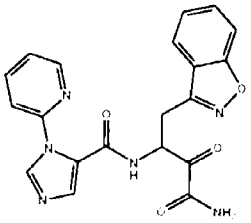
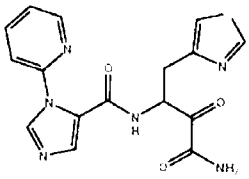
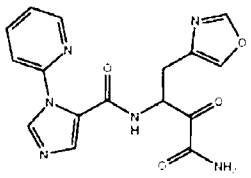
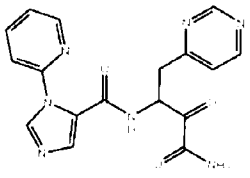
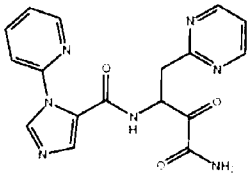
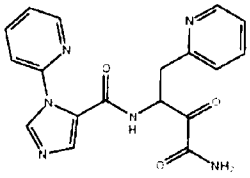
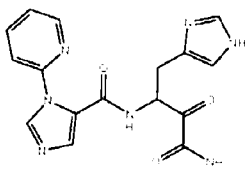
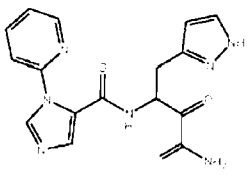
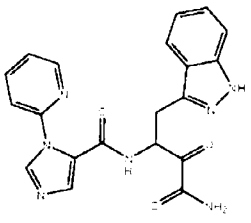
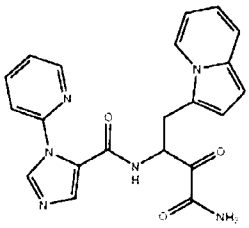
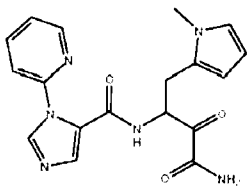
編號：301 	編號：302 	編號：303 	編號：304 
編號：305 	編號：306 	編號：307 	編號：308 
編號：309 	編號：310 	編號：311 	編號：312 
編號：313 	編號：314 	編號：315 	編號：316 
編號：317 	編號：318 	編號：319 	編號：320 

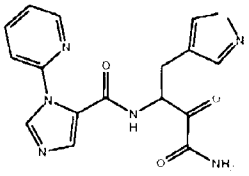
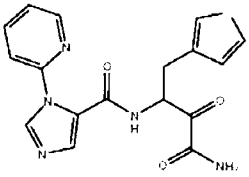
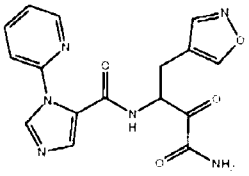
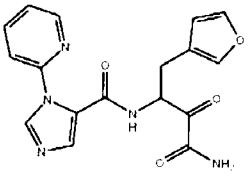
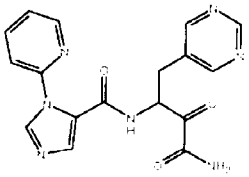
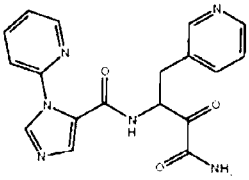
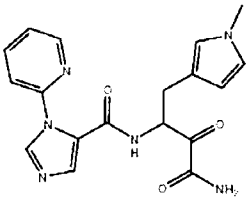
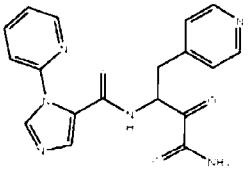
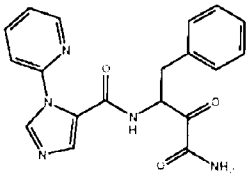
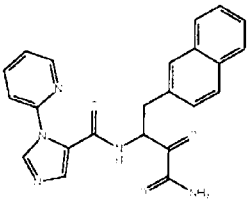
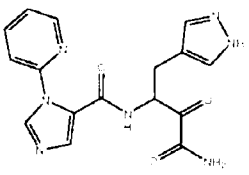
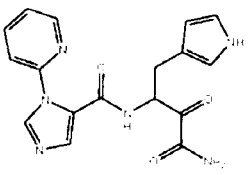
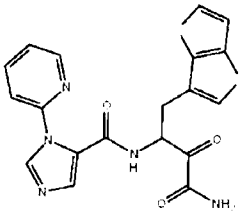
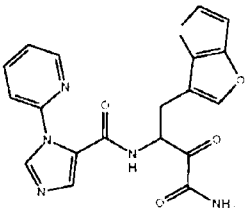
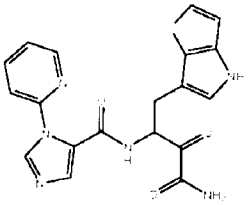
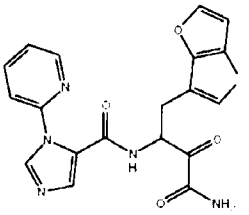
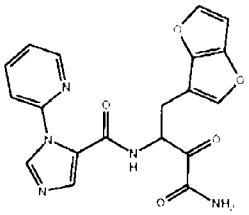
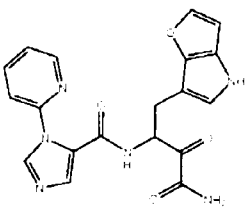
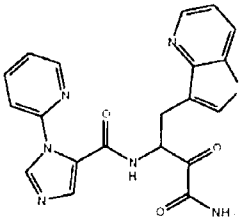
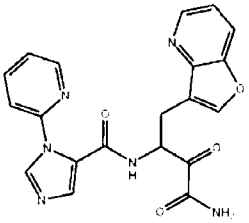
編號：321 	編號：322 	編號：323 	編號：324 
編號：325 	編號：326 	編號：327 	編號：328 
編號：329 	編號：330 	編號：331 	編號：332 
編號：333 	編號：334 	編號：335 	編號：336 
編號：337 	編號：338 	編號：339 	編號：340 

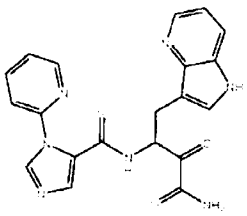
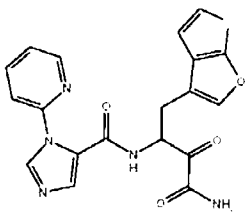
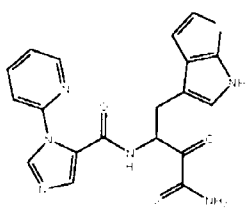
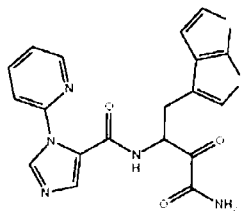
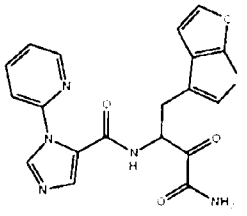
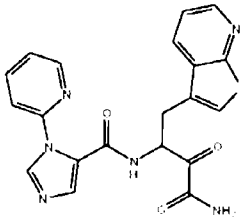
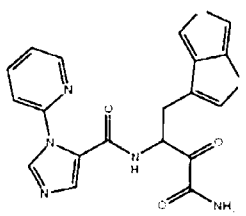
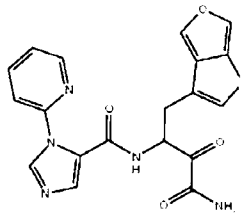
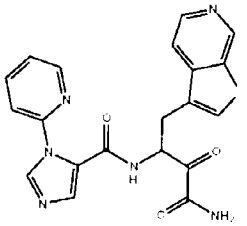
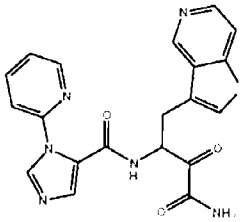
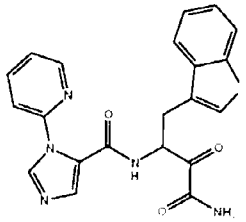
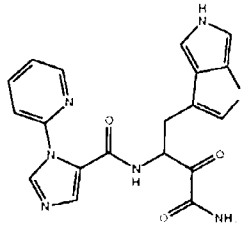
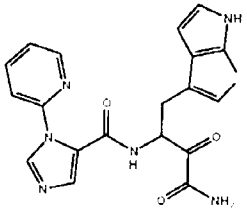
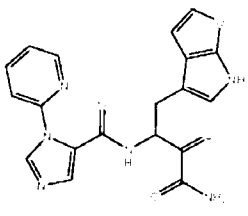
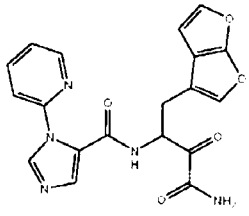
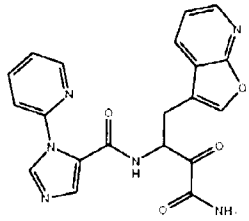
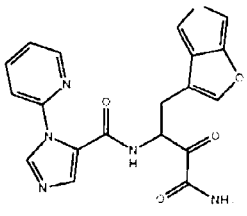
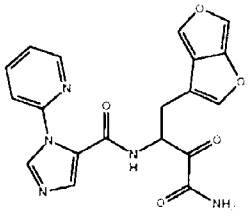
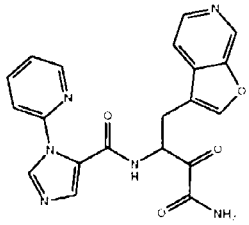
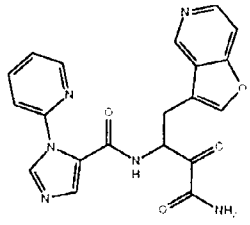
編號：341 	編號：342 	編號：343 	編號：344 
編號：345 	編號：346 	編號：347 	編號：348 
編號：349 	編號：350 	編號：351 	編號：352 
編號：353 	編號：354 	編號：355 	編號：356 
編號：357 	編號：358 	編號：359 	編號：360 

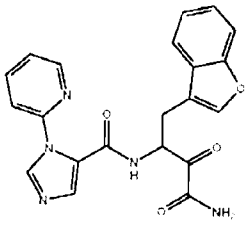
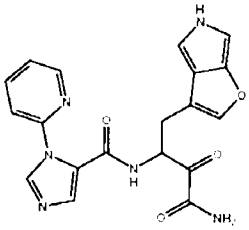
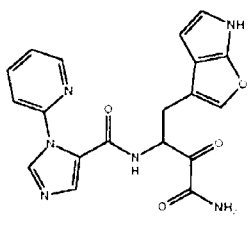
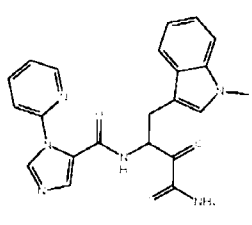
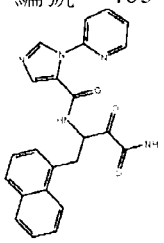
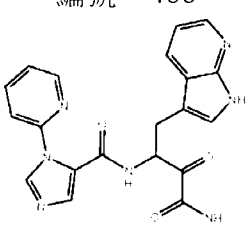
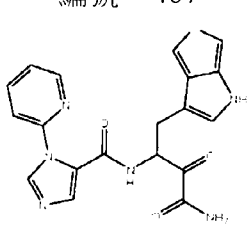
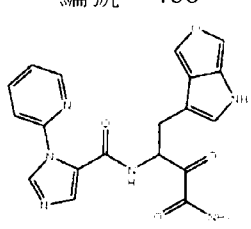
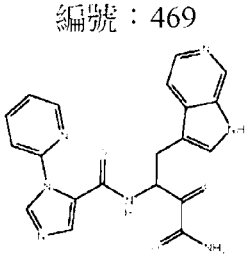
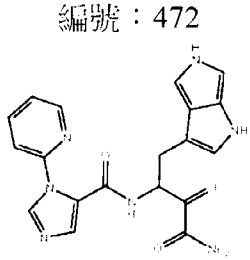
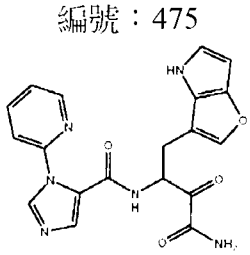
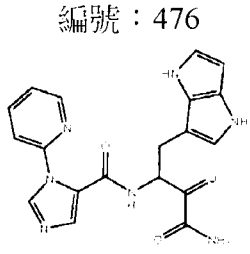
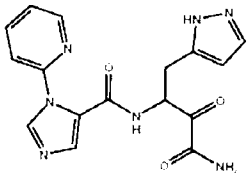
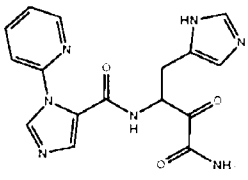
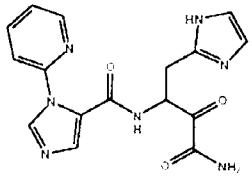
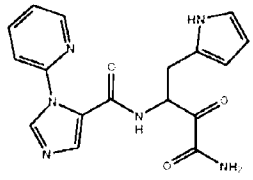
編號：361 	編號：362 	編號：363 	編號：364 
編號：365 	編號：366 	編號：367 	編號：368 
編號：369 	編號：370 	編號：371 	編號：372 
編號：373 	編號：374 	編號：375 	編號：376 
編號：377 	編號：378 	編號：379 	編號：380 

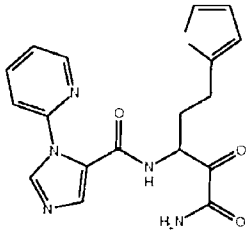
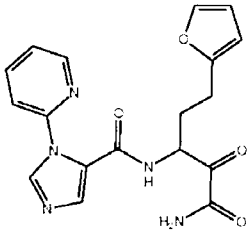
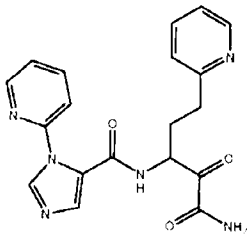
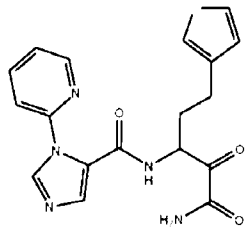
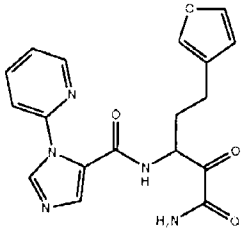
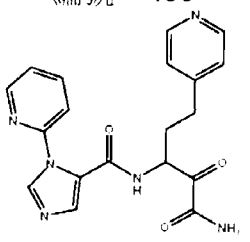
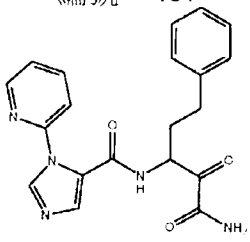
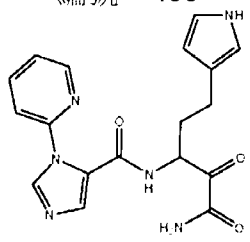
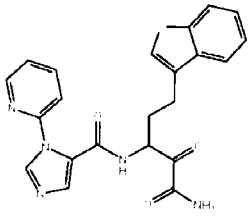
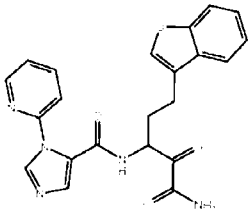
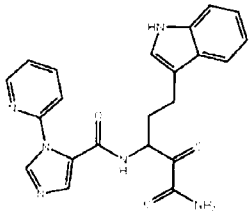
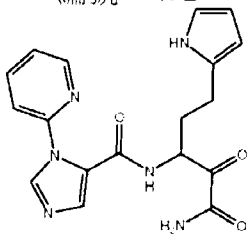
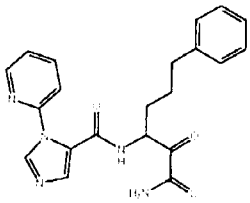
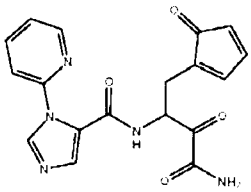
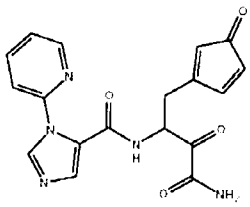
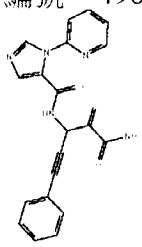
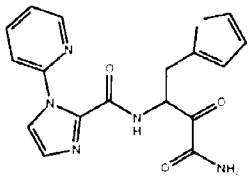
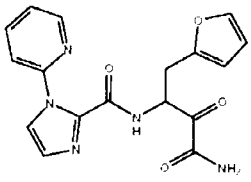
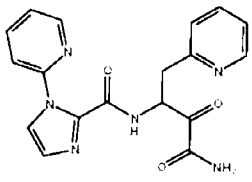
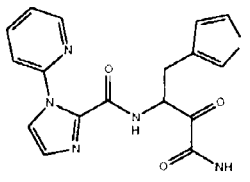
編號：381 	編號：382 	編號：383 	編號：384 
編號：385 	編號：386 	編號：387 	編號：388 
編號：389 	編號：390 	編號：391 	編號：392 
編號：393 	編號：394 	編號：395 	編號：396 
編號：397 	編號：398 	編號：399 	編號：400 

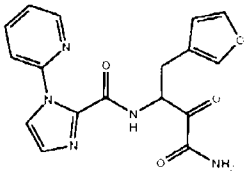
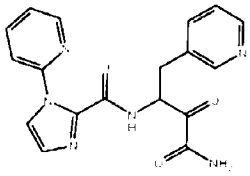
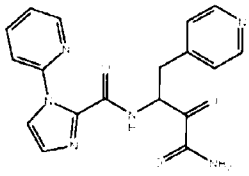
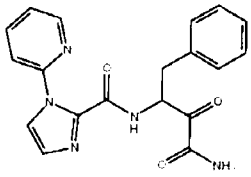
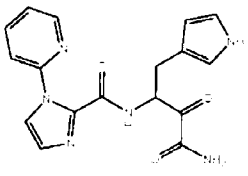
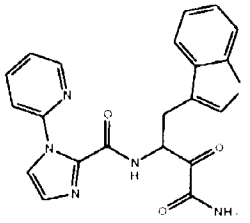
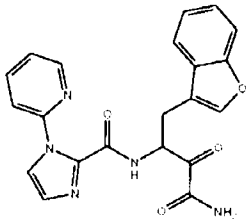
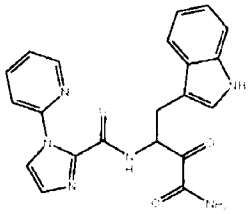
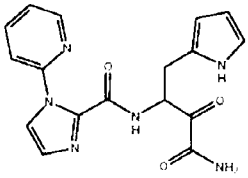
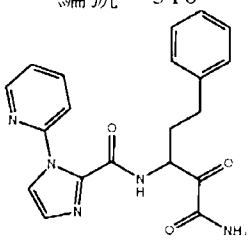
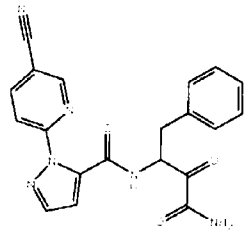
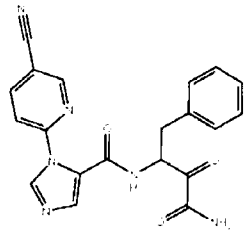
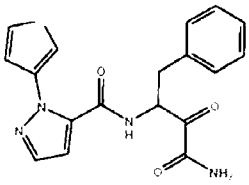
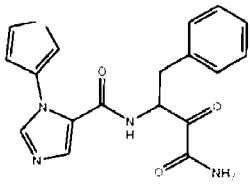
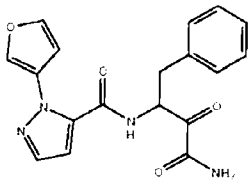
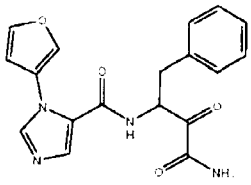
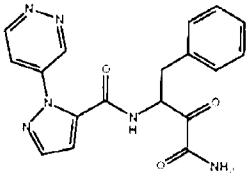
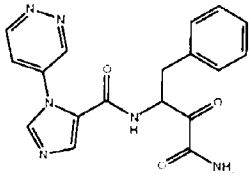
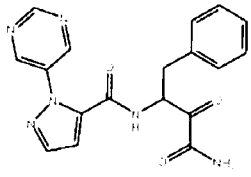
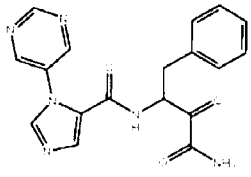
編號：401 	編號：402 	編號：403 	編號：404 
編號：405 	編號：406 	編號：407 	編號：408 
編號：409 	編號：410 	編號：411 	編號：412 
編號：413 	編號：414 	編號：415 	編號：416 
編號：417 	編號：418 	編號：419 	編號：420 

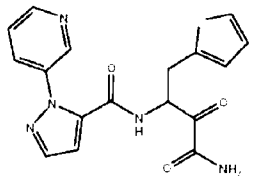
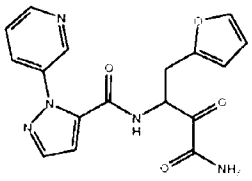
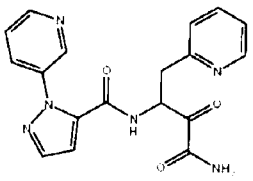
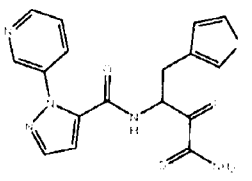
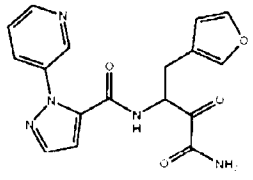
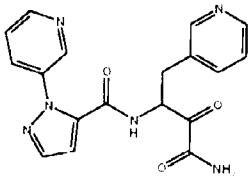
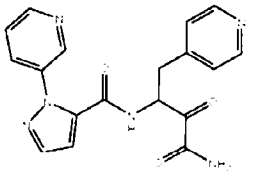
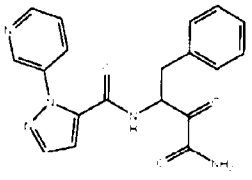
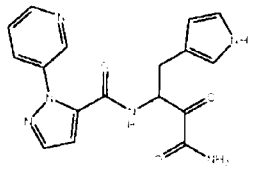
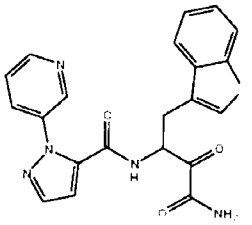
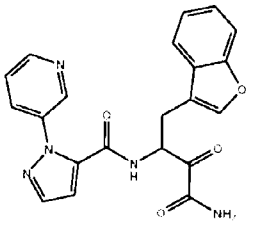
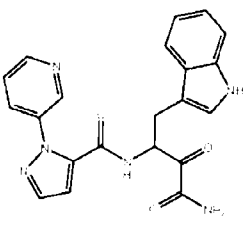
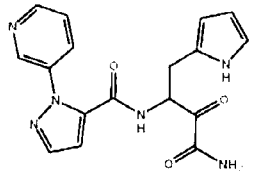
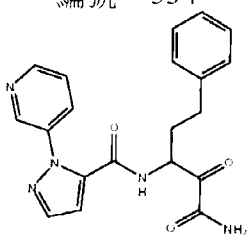
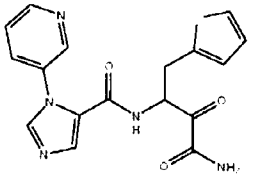
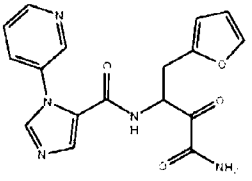
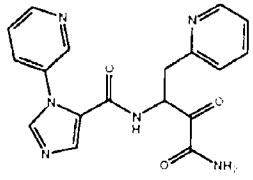
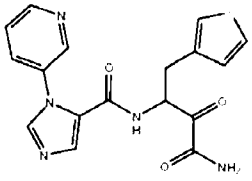
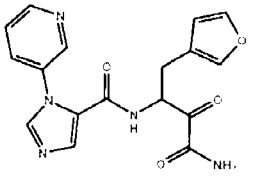
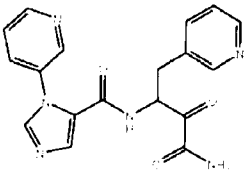
編號：421 	編號：422 	編號：423 	編號：424 
編號：425 	編號：426 	編號：427 	編號：428 
編號：429 	編號：430 	編號：431 	編號：432 
編號：433 	編號：434 	編號：435 	編號：436 
編號：437 	編號：438 	編號：439 	編號：440 

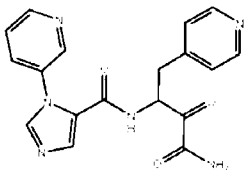
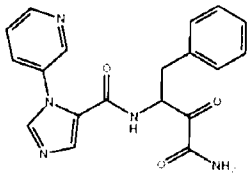
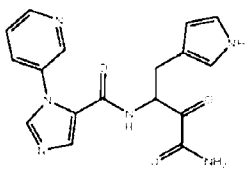
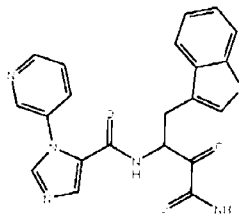
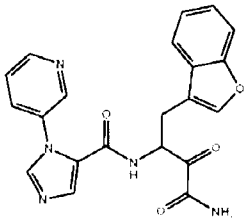
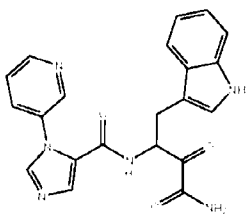
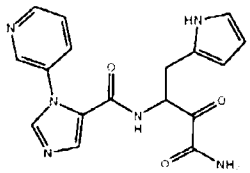
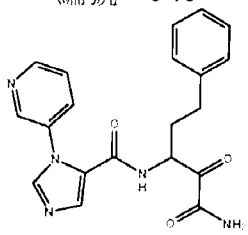
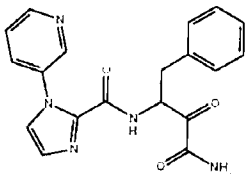
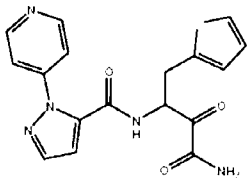
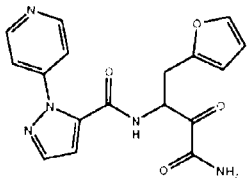
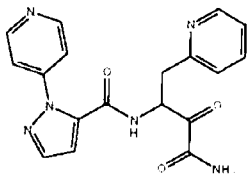
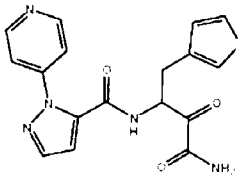
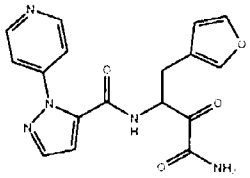
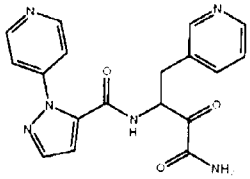
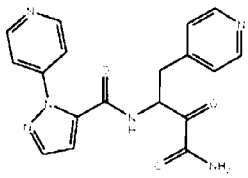
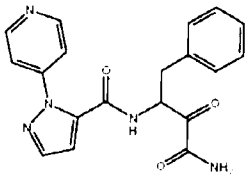
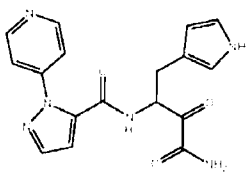
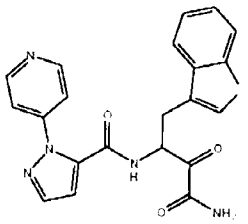
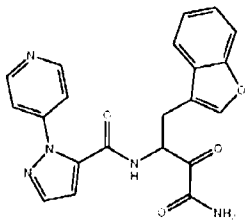
編號：441 	編號：442 	編號：443 	編號：444 
編號：445 	編號：446 	編號：447 	編號：448 
編號：449 	編號：450 	編號：451 	編號：452 
編號：453 	編號：454 	編號：455 	編號：456 
編號：457 	編號：458 	編號：459 	編號：460 

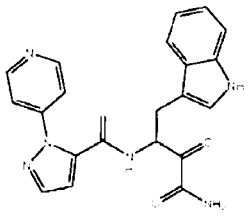
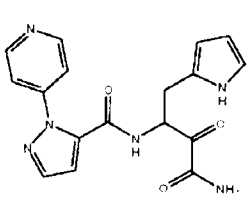
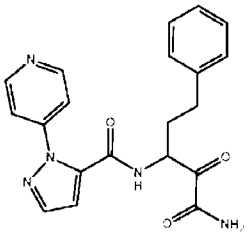
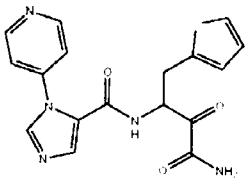
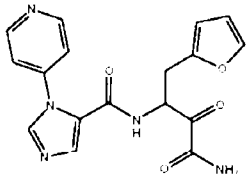
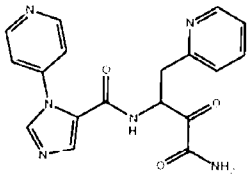
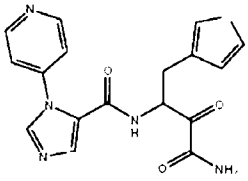
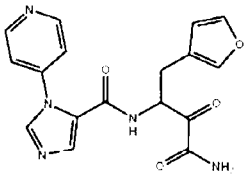
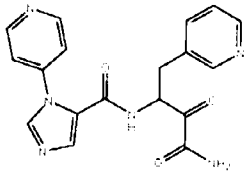
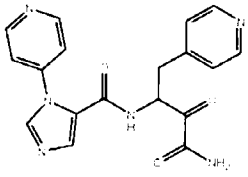
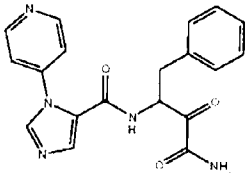
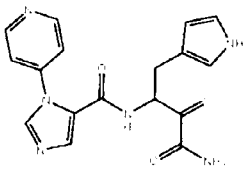
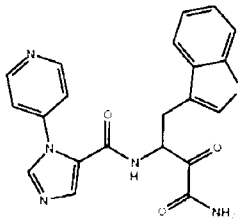
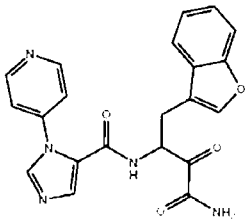
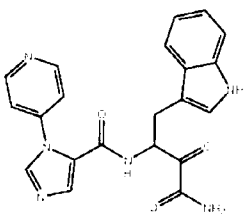
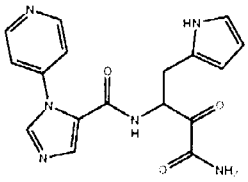
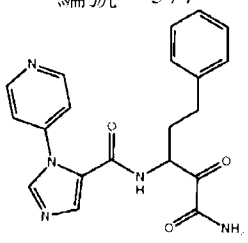
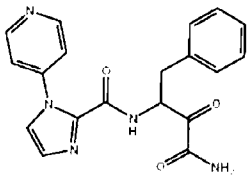
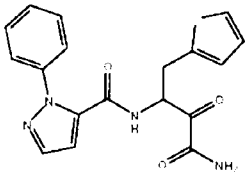
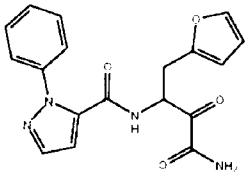
編號：461 	編號：462 	編號：463 	編號：464 
編號：465 	編號：466 	編號：467 	編號：468 
編號：469 	編號：470 	編號：471 	編號：472 
編號：473 	編號：474 	編號：475 	編號：476 
編號：477 	編號：478 	編號：479 	編號：480 

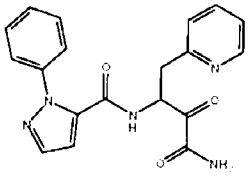
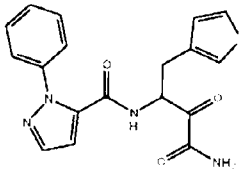
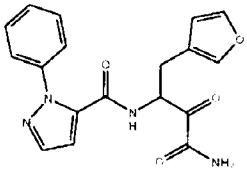
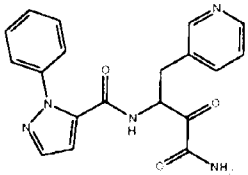
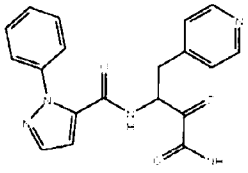
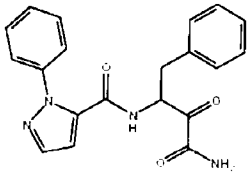
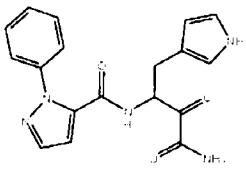
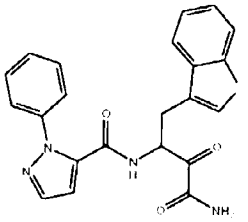
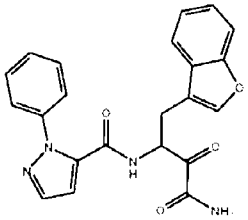
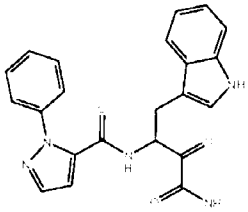
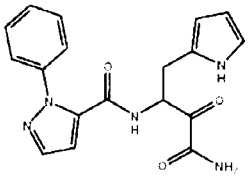
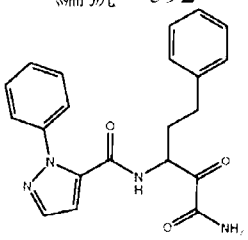
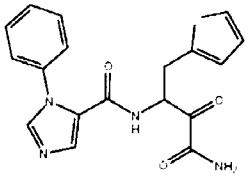
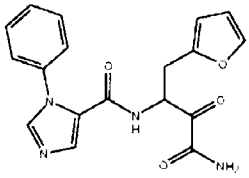
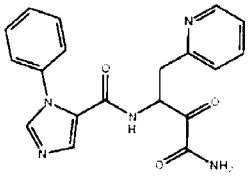
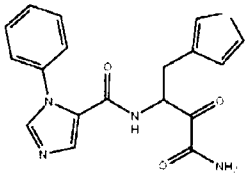
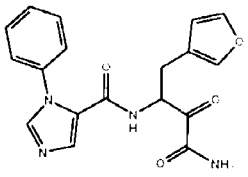
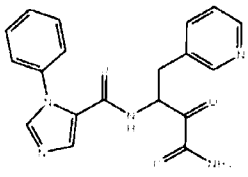
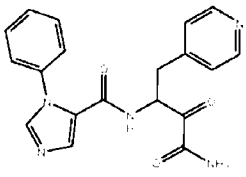
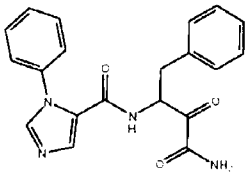
編號：481 	編號：482 	編號：483 	編號：484 
編號：485 	編號：486 	編號：487 	編號：488 
編號：489 	編號：490 	編號：491 	編號：492 
編號：493 	編號：494 	編號：495 	編號：496 
編號：497 	編號：498 	編號：499 	編號：500 

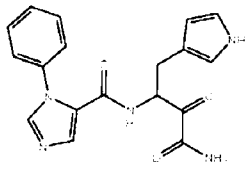
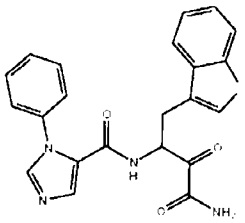
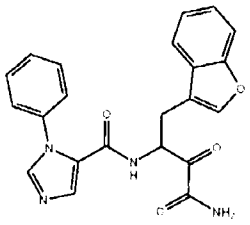
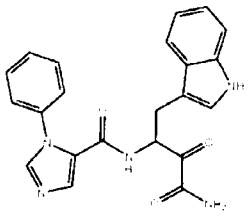
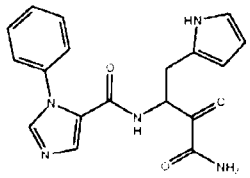
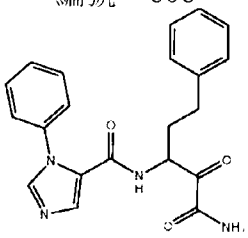
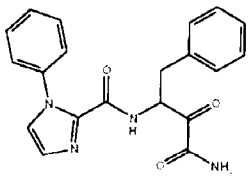
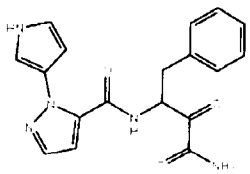
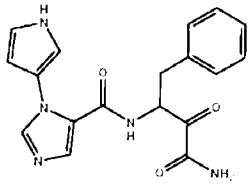
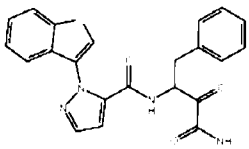
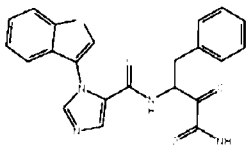
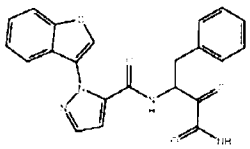
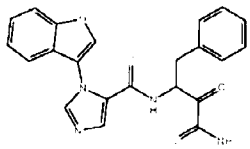
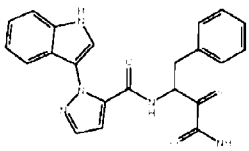
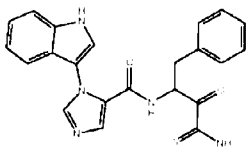
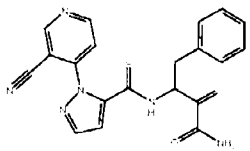
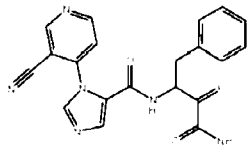
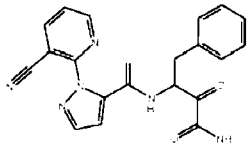
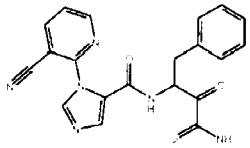
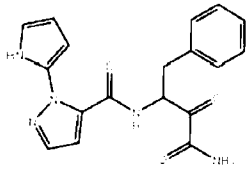
編號：501 	編號：502 	編號：503 	編號：504 
編號：505 	編號：506 	編號：507 	編號：508 
編號：509 	編號：510 	編號：511 	編號：512 
編號：513 	編號：514 	編號：515 	編號：516 
編號：517 	編號：518 	編號：519 	編號：520 

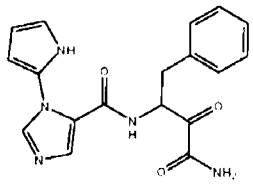
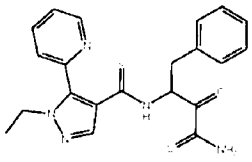
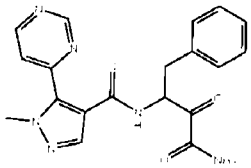
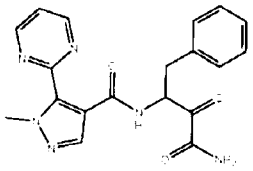
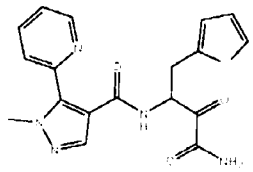
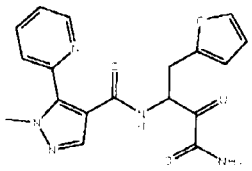
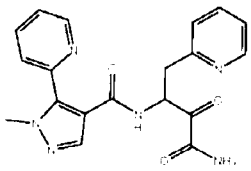
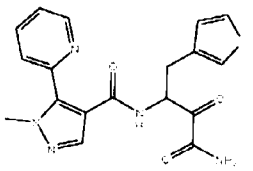
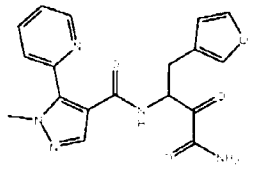
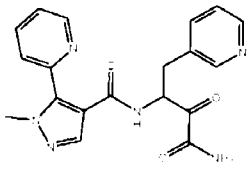
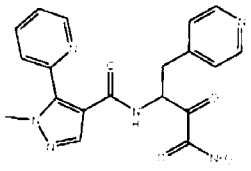
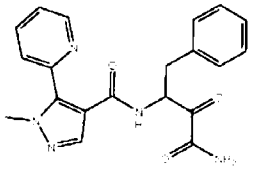
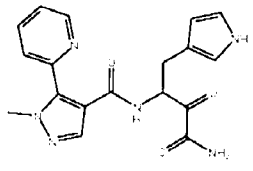
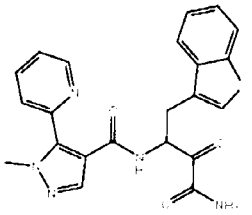
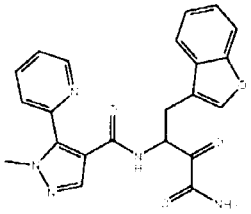
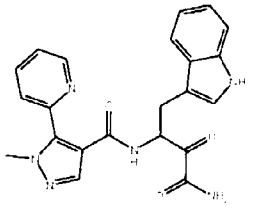
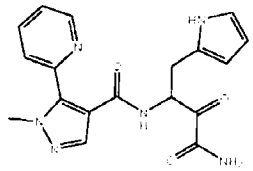
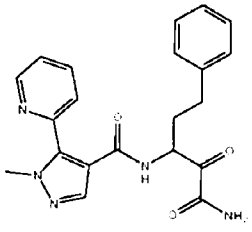
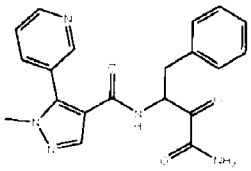
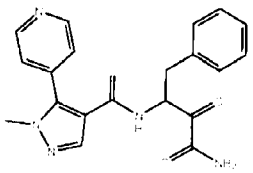
編號：521 	編號：522 	編號：523 	編號：524 
編號：525 	編號：526 	編號：527 	編號：528 
編號：529 	編號：530 	編號：531 	編號：532 
編號：533 	編號：534 	編號：535 	編號：536 
編號：537 	編號：538 	編號：539 	編號：540 

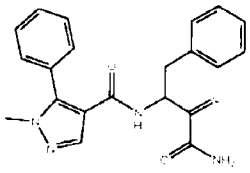
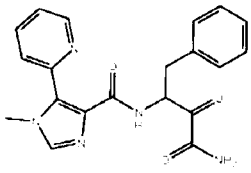
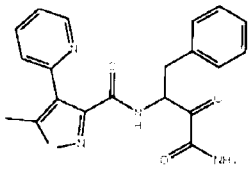
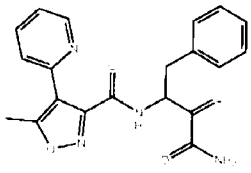
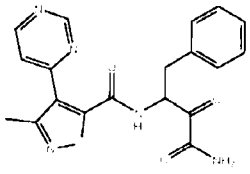
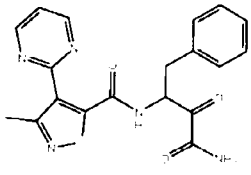
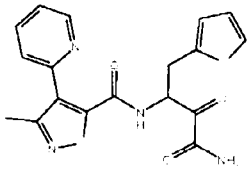
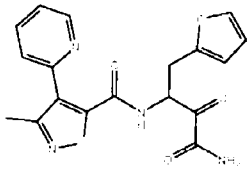
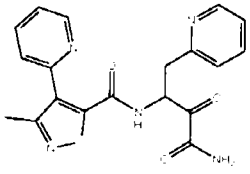
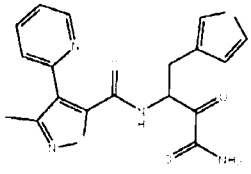
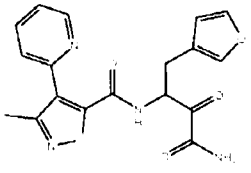
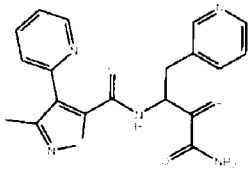
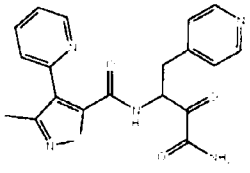
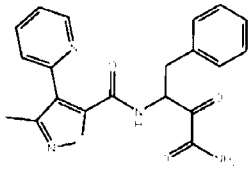
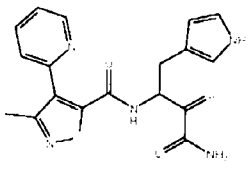
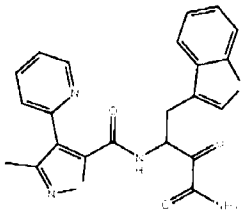
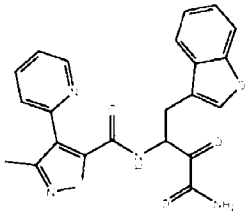
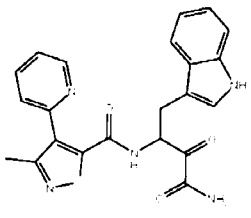
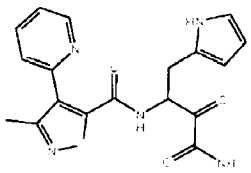
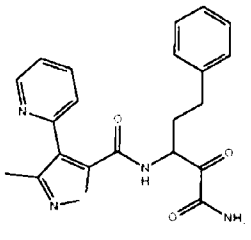
編號：541 	編號：542 	編號：543 	編號：544 
編號：545 	編號：546 	編號：547 	編號：548 
編號：549 	編號：550 	編號：551 	編號：552 
編號：553 	編號：554 	編號：555 	編號：556 
編號：557 	編號：558 	編號：559 	編號：560 

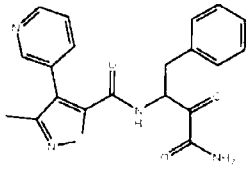
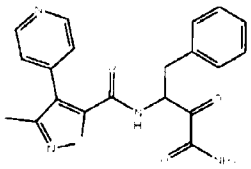
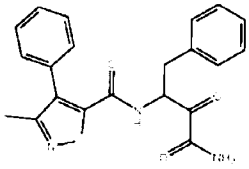
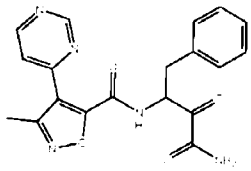
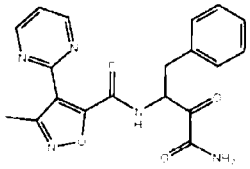
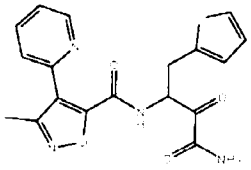
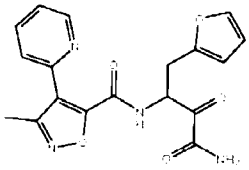
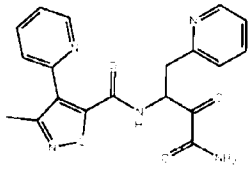
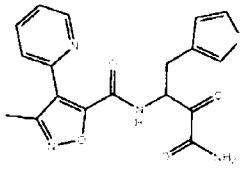
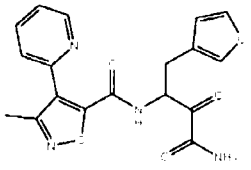
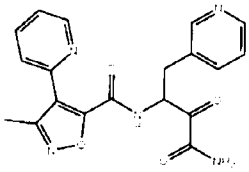
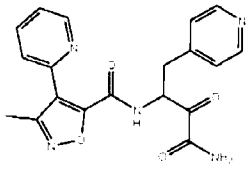
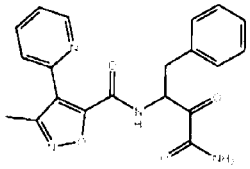
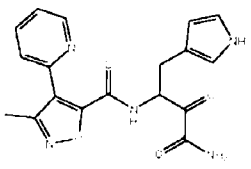
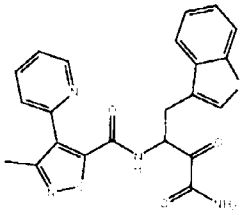
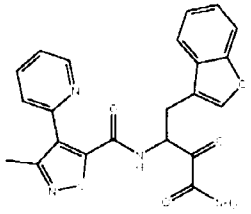
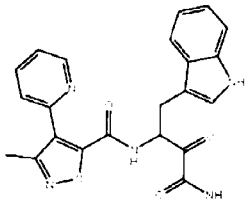
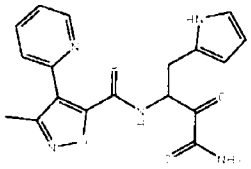
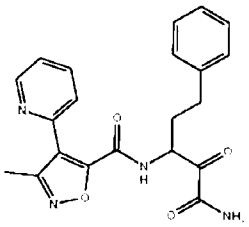
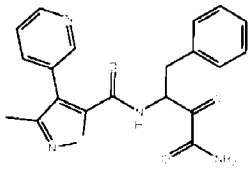
編號：561 	編號：562 	編號：563 	編號：564 
編號：565 	編號：566 	編號：567 	編號：568 
編號：569 	編號：570 	編號：571 	編號：572 
編號：573 	編號：574 	編號：575 	編號：576 
編號：577 	編號：578 	編號：579 	編號：580 

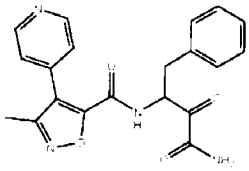
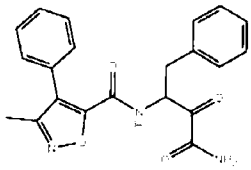
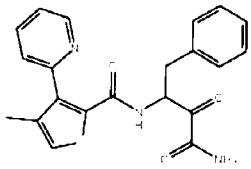
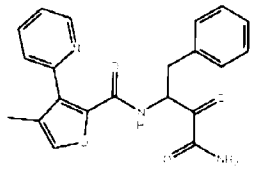
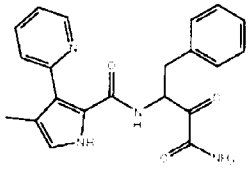
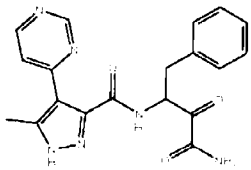
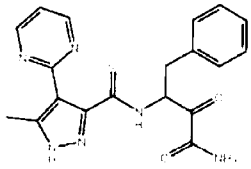
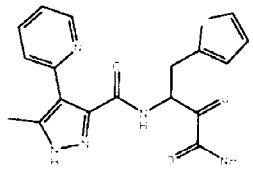
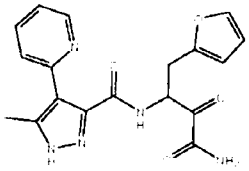
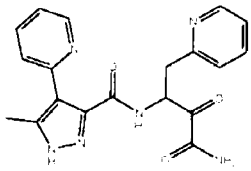
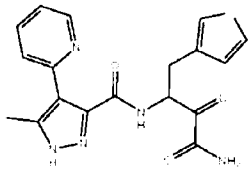
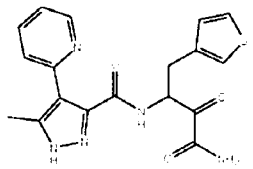
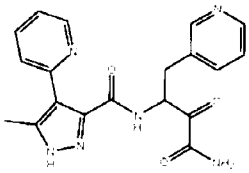
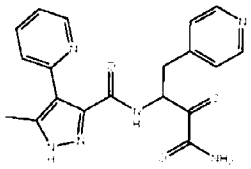
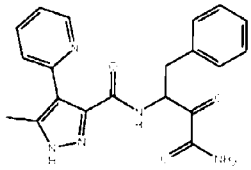
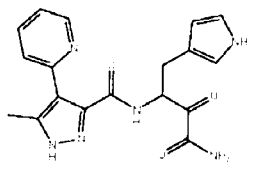
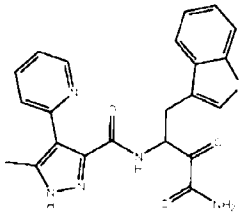
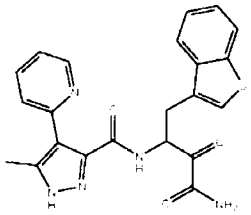
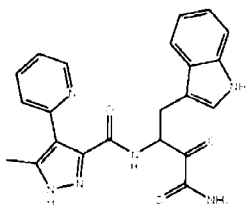
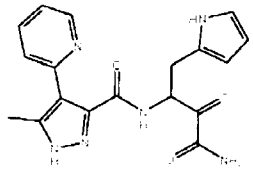
編號：581 	編號：582 	編號：583 	編號：584 
編號：585 	編號：586 	編號：587 	編號：588 
編號：589 	編號：590 	編號：591 	編號：592 
編號：593 	編號：594 	編號：595 	編號：596 
編號：597 	編號：598 	編號：599 	編號：600 

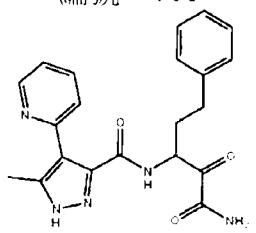
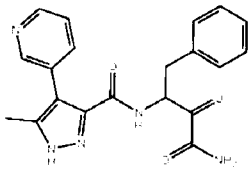
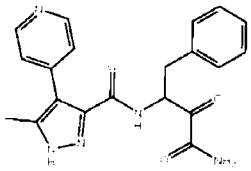
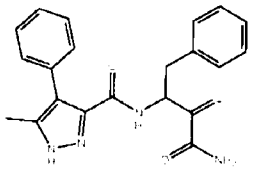
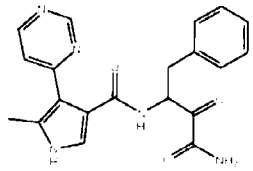
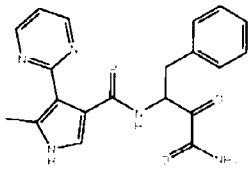
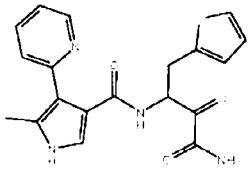
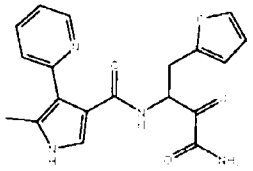
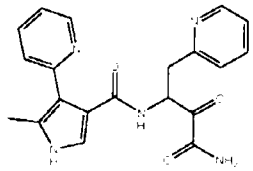
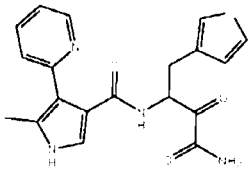
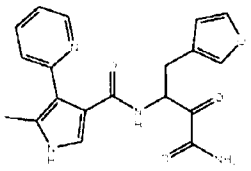
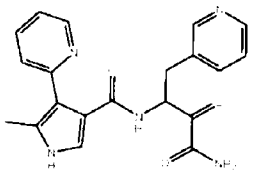
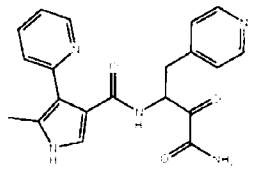
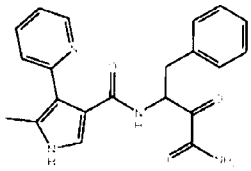
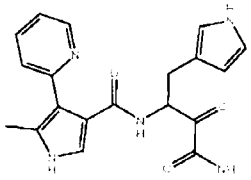
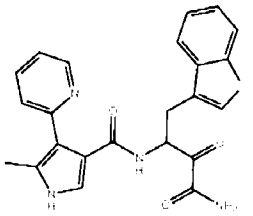
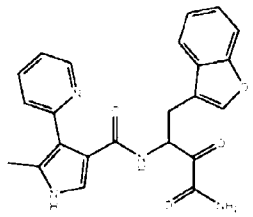
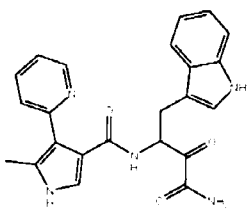
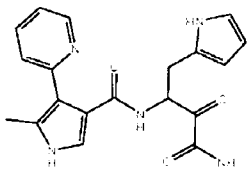
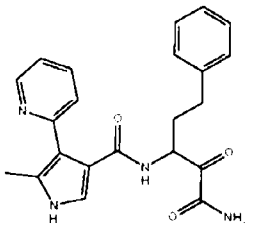
編號：601 	編號：602 	編號：603 	編號：604 
編號：605 	編號：606 	編號：607 	編號：608 
編號：609 	編號：610 	編號：611 	編號：612 
編號：613 	編號：614 	編號：615 	編號：616 
編號：617 	編號：618 	編號：619 	編號：620 

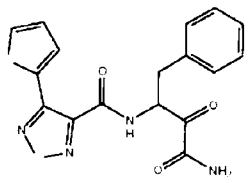
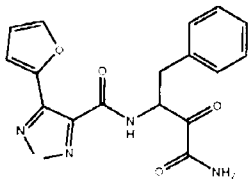
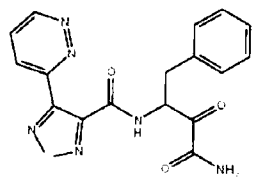
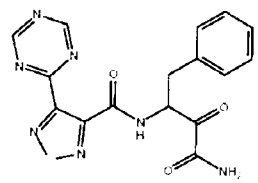
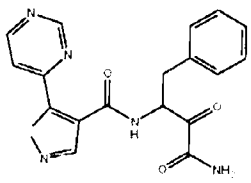
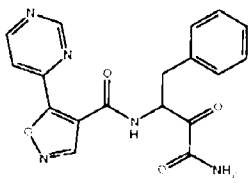
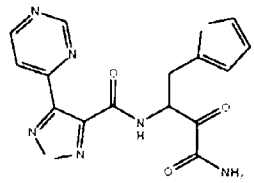
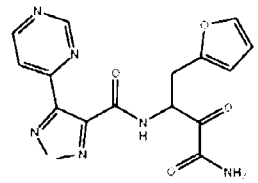
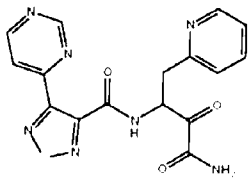
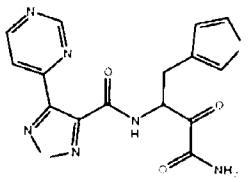
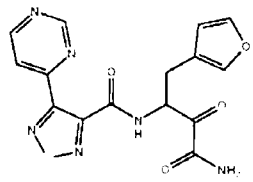
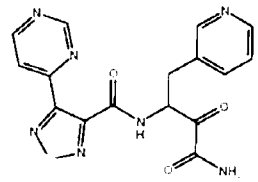
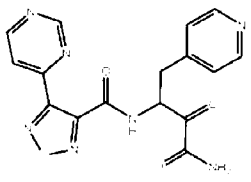
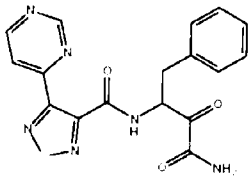
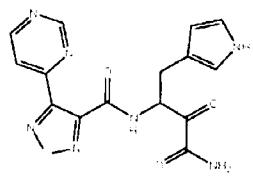
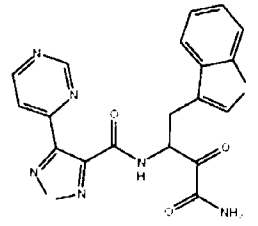
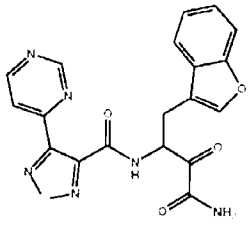
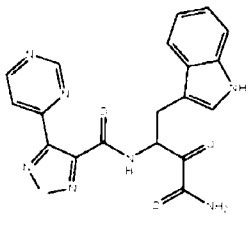
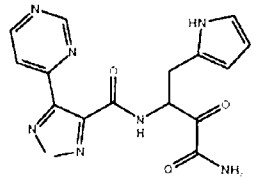
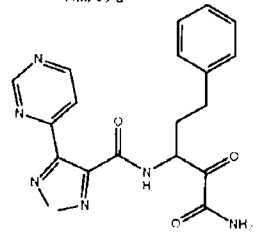
編號：621 	編號：622 	編號：623 	編號：624 
編號：625 	編號：626 	編號：627 	編號：628 
編號：629 	編號：630 	編號：631 	編號：632 
編號：633 	編號：634 	編號：635 	編號：636 
編號：637 	編號：638 	編號：639 	編號：640 

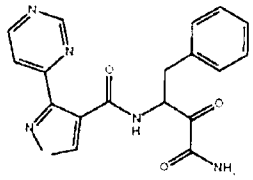
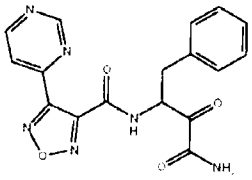
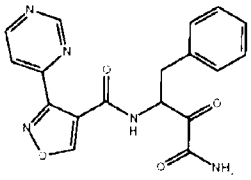
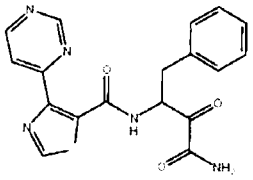
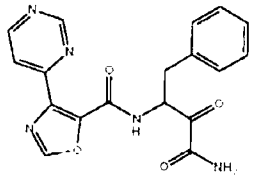
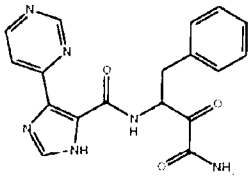
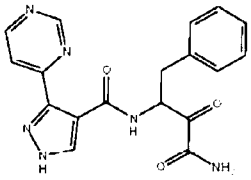
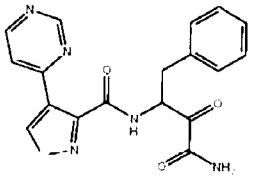
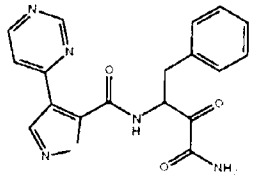
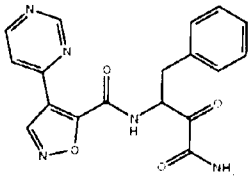
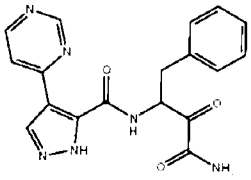
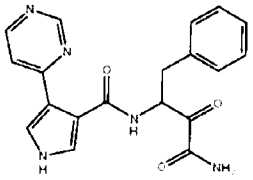
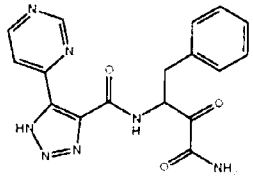
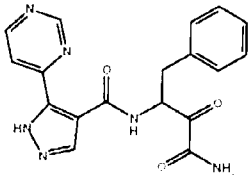
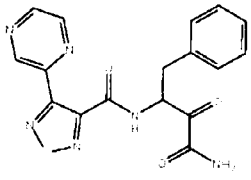
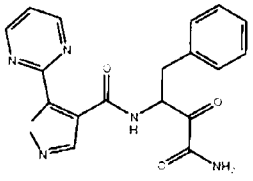
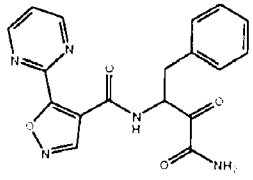
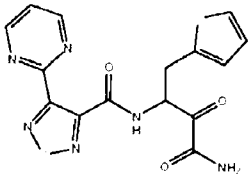
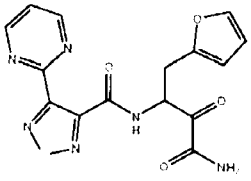
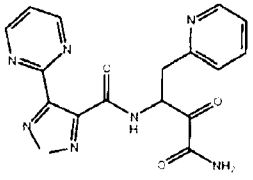
編號：641 	編號：642 	編號：643 	編號：644 
編號：645 	編號：646 	編號：647 	編號：648 
編號：649 	編號：650 	編號：651 	編號：652 
編號：653 	編號：654 	編號：655 	編號：656 
編號：657 	編號：658 	編號：659 	編號：660 

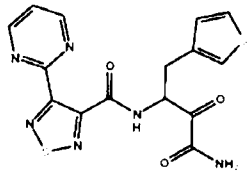
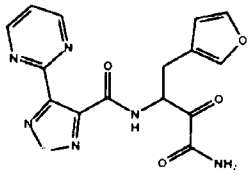
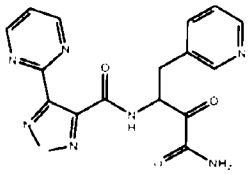
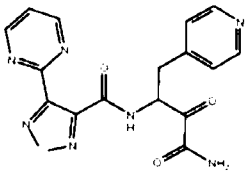
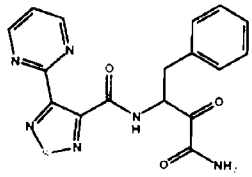
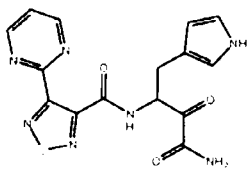
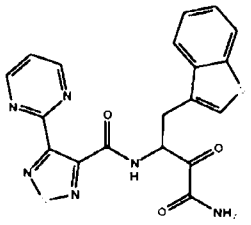
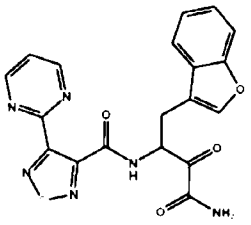
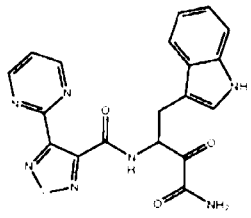
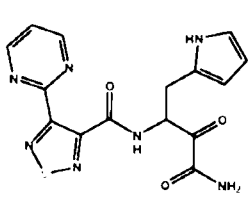
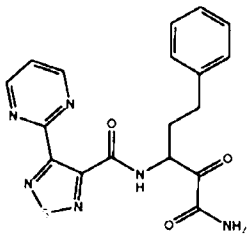
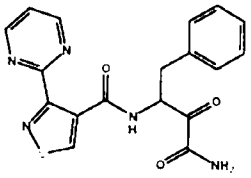
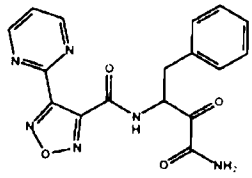
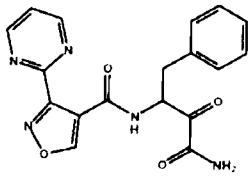
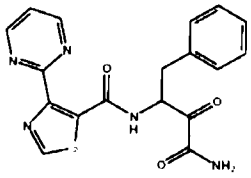
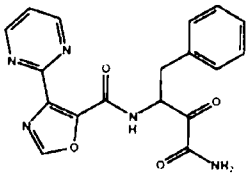
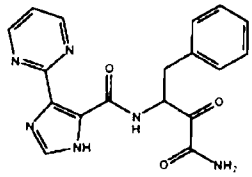
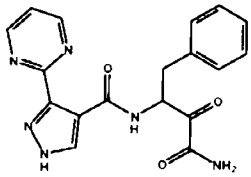
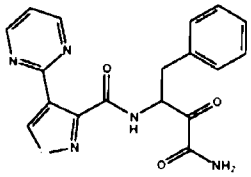
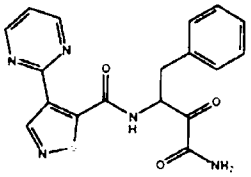
編號：661 	編號：662 	編號：663 	編號：664 
編號：665 	編號：666 	編號：667 	編號：668 
編號：669 	編號：670 	編號：671 	編號：672 
編號：673 	編號：674 	編號：675 	編號：676 
編號：677 	編號：678 	編號：679 	編號：680 

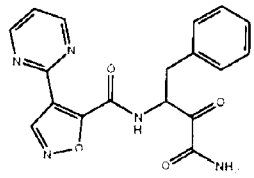
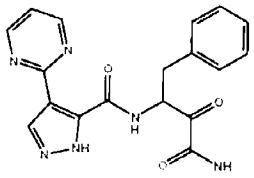
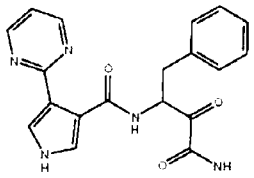
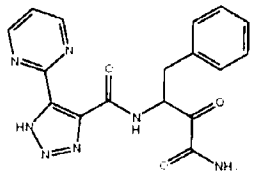
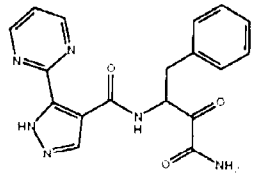
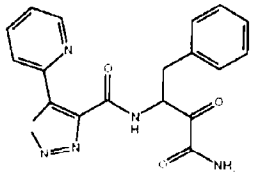
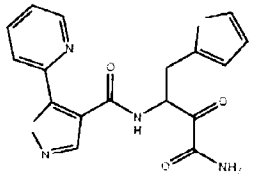
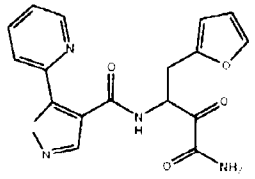
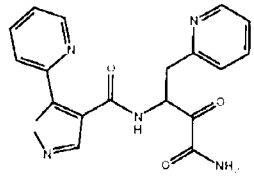
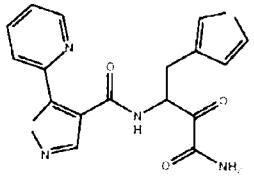
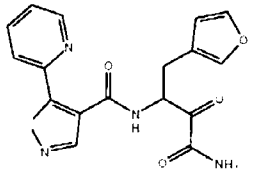
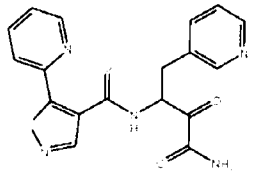
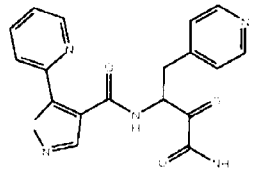
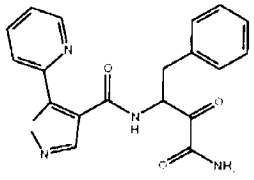
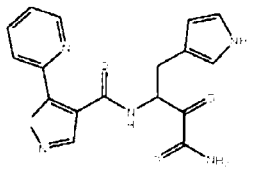
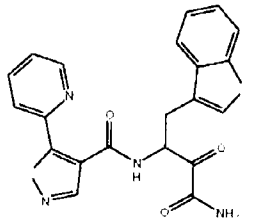
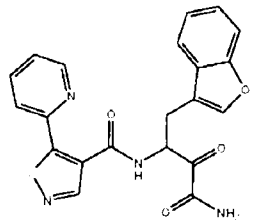
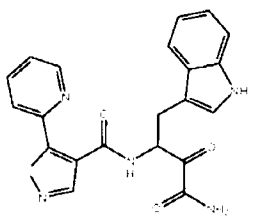
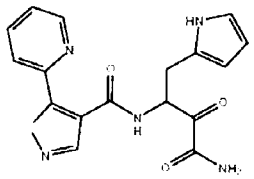
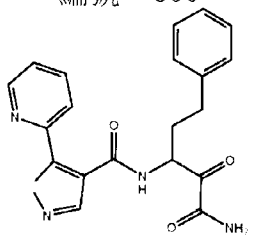
編號：681 	編號：682 	編號：683 	編號：684 
編號：685 	編號：686 	編號：687 	編號：688 
編號：689 	編號：690 	編號：691 	編號：692 
編號：693 	編號：694 	編號：695 	編號：696 
編號：697 	編號：698 	編號：699 	編號：700 

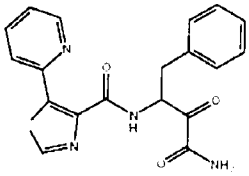
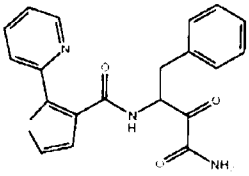
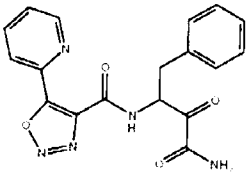
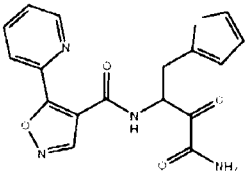
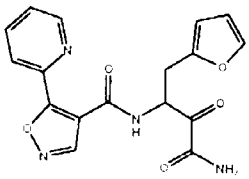
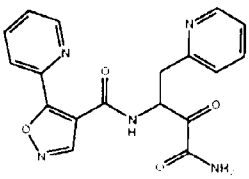
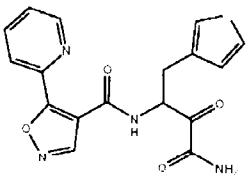
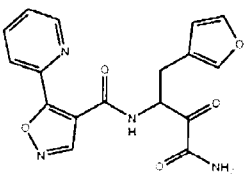
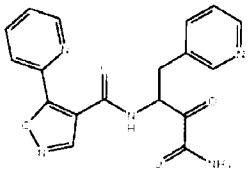
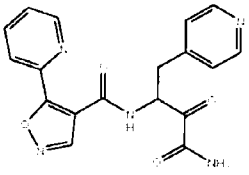
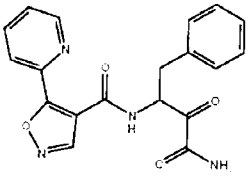
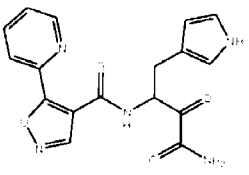
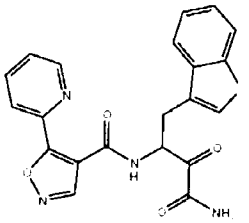
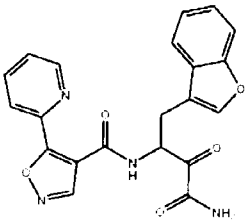
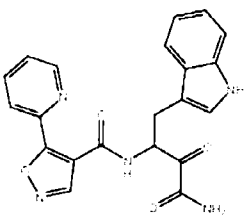
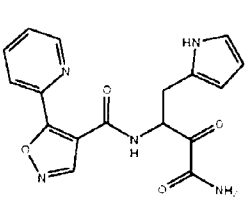
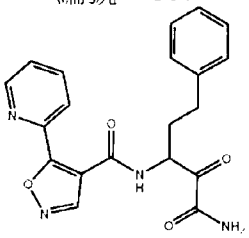
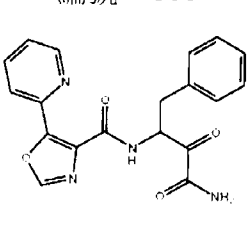
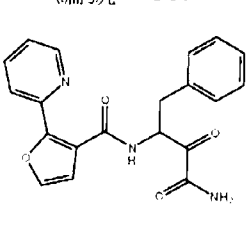
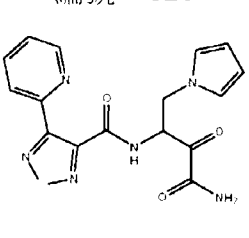
編號：701 	編號：702 	編號：703 	編號：704 
編號：705 	編號：706 	編號：707 	編號：708 
編號：709 	編號：710 	編號：711 	編號：712 
編號：713 	編號：714 	編號：715 	編號：716 
編號：717 	編號：718 	編號：719 	編號：720 

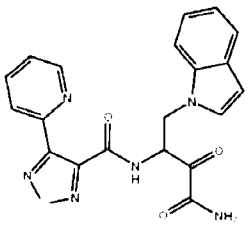
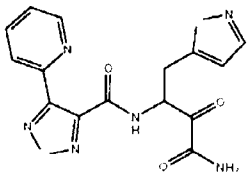
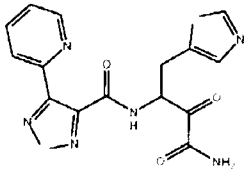
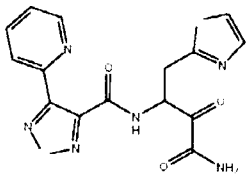
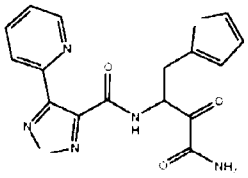
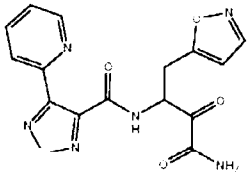
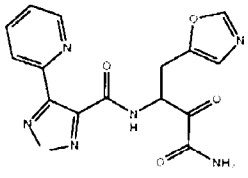
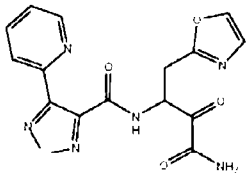
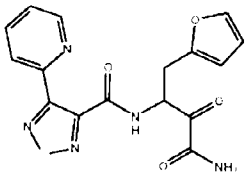
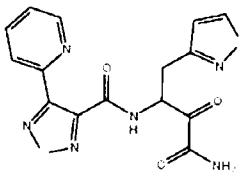
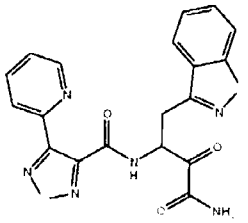
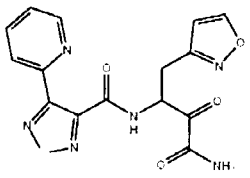
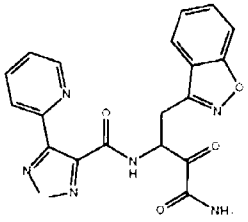
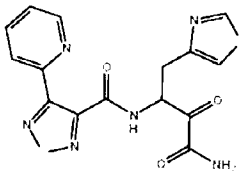
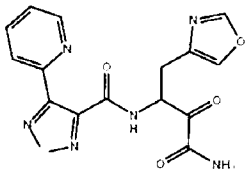
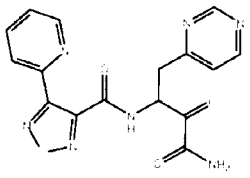
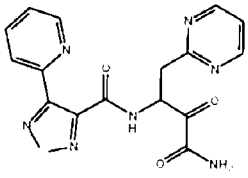
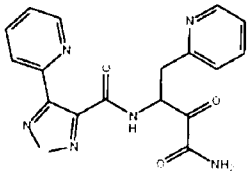
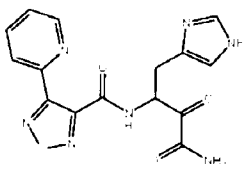
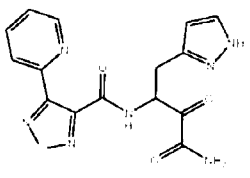
編號：721 	編號：722 	編號：723 	編號：724 
編號：725 	編號：726 	編號：727 	編號：728 
編號：729 	編號：730 	編號：731 	編號：732 
編號：733 	編號：734 	編號：735 	編號：736 
編號：737 	編號：738 	編號：739 	編號：740 

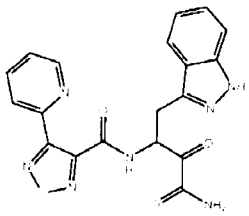
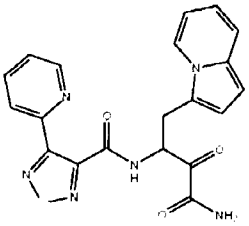
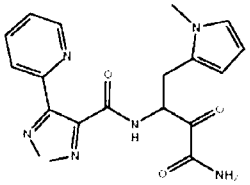
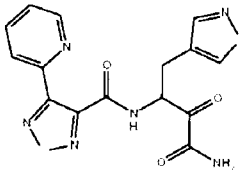
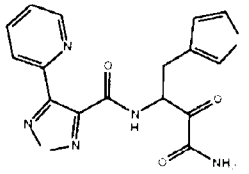
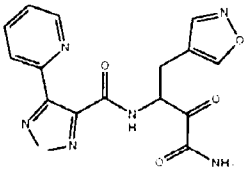
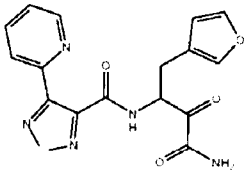
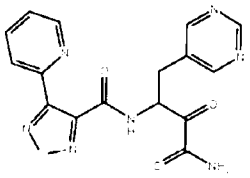
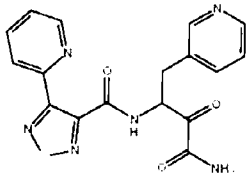
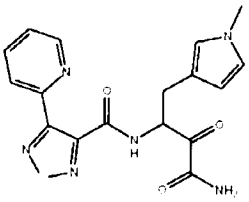
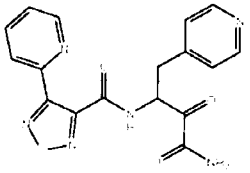
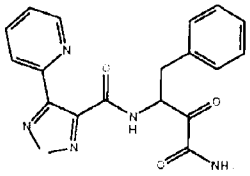
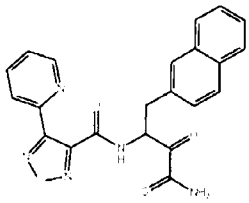
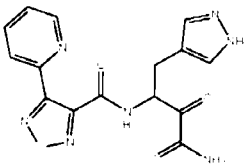
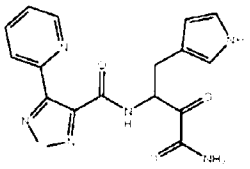
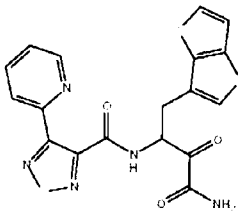
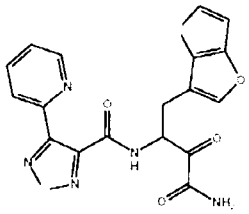
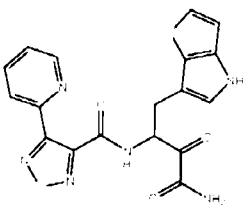
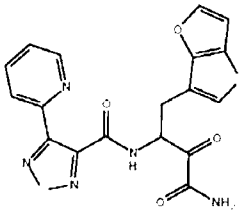
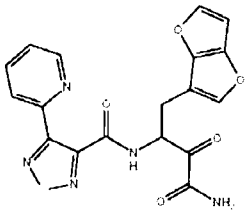
編號：741 	編號：742 	編號：743 	編號：744 
編號：745 	編號：746 	編號：747 	編號：748 
編號：749 	編號：750 	編號：751 	編號：752 
編號：753 	編號：754 	編號：755 	編號：756 
編號：757 	編號：758 	編號：759 	編號：760 

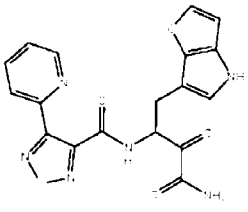
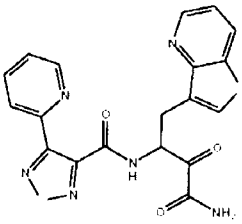
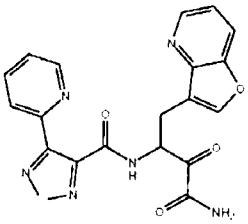
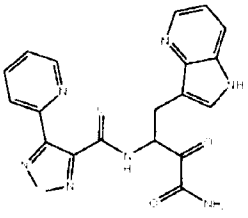
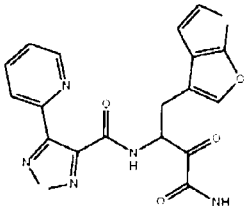
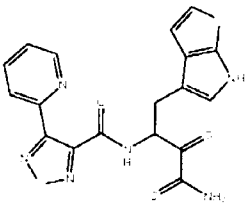
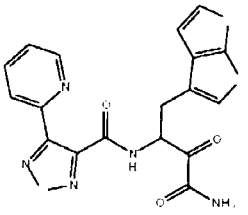
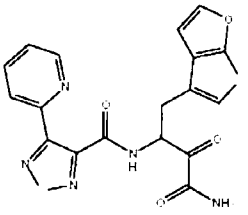
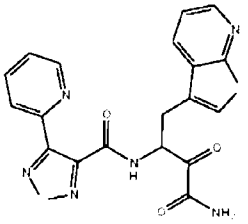
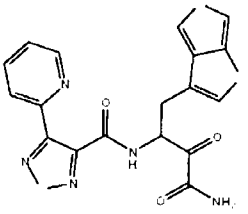
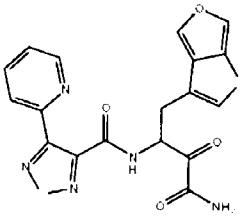
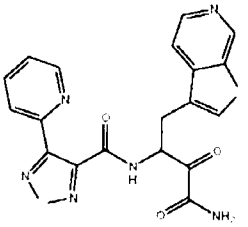
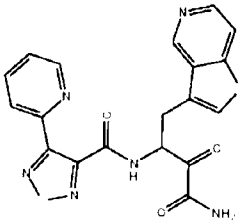
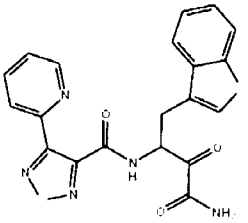
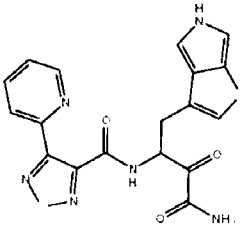
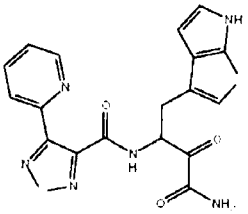
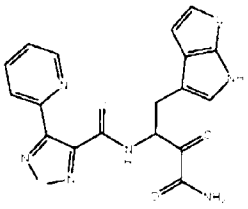
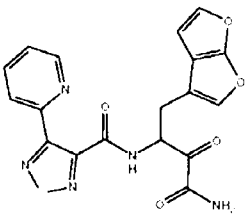
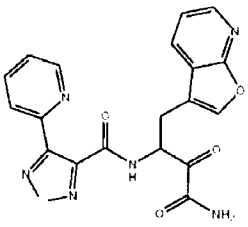
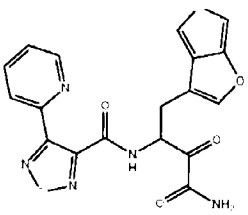
編號：761 	編號：762 	編號：763 	編號：764 
編號：765 	編號：766 	編號：767 	編號：768 
編號：769 	編號：770 	編號：771 	編號：772 
編號：773 	編號：774 	編號：775 	編號：776 
編號：777 	編號：778 	編號：779 	編號：780 

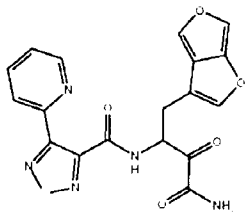
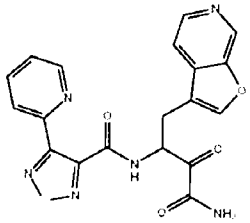
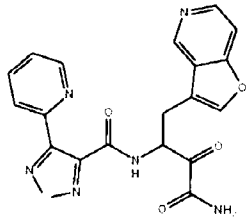
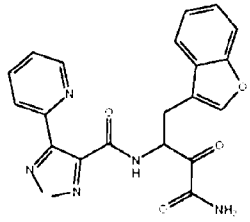
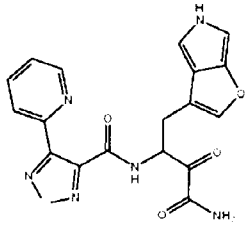
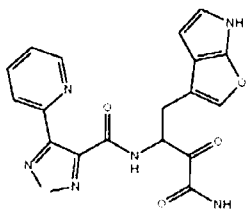
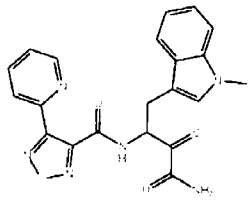
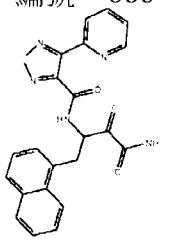
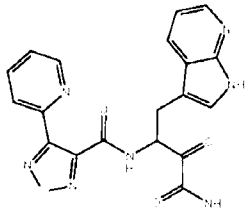
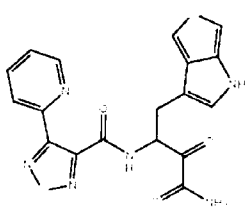
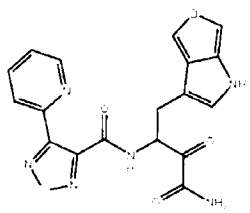
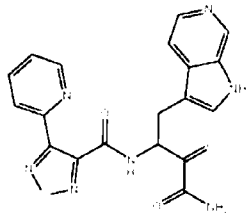
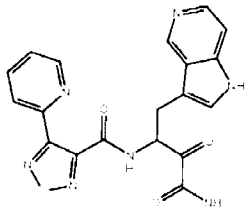
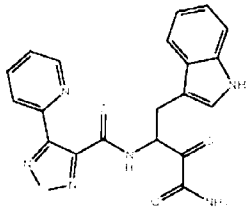
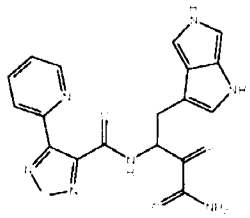
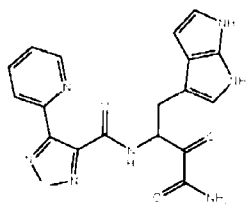
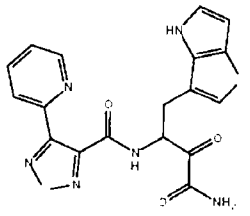
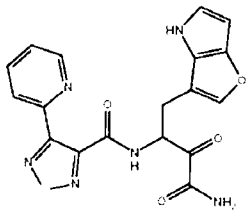
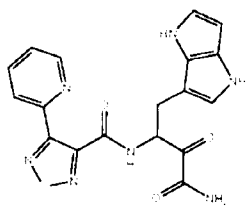
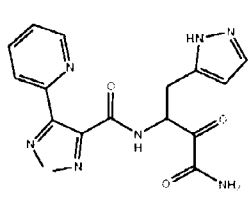
編號：781 	編號：782 	編號：783 	編號：784 
編號：785 	編號：786 	編號：787 	編號：788 
編號：789 	編號：790 	編號：791 	編號：792 
編號：793 	編號：794 	編號：795 	編號：796 
編號：797 	編號：798 	編號：799 	編號：800 

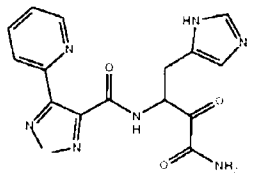
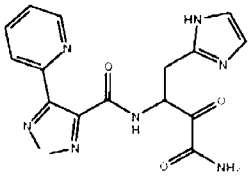
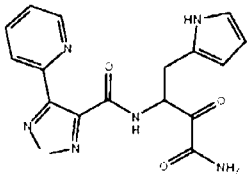
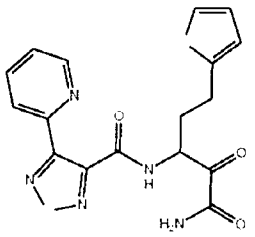
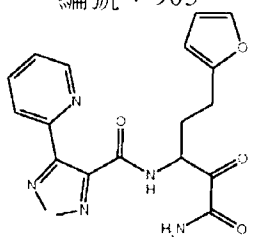
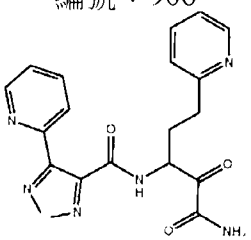
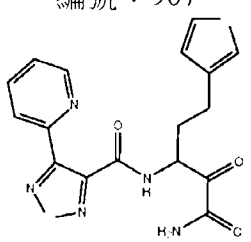
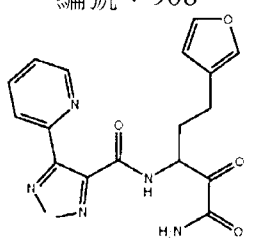
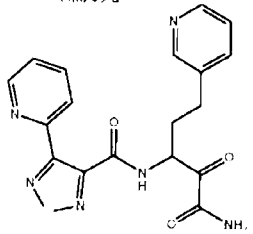
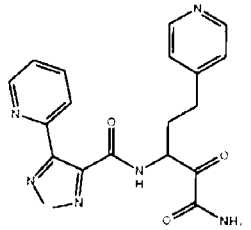
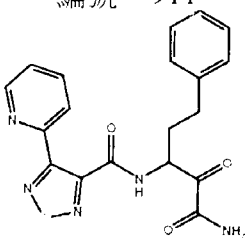
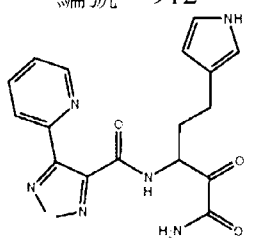
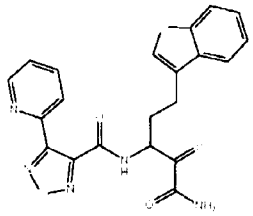
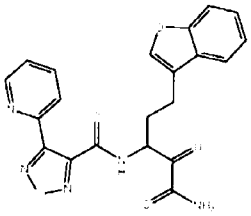
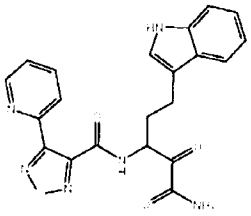
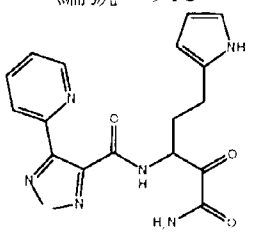
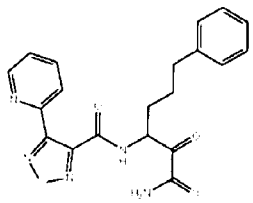
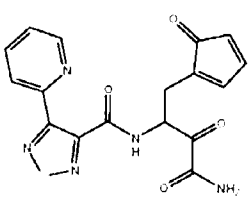
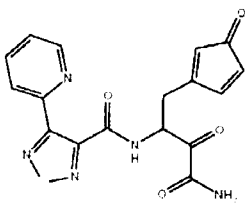
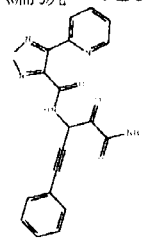
編號：801 	編號：802 	編號：803 	編號：804 
編號：805 	編號：806 	編號：807 	編號：808 
編號：809 	編號：810 	編號：811 	編號：812 
編號：813 	編號：814 	編號：815 	編號：816 
編號：817 	編號：818 	編號：819 	編號：820 

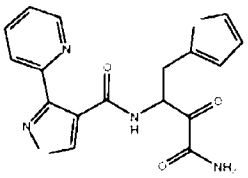
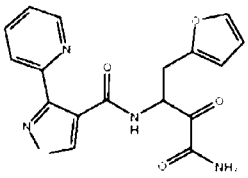
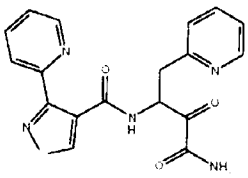
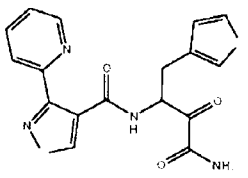
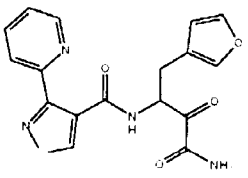
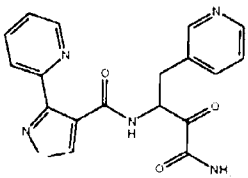
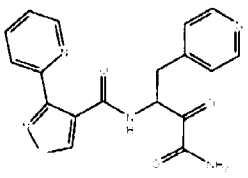
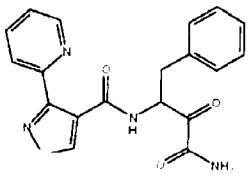
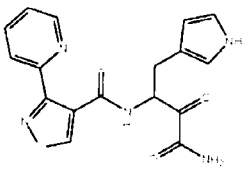
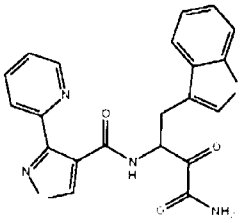
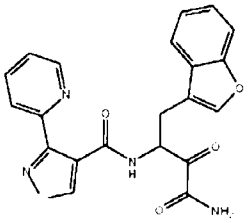
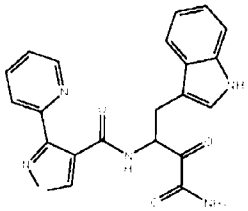
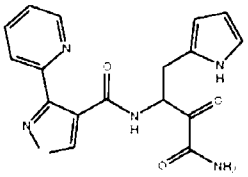
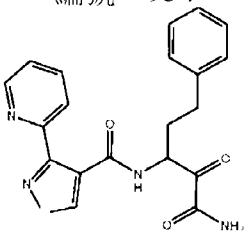
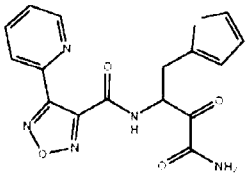
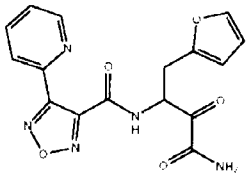
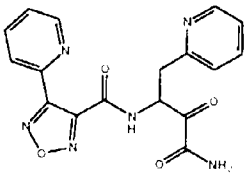
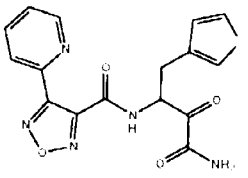
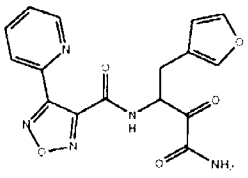
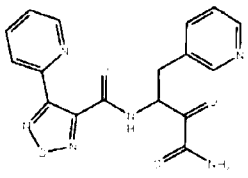
編號：821 	編號：822 	編號：823 	編號：824 
編號：825 	編號：826 	編號：827 	編號：828 
編號：829 	編號：830 	編號：831 	編號：832 
編號：833 	編號：834 	編號：835 	編號：836 
編號：837 	編號：838 	編號：839 	編號：840 

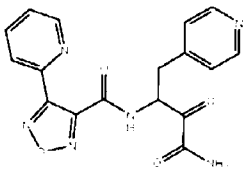
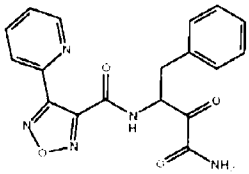
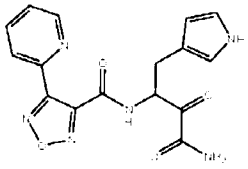
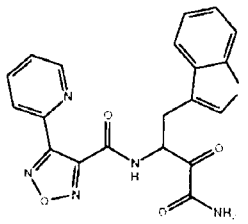
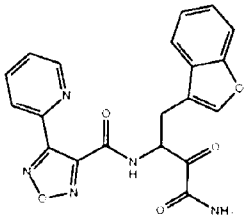
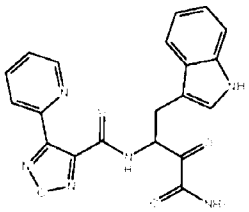
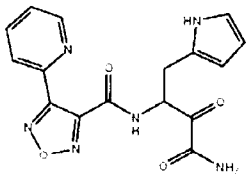
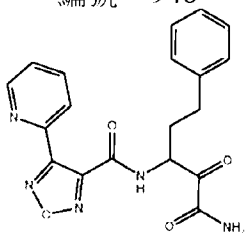
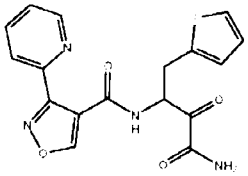
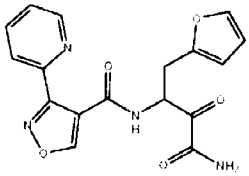
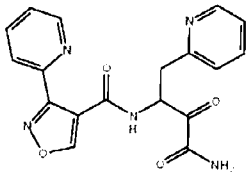
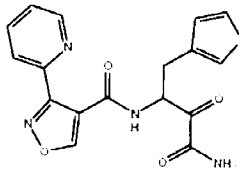
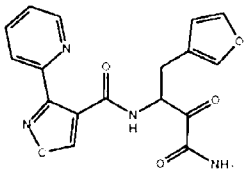
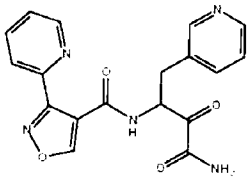
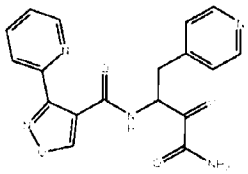
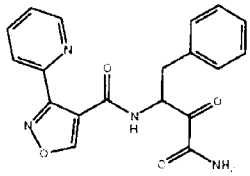
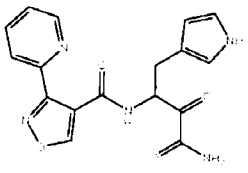
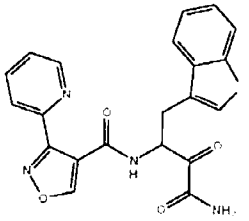
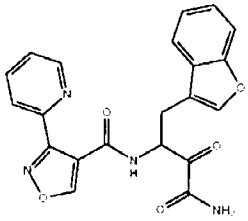
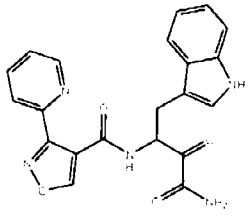
編號：841 	編號：842 	編號：843 	編號：844 
編號：845 	編號：846 	編號：847 	編號：848 
編號：849 	編號：850 	編號：851 	編號：852 
編號：853 	編號：854 	編號：855 	編號：856 
編號：857 	編號：858 	編號：859 	編號：860 

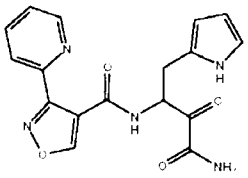
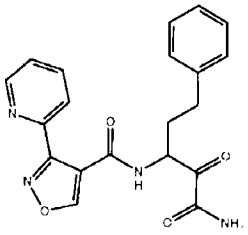
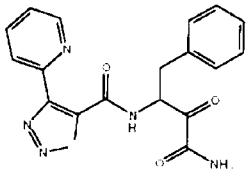
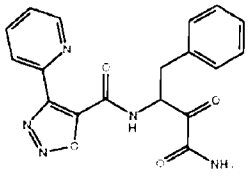
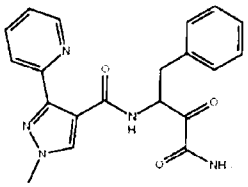
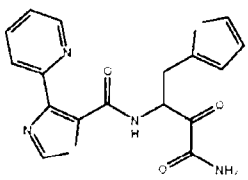
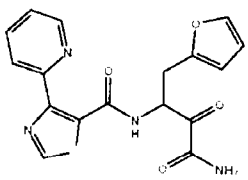
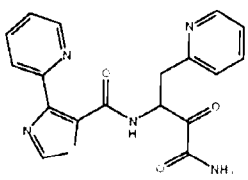
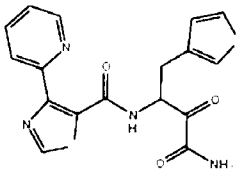
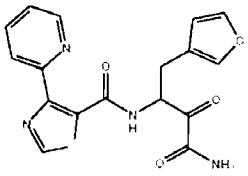
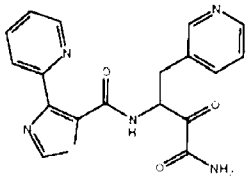
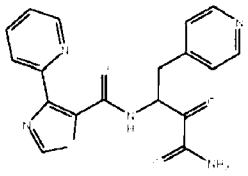
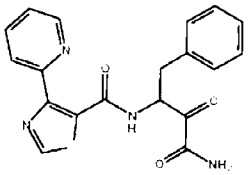
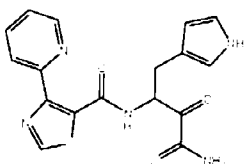
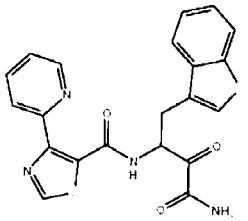
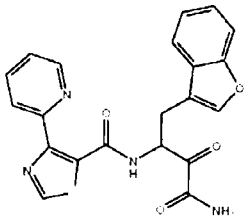
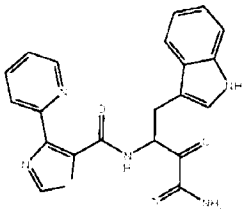
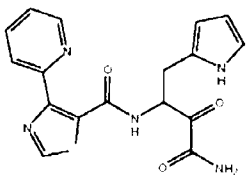
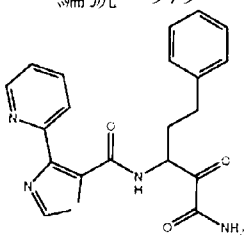
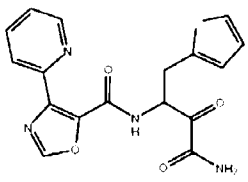
編號：861 	編號：862 	編號：863 	編號：864 
編號：865 	編號：866 	編號：867 	編號：868 
編號：869 	編號：870 	編號：871 	編號：872 
編號：873 	編號：874 	編號：875 	編號：876 
編號：877 	編號：878 	編號：879 	編號：880 

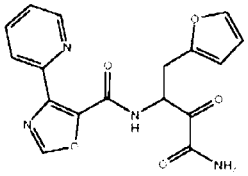
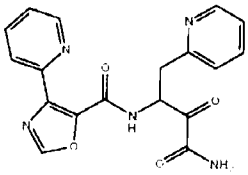
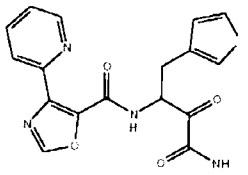
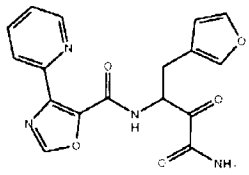
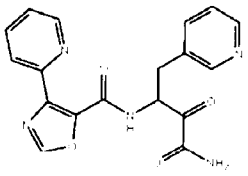
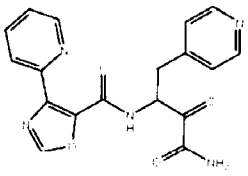
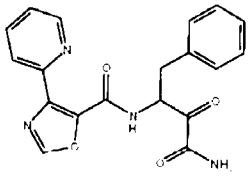
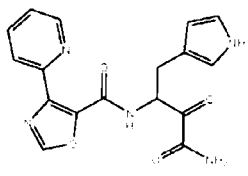
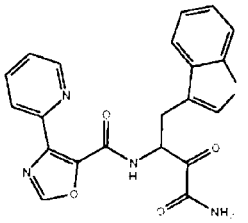
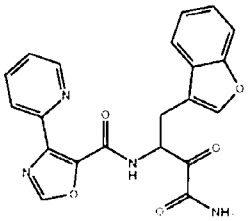
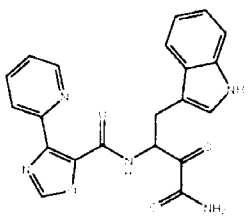
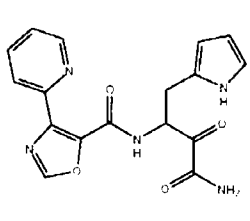
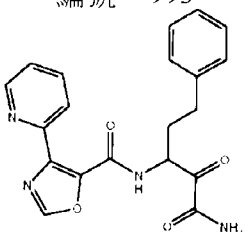
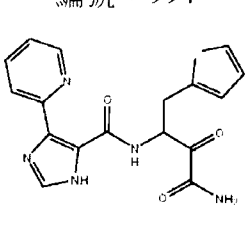
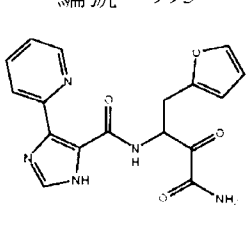
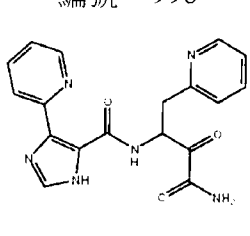
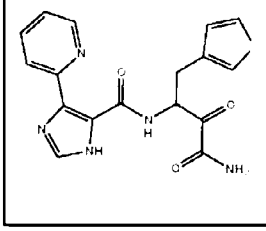
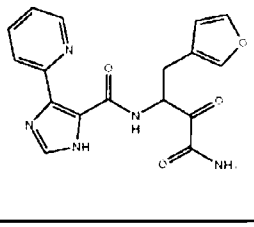
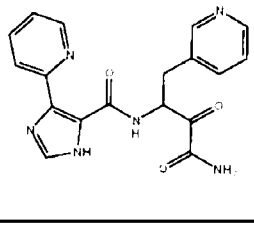
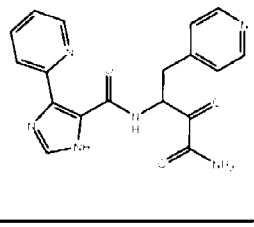
編號：881 	編號：882 	編號：883 	編號：884 
編號：885 	編號：886 	編號：887 	編號：888 
編號：889 	編號：890 	編號：891 	編號：892 
編號：893 	編號：894 	編號：895 	編號：896 
編號：897 	編號：898 	編號：899 	編號：900 

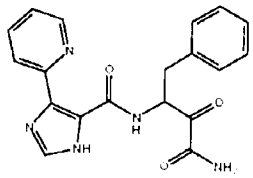
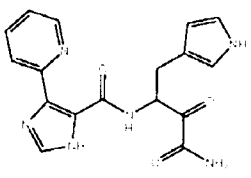
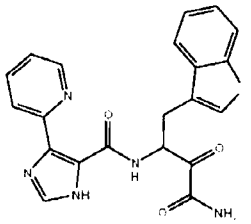
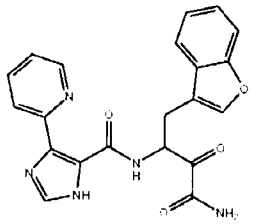
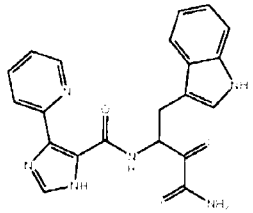
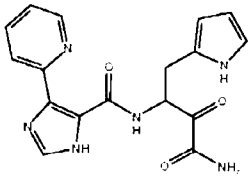
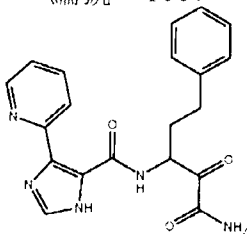
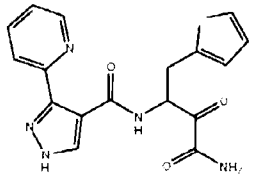
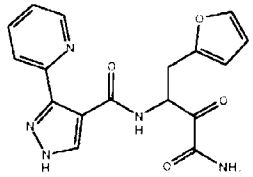
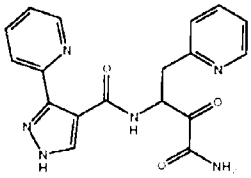
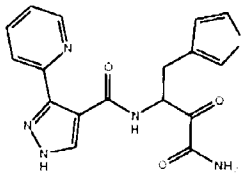
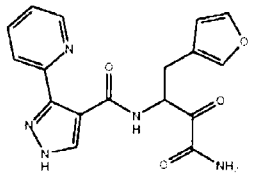
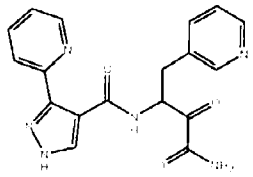
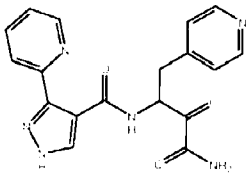
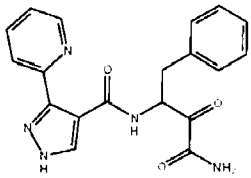
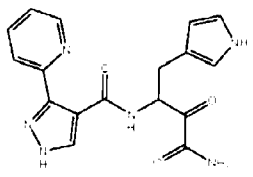
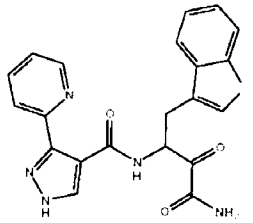
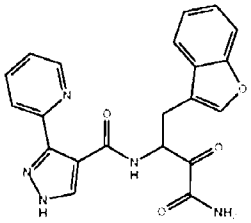
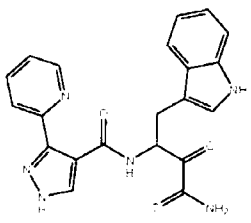
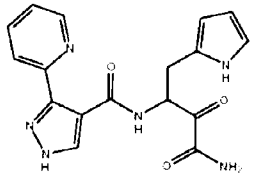
編號：901 	編號：902 	編號：903 	編號：904 
編號：905 	編號：906 	編號：907 	編號：908 
編號：909 	編號：910 	編號：911 	編號：912 
編號：913 	編號：914 	編號：915 	編號：916 
編號：917 	編號：918 	編號：919 	編號：920 

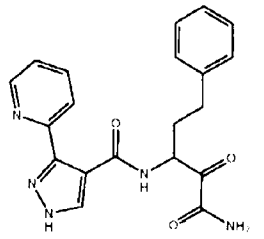
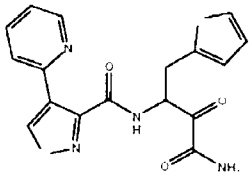
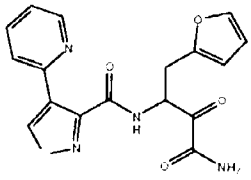
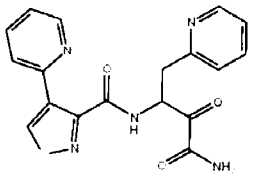
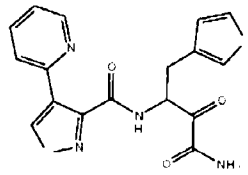
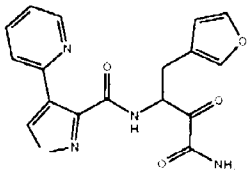
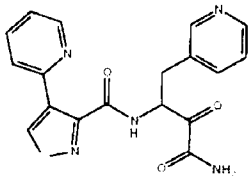
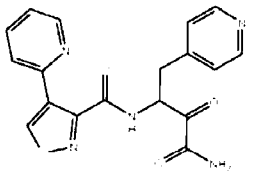
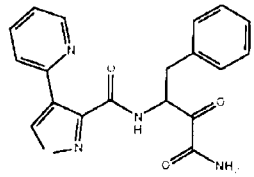
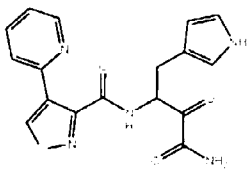
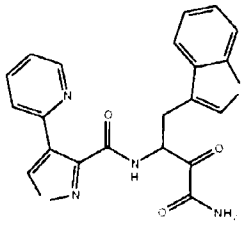
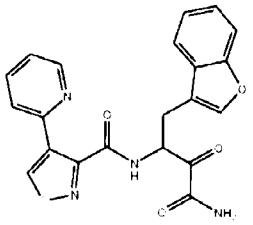
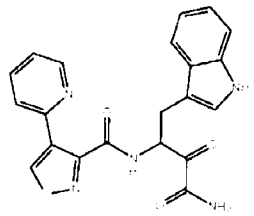
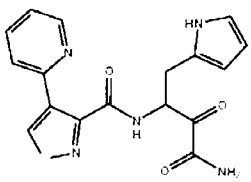
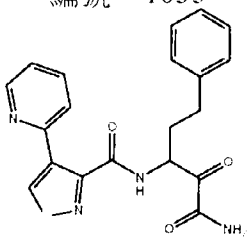
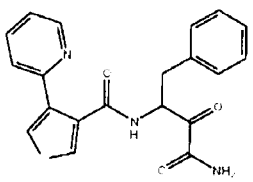
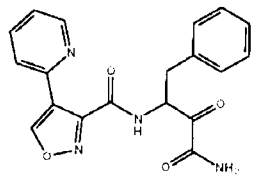
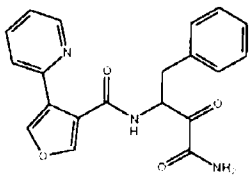
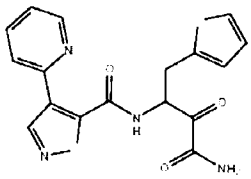
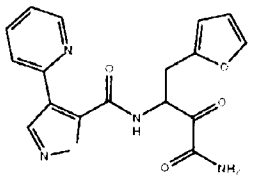
編號：921 	編號：922 	編號：923 	編號：924 
編號：925 	編號：926 	編號：927 	編號：928 
編號：929 	編號：930 	編號：931 	編號：932 
編號：933 	編號：934 	編號：935 	編號：936 
編號：937 	編號：938 	編號：939 	編號：940 

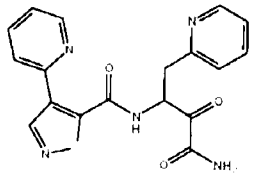
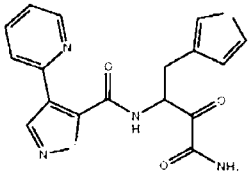
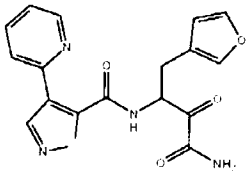
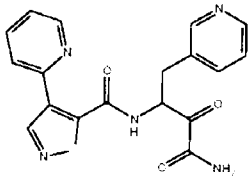
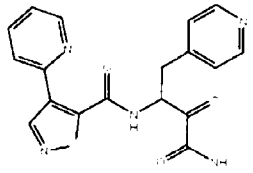
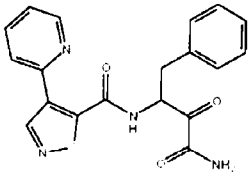
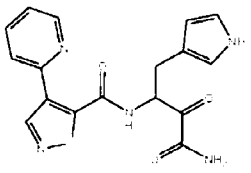
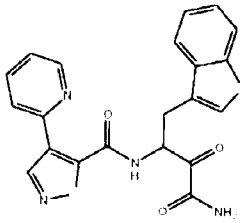
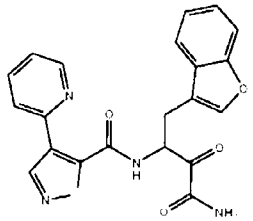
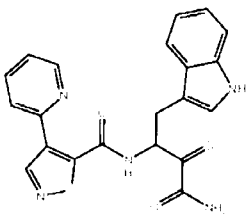
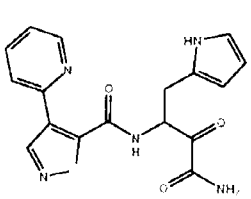
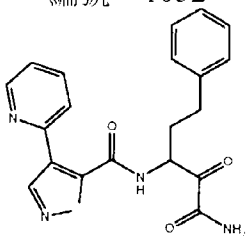
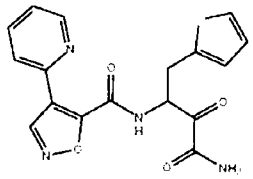
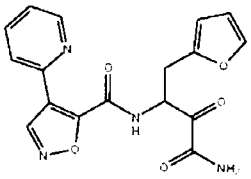
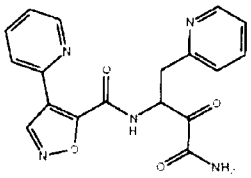
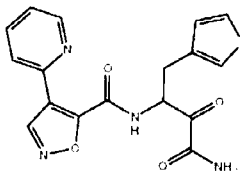
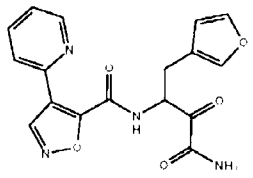
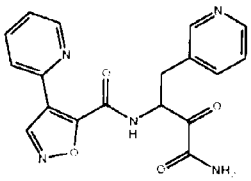
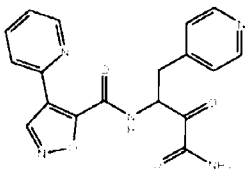
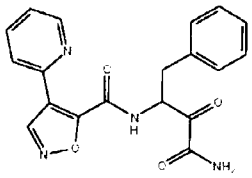
編號：941 	編號：942 	編號：943 	編號：944 
編號：945 	編號：946 	編號：947 	編號：948 
編號：949 	編號：950 	編號：951 	編號：952 
編號：953 	編號：954 	編號：955 	編號：956 
編號：957 	編號：958 	編號：959 	編號：960 

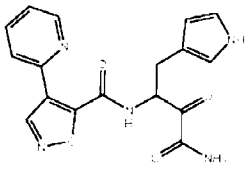
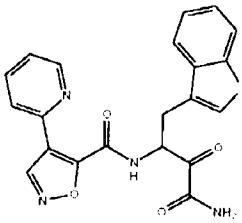
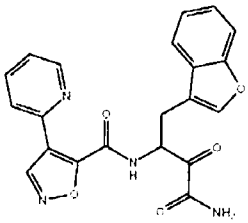
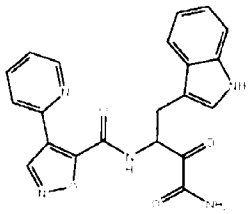
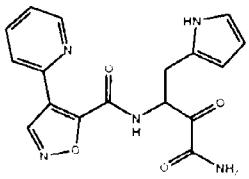
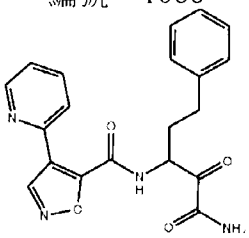
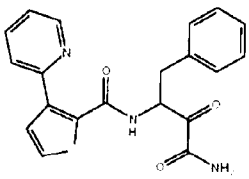
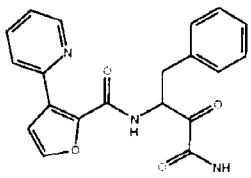
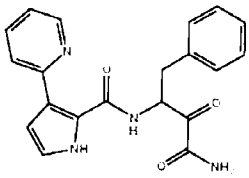
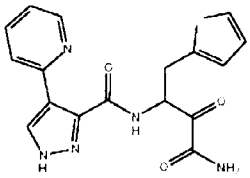
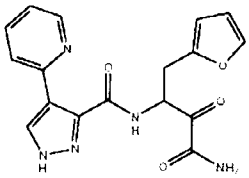
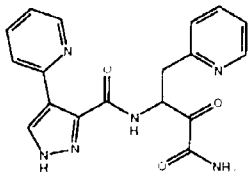
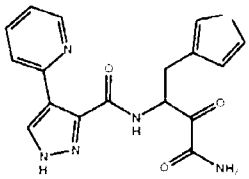
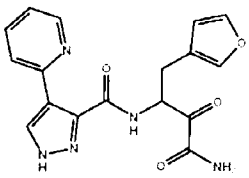
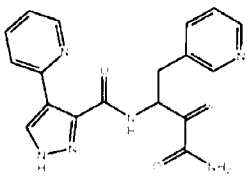
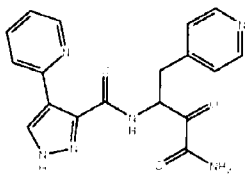
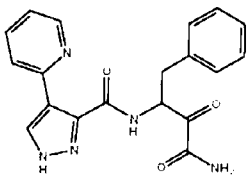
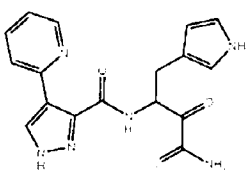
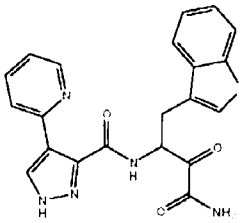
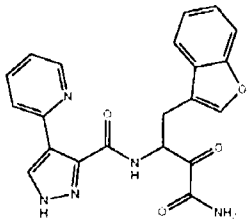
編號：961 	編號：962 	編號：963 	編號：964 
編號：965 	編號：966 	編號：967 	編號：968 
編號：969 	編號：970 	編號：971 	編號：972 
編號：973 	編號：974 	編號：975 	編號：976 
編號：977 	編號：978 	編號：979 	編號：980 

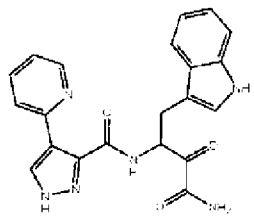
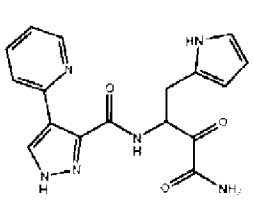
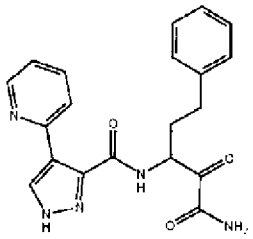
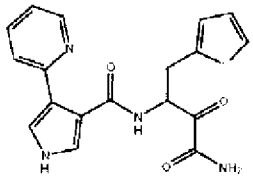
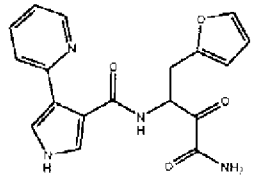
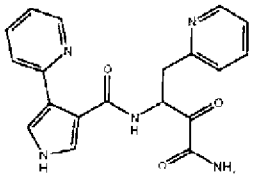
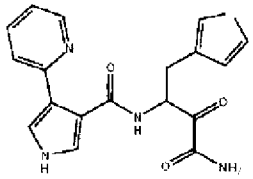
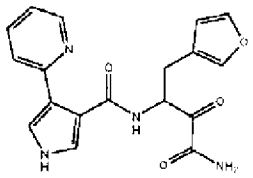
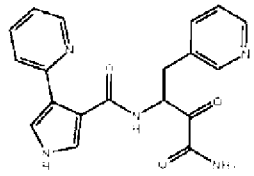
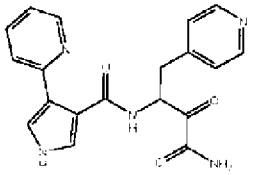
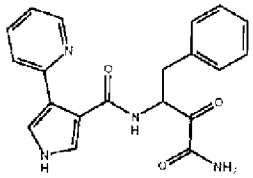
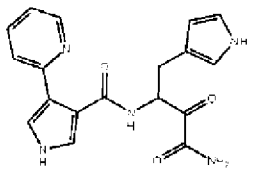
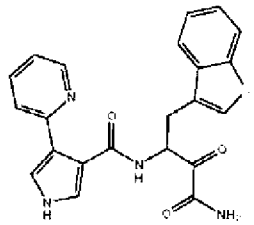
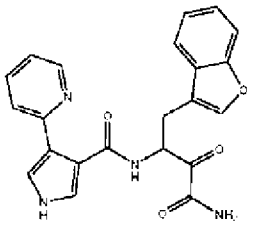
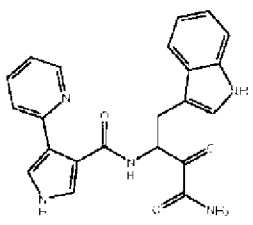
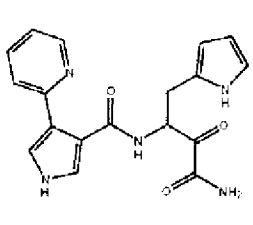
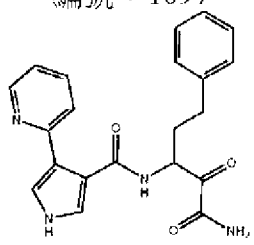
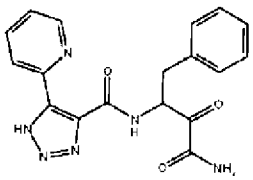
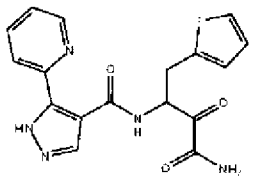
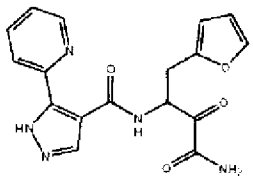
編號：981 	編號：982 	編號：983 	編號：984 
編號：985 	編號：986 	編號：987 	編號：988 
編號：989 	編號：990 	編號：991 	編號：992 
編號：993 	編號：994 	編號：995 	編號：996 
編號：997 	編號：998 	編號：999 	編號：1000 

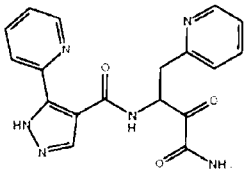
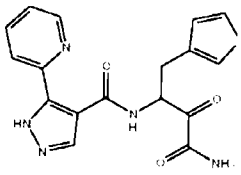
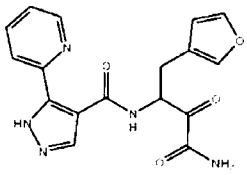
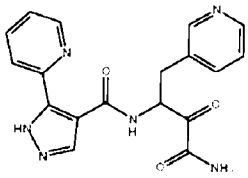
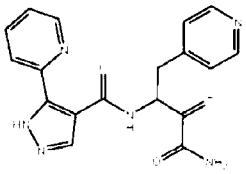
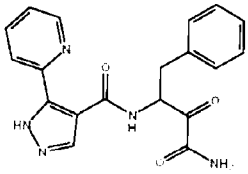
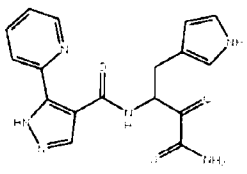
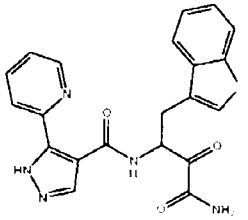
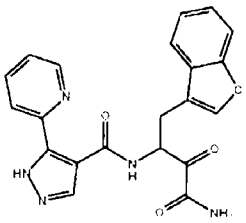
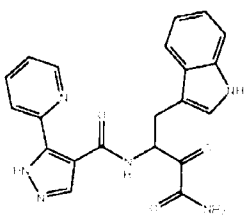
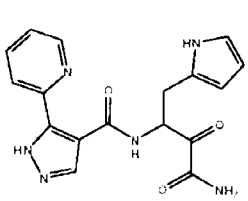
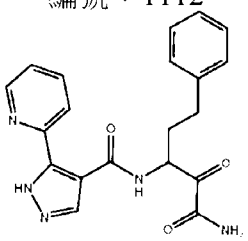
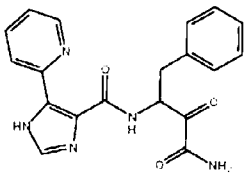
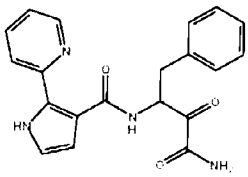
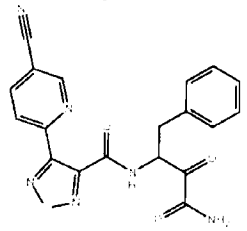
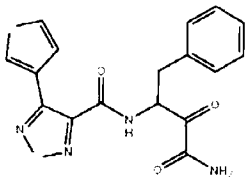
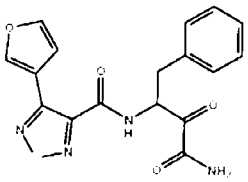
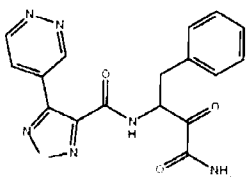
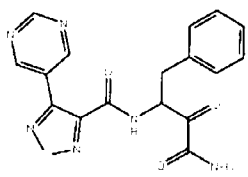
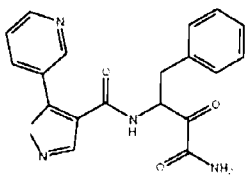
編號：1001 	編號：1002 	編號：1003 	編號：1004 
編號：1005 	編號：1006 	編號：1007 	編號：1008 
編號：1009 	編號：1010 	編號：1011 	編號：1012 
編號：1013 	編號：1014 	編號：1015 	編號：1016 
編號：1017 	編號：1018 	編號：1019 	編號：1020 

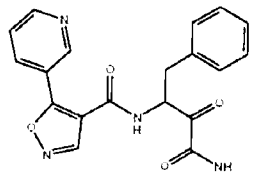
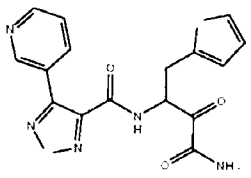
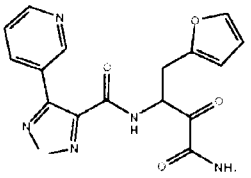
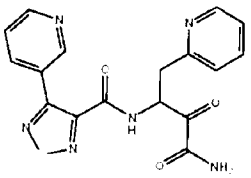
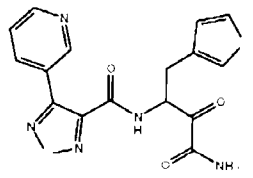
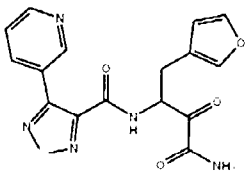
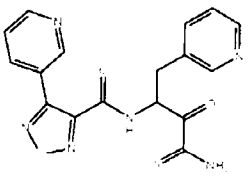
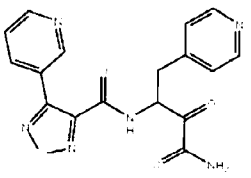
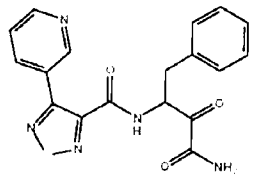
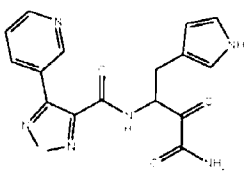
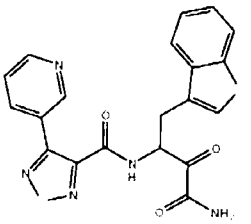
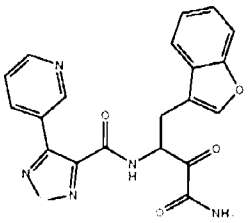
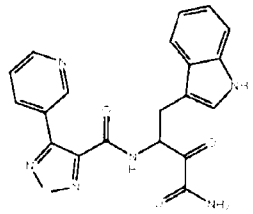
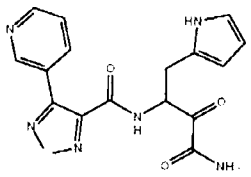
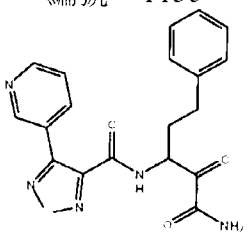
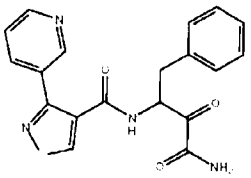
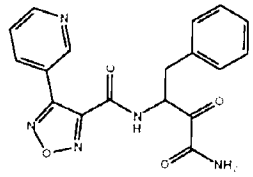
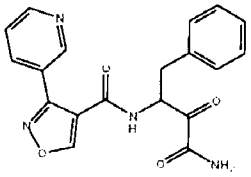
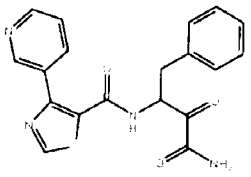
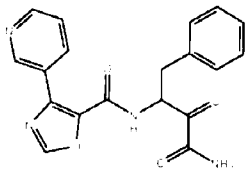
編號：1021 	編號：1022 	編號：1023 	編號：1024 
編號：1025 	編號：1026 	編號：1027 	編號：1028 
編號：1029 	編號：1030 	編號：1031 	編號：1032 
編號：1033 	編號：1034 	編號：1035 	編號：1036 
編號：1037 	編號：1038 	編號：1039 	編號：1040 

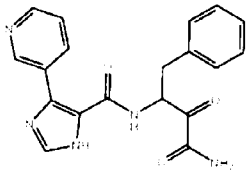
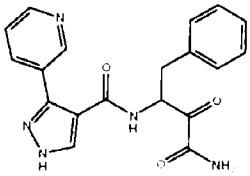
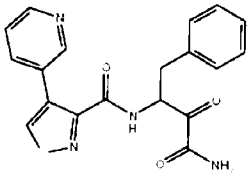
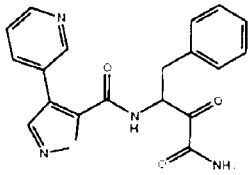
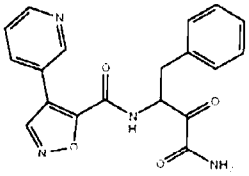
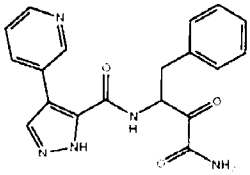
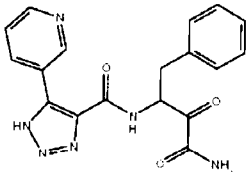
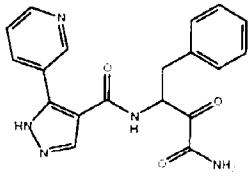
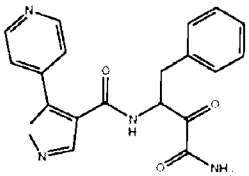
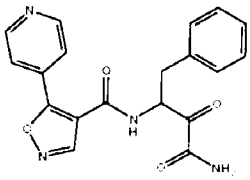
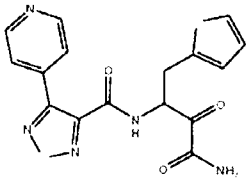
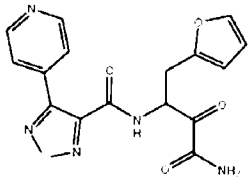
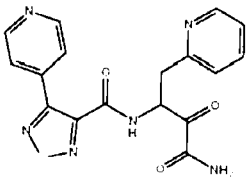
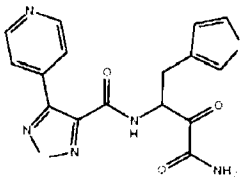
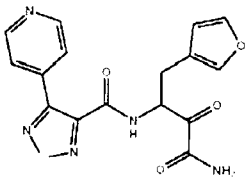
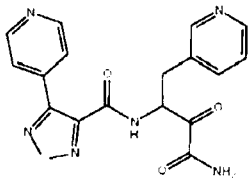
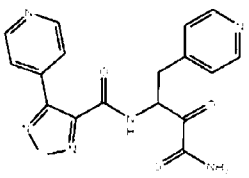
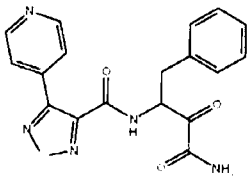
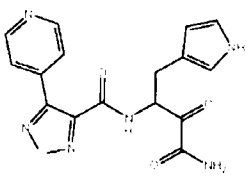
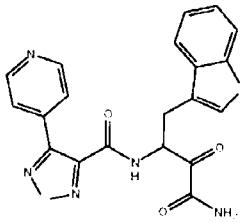
編號：1041 	編號：1042 	編號：1043 	編號：1044 
編號：1045 	編號：1046 	編號：1047 	編號：1048 
編號：1049 	編號：1050 	編號：1051 	編號：1052 
編號：1053 	編號：1054 	編號：1055 	編號：1056 
編號：1057 	編號：1058 	編號：1059 	編號：1060 

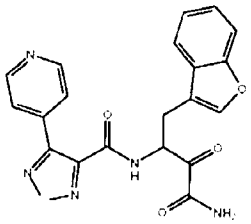
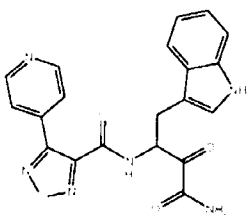
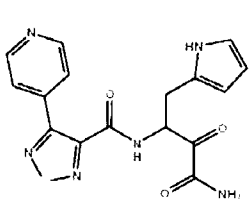
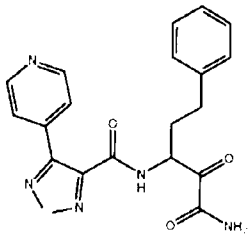
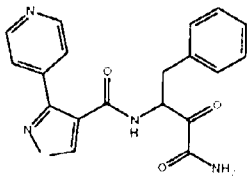
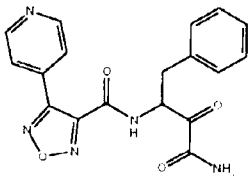
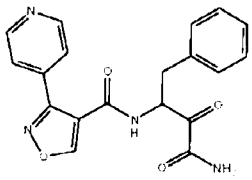
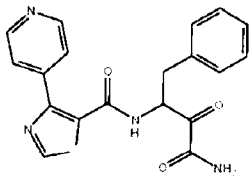
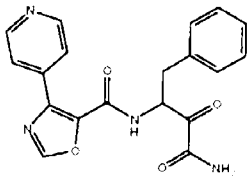
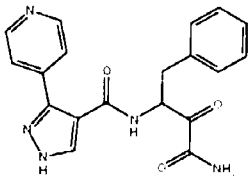
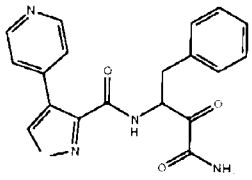
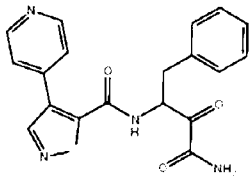
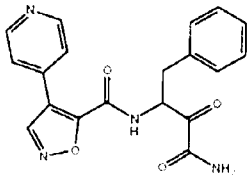
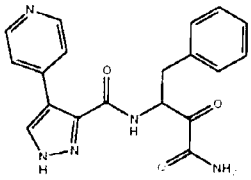
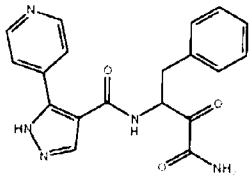
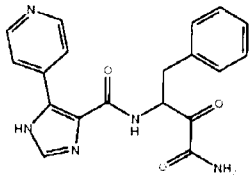
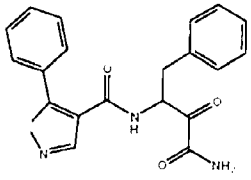
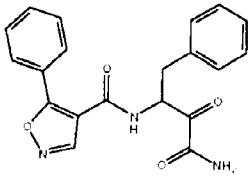
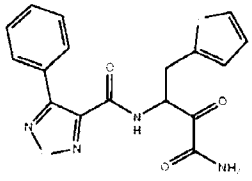
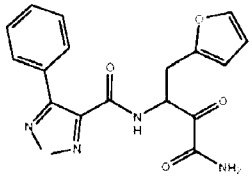
編號：1061 	編號：1062 	編號：1063 	編號：1064 
編號：1065 	編號：1066 	編號：1067 	編號：1068 
編號：1069 	編號：1070 	編號：1071 	編號：1072 
編號：1073 	編號：1074 	編號：1075 	編號：1076 
編號：1077 	編號：1078 	編號：1079 	編號：1080 

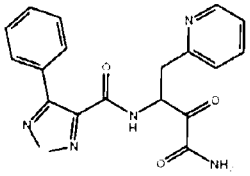
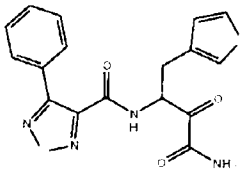
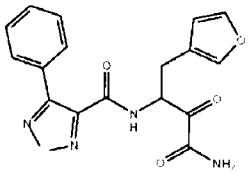
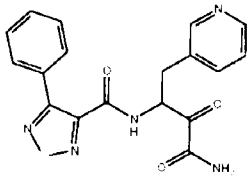
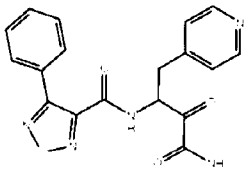
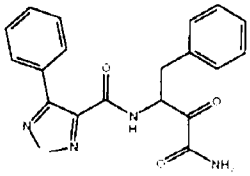
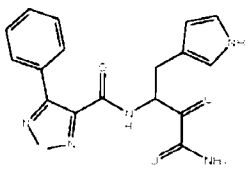
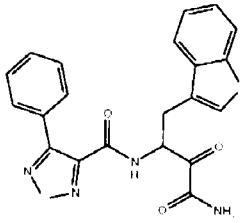
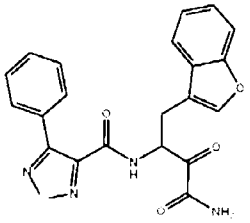
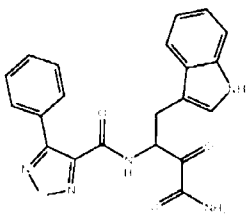
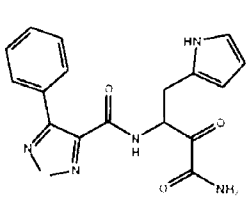
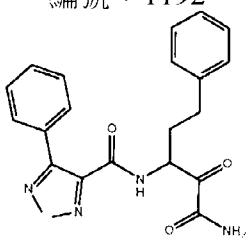
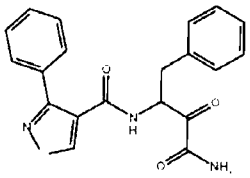
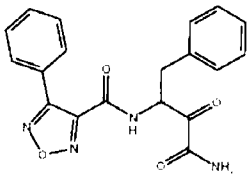
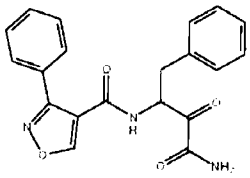
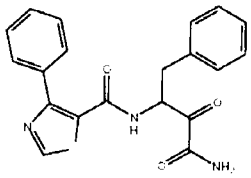
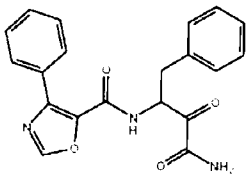
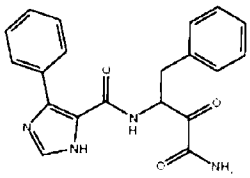
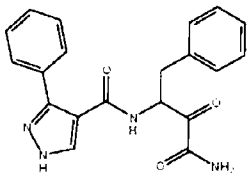
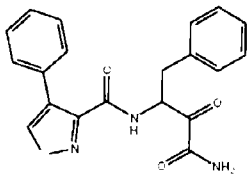
編號：1081 	編號：1082 	編號：1083 	編號：1084 
編號：1085 	編號：1086 	編號：1087 	編號：1088 
編號：1089 	編號：1090 	編號：1091 	編號：1092 
編號：1093 	編號：1094 	編號：1095 	編號：1096 
編號：1097 	編號：1098 	編號：1099 	編號：1100 

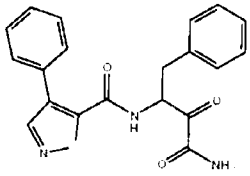
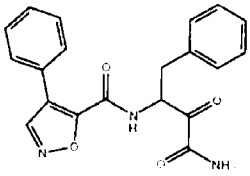
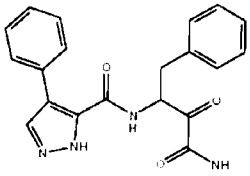
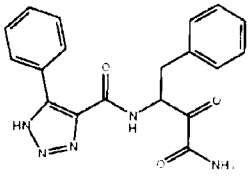
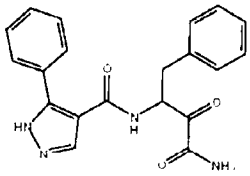
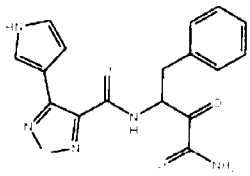
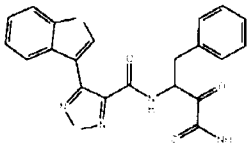
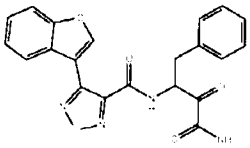
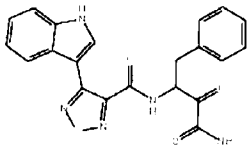
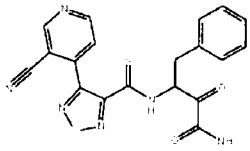
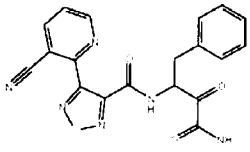
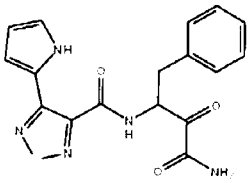
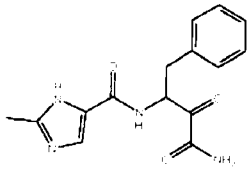
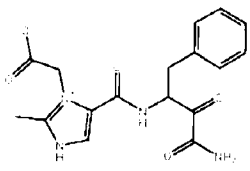
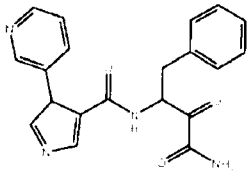
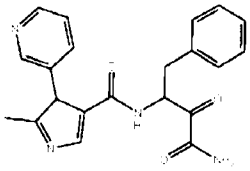
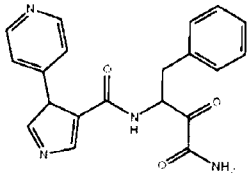
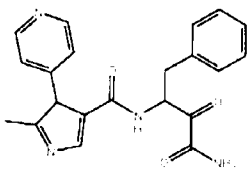
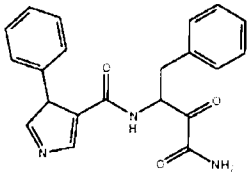
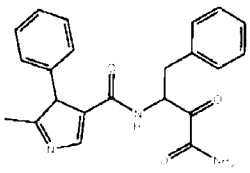
編號：1101 	編號：1102 	編號：1103 	編號：1104 
編號：1105 	編號：1106 	編號：1107 	編號：1108 
編號：1109 	編號：1110 	編號：1111 	編號：1112 
編號：1113 	編號：1114 	編號：1115 	編號：1116 
編號：1117 	編號：1118 	編號：1119 	編號：1120 

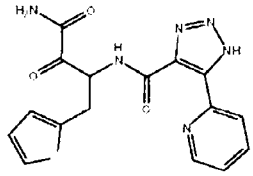
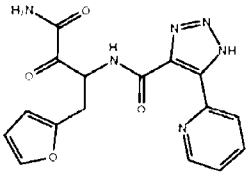
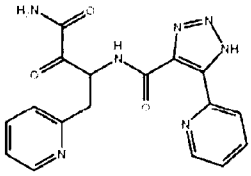
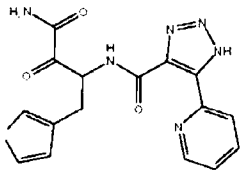
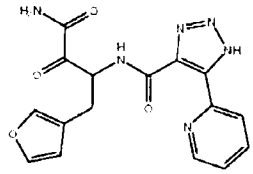
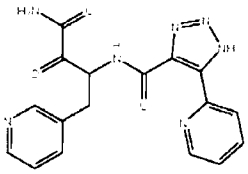
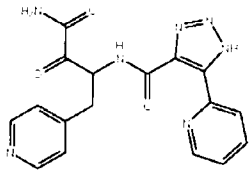
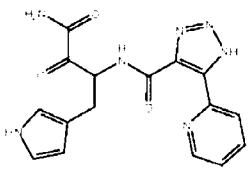
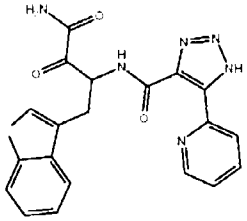
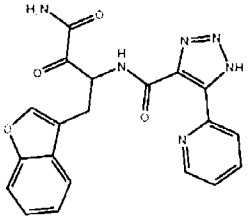
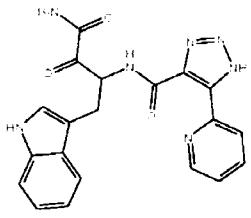
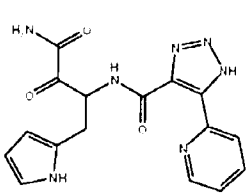
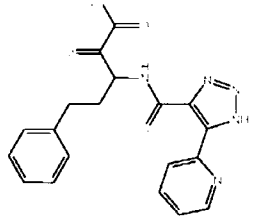
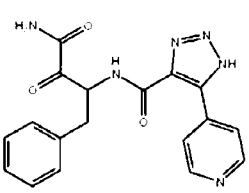
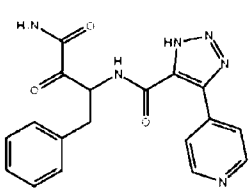
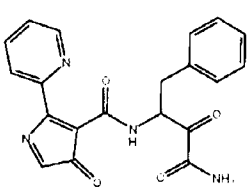
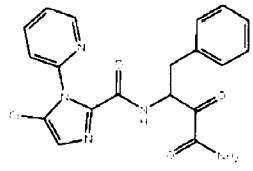
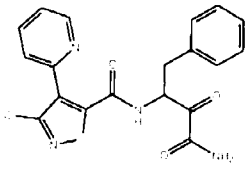
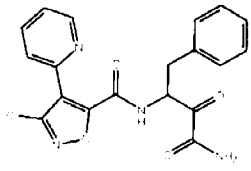
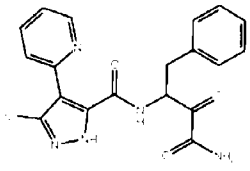
編號：1121 	編號：1122 	編號：1123 	編號：1124 
編號：1125 	編號：1126 	編號：1127 	編號：1128 
編號：1129 	編號：1130 	編號：1131 	編號：1132 
編號：1133 	編號：1134 	編號：1135 	編號：1136 
編號：1137 	編號：1138 	編號：1139 	編號：1140 

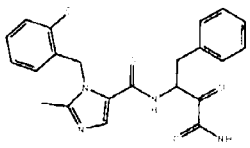
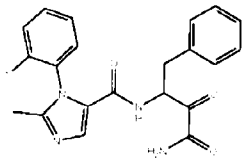
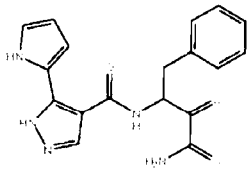
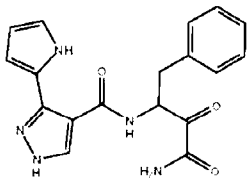
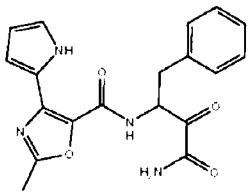
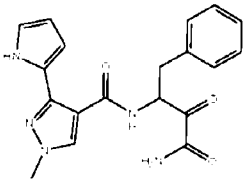
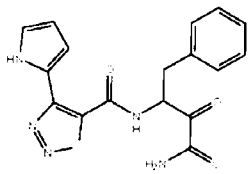
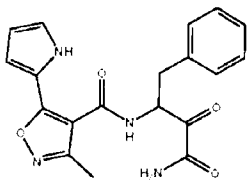
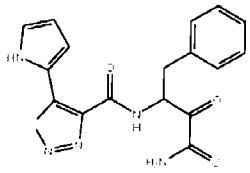
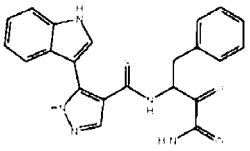
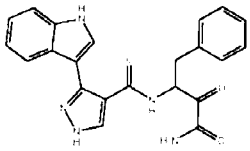
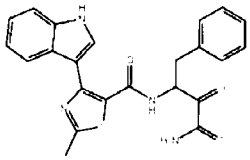
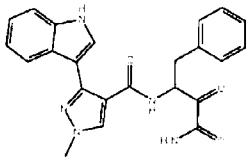
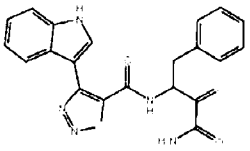
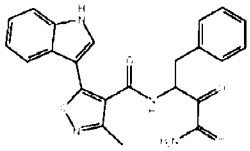
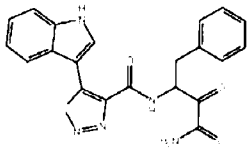
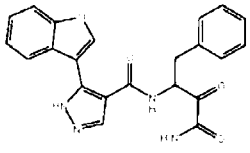
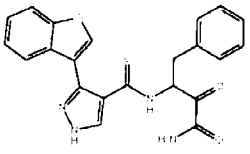
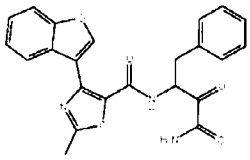
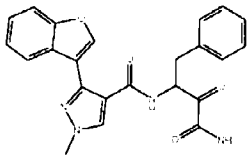
編號：1141 	編號：1142 	編號：1143 	編號：1144 
編號：1145 	編號：1146 	編號：1147 	編號：1148 
編號：1149 	編號：1150 	編號：1151 	編號：1152 
編號：1153 	編號：1154 	編號：1155 	編號：1156 
編號：1157 	編號：1158 	編號：1159 	編號：1160 

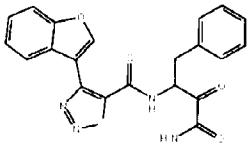
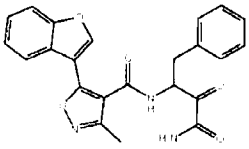
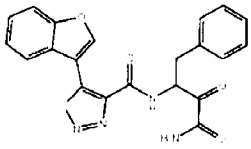
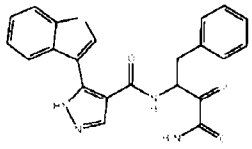
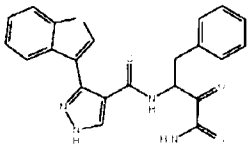
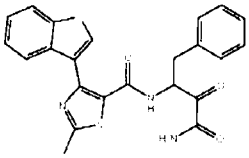
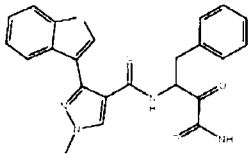
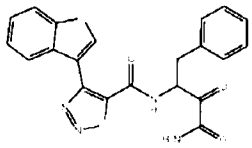
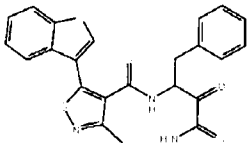
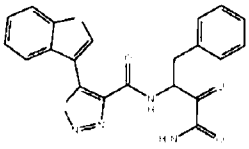
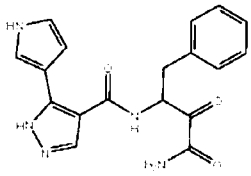
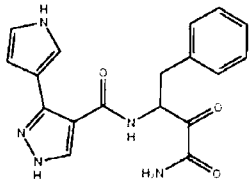
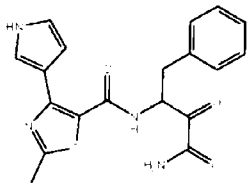
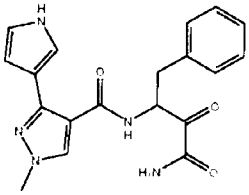
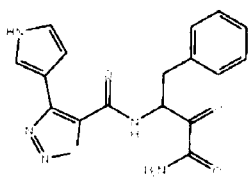
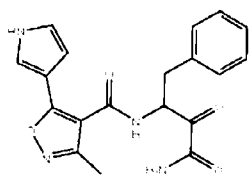
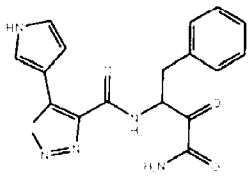
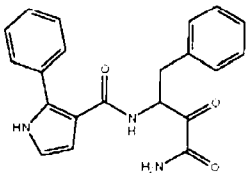
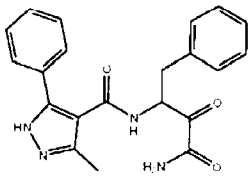
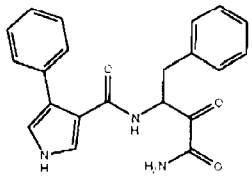
編號：1161 	編號：1162 	編號：1163 	編號：1164 
編號：1165 	編號：1166 	編號：1167 	編號：1168 
編號：1169 	編號：1170 	編號：1171 	編號：1172 
編號：1173 	編號：1174 	編號：1175 	編號：1176 
編號：1177 	編號：1178 	編號：1179 	編號：1180 

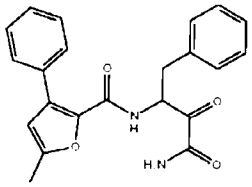
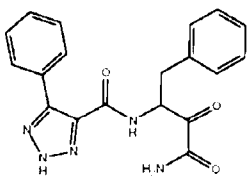
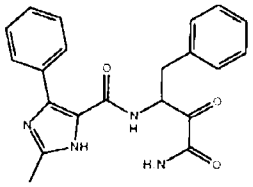
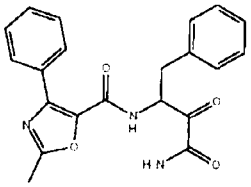
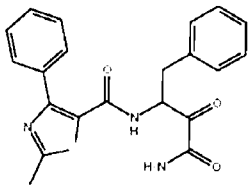
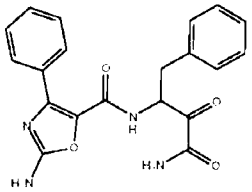
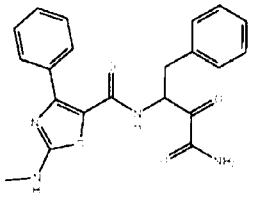
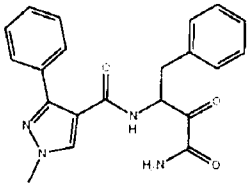
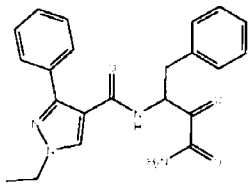
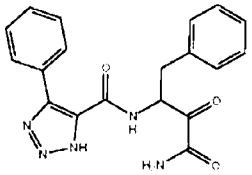
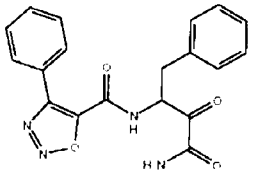
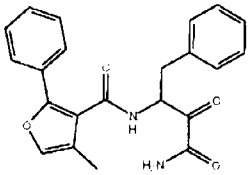
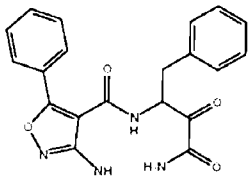
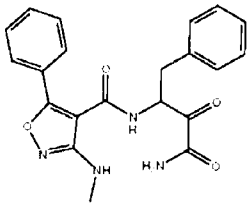
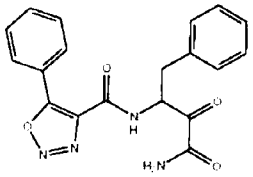
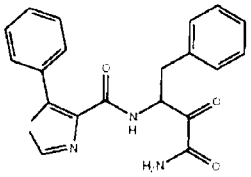
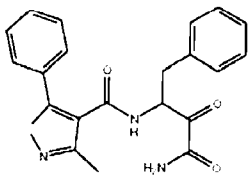
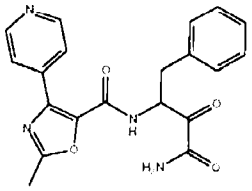
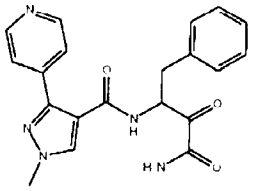
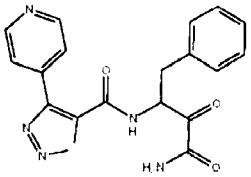
編號：1181 	編號：1182 	編號：1183 	編號：1184 
編號：1185 	編號：1186 	編號：1187 	編號：1188 
編號：1189 	編號：1190 	編號：1191 	編號：1192 
編號：1193 	編號：1194 	編號：1195 	編號：1196 
編號：1197 	編號：1198 	編號：1199 	編號：1200 

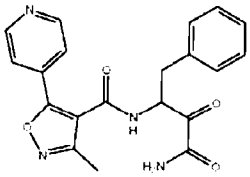
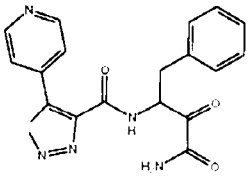
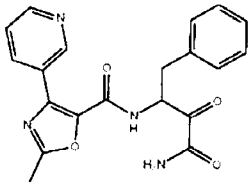
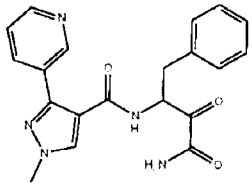
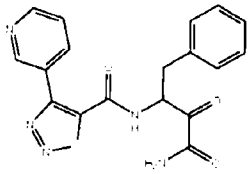
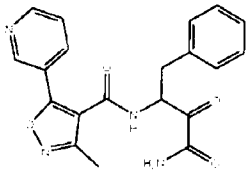
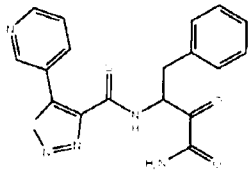
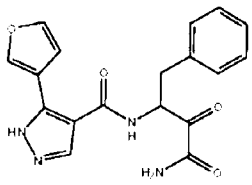
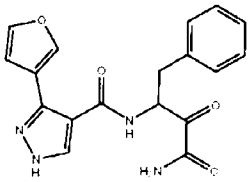
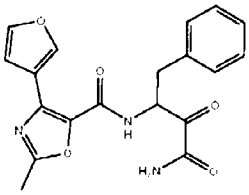
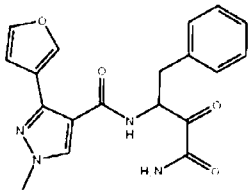
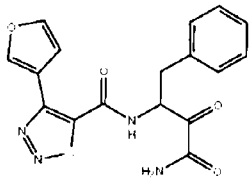
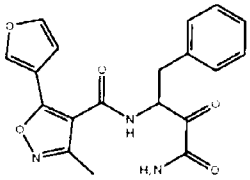
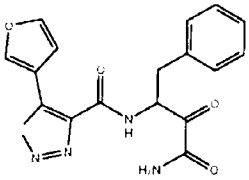
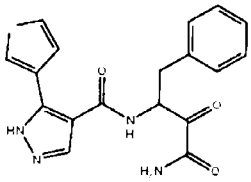
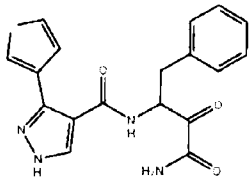
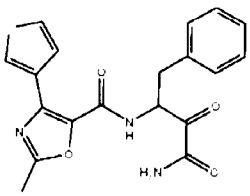
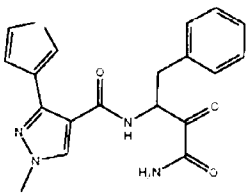
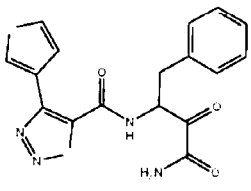
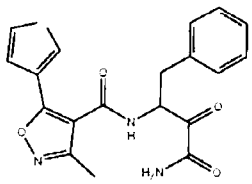
編號：1201 	編號：1202 	編號：1203 	編號：1204 
編號：1205 	編號：1206 	編號：1207 	編號：1208 
編號：1209 	編號：1210 	編號：1211 	編號：1212 
編號：1213 	編號：1214 	編號：1215 	編號：1216 
編號：1217 	編號：1218 	編號：1219 	編號：1220 

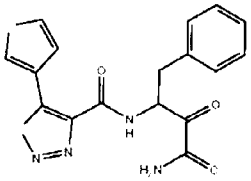
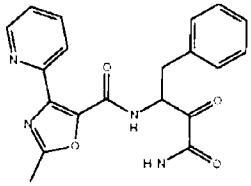
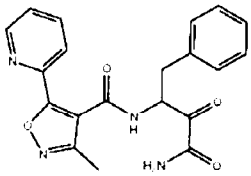
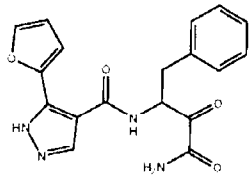
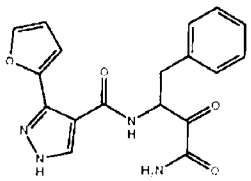
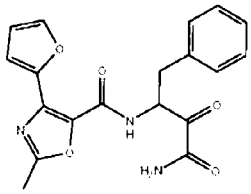
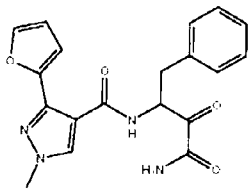
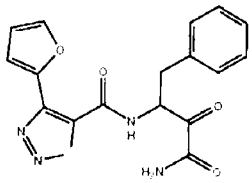
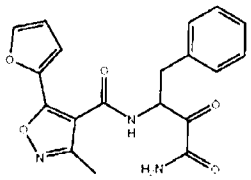
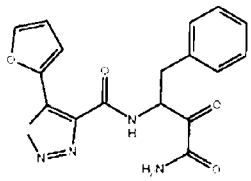
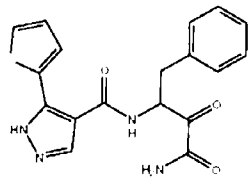
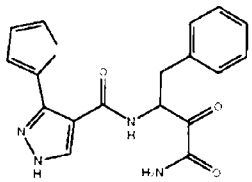
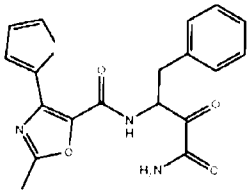
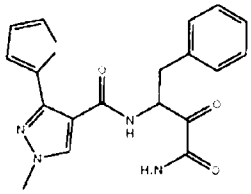
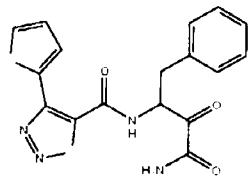
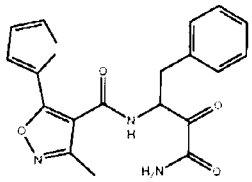
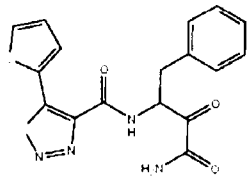
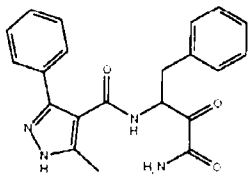
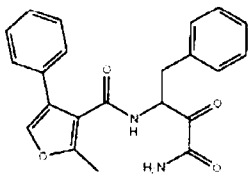
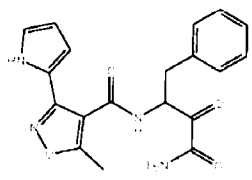
編號：1221 	編號：1222 	編號：1223 	編號：1224 
編號：1225 	編號：1226 	編號：1227 	編號：1228 
編號：1229 	編號：1230 	編號：1231 	編號：1232 
編號：1233 	編號：1234 	編號：1235 	編號：1236 
編號：1237 	編號：1238 	編號：1239 	編號：1240 

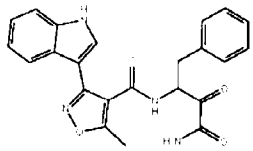
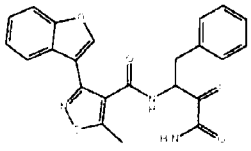
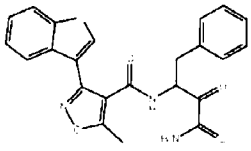
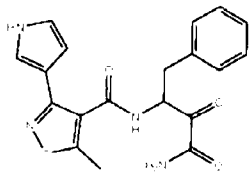
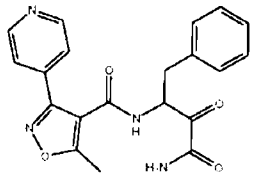
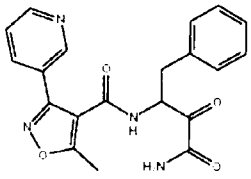
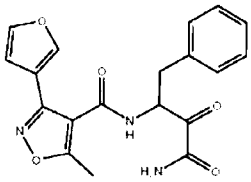
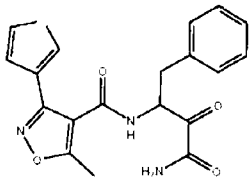
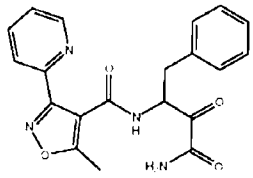
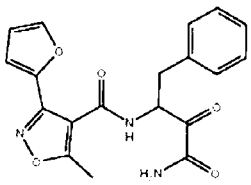
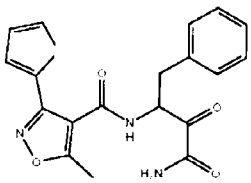
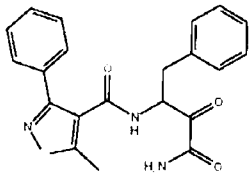
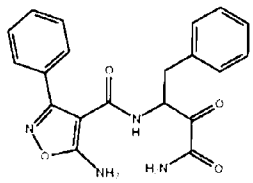
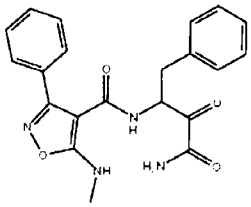
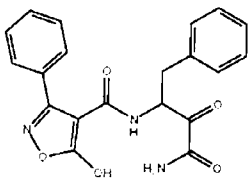
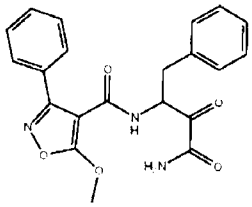
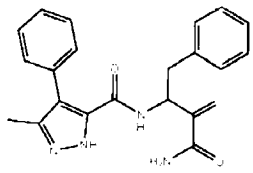
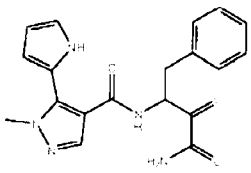
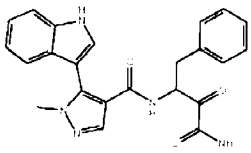
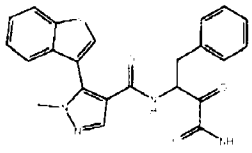
編號：1241 	編號：1242 	編號：1243 	編號：1244 
編號：1245 	編號：1246 	編號：1247 	編號：1248 
編號：1249 	編號：1250 	編號：1251 	編號：1252 
編號：1253 	編號：1254 	編號：1255 	編號：1256 
編號：1257 	編號：1258 	編號：1259 	編號：1260 

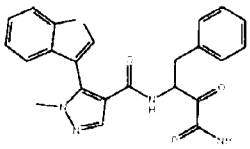
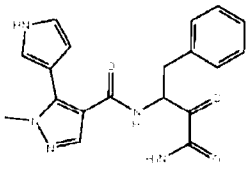
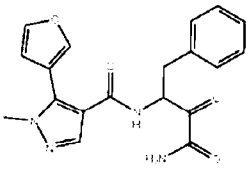
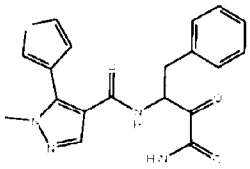
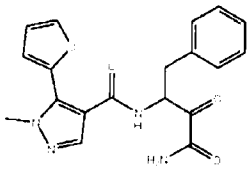
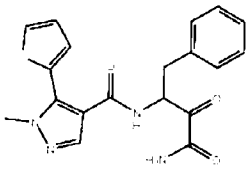
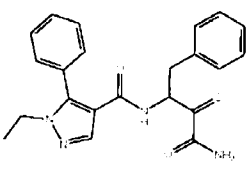
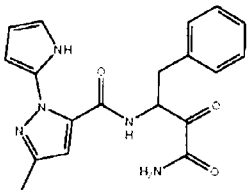
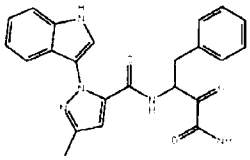
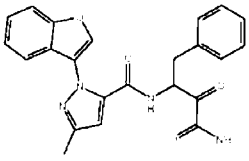
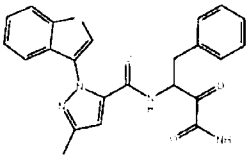
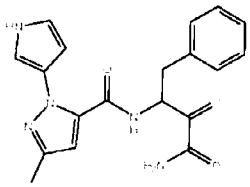
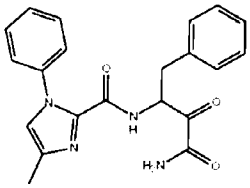
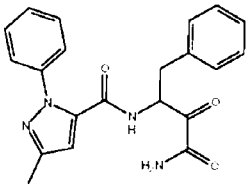
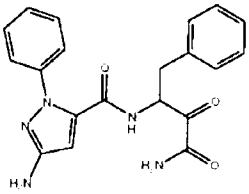
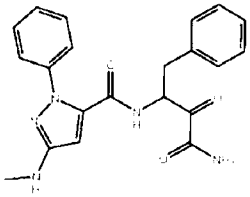
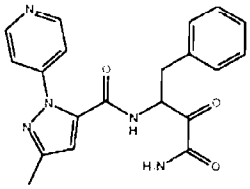
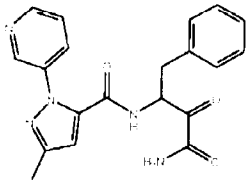
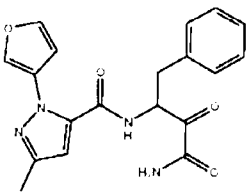
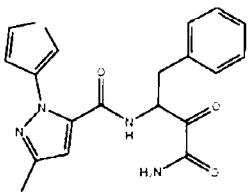
編號：1261 	編號：1262 	編號：1263 	編號：1264 
編號：1265 	編號：1266 	編號：1267 	編號：1268 
編號：1269 	編號：1270 	編號：1271 	編號：1272 
編號：1273 	編號：1274 	編號：1275 	編號：1276 
編號：1277 	編號：1278 	編號：1279 	編號：1280 

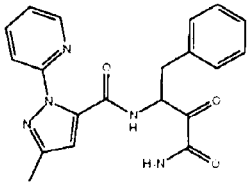
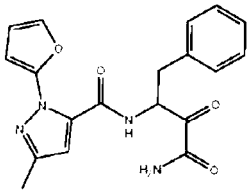
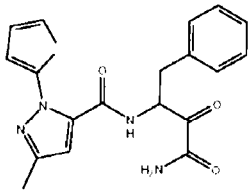
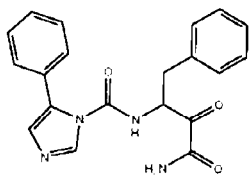
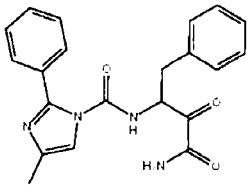
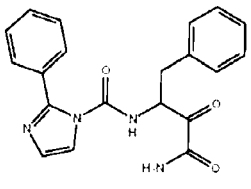
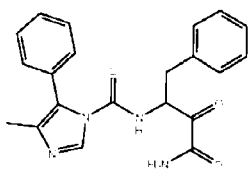
編號：1281 	編號：1282 	編號：1283 	編號：1284 
編號：1285 	編號：1286 	編號：1287 	編號：1288 
編號：1289 	編號：1290 	編號：1291 	編號：1292 
編號：1293 	編號：1294 	編號：1295 	編號：1296 
編號：1297 	編號：1298 	編號：1299 	編號：1300 

編號：1301 	編號：1302 	編號：1303 	編號：1304 
編號：1305 	編號：1306 	編號：1307 	編號：1308 
編號：1309 	編號：1310 	編號：1311 	編號：1312 
編號：1313 	編號：1314 	編號：1315 	編號：1316 
編號：1317 	編號：1318 	編號：1319 	編號：1320 

編號：1321 	編號：1322 	編號：1323 	編號：1324 
編號：1325 	編號：1326 	編號：1327 	編號：1328 
編號：1329 	編號：1330 	編號：1331 	編號：1332 
編號：1333 	編號：1334 	編號：1335 	編號：1336 
編號：1337 	編號：1338 	編號：1339 	編號：1340 

編號：1341 	編號：1342 	編號：1343 	編號：1344 
編號：1345 	編號：1346 	編號：1347 	編號：1348 
編號：1349 	編號：1350 	編號：1351 	編號：1352 
編號：1353 	編號：1354 	編號：1355 	編號：1356 
編號：1357 	編號：1358 	編號：1359 	編號：1360 

編號：1361 	編號：1362 	編號：1363 	編號：1364 
編號：1365 	編號：1366 	編號：1367 	編號：1368 
編號：1369 	編號：1370 	編號：1371 	編號：1372 
編號：1373 	編號：1374 	編號：1375 	編號：1376 
編號：1377 	編號：1378 	編號：1379 	編號：1380 

編號：1381 	編號：1382 	編號：1383 	編號：1384 
編號：1385 	編號：1386 	編號：1387 	

若本文所揭示之化合物具有至少一個對掌性中心，則其可以個別對映異構體及非對映異構體形式存在或以此類異構體之混合物(包括外消旋物)形式存在。個別異構體之分離或個別異構體之選擇性合成藉由應用此項技術之從業者熟知的多種方法實現。除非另外指示，否則全部此類異構體以及其混合物包括在本文所揭示之化合物的範疇中。此外，本文所揭示之化合物可呈一或多種結晶或非晶形式存在。除非另外指明，否則所有此類形式均包括在包括任何多態形式之本文揭示之化合物的範圍內。此外，本文揭示之化合物中有一些可與水形成溶劑合物(即水合物)或常用有機溶劑形成溶劑合物。除非另外指明，否則此類溶劑合物均包括在本文揭示之化合物的範疇內。

熟練技術人員應認識到，本文所描述之一些結構可為可明確地由其他化學結構表示的化合物之共振形式或互變異構體，甚至在以動力學方式表示時；技術人員認識到，此類結構可僅表示此類化合物之樣品之極少部分。此類化合物被認為在所描繪之結構的範疇內，儘管本文中未呈現此等共振形式或互變異構體。

經同位素標記之化合物

所描述之化合物中可存在同位素。化合物結構中所呈現之各化學元素可包括該元素之任何同位素。同位素可為碳、氯、氟、氫、碘、氮、氧、磷、硫及鍶之同位素，包括^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{36}Cl、^{18}F、^{2}H、^{3}H、^{123}I、^{125}I、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S及^{99m}Tc。舉例而言，在化合物結構中，氫原子可明確揭示或理解為存在於該化合物中。在可存在氫原子之化合物之任何位置處，氫原子可為氫之任何同位素，包括(但不限於)氫-1 (氕)及氫-2 (氘)。因此，除非上下文另外明確指出，否則本文提及化合物涵蓋全部可能同位素形式。本發明實施例之經同位素標記之化合物適用於藥物及受質組織分佈及目標佔有率分析。舉例而言，如本文進一步論述，經同位素標記之化合物尤其適用於SPECT(單光子發射電腦斷層攝影術)及PET(正電子發射斷層攝影術)中。

定義

除非另外規定，否則本文所用之全部技術及科學術語具有與本發明所屬領域的一般技術者通常所理解相同之含義。全部專利、申請案、公開之申請案及其他出版物以全文引用之方式併入。除非另外說明，否則在本文中關於一個術語存在複數個定義之情況下，以此部分中之定義為準。

「前藥」係指活體內轉化為母體藥物之藥劑。前藥常常適用，因為在一些情況下，其可比母體藥物更容易投與。其可例如藉由經口投與而為生物可用的，而母體藥物則不行。前藥亦可具有優於母體藥物的在醫藥組合物中提高的溶解度。前藥之一實例為(不限於)以酯(「前藥」)形式投與以促進跨越細胞膜傳遞的化合物，在所述細胞膜中，水溶性不利於遷移，但所述酯一旦進入細胞內則接著代謝水解為羧酸活性實體，在細胞中，水溶性係有益的。前藥之另一實例可為鍵結至酸基之短肽(聚胺基酸)，其中

肽會發生代謝顯出活性部分。選擇及製劑適合前藥衍生物之習知程序描述於例如*Design of Prodrugs*，(H. Bundgaard編, Elsevier, 1985)中，其以全文引用的方式併入本文中。

術語「前藥酯」係指藉由添加在生理學條件下水解的若干酯形成基團中之任一者形成的本文所揭示之化合物的衍生物。前藥酯基的實例包括特戊醯氧基甲基、乙醯氧基甲基、酞基、茚滿基及甲氧基甲基，以及此項技術中已知的其他此類基團，包括(5-R-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基。前藥酯基之其他實例可見於例如T. Higuchi及V. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」, 第14卷, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975)；及「Bioreversible Carriers in Drug Design：Theory and Application」, E. B. Roche編, Pergamon Press：New York, 14-21 (1987) (提供適用作含有羧基之化合物的前藥的酯的實例)中。上述參考文獻中之每一者以全文引用的方式併入本文中。

本文所揭示之化合物的「代謝物」包括將化合物引入至生物學環境之後產生的活性物質。

「溶劑合物」係指藉由溶劑與本文所述之化合物、代謝物或其鹽相互作用形成的化合物。適合溶劑合物為醫藥學上可接受之溶劑合物，包括水合物。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留化合物之生物效用及特性，在生物學或其他方面不會不適用於醫藥學之鹽。在多數情況下，本文之化合物能夠藉助於胺基及/或羧基或其類似基團之存在形成酸鹽及/或鹼鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽可用無機酸及有機酸形成。可衍生鹽之無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸。可衍生出鹽之有

機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乙二酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似酸。醫藥學上可接受之鹼加成鹽可用無機鹼及有機鹼形成。可衍生鹽之無機鹼包括例如鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁及其類似物；尤其較佳為銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽。可衍生出鹽之有機鹼包括例如一級、二級及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺、鹼性離子交換樹脂及其類似物，特定言之，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺。許多此類鹽為此項技術中已知的，如WO 87/05297, Johnston等人, 1987年9月11日發表(以全文引用的方式併入本文中)中所述。

如本文所用，「a」及「b」為整數的「C_a至C_b」或「C_{a-b}」係指規定基團中的碳原子數。亦即，該基團可含有「a」至「b」(包括「a」及「b」)個碳原子。因此，舉例而言，「C_1至C_4烷基」或「C_{1-4}烷基」係指具有1至4個碳的全部烷基，即CH_3-、CH_3CH_2-、$CH_3CH_2CH_2$-、$(CH_3)_2CH$-、$CH_3CH_2CH_2CH_2$-、$CH_3CH_2CH(CH_3)$-及$(CH_3)_3C$-。

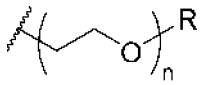
如本文所用，術語「鹵素」或「鹵基」意謂元素週期表之第7行的放射性-穩定原子中之任一者，例如氟、氯、溴或碘，較佳為氟及氯。

如本文所用，「烷基」係指完全飽和(即不含雙鍵或參鍵)之直鏈或分支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子(每當在本文中出現時，諸如「1至20」之數值範圍係指給定範圍中之各整數；例如「1至20個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、直至且包括20個碳原子組成，但本定義亦涵蓋其中不指定數值範圍之術語「烷基」之出現)。烷基亦可為具有1至9個碳原子之中等尺寸烷基。烷基亦可為具有1至4個碳

原子的低碳烷基。化合物之烷基可命名為「C_{1-4}烷基」或類似名稱。僅舉例而言，「C_{1-4}烷基」指示烷基鏈中存在一至四個碳原子，即烷基鏈係選自由以下各項組成之群：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。典型烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基及其類似基團。

如本文所用，「鹵烷基」係指用鹵素取代一或多個氫的在鏈中具有1至12個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。鹵基烷基之實例包括(但不限於)-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CH_2F、-CH_2CH_2Cl、-$CH_2CF_2CF_3$及鑒於一般技術者及本文所提供之教示內容將視為等效於前述實例中之任一者之其他基團。

如本文所用，「烷氧基」係指式-OR，其中R為如上文所定義之烷基，諸如「C_{1-9}烷氧基」，包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基，及其類似基團。

如本文所用，「聚乙二醇」係指式  ，其中n為大於一之整數且R為氫或烷基。重複單元「n」之數目可藉由參照成員數目指示。因此，舉例而言，「2至5員聚乙二醇」係指n為選自二至五之整數。在一些實施例中，R選自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。

如本文所用，「雜烷基」係指鏈主鏈中含有一或多個雜原子(即除碳以外之元素)之直鏈或分支鏈烴鏈，雜原子包括(但不限於)氮、氧及硫。雜烷基可具有1至20個碳原子，但本發明定義亦涵蓋未指定數值範圍的術語「雜烷基」的存在。雜烷基亦可為具有1至9個碳原子的中等尺寸雜烷

基。雜烷基亦可為具有1至4個碳原子的低碳雜烷基。在多個實施例中，雜烷基可具有1至4個雜原子、1至3個雜原子、1或2個雜原子或1個雜原子。化合物之雜烷基可命名為「C_{1-4}雜烷基」或類似名稱。雜烷基可含有一或多個雜原子。僅舉例而言，「C_{1-4}雜烷基」指示雜烷基鏈中存在一至四個碳原子且鏈之主鏈中存在額外一或多個雜原子。

術語「芳族」係指具有共軛π電子系統之環或環系統，且包括碳環芳族(例如苯基)及雜環芳基(例如吡啶)。術語包括單環或稠合環多環(即共用相鄰原子對之環)基團，其限制條件為整個環系統為芳族的。

如本文所用，「芳基」係指僅在環主鏈中含有碳的芳族環或環系統(即共用兩個相鄰碳原子之兩個或更多個稠合環)。當芳基為環系統時，該系統中的每一個環為芳族的。芳基可具有6至18個碳原子，但本發明定義亦涵蓋未指定數值範圍之術語「芳基」之存在。在一些實施例中，芳基具有6至10個碳原子。芳基可命名為「C_{6-10}芳基」、「C_6或C_{10}芳基」或類似名稱。芳基的實例包括(但不限於)苯基、萘基、蒽基及蔥基。

如本文所用，「芳氧基」及「芳基硫基」係指RO-及RS-，其中R為如上文所定義之芳基，諸如「C_{6-10}芳氧基」或「C_{6-10}芳基硫基」及其類似基團，包括(但不限於)苯氧基。

「芳烷基」或「芳基烷基」為作為取代基經伸烷基連接之芳基，如「C_{7-14}芳烷基」及其類似術語，包括(但不限於)苯甲基、2-苯基乙基、3-苯丙基及萘基烷基。在一些情況下，伸烷基為低碳伸烷基(即C_{1-4}伸烷基)。

如本文所用，「雜芳基」係指在環主鏈中含有一或多個雜原子(即除碳以外之元素)之芳族環或環系統(即共用兩個相鄰原子之兩個或更多個稠

合環)，雜原子包括(但不限於)氮、氧及硫。當雜芳基為環系統時，該系統中的每一個環為芳族的。雜芳基可具有5-18個環成員(即構成環主鏈之原子的數目，包括碳原子及雜原子)，但本發明定義亦涵蓋未指定數值範圍之術語「雜芳基」的存在。在一些實施例中，雜芳基具有5至10個環成員或5至7個環成員。雜芳基可命名為「5-7員雜芳基」、「5-10員雜芳基」或類似名稱。在多個實施例中，雜烷基含有1至4個雜原子、1至3個雜原子、1至2個雜原子或1個雜原子。舉例而言，在多個實施例中，雜芳基含有1至4個氮原子、1至3個氮原子、1至2個氮原子、2個氮原子及1個硫或氧原子，1個氮原子及1個硫或氧原子，或1個硫或氧原子。雜芳基環的實例包括(但不限於)呋喃基、噻吩基、酞嗪基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吲哚基、異吲哚基及苯并噻吩基。

「雜芳烷基」或「雜芳基烷基」為作為取代基經伸烷基連接之雜芳基。實例包括(但不限於)2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基、呋喃基甲基、噻吩基乙基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、異噁唑基烷基及咪唑基烷基。在一些情況下，伸烷基為低碳伸烷基(即C_{1-4}伸烷基)。

如本文所用，「碳環基」意謂環系統主鏈中僅含有碳原子的非芳族環或環系統。當碳環基為環系統時，兩個或更多個環可以稠合、橋連或螺連接方式接合在一起。碳環基可具有任何飽和度，其限制條件為環系統中的至少一個環不為芳族的。因此，碳環基包括環烷基、環烯基及環炔基。碳環基可具有3至20個碳原子，但本發明定義亦涵蓋未指定數值範圍的術語「碳環基」的存在。碳環基亦可為具有3至10個碳原子之中等尺寸碳環

基。碳環基亦可為具有3至6個碳原子的碳環基。碳環基可命名為「C_{3-6}碳環基」或類似名稱。碳環基環的實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、2,3-二氫-茚、雙環[2.2.2]辛基、金剛烷基及螺[4.4]壬基。

「(碳環基)烷基」為作為取代基經伸烷基連接之碳環基，諸如「C_{4-10}(碳環基)烷基」及其類似基團，包括(但不限於)環丙基甲基、環丁基甲基、環丙基乙基、環丙基丁基、環丁基乙基、環丙基異丙基、環戊基甲基、環戊基乙基、環己基甲基、環己基乙基、環庚基甲基及其類似基團。在一些情況下，伸烷基為低碳伸烷基。

如本文所用，「環烷基」意謂完全飽和碳環基環或環系統。實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

如本文所用，「環烯基」意謂具有至少一個雙鍵的碳環基環或環系統，其中環系統中沒有環為芳族的。實例為環己烯基。

如本文所用，「雜環基」意謂環主鏈中含有至少一個雜原子的非芳族環或環系統。雜環基可以稠合、橋連或螺連接方式接合在一起。雜環基可具有任何飽和度，其限制條件為環系統中的至少一個環不為芳族的。雜原子可存在於環系統中的非芳族或芳族環中。雜環基可具有3至20個環成員(即構成環主鏈之原子的數目，包括碳原子及雜原子)，但本發明定義亦涵蓋未指定數值範圍之術語「雜環基」的存在。雜環基亦可為具有3至10個環成員的中等尺寸雜環基。雜環基亦可為具有3至6個環成員的雜環基。雜環基可命名為「3-6員雜環基」或類似名稱。

在多個實施例中，雜環基含有1至4個雜原子、1至3個雜原子、1至2個雜原子或1個雜原子。舉例而言，在多個實施例中，雜環基含有1至4個

氮原子、1至3個氮原子、1至2個氮原子、2個氮原子及1個硫或氧原子，1個氮原子及1個硫或氧原子，或1個硫或氧原子。在較佳六員單環雜環基中，雜原子係選自O、N或S中之一個至三個，且在較佳五員單環雜環基中，雜原子係選自一個或兩個選自O、N或S之雜原子。雜環基環的實例包括(但不限於)氮雜卓基、吖啶基、咔唑基、啶啉基、二氧雜環戊烷基、咪唑啉基、咪唑啶基、嗎啉基、環氧乙烷基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚基、哌啶基、哌嗪基、二側氧基哌嗪基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啶二酮基、4-哌啶酮基、吡唑啉基、吡唑啶基、1,3-二氧雜環己烯基、1,3-二噁烷基、1,4-二氧雜環己烯基、1,4-二噁烷基、1,3-氧硫雜環己烷基、1,4-氧硫雜環己二烯基、1,4-氧硫雜環己烷基、2H-1,2-噁嗪基、三噁烷基、六氫-1,3,5-三嗪基、1,3-間二氧雜環戊烯基、1,3-二氧戊環基、1,3-二硫雜環戊烯基、1,3-二硫雜環戊烷基、異噁唑啉基、異噁唑啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、噁唑啶酮基、噻唑啉基、噻唑啶基、1,3-氧硫雜環戊烷基、吲哚啉基、異吲哚啉基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫噻吩基、四氫硫代哌喃基、四氫-1,4-噻嗪基、噻嗎啉基、二氫苯并呋喃基、苯并咪唑啶基及四氫喹啉。

「(雜環基)烷基」為作為取代基經伸烷基連接之雜環基。實例包括(但不限於)咪唑啉基甲基及吲哚啉基。

如本文所用，「醯基」係指-C(=O)R，其中R為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。非限制性實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苯甲醯基及丙烯醯基。

「O-羧基」係指「-OC(=O)R」基團，其中R選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}

烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

「C-羧基」係指「-C(=O)OR」基團，其中R選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。非限制性實例包括羧基(即-C(=O)OH)。

「氰基」係指「-CN」基團。

「氰酸酯基」係指「-OCN」基團。

「異氰酸酯基」係指「-NCO」基團。

「硫氰基」係指「-SCN」基團。

「異硫氰酸酯基」係指「-NCS」基團。

「亞磺醯基」係指「-S(=O)R」基團，其中R選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

「磺醯基」係指「$-SO_2R$」基團，其中R選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

「S-磺醯胺基」係指「$-SO_2NR_AR_B$」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

「N-磺醯胺基」基團係指「$-N(R_A)SO_2R_B$」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

「O-胺甲醯基」係指「$-OC(=O)NR_AR_B$」基團，其中R_A及R_B各自獨

立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及5-10 員雜環基，如本文所定義。

「N-胺甲醯基」係指「$-N(R_A)OC(=O)R_B$」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

「O-硫胺甲醯基」係指「$-OC(=S)NR_AR_B$」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

「N-硫胺甲醯基」係指「$-N(R_A)OC(=S)R_B$」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

「C-醯胺基」係指「$-C(=O)NR_AR_B$」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

「N-醯胺基」係指「$-N(R_A)C(=O)R_B$」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

「胺基」係指「$-NR_AR_B$」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

「胺基烷基」係指經伸烷基連接之胺基。

「烷氧基烷基」係指經伸烷基連接之烷氧基，諸如「C_{2-8}烷氧基烷基」及其類似基團。

如本文所用，「天然胺基酸側鏈」係指天然存在之胺基酸的側鏈取代基。天然存在的胺基酸具有連接至α-碳的取代基。天然存在的胺基酸包括精胺酸、離胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、色胺酸、丙胺酸、異白胺酸、白胺酸、苯丙胺酸、纈胺酸、脯胺酸及甘胺酸。

如本文所用，「非天然胺基酸側鏈」係指非天然存在之胺基酸的側鏈取代基。非天然胺基酸包括β-胺基酸(β^3及β^2)、高胺基酸、脯胺酸及丙酮酸衍生物、經3-取代的丙胺酸衍生物、甘胺酸衍生物、經環取代的苯丙胺酸及酪胺酸衍生物、線性核心胺基酸及N-甲基胺基酸。例示性非天然胺基酸獲自Sigma-Aldridge，列於「非天然胺基酸及衍生物」下。亦參見Travis S. Young及Peter G. Schultz, 「Beyond the Canonical 20 Amino Acids：Expanding the Genetic Lexicon,」 J. Biol. Chem. 2010 285：11039-11044，其以全文引用的方式併入本文中。

如本文所用，經取代之基團衍生自未經取代之母基團，其中已存在一或多個氫原子換成另一原子或基團。除非另外指示，否則當基團視為「經取代的」時，意謂該基團經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、C_3-C_7碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、C_3-C_7碳環基-C_1-C_6烷基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、5-10員雜環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、5-10員雜環基-C_1-C_6烷基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、芳基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、

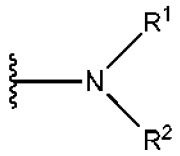
C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、芳基(C_1-C_6)烷基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、5-10員雜芳基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、5-10員雜芳基(C_1-C_6)烷基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基(C_1-C_6)烷基(即醚)、芳基氧基、硫氫基(巰基)、鹵基(C_1-C_6)烷基(例如-CF_3)、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(例如-OCF_3)、C_1-C_6烷基硫基、芳基硫基、胺基、胺基(C_1-C_6)烷基、硝基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫胺甲醯基、N-硫胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、醯基、氰酸酯基、異氰酸酯基、硫氰基、異硫氰基、亞磺醯基、磺醯基及側氧基(=O)。每當基團描述為「視情況經取代」時，該基團可經上述取代基取代。

在一些實施例中，經取代之基團經一或多個個別地且獨立地選自C_1-C_4烷基、胺基、羥基及鹵素之取代基取代。

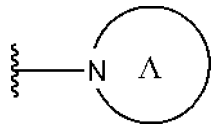
應理解特定基團慣例可視上下文而定包括單基團或二基團。舉例而言，當取代基需要到分子其餘部分之兩個連接點時，應理解取代基為二基團。舉例而言，取代基識別為需要兩個連接點之烷基，包括二基團，諸如-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-及其類似基團。其他基團命名慣例明確指示基團為二基團，諸如「伸烷基」或「伸烯基」。

當兩個R基團稱為「與其所連接之原子一起」形成環(例如碳環基、雜環基、芳基或雜芳基環)時，意謂原子及兩個R基團之整體單元為所列之環。當個別地採用時，環不另外受限於各R基團之定義。舉例而言，當存

在以下子結構時：

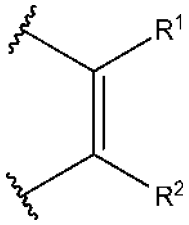


且R^1及R^2定義為選自由氫及烷基組成之群，或R^1及R^2與其所連接之氮一起形成雜環基，意謂R^1及R^2可選自氫或烷基，或者子結構具有結構：

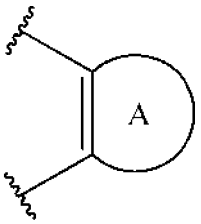


其中環A為含有所描繪之氮的雜環基環。

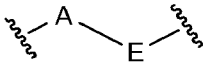
類似地，當兩個「相鄰」R基團稱為「與其所連接之原子一起」形成環時，意謂原子、插入鍵及兩個R基團之整體單元為所列之環。舉例而言，當存在以下子結構時：



且R^1及R^2定義為選自由氫及烷基組成之群，或R^1及R^2連同其所連接之原子一起形成芳基或碳環基，意謂R^1及R^2可選自氫或烷基，或者子結構具有結構：

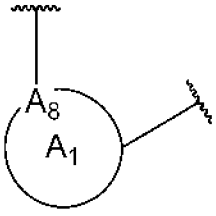


其中A為含有所描繪之雙鍵的芳環或碳環基。

除非另外規定，否則每當取代基描繪為二基團(亦即於分子之其餘部分具有兩個連接點)時，應理解，取代基可以任何方向構形連接。因此，舉例而言，描繪為-AE-或  之取代基包括經定向使得A在分子之

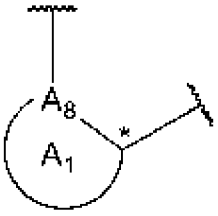
最左連接點處連接之取代基以及A在分子之最右連接點處連接的情形。

如本文所用，子結構：



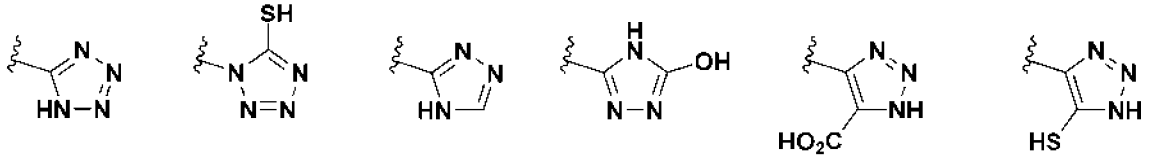
意謂A_8原子可在環或環系統A_1內的任何環原子位置中。

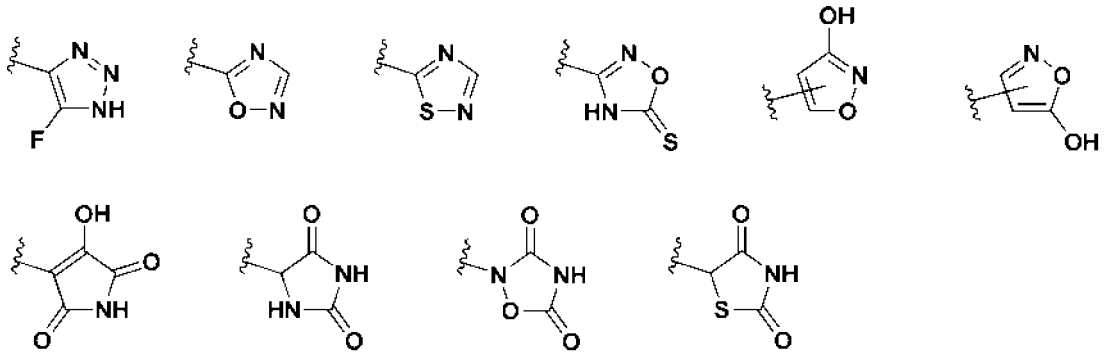
子結構：



意謂A_8原子處於與*所表示之連接點緊鄰的環原子位置(即α)中。

如本文所用，化學基團之「電子等排體」為展現相同或類似特性之其他化學基團。舉例而言，四唑為羧酸之電子等排體，因為其模擬羧酸之特性，儘管其具有極不同的分子式。四唑為羧酸的許多可能等排替代物中之一。涵蓋之其他羧酸電子等排體包括$-SO_3H$、$-SO_2HNR$、$-PO_2(R)_2$、$-PO_3(R)_2$、$-CONHNHSO_2R$、$-COHNSO_2R$及-CONRCN，其中R選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及3-10員雜環基，如本文所定義。另外，羧酸電子等排體可包括含有呈任何化學穩定氧化態之CH_2、O、S或N之任何組合的5-7員碳環或雜環，其中該環結構之任何原子視情況在一或多個位置經取代。以下結構為預期碳環及雜環電子等排體之非限制性實例。該環結構之原子可視情況在一或多個位置處經如上文所定義之R取代。





亦預期當向羧酸電子等排體添加化學取代基時，化合物保留羧酸電子等排體之特性。預期當羧酸電子等排體視情況經一或多個選自如上文所定義之R部分取代時，則選擇取代及取代位置使得其不會消除化合物之羧酸等排特性。類似地，亦預期若一或多個R取代基將破壞化合物之羧酸等排特性，則此類取代基在碳環或雜環羧酸電子等排體上的佈置並非在維持化合物之羧酸等排特性或為化合物之羧酸等排特性不可或缺的一或多個原子處之取代。

亦涵蓋在本說明書中未專門例示之其他羧酸電子等排體。

術語「試劑」或「測試試劑」包括任何物質、分子、元素、化合物、實體或其組合。其包括(但不限於)例如蛋白質、多肽、肽或模擬物、小有機分子、多糖、聚核苷酸及其類似物。其可為天然產物、合成化合物或化合物，或兩種或更多種物質的組合。除非另外規定，否則術語「試劑」、「物質」及「化合物」在本文中可互換地使用。

本文所用之術語「類似物」係指結構上與參考分子類似但已使用靶向及控制方式藉由用替代取代基置換參考分子之特異性取代基進行改質的分子。相較於參考分子，熟習此項技術者將預期類似物展現相同、相似或改良之效用。為了鑑別具有改良特徵(諸如針對目標分子之較高結合親和力)之已知化合物的變化形式合成及篩選類似物為醫藥化學領域眾所周知的方法。

術語「哺乳動物」以其常見生物學意義使用。因此，其特定包括(但不限於)靈長類動物，包括猿猴(黑猩猩、猿、猴)及人類、牛、馬、綿羊、山羊、豬、家兔、犬、貓、大鼠及小鼠，但亦包括許多其他物種。

術語「微生物感染」係指病原性微生物侵犯宿主生物體，宿主生物體為脊椎動物、無脊椎動物、魚、植物、鳥類或哺乳動物。此包括哺乳動物或其他生物體身體中或身體表面通常存在之微生物過度生長。更一般而言，微生物感染可為微生物種群之存在對宿主哺乳動物有損害的任何情境。因此，當哺乳動物之身體中或身體表面存在過量微生物種群時，或當微生物種群之存在的作用對哺乳動物之細胞或其他組織有破壞性時，哺乳動物「罹患」微生物感染。特定言之，此描述適用於細菌感染。應注意，較佳實施例之化合物亦適用於治療細胞培養物或其他培養基，或無生命表面或目標的微生物生長或污染，且除非申請專利範圍中明確規定，否則本文不會將較佳實施例緊限制於治療高等生物體。

術語「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」包括任何及全部溶劑、分散介質、塗料、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑，及其類似物。此類培養基及試劑用於醫藥活性物質之用途為此項技術中所熟知的。除非任何習知培養基或試劑與活性成分不相容，否則考慮將其用於醫療性組合物中。此外，亦可包括如此項技術中常用之各種佐劑。在醫藥組合物中納入各種組分之考慮因素描述於例如Gilman等人(編) (1990)；Goodman and Gilman's：The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第8版, Pergamon Press中，其以全文引用的方式併入本文中。

如本文所用之「個體」意謂人類或非人類哺乳動物，例如犬、貓、

小鼠、大鼠、牛、綿羊、豬、山羊、非人類靈長類動物或鳥類，例如雞，以及任何其他脊椎動物或無脊椎動物。

如本文所用之「有效量」或「治療有效量」係指在一定程度上有效解除或減少疾病或病況的一或多種症狀發作的可能性，且包括治癒疾病或病況的醫療劑的量。「治癒」意謂疾病或病況的症狀消除；然而即使在實現治癒之後亦可能存在特定長期或永久性作用(諸如大規模組織破壞)。

如本文所用之「治療」係指針對預防及/或醫療目的投與醫藥組合物。術語「預防性治療」係指治療尚未呈現疾病或病況之症狀但易患特定疾病或病狀或處於特定疾病或病狀風險中的個體，由此該治療降低患者將產生疾病或病況的可能性。

製備方法

本文所揭示之化合物可藉由以下描述之方法或藉由此等方法之修改形式合成。修改該方法之方式尤其包括熟習此項技術者已知之溫度、溶劑、試劑等。一般而言，在用於製備本文所揭示之化合物之任何方法期間，可能必需及/或需要保護任何所涉及分子上的敏感或反應性基團。此可藉助於習知保護基來實現，諸如*Protective Groups in Organic Chemistry* (J.F.W. McOmie編, Plenum Press, 1973)；及P.G.M. Green, T.W. Wutts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (第3版) Wiley, New York (1999)中所述者，其皆以全文引用的方式併入本文中。保護基可在適宜後續階段使用此項技術中已知之方法移除。適用於合成適用化合物之合成化學處理轉換為此項技術中已知的且包括例如R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, **1989**或L. Paquette編, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley

and Sons, **1995**中所述者，其皆以全文引用的方式併入本文中。本文中所展示且描述之途徑僅為說明性且不預期亦不理解為以任何方式限制申請專利範圍之範疇。熟習此項技術者將能夠基於本文揭示內容而認識到所揭示之合成之修改且設計替代途徑；所有此類修改及替代途徑均屬於申請專利範圍之範疇內。

在以下流程中，由於與必需合成步驟相容以及引入及脫除保護基步驟與整體合成流程的相容性選擇針對氧原子之保護基(P.G.M. Green, T.W. Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis (第3版) Wiley, New York (1999))。

若本發明技術之化合物含有一或多個對掌性中心，則此類化合物可作為純立體異構體形式，即個別對映異構體或d(l)立體異構體形式，或立體異構體增濃混合物形式製備或分離。除非另外指示，否則所有此類立體異構體(及增濃混合物)均包括於本發明技術之範疇內。純立體異構體(或增濃混合物)可使用例如此項技術中熟知之光學活性起始物質或立體選擇性試劑來製備。或者，此類化合物之外消旋混合物可使用例如對掌性管柱層析、對掌性解析劑及其類似物分離。

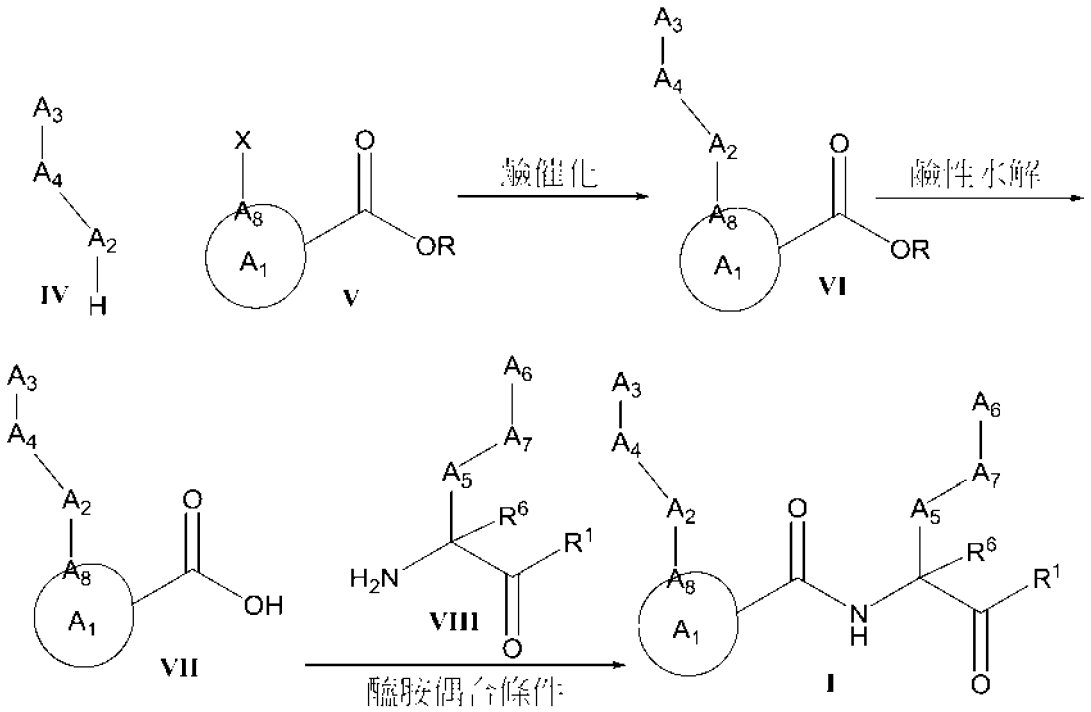
用於以下反應之起始物質為一般已知化合物或可藉由已知程序或其顯而易知的修正形式製備。舉例而言，許多起始物質可購自商業供應商，諸 如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce或Sigma (St. Louis, Missouri, USA)。其他起始物質可藉由描述於標準參考文本中之程序或其顯而易知的修正形式來製備，該等標準參考文本諸如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-15卷(John 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 Inc., 1989)。

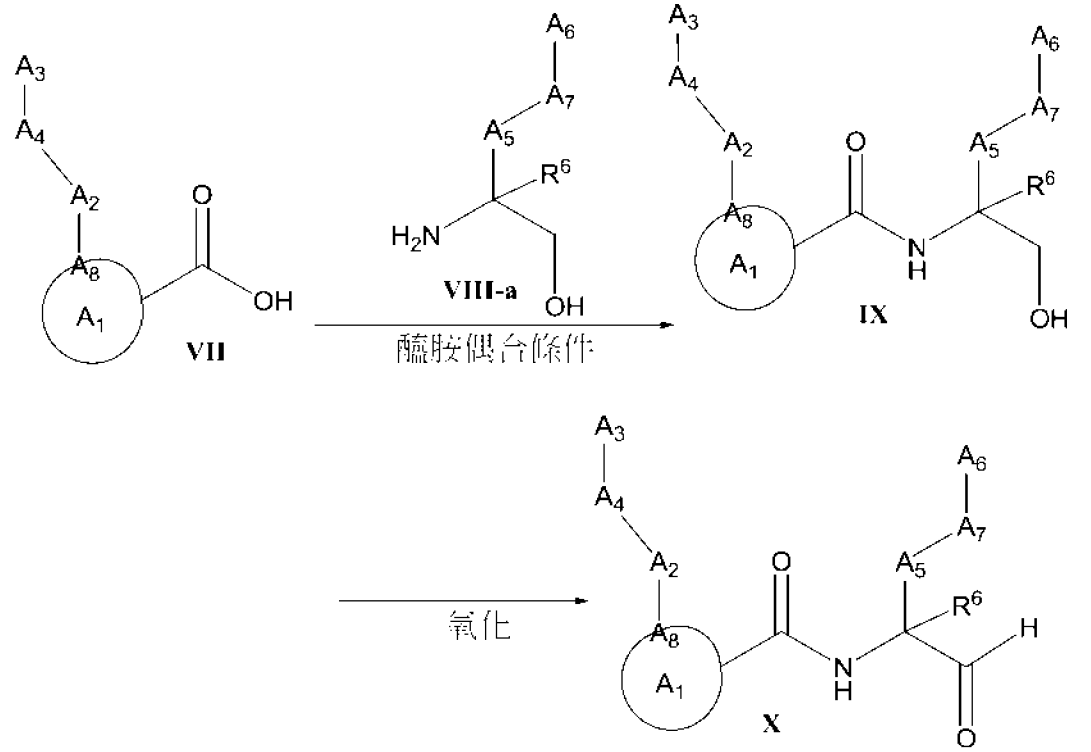
式I化合物之合成

在一個實施例中，該方法涉及使具有酸性氫之適當經取代之中間物(**IV**)與酯(**V**)在鹼催化之條件下反應獲得酯衍生物(**VI**)。所得產物接著在鹼性條件下進行水解獲得羧酸衍生物(**VII**)，其接著與胺基酸衍生物(**VIII**)經歷醯胺偶合條件，其中羧酸基團用R^1基團官能化(**流程1**)。或者，羧酸產物(**VII**)接著與胺基醇衍生物(**VIII-a**)一起經歷醯胺偶合條件，獲得相應加合物(**IX**)。所得加合物(**IX**)經歷使用DMP氧化(使用超價碘)或藉由諸如PCC(氯鉻酸吡啶)之氧化劑的氧化條件獲得α-酮醯胺產物(**X**)。或者，加合物(**IX**)經歷使用EDC及二氯乙酸或使用IBX作為氧化劑之氧化條件獲得α-酮醯胺產物(**X**)。熟習此項技術者將同樣瞭解有許多其他氧化條件及試劑處於本發明氧化羥基之範疇內。此合成途徑一般顯示於**流程2**中。

流程1：



流程2：



提供以下實例流程來指導讀者，且總體而言表示用於製備本文涵蓋之化合物的實例方法。此外，根據以下反應流程及實例，製備本文所述之化合物的其他方法對於一般技術者將顯而易知。除非另外指明，否則全部

變數均如上文所定義。

使用經同位素標記之化合物

一些實施例提供在以下中使用本發明之經同位素標記之化合物及前藥之方法：(i)代謝研究(較佳用^{14}C)、反應動力學研究(用例如2H或3H)；(ii)偵測或成像技術[諸如正電子發射斷層攝影法(PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)]，包括藥物或受質組織分佈分析；或(**III**)患者之放射性治療。

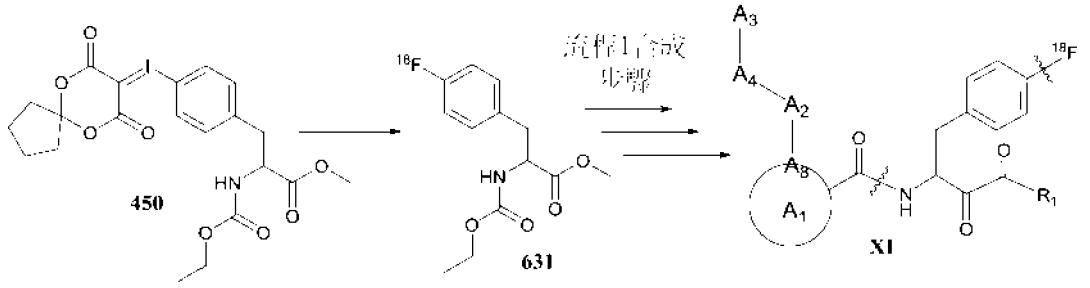
其實施例之經同位素標記之化合物及前藥通常可藉由進行下文所描述之流程中或實例及製備中所揭示之程序，藉由用可容易獲得之經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。^{18}F或^{11}C標記之化合物針對PET可尤其較佳，且^{123}I標記之化合物可對SPECT研究尤其較佳。使用較重同位素，諸如氘(即^{2}H)進一步取代可獲得更高代謝穩定性引起的特定醫療性優勢，例如增加的體內半衰期或降低的劑量需求。

經同位素標記之化合物的合成

^{18}F標記之化合物如下文流程中所示合成。在一個實施例中，該方法涉及使中間物**450**與^{18}F標記試劑使用Rotstein等人, Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics, *Nature Communications*, **2014**, 第*5*卷, *4365-4371*及Rotstein等人, Mechanistic Studies and Radiofluorination of Structurally Diverse Pharmaceuticals with Spirocyclic Iodonium(III) Ylides, *Chemical Science*, **2016**, 第*7*卷, *4407-4417*(其皆以全文引用的方式併入本文中)所述之條件反應，獲得^{18}F標記之中間物2-((乙氧羰基)胺基)-3-(4-(氟-^{18}F)苯基)丙酸甲酯(**631**)，其接著轉換成由通式結構**XI**表示的最終α-

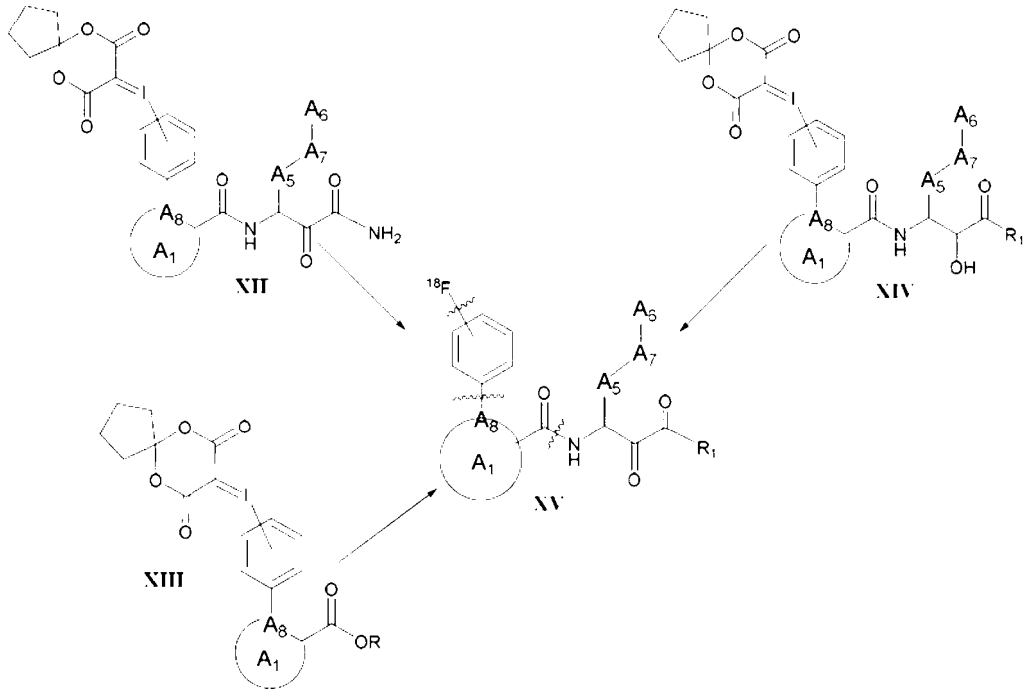
酮醯胺產物(**流程3**)。

流程3：



或者，^{18}F標記之化合物**XV**如**流程4**中所示合成。在一個實施例中，使用亞茚滿基中間物**XII**引入使用如Rotstein等人, Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics, *Nature Communications*, **2014**, 第*5*卷, *4365-4371*及Rotstein等人, Mechanistic Studies and Radiofluorination of Structurally Diverse Pharmaceuticals with Spirocyclic Iodonium(III) Ylides, *Chemical Science*, **2016**, 第*7*卷, *4407-4417*中所述之條件獲得的^{18}F標記，獲得經標記之α-酮醯胺產物**XV**。在另一實施例中，亞茚滿基中間物(**XIV**)(**流程4**)經歷使用DMP氧化(使用超價碘)或藉由諸如PCC(氯鉻酸吡啶)之氧化劑的氧化條件，獲得α-酮醯胺產物(**XV**)。在另一實施例中，亞茚滿基中間物(**XIII**) (**流程4**)經歷如上文所述之^{18}F標記之反應條件，隨後在鹼性條件下對酯進行水解，獲得羧酸衍生物，其接著與胺基酸衍生物一起經歷醯胺偶合條件，其中羧酸基團用R^1基團官能化，獲得經標記之α-酮醯胺產物**XV**。

流程4：



投與及醫藥組合物

化合物以治療有效劑量投與。儘管人類劑量水準尚未針對本文所述化合物優化，但一般而言，日劑量可為約0.25 mg/kg體重至約120 mg/kg體重或更多、約0.5 mg/kg體重或更低至約70 mg/kg體重、約1.0 mg/kg體重至約50 mg/kg體重，或約1.5 mg/kg體重至約10 mg/kg體重。因此，對於投與70 kg個體，劑量範圍將為約17 mg/天至約8000 mg/天、約35 mg/天或更低至約7000 mg/天或更多、約70 mg/天至約6000 mg/天、約100 mg/天至約5000 mg/天，或約200 mg至約3000 mg/天。所投與活性組合物之量當然應取決於所治療之個體及疾病病況、病痛之嚴重程度、投與方式及時程以及處方醫師之判斷。

本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的投與可經針對起類似效用之試劑的任何公認投與模式，包括(但不限於)經口、皮下、靜脈內、鼻內、局部、經皮、腹膜內、肌肉內、肺內、經陰道、經直腸或眼內。經口及非經腸投與慣用於治療較佳實施例之個體的適應症。

如上文所述使用之化合物可調配成適用於治療此等病況之醫藥組合

物。使用標準醫藥調配技術，諸如以全文引用的方式併入本文中之Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott Williams & Wilkins (2005)中所揭示之技術。因此，一些實施例包括醫藥組合物，包含：(a)安全及治療有效量之本文所描述之化合物(包括其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、多晶型物及溶劑合物)，或其醫藥學上可接受之鹽；以及(b)醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

除了如上文所述使用之所選化合物之外，一些實施例包括含有醫藥學上可接受之載劑的組合物。術語「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」包括任何及全部溶劑、分散介質、塗料、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑，及其類似物。此類培養基及試劑用於醫藥活性物質之用途為此項技術中所熟知。除非任何習知培養基或試劑與活性成分不相容，否則考慮將其用於醫療性組合物中。此外，亦可包括如此項技術中常用之各種佐劑。在醫藥組合物中納入各種組分之考慮因素描述於例如Gilman等人(編) (1990)；Goodman and Gilman's：The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第8版, Pergamon Press中，其以全文引用的方式併入本文中。

可充當醫藥學上可接受之載劑或其組分的物質之一些實例為：糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及甲基纖維素；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；固體潤滑劑，諸如硬脂酸及硬脂酸鎂；硫酸鈣；植物油，諸如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油及可可油；多元醇，諸如丙二醇、丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；海藻酸；乳

化劑，諸如TWEENS；潤濕劑，諸如月桂基硫酸鈉；著色劑；調味劑；製錠劑、穩定劑；抗氧化劑；防腐劑；無熱原質水；等張生理食鹽水；以及磷酸鹽緩衝溶液。

打算與本發明化合物結合使用的醫藥學上可接受之載劑的選擇基本上藉由化合物待投與的方式來確定。

本文所述的組合物較佳以單位劑型提供。如本文所用，「單位劑型」為含有適於根據良好醫學實踐以單次劑量投與動物，較佳哺乳動物個體之量的化合物的組合物。然而，單個或單位劑型之製備不暗示劑型每天投與一次或在每個療法過程中投與一次。此類劑型預期每天投與一次、兩次、三次或更多次，且可經一段時間(例如約30分鐘至約2-6小時)以輸注形式投與，或作為連續輸注投與，且可在療法過程期間藉由不專門排除的單次投與給予超過一次。熟練技術人員將認識到調配不專門涵蓋療法的整個過程且此類決策將由熟習治療而非調配技術的技術者作出。

如上文所述使用之組合物可為適於多種投與途徑的多種形式中之任一者，投與途徑例如經口、經鼻、經直腸、局部(包括經皮)、經眼、腦內、顱內、鞘內、動脈內、靜脈內、肌肉內或其他非經腸投與途徑。熟練技術人員將瞭解經口及經鼻組合物包含藉由吸入投與且使用可用方法製備之組合物。視所需特定投與途徑而定，可使用此項技術中熟知的多種醫藥學上可接受之載劑。醫藥學上可接受之載劑包括例如固體或液體填充劑、稀釋劑、增溶劑、表面活性劑及囊封物質。可包括視情況存在之醫藥活性材料，其實質上不干擾化合物的抑制活性。結合化合物採用的載劑之量足以根據單位劑量之化合物投與提供實用量之物質。用於製備適用於本文所述之方法的劑型的技術及組合物描述於以下全部以引用的方式併入本文中

的參考文獻中：Modern Pharmaceutics, 第4版, 第9章及第10章 (Banker & Rhodes, editors, 2002)；Lieberman等人, Pharmaceutical Dosage Forms：Tablets (1989)；以及Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 第8版 (2004)。

可使用多種經口劑型，包括諸如錠劑、膠囊、顆粒及塊狀粉末之固體形式。錠劑可經壓縮、錠劑研磨、包覆腸溶包衣、糖塗佈、包覆膜衣或多次壓縮，含有適合黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、崩解劑、著色劑、調味劑、引流劑及熔融劑。液體經口劑型包括水溶液、乳液、懸浮液、溶液及/或自非發泡顆粒復原之懸浮液，及自泡騰顆粒復原之泡騰製劑，含有適合溶劑、防腐劑、乳化劑、懸浮劑、稀釋劑、甜味劑、熔融劑、著色劑及調味劑。

適於製備用於經口投與之單位劑型的醫藥學上可接受之載劑在此項技術中熟知。錠劑通常包含習知醫藥學上相容的佐劑作為惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、甘露糖醇、乳糖及纖維素；黏合劑，諸如澱粉、明膠及蔗糖；崩解劑，諸如澱粉、海藻酸及交聯羧甲纖維素；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸及滑石。諸如二氧化矽之助流劑可用於改良粉末混合物之流體特徵。可針對外觀添加諸如FD&C染料之著色劑。諸如阿斯巴甜糖、糖精、薄荷醇、胡椒薄荷及水果調味劑之甜味劑及調味劑適用於咀嚼錠劑之佐劑。膠囊通常包含一或多種上文揭示之固體稀釋劑。載劑組分之選擇取決於次要考慮因素，如口味、成本及存放穩定性，其不關鍵且熟習此項技術者容易作出。

經口組合物亦包括液體溶液、乳液、懸浮液及其類似物。適於製備此類組合物的醫藥學上可接受之載劑為此項技術中所熟知。用於糖漿、酏

劑、乳液及懸浮液之載劑之典型組分包括乙醇、丙三醇、丙二醇、聚乙二醇、液體蔗糖、山梨糖醇及水。針對懸浮液，典型懸浮劑包括甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、AVICEL RC-591、黃芪膠及海藻酸鈉；典型濕潤劑包括卵磷脂及聚山梨醇酯80；且典型防腐劑包括對羥基苯甲酸甲酯及苯甲酸鈉。經口液體組合物亦可含有一或多種組分，諸如上文揭示之甜味劑、調味劑及著色劑。

此類組合物亦可藉由習知方法，通常使用pH或時間依賴性塗料塗佈，使得本發明化合物在胃腸道中在所需局部施用附近釋放，或在多個時間釋放來延長所需作用。此類劑型通常包括(但不限於)以下中之一或多者：鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚乙酸苯二甲酸乙烯酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、乙基纖維素、Eudragit塗料、蠟及蟲膠。

本文所述的組合物可視情況包括其他藥物活性劑。

適於實現本發明化合物之全身傳遞之其他組合物包括舌下、經頰及經鼻劑型。此類組合物通常包含以下中之一或多者：可溶性填充劑物質，諸如蔗糖、山梨糖醇及甘露糖醇；以及黏合劑，諸如阿拉伯膠、微晶纖維素、羧基甲基纖維素及羥丙基甲基纖維素。亦可包括上文所揭示之助流劑、潤滑劑、甜味劑、著色劑、抗氧化劑及調味劑。

調配用於局部眼部使用之液體組合物調配成使得其可局部投與眼睛。儘可能地使舒適度最大，但有時調配考慮因素(例如藥物穩定性)可能需要低於最佳舒適度。在無法使舒適度最大的情況下，液體可調配成使得該液體為患者局部眼部使用可耐受的。另外，眼用可接受之液體應包裝用於單次使用，或含有防腐劑以防止在多次使用時發生污染。

對於眼部應用，通常使用生理食鹽水溶液作為主要媒劑製備溶液或

藥劑。眼用溶液較佳應使用適當緩衝液系統維持在舒適pH下。調配物亦可含有習知的醫藥學上可接受之防腐劑、穩定劑及界面活性劑。

可用於本文所揭示之醫藥組合物中的防腐劑包括(但不限於)苯紮氯銨、PHMB、氯丁醇、硫柳汞、苯汞、乙酸酯及硝酸苯汞。適用界面活性劑為例如Tween 80。同樣，多種適用媒劑可用於本文所揭示之眼部製劑中。此等媒劑包括(但不限於)聚乙烯醇、聚維酮、羥丙基甲基纖維素、泊洛沙姆(poloxamer)、羧甲基纖維素、羥乙基纖維素及純化水。

可根據需要或便利添加張力調節劑。其包括(但不限於)鹽、特定言之氯化鈉、氯化鉀、甘露糖醇及丙三醇，或任何其他適合眼部可接受之張力調節劑。

用於調整pH之各種緩衝劑及方式均可使用，只要所得製劑為眼用可接受的。對於許多組合物，pH將介於4與9之間。因此，緩衝劑包括乙酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑及硼酸鹽緩衝劑。酸或鹼可用於根據需要調整此等調配物之pH。

類似地，眼部可接受之抗氧化劑包括(但不限於)偏亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、乙醯半胱胺酸、丁基化羥基甲氧苯及丁基化羥基甲苯。

可包括在眼用製劑中之其他賦形劑組分為螯合劑。適用螯合劑為乙二胺四乙酸二鈉，但其他螯合劑亦可代替或與其結合使用。

對於局部使用，採用含有本文所揭示之化合物的乳霜、軟膏、凝膠、溶液或懸浮液等。局部調配物一般可包含醫藥載劑、共溶劑、乳化劑、滲透增強劑、防腐系統及潤膚劑。

對於靜脈內投與，本文所述之化合物及組合物可溶解或分散於醫藥學上可接受之稀釋劑中，諸如生理食鹽水或右旋糖溶液。可包括適合賦形

劑來實現所需pH，包括(但不限於)NaOH、碳酸鈉、乙酸鈉、HCl及檸檬酸。在多個實施例中，最終組合物之pH在2至8，或較佳4至7範圍內。抗氧化劑賦形劑可包括亞硫酸氫鈉、丙酮合亞硫酸氫鈉、甲醛鈉、次硫酸鹽、硫脲及EDTA。最終靜脈內組合物中存在的適合賦形劑的其他非限制性實例可包括磷酸鈉或磷酸鉀、檸檬酸、酒石酸、明膠及碳水化合物，諸如右旋糖、甘露糖醇及聚葡萄糖。其他可接受賦形劑描述於Powell等人, Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, *PDA J Pharm Sci and Tech* **1998**, *52* 238-311及Nema等人, Excipients and Their Role in Approved Injectable Products：Current Usage and Future Directions, *PDA J Pharm Sci and Tech* **2011**, *65* 287-332中，其皆以全文引用的方式併入本文中。亦可包括抗微生物劑來實現抑菌或抑制真菌溶液，包括(但不限於)硝酸苯汞、硫柳汞、苄索氯銨、苯紮氯銨、酚類、甲酚及氯丁醇。

用於靜脈內投與之組合物可以一或多種固體形式提供給照護者，該(等)固體在即將投與之前用適合稀釋劑，諸如滅菌水、生理食鹽水或含右旋糖之水復原。在其他實施例中，組合物以準備非經腸投與之溶液提供。在其他實施例中，組合物在投與之前進一步稀釋的溶液中提供。在包括投與本文所描述之化合物與另一試劑的組合的實施例中，組合可以混合物形式提供給照護者，或照護者可在投與之前混合兩種試劑，或兩種試劑可分別地投與。

本文所述之活性化合物的實際劑量取決於特定化合物，及待治療之病況；適當劑量之選擇完全處於熟練技術人員的知識範圍內。

若需要，則本文所述之化合物及組合物可提供於含有一或多個含有

活性成分之單位劑型的封裝或施配器裝置中。此類封裝或裝置可例如包含金屬或塑膠箔，諸如泡殼封裝，或玻璃及橡膠塞，諸如小瓶中之橡膠塞。封裝或施配器裝置可附有投與說明書。亦可製備調配於相容醫藥載劑中之本文所述的化合物及組合物，置於適當容器中且標註用於治療指定病況。

調配物中之化合物的量可在熟習此項技術者所用之全範圍內變化。通常，按重量百分比(wt%)計，調配物將含有基於全部調配物約0.01至99.99 wt%本發明技術之化合物，其餘為一或多種適合醫藥賦形劑。較佳地，化合物以約1至80 wt%之含量存在。下文描述代表性醫藥調配物。

調配物實例

以下為含有式I化合物之代表性醫藥調配物。

調配物實例1--錠劑調配物

緊密混合以下成分且壓製成單一刻痕錠劑。

成分	每片錠劑的量，mg
本文揭示之化合物	400
玉米澱粉	50
交聯羧甲纖維素鈉	25
乳糖	120
硬脂酸鎂	5

調配物實例2--膠囊調配物

緊密混合以下成分且裝載至硬殼明膠膠囊中。

成分	每個膠囊的量，mg
本文所揭示之化合物	200
乳糖，噴霧乾燥	148

硬脂酸鎂	2

調配物實例3--懸浮液調配物

混合以下成分形成經口投與之懸浮液。

成分	量
本文所揭示之化合物	1.0 g
反丁烯二酸	0.5 g
氯化鈉	2.0 g
對羥基苯甲酸甲酯	0.15 g
對羥基苯甲酸丙酯	0.05 g
粒化糖	25.0 g
山梨糖醇(70%溶液)	13.00 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
調味劑	0.035 mL
著色劑	0.5 mg
蒸餾水	補足至100 mL

調配物實例4--可注射調配物

混合以下成分形成可注射調配物。

成分	量
本文所揭示之化合物	0.2 mg-20 mg
乙酸鈉緩衝溶液，0.4 M	2.0 mL
HCl (1N)或NaOH (1N)	補足至適合pH
水(蒸餾，滅菌)	補足至20 mL

調配物實例5--栓劑調配物

總重量2.5 g之栓劑藉由混合本發明技術之化合物與Witepsol® H-15(飽和植物脂肪酸之三酸甘油酯；Riches-Nelson, Inc., New York)製備，且具有以下組成：

成分	量
本文所揭示之化合物	500 mg
Witepsol® H-15	餘量

治療方法

本文所揭示之化合物或其互變異構體及/或其醫藥學上可接受之鹽可有效地用作CAPN1、CAPN2及/或CAPN9抑制劑且治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響的病況。一些實施例提供醫藥組合物，其包含本文所揭示之一或多種化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。一些實施例提供一種使用有效量的如本文所揭示之一或多種化合物治療纖維化疾病之方法。

在一些實施例中，個體為人類。

其他實施例包括向有需要之個體投與化合物之組合。組合可包括本文所述的化合物、組合物、醫藥組合物與額外藥劑。

一些實施例包括共投與本文所述的化合物、組合物及/或醫藥組合物與額外藥劑。「共投與」意謂兩種或更多種試劑可同時存在於患者之血流中，不管其實際上何時及如何投與。在一個實施例中，試劑同時投與。在一個此類實施例中，組合投與藉由在單個劑型中組合試劑來實現。在另一實施例中，試劑依序投與。在一個實施例中，試劑經相同途徑，諸如經口投與。在另一實施例中，試劑經不同途徑投與，諸如一種經口投與且另一種靜脈內投與。

一些實施例包括本文所述的化合物、組合物或醫藥組合物與批准用於治療纖維化或肌纖維母細胞分化相關疾病或病症的任何其他醫藥化合物之組合。

一些實施例提供抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之方法及/或治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響的疾病之方法，其使用有效量的一或多種如本文所揭示之化合物。

本文所揭示之化合物適用於抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9酶及/或治療與纖維化或肌纖維母細胞分化相關之病症。

一些實施例提供一種抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9的方法，該方法包含使細胞(包括神經元/微神經膠質細胞/侵入巨噬細胞)與有效量的一或多種如本文所揭示之化合物接觸。

一些實施例提供治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物或本文所揭示之包含醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響的疾病的方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物或本文所揭示之包含醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

一些實施例提供一種抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9的方法，其中該方法包含使細胞與有效量的一或多種本文所揭示之化合物接觸。在一些實施例中，活體外或活體內進行抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之方法。

鈣蛋白酶亦表現於除神經元、微神經膠質細胞及侵入巨噬細胞以外之細胞中。特定言之，其在骨胳肌肉中是重要的，且此處鈣蛋白酶之抑制

亦稱為此等細胞中之抑制。

選擇性抑制

一些實施例提供競爭性結合鈣蛋白酶抑素(CAST)之方法，該方法包含使本文所揭示化合物與個體體內駐存之CAPN1、CAPN2及/或CAPN9酶接觸。在此類方法中，化合物特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的一或多種酶至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少10倍、至少15倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍、至少150倍、至少200倍、至少400倍或至少500倍。

一些實施例提供一種在CAPN2及CAPN9存在下選擇性抑制CAPN1的方法，該方法包括使細胞(包括神經元/微神經膠質細胞/侵入巨噬細胞)與有效量的一或多種如本文所揭示之化合物接觸。

一些實施例提供一種在CAPN1及CAPN9存在下選擇性抑制CAPN2的方法，該方法包括使細胞(包括神經元/微神經膠質細胞/侵入巨噬細胞)與有效量的一或多種本文所揭示之化合物接觸。

一些實施例提供一種在CAPN2及CAPN1存在下選擇性抑制CAPN9的方法，該方法包括使細胞(包括神經元/微神經膠質細胞/侵入巨噬細胞)與有效量的一或多種本文所揭示之化合物接觸。

一些實施例提供一種在CAPN9存在下選擇性抑制CAPN1及CAPN2的方法，該方法包括使細胞(包括神經元/微神經膠質細胞/侵入巨噬細胞)與有效量的一或多種本文所揭示之化合物接觸。

一些實施例提供一種在CAPN2存在下選擇性抑制CAPN1及CAPN9的方法，該方法包括使細胞(包括神經元/微神經膠質細胞/侵入巨噬細胞)與有效量的一或多種本文所揭示之化合物接觸。

一些實施例提供一種在CAPN1存在下選擇性抑制CAPN2及CAPN9的方法，該方法包括使細胞(包括神經元/微神經膠質細胞/侵入巨噬細胞)與有效量的一或多種本文所揭示之化合物接觸。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種特異性抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之化合物，該等化合物或包含一或多種本文所揭示之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響的疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種特異性抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之化合物，該等化合物選自本文所揭示之化合物或包含一或多種本文所揭示之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種選擇性抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之化合物，該等化合物選自本文所揭示之化合物或包含一或多種本文所揭示之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響的疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種選擇性抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之化合物，該等化合物選自本文所揭示之化合物或包含一或多種本文所揭示之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其特異性抑制兩種或更多種選自由

CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:5。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其特異性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:10。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其特異性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:20。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其特異性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:50。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其特異性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:100。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其特異性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:200。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其特異性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:250。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其特異性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:500。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投

與有效量的一或多種化合物，其選擇性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:5。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其選擇性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:10。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其選擇性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:20。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其選擇性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:50。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其選擇性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:100。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其選擇性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:200。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其選擇性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:250。

一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其選擇性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:500。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其特異性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:5。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其特異性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:10。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其特異性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:20。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其特異性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:50。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其特異性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:100。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其特異性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的

酶，比率為至少1:1:200。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其特異性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:250。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其特異性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:500。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其選擇性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:5。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其選擇性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:10。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其選擇性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:20。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其

選擇性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:50。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其選擇性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:100。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其選擇性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:200。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其選擇性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:250。

一些實施例提供一種治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的一或多種化合物，其選擇性抑制兩種或更多種選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群的酶，比率為至少1:1:500。

一些實施例提供預防性治療或處理患有纖維化病症之個體的方法，其中該方法包含向有需要的個體投與有效量的一或多種本文所揭示之化合物。

一些實施例提供預防性治療或處理患有受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之病症的個體的方法，其中該方法包含向有需要的個體投與

有效量的一或多種本文所揭示之化合物。

一些實施例提供一種抑制肌纖維母細胞分化(例如上皮細胞/內皮細胞向間葉細胞轉化(EpMT/EnMT))之方法，其中該方法包含使細胞與有效量的一或多種本文所揭示之化合物接觸。在一個態樣中，活體外或活體內進行抑制肌纖維母細胞分化(例如上皮細胞/內皮細胞向間葉細胞轉化(EpMT/EnMT))之方法。

一些實施例提供一種治療選自由以下各項組成之群或產生選自由以下各項組成之群的症狀的疾病或病況的方法：肝纖維化、腎纖維化、肺纖維化、過敏性肺炎、間質纖維化、全身性硬皮病、黃斑變性、胰臟纖維化、脾臟纖維化、心臟纖維化、縱隔纖維化、骨髓纖維化、心內膜心肌纖維化、腹膜後纖維化、進行性巨塊纖維化、腎源性全身性纖維化、手術之纖維化併發症、移植器官中的慢性同種移植血管病變及/或慢性排斥反應、局部缺血-再灌注損傷相關之纖維化、注射纖維化、肝硬化、瀰漫性實質性肺病、輸精管切除術後疼痛症候群以及類風濕性關節炎，其中該方法包含向有需要的個體投與有效量的一或多種本文所揭示之化合物。

一些實施例提供一種治療肝纖維化之方法。

一些實施例提供一種治療心臟纖維化之方法。

一些實施例提供一種治療類風濕性關節炎疾病中的纖維化之方法。

一些實施例提供一種治療受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之病況的方法，其對於個體為醫療性及預防性情景。兩種方法包含向有需要的個體投與一或多種本文所揭示之化合物。

一些實施例提供一種治療皮膚僵硬症候群之方法。

較佳實施例包括本文所述的化合物、組合物或醫藥組合物與其他

CAPN1、CAPN2及/或CAPN9抑制劑之組合，諸如抗CAPN1、CAPN2及/或CAPN9抗體或抗體片段、CAPN1、CAPN2及/或CAPN9反義鏈、iRNA或其他小分子CAPN1、CAPN2及/或CAPN9抑制劑。

一些實施例包括本文所述的化合物、組合物或醫藥組合物之組合，其抑制肌纖維母細胞分化(例如上皮細胞/內皮細胞向間葉細胞轉化(EpMT/EnMT))。一些實施例包括單獨或與其他TGFβ信號傳導抑制劑組合的為一或多種(或全部三種)CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之抑制劑的此等化合物中之一或多者的組合，豈可用於治療或防護或減輕纖維化、硬化或發炎後疾病或病狀之症狀，包括：肝纖維化、腎纖維化、肺纖維化、過敏性肺炎、間質纖維化、全身性硬皮病、黃斑變性、胰臟纖維化、脾臟纖維化、心臟纖維化、縱隔纖維化、骨髓纖維化、心內膜心肌纖維化、腹膜後纖維化、進行性巨塊纖維化、腎源性全身性纖維化、手術之纖維化併發症、移植器官中的慢性同種移植血管病變及/或慢性排斥反應、局部缺血-再灌注損傷相關之纖維化、注射纖維化、肝硬化、瀰漫性實質性肺病、輸精管切除術後疼痛症候群以及類風濕性關節炎。

一些實施例包括本文所述的化合物、組合物及/或醫藥組合物與額外試劑之組合，諸如消炎劑，包括糖皮質激素、鎮痛劑(例如布洛芬(ibuprofen))、阿司匹林(aspirin)，及調節Th2免疫反應之試劑，免疫抑制劑，包括甲胺喋呤(甲胺喋呤)、黴酚酸酯、環磷醯胺、環孢靈(cyclosporine)、撒利多胺(thalidomide)、泊利度胺(pomalidomide)、來氟米特(leflunomide)、羥氯喹、硫唑嘌呤、可溶性牛軟骨，血管擴張劑，包括內皮素受體拮抗劑、前列環素類似物、硝苯地平(nifedipine)及西地那非(sildenafil)，IL-6受體拮抗劑、選擇性及非選擇性酪胺酸激酶抑制

劑、Wnt路徑調節劑、PPAR活化劑、卡斯蛋白酶-3抑制劑、LPA受體拮抗劑、B細胞消耗劑、CCR2拮抗劑、吡非尼酮(pirfenidone)、大麻素受體促效劑、ROCK抑制劑、miRNA靶向劑、toll樣受體拮抗劑、CTGF靶向劑、NADPH氧化酶抑制劑、類胰蛋白酶抑制劑、TGFD抑制劑、鬆弛素受體促效劑及自體性脂肪產生的再生細胞。

適應症

在一些實施例中，化合物及包含本文所述化合物之組合物可用於治療纖維化或發炎引起的大量病況，且特定言之包括與肌纖維母細胞分化有關之病況。實例病況包括肝纖維化(酒精性、病毒、自體免疫、代謝及遺傳性慢性疾病)、腎纖維化(例如慢性發炎、感染或II型糖尿病引起)、肺纖維化(特發性或由環境損害引起，環境損害包括毒性粒子、類肉瘤病、石棉沉著病、過敏性肺炎、包括肺結核之細菌感染、藥品等)、間質纖維化、全身性硬皮病(自體免疫疾病，其中許多器官變得纖維化)、黃斑變性(眼睛之纖維化疾病)、胰臟纖維化(由例如酒精濫用及胰臟的慢性發炎疾病引起)、脾臟纖維化(由鐮狀細胞貧血、其他血液病症引起)、心臟纖維化(由感染、發炎及肥大引起)、縱隔纖維化、骨髓纖維化、心內膜心肌纖維化、腹膜後纖維化、進行性巨塊纖維化、腎源性全身性纖維化、手術的纖維化併發症、移植器官中的慢性同種移植血管病變及/或慢性排斥反應、局部缺血性再灌注損傷相關之纖維化、注射纖維化、肝硬化、瀰漫性實質性肺病、輸精管切除術後疼痛症候群以及類風濕性關節炎疾病或病症。

為了進一步說明本發明，包括以下實例。當然，實例不應解釋為專門限制本發明。此等實例在申請專利範圍之範疇內的變化處於熟習此項技

術者之眼界內，且視為屬於如本文描述及主張的本發明範疇內。讀者將認識到，熟悉本發明且熟習此項技術之熟練技術人員不需詳盡實例即能夠製備及使用本發明。以下實例將進一步描述本發明，且僅用於說明之目的，且不應認為是限制。

實例

通用程序

熟練技術人員將顯而易知，製備與本文主張之化合物有關的前驅物及官能基之方法一般描述於文獻中。在此等反應中，亦可使用本身為此項技術中之一般技術者已知但未更詳細地提及之變體。涉及文獻及本發明之熟練技術人員充分準備好製備任何該等化合物。

應認識到，有機化學處理技術之熟練技術人員容易未經進一步指導即進行操作，即此完全在進行此等操作之熟練技術人員的範疇及實踐內。此等包括羰基化合物還原成其相應醇、氧化、醯化、親電子及親核芳族取代、醚化、酯化及皂化及其類似者。此等操作論述於標準文本中，諸如March Advanced Organic Chemistry (Wiley)、Carey and Sundberg、Advanced Organic Chemistry (以全文引用的方式併入本文中)及其類似者。除非另外規定，否則全部本發明的中間化合物未經進一步純化即可使用。

熟練技術人員容易瞭解特定反應最佳在分子中的其他官能基經遮蔽或保護時進行，因此避免任何非所需副反應及/或提高反應產量。熟練技術人員通常利用保護基來實現此類產量提高或避免非所需反應。此等反應在文獻中發現且亦完全處於熟練技術人員的範疇內。許多此等操作之實例可見於例如T. Greene and P. Wuts Protecting Groups in Organic

Synthesis, 第4版, John Wiley & Sons (2007)中，其以全文引用的方式併入本文中。

提供以下實例流程來指導讀者，且表示用於製備本文例示之化合物的較佳方法。此等方法不受限制，且顯然可採用其他途徑來製備此等化合物。此類方法特別包括基於固相之化學性質，包括組合化學處理。熟練技術人員充分準備好藉由文獻及本發明之彼等方法製備此等化合物。下文描繪之合成流程中所用的化合物編號僅針對彼等特定流程，且不應視為本申請案之其他部分相同的變化或與本申請案之其他部分的相同編號混淆。

本文所用之商標僅為實例且反映本發明所用之說明性材料。熟練技術人員將認識到預期批次、製造製程及其類似物中的變化。因此，實例及其中所用之商標為非限制性的，且其不打算為限制性的，但僅為熟練技術人員可如何選擇來執行本發明之一或多個實施例的說明。

以下縮寫具有指定含義：

DCM	=二氯甲烷
DIEA	= N,N-二異丙基乙胺
DIPEA	= N,N-二異丙基乙胺
DMF	= N,N-二甲基甲醯胺
DMP	=戴斯馬丁高碘烷(Dess Martin Periodinane)
DNs	=二硝基磺醯基
ESBL	=延伸光譜β-內醯胺酶
EtOAc	=乙酸乙酯
EA	=乙酸乙酯
FCC	=急驟管柱層析
HATU	=六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓
MeCN	=乙腈
NMR	=核磁共振
PE	=石油醚
Prep	=製備型
Py	=吡啶

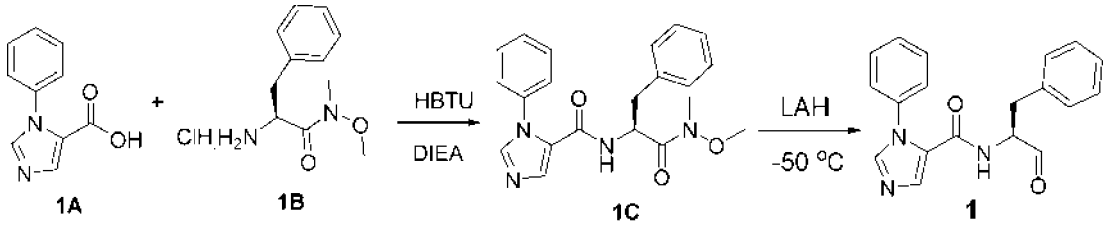
Sat.	=飽和水溶液
TBDMSCl	=第三丁基二甲基氯矽烷
TBS	=第三丁基二甲基矽烷基
TFA	=三氟乙酸
THF	=四氫呋喃
TLC	=薄層層析法

提供以下實例流程來指導讀者，且總體而言表示用於製備本文所提供之化合物的實例方法。此外，根據以下反應流程及實例，製備本文所述之化合物的其他方法對於一般技術者將顯而易知。除非另外指明，否則全部變數均如上文所定義。

實例1

化合物1-2、5-6、8、91-92

(*S*)-N-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1-苯基-1H-咪唑-5-甲醯胺(1)



在室溫下攪拌化合物**1A** (102 mg，1.0當量)、化合物**1B** (160 mg，1.2當量)及HBTU (250 mg，1.25當量)於DMF (8 mL)中的混合物5分鐘，接著添加DIEA (0.3 mL，3.0當量)。在室溫下攪拌30分鐘之後，反應混合物用50 mL乙酸乙酯及20 mL己烷稀釋，用水、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，且真空濃縮獲得中間物化合物**1C** (190 mg，產率92%)。

在N_2下將化合物**1C** (190 mg，1.0當量)於無水THF (15 mL)中之溶液冷卻至-50℃，接著在-50℃下逐滴添加1N LAH於THF中之溶液(0.55 mL，1.1當量)。在-30℃至-10℃下攪拌反應混合物2小時，在-20℃下用飽和$NaHCO_3$淬滅，接著用3 × 30 mL乙酸乙酯萃取。經合併之有機相經

Na_2SO_4乾燥獲得粗混合物，其在矽膠管柱上純化。化合物**1** (105 mg，65%)：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：320.3；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.64 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.26-7.33 (m, 5H), 7.09 (m, 2H), 6.29 (d, 1H), 4.81(m, 1H), 3.19 (d, 2H) ppm

(*S*)-N-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-5-甲醯胺(2)

((*S*)-5-甲基-N-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-甲醯胺(5)

(*S*)-N-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-4-苯基噻唑-5-甲醯胺(6)

(*S*)-3-甲基-N-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-5-甲醯胺(8)

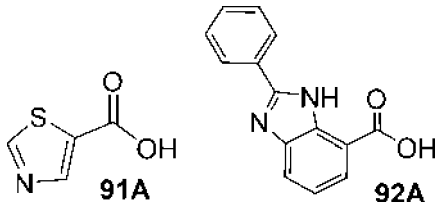
化合物**2**、**5**、**6**及**8**分別如實例**1**中，使用相應羧酸製備。化合物**2**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：**320.2**；^1H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 9.6 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.4 - 7.2 (m, 10H), 6.8 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 2.8 (dd, 1H) ppm。

化合物**5**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：**334.3**；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.67 (s, 1H), 7.54 - 7.4 (m, 6H), 7.3 - 7.2 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.21 (d, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm。

化合物**6**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：337.5；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.56 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.5 - 7.34 (m, 5H), 7.27 - 7.2 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 6.35 (d, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.1 (dd, 1H), 3.08 (dd, 1H) ppm。

化合物**8**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：**334.3**；^1H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 9.59 (s, 0.6H), 9.01 (d, 0.6 H), 8.35 (d, 0.4 H), 7.38 -7.06 (m, 10H), 6.58 (s, 0.6H), 6.48 (s, 0.4 H), 4.82 (m, 0.2 H), 4.54 (m, 0.6 H), 3.98 (m, 0.4 H), 3.25 (dd, 0.6 H), 2.98 (dd, 0.4 H), 2.78 (dd, 0.6 H),

2.7 (dd, 0.4 H), 2.48 (s, 1.8 H0, 2.21 (s, 1.2 H) ppm。



91A　　92A

(*S*)-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)噻唑-5-甲醯胺(91)

化合物**91**如實例**1**中，自相應起始物質化合物**91A**及**1B**製備。化合物**91**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.69 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.32 -7.18 (m, 8H), 4.88 (m, 1H), 3.26 (m, 2H) ppm. MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 261.3。

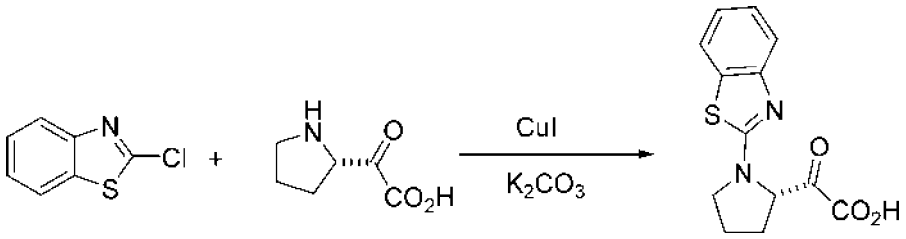
(*S*)-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-甲醯胺(92)

化合物**92**如實例**1**中，使用相應羧酸製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 12.07 (s, 1H), 11.92 (d, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.1 -8.0 (m, 3H), 7.5 - 7.46 (m, 10H), 7.32 -7.18 (m, 8H), 5.04 (m, 1H), 3.34 (d, 2H) ppm. MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 370.4。

實例2

化合物3-4

(*S*)-1-(苯并[*D*]噻唑-2-基)-N-((*S*)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)吡咯啶-2-甲醯胺(3)



3A　　3B　　3C

在100℃加熱化合物**3A** (500 mg，1.0當量)、化合物**3B** (738 mg，1.0當量)、CuI (124 mg，0.15當量)及K_2CO_3 (1.8 g，3.0當量) 於DMA

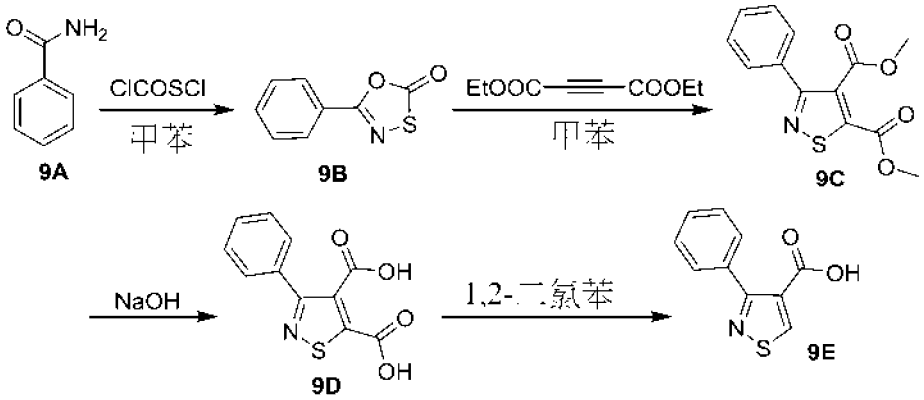
(15 mL)中之混合物18小時，接著藉由過濾移除無機物。混合物用水(50 mL)稀釋，調整為pH ~ 6，接著用3 × 50 mL乙酸酯萃取獲得中間物化合物**3C**。化合物**3**如實例**1**中使用相應羧酸中間物化合物**3C**製備。化合物**3**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：**380.2**；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.66 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.92-7.01 (m, 5H), 4.69 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.03 (m, 3H) ppm。

(*S*)-1-(苯并[*D*]噁唑-2-基)-N-((*S*)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)吡咯啶-2-甲醯胺(4)

化合物**4**如實例**2**，使用相應起始物質製備。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：**364.3**；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.65 (s, 1H), 7.69 (br d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.98-7.10 (m, 6H), 4.71 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.19 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.91-2.12 (m, 3H) ppm。

實例3

(*S*)-N-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-3-苯基異噻唑-4-甲醯胺(9)



向化合物**9A** (1.2 g)於甲苯(15 ml)中之懸浮液中添加氯羰基次磺醯基氯(1.3 ml)。在100℃下加熱混合物2小時獲得澄清溶液(觀測到氣體逸

出)。當TLC顯示完全轉化時，濃縮反應混合物且用己烷濕磨固體殘餘物，過濾且乾燥得到化合物**9B**。

向化合物**9B** (1.4 g)於α,α,α-三氟甲苯(10 mL)中之溶液中添加乙炔二甲酸二乙酯(2.0 ml)。在170℃下在微波中加熱1小時之後，濃縮反應混合物。且藉由急驟管柱層析純化油性殘餘物。合併含有產物之溶離份，濃縮且用己烷濕磨殘餘物，過濾且乾燥獲得化合物**9C**。

使化合物**9C** (2.1 g)及NaOH (1.4 g)於水(20 mL)中之溶液回流2.5小時。冷卻反應混合物，用水(150 mL)稀釋且用濃HCl(水溶液)酸化。形成沈澱物。水層用EtOAc萃取(2 × 200 mL；沈澱物緩慢溶解)。經合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮獲得化合物**9D**。

使化合物**9D** (1.8 g)於1,2-二氯苯(20 mL)中之懸浮液回流20分鐘(觀測氣體形成)。冷卻反應混合物，用己烷(50 mL)稀釋且過濾以使產物沈澱。向粗產物於水(40 mL)中之懸浮液中添加1 N NaOH (10 ml)。水層用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取且用濃HCl酸化至pH ~ 3。產物用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮獲得中間物化合物**9E**。

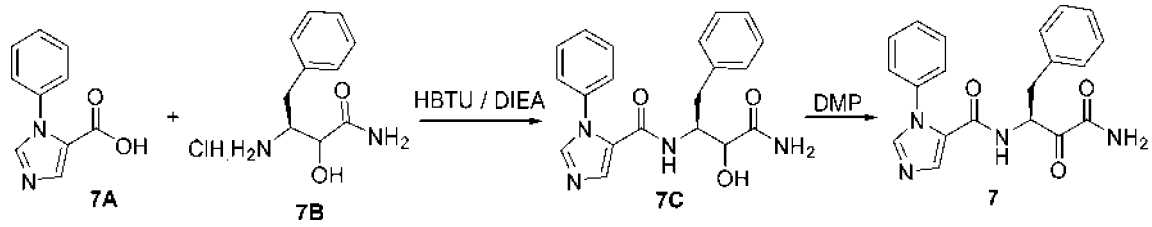
化合物**9**如實例1中使用相應羧酸中間物化合物**9E**製備。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：359.1；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.59 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.56 - 7.5 (m, 2H), 7.48 - 7.4 (m, 3H), 7.27 - 7.22 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 6.15 (d, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.1 (d, 2H) ppm。

實例4

化合物7、10-11、14、18、20

(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-苯基-1H-咪唑-5-甲醯胺

(7)



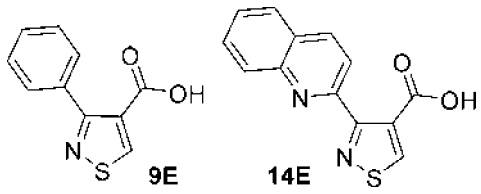
在室溫下攪拌化合物**7A** (50 mg，1.0當量)、化合物**7B** (74 mg，1.2當量)及HBTU (126 mg，1.25當量)於DMF (3mL)中之混合物5分鐘，接著添加DIEA (0.15 mL，3.0當量)。在室溫下攪拌30分鐘之後，反應混合物用乙酸乙酯(30 mL)及己烷(10 mL)稀釋，用1N HCl、水、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌且真空濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**7C** (65 mg，產率67%)。

向化合物**7C** (65 mg，1.0當量)於無水DCM (10 ml)及DMSO (2 mL)中之溶液中添加DMP (305 mg，4.0當量)。在室溫下攪拌1小時之後，混合物用DCM (30 mL)稀釋，藉由添加10% $Na_2S_2O_3$水溶液/$NaHCO_3$飽和水溶液(v/v = 1/1，~ 10 mL)淬滅。有機層藉由用DCM (30 mL × 5)萃取水層來分離。經合併之有機層用H_2O (10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得白色固體，其接著在CH_2Cl_2/己烷中濕磨獲得純產物化合物**7** (29 mg，產率45%)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：**363.4**；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.26-7.35 (m, 5H), 7.05 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.58 (m, 2H), 4.81(m, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H) ppm。

(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-5-甲醯胺 (10)

如實例**4**中使用相應羧酸製備。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：**363.3**；^1H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 9.15 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.4

- 7.2 (m, 10H), 7.07 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.26 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H) ppm。



(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-苯基異噻唑-4-甲醯胺(11)

如實例**4**中，使用相應羧酸中間物化合物**9E**製備。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ **380.2**；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 9.15 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.5 -7.4 (m, 2H), 7.3 -7.2 (m, 8H), 5.34 (m, 1H), 3.2 (d, 2H) ppm。

(*S*)-1-(苯并[*D*]噁唑-2-基)-N-((*S*)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)吡咯啶-2-甲醯胺(14)

如實例**3**中製備中間物化合物**14E**。化合物**14**接著如實例**4**中，使用相應中間物羧酸化合物**14E**。化合物**14**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：**431.5**；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 9.14 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.62 -7.56 (m, 2H), 7.3 -7.2 (m, 8H), 5.36 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H) ppm。

(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-苯基噻唑-5-甲醯胺(18)

如實例**4**中使用相應羧酸製備。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：**380.1**；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 10.11(d, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.12 - 7 (m, 5H), 5.51 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H) 2.89 (dd, 1H) ppm。

(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-(苯并[*D*][1,3]間二氧雜環

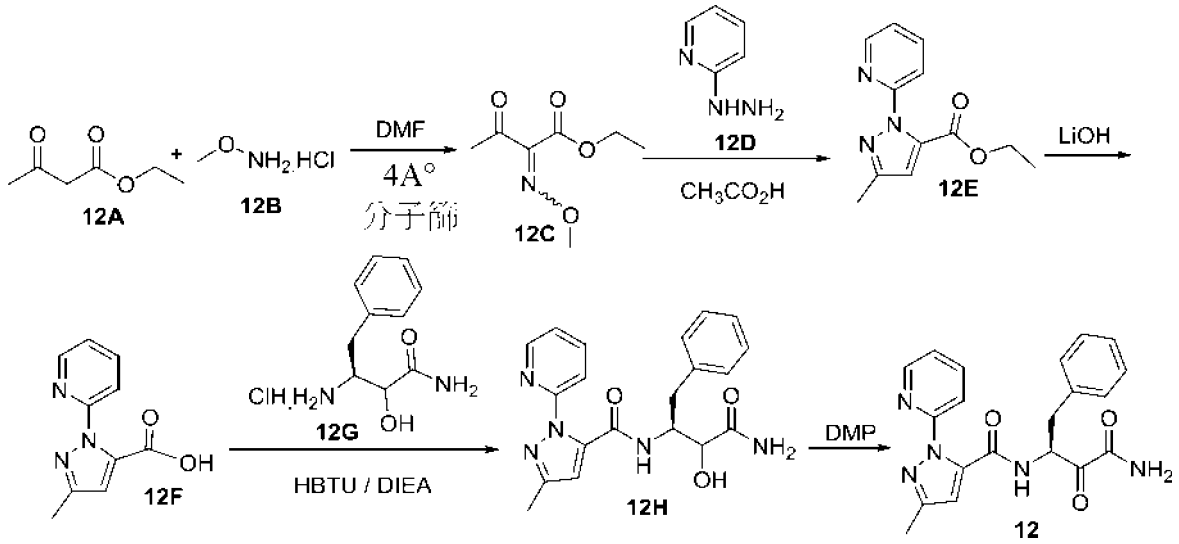
戊烯-5-基)-3-甲基異噁唑-4-甲醯胺(20)

如實例**4**中使用相應羧酸製備。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：**422.1**；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：δ 8.88 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.17-7.30 (m, 7H), 6.94 (d, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.45 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.03 (s, 3H) ppm。

實例5

化合物12-13、15-17、19、27、44、47、54、60、94、117-118、128、148、207、235、303-305、309-312、23、39、456、461、492

(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺(12)



向化合物**12A** (5.0 g，1.0當量)及化合物**12B** (2.64 g，1.0當量)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加4A°分子篩(5.0 g，粉末)。在室溫下在N_2下攪拌所得混合物20小時，過濾移除分子篩，用己烷(80 mL)及乙酸乙酯(80 mL)稀釋，接著用3 × 50 mL水、50 mL飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。粗混合物在矽膠管柱上純化提供呈澄清油狀之化合物**12C** (3.2 g，產率48%)。

在100℃下加熱化合物**12C** (350 mg，1.0當量)及化合物**12D** (190 mg，1.0當量)於乙酸(8 mL)中之混合物1小時。真空移除溶劑時，將殘餘物懸浮於乙酸乙酯(80 mL)中，用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。在矽膠管柱上純化粗混合物提供化合物**12E** (100 mg，產率25%)。化合物**12E** (100 mg)用含LiOH之MeOH/水處理獲得化合物**12F** (87 mg，產率100%)。

在室溫下攪拌化合物**12F** (85 mg，1.0當量)、化合物**12G** (116 mg，1.2當量)及HBTU (190 mg，1.2當量)於DMF (5 mL)中之混合物5分鐘，接著添加DIEA (0.3 mL，4.0當量)。在室溫下攪拌30分鐘之後，混合物用50 mL乙酸乙酯及20 mL己烷稀釋，用1N HCl、水、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌且真空濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**12H** (150 mg，產率94%)。

向化合物**12H** (150 mg，1.0當量)於無水DCM (20 ml)及DMSO (2.5 mL)中之溶液中添加DMP (673 mg，4.0當量)。在室溫下攪拌1小時之後，混合物用DCM (80 mL)稀釋，藉由添加10% $Na_2S_2O_3$/飽和$NaHCO_3$ (v/v = 1/1，~ 20 mL)淬滅。分離有機層。用DCM (30 mL × 2)萃取水層。經合併之有機層用H_2O (10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得白色固體。固體在CH_2Cl_2/己烷中濕磨提供純化合物**12** (95 mg，產率64%)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：**378.3**；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：δ 9.15 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.17-7.32 (m, 6H), 6.49 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.23 (s, 3H) ppm。

(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(苯并[D]噻唑-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(13)

(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(喹啉-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺(15)

(*S*)-1-([1,1'-聯苯]-3-基)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(16)

(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-吡唑-5-甲醯胺(17)

(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (19)

化合物**13**、**15-17**及**19**分別如實例**5**中，藉由利用相應肼衍生物來製備。

化合物**13**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：**434.3**；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：δ 10.09 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.04-7.24 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 5.51 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.24 (s, 3H) ppm。

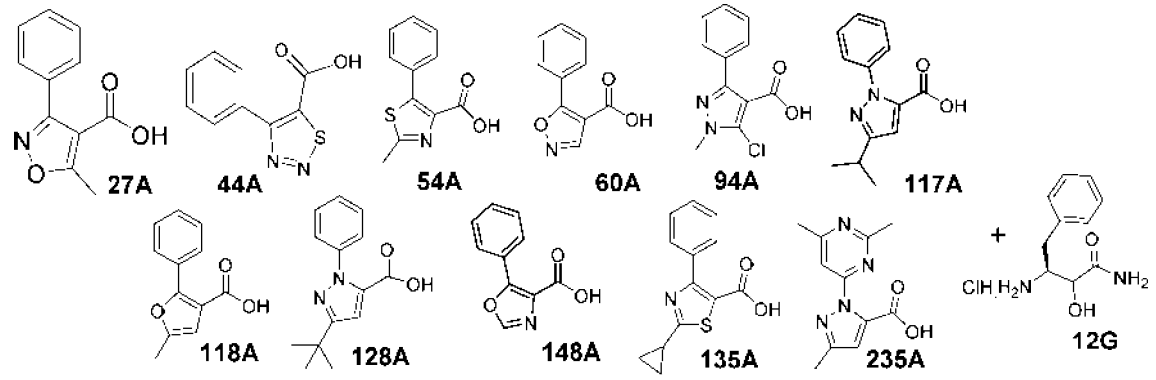
化合物：**15**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：**428.4**；~~1~~H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 9.28 (d, 0.5 H), 8.77 (d, 0.5 H), 8.45 (d, 1H), 8 (d, 1H), 7.9 - 7.5 (6 H), 7.2 - 7.1 (6 H), 5.4 (m, 0.5 H4.44 (m, 0.5 H), 3.2 - 2.7 (m, 2H) ppm。

化合物**16**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：**453.3**；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：δ 9.10 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35-7.62 (m, 8H), 7.19-7.29 (m, 5H), 7.09 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.25 (s, 3H) ppm。

化合物**17**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：**455.3**；^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d6)：δ 9.27 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.35-7.62 (m, 8H), 7.19-7.45 (m, 7H), 6.62 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.82 (dd, 1H), 2.25 (s, 3H) ppm。

化合物**19**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$：**461.3**；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：δ 9.15 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.21-7.35 (m, 9H), 6.61 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.24 (s, 3H) ppm。



(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-3-苯基異噁唑-4-甲醯胺(27)

化合物**27** (30.0 mg，43.0%產率，白色固體)如實例**12**中，自相應羧酸化合物**27A**製備。化合物**27**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 5H), 5.42 - 5.35 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 378.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-苯基-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺(44)

化合物**44** (42.4 mg，產率：47.7%，白色固體)如實例**12**中，自相應中間物羧酸化合物**44A**製備。化合物**44**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (br d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.79 - 7.67

(m, 2 H), 7.52 - 7.39 (m, 3 H), 7.34 - 7.21 (m, 5 H), 5.52 - 5.39 (m, 1 H), 3.23 (dd, *J* = 14.0, 3.5 Hz, 1 H), 2.78 (dd, *J* = 13.6, 10.5 Hz, 1 H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 381.0。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-5-苯基噻唑-4-甲醯胺(54)

化合物**54** (75 mg，產率：75.4%，白色固體)如實例**12**中，自相應中間物羧酸化合物**54A**製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1 H) 8.05 (br s, 1 H) 7.81 (br s, 1 H) 7.43 - 7.29 (m, 1 H) 7.41 - 7.29 (m, 1 H) 7.29 - 7.29 (m, 1 H) 7.41 - 7.29 (m, 1 H) 7.30 - 7.28 (m, 1 H) 7.28 - 7.08 (m, 5 H) 5.37 (td, *J* = 8.1, 4.5 Hz, 1 H) 3.22 - 3.09 (m, 1 H) 3.17 (br dd, *J* = 14.0, 4.1 Hz, 1 H) 3.06 - 2.92 (m, 1 H) 2.72 - 2.60 (m, 3 H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 394.0。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺(60)

化合物**60** (40 mg，產率36.20%，白色固體)如實例5中，自相應羧酸化合物**60A**製備。化合物**60**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H),7.92 - 7.78 (m, 3H), 7.59 - 7.42 (m, 3H), 7.35 - 7.17 (m, 4H), 5.43 - 5.34 (m, 1H),3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 364.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-氯-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(94)

化合物**94**如實例**5**中使用相應中間物羧酸化合物**94A**製備。化合物**94**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 8.8 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.5 - 7.46 (m, 2H), 7.32 -7.18 (m, 8H), 5.41 (m, 1H), 3.82 (s, 3H),

3.17 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 410.9。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-異丙基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(117)

化合物**117** (10 mg，產率：18.29%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**117A**製備。化合物**117**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 5H), 7.32 - 7.14 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 5.50 - 5.39 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.09 - 2.89 (m, 2H), 1.12 (d, *J*=6.8 Hz, 6H). MS (ESI) *m/z* (M + H)$^+$ 405.2。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-2-苯基呋喃-3-甲醯胺(118)

化合物**118** (**58** mg，產率：55.4%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**118A**製備。化合物**118**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 7H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.39 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.30 (br d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.33 - 2.29 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 377.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(第三丁基)-1-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(128)

化合物**128** (101.7 mg，68.04%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**128A**製備。化合物**128**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 5H), 6.74 (br s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 1H), 5.53 (br s,

1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 1.16 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 419.3。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-苯基噁唑-4-甲醯胺(148)

化合物**148** (10 mg，產率：30.8%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**148A**製備。化合物**148**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.30 - 7.15 (m, 5H), 5.49 - 5.40 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 364.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-環丙基-4-苯基噻唑-5-甲醯胺(207)

化合物**207** (54.0 mg，44.09%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**135A**製備。化合物**207**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.21 - 7.17 (m, 3H), 6.79-6.77 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.19 - 6.17 (d, *J* = 6.0Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.50 - 5.45 (m, 1H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 2.90- 2.85 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 1.19 - 1.16 (m, 2H), 1.13 - 1.10 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 420.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(235)

化合物**235** (61.6 mg，51.11%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**235A**製備。化合物**235**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 5.84 - 5.76 (m, 1H), 5.56 (br s,

1H), 3.49 - 3.31 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.34 - 2.32 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 407.1。

((*S*)-*N*-(1-胺基-1,2-二側氧基戊-3-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺(47)

化合物**47** (90.00 mg，產率60.4%，白色固體)如實例**5**中，自相應起始物質**23A**及**47A**製備。化合物**47**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 3H),7.57 - 7.50 (m, 3H), 5.12 - 5.02 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.95 - 1.77 (m,1H), 1.65 - 1.48 (m, 1H), 0.93 (t, J=7.4 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 316.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-苯基噁唑-5-甲醯胺(303)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-苯基異噁唑-4-甲醯胺(304)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(305)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1,3-DI苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(309)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(第三丁基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(310)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-氯-1-乙基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(311)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-氯-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(312)

化合物**303-305**及**309-312**如實例**5**中，分別自相應羧酸與化合物**12G**製備。

化合物**303**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 8.51 (s, 1H), 7.9 - 7.85 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.4 - 7.0 (m, 10H), 4.53 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 364.3。

化合物**304**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.2 - 8.9 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.7 - 7.1 (m, 12H), 5.3 (m, 0.5 H), 4.4 (m, 0.5H), 2.85 - 2.55 (m, 2H) ppm. MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 364.3。

化合物**305**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.3 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.4 - 7.1 (m, 10H), 5.24 (m, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 431.3。

化合物**309**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.7 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.1 - 7.1 (m, 17H), 5.31 (m, 0.5 H), 4.6 - 4.4 (m, 0.5H), 3.1 - 2.7 (m, 2H) ppm. MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 439.3。

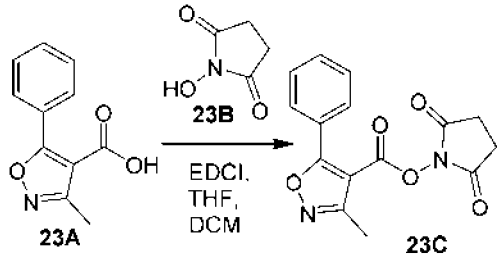
化合物**310**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (d, 1H), 7.4 - 7.1 (m, 5H), 6.38 (s, 1H), 6.1 (d, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H) 2.08 (s, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm. MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 379.3。

化合物**311**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.3 - 7.1 (m, 5H), 6.8 (s, 1H), 5.38 (m, 1H), 3.99 (q, 2H), 3.21 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H) 1.11 (t, 3H) ppm. MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 349.2。

化合物**312**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.4 - 7.2 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.18 (dd, 1H), 2.87 (dd, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.15 (t, 3H) ppm. MS

(ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 329.1。

(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺 (23)



向化合物**23A** (500 mg，2.46 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加**23B** (311 mg，2.71 mmol)及EDCI (566 mg，2.95 mmol)與DCM (10 mL)。在25℃下攪拌混合物3小時。濃縮反應混合物且用EA (20 mL)稀釋。接著混合物用HCl (1M，20 mL)、$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。化合物**23C** (800 mg，粗產物，黃色油狀物)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 2.87 (s, 4H), 2.54 - 2.51 (m, 3H)。

化合物**23** (30.0 mg，產率35.0%，白色固體)如實例5中，自相應中間物化合物**23C**及**12G**製備。化合物**23**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 7.35 - 7.21 (m, 5H), 5.54 - 5.45 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.09 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 378.0。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(4-苯基-1*H*-吡唑-1-基)噻唑-5-甲醯胺(39)

化合物**39** (5.20 mg，26.12%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應起始物質化合物**21F**及**12G**製備。化合物**39**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：

δ 11.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.73 - 8.71 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 4H), 6.78 (br s, 1H), 5.82 - 5.74 (m, 1H), 5.48 (br s, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 446.1。

_N_-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(吡啶-2-基)-1_H_-吡唑-5-甲醯胺(456)

化合物**456** (240 mg，86.0%產率，白色固體)如在化合物**12**中，自相應起始物質化合物**12F**及3-胺基-_N_-環丙基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽製備。化合物**456**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 9.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 6H), 6.50 (s, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 0.69 - 0.53 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 418.2。

_N_-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺(461)

化合物**461** (270 mg，68.77%產率，白色固體)如在化合物**12**中，自相應起始物質化合物**60A**及3-胺基-N-環丙基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽製備。化合物**461**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 9.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.59 - 7.44 (m, 3H), 7.36 - 7.19 (m, 5H), 5.37 (br.s., 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 2H), 0.72 - 0.51 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 404.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-1-(4-羥基苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺(492)

化合物**492** (35 mg，60.9%產率，白色固體)如化合物**12**中，自相應起始物質化合物**23A**及(3*S*)-3-胺基-4-(4-(第三丁氧基)苯基)-2-羥基丁醯胺製備，隨後移除第三丁基獲得最終化合物**492**。化合物**492**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 9.29 (s, 1H), 9.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 - 7.41 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.46 - 5.29 (m, 1H), 3.13 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.63 (br d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 394.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(495)**

化合物**495** (4.0 g，44.68%產率，白色固體)如化合物**12**中，自相應起始物質化合物**12F**及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽製備，獲得最終化合物**495**。化合物**495**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 7.74 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 5H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.79 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.48 - 4.15 (m, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.68 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 2.98 (dd, J = 3.4, 13.9 Hz, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 1.78 (qd, J = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.69 - 0.62 (m, 1H), 0.67 (d, J = 6.8 Hz, 2H). MS (ESI) m/z $(M+Na)^+$ 493.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺(531)**

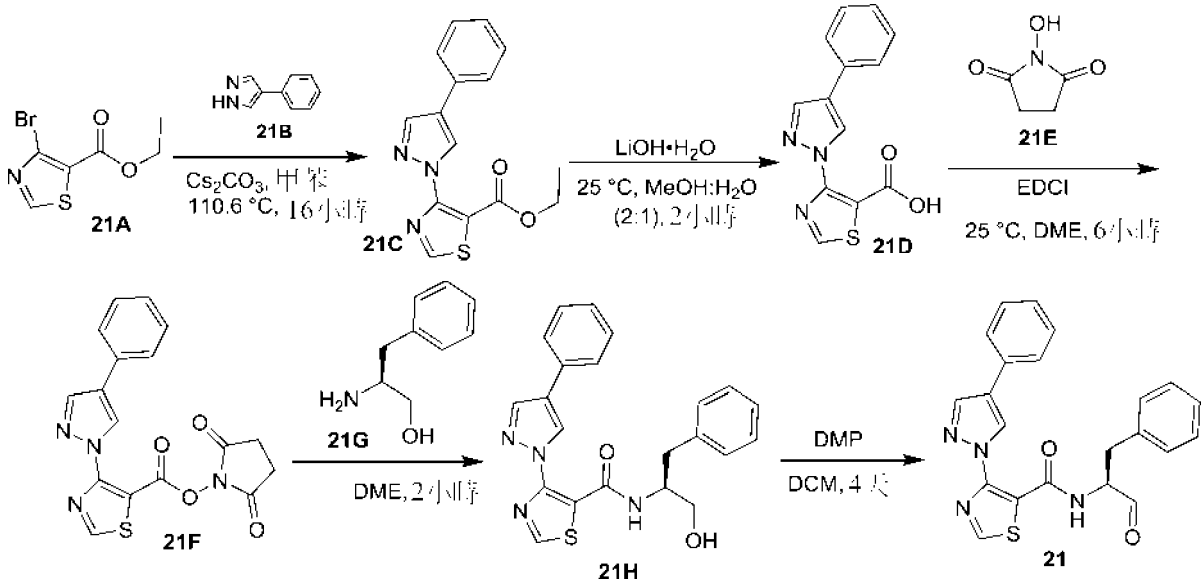
化合物**531** (4.0 g，44.68%產率，白色固體)如化合物**12**中，自相應

起始物質化合物**60A**及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽獲得最終化合物**531**來製備。化合物**531**：^{1}H NMR (CD_3CN, 400 MHz)：δ 8.52 (s, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 7.06 - 6.93 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.55 - 5.47 (m, 1H), 3.29 (dd, J = 4.9, 14.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 8.9, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 364.1。

實例6

化合物21-22、322、29、31、75、90、279

(*S*)-N-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-4-(4-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-5-甲醯胺(21)



在110.6℃下攪拌由**21A** (500 mg，2.12 mmol)、化合物**21B** (306 mg，2.12 mmol)及Cs_2CO_3 (2.07 g，6.36 mmol)組成之混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由急驟矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯 = 3:2，接著乙酸:乙酸乙酯 = 1:100)純化殘餘物獲得呈淡黃色固體狀之化合物**21C** (80 mg，12.61%產率)，及呈黃色固體狀之化合物**21D** (125 mg，21.73%產率)。

化合物**21C**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.85 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物**21D**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ14.70 (br. s., 1H), 9.33 (s, 1H), 8.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 271.8。

在25℃下，在N_2下，向化合物**21C** (80 mg，267.25 μmol)於MeOH (5 mL)及H_2O (2.5 mL)中之溶液一次性添加LiOH (19.20 mg，801.75 μmol)。在25℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮混合物獲得殘餘物。殘餘物用水(10 mL)稀釋且用1N HCl調整至pH ~ 3，用乙酸乙酯 90 mL(30 mL ×3)萃取。經合併之有機層用鹽水30 mL洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**21D** (71.1 mg，98.07%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 271.8。

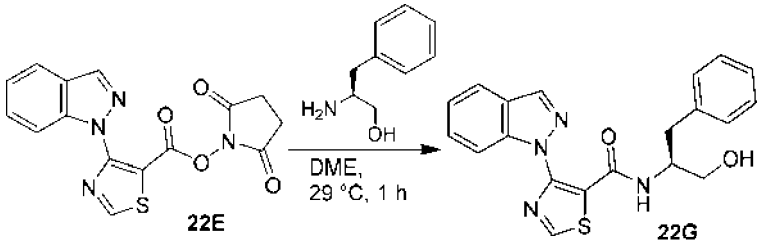
在25℃下，在N_2下，向化合物**21D** (80 mg，294.89 μmol)及1-羥基吡咯啶-2,5-二酮(**21E**) (35.6 mg，309.63 μmol)於DME (3.50 mL)中之溶液中一次性添加EDCI (84.8 mg，442.34 μmol)。在25℃下攪拌所得混合物6小時。減壓濃縮混合物，用EtOAc(100 mL)稀釋，用1N HCl (10 mL)及$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL × 3)洗滌，接著用鹽水(20 mL)洗滌。有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮獲得呈黃色油狀之中間物化合物**21F** (100 mg，粗產物)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 368.9。

在25℃下攪拌由含化合物**21F** (100 mg，271.47 μmol)及化合物**21G** (41.1 mg，271.47 μmol)之DME (3 mL)組成之混合物2小時。真空濃縮混合物，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用1N HCl (10 mL)及$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL×3)洗滌，接著用鹽水(20 mL)洗滌。有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮獲得殘餘物。藉由急驟矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯=3:2)純化殘餘物獲得化合物**21H** (65 mg，59.20%產率)。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 10.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.21 (d, J=0.4 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 4H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 405.0。

將DMP (63 mg，148.34 μmol)添加至**21H** (30 mg，74.17 umol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物12小時。添加額外DMP (63 mg，148.34 μmol)且在25℃下再攪拌混合物6小時。添加額外DMP (157 mg，0.37 mmol)。再攪拌39小時之後，混合物用二氯甲烷(35 mL)稀釋，藉由添加10 % $Na_2S_2O_3$/$NaHCO_3$飽和水溶液(v/v = 1/1，~ 35 mL)淬滅。分離有機層且用DCM (20 mL × 2)萃取水層。經合併之有機層用H_2O (10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。用i-Pr_2O (3 mL)濕磨殘餘物。收集不溶性物質且真空乾燥。化合物**21** (20 mg，67%產率，淺黃色固體)：^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 11.71 (br. d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.36 - 7.34 (m, 3H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 3H), 4.86 - 4.81(m, 1H), 3.21 - 3.18 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$

403.1。

(*S*)-4-(1H-吲唑-1-基)-N-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)噻唑-5-甲醯胺(22)

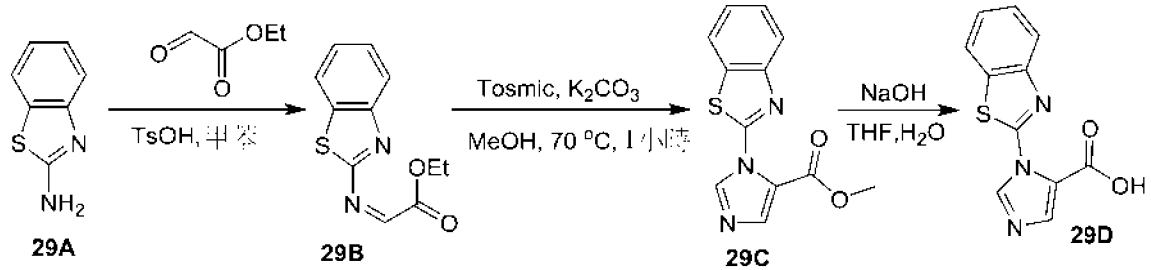


化合物**22** (4.70 mg，16.87%產率，黃色固體)如實例**6**中，自相應起始物質，經中間物化合物**22E**，接著化合物**22G**製備。化合物**22**：^{1}H NMR (CD_3CN, 400 MHz)：δ 10.41 (br. s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H) 7.12 - 7.10 (m, 5H) 4.77 - 4.72 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 377.0。

***(S)*-2-甲基-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-4-苯基噁唑-5-甲醯胺(322)**

化合物**322** (102.9 mg，36.1%產率，灰白色固體)如實例**6**中，自相應中間物化合物**107B**及**21G** ((*S*)-2-胺基-3-苯基丙-1-醇)製備。化合物**322**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.70 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 6.84 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 6.00 Hz, 1H), 4.96 - 4.86 (m, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.55 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 335.1。

(*S*)-1-(苯并[*D*]噻唑-2-基)-N-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1H-咪唑-5-甲醯胺(29)



在120℃下攪拌化合物**29A** (20 g，133 mmol)、2-側氧基乙酸乙酯(136 g，665 mmol)、$TsOH.H_2O$ (2.5 g，13.3 mmol)於甲苯(200 mL)中之混合物1小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 3：1，R_f = 0.5)指示反應物**29A**幾乎耗盡且形成一個新斑點。LCMS顯示偵測到一個具有所需MS的峰。減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=20:1至5:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**29B** (30.0 g，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (s, 1H), 7.98 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.07 (m, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 3H). **MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 234.9。

在70℃下攪拌甲基**29B** (10 g，45.4 mmol)、Tosmic (17.7 g，90.8 mmol)、K_2CO_3 (9.4 g，68.1 mmol)於MeOH (200 mL)中之混合物0.5小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 3：1，R_f = 0.4)指示**29B**完全消耗且形成一些新斑點。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=20:1至3:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**29C**(1.2 g 產率：10.2%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 3H), 7.58 (dt, *J* = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.51 (s, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 259.9。

向**29C** (1.1 g，4.24 mmol)於THF (30 mL)、H_2O (5 mL)中之溶液中添加NaOH (339 mg，8.48 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物3小時。LCMS顯示**29C**完全消耗且偵測到一個具有所需MS之主峰。濃縮反應混合物獲得殘餘物。將殘餘物溶解於水(10 mL)中，藉由HCl水溶液(2M)調整至pH ~ 5，過濾且濃縮濾餅獲得呈灰色固體狀之產物**29D** (600 mg，產

率：57.7%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 245.9。

化合物**29** (55.00 mg，產率：76.12%，灰白色固體)如實例**21**中，自相應中間物化合物**29D**及**21G**製備。化合物**29**：^{1}H NMR (400MHz ,$CDCl_3$) δ 9.75 (s, 1 H), 9.01 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.90 - 7.75 (m, 3 H), 7.57 - 7.42 (m, 2 H), 7.19 - 7.00 (m, 5 H), 5.04 - 4.94 (m, 1 H), 3.37 - 3.21 (m, 2 H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 377.2。

(*S*)-N-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺(31)

化合物**31** (25 mg，產率：57.86%，淡黃色固體)如實例**6**中，自相應中間物化合物**24E**及**21G**製備。化合物**31**：^{1}H NMR (400MHz ,$CDCl_3$) δ 9.70 (s, 1 H), 8.45 - 8.39 (m, 1 H), 7.94 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.89 - 7.82 (m, 1 H), 7.67 - 7.59 (m, 2 H), 7.39 - 7.32 (m, 2 H), 7.30 - 7.27 (m, 1 H), 7.26 - 7.21 (m, 2 H), 7.17 - 7.11 (m, 2 H), 4.87 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.25 (dd, J = 2.5, 6.5 Hz, 2 H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 321.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(5-苯基嘧啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺(75)

化合物**75** (43.1 mg，產率：66.6%，白色固體)如實例**6**中，自相應中間物化合物**74E**及**21G**製備。化合物**75**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.79 (s, 1H), 9.61 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 5H), 7.25 - 7.14 (m, 5H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 3.33 - 3.28 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 398.1。

(*S*)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲

醯胺(90)

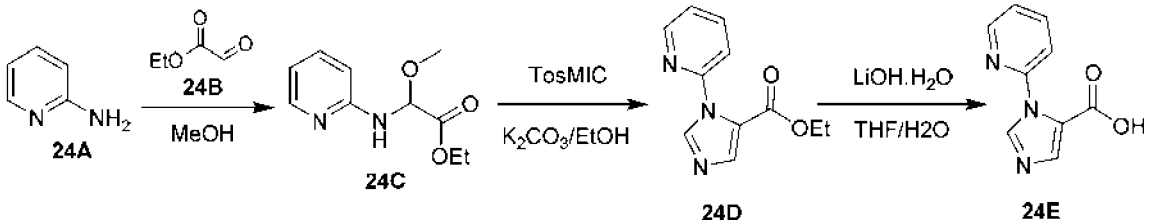
化合物**90** (20 mg，產率：44.4%，白色固體)如實例**6**中，自相應中間物化合物**70D**及**21G** ((*S*)-2-胺基-3-苯基丙-1-醇)製備。化合物**90**：^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ 12.77 (br s, 1H), 12.87 - 12.63 (m, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 7.19 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.99 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.93 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 6.4 Hz, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 360.1。

(*S*)-3-甲基-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1-(嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(279)

化合物**279** (102.0 mg，304.15 μmol，55.26%產率，白色固體)如實例**6**中，自相應中間物化合物**245D**及**21G** ((*S*)-2-胺基-3-苯基丙-1-醇)製備。化合物**279**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.88(d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 3H), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 8.89 (s, 1H), 5.02 - 4.97 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.34 (s, 1H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 336.1。

實例7

(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-5-甲醯胺(24)



向化合物**24B** (16.2 g，79.7 mmol)於MeOH (25 mL)中之溶液中添

加化合物**24A** (5 g，53.1 mmol)。在80℃下攪拌混合物6小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 2:1，R_f = 0.24)指示剩餘化合物**24A**且偵測到一個具有較低極性之主要新斑點。接著，減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。接著，藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 30:1至15:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**24C** (6 g，產率：53.7%)。

向化合物**24C** (6 g，28.5 mmol)於EtOH (15 mL)中之混合物中添加TosMIC (8.3 g，42.8 mmol)、K_2CO_3 (11.8 g，85.6 mmol)。在80℃下攪拌混合物12小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1，R_f = 0.70)指示剩餘化合物**24C**且偵測到一個具有較高極性之主要新斑點。接著過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 30:1至3:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**24D** (1.60 g，產率：25.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 - 8.54 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H)。

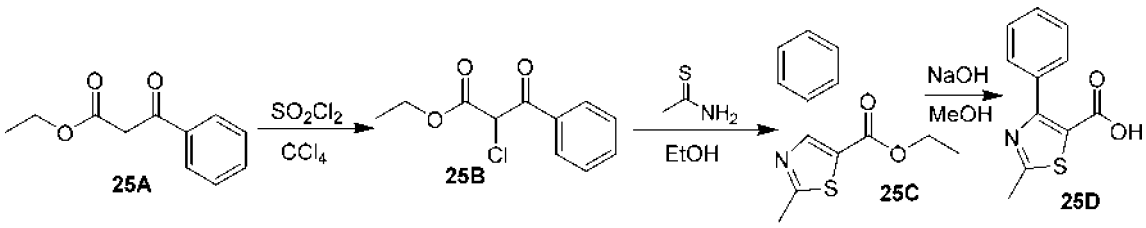
向化合物**24D** (1.6 g，7.37 mmol)於THF (15 mL)及H_2O (5 mL)中之溶液中添加LiOH.H_2O (618 mg，14.7 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物12小時。LCMS顯示**24D**完全消耗且偵測到一個具有所需MS之主峰。接著，藉由添加HCl (1M)將混合物調整至pH ~ 5，接著沈澱出白色固體。過濾白色固體且乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**24E** (1 g，產率：71.7%)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 189.1。

化合物**24** (20 mg，產率：33.5%，黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**24E**及化合物**12G**製備。化合物**24**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.50 - 8.38 (m, 1H), 8.12 (s, 1H),

8.03 (br.s., 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.80 (br.s., 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.25 - 5.20 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 4.0, 14.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 10.0, 13.6 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 364.1。

實例8

(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-4-苯基噻唑-5-甲醯胺 (25)



在45-50℃下，在0.3小時時間段期間，向化合物**25A** (20 g，104 mmol)於CCl_4 (200 ml)中之溶液中添加SO_2Cl_2 (14 g，104 mmol)。接著，在45 -50℃下攪拌混合物1小時。用冰水(200 mL)稀釋反應混合物。分離有機層，用H_2O (200 mL×2)、鹽水(200 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈淺黃色油狀之化合物**25B**(25.g，粗產物)，其可直接用於下一步驟。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz)：δ 8.03 - 7.98 (m, 2H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.32 - 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

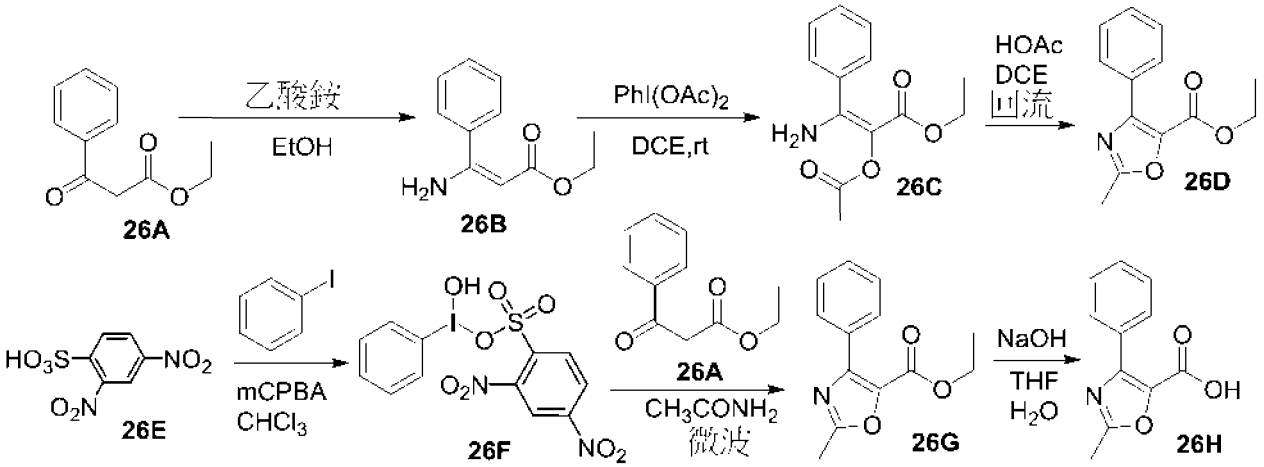
將化合物**25B** (6.8 g，30 mmol)及硫代乙醯胺(2.25 g，30.0 mmol)於EtOH (75 mL)中之混合物加熱至80℃且攪拌6小時。減壓蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/乙酸乙酯=50/1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**25C** (3.0 g，產率40.4%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):*δ* 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 3H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

將NaOH溶液(2N，12 mL，24 mmol)添加至化合物**25C** (1.24 g，5.01 mmol)於MeOH/H_2O混合物(39 mL/13 mL)中之溶液中。在25℃下攪拌混合物3小時。用H_2O (5 mL)稀釋混合物。藉由蒸發移除揮發性溶劑。殘餘物用HCl (1N)處理直至pH ~ 3。藉由過濾收集沈澱物，減壓乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**25D** (650 mg，產率59.2%)，其直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):δ 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 2.68 (s, 3H)。

化合物**25** (25 mg，產率：42%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**25D**製備。化合物**25**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 - 7.53 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 8H), 5.35 - 5.31 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 9.9, 13.8 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 394.1。

實例9

(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺 (26)



將化合物**26A** (7.2 g，37.46 mmol，6.5 mL)及乙酸銨(5.8 g，74.92

mmol)之混合物在EtOH (70 mL)中混合且在80℃下回流16小時。移除溶劑之後，將殘餘物溶解於水(50 mL)中，用EtOAc (100 mL × 2)萃取。此經合併之有機相用飽和$NaHCO_3$ (50 mL × 2)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空移除溶劑。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20：1至10：1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**26B** (3.5 g，產率：48.9%)。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 5.07 - 4.89 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 3H)。

在25℃下，在N_2下，向化合物**26B** (2 g，10.46 mmol)於DCE (4 mL)中之混合物一次性添加$PhI(OAc)_2$ (4.4 g，13.60 mmol)。在25℃下攪拌混合物16小時。反應混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液(50 mL)淬滅且用DCM(50 mL × 3)萃取。合併有機層且經無水Na_2SO_4乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20:1至5:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**26C** (400 mg，產率：15.3%)。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 7.58 (dd, J = 1.1, 7.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 4H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.30 - 1.26 (m, 3H)。

在90℃下攪拌化合物**26C** (400 mg，1.60 mmol)於DCE (5 mL)及AcOH (10 mL)中之混合物16小時。移除溶劑。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10:1至5:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**26D** (220 mg，產率：53.0%)。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.11 - 7.89 (m, 2H), 7.56 - 7.32 (m, 3H), 4.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.39 (q, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 231.8。

向碘苯(2.5 g，12.25 mmol，1.4 mL)及化合物**26E** (3.59 g，13.48

mmol)於$CHCl_3$ (25 mL)中之混合物中添加*m*-CPBA (2.33 g，13.48 mmol)。混合物在25℃下，在N_2氛圍下攪拌2小時。反應之後，向反應混合物添加MTBE (20 mL)，且過濾所得混合物且固體用MTBE (30 mL)洗滌，獲得呈白色固體狀之化合物**26F**。

將含3-側氧基-3-苯基-丙酸乙酯**26A** (500 mg，2.60 mmol)及化合物**26F** (1.58 g，3.38 mmol)之CH_3CN (30 mL)在80℃下加熱至回流持續1小時，且向混合物添加乙醯胺(461 mg，7.80 mmol)。在微波照射下在120℃下加熱反應混合物0.1小時。冷卻至室溫之後，懸浮液用$NaHCO_3$飽和溶液(30 mL)稀釋，用EtOAc (10 mL × 2)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)且藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**26G** (50 mg產率：8.32%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.06 - 7.93 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 231.8。

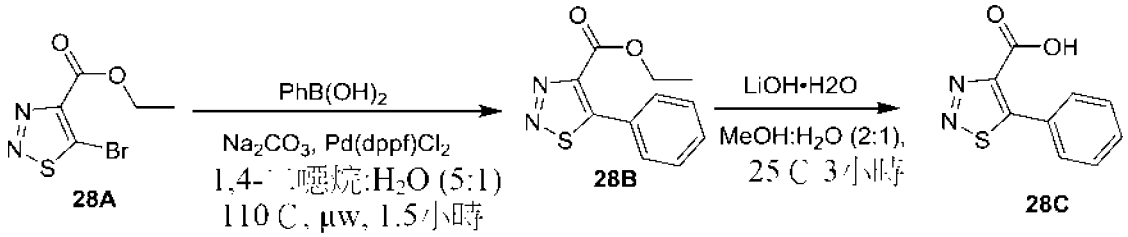
在0℃下，向化合物**26G** (60 mg，259.46 μmol)於THF (2 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物中一次性添加NaOH (1 M，778 μL)。在25℃下攪拌混合物16小時。混合物用MTBE (2 × 30 mL)萃取且用水 (3 × 30 mL)洗滌。用1N HCl將水層酸化至pH ~ 4，接著溶液用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈黃色油狀之化合物**5** (50 mg，產率：86.6%)，其未經進一步純化直接用於下一步驟。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.05 - 8.01 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 3H), 2.62 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 203.8。

化合物**26** (15 mg，產率：23.0%，白色固體)如實例**5**中，自相應中

間物羧酸化合物**26H**製備。化合物**26**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.08 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.41 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.13 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.77 (br s, 2H), 5.76 - 5.68 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.45 (br dd, J = 5.3, 14.3 Hz, 1H), 3.24 (br dd, J = 7.3, 14.1 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 378.1。

實例10

(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-苯基-1,2,3-噻二唑-4-甲醯胺(28)



在110℃下，在微波下攪拌由化合物**28A** (200 mg，843.63 μmol)、苯基硼酸(23 mg，110.98 μmol)及Na_2CO_3 (22.4 mg，2.11 mmol)組成之混合物1.5小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物獲得呈淡黃色油狀之化合物**28B** (23 mg，產率11.64%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ7.44 - 7.58 (m, 5 H), 4.44 (q, J = 7.20 Hz, 2 H), 1.32 (t, J = 7.17 Hz, 3 H)。

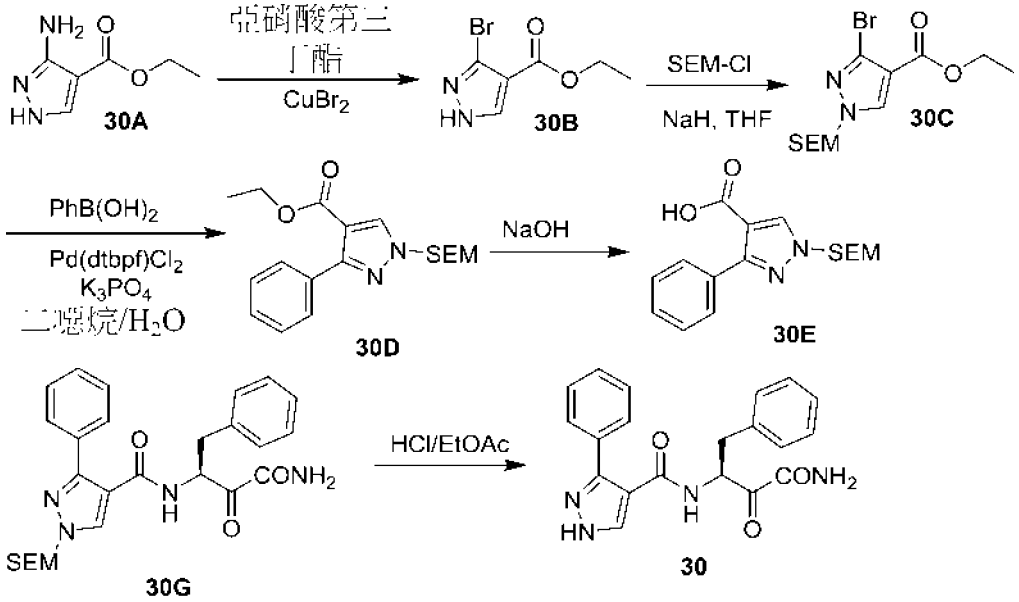
向化合物**28B** (50 mg，213.43 μmol)於MeOH (3 mL)及H_2O (1.50 mL)中之混合物一次性添加LiOH • H_2O (26.9 mg，640.29 μmol)且在25℃下攪拌混合物3小時。減壓濃縮反應混合物以移除MeOH。殘餘物用H_2O (8 mL)稀釋，用1N HCl調整至pH ~ 3，接著用EtOAc (30 mL ×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈褐色固體狀之中間物化合物**28C** (38 mg，粗產物)。^{1}H

NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 206.7。

化合物**28** (18.9 mg，38.00%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**28C**製備。化合物**28**：**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.77 (br s, 1H), 5.84 - 5.76 (m, 1H), 5.52 (br s, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 381.1。

實例11

(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(30)



向*t*-BuONO (3.8 mL，30.94 mmol)於CH_3CN (60 mL)中之溶液中添加$CuBr_2$ (6.91 g，30.94 mmol)。在25℃下，在N_2下，攪拌混合物1小時。接著分部分添加化合物**30A** (4 g，25.78 mmol)。接著將混合物加熱至70℃且攪拌12小時。反應物用H_2O (100 mL)洗滌，用EtOAc (100 mL × 2)萃取。收集有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈黑褐色油狀之

中間物化合物**30B** (6 g，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 218.9, 220.9。

在0℃下，向NaH (1.64 g，41.09 mmol，60%純度)於THF (80 mL)中之溶液中添加化合物**30B** (6 g，27.39 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。在添加之後，混合物升溫至25℃且攪拌2小時。接著，溶液冷卻至0℃且在0℃下添加SEM-Cl (5.34 mL，30.13 mmol)於THF (100 mL)中之溶液。接著使混合物升溫至25℃且攪拌12小時。反應用H_2O (100 mL)逐滴淬滅。混合物用EtOAc (100 mL × 2)萃取。收集且濃縮有機物。藉由管柱(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**30C** (3 g，產率：31.14%)。

向化合物**30C** (2.60 g，7.44 mmol)及$PhB(OH)_2$ (1.09 g，8.93 mmol)於二噁烷(36 mL)及H_2O (12 mL)中之溶液中添加$Pd(dtbpf)Cl_2$ (485 mg，0.74 mmol)及K_3PO_4 (4.74 g，22.32 mmol)。在N_2下在70℃下攪拌混合物2小時。反應物用H_2O (20 mL)稀釋，接著用EtOAc (20 mL×2)萃取。收集且濃縮有機物。藉由管柱(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)純化殘餘物獲得呈無色油狀之化合物**30D** (2.40 g，產率：93.1%)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 347.1。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.56 - 7.34 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 1.26 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), 0.03 - 0.02 (m, 9H)。

逐滴添加化合物**30D** (200 mg，577.20 μmol)於MeOH (4 mL)中之溶液，接著含NaOH (230 mg，5.77 mmol)之H_2O (4 mL)。在25℃下攪拌混合物19小時。藉由添加H_2O (10 mL)稀釋反應混合物，接著用MTBE (10 mL × 2)萃取。水層藉由1N HCl中和至pH ~ 3，且用EtOAc (10 mL × 3)

萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈黃色油狀之化合物**30E** (140 mg，產率：76.17%)。^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.53 - 7.36 (m, 3H), 5.50 (s, 2H), 3.66 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 0.01 - 0.04 (m, 9H)。

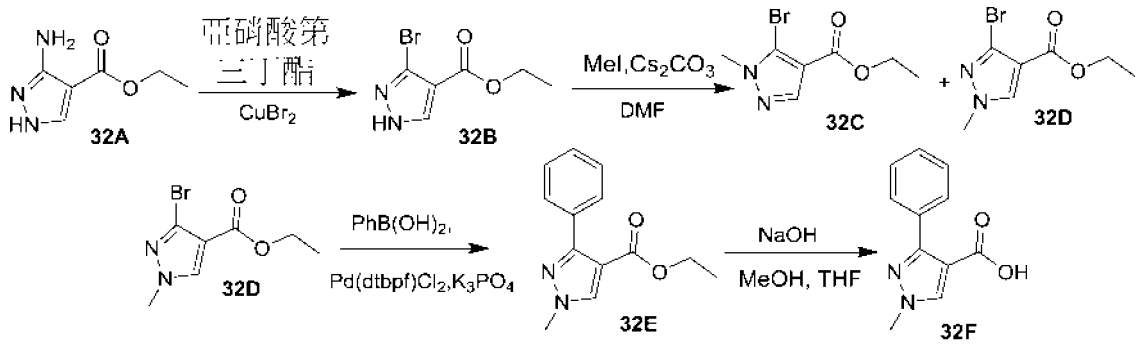
化合物**30G** (140 mg，產率：93.72%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**30E**製備。化合物**30G**：^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.23 (m, 9H), 5.46 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 3.76 - 3.57 (m, 2H), 3.27 - 3.12 (m, 1H), 2.96 - 2.76 (m, 1H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.03 - 0.00 (m, 9H)。

向化合物**30G** (18.00 mg，36.54 umol)於乙酸乙酯(1.00 mL)中之溶液中添加4M HCl/EtOAc (5.00 mL)。接著，在30℃下攪拌反應物4小時。向反應混合物添加石油醚(50 mL)，攪拌混合物3分鐘，過濾且在真空中乾燥所需固體獲得呈白色固體狀之化合物**30** (6.00 mg，產率：45.31%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.34 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 4H), 7.28 - 7.23 (m, 5H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 5.30 - 5.21(m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.83 (dd, J=9.8, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 363.1。

實例12

化合物32、458、476-479、521

(*S*)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(32)



向t-BuONO (3.19 g，30.94 mmol，3.67 mL)於CH_3CN (60 mL)中之溶液中添加$CuBr_2$ (6.91 g，30.94 mmol)。在25℃下，在N_2下，攪拌混合物1小時。接著，分部分添加化合物**32A** (4.00 g，25.78 mmol)。加熱至70℃且攪拌12小時之後，濃縮混合物且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。混合物接著用HCl (1M，100 mL)、飽和$NaHCO_3$ (100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈黃色油狀之中間物化合物**32B** (5.6 g，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 220.9。

向化合物**32B** (5.6 g，25.57 mmol)於DMF (200 mL)中之溶液中添加MeI (14.52 g，102.28 mmol，6.37 mL)及Cs_2CO_3 (33.32 g，102.28 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。混合物用H_2O (1000 mL)稀釋且用乙酸乙酯(500 mL)萃取，接著有機層用鹽水(500 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物(4 g)。藉由管柱層析(SiO2，石油醚/乙酸乙酯=10/1至5:1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**32C** (1g，產率：16.8%)，獲得呈白色固體狀之化合物**32D** (2 g，產率：33.6%)。

化合物**32C**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.28 - 1.23 (m, 3H)。

化合物**32D**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.26 - 1.22 (m, 3H)。

乙基化合物**32D** (500.0 mg，2.15 mmol)、苯基硼酸(314.6 mg，2.58 mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2 (140.1 mg，215.00 umol)、K_3PO_4 (1.37 g，6.45 mmol)於二噁烷(30 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物用N_2脫氣及淨化3次。在70℃下，在N_2氛圍下，攪拌1小時之後，濃縮混合物且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。混合物接著用HCl (1M，50 mL)、$NaHCO_3$飽和水溶液(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈褐色油狀之中間物化合物**32E** (480 mg，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 230.9。

向化合物**32E** (380.0 mg，1.65 mmol)於MeOH (5 mL)及THF (5 mL)中之溶液中添加NaOH (2 M，16.5 mL)。在60℃下攪拌混合物1小時。濃縮混合物且用H_2O (10 mL)稀釋，混合物用乙酸乙酯(10 mL)萃取，向水相添加HCl (1M)直至pH ~ 3，接著混合物用乙酸乙酯(20 mL)萃取，有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。獲得呈褐色固體狀之化合物**32F** (320 mg，產率：95.9%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 - 11.85 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 3.87 (s, 3H)。

化合物**32** (40.0 mg，產率：64.7%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**32F**製備。化合物**32**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.39 - 7.20 (m, 8H), 5.33 - 5.26 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 377.1。

_N_-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-苯基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺(458)

化合物**458** (270 mg，產率：67.4%，白色固體)如化合物**12**中，自相

應中間物羧酸化合物**32F**及3-胺基-N-環丙基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽製備。化合物**458**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.36 - 7.17 (m, 8H), 5.28 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.16 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.89 - 2.73 (m, 2H), 0.71 - 0.52 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 417.1。

(*S*)-*N*-(4-氟-3-側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(476)

化合物**476** (36.8 mg，產率：34.22%，白色固體)如化合物**12**中，自相應中間物羧酸化合物**32F**及(2*S*,3*S*)-3-胺基-1-氟-4-苯基丁-2-醇鹽酸鹽製備。化合物**476**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.06 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.03 - 4.71 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H). **MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 366.1。

(*S*)-N-(4-氟-3-側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(吡嗪-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(477)

化合物**477** (110 mg，產率：90.33%，白色固體)如化合物**12**中，自相應中間物羧酸化合物**85B**及(2S,3S)-3-胺基-1-氟-4-苯基丁-2-醇鹽酸鹽製備。化合物**477**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (s, 1H), 9.08 - 9.00 (m, 1H), 8.50 - 8.48 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 3H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 5.11 - 4.79 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 3.15 - 3.11 (m, 1H), 2.38 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 368.1。

(*S*)-*N*-(4-氟-3-側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-

甲醯胺(478)

化合物**478** (82 mg，產率：54.97%，白色固體)如化合物12中，自相應中間物羧酸化合物**12F**及(2S,3S)-3-胺基-1-氟-4-苯基丁-2-醇鹽酸鹽製備。化合物**478**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.70 (d, *J* = 6.40 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 6H), 6.88 (s, 1H), 5.24 - 5.20 (m, 1H), 5.05 - 4.74 (m, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 2.35 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 367.2。

(*S*)-*N*-(4-氟-3-側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(479)

化合物**479** (100 mg，產率：82.06%，白色固體)如化合物**12**中，自相應中間物羧酸3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-甲酸及(2*S*,3*S*)-3-胺基-1-氟-4-苯基丁-2-醇鹽酸鹽製備。化合物**479**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.28 (m, 8H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.28 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 5.03 - 4.73 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.35 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 366.1。

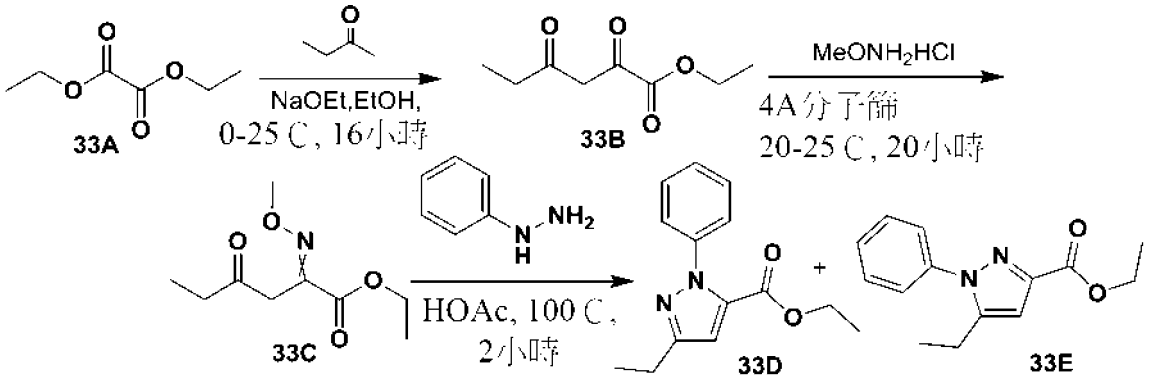
(*S*)-*N*-(4-氟-3-側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2-氟-4-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(521)

化合物**521** (250 mg，產率：78.40%，白色固體)使用與化合物**476**一樣之偶合條件，自相應中間物3-碘-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯及(2-氟-4-(羥基甲基)苯基)硼酸開始，隨後用3-溴丙-1-炔烷基化，接著對獲得之中間物進行水解且如化合物**12**中與(2S,3S)-3-胺基-1-氟-4-苯基丁-2-醇鹽酸鹽偶合獲得化合物**521**來製備。化合物**521**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.40 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 5H), 6.94-6.92 (m,

2H), 5.97 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.96 - 4.83 (m, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.19 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.03 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.49 (t, *J*=2.3 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 452.2。

實例13

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-乙基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(33)



在0℃下，將化合物**33A** (46.73 mL，342.14 mmol)及丁-2-酮(30.46 mL，342.14 mmol)之混合物逐滴添加至NaOEt (藉由含Na (9.5 g)之EtOH (200 mL)製備)中之溶液中。接著，在20-25℃下攪拌反應物16小時。用HCl (2M)將反應物調整至pH ~ 6-7，接著移除溶劑獲得殘餘物，其用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用鹽水(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得粗產物，其藉由急驟管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 1:0至10:1)純化獲得呈黃色油狀之化合物**33B** (23.0 g，產率：39.0%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 14.34 (br s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

在20-25℃下攪拌化合物**33B** (10 g，58.08 mmol)、O-甲基羥基胺(4.85 g，58.08 mmol，HCl)及4A°分子篩(10 g)於DMF (100 mL)中之混

合物20小時。過濾移除4A°分子篩且濾液用H_2O (800 mL)稀釋，用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。合併有機相且用鹽水(300 mL × 3)洗滌，且濃縮獲得粗產物，將其藉由急驟管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=1:0至5:1)純化獲得呈黃色油狀之化合物**33C** (3.5 g，產率：29.95%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.41 - 4.29 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.60 - 2.46 (m, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 3H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

在100℃下攪拌化合物**33C** (3.5 g，17.39 mmol)及苯基肼(1.88 g，17.39 mmol)於AcOH (20 mL)中之混合物2小時。移除溶劑且用$NaHCO_3$飽和水溶液將殘餘物調整至pH ~ 7-8且用乙酸乙酯(60 mL × 2)萃取。合併有機相且用鹽水(50 mL)洗滌，濃縮獲得殘餘物，將其藉由急驟管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 1:0至5:1)純化獲得呈黃色固體狀之化合物**33D** (0.3 g，1.23 mmol，7.05%產率)及呈黃色油狀之化合物**33E** (3.0 g，12.21 mmol，產率70.19%)。

化合物**33D**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.50 - 7.37 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 4.24 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.76 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 245.0。化合物**33E**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.46 - 7.31 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.58 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 245.0。

在25℃下攪拌化合物**33D** (3.0 g，12.28 mmol)及$LiOH.H_2O$ (3.09 g，73.68 mmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (3 mL)中之混合物16小時。用HCl (2M)將反應物調整至pH ~ 3-4且移除溶劑。殘餘物用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取且合併，用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥。濃縮濾質及

濾液獲得呈黃色固體狀之化合物**33F** (2.7 g，粗產物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.58 (br s, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 2.73 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 216.9。

在0℃下，攪拌化合物**33F** (2.7 g，12.49 mmol)及1-羥基吡咯啶-2,5-二酮(1.44 g，12.49 mmol)於THF (20 mL)中之混合物15分鐘，接著在0℃下逐滴添加DCC (2.6 g，12.61 mmol，2.55 mL)於THF (10 mL)中之溶液且在25-30℃下攪拌16小時。過濾之後且濃縮濾液獲得呈黃色固體狀之化合物**33G** (4.0 g，粗產物)。產物直接用於下一步驟。

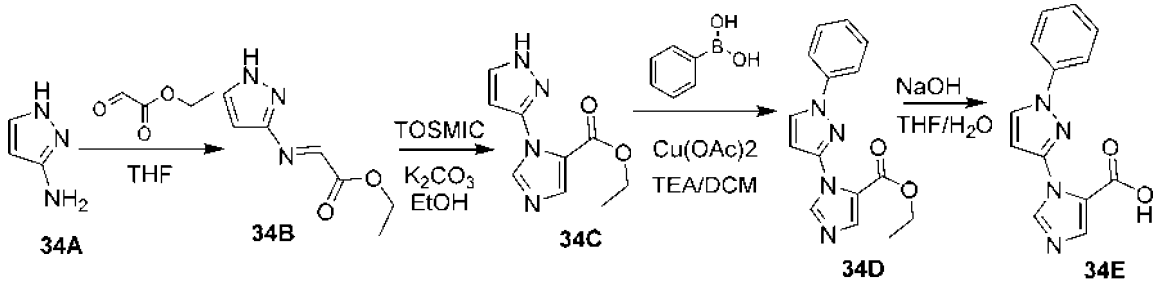
在20-25℃下攪拌化合物**33G** (0.2 g，638.35 μmol)、化合物**12G** (147.3 mg，638.35 μmol，HCl)及DIEA (0.25 mL，1.28 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物16小時。反應物用H_2O (60 mL)及乙酸乙酯(30 mL)稀釋且在20-25℃下攪拌0.5小時。沈澱出白色固體且過濾，濾餅用H_2O (10 mL × 2)洗滌且減壓乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**33H** (100.0 mg，產率：39.24%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.53 - 8.11 (m, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 10H), 7.16 - 7.01 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.96 - 5.69 (m, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 2.96 - 2.70 (m, 2H), 2.62 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 393.0。

在25-30℃下攪拌化合物**33H** (100 mg，254.81 μmol)及DMP (540.4 mg，1.27 mmol，394.44 μL)於DMSO (5.0 mL)中之混合物16小時。反應物用DCM (20 mL)稀釋且用$NaHCO_3$飽和水溶液及$Na_2S_2O_3$水溶液(10%)之混合物(80 mL，1:1)淬滅，且在20-25℃下攪拌0.5小時。沈澱出白色固體且過濾，用H_2O (3 mL × 2)洗滌濾餅且減壓乾燥獲得呈白色固體狀之化

合物**33** (20.0 mg，產率：20%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 8H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.30 - 5.21 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.6, 13.7 Hz, 1H), 2.60 (q, J =7.7 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 391.1。

實例14

(*S*)-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1-(1-苯基-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺(34)



向**34A** (15 g，180.53 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中添加2-側氧基乙酸乙酯(47.9 g，234.69 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5小時。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得呈褐色固體狀之中間物化合物34B (55.3 g，粗產物)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 167.8。

向**34B** (40 g，239 mmol)於EtOH (400 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (50 g，362 mol)及1-(異氰基甲基磺醯基)-4-甲基-苯 (40 g，204.88 mmol)。在90℃下攪拌混合物0.5小時。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:0至5:2)純化殘餘物獲得呈褐色固體狀之化合物**34C** (12 g，產率：24.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.80 - 11.35 (m, 1H), 7.87 (d, J = 1.10 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.10 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 2.43 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.43 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.06 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.17 Hz, 3H). MS (ESI) m/z

$(M+H)^+$ 207.0。

將**34C** (5 g，24.3mmol)、苯基硼酸(4.4 g，36.4mmol)、$Cu(OAc)_2$ (4.4 g，24.3mmol)、三乙胺(7.4 g，72.8mmol)於DCM (200 mL)中之混合物脫氣且用O_2淨化3次，接著在25℃下，在O_2氛圍下，攪拌混合物10小時。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 1:0至2:1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**34D** (2.3 g，產率：33.6%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (br d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.49 (br t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.36 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.70 - 6.61 (m, 1H), 4.29 (dd, *J* = 2.1, 7.2 Hz, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 282.9。

向**34D** (2.5 g，8.86 mmol)於THF (30 mL)及H_2O (6 mL)中之溶液中添加NaOH (708 mg，17.7 mmol)。在80℃下攪拌混合物1.5小時。減壓濃縮反應混合物移除THF，接著用EtOAc (20 mL)洗滌。水層用1M HCl酸化(至pH ~ 5)，接著用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用H_2O (40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈黃色固體狀之中間物化合物**34E** (1.90 g，產率：84.31%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 254.9。

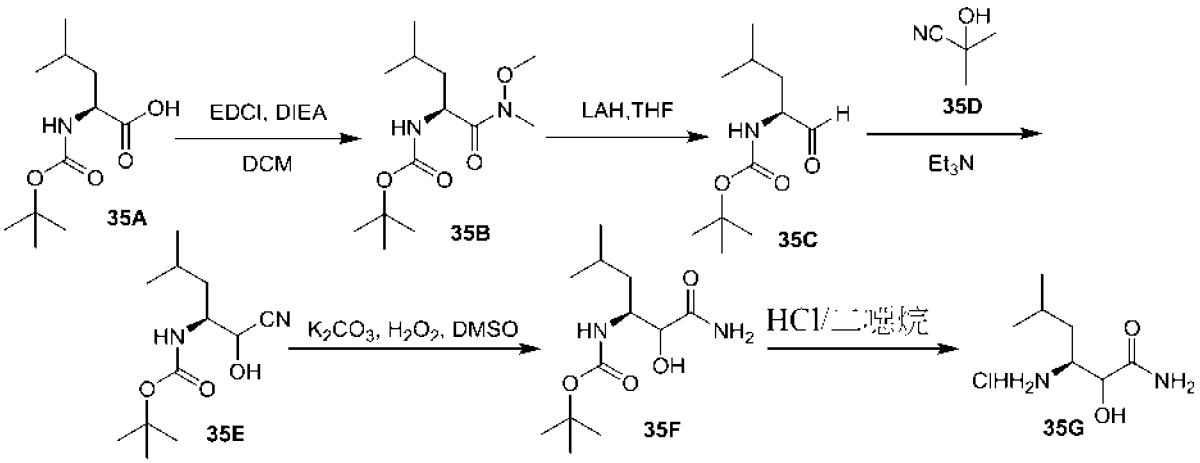
化合物**34** (50 mg，產率：62.8%，白色固體)如實例**6**中，自相應中間物化合物**34E**及**21G**製備。化合物**34**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d,

J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 4H), 7.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.84 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M + H_2O + H)^+$ 404.1。

實例15

化合物35、205

(*S*)-*N*-(1-胺基-5-甲基-1,2-二側氧基己-3-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺(35)



在0℃下，向化合物**35A** (20 g，86.47 mmol)、N-甲氧基甲烷胺(12.65 g，129.71 mmol，HCl)、HOBt (11.68 g，86.47 mmol)於DCM (400 mL)中之溶液中添加DIEA (33.53 g，259.41 mmol，45.31 mL)。此後，在0℃下攪拌反應混合物0.1小時，接著添加EDCI (19.89 g，103.76 mmol)，添加之後，在25℃下攪拌反應混合物16小時。濃縮反應混合物獲得殘餘物，且將殘餘物溶解於EtOAc (400 mL)中，用1N HCl (400 mL × 2)、飽和$NaHCO_3$ (400 mL × 2)及鹽水(400 mL)洗滌。有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚~石油醚:EtOAc = 10:1)純化殘餘物。獲得呈無色油狀之化合物**35B** (40.32 g，產率：84.98%)，^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.04 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 3.77 (s,

3H), 3.18 (s, 3H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.42 (s, 10H), 0.93 (dd, *J* = 6.5, 14.2 Hz, 6H)。

在0℃下，在N_2氛圍下，向LAH (1.53 g，40.41 mmol)於THF (200 mL)中之混合物逐滴添加化合物**35B** (10.08 g，36.74 mmol)於THF (100 mL)中之溶液。添加後，在0℃下攪拌反應混合物2小時。在0℃下，向反應混合物中逐滴添加EtOAc (150 mL)，且用1N HCl酸化至pH ~ 1~2，接著添加$NaHCO_3$飽和水溶液(150 mL × 3)及鹽水(150 mL)。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。獲得呈黃色油狀之化合物**35C** (27.89 g，產率：88.15%)，其可未經純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 9.71 - 9.32 (m, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.20 (br d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.43 - 1.40 (m, 10H), 0.93 (dd, *J* = 1.4, 6.5 Hz, 6H)。

在25℃下攪拌化合物**35C** (4 g，18.58 mmol)、化合物**35D** (3.16 g，37.16 mmol，3.40 mL)及Et_3N (2.26 g，22.30 mmol，3.09 mL)於無水DCM (40 mL)中之溶液16小時。反應混合物用50 mL DCM稀釋，用0.5 N HCl (100 mL)、水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:EtOAc = 10:1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物**35E** (3.9 g，產率：86.63%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 4.80 (br s, 1H), 4.58 - 4.36 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 0.5H), 3.77 (br s, 0.5H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.51 - 1.33 (m, 10H), 1.03 - 0.89 (m, 6H)。

在N_2下，在0℃下，向化合物**35E** (15 g，61.90 mmol)及K_2CO_3 (17.11 g，123.80 mmol)於DMSO (300 mL)中之溶液中添加H_2O_2 (70.17

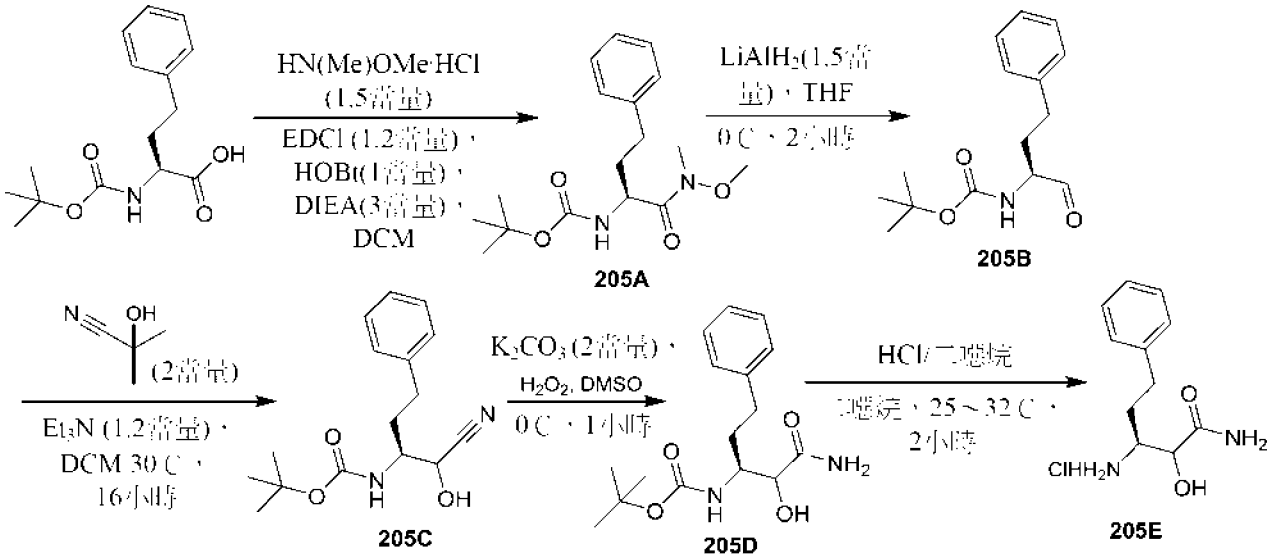
g，2.15 mol，60 mL)。在添加之後，在0℃下攪拌反應混合物1小時。接著反應混合物用水(150 mL)稀釋且在冰水中用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液(300 mL)緩慢地淬滅。混合物用EtOAc (300 mL × 3)萃取且經合併之萃取物用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液(300 mL × 3)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物用EtOAc (20 mL)及MTBE (200 mL)稀釋，收集固體且真空乾燥。獲得呈白色固體狀之化合物**35F** (15.15 g，產率：47.01%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.31 - 6.96 (m, 2H), 6.33 (br d, *J* = 9.0 Hz, 0.6H), 5.95 (d, *J* = 9.5 Hz, 0.4H), 5.44 (br d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.93 - 3.65 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.41 - 1.23 (m, 10H), 0.95 - 0.70 (m, 7H)。

在25℃下，向化合物**35F** (5.42 g，20.82 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(4M, 55 mL)。添加後，在25℃下攪拌反應混合物2小時。濃縮反應物，且向反應混合物添加40 mL MTBE且攪拌混合物5分鐘。接著過濾混合物獲得所要化合物。獲得呈白色固體狀之化合物**35G** (3.8 g，產率：92.80%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (br s, 1.5H), 7.87 (br s, 0.5H), 7.57 - 7.35 (m, 2H), 4.22 (d, *J* = 2.5 Hz, 0.7H), 4.02 (d, *J* = 3.8 Hz, 0.3H), 3.57 (s, 1H), 3.45 (br d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.81 - 1.58 (m, 1H), 1.54 - 1.33 (m, 1.3H), 1.21 (ddd, *J* = 4.3, 9.5, 14.1 Hz, 0.7H), 0.93 - 0.67 (m, 6H)。

化合物**35** (48 mg，產率44.55%，白色固體)如實例5中，自相應中間物化合物**23A**及**35G**製備。化合物**35**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 3H), 5.20 (ddd, *J* = 3.3, 7.0, 10.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.74 - 1.62

(m, 1H), 1.56 - 1.36 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.89 - 0.84 (m, 3H)。

(*S*)-*N*-(1-胺基-1,2-二側氧基-5-苯基戊-3-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺(205)



在0℃，在N_2下，向(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-苯基丁酸(5 g，17.90 mmol)及N-甲氧基甲胺(2.76 g，28.26 mmol，HCl)、HOBt (2.55 g，18.84 mmol)於DCM (100.00 mL)中之混合物中逐滴添加DIEA (9.88 mL，56.53 mmol)及分部分添加EDCI (4.33 g，22.61 mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘，接著在25℃下攪拌混合物16小時。反應混合物用H_2O (200 mL)稀釋。分離兩個層且水相用乙酸乙酯(2 × 150 mL)萃取。經合併之有機層用0.5 N HCl (2 × 150 mL)及$NaHCO_3$ (2 × 150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=10:1至3:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**205A** (4.15 g，68.32%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.04 (m, 4H), 4.45 - 4.21 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m , 1H), 1.86 - 1.65 (m, 2H), 1.45 - 1.29 (s,

9H)。

在0℃下，在N_2氛圍下，向$LiAlH_4$ (88.3 mg，2.32 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中逐滴添加化合物**205A** (500 mg，1.55 mmol)於THF (15 mL)中之溶液。添加後，在0℃下攪拌反應混合物2小時。混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋且用1N HCl (20 mL)、飽和$NaHCO_3$ (2 × 20 mL)、鹽水(15 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈黃色油狀之化合物**205B** (400 mg，1.52 mmol)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.4 (s, 1H), 7.33 - 7.05 (m, 5H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 2.71 - 2.51 (m, 2H), 1.97 - 1.9 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.51 - 1.25 (m, 10H)。

在30℃下攪拌化合物**205B** (1.86 g，7.06 mmol)、2-羥基-2-甲基丙腈(1.29 mL，14.12 mmol)及Et_3N (1.17 mL，8.47 mmol)於無水DCM (60 mL)中之溶液16小時。反應混合物用DCM (50 mL)稀釋，用0.5N HCl (20 mL)、水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=5/1至3:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**205C** (900mg，43.90%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 - 7.21 (m, 5H), 6.75 - 6.58 (m, 1H), 4.70 - 4.29 (m, 1H), 3.80 - 3.51 (m, 1H), 2.86 - 2.68 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 2.04 - 1.64 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 9H)。

在0℃下，向化合物**205C** (900 mg，3.1 mmol)及K_2CO_3 (856.9 mg，6.2 mmol)於DMSO (18 mL)中之溶液中添加H_2O_2 (3.06 mL，106.14 mmol)。在添加之後，在0℃下攪拌反應混合物1小時。反應混合物用水(200 mL)稀釋且在冰水中用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液(500 mL)緩慢地淬滅。混合物用EtOAc (3 × 500 mL)萃取且經合併之萃取物用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液

(2 × 300 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。混合物用MTBE處理，接著過濾獲得呈白色固體狀之化合物**205D** (500 mg，52.30%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 7.34 - 7.11 (m, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 1H), 5.54 - 5.35 (m, 1H), 5.19 - 5.05 (m, 2H), 4.28 - 4.12 (m, 1H), 3.85 - 3.72 (s, 1H), 2.81 - 2.54 (m, 2H), 2.24 - 1.99 (m, 2H), 2.98 - 2.78 (m, 1H), 1.65 - 1.41 (m, 9H)。

在25℃下，向化合物**205D** (250 mg，810.71 umol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(4M，1.06 mL)。添加之後，在32℃下攪拌反應物2小時且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10:1至1:2)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**205E** (180 mg，90.64%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 8.15 - 8.02 (m, 1H), 8.01 - 7.75 (m, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.05 (m, 5H), 6.52 - 6.24 (s, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 1.95 - 1.61 (m, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 2H)。

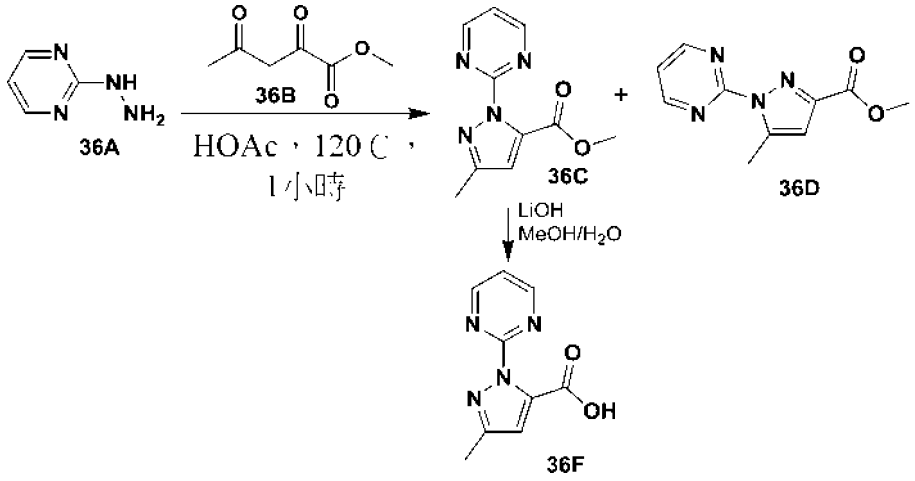
化合物**205** (23.5 mg，31.69%產率，黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物化合物**23A**及**205E**製備。化合物**205**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 - 7.72 (m, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.26 - 7.12 (m, 4H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.66 (br s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 5.51 - 5.34 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 392.1。

實例16

化合物36、49、409、455

(S)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(嘧啶-2-基)-1H-吡

唑-5-甲醯胺(36)



向化合物**36B** (1.31 g，9.08 mmol)於AcOH (50 mL)中之溶液中添加化合物**36A** (1 g，9.08 mmol)。在120℃下攪拌混合物1小時。混合物在DCM (50 mL)中。有機層用水(10 mL)、$NaHCO_3$洗滌至pH ~ 8~9，且經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯= 10:1至5:1)純化殘餘物獲得化合物**36C**及**36D**。化合物**36C** (500 mg，2.29 mmol，25.24%產率，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 - 8.79 (m, 2H), 7.67 - 7.45 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。化合物**36D** (1 g，50.47%產率，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 - 8.89 (m, J=4.9 Hz, 2H), 7.67 - 7.55 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

中間物化合物**36F** (39.6 mg，90%產率，白色固體)如實例**85**中自化合物**36C**製備。MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 205。化合物**36** (15.5 mg，43.77%產率，褐色固體)如實例**5**中自相應中間物化合物**36F**製備。化合物**36**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 - 8.95 (m, 2H), 8.50 - 8.39 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 5.51 - 5.45 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H),

2.58 (s, 3H)。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(嘧啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(49)

遵照用於化合物**36**之程序，自相應中間物化合物**36D**製備化合物**49** (21 mg，38.4%產率，白色固體)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 - 8.98 (m, 1H), 8.76 - 8.70 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 4H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.27 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+Na)^+$ 379。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(409)**

遵照用於化合物**36**之程序，自相應起始物質，即4-肼基嘧啶及中間物化合物**274D**製備化合物**409** (4225.7 mg，80.2%產率，白色固體)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 5H), 6.52 (s, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 379.0。

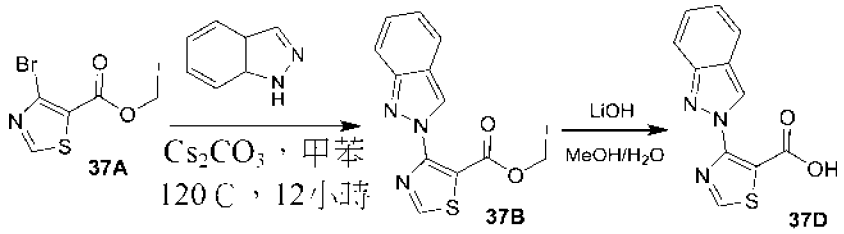
***N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(嘧啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(455)**

遵照用於化合物**36**之程序，自相應起始物質，即**36F**及3-胺基-*N*-環丙基-2-羥基-4-苯基丁醯胺製備化合物**455** (180 mg，71.6%產率，白色固體)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 - 9.00 (m, 1H), 9.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.44 (t, J

= 4.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 5.31 - 5.24 (m, 1H), 3.12 (dd, *J* = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 0.67 - 0.54 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 419.2。

實例17

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2*H*-吲唑-2-基)噻唑-5-甲醯胺(37)



在110℃下攪拌化合物**37A** (250 mg，2.12 mmol)、Cs_2CO_3 (2.07 g，6.36 mmol)於甲苯(40 mL)中之混合物13小時。濃縮混合物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1至5:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**37B** (43.75 mg，7.55%產率)。MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 274。^1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 8.93 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.85 - 7.65 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 2H), 1.28 (m, 3H)。

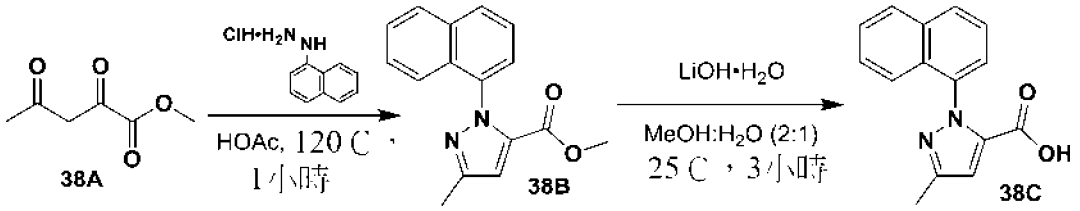
在27℃下攪拌化合物**37B** (35 mg，128.06 μmol)、LiOH (9.2 mg，384.18 μmol)於水(1 mL)及MeOH (5 mL)中之混合物2小時。蒸發MeOH。向殘餘物添加水(10 mL)。混合物用MTBE (5 mL)萃取且分離。水層用1N HCl酸化至pH ~ 3且用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層乾燥且濃縮獲得呈褐色固體狀之化合物**37D** (25.3 mg，80.55%產率)。

化合物**37** (4 mg，8.47 μmol，產率5.95%，黃色固體)如實例**5**中，

自相應中間物羧酸化合物**37D**製備。化合物**37**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 12.72 - 12.49 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 2H), 7.20 - 6.98 (m, 6H), 6.83 - 6.72 (m, 1H), 5.97 - 5.84 (m, 1H), 5.52 - 5.40 (m, 1H), 3.56 - 3.33 (m, 2H)。

實例18

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(萘-1-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(38)



在120℃下攪拌由化合物萘-1-基 肼鹽酸鹽(4.05 g，20.81 mmol)及化合物**38A** (3.0 g，20.81 mmol)於AcOH (30 mL)中組成之混合物1小時。將反應混合物冷卻至25℃，減壓濃縮且用CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋。有機相用飽和$NaHCO_3$ (20 mL × 2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且減壓濃縮濾液獲得殘餘物，其藉由急驟矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)純化獲得呈褐色固體狀之化合物**38B** (154.3 mg，2.79%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 267.1。

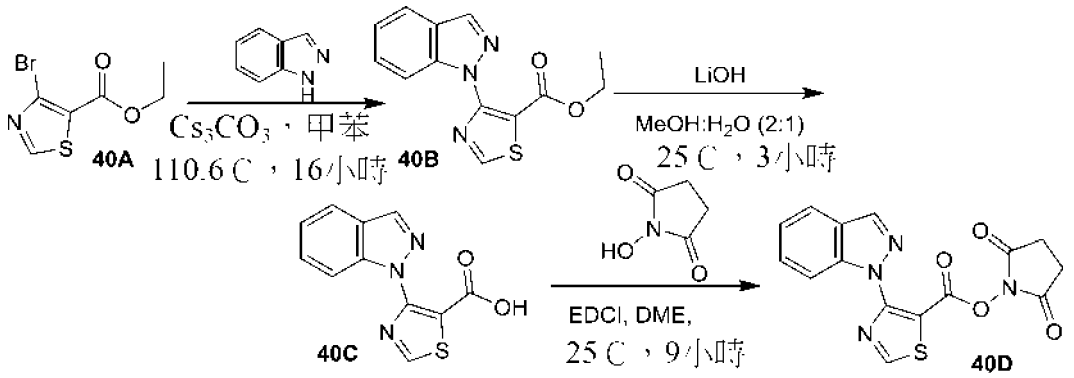
向化合物**38B** (160 mg，570.78 μmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物一次性添加LiOH • H_2O (71.9 mg，1.71 mmol)且在25℃下攪拌混合物3小時。減壓濃縮反應混合物以移除MeOH。殘餘物用H_2O (10 mL)稀釋，用1N HCl調整至pH ~ 3，接著用EtOAc (40 mL ×3)萃取。

經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**38C** (140 mg，產率97.23%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 7.96 - 7.83 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.37 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 252.9。

化合物**38** (10.6 mg，產率：13.31%，白色固體)如實例5中，自相應中間物羧酸化合物**38C**製備。化合物**38**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.57 - 7.43 (m, 4H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 3H), 6.82 - 6.72 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 6.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.48 - 5.33 (m, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.40 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 427.2。

實例19

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(1*H*-吲唑-1-基)噻唑-5-甲醯胺(40)



在110.6℃下攪拌由化合物**40A** (500 mg，2.12 mmol)、吲唑(250.5 mg，2.12 mmol)、Cs_2CO_3 (2.07 g，6.36 mmol)於甲苯(40 mL)中組成之混合物16小時。接著將反應混合物冷卻至25℃，過濾且減壓濃縮。藉由製備型HPLC(HCl條件)純化所獲得之殘餘物獲得呈淡黃色固體狀之化合物**40B** (56 mg，9.67%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.94 (s,

1H), 8.26 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.17 - 1.12 (m, 1H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H)。

向化合物**40B** (50 mg，182.94 μmol)於MeOH (2 mL)中之混合物中一次性添加LiOH (13.1 mg，548.83 μmol)且在25℃下攪拌混合物3小時。減壓濃縮反應混合物以移除MeOH。殘餘物用H_2O (8 mL)稀釋，用1N HCl調整至pH ~ 3，接著用EtOAc (30 mL ×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**40C** (42 mg，93.61%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.95 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H)。

在25℃下，在N_2下，向由化合物**40C** (42 mg，171.25 μmol)及1-羥基吡咯啶-2,5-二酮(20.7 mg，179.81 μmol)於DME (5 mL)中組成之溶液一次性添加EDCI (49.24 mg，256.87 μmol)。在25℃下攪拌混合物9小時。減壓濃縮反應混合物以移除DME。殘餘物用EtOAc (60 mL)稀釋，用1N HCl (10 mL)及$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL × 3)洗滌。有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈淡黃色油狀之中間物化合物**40D** (60 mg，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 342.8。

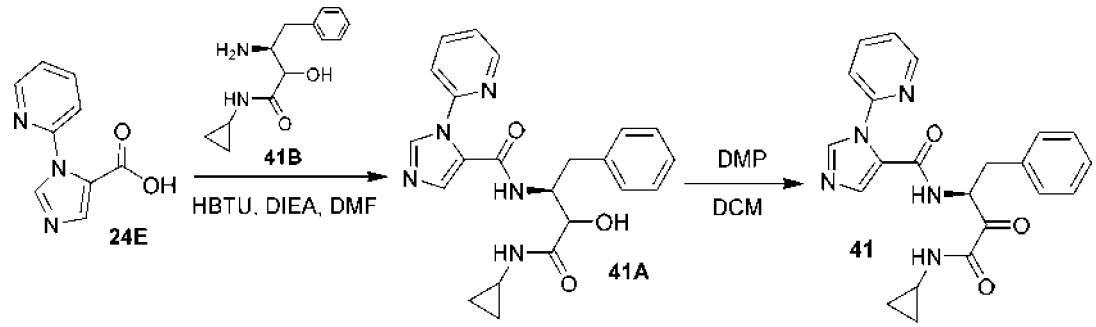
化合物**40** (15.10 mg，50.57%產率，白色固體)如實例**6**中，自相應起始物質化合物**40D**及**12G**製備。化合物**40**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 11.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 5H), 6.77 (br s, 1H), 5.81 - 5.75 (m,

1H), 5.55 (br s, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 420.1。

實例20

化 合 物41-43、64-65、67、71、76、87、100、116、132、134-135、137、203-204

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(吡啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺(41)



在25℃下向化合物**24E** (100 mg，528 μmol)及化合物**41B** (148 mg，634 μmol)於DMF (1.5 mL)中之混合物一次性添加HBTU (240 mg，634 μmol)且攪拌5分鐘，接著添加DIEA (273 mg，2.1 mmol)。在25℃下攪拌混合物30分鐘。LCMS顯示剩餘化合物**24E**且偵測到所需MS。接著藉由製備型HPLC(TFA條件)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**41A** (130 mg，產率：60.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.12 (br s, 1H), 8.49 (br d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.74 (m, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.37 - 7.16 (m, 5H), 7.13 - 7.01 (m, 1H), 4.69 - 4.52 (m, 1H), 4.22 - 4.03 (m, 1H), 3.29 (br s, 1H), 3.11 - 2.74 (m, 2H), 2.69 - 2.51 (m, 1H), 0.77 - 0.59 (m, 2H), 0.56 - 0.38 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 405.2。

在0℃下，向化合物**41A** (130 mg，320 μmol)於DCM (10 mL) 中之溶液中一次性添加DMP (543 mg，1.3 mmol，397 μL)。在25℃下攪拌混

合物10分鐘。LCMS顯示化合物**41A**完全消耗且偵測到一個具有所需MS之主峰。接著，混合物用DCM (80 mL)稀釋，藉由添加10% $Na_2S_2O_3$/$NaHCO_3$飽和水溶液(v/v = 1/1，20 mL)淬滅。分離有機層且用DCM (30 mL × 2)萃取水層。經合併之有機層用H_2O (10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得白色固體。接著，藉由自異丙基醚(20 mL)重新結晶來純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**41** (20.6 mg，產率：30.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.79 (br d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (br d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.0, 5.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 4H), 7.24 (br d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.32 - 5.22 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.19 (dd, *J* = 13.8, 3.6 Hz, 1H), 2.89 - 2.71 (m, 2H), 0.70 - 0.64 (m, 2H), 0.60 - 0.55 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 403.2。

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(1-苯基-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺(42)

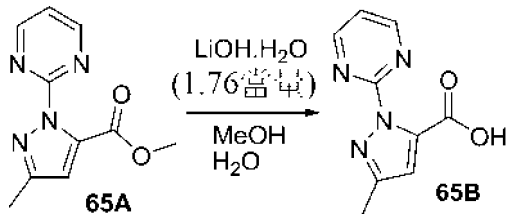
化合物**42** (19.3 mg，產率：55.2%，黃色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**34E**製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 8.82 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 8.57 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 4.4 Hz, 4 H), 7.27 - 7.20 (m, 1 H), 6.48 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 5.34 - 5.26 (m, 1 H), 3.21 (dd, *J* = 13.8, 3.6 Hz, 1 H), 2.86 (dd, *J* = 13.8, 10.3 Hz, 1 H), 2.81 - 2.72 (m, 1 H), 0.71 - 0.63 (m, 2 H), 0.62 - 0.53 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$

469.1。

(*S*)-1-(苯并[*D*]噻唑-2-基)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺(43)

化合物**43** (24.4 mg，產率：43%，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**29D**製備。化合物**43**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.77 (br d, J = 4.9 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.59 - 7.43 (m, 2 H), 7.27 (d, J = 4.0 Hz, 4 H), 7.22 - 7.12 (m, 1 H), 5.34 - 5.16 (m, 1 H), 3.18 (dd, J = 13.9, 3.3 Hz, 1 H), 2.83 (dd, J = 13.7, 10.1 Hz, 1 H), 2.72 (br d, J = 4.2 Hz, 1 H), 0.69 - 0.58 (m, 2 H), 0.54 (br d, J = 2.9 Hz, 2 H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 460.1。

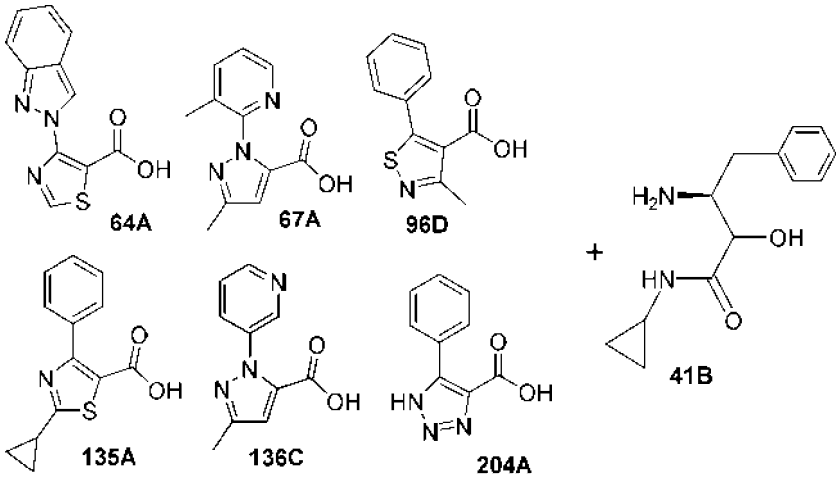
(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(嘧啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(65)



向化合物**65A** (80 mg，366.62 μmol)於MeOH (5 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物添加LiOH.H_2O (27.1 mg，645.87 μmol)。在31℃下攪拌混合物1小時。蒸發混合物移除MeOH，接著將其用水(3×50 mL)洗滌且用MTBE (2 × 50 mL)萃取。用1N HCl將水層酸化至pH ~ 4，接著溶液用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**65B** (50 mg，66.79%產率)。

化合物**65** (11.8 mg，87.93%產率，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物化合物**65B**及**41B**製備。化合物**65**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)

δ 8.94 (s, 2H), 8.87 - 8.79(m, 1 H), 8.51 - 8.44 (m,1H), 7.62 - 7.55 (m,1H), 7.34 - 7.09 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 5.53 - 5.39 (m, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 4H), 3.10 - 3.00 (m, 1H),2.81 - 2.71 (m,1H), 2.56 (s, 3H), 0.71 - 0.54 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 419.2。



(S)-N-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2H-吲唑-2-基)噻唑-5-甲醯胺(64)

化合物**64** (48.2 mg，87.93%產率，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**64A**製備。化合物**64**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 - 11.83 (m, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.95 - 8.84 (m, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 5H), 5.71 - 5.60 (m, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 3H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 0.73 - 0.54 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 460.1。

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(3-甲基吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(67)

化合物**67** (30.8 mg，38.6%產率，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**67A**製備。化合物**67**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.24

(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.2 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.66 - 5.58 (m, 1H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 0.91 - 0.84 (m, 2H), 0.64 - 0.57 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 432.1。

(*S*)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-N-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺(71)

化合物**71** (75 mg，78.1%產率，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**70D**製備。化合物**71**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (br s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.74 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (br s, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 6H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 5.42 - 5.25 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 3.5, 13.7 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 10.0, 13.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 0.70 - 0.42 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 443.0。

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(5-苯基嘧啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (76)

化合物**76** (24.7 mg，44.7%產率，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**74E**製備。化合物**76**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.46 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 5H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 3H), 6.93 (br s, 1H), 5.86 - 5.82 (m, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 2.86 -2.82 (m, 1H), 0.92 - 0.86 (m, 2H), 0.64 -0.62 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 481.0。

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(4-苯基-1*H*-吡唑-1-基)噻唑-5-甲醯胺(87)

化合物**87** (60.0 mg，75.3%產率，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**21D**製備。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.72 (br. d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.68 - 8.64 (m, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 5H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 5.86 - 5.74 (m, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 0.93 - 0.82 (m, 2H), 0.68 - 0.58 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 486.1。

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺(100)

化合物**100** (85 mg，83.27%產率，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**23A**製備。化合物**100**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.94 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 5H), 5.48 (ddd, J = 3.3, 7.6, 10.7 Hz, 1H), 3.25 (br dd, J = 3.2, 14.0 Hz, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 0.73 - 0.56 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 418.1。

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-苯基異噻唑-4-甲醯胺(116)

化合物**116** (88.00 mg，87.41%產率，灰白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**96D**製備。化合物**116**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (s, 5H), 7.20 - 7.09 (m, 3H), 6.86 (br s, 1H), 6.77 - 6.68

(m, 2H), 5.93 (br d, *J*=6.6 Hz, 1H), 5.68 - 5.57 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 0.93 - 0.81 (m, 2H), 0.69 - 0.53 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 434.1。

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (132)

化合物**132** (72.8 mg，60.40%產率，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**136C**製備。化合物**132**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.57 - 8.54 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 4H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.64 - 6.56 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.62 - 5.54 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 0.92 - 0.85 (m, 2H), 0.66 - 0.59 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 418.1。

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(異喹啉-4-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (134)

化合物**134** (57.4 mg，62.9%產率，黃色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**133D**製備。化合物**134**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 3H), 6.92 (br s, 2H), 6.84 (br s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.50 - 5.41 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 0.87 - 0.82 (m, 2H), 0.63 - 0.53 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 468.1。

(*S*)-2-環丙基-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-苯基噻

唑-5-甲醯胺 (135)

化合物**135** (52.8 mg，53.03%產率，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**135A**製備。化合物**135**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 6.85 (br s, 1H), 6.80 - 6.70 (m, 2H), 6.17 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.54 - 5.45 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 2.89 - 2.84 (m, 1H),2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 1.13 - 1.08 (m, 2H), 0.91 - 0.79 (m, 2H), 0.64 - 0.54 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 460.1。

(*S*)-3-(*第三丁基*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (137)

化合物**137** (96.70 mg，64.74%產率，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**128A**製備。化合物**137**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.31 - 7.27(m, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 5H), 6.87 (br s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.77 - 5.68 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 1.16 (s, 9H), 0.89 - 0.81 (m, 2H), 0.64 - 0.54 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 459.2。

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(4-苯基噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (203)

化合物**203** (30 mg，產率60.18%，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**82D**製備。化合物**203**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.12 - 7.06 (m,

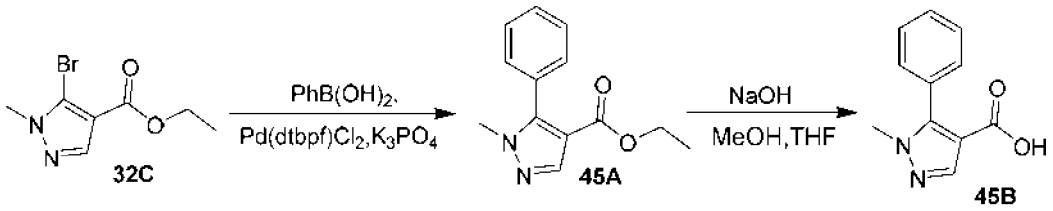
3H), 7.01 - 6.94 (m, 3H), 6.84 (br s, 1H), 5.65 - 5.58 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 0.86 - 0.80 (m, 2H), 0.61 - 0.53 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 500.1。

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲醯胺 (204)

化合物**204** (4 mg，8.9%產率，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**204A**製備。化合物**204**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) T = 80 ：δ 8.55 (br s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 7.32 - 7.20 (m, 5H), 5.51 - 5.45 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 0.71 - 0.66 (m, 2H), 0.64 - 0.59 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 404.1。

實例21

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-5-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (45)



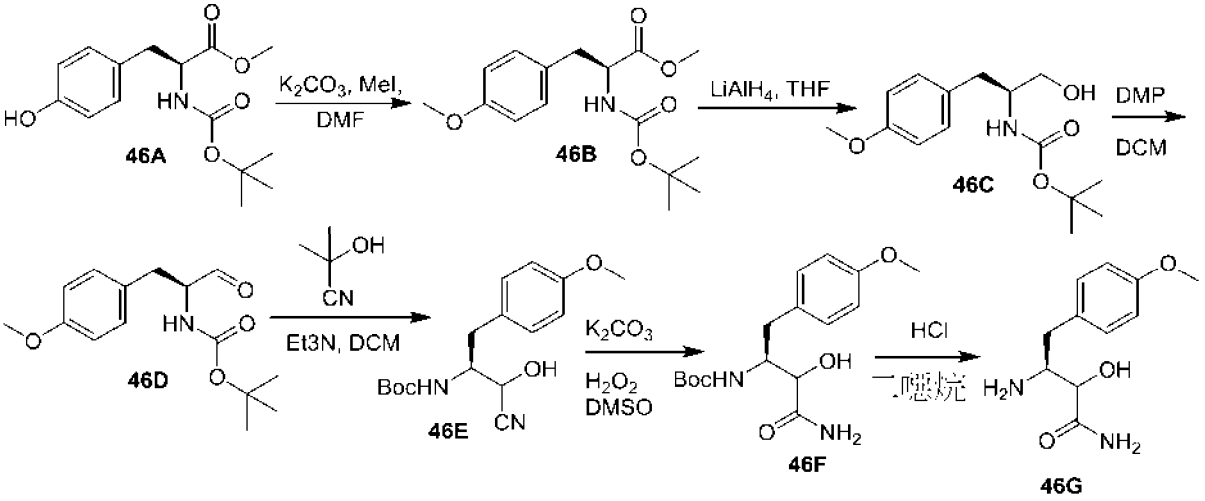
將乙基化合物**32C** (500.0 mg，2.15 mmol)、苯基硼酸(262.1 mg，2.15 mmol)、$Pd(dtbpf)Cl_2$ (140.1 mg，215.00 μmol)、K_3PO_4 (1.37 g，6.45 mmol)於二噁烷(30 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著在70℃下在N_2氛圍下攪拌混合物1小時。濃縮混合物且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋，用HCl (1M，50 mL)、$NaHCO_3$飽和水溶液(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈褐色油狀之中間物化合物**45A** (490 mg，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 230.9。

向化合物**45A** (490.0 mg，2.13 mmol)於MeOH (5 mL)及THF (5 mL)中之溶液中添加NaOH (2 M，21.28 mL)。在60℃下攪拌混合物1小時。濃縮混合物且用H_2O (10 mL)稀釋，混合物用乙酸乙酯(10 mL)萃取，向水相添加HCl (1M)直至pH ~ 3，接著混合物用乙酸乙酯(20 mL)萃取，有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。獲得呈褐色固體狀之化合物**45B** (400 mg，產率：93.0%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 5H), 3.63 (s, 3H)。

化合物**45** (50.0 mg，產率：71.4%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**45B**製備。化合物**45**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 3H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 6.85 - 6.65 (m, 3H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 5.55 - 5.40 (m, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 3H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 377.1。

實例22

(*S*)-*N*-(4-胺基-1-(4-甲氧基苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺(46)



在0℃下，向化合物**46A** (13 g，44.02 mmol，1當量)於DMF (150

mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (12.17 g，88.04 mmol，2當量)。添加之後，在此溫度下攪拌混合物0.2小時，接著在0℃下逐滴添加CH_3I (8.97 g，63.20 mmol，3.93 mL)。在25℃下攪拌所得混合物18.8小時。反應混合物用EtOAc (50 mL)稀釋。經合併之有機層用鹽水(100 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈無色油狀之化合物**46B** (13.4 g，產率：98.4%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.96 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.55 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.09 - 2.94 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

在0℃下，將LAH (490 mg，12.92 mmol，2當量)於THF (10 mL)中之溶液脫氣且用N_2淨化3次，且逐滴添加化合物**46B** (2 g，6.46 mmol，1當量)於THF (30 mL)中之混合物，接著在0℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2小時。反應混合物藉由添加H_2O (0.5 mL)，接著添加NaOH (H_2O中15%，0.5 mL)、H_2O (1.5 mL)來淬滅，接著用EtOAc (20 mL)稀釋，經Na_2SO_4乾燥，且攪拌30分鐘，接著過濾獲得有機層。經合併之有機層用鹽水(20 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈無色油狀之化合物**46C** (1.48 g，產率：81.4%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 - 6.78 (m, 2H), 4.69 (br s, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 - 3.48 (m, 2H), 2.77 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。

將DMP (1.51 g，3.56 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液脫氣且用N_2淨化3次，接著逐滴添加含化合物**46C** (500 mg，1.78 mmol)之DCM (10 mL)，接著在25℃下在N_2氛圍下攪拌混合物20小時。反應混合物藉由添加$Na_2S_2O_3$飽和水溶液(15 mL)及$NaHCO_3$飽和水溶液(15 mL)淬滅，接著用

DCM (10 mL)稀釋且用H_2O (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈黃色固體狀之化合物**46D** (430 mg，產率：86.48%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.62 (s, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.84 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.05 (br d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.06 (br d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)。

向化合物**46D** (1.53 g，5.48 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加化合物2-羥基-2-甲基丙腈(3.30 g，38.78 mmol，3.55 mL)及Et_3N (832 mg，8.22 mmol，1.14 mL)。在25℃下攪拌混合物2小時。反應混合物藉由添加1N HCl (20 mL)淬滅，接著用H_2O (20 mL)稀釋且用DCM (20 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1至4:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**46E** (980 mg，產率：58.37%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 - 6.97 (m, 2H), 6.90 - 6.71 (m, 2H), 4.96 - 4.72 (m, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 1H), 3.74 - 3.72 (m, 3H), 3.07 - 2.66 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

向化合物**46E** (980 mg，3.20 mmol)及K_2CO_3 (885 mg，6.40 mmol)於DMSO (15 mL)中之溶液中添加H_2O_2 (9.3 mL，純度：30%)。在0℃下攪拌混合物2小時。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**46F** (560 mg，產率：53.95%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 - 6.97 (m, 2H), 6.90 - 6.71 (m, 2H), 4.96 - 4.72 (m, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 1H), 3.74 - 3.72 (m, 3H), 3.07 - 2.66

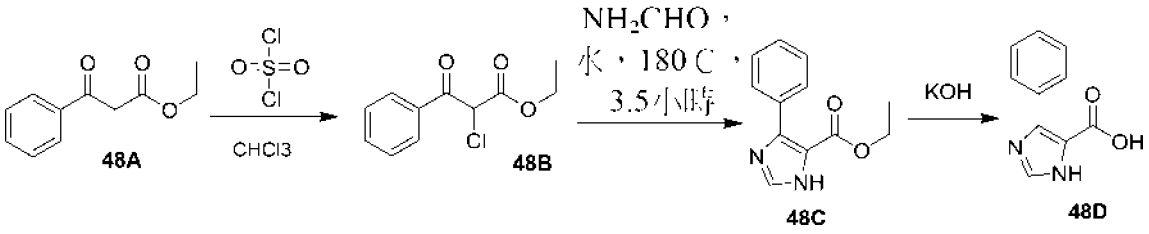
(m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

向化合物**46F** (500 mg，1.54 mmol)於EtOAc (5 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (4 M，5 mL)。在25℃下攪拌混合物1小時。反應混合物用MTBE (20 mL)稀釋，且過濾獲得呈白色固體狀之化合物**46G** (300 mg，產率：73.97%，HCl)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 - 7.81 (m, 3H), 7.51 (br s, 2H), 7.26 - 7.07 (m, 2H), 6.95 - 6.79 (m, 2H), 6.65 - 6.35 (m, 1H), 4.21 - 3.78 (m, 1H), 3.71 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.53 (br s, 1H), 2.87 - 2.62 (m, 2H)。

化合物**46** (65 mg，產率：65.3%，白色固體)如實例**15**中，自相應中間物化合物**23A**及**46G**製備。化合物**46**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 - 8.64 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.32 (m, 3H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 6.89 - 6.76 (m, 2H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 3H), 3.23 - 2.95 (m, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M +H)$^+$ 408.1。

實例23

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-苯基-1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (48)



向冷卻至0℃的化合物**48A** (40 g)於$CHCl_3$ (200 mL)中之溶液逐滴添加硫醯氯(34 g)。混合物升溫至30℃持續0.5小時且在70℃下加熱5小時。冷卻至室溫後，反應混合物用氯仿(40 mL)稀釋，用$NaHCO_3$水溶液(40

mL × 2)、水(20 mL)，接著鹽水(30 mL)連續洗滌。有機相經Na_2SO_4乾燥且蒸發獲得呈黃色固體狀之化合物**48B** (47 g，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 - 7.87 (m, 2H), 7.67 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.67 - 7.38 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.29 - 5.26 (m, 1H), 4.39 - 4.21 (m, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.40 - 1.14 (m, 3H)。

在180℃下加熱化合物**48B** (20 g)於NH_2CHO (40 g，882.40 mmol，35 mL)及水(3.2 g，176.48 mmol)中之溶液3.5小時。使混合物冷卻至室溫，接著添加水(50 mL)且用DCM (100 mL × 3)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由急驟矽膠層析(溶離劑0 ~ 100%乙酸乙酯/石油醚梯度@ 40 mL/min)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**48C** (1.3 g)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (d, J=7.3 Hz, 7H), 4.28 - 4.08 (m, 2H), 1.24 (br t, J=6.8 Hz, 1H), 1.29 - 1.10 (m, 1H)。

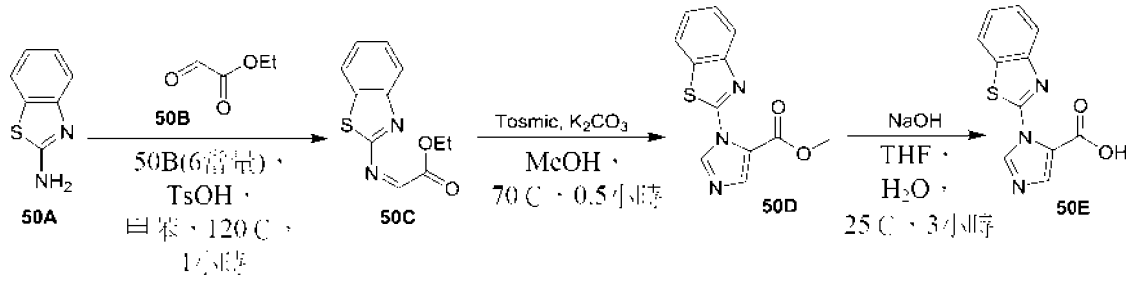
在0℃下，向乙基化合物**48C** (800 mg，3.70 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加KOH (2.1 g，37.00 mmol)於H_2O (20 mL)中之溶液。添加之後，在70℃下攪拌反應混合物16小時，向反應混合物添加20 mL水且混合物用MTBE (20 mL)萃取。水層用1N HCl酸化至pH ~ 4且過濾獲得所要化合物。濾液用EtOAc (50 mL×3)萃取。經合併之萃取物用鹽水(50 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥，真空濃縮混合物獲得呈白色固體狀之所要化合物**48D** (500 mg，產率71.81%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.42 - 12.33 (m, 1H), 7.97 - 7.67 (m, 3H), 7.48 - 7.21 (m, 3H)。

化合物**48** (10 mg，產率25.1%，淡黃色固體)如實例**5**中，自相應中

間物羧酸化合物**48D**製備。化合物**48**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 - 8.17(m, 1H), 8.00-7.53 (m, 5H), 7.46 - 7.13 (m, 8H), 5.50 - 5.30 (m, 1H), 4.31 - 4.05 (m, 1H), 3.32 - 3.21(m, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 363.2。

實例24

(S)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (50)



在120℃下攪拌化合物**50A** (20 g，133 mmol)、化合物**50B** (136 g，665 mmol)、TsOH.H_2O (2.5 g，13.3 mmol)於甲苯(200 mL)中之混合物1小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 3：1，R_f ~ 0.5)指示**50A**幾乎耗盡且形成一個新斑點。減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 20:1至5:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**50C** (30 g，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (s, 1H), 7.98 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.07 (m, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 234.9。

在70℃下攪拌甲基**50C** (10 g，45.4 mmol)、TosMIC (17.7 g，90.8 mmol)、K_2CO_3 (9.4 g，68.1 mmol)於MeOH (200 mL)中之混合物0.5小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 3:1，R_f = 0.4)指示50C完全消耗且形成一些新斑點。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=20:1至3:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**50D** (1.2

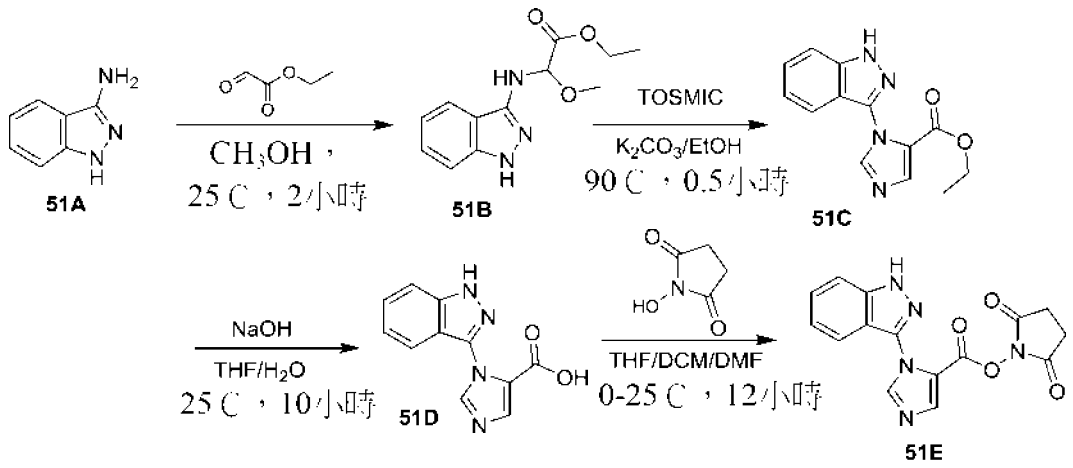
g，產率：10.2%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 3H), 7.58 (dt, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.51 (s, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 259.9。

向**50D** (1.1 g，4.24 mmol)於THF (30 mL)、H_2O (5 mL)中之溶液中添加NaOH (339 mg，8.48 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物3小時。LCMS顯示**50D**完全消耗且偵測到一個具有所需MS之主峰。濃縮反應混合物獲得殘餘物。將殘餘物溶解於水(10 mL)中，藉由HCl水溶液調整至pH ~ 5，過濾且濃縮濾餅獲得呈灰色固體狀之產物**50E** (0.6 g，產率：57.7%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 245.9。

化合物**50** (12.9 mg，產率：18.8%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**50E**製備。化合物**50**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (br d, J = 7.7 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.12 - 8.03 (m, 2 H) 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.57 - 7.45 (m, 2 H) 7.26 (d, J = 4.2 Hz, 4 H) 7.20 - 7.16 (m, 1 H) 5.33 - 5.20 (m, 1 H) 3.18 (br dd, J = 13.9, 3.5 Hz, 1 H) 2.90 - 2.76 (m, 1 H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 420.0。

實例25

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(1*H*-吲唑-3-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺(51)



向**51A** (8.7 g，65.3 mmol)於MeOH (90 mL)中之溶液中添加2-側氧基乙酸乙酯(20 g，98.01 mmol)。在25℃下攪拌2小時之後，過濾混合物且濃縮獲得呈褐色固體狀之粗產物**51B** (15 g，粗產物)，其未經純化即用於下一步驟。

向**51B** (15 g，69.1 mmol)於EtOH (400 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (14.5 g，104 mmol)及TosMIC (11.6 g 59.4 mmol)。在90℃下攪拌0.5小時之後，過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1:0至1:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**51C** (2.9 g，產率：16.4%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.04 (br s, 1H), 7.98 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

向**51C** (2.9 g，11.3 mmol)於THF (40 mL)及H_2O (8 mL)中之溶液中添加NaOH (905 mg，22.6 mmol)。在25℃下攪拌混合物10小時。減壓濃縮混合物移除有機溶劑，且用EtOAc (20 mL)萃取。水層用1M HCl酸化至pH ~ 5，接著用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用H_2O (40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得**51D** (1.5 g，產率：58.1%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.20 -

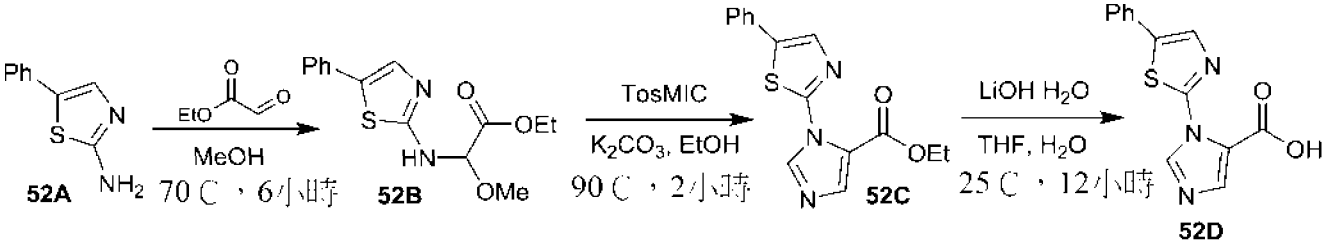
7.15 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 228.9。

在0℃下，向**51D** (500 mg，2.19 mmol)及1-羥基吡咯啶-2,5-二酮(252 mg，2.19 mmol)於THF (10 mL)、DCM (5 mL)及DMF (10 mL)中之溶液添加EDCI (420 mg，2.19 mmol)。添加之後，在25℃下攪拌混合物12小時。真空移除溶劑。殘餘物用EtOAc (50 mL)稀釋，用1N HCl (20 mL)、飽和$NaHCO_3$ (20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。合併有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈黃色固體狀之粗**51E** (476 mg，產率：66.8%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 2.77 (s, 5H)。

化合物**51** (28.5 mg，產率：29.1%，黃色固體)如實例**20**中，自相應中間物化合物**51E**及**41B**製備。化合物**51**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 10.66 (br s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.49 - 7.34 (m, 3 H), 7.34 - 7.28 (m, 1 H), 7.23 - 7.10 (m, 4 H), 7.09 - 6.90 (m, 3 H), 5.65 - 5.53 (m, 1 H), 3.33 (dd, *J* = 14.1, 5.1 Hz, 1 H), 3.15 (dd, *J* = 14.1, 7.3 Hz, 1 H), 2.75 (td, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 1 H), 0.76 - 0.86 (m, 2 H), 0.55 (br d, *J* = 2.6 Hz, 2 H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 443.1。

實例26

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(5-苯基噻唑-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺(52)



在70℃下攪拌化合物**52A** (4.2 g，23.8 mmol)及2-側氧基乙酸乙酯(14.6 g，71.4 mmol) 於MeOH (40 mL)中之混合物6小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 2:1，R_f ~ 0.7)指示化合物**52A**完全消耗，且偵測到一個具有較低極性之主要新斑點。濃縮反應混合物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 20:1至10:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**52B** (7 g，粗產物)。

向化合物**52B** (7 g，23.9 mmol)及K_2CO_3 (6.6 g，47.8 mmol)於EtOH (15 mL)中之混合物添加TosMIC (6.9 g，35.9 mmol)。在90℃下攪拌混合物2小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 2:1，R_f ~ 0.55)指示化合物**52B**完全消耗，且偵測到一個具有較高極性之主要新斑點。濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由矽膠層析法用石油醚:乙酸乙酯=15:1至5:1溶離來純化粗產物獲得呈黃色固體狀之化合物**52C** (6 g，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 299.9。

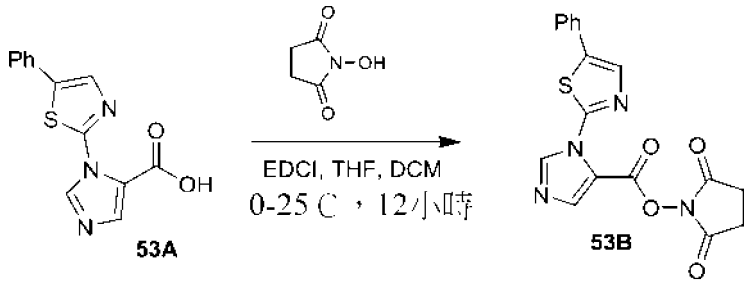
向化合物**52C** (3.5 g，11.69 mmol)於THF (20 mL)及H_2O (6 mL)中之溶液中一次性添加$LiOH.H_2O$ (981 mg，23.3 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1，R_f ~ 0.25)指示化合物**52C**完全消耗且形成一個新斑點。藉由添加HCl (2M)將混合物調整至pH ~ 5，接著沈澱出白色固體，過濾且減壓乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**52D** (1.5 g，產率：47.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 3H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H)。

化合物**52** (50.9 mg，產率：43%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**52D**製備。化合物**52**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ

9.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 3H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 3.21 (dd, *J* = 3.7, 13.8 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 10.3, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 446.0。

實例27

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(5-苯基噻唑-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺(53)



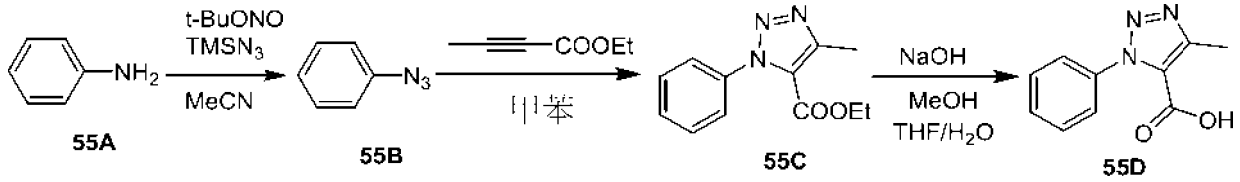
在0℃下，向化合物**53A** (600 mg，2.21 mmol)及化合物1-羥基吡咯啶-2,5-二酮(254 mg，2.21 mmol)於THF (10 mL)中之混合物中逐滴添加EDCI (423 mg，2.21 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物12小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1，R_f ~ 0.4)指示化合物**53A**完全消耗，且偵測到一個具有較低極性之主要新斑點。濃縮反應混合物以移除溶劑。殘餘物用EtOAc (50 mL)稀釋，用H_2O (20 mL)、飽和$NaHCO_3$ (20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌。收集有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮獲得呈黃色固體狀之所需中間物化合物**53B** (700 mg，產率：85.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 2.88 (s, 4H)。

化合物**53** (41 mg，34.3%產率，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**53B**製備。化合物**53**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

9.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 3H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 3.21 (dd, *J* = 13.7, 3.6 Hz, 1H), 2.90 - 2.70 (m, 2H), 0.66 - 0.54 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 486.1。

實例28

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-甲基-1-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲醯胺 (55)



在0℃下，向化合物**55A** (2.5 g，26.8 mmol)於MeCN (50 mL)中之溶液中添加t-BuONO (4.15 g，40.3 mmol)，隨後$TMSN_3$ (4.64 g，40.3 mmol)。在20℃下攪拌反應混合物1小時。蒸發溶劑獲得呈黃色油狀之中間物化合物**55B** (4 g，粗產物)。

在110℃下攪拌化合物**55B** (4 g，粗產物)及化合物丁-2-炔酸乙酯(1 g，8.92 mmol)於甲苯(20 mL)中之混合物5小時。蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 20：1 ~ 5：1)純化粗產物獲得呈黃色油狀之化合物**55C** (150 mg，產率：7.27%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

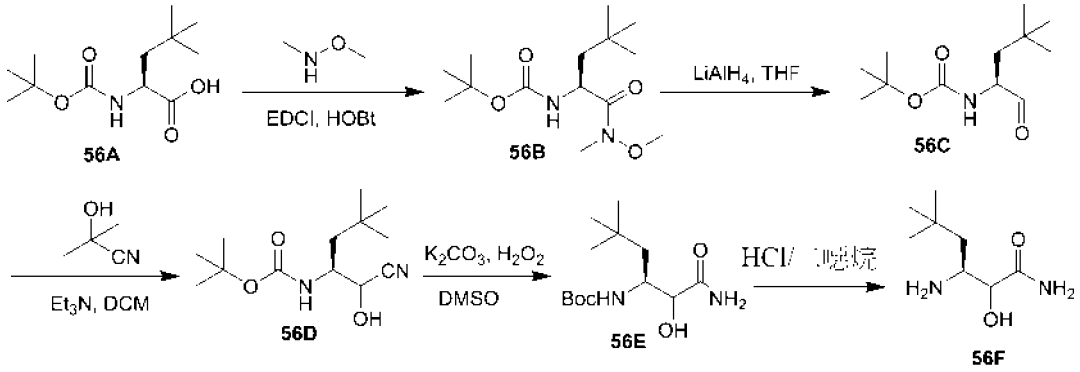
向化合物**55C** (150 mg，649 μmol)於THF (2 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加NaOH (51.9 mg)。在20℃下攪拌反應混合物30分鐘。TLC顯示產生具有較高極性之新峰。蒸發溶劑且添加1M HCl直至pH ~ 6。過濾

混合物且乾燥濾餅獲得呈黃色固體狀之化合物**55D** (120 mg，產率：91.0%)。

化合物**55** (46 mg，121 μmol，產率42.0%，黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**55D**製備。化合物**55**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 7H), 5.38 (br t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.26 (br s, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.21 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 378.1。

實例29

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-甲基-1-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲醯胺 (56)



在0℃下，將化合物**56A** (1.0 g，4.08 mmol)、化合物N,O-二甲基羥胺(478 mg，4.90 mmol，HCl)、HOBt (552 mg，4.08 mmol)及NMM (1.24 g，12.24 mmol，1.35 mL)於$CHCl_3$ (20 mL)中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著分部分添加EDCI (1.17 g，6.12 mmol)。混合物在25℃下，在N_2氛圍下攪拌20小時。反應混合物藉由添加H_2O (20 mL)淬滅，接著用DCM (10 mL)稀釋。經合併之有機層用1N HCl (15 mL × 2)、$NaHCO_3$飽和水溶液(15 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**56B** (1.15 g，產率：97.7%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 6.97 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.47 (br t, J

= 8.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.51 - 1.27 (m, 11H), 0.87 (s, 9H)。

在0℃下，將LAH (303 mg，7.98 mmol)於THF (10 mL)中之溶液脫氣且用N_2淨化3次，且逐滴添加化合物**56B** (1.15 g，3.99 mmol)於THF (20 mL)中之混合物，接著在0℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2小時。反應混合物藉由添加EtOAc (10 mL)，接著添加1N HCl (50 mL)淬滅，接著用EtOAc (20 mL)稀釋，經Na_2SO_4乾燥且攪拌30分鐘，接著過濾獲得有機層。經合併之有機層用鹽水(20 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**56C** (900 mg，產率：98.4%)。^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ 9.55 (s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.24 (br s, 1H), 1.86 - 1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.03 - 0.91 (m, 9H)。

向化合物**56C** (900 mg，3.92 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加化合物2-羥基-2-甲基丙腈(2.33 g，27.32 mmol，2.50 mL)及Et_3N (595 mg，5.88 mmol，815 μL)。在25℃下攪拌混合物2小時。反應混合物藉由添加1N HCl (20 mL)淬滅，接著用H_2O (20 mL)稀釋且用DCM (20 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**56D** (930 mg，產率：92.55%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 - 4.66 (m, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 1H), 4.05 - 3.73 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.45 (br d, J = 6.8 Hz, 9H), 1.10 - 0.80 (m, 9H)。

向化合物**56D** (930 mg，3.63 mmol)及K_2CO_3 (1.00 g，7.26 mmol)於DMSO (15 mL)中之溶液中添加H_2O_2 (4.12 g，36.30 mmol，3.49 mL，純度：30%)。在0℃下攪拌混合物2小時。反應混合物用H_2O (50

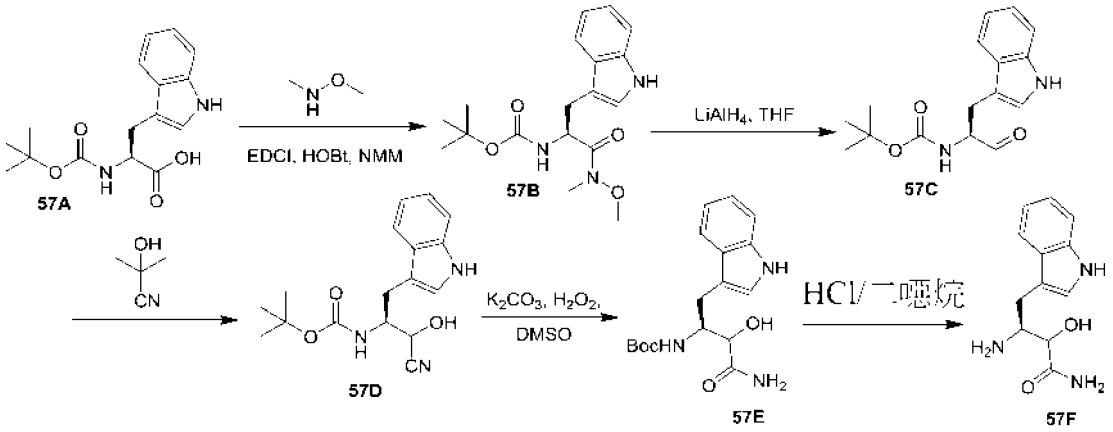
mL)稀釋且用EtOAc (20 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。殘餘物在DCM (0.1 mL)及PE (5 mL)中攪拌30分鐘且過濾獲得呈白色固體狀之化合物**56E** (480 mg，產率：48.20%)。^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ 6.83 (br s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 5.27 - 5.06 (m, 1H), 4.99 - 4.82 (m, 1H), 4.23 - 4.00 (m, 1H), 3.88 (br t, *J*=8.6 Hz, 1H), 1.77 (br s, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 9.3 Hz, 9H), 0.94 (d, *J* = 10.1 Hz, 9H)。

向化合物**56E** (480 mg，1.75 mmol)於EtOAc (5 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (4 M，5 mL)。在25℃下攪拌混合物1小時。反應混合物用PE (20 mL)稀釋，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**56F** (360 mg，產率：97.63%，HCl)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (br s, 1H), 7.92 - 7.70 (m, 1H), 7.58 - 7.41 (m, 2H), 4.21 - 3.93 (m, 1H), 3.33 (br d, *J*=3.5 Hz, 2H), 1.76 - 1.24 (m, 2H), 0.86 (s, 9H)。

化合物**56** (94.20 mg，產率：85.26%，白色固體)如實例**35**中，自相應中間物化合物**23A**及**56F**製備。化合物**56**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 - 8.61 (m, 1H), 8.20 - 7.95 (m, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 2H), 7.57 - 7.37 (m, 3H), 5.25 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 3H), 1.63 - 1.28 (m, 2H), 0.98 - 0.76 (m, 9H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 358.2。

實例30

(*S*)-*N*-(4-胺基-1-(1*H*-吲哚-3-基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺 (57)



在0℃下，將化合物**57A** (5.00 g，16.43 mmol)、化合物N,O-二甲基羥胺(1.76 g，18.07 mmol，HCl)、HOBt (2.22 g，16.43 mmol)及NMM (4.99 g，49.29 mmol，5.42 mL)於$CHCl_3$ (150 mL)中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著分部分添加EDCI (4.72 g，24.65 mmol)，接著在25℃下在N_2氛圍下攪拌混合物23小時。反應混合物藉由添加H_2O (100 mL)淬滅，接著用1N HCl (200 mL)稀釋且用$NaHCO_3$ (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 6/1至1/1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**57B** (5.94 g)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (br s, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 3H), 4.59 (br s, 1H), 3.70 (br s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 1.29 (s, 9H)。

向LAH (330 mg，8.64 mmol)於THF (10 mL)中之溶液，接著逐滴添加含化合物**57B** (2.00 g，5.76 mmol)之THF (20 mL)。在0℃下攪拌混合物2小時。反應混合物藉由在0℃下添加EtOAc (10 mL)淬滅，接著用1N HCl (40 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL × 2)萃取。經合併之有機層用1N HCl (40 mL)及$NaHCO_3$ (30 mL × 2)及鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈黃色固體狀之化合物**57C** (1.55 g，產率：

93.33%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 - 10.75 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.50 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.52 - 2.45 (m, 4H), 1.39 - 1.23 (m, 9H)。

向化合物**57C** (1.50 g，5.20 mmol)於DCM (30.00 mL)中之溶液中添加化合物N,O-二甲基羥胺(885 mg，10.40 mmol，960 μL)及Et_3N (790 mg，7.80 mmol，1.08 mL)。在25℃下攪拌20小時後，反應混合物藉由添加0.5N HCl 30 mL淬滅，接著用DCM (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。化合物**57D** (1.74 g，黃色固體)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.64 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.51 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.41 - 3.16 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

在0℃下，向化合物**57D** (1.74 g，5.52 mmol)及K_2CO_3 (1.53 g，11.04 mmol)於DMSO (25.00 mL)中之溶液中添加H_2O_2 (6.43 g，189.00 mmol，5.45 mL)。在0℃下攪拌混合物1小時。反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋，接著藉由添加$Na_2S_2O_3$ (50 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL×3)及$Na_2S_2O_3$ (50 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/2至0:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**57E** (689.60 mg，產率：37.47%)。^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ 8.06 (br s, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.06 (m, 4H), 5.42

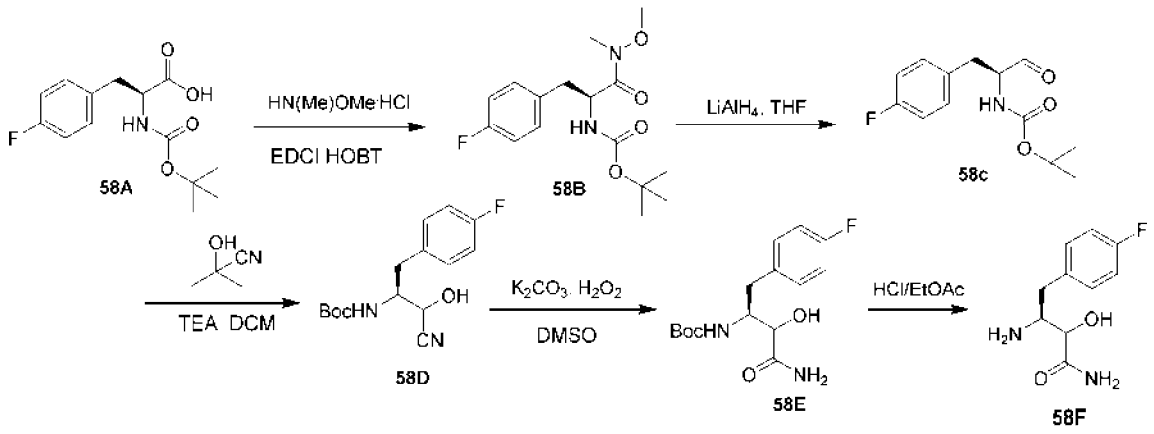
(br s, 1H), 5.19 - 5.04 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 3H), 3.30 - 3.12 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

向化合物**57E** (680.00 mg，2.04 mmol)於EtOAc (5.00 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (5.00 mL)。在25℃下攪拌混合物2.5小時。反應混合物減壓濃縮以移除溶劑獲得呈褐色固體狀之化合物**57F** (400.00 mg，產率：72.69%，HCl)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (br s, 1H), 7.92 (br s, 2H), 7.70 - 7.46 (m, 3H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 7.12 - 6.95 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.08 - 2.80 (m, 2H)。

化合物**57** (11.20 mg，產率：29.41%，白色固體)如實例**15**中，自相應中間物化合物**23A**及**57F**製備。化合物**57**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (br s, 1H), 9.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.48 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 7.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 - 6.96 (m, 2H), 5.56 (br s, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 1H), 2.11 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 417.1。

實例31

(*S*)-*N*-(4-胺基-1-(1*H*-吲哚-3-基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺 (58)



在0℃下，將N-甲氧基甲胺(1.89 g 19.42 mmol)、化合物**58A** (5.0 g，17.65 mmol)、HOBt (2.38 g，17.65 mmol)及NMM (52.95 mmol，5.8 mL)於$CHCl_3$ (100 mL)中之溶液脫氣且用N_2淨化3次，接著分部分添加EDCI (5.1 g，26.48 mmol)。混合物在25℃下，在N_2氛圍下攪拌16小時。將反應混合物用H_2O(100 mL)洗滌。有機層用1mol/L HCl (100 mL × 2)、飽和$NaHCO_3$ (100 mL × 2)及飽和鹽水(100ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；80 g SepaFlash® 二氧化矽急驟管柱，溶離劑0 ~ 30%乙酸乙酯/石油醚梯度@40mL/min)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**58B** (4.00 g，產率69.4%)。^1H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ 7.11 (dd, *J*=5.6, 8.3 Hz, 2H), 6.94 (t, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.18 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.98 - 4.80 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.91 - 2.70 (m, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.78 (br s, 1H), 1.37 (s, 10H), 1.28 - 1.20 (m, 3H)。

在0℃下，向乾燥燒瓶中含$LiAlH_4$ (128 mg 3.37 mmol)之100 mL中逐滴添加THF (15 mL)。添加之後，在此溫度下攪拌混合物，接著在0℃下向上述混合物逐滴添加化合物**58B** (1.0 g 3.06 mmol)於THF (15 mL)中之溶液。在0℃下攪拌所得混合物1.5小時。反應混合物藉由在0℃下緩慢

添加EtOAc (20 mL)淬滅，接著添加1N HCl (20 mL)且用EtOAc (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用$NaHCO_3$ (30 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**58C** (810 mg，產率99.0%)。^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ 9.65 (br s, 1H), 9.63 (br s, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 7.00 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.05 (br s, 1H), 4.42 (br s, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 3.11 (br d, *J*=6.2 Hz, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 9H)。

向化合物**58C** (3.2 g，11.86 mmol)及2-羥基-2-甲基-丙腈(2.2 mL，23.72 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加TEA (2 mL，14.23 mmol)。添加之後，在28℃下攪拌反應混合物14小時。反應混合物用30 mL DCM稀釋且混合物藉由添加0.5N HCl 30 mL淬滅。有機層用H_2O (30 mL)及鹽水(50mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**58D** (3.4 g，產率89.2%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 - 7.07 (m, 2H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 4.94 - 4.70 (m, 1H), 4.52 - 4.36 (m, 1H), 4.16 - 3.67 (m, 1H), 3.11 - 2.78 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H)。

在0℃下，向化合物**58D** (3.42 g 11.62 mmol)及K_2CO_3 (3.21 g，23.24 mmol)於DMSO (30 mL)中之溶液中添加H_2O_2 (395.08 mmol，12 mL)。添加後，在0℃下攪拌反應混合物1.5小時。反應混合物用水(100 mL)稀釋且用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液緩慢地淬滅至冰水中。混合物用EtOAc (200 mL × 3)萃取且經合併之萃取物用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液(100 mL × 3)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且獲得殘餘物。殘餘物用EtOAc (10 mL)稀釋且過濾獲得呈白色固體狀之化合物**58E** (2.25 g，產率61.99%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 (br s, 6H), 6.62 - 6.03 (m, 1H),

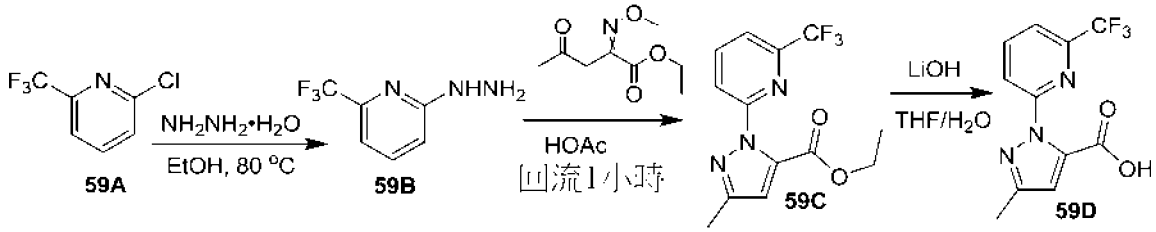
5.75 - 5.55 (m, 1H), 4.02 - 3.67 (m, 2H), 2.80 - 2.52 (m, 2H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 1.26 (d, *J*=3.7 Hz, 9H). MS (ESI) *m/z* (M +Na^+) 334.9。

向化合物**58E** (1 g 3.20 mmol)於EtOAc (10 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (4 mmol，20 mL)。在28℃下攪拌混合物2小時。反應混合物用MTBE稀釋且過濾獲得呈白色固體狀之化合物**58F** (750 mg，產率94.25%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 - 7.94 (m, 3H), 7.58 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 6.90 - 6.37 (m, 1H), 6.80 - 6.25 (m, 1H), 4.24 (br s, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.85 (br s, 1H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 2.96 - 2.76 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* (M +$H)^+$ 213.1。

化合物**58** (130 mg，產率78.40%，淡黃色固體)如實例**15**中，自相應中間物化合物**23A**及**58F**製備。化合物**58**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.93 (brs, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.35 - 7.26(m, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 5.51 - 5.40 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.11 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* (M +$H)^+$ 396.1。

實例32

(*S*)-*N*-(4-胺基-1-(1*H*-吲哚-3-基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺 (59)



向化合物**59A** (10 g，55.08 mmol)於EtOH (30 mL)中之溶液中添加

$NH_2NH_2.H_2O$ (32 mL，550.80 mmol)。添加之後，在80℃下攪拌反應混合物14小時。濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於150 mL EtOAc中，混合物用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**59B** (9.7 g，產率99.4%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.71 - 7.53 (m, 1H), 7.03 - 6.79 (m, 2H), 4.23 (s, 2H)。

向化合物**59B** (1 g，5.65 mmol)於AcOH (10 mL)中之溶液中添加2-甲氧基亞胺基-4-側氧基-戊酸乙酯(1.1 g，5.65 mmol)。添加之後，反應混合物在120℃下攪拌14小時。真空濃縮混合物且將殘餘物溶解於80 mL EtOAc中，混合物用30 mL $NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水(30 mL)洗滌。混合物經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20/1至10:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之所要化合物**59C** (1.2 g，產率：71%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 - 8.25 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)$^+$ 299.9。

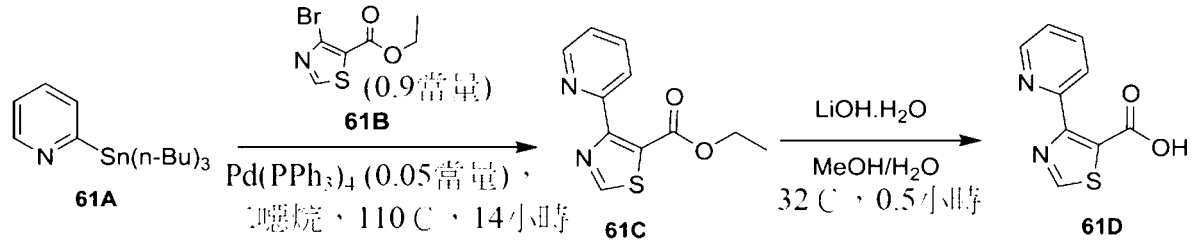
在0℃下，向化合物**59C** (700 mg，2.34 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (393 mg，9.36 mmol)於H_2O (10 mL)中之溶液。添加之後，在28℃下攪拌反應混合物16小時，向反應混合物添加20 mL MTBE，接著分離混合物且藉由1N HCl將水層酸化至pH ~ 4，過濾混合物獲得白色固體，其乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**59D** (330 mg，產率51.95%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.48 (br s, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 1H), 8.02- 7.89 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 2.27 (s, 3H). MS (ESI) m/z

$(M+H)^+$ 271.8。

化合物**59** (50 mg，產率：37.9%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**59D**製備。化合物**59**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.27 - 8.16 (m, 1H),8.04 (s, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 3H), 7.30 - 7.19 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 5.40 - 5.28 (m,1H), 3.15 (dd, J = 4.0, 13.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.5, 13.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 446.1。

實例33

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺 (61)



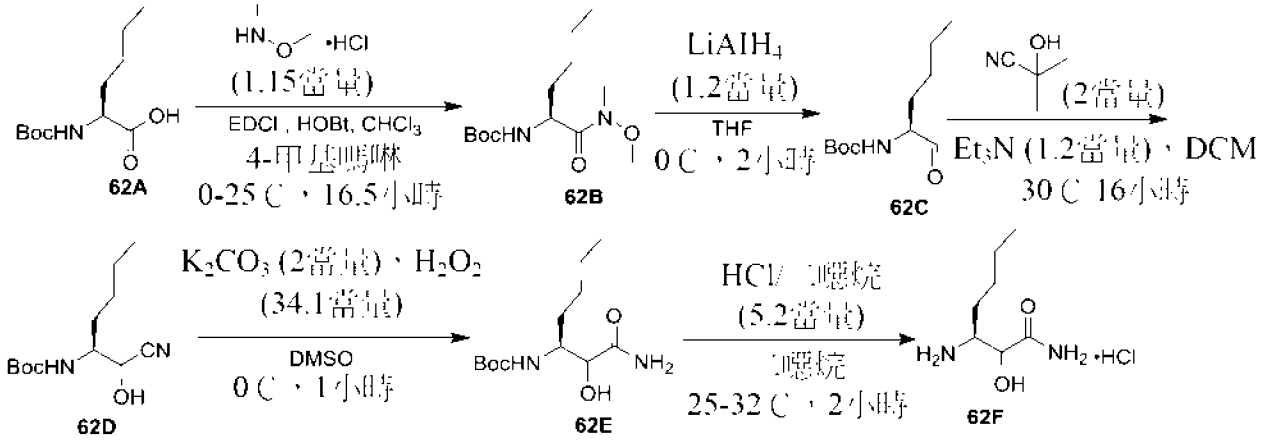
在105℃下攪拌化合物**61B** (500 mg，2.12 mmol)、化合物**61A** (859 mg，2.33 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (122 mg，106 μmol)之混合物14小時。濃縮混合物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 3/1至1/1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**61C** (376 mg，74.95%產率)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 234.9。

向化合物**61C** (320 mg，1.37 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (144 mg，3.43 mmol)。在32℃下攪拌混合物0.5小時。蒸發MeOH。向殘餘物添加水(20 mL)。混合物用MTBE (5 mL)萃取且分離。水層用1N HCl酸化至pH ~ 3且用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**61D** (220 mg，77.9%產率)。

化合物**61** (21.8 mg，21.78%產率，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**61D**製備。化合物**61**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.06 - 12.79 (m, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.95 - 8.84 (m, 1H), 8.42 - 8.32 (m, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 7.22 - 7.03 (m, 2H), 5.70 - 5.59 (m, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 0.72 - 0.63 (m, 2H), 0.63 - 0.54 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 421.1。

實例34

(*S*)-*N*-(1-胺基-1,2-二側氧基庚-3-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺 (62)



在0℃下，在N_2氛圍下，向化合物**62A** (2 g，8.65 mmol)及化合物N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(970.3 mg，9.95 mmol)、HOBt (1.34g，9.95 mmol)於$CHCl_3$ (40 mL)中之混合物中逐滴添加4-甲基嗎啉(2.62 g，25.95 mmol)及EDCI (2.32 g，12.11 mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘，接著在25℃下攪拌混合物16小時。用H_2O (5 mL)稀釋反應混合物。分離兩個層且水相用EA (5 mL × 2)萃取。經合併之有機層用0.5 N HCl (5 mL × 2)及$NaHCO_3$ (5 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈無色油狀之化合物**62B** (1.7 g，產率71.7%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 5.19 - 5.06 (m, 1H), 4.66 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.76 -

1.66 (m, 1H), 1.55 - 1.39 (m, 10H), 1.37 - 1.28 (m, 4H), 0.93 - 0.83 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* (M - Boc + H)$^+$ 175.0。

在0℃下，在N_2氛圍下，向$LiAlH_4$ (258.7 mg，6.82 mmol)於THF (36 mL)中之溶液中逐滴添加化合物**62B** (1.7 g，6.2 mmol)於THF (18 mL)中之溶液。添加後，在0℃下攪拌反應混合物2小時。混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋且用1N HCl (20 mL)、飽和$NaHCO_3$ (20 mL × 2)、鹽水(15 mL)洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈黃色油狀之化合物**62C** (1.5 g，粗產物)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.58 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 1.58 - 1.19 (m, 15H), 1.01 - 0.80 (m, 3H)。

在30℃下攪拌化合物**62C** (1.5 g，6.97 mmol)、化合物2-羥基-2-甲基丙腈(1.3 mL，13.94 mmol)及Et_3N (1.16 mL，8.36 mmol)於無水DCM (30 mL)中之溶液16小時。反應混合物用DCM (50 mL)稀釋，用0.5 N HCl (20 mL)、水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1至3:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**62D** (1.12 mg，66.32%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.44 - 4.34 (m, 3H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.98 - 3.55 (m, 1H), 1.66 - 1.28 (m, 14H), 0.99 - 0.90 (m, 3H)。

在0℃下，向化合物**62D** (1.12 g，4.62 mmol)及K_2CO_3 (1.28 g，9.24 mmol)於DMSO (18 mL)中之混合物添加H_2O_2 (4.6 mL，158.19 mmol)。在添加之後，在0℃下攪拌反應混合物1小時。反應之後，向反應混合物添加MTBE (20 mL)，且過濾所得混合物且固體用MTBE (30 mL)洗滌，獲得呈白色固體狀之化合物**62E** (1.1 g，91.46%產率)。^{1}H NMR

(400MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 - 7.08 (m, 2H), 6.42 - 5.86 (m, 1H), 5.54 - 5.30 (m, 1H), 3.88 - 3.59 (m, 2H), 1.42 - 1.21 (m, 15H), 0.92 - 0.78 (m, 3H)。

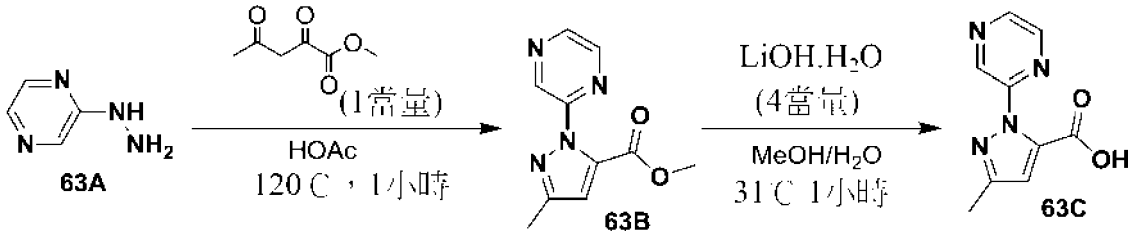
在25℃下，向化合物**62E** (600 mg，20.82 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(3 mL，4M)。在25℃下攪拌反應混合物2小時。過濾混合物獲得呈白色固體狀之化合物**62F** (320 mg，70.7%，產率，HCl)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (br s, 2H), 7.54 - 7.35 (m, 2H), 6.26 - 6.17 (m, 1H), 4.09 (br s, 1H), 1.66 - 1.37 (m, 2H), 1.37 - 1.12 (m, 5H), 0.93 - 0.72 (m, 3H)。

化合物**62** (9.1 mg，產率：38.6%，白色固體)如實例**15**中，自相應中間物化合物**23A**及**62F**製備。化合物**62**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 7.84-7.67 (m, 2H), 7.57 - 7.43 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.17-6.03 (m, 1H), 5.52 - 5.29 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.41-1.04 (m, 5H), 0.90-0.78 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)+ 344.1。

實例35

化合物63、454

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(吡嗪-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (63)



向化合物2,4-二側氧基戊酸甲酯(100 mg，693.82 umol)於AcOH (20 mL)中之溶液中添加化合物**63A** (76.4 mg，693.82 μmol)。在120℃下攪

拌混合物1小時。混合物在DCM (5 mL)中。有機層用水(10 mL)，$NaHCO_3$洗滌至pH ~ 8~9且經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**63B** (500 mg，25.24%產率)。

向化合物**63B** (61 mg，279.55 μmol)於MeOH (6 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (46.9 mg，1.12 mmol)。在31℃下攪拌混合物1小時。蒸發MeOH。向殘餘物添加水(10 mL)且混合物用MTBE (5 mL)萃取及分離。水層用1N HCl酸化至pH ~ 3且用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈白色固體狀之產物(50 mg，87.59%產率)。

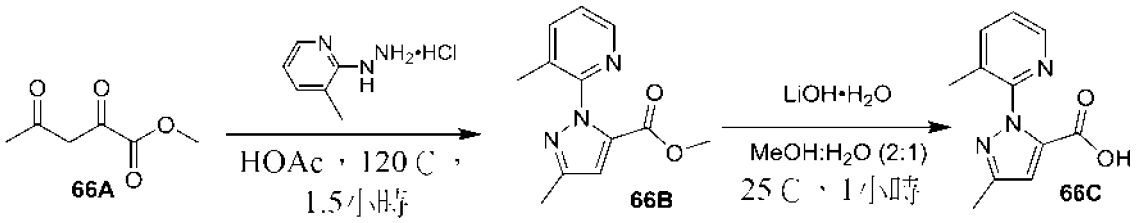
化合物**63** (25.1 mg，63.1%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**63C**製備。化合物**63**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (s, 2 H), 9.08- 8.97 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.20 (s, 3 H), 7.08 (s, 2H), 5.78 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.38 - 3.24 (m, 1H), 2.36 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 379.1。

_N_-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(吡嗪-2-基)-1_H_-吡唑-5-甲醯胺(454)

化合物**454** (210 mg，91.7%產率，白色固體)如化合物**12**中，自相應中間物羧酸化合物**63C**及3-胺基-*N*-環丙基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽製備。化合物**454**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.84 - 8.77 (m, 2H), 8.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 0.69 - 0.53 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 419.2。

實例36

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(3-甲基吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (66)



將化合物2-肼基-3-甲基吡啶鹽酸鹽(2 g，12.53 mmol)及化合物**66A** (1.81 g，12.53 mmol)於AcOH (30 mL)中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著在120℃下在N_2氛圍下攪拌1.5小時。減壓濃縮所得混合物移除AcOH且用DCM (10 mL)稀釋，用$NaHCO_3$飽和水溶液中和。混合物用DCM (20 mL × 3)萃取，且經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物，將其藉由急驟矽膠層析(石油醚：乙酸乙酯 = 1:0至0:1)純化獲得呈白色固體狀之化合物**66B** (800.0 mg，27.6%產率)及呈白色固體狀之化合物**66B-1** (110.0 mg，4.04%產率)及粗產物**66B-1** (~ 800.0 mg)。

化合物**66B**：3-甲基-1-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.42 - 8.37 (m, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

化合物66B-1：5-甲基-1-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.42 (d, J =3.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

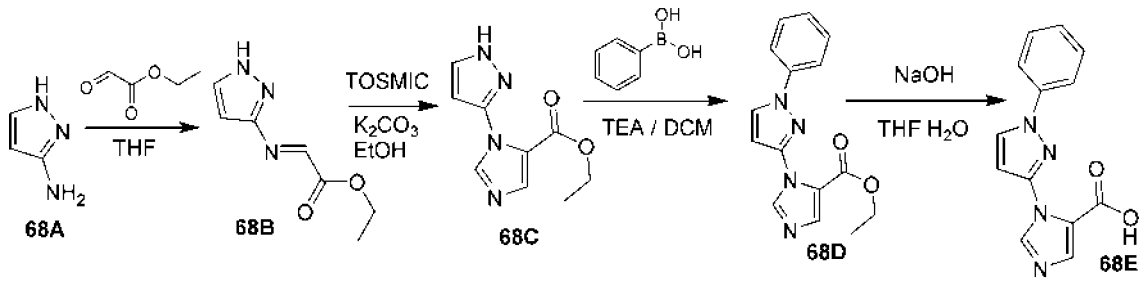
向化合物**66B** (200.0 mg，864.86 μmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (5

mL)中之混合物中一次性添加LiOH・H_2O (145.2 mg，3.46 mmol)。在25℃下攪拌1小時之後，減壓濃縮反應混合物移除MeOH。殘餘物用H_2O (10 mL)稀釋，用1N HCl調整至pH ~ 3，接著用EtOAc (40 mL ×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得化合物**66C** (150 mg，79.84%產率，白色固體)。化合物**66C**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13.11 (br s, 1H), 8.31 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47 -7.40 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 218.1。

化合物**66** (24.5 mg，54.7%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**66C**製備。化合物**66**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.23 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 3H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.65 - 5.6 (m, 1H), 5.57 (br s, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 3.2 - 3.14 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 392.2。

實例37

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(1-苯基-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (68)



向**68A** (15 g，181 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中添加2-側氧基乙酸乙酯(47.9 g，235 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5小時。過濾且減

壓濃縮反應混合物獲得呈褐色固體狀之中間物化合物**68B** (55.3 g，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 167.8。

向**68B** (40 g，239 mmol)於EtOH (400 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (50 g，362 mmol)及TosMIC (40 g，204.88 mmol)。在90℃下攪拌混合物0.5小時。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:0至5:2)純化殘餘物獲得呈褐色固體狀之化合物**68C** (12 g，產率：24.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.80 - 11.35 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.10 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.10 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J* = 2.43 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.43 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.06 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.17 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 207.0。

將**68C** (5 g，24.3mmol)、苯基硼酸(4.4 g，36.4 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (4.4 g，24.3 mmol)、TEA (7.4 g，72.8mmol)於DCM (200 mL)中之混合物脫氣且用O_2淨化3次，接著在25℃下，在O_2氛圍下，攪拌混合物10小時。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 1:0至2:1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**68D** (2.3 g，產率：33.6%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (br d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.49 (br t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.36 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.70 - 6.61 (m, 1H), 4.29 (dd, *J* = 2.1, 7.2 Hz, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 282.9。

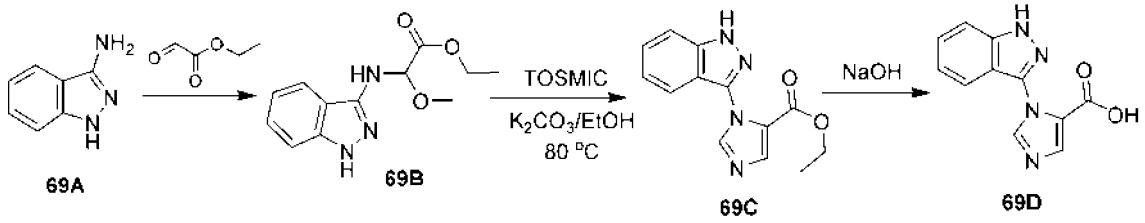
向**68D** (2.5 g，8.86 mmol)於THF (30 mL)及H_2O (6 mL)中之溶液中添加NaOH (708 mg，17.7 mmol)。在80℃下攪拌混合物1.5小時。減壓濃縮反應混合物移除THF，接著用EtOAc (20 mL)洗滌。水層用1M HCl酸

化至pH ~ 5，接著用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用H_2O (40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈黃色固體狀之粗中間物化合物**68E** (1.90 g，產率：84.3%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 254.9。

化合物**68** (33.5 mg，產率：42.1%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**68E**製備。化合物**68**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.79 (dd, J = 8.7, 1.0 Hz, 3 H), 7.60 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 4 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 6.44 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 5.23 - 5.32 (m, 1 H), 3.17 (dd, J = 13.8, 3.9 Hz, 1 H), 2.83 (dd, J = 13.9, 10.4 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 429.1。

實例38

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(1*H*-吲唑-3-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (69)



向**69A** (8.7 g，65.3 mmol)於MeOH (90 mL)中之溶液中添加2-側氧基乙酸乙酯(20 g，98.01 mmol)。在25℃下攪拌混合物2小時。過濾且濃縮混合物獲得呈褐色固體狀之中間物化合物**69B** (15 g，粗產物)。

向**69B** (15 g，69.1 mmol)於EtOH (400 mL)中之溶液中添加K_2CO_3

(14.5 g，104 mmol)及TosMIC (11.6 g 59.4 mmol)。在90℃下攪拌混合物0.5小時。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1:0至1:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**69C** (2.9 g，產率：16.4%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.04 (br s, 1H), 7.98 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

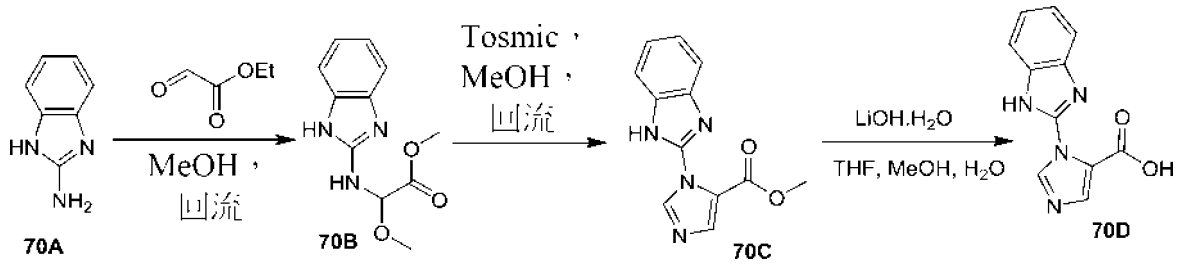
向**69C** (2.9 g，11.3 mmol)於THF (40 mL)及H_2O (8 mL)中之溶液中添加NaOH (905 mg，22.6 mmol)。在25℃下攪拌混合物10小時。減壓濃縮混合物移除有機溶劑，且用EtOAc (20 mL)萃取。水層用1M HCl酸化至pH ~ 5，接著用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用H_2O (40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得**69D** (1.5 g，產率：58.1%)。^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 228.9。

化合物**69** (16.7 mg，產率20.9%，黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**69D**製備。化合物**69**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.16 (br s, 1H), 8.84 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 2H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 4H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 403.1。

實例39

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-

1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (70)



在70℃下，在N_2氛圍下，攪拌**70A** (10 g，75.1 mmol)、2-側氧基乙酸乙酯(30.6 g，150 mmol)於MeOH (300 mL)中之混合物12小時。LCMS顯示**70A**完全消耗且偵測到一個具有所需MS之峰。減壓濃縮反應混合物獲得呈黃色油狀之粗產物**70B** (15 g，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 235.9。

在70℃下攪拌**70B** (15 g，63.7 mmol)、K_2CO_3 (13.2 g，95.6 mmol)、TosMIC (24.9 g，127 mmol)於MeOH (300 mL)中之混合物1小時。LCMS顯示**70B**完全消耗且偵測到一個具有所需MS之小峰。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1，R_f ~ 0.3)指示**70B**完全消耗且形成一個新斑點。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 10/1至1:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之**70C** (350 mg，產率：2.3%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.52 (br s, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.69 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1 H) 7.48 (br s, 1 H) 7.28 (br dd, *J* = 5.8, 2.8 Hz, 2 H) 3.99 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 243.1。

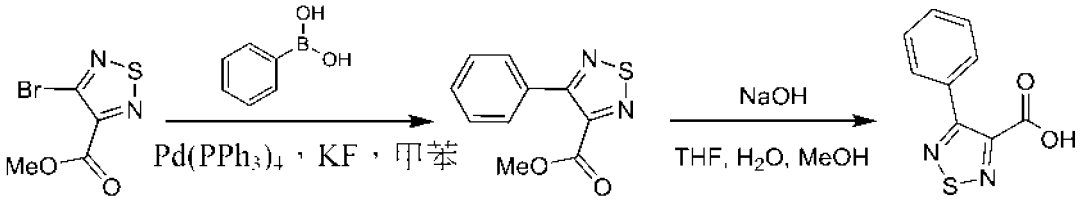
在25℃下攪拌**70C** (350 mg，1.44 mmol)、$LiOH.H_2O$ (120 mg，2.88 mmol)於 THF (5 mL)、H_2O (2 mL)中之混合物4小時。LCMS顯示**70C**完全消耗且偵測到一個具有所需MS之峰。向反應混合物添加HCl水溶液(1M)來調整至pH ~ 5，過濾且減壓濃縮濾餅。用水洗滌濾餅。獲得呈白色固體狀之化合物**70D** (230 mg，產率：70.1%)。^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.57 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) 7.38 - 7.63 (m, 3 H) 7.03 - 7.22 (m, 1 H) 7.03 - 7.17 (m, 1 H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 229.0。

化合物**70** (40 mg，產率：46.7%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**70D**製備。化合物**70**：^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (br s, 1H), 9.31 (br s, 1H), 8.38 - 8.23 (m, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.60 - 7.43 (m, 2H), 7.29 - 7.10 (m, 6H), 5.33 (br t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.17 (br dd, J = 3.1, 13.9 Hz, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.84 (br dd, J = 10.3, 13.8 Hz, 1H), 2.91 - 2.74 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 403.1。

實例40

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺 (72)



72A **72B** **72C**

在N_2下，向化合物**72A** (800 mg，3.59 mmol)及苯基硼酸(1.31 g，10.8 mmol)於甲苯(10 mL)及H_2O (500 μL)中之混合物添加KF (417 mg，7.18 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (414 mg，359 μmol)。在100℃下在N_2下攪拌反應混合物16小時。蒸發溶劑。藉由矽膠管柱(石油醚:乙酸乙酯 = 20:1至5:1)純化粗產物獲得呈油狀之化合物**72B** (400 mg，粗產物)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 - 7.68 (m, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 3H), 3.94 (s, 3H)。

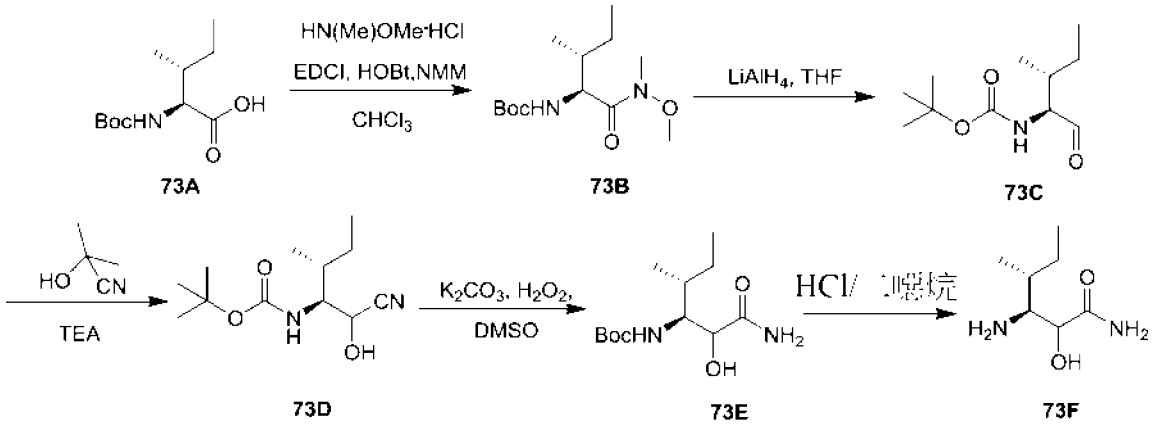
向化合物**72B** (500 mg，2.27 mmol)於THF (5 mL)、H_2O (5 mL)及

MeOH (5 mL)中之溶液中添加NaOH (182 mg，4.54 mmol)。在20℃下攪拌反應混合物1小時。向反應混合物添加1M HCl直至pH ~ 4。蒸發溶劑獲得呈白色固體狀之粗產物**72C** (500 mg，粗產物)。粗產物未經純化即用於下一步驟中。

化合物**72** (50.5 mg，產率：43.9%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**72C**製備。化合物**72**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 5H), 5.51 (ddd, J = 3.6, 7.7, 10.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 10.1, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 381.0。

實例41

***N*-((3*S*,4*R*)-1-胺基-4-甲基-1,2-二側氧基己-3-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺 (73)**



在0℃下，將N-甲氧基甲胺(2.32 g，23.78 mmol)、化合物**73A** (5.00 g，21.62 mmol)、HOBt (2.92 g，21.62 mmol)及NMM (6.56 g，64.86 mmol)於$CHCl_3$ (100 mL)中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著分部分添加EDCI (6.22 g，32.43 mmol)。混合物在25℃下，在N_2氛圍下攪拌16小時。藉由添加H_2O (100 mL)淬滅反應混合物。有機層用HCl (1N，100

mL × 2)及飽和$NaHCO_3$ (100 mL × 2)及飽和鹽水(50 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0~10%乙酸乙酯/石油醚梯度溶離劑)純化殘餘物獲得呈無色油狀之化合物**73B** (5.0 g，產率：84.3%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.10 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.70 (qt, J = 6.8, 9.9 Hz, 1H), 1.54 - 1.51 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.15 - 1.07 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 6H). MS (ESI) m/z ($M + Na^+$) 296.9。

在0℃下，向$LiAlH_4$ (350 mg，9.22 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加化合物**73B** (2.30 g，8.38 mmol)於THF (30 mL)中之溶液。添加後，在5℃下攪拌反應混合物1小時。反應混合物藉由添加乙酸乙酯(10 mL)及HCl (1N，10 mL)淬滅且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層用HCl (1N，30 mL × 2)、飽和$NaHCO_3$ (30 mL × 3)及鹽水(30mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈無色油狀之化合物**73C** (1.50 g，產率：83.2%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.22 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.79 (br t, J= 6.4 Hz, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 10H), 1.25 - 1.10 (m, 1H), 0.86 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.81 (t, J=7.4 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 216.0。

向化合物**73C** (1.5 g，6.97 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加2-羥基-2-甲基丙腈(1.28 mL，13.93 mmol)及TEA (1.16 mL，8.36 mmol)，接著在25℃下攪拌14小時。反應混合物用DCM (25 mL)稀釋，用HCl (1N，20 mL × 2)、H_2O (30 mL)及鹽水(30mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈無色液體狀之化合物**73D** (1.5 g，產率：88.8%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.24 - 5.08 (m, 1H), 4.92 - 4.56

(m, 1H), 3.90 - 3.25 (m, 1H), 2.04 - 1.80 (m, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 9H), 1.33 - 1.09 (m, 2H), 1.02 - 0.75 (m, 6H)。

在0℃下，向化合物**73D** (1.50 g，6.19 mmol)及K_2CO_3 (1.71 g，12.38 mmol)於DMSO (15 mL)中之溶液中添加H_2O_2 (7.21 g，211.95 mmol)。在添加之後，在0℃下攪拌反應混合物1小時。反應混合物用水(20 mL)稀釋且在冰水中用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液緩慢地淬滅。混合物用EtOAc (50 mL × 3)萃取且經合併之萃取物用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液(30 mL × 3)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由急驟矽膠層析(溶離劑0 ~ 20%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**73E** (870 mg，產率：54.0%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.31 - 6.97 (m, 2H), 6.29 - 5.87 (m, 1H), 5.44 - 5.12 (m, 1H), 3.99 - 3.80 (m, 1H), 3.71 - 3.50 (m, 1H), 1.67 - 1.41 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 9H), 1.11 - 0.92 (m, 1H), 0.89 - 0.75 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* $(M + Na)^+$ 282.9。

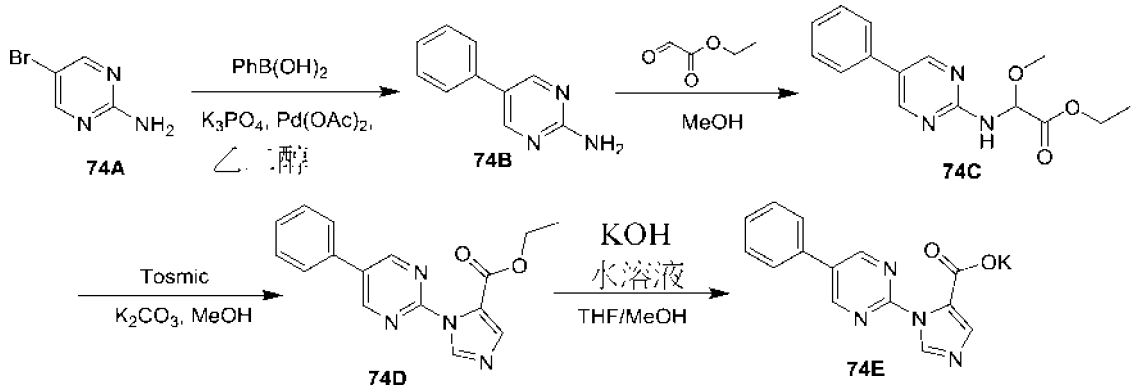
在0℃下，向化合物**73E** (870 mg，3.34 mmol)於EtOAc (10 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (4M，16.70 mL)。添加後，在25℃下攪拌反應混合物2小時。減壓濃縮反應混合物以移除溶劑。殘餘物用MTBE (30 mL)洗滌，過濾獲得呈白色固體狀之化合物**73F** (620 mg，產率：94.4%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 - 7.71 (m, 3H), 7.64 - 7.37 (m, 2H), 6.57 - 6.28 (m, 1H), 4.32 - 3.99 (m, 1H), 3.21 (br s, 1H), 1.82 - 1.43 (m, 2H), 1.30 - 1.03 (m, 1H), 0.99 - 0.71 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* $(M + H)^+$ 161.1。

化合物**73** (100 mg，產率：63.6%，白色固體)如實例**15**中，自相應

中間物化合物**23A**及**73F**製備。化合物**73**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 - 7.65 (m, 3H), 7.62 - 7.44 (m, 3H), 5.19 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.33 (br s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.36 - 1.13 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS (ESI) m/z (M +H)$^+$ 344.1。

實例42

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(5-苯基嘧啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (74)



在80℃下攪拌化合物**74A** (10.0 g，57.47 mmol)、苯基硼酸(10.5 g，86.21 mmol)、K_3PO_4 (24.4 g，114.94 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.3 g，5.75 mmol)於乙二醇(200 mL)中之混合物12小時。將反應混合物添加至H_2O (200 mL)，藉由過濾移除不溶性物質；濾液用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經合併之有機層用$NaHCO_3$飽和水溶液 (150 mL × 3)、NaCl飽和水溶液(150 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。所得固體用乙酸乙酯(10 mL)處理。過濾沈澱物且真空乾燥獲得呈淡黃色固體狀之化合物**74B** (4.97 g，產率：50.5%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.55 (s, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.76 (br.s., 2H)。

在80℃下攪拌化合物**74B** (3.0 g，17.35 mmol)及化合物2-側氧基乙酸乙酯(2.3 g，22.55 mmol)於MeOH (50 mL)中之混合物12小時。濃縮反應混合物且過濾固體。所得固體用MeOH (10 mL)處理，過濾且真空乾燥獲得呈淡黃色固體狀之化合物**74C** (3.23 g，產率：64.8%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.71 (s, 2H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 5.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

在65℃下攪拌化合物**74C** (500 mg，1.74 mmol)、Tosmic (680 mg，3.48 mmol)、K_2CO_3 (720 mg，5.22 mmol)於絕對EtOH (50 mL)中之混合物2小時。減壓濃縮反應混合物；將所得殘餘物添加於水(30 mL)中且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 15:1至8:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**4** (293 mg，產率：52.2%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.30 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 295.1。

在25℃下，向化合物**74D** (1.15 g，3.91 mmol)於THF (10 mL)及MeOH (10 mL)中之混合物中逐滴添加KOH (2M，1.96 mL，3.92 mmol)。在25℃下攪拌混合物23小時，接著減壓濃縮獲得中間物化合物**74E** (2 g，粗產物)。

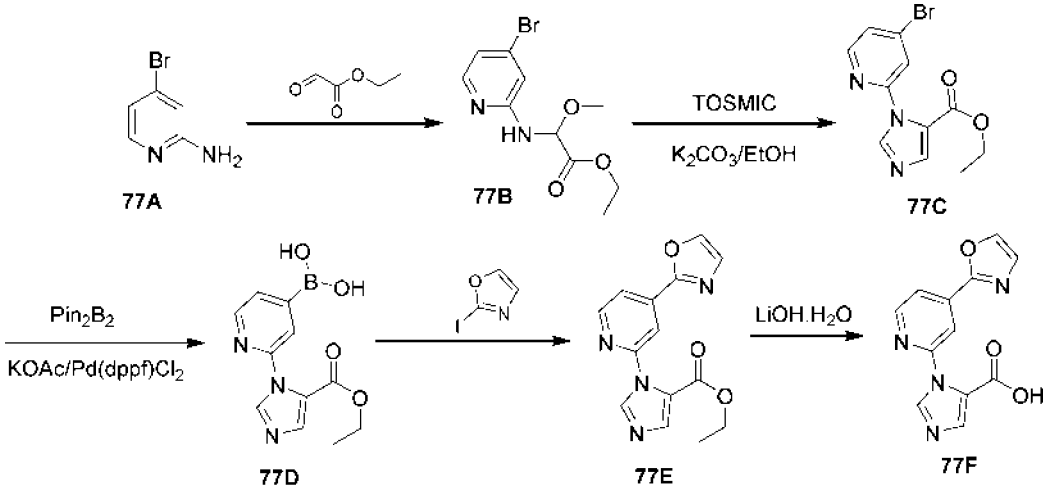
化合物**74** (14.9 mg，產率28.2%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物化合物**74E**及**12G**製備。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.60 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.64 (br s, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 6H), 7.22 -

7.11 (m, 5H), 5.83 (m, 1H), 5.61 (br s, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 441.0。

實例43

化合物77、88

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(4-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺(77)



將**77A** (20 g，115.60 mmol)及2-側氧基乙酸乙酯(30.7 g，150.28 mmol)於MeOH (300 mL)中之混合物加熱至80℃持續3小時。LCMS顯示所需MS。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 3:1，R_f ~ 0.8)顯示新斑點，濃縮混合物且藉由矽膠管柱(石油醚:乙酸乙酯 = 20:1)純化殘餘物。化合物**77B** (28.9 g，產率86.5%，黃色固體)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 6.86 (dd, *J* = 5.2, 1.75 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 5.75 (br s, 1 H), 5.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 4.29 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 1.37 - 1.31 (m, 3 H)。

在80℃下攪拌**77B** (15 g，51.9 mmol)及K_2CO_3 (21.5 g，156 mmol)於EtOH (300 mL)中之混合物0.5小時，接著添加TosMIC (15.2 g，77.82 mmol)，在80℃下再攪拌所得混合物2小時。LCMS顯示所需MS，移除大

部分乙醇且形成沈澱物，過濾固體且用水(100 mL × 2)洗滌，乾燥且濃縮固體獲得呈黃色固體狀之**77C** (6.4 g，產率：41.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.56 (dd, J = 5.26 1.3 Hz, 1 H), 4.27 (q, J = 7.02Hz, 2 H), 1.29 (t, J = 7.02Hz, 3 H)。

將含化合物**77C** (3 g，10.13 mmol)、Pin_2B_2 (2.57 g，10.13 mmol)、KOAc (2.98 g，30.4 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (741 mg，1.01 mmol)之二噁烷(100 mL)脫氣，接著在70℃下在N_2下加熱4小時。LCMS顯示所需MS，TLC (乙酸乙酯:甲醇 = 10：1，Rf ~ 0)，過濾混合物且濃縮濾液，藉由矽膠層析(DCM:甲醇= 5:1)純化殘餘物獲得呈黑色固體狀的**77D** (1.70 g，粗產物)。

將含化合物**77D** (300 mg，1.15 mmol)、2-碘噁唑(157 mg，805.00 μmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (84.1 mg，115.00 μmol)及Na_2CO_3 (244 mg，2.30 mmol)之甲苯(2 mL)、EtOH (2 mL)、H_2O (1 mL)脫氣，接著在微波條件下加熱至120℃持續1小時。LCMS顯示所需MS，向混合物添加水(5 mL)且用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取，有機相乾燥且濃縮，藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之**77E** (80 mg，產率：24.5%)。

在25℃下攪拌**77E** (80 mg，281.42 μmol)及$LiOH.H_2O$ (17.7 mg，422.13 μmol)於THF (5 mL)、H_2O (1 mL)中之混合物12小時。LCMS顯示所需MS，真空移除THF，水層用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取，水層用1N HCl調整至pH ~ 6且凍乾，藉由製備型HPLC (TFA)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**77F** (35 mg，產率：48.5%)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ

8.70 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H)。

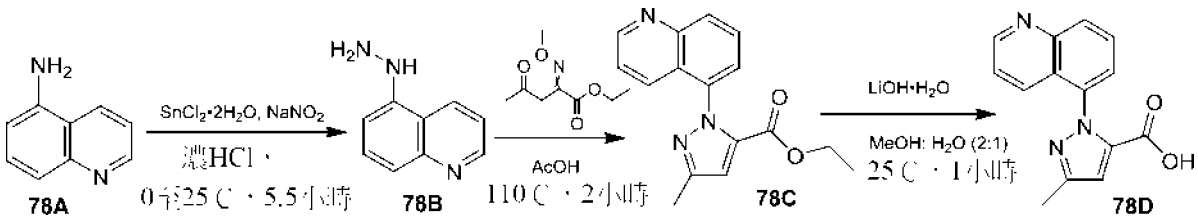
化合物**77** (38.4 mg，產率：64.3%，白色固體)如實例**41**中，自相應中間物羧酸化合物**77F**製備。化合物**77**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 1.4, 5.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.20 (qd, J = 4.2, 8.5 Hz, 1H), 5.30 - 5.22 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 3.9, 13.8 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 0.67 - 0.59 (m, 2H), 0.58 - 0.50 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 471.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(4-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (88)

化合物**88** (18.5 mg，產率：46.5%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**77F**製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.18 (br dd, J = 4.5, 8.7 Hz, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 10.5, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 431.1。

實例44

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(嗒啉-5-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (78)



在0℃下，向由化合物**78A** (1.0 g，6.94 mmol)於濃HCl (4.00 mL)中組成之混合物逐滴添加$NaNO_2$ (526.8 mg，7.63 mmol)且在0℃下攪拌所得混合物0.5小時。將反應混合物經0.5小時升溫至25℃，接著冷卻至0℃。向反應混合物逐滴添加$SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (3.13 g，13.88 mmol，在1.2 mL濃HCl中)，且在0℃下攪拌0.5小時。所得混合物經4小時在劇烈攪拌下升溫至室溫，接著減壓濃縮移除溶劑。過濾殘餘物，且濾餅用乙醇(30 mL × 3)洗滌，接著減壓乾燥獲得呈黃色固體狀之化合物**78B** (700.0 mg，51.55%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.95 (br s, 1H), 9.25 - 9.13 (m, 2H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H)。

將化合物**78B** (500 mg，3.14 mmol)及化合物2-(甲氧基亞胺基)-4-側氧基戊酸乙酯(588 mg，3.14 mmol)於AcOH (1 mL)中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著在110℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2小時。減壓濃縮反應混合物移除AcOH。殘餘物用CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋，用$NaHCO_3$飽和水溶液調整至pH ~ 7 - 8，接著用CH_2Cl_2 (40 mL × 2)萃取。有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物，將其藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1:0至1:0)純化獲得呈黃色固體狀之化合物**78C** (200 mg，22.6%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H),

4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 282.0。

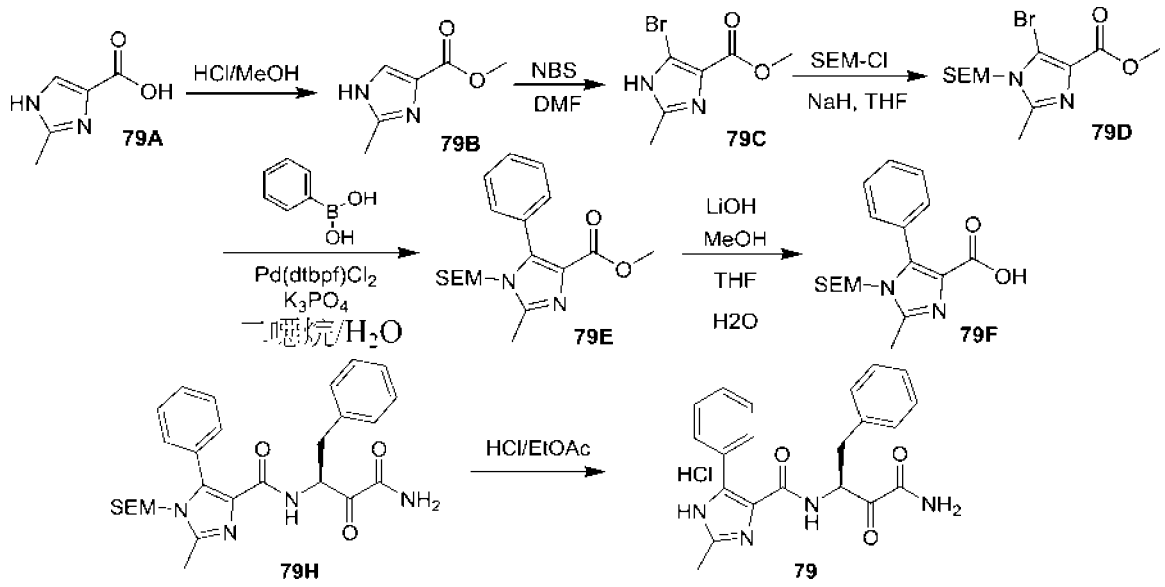
中間物化合物**78D** (135 mg，74.98%產率，白色固體)如實例**85**中自化合物**78C**製備。化合物**78D**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 2.32 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 253.9。

化合物**78** (8.8 mg，16.77%產率，黃色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**78D**製備。化合物**78**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.79 (br s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.42 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 0.90 - 0.83 (m, 2H), 0.61 - 0.50 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 468.1。

實例45

化合物79、146、160、264

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-5-苯基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺 (79)



在80℃下攪拌化合物**79A** (500 mg，3.96 mmol)於HCl/MeOH (4 M，50 mL)中之溶液12小時。真空移除溶劑。殘餘物用$NaHCO_3$飽和水溶液調整至pH ~ 8。溶液用EtOAc (100 mL×3)萃取。收集有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。化合物**79B** (360 mg，產率：64.87%，淡黃色固體)：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 5.72 - 5.63 (m, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 2H), 2.90 - 2.86 (m, 2H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.26 - 1.14 (m, 8H)。

在0℃下，向化合物**79B** (360 mg，2.57 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NBS (550 mg，3.08 mmol)。接著使混合物升溫至25℃且攪拌12小時。反應物用H_2O (10 mL)洗滌，用DCM (20 mL)萃取。收集有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈黃色固體狀之中間物化合物**79C** (550 mg，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+2)^+$ 220.7。

在0℃下，向NaH (151 mg，3.76 mmol，60%純度)於THF (8 mL)中之溶液中逐滴添加化合物**79C** (550 mg，2.51 mmol)於THF (2 mL) 中之溶液。在添加之後，混合物升溫至25℃且攪拌1小時。接著添加SEM-Cl

(0.5 mL，2.76 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。反應物用H_2O (10 mL)淬滅，用EtOAc (20 mL × 2)萃取。收集且濃縮有機物。藉由管柱(石油醚:乙酸乙酯 = 5:1)純化殘餘物獲得呈無色油狀之化合物**79D** (180 mg，產率：20.51%)。MS (ESI) *m/z* $(M+2)^+$ 350.9。

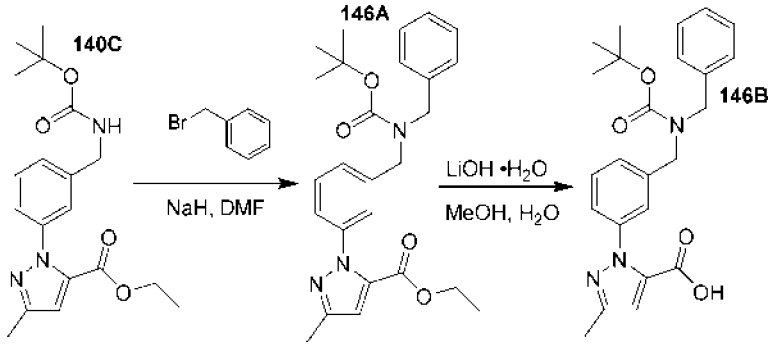
向化合物**79D** (180 mg，0.52 mmol)及苯基硼酸(76 mg，0.62 mmol)於二噁烷(12 mL)及H_2O (4 mL)中之溶液中添加$Pd(dtbpf)Cl_2$ (34 mg，0.052 mmol)及K_3PO_4 (330 mg，1.55 mmol)。在N_2下在80℃下攪拌混合物2小時。反應物用H_2O (10 mL)洗滌，用EtOAc (15 mL × 2)萃取。收集且濃縮有機物。藉由管柱(石油醚:乙酸乙酯 = 5:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**79E** (150 mg，產率：84.0%)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 347.0。

向化合物**79E** (180 mg，0.52 mmol)於THF (5 mL)、MeOH (5 mL)及H_2O (5 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (110 mg，2.60 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。反應物用1N HCl酸化至pH ~ 3。混合物用EtOAc (10 mL × 2)萃取。收集有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈黃色油狀之化合物**79F** (130 mg，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 333.0。中間物化合物**79H** (65 mg，粗產物，黃色油狀物)如實例**5**中，自相應羧酸化合物**79F**製備。化合物**79H**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 507.2。

向化合物**79H** (65 mg，0.13 mmol)於EtOAc (5 mL)中之溶液中逐滴添加HCl/EtOAc (4 M，10 mL)。添加後，在25℃下攪拌混合物12小時。真空移除溶劑。藉由製備型HPLC (HCl)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**79** (10.00 mg，產率：18.7%)。^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 7.45 - 7.28 (m, 3H), 7.23 - 6.97 (m, 7H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m,

1H), 2.48 - 2.41 (m, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 377.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(3-((苯甲基胺基)甲基)苯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(146)



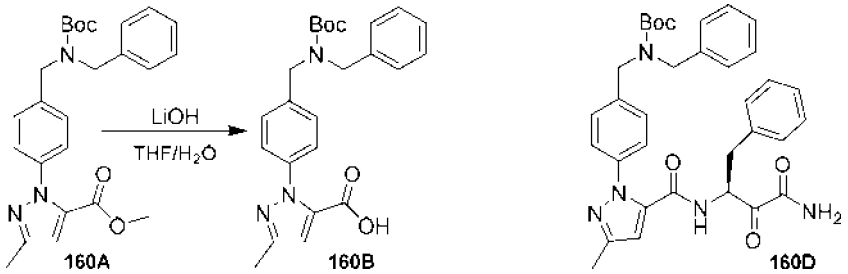
在0℃下，在N_2下，向化合物**140C** (250 mg，0.72 mmol)及苯甲基溴(310 mg，1.8 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物中分批添加NaH (87 mg，2.2 mmol，60%純度)。在25℃下攪拌混合物3小時。混合物用NH_4Cl (10 mL)淬滅，用H_2O (30 mL)稀釋，用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。合併有機相且用鹽水(30 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得殘餘物。藉由急驟管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)純化殘餘物獲得呈無色透明液體狀之化合物**146A** (182 mg，產率：57.7%)。

在25℃下，向化合物**146A** (180 mg，0.41 mmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物中一次性添加$LiOH.H_2O$ (52 mg，1.24 mmol)。在25℃下攪拌混合物3小時。減壓濃縮反應混合物以移除MeOH。接著，殘餘物用水(15 mL)稀釋且用MTBE (20 mL)萃取，水相用HCl水溶液(1M)酸化直至pH ~ 5~6，且用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈無色液體狀之化合物**146B** (158 mg，產率：90. 8%)，其未經純化即直接用於下一步驟。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 7.44 - 7.39 (m, 1H),

7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.26 (q, *J* = 6.9 Hz, 5H), 6.81 (s, 1H), 4.48 - 4.26 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

化合物**146**如實例**45**自中間物化合物**146B**製備。化合物**146** (40.0 mg，產率74.6%，白色固體)：^{1}H NMR (D_2O, 400 MHz)：δ 7.51 - 7.42 (m, 6H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 4H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.29 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M-HCl+H)^+$ 496.2。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(4-((苯甲基胺基)甲基)苯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺鹽酸鹽(160)

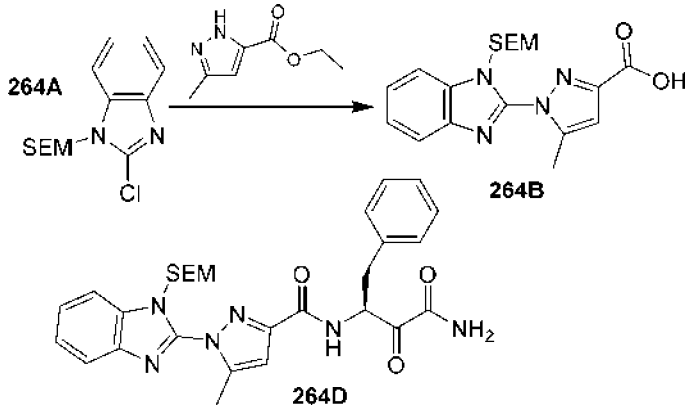


在0℃下，向化合物**153E** (350 mg，1.01 mmol)及苯甲基溴(432 mg，2.53 mmol，0.3 mL)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (121 mg，3.03 mmol，60%純度)。在25℃下攪拌混合物1小時。混合物用NH_4Cl (5 mL)淬滅，用H_2O (20 mL)稀釋，用乙酸乙酯 (20 mL × 3)萃取，合併有機相，且用NaCl (30 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20/1至5/1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**160A** (400 mg，產率：41.47%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (dd, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 9H), 6.88 - 6.75 (m, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 4H), 2.98 - 2.88 (m, 4H), 2.46 - 2.30 (m, 3H), 1.57 - 1.41 (m, 8H). MS (ESI) *m/z* $(M-56)^+$380.0。

在25℃下，向化合物**160A** (400 mg，918.46 μmol)於THF (10 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物分部分添加$LiOH.H_2O$ (116 mg，2.76 mmol)且攪拌2.5小時。混合物用H_2O (10 mL)稀釋且濃縮移除THF，接著用MTBE (30 mL × 2)萃取水。水層用1N HCl酸化至pH ~ 2，接著溶液用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**160B** (350 mg，產率：86.82%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.20 (m, 9H), 6.85 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 13.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.47 (s, 8H)。MS (ESI) m/z $(M-56)^+$366.1。

化合物**160**如實例**79**中，自相應羧酸化合物**160B**，接著經中間物化合物**160D**製備。化合物**160** (30 mg，產率：53.02%，淡黃色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 - 9.57 (m, 1H), 9.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 4H), 7.44 (dd, J = 6.8 Hz, 3H), 7.36 - 7.27 (m, 5H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 10.6, 13.9 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$496.2。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺 (264)



在低於10℃下，將2-氯-1H-苯并[d]咪唑(5 g，32.8 mmol)添加至

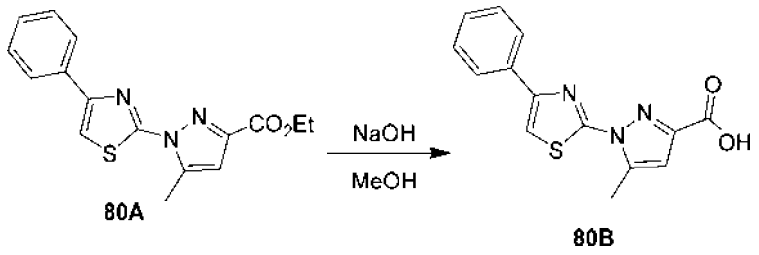
NaH (1.31 g，32.8 mmol，60%)於DMF (50 mL)中之溶液中。在添加之後，在20℃下攪拌反應混合物2小時。向反應混合物添加SEM-Cl (5.46 g，32.8 mmol)。在20℃下攪拌反應混合物16小時。添加水(150 mL)及EtOAc (150 mL)。分離有機層且藉由鹽水(100 mL)洗滌，濃縮獲得殘餘物。藉由矽膠管柱(石油醚:乙酸乙酯 = 20:1至4:1)純化粗產物獲得呈油狀之化合物**264A** (3.50 g，產率：37.8%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.07 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

化合物**264**如實例**79**中，自相應中間物化合物**264B**，接著經中間物化合物**264D**製備。化合物**264** (31.8 mg，產率：28.0%，灰白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 13.04 (br s, 1H), 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.67 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 7H), 6.79 (s, 1H), 5.51 (dt, J = 4.0, 8.2 Hz, 1H), 3.27 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 9.3, 13.9 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 417.2。

實例46

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-1-(4-苯基噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(80)

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-1-(4-苯基噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(125)



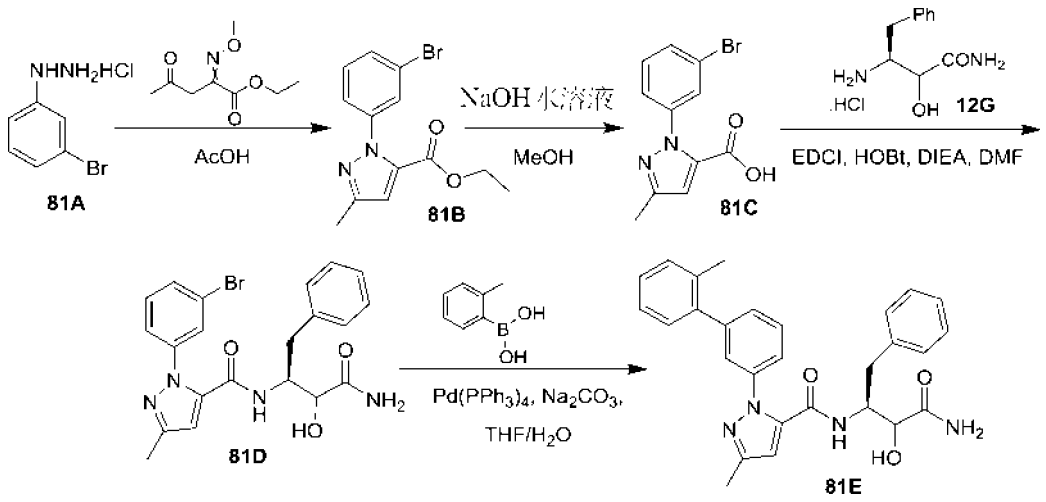
中間物化合物**80B** (182.00 mg，99.95%產率，白色固體)：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.96 (br d, J=7.5 Hz, 2H), 7.47 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.78 (s, 3H)。

化合物**80** (44 mg，64.6%產率，白色固體)如實例**5**，自相應中間物化合物**80B**及**12G**製備。化合物**80**：**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.53 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 3H), 7.86 (br s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.39 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 5H), 6.76 (s, 1H), 5.43 (br s, 1H), 3.24 (br d, J=12.1 Hz, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.78 (s, 3H). **MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 460.1。

化合物**125** (118 mg，產率77.6%，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**80B**及**41B**製備。化合物**125**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.84 (br s, 1H), 8.60 - 8.53 (m, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 3H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.29 (br s, 4H), 7.21 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.78 (br s, 4H), 0.72 - 0.57 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 500.1。

實例47

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(81)



在110℃下攪拌化合物**81A** (25 g，111.86 mmol)及化合物2-(甲氧基亞胺基)-4-側氧基戊酸乙酯(22 g，117.45 mmol)於AcOH (150 mL)中之混合物2小時。減壓濃縮反應混合物移除大量AcOH。殘餘物用$NaHCO_3$飽和水溶液酸化直至pH ~ 7-8。藉由過濾收集沈澱物且濾餅用石油醚(20 mL)濕磨，過濾其真空乾燥獲得呈灰色固體狀之化合物**81B** (26.41 g，產率：74.0%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.65 (td, J = 1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 6.95 - 6.84 (m, 1H), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 310.8。

在25℃下，向化合物**81B** (5 g，16.17 mmol)於MeOH (20.00 mL)中之混合物中一次性添加NaOH (2M，40 mL)。在25℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮反應混合物移除MeOH。向殘餘物添加H_2O (10 mL)及乙酸乙酯(20 mL)，接著混合物用1M HCl酸化直至水相pH ~ 5-6。經分離之水層用乙酸乙酯(30 × 3 mL)萃取，經合併之有機層用鹽水(60 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，減壓過濾獲得粗產物。粗產物用異丙醚(15 mL)處理，過濾沈澱物且真空乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**81C** (4.21 g，產率：80.67%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.45 -

7.36 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 2.23 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 282.8。

向化合物**81C** (1 g，3.56 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加HOBt (144 mg，1.07 mmol)、化合物**12G** (903 mg，3.92 mmol，HCl)及DIEA (1.38 g，10.68 mmol)。攪拌5分鐘之後，在0℃下添加EDCI (682 mg，3.56 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物9小時。減壓濃縮反應混合物移除DMF，且向殘餘物添加乙酸乙酯(100 mL)，且分別用H_2O (80 mL)、$NaHCO_3$飽和水溶液(80 mL × 2)、鹽水(80 mL × 3)洗滌。有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮。粗產物用異丙醚處理。收集固體且真空乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**81D** (1.3 g，產率：79.85%) 。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.55 - 8.18 (m, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.34 (br d, *J*=18.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 7H), 7.00 - 6.89 (m, 1H), 6.58 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.98 - 5.73 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 0.5 H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.71 (br s, 0.6 H), 2.22 (s, 3H)。

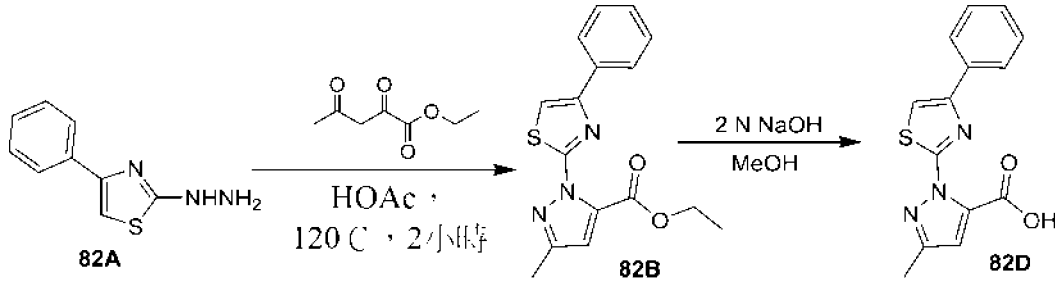
在25℃下，在N_2下，向化合物**81D** (150 mg，328.00 μmol)及化合物鄰甲苯基硼酸(89.2 mg，656.00 μmol)於THF (50 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物一次性添加Na_2CO_3 (70 mg，656.00 μmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (38 mg，32.80 μmol)。在80℃下攪拌混合物12小時。接著向反應混合物添加H_2O (100 mL)且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。經合併之有機層用$NaHCO_3$飽和水溶液(150 mL × 3)、鹽水(150 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**81E** (110 mg，產率：71.58%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.50 - 8.11 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 6H), 7.18 (br s, 5H), 7.10 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.00 (br.dd, *J* = 8.0, 16.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.96 - 5.69 (m, 1H), 4.51 -

4.30 (m, 1H), 4.03 - 3.85 (m, 1H), 2.92 - 2.63 (m, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 469.2。

在0℃下，化合物**81E** (70 mg，149.4 μmol)於DCM (10 mL)及DMSO (0.5 mL)中之混合物一次性添加DMP (190 mg，448.2 μmol)。在0℃下攪拌混合物5分鐘，接著加熱至25℃且攪拌1.5小時。反應物藉由20 mL 10% $Na_2S_2O_3$水溶液及20 mL $NaHCO_3$飽和水溶液淬滅，接著用DCM (30 mL × 3)萃取。經合併之有機相用鹽水(40 mL × 3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物用異丙醚/CH_3CN (v/v = 10/1，10 mL)處理。收集固體且真空乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**81** (48.3 mg，產率：66.3%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.11 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 - 7.79 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 8H), 7.21 - 7.12 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 5.32 (br.s., 1H), 3.21 - 3.18 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.25 (br.s., 3H), 2.18 (br.s., 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 467.1。

實例48

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(4-苯基噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(82)



向化合物**82A** (2.0 g，10.46 mmol)於CH_3COOH (30.0 mL)中之溶液中逐滴添加化合物2,4-二側氧基戊酸乙酯(1.65 g，10.46 mmol，1.48 mL)，接著將混合物加熱至120℃且攪拌2小時，且減壓移除溶劑。將殘餘

物溶解於乙酸乙酯(20 mL)中且用$NaHCO_3$處理直至pH ~ 8，接著收集有機層且減壓蒸發。藉由急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯：0至10/1)純化殘餘物。

獲得呈白色固體狀之化合物**82B** (660.0 mg，2.11 mmol，20.14%產率)。化合物**82B** (低極性)：**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz,) δ 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

向化合物**82B** (650.0 mg，2.07 mmol)於MeOH (10.00 mL)中之溶液中逐滴添加NaOH (2M，6.00 mL)且在25℃下攪拌混合物2小時。反應物用H_2O (10 mL)稀釋且用MBTE (10 mL × 2)萃取。水相用HCl (1M)處理直至pH ~ 4，接著過濾沈澱物且減壓乾燥。獲得呈白色固體狀之化合物**82D** (540.0 mg，91.3%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.04 (s, 1H), 7.88 (d, J =7.1 Hz, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.27 (s, 3H)。

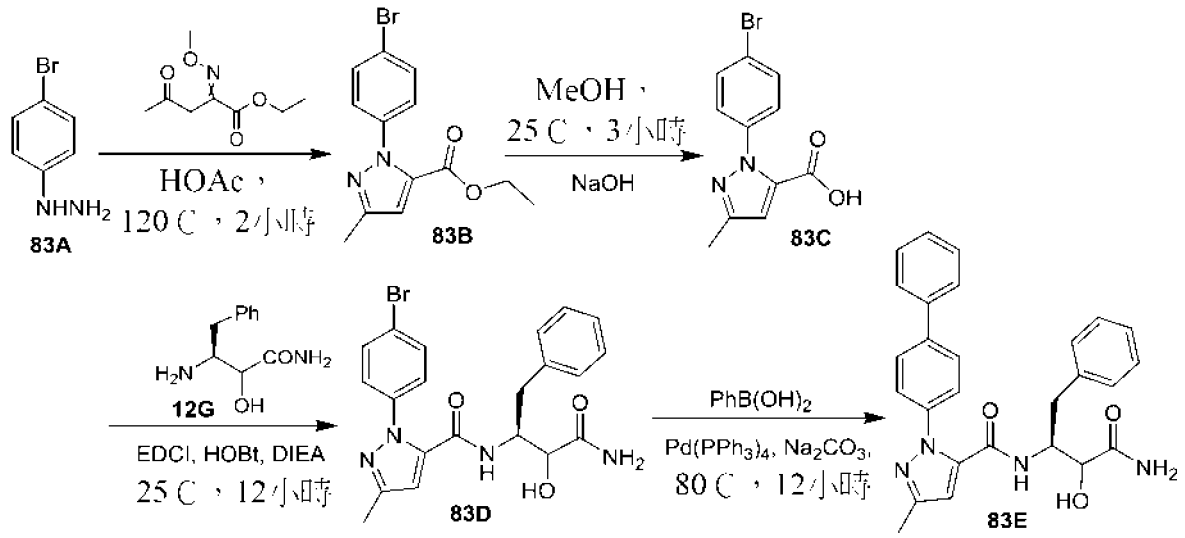
化合物**82** (20.0 mg，42.74%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**82D**製備。化合物**82**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.78 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 5.55 - 5.47 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.27 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 403.1。

實例49

化合物83、126、130

(*S*)-1-([1,1'-聯苯]-4-基)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-

1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (83)



向化合物**83A** (20.0 g，89.49 mmol，HCl)於CH_3COOH (150.0 mL)中之溶液中添加化合物2-(甲氧基亞胺基)-4-側氧基戊酸乙酯(14.0 g，89.49 mmol)，接著將混合物加熱至120℃且攪拌2小時，且減壓移除溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(150 mL)中，用$NaHCO_3$處理直至pH ~ 7且過濾。固體用石油醚處理。獲得呈黃色固體狀之化合物**83B** (22.0g，71.16 mmol，79.52%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

向化合物**83B** (5.0 g，16.17 mmol)於MeOH (40.0 mL)中之溶液中逐滴添加NaOH (2M，45.0 mL)且在25℃下攪拌混合物3小時，且減壓移除溶劑，接著混合物用H_2O (30 mL)稀釋且用MTBE (60 mL × 2)萃取。水相用HCl (1M)處理直至pH ~ 4，接著過濾沈澱物且減壓乾燥。水相用乙酸乙酯(50 ml × 2)萃取，減壓蒸發有機層(用乙酸乙酯萃取)。收集之固體為所獲得的呈白色固體狀之化合物**83C** (3.75 g，82.5%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 2.23 (s, 3H)。

化合物**83** (25.0 mg，61.24%產率，白色固體)如實例**47**中，自相應中間物化合物**83C**、**12G**及苯基醚酸製備。化合物**83**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.78 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.48 - 7.27 (m, 4H), 7.26 - 6.96 (m, 7H), 6.55 (s, 1H), 5.55 - 5.47 (m, 1H), 3.16 (br dd, J = 4.2, 14.1 Hz, 1H), 2.80 (br dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (s, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 453.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (126)

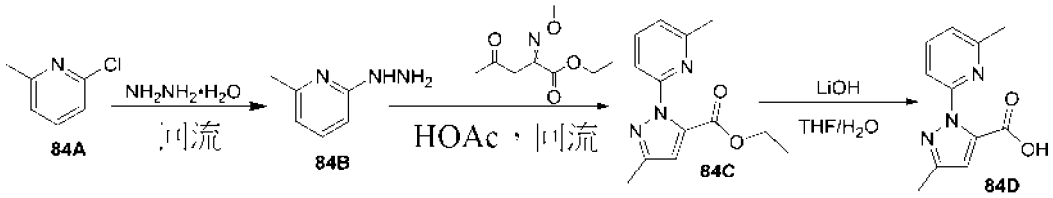
化合物**126** (32 mg，產率25.5%，淡黃色固體)如實例**63**中，自相應起始物質化合物**83D**及(4-氟苯基)醚酸製備。化合物**126**：^{1}H NMR (CD_3CN, 400MHz) δ 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.37 - 7.22 (m, 10H), 7.02 (br s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 5.42 (ddd, J = 4.5, 7.8, 9.5 Hz, 1H), 3.32 (dd, J=4.5, 13.8 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 471.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (130)

化合物**130** (30 mg，產率34.7%，淡黃色固體)如實例**105**中，自相應起始物質化合物**83D**及對甲苯基醚酸製備。化合物**130**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.14 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 3H), 7.33 - 7.22 (m, 10H), 6.56 - 6.50 (m, 1H), 5.24 (br s, 1H), 3.20 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 467.1。

實例50

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(6-甲基吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (84)



在回流下(119℃)下加熱化合物**84A** (5 g，39.19 mmol)及$NH_2NH_2.H_2O$ (20 g，391.94 mmol)之混合物36小時。減壓濃縮反應混合物移除未反應的水合肼。殘餘物用H_2O (30 mL)稀釋，且用DCM (30 mL ×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由在-10℃下自石油醚(15 mL)重新結晶純化殘餘物獲得呈黑褐色固體狀之化合物**84B** (2.40 g，產率：49.35%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.39 - 7.29 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 127.8。

向化合物**84B** (970 mg，7.88 mmol)於AcOH (20 mL)中之溶液中添加化合物2-(甲氧基亞胺基)-4-側氧基戊酸乙酯(1.36 g，7.88 mmol)。在120℃下攪拌混合物20小時。減壓濃縮反應混合物以移除溶劑。殘餘物用H_2O (30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。經合併之有機層用$NaHCO_3$飽和水溶液(15 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由急驟矽膠層析法，接著藉由製備型HPLC(HCl條件)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**84C** (160 mg，產率：8.22%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz,1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.20 (d, J = 7.3 Hz, 2H),

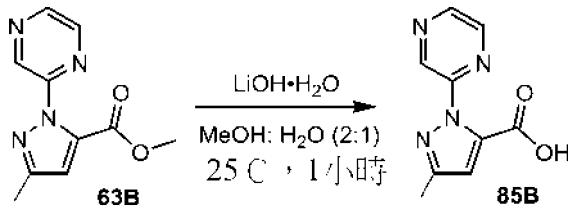
2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 246.0。

在0℃下，向化合物**84C** (100 mg，432.43 μmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (91 mg，2.16 mmol)於H_2O (5 mL)中之溶液。添加之後，在25℃下攪拌反應混合物14小時。反應混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用MTBE (30 mL)萃取。水相藉由1N HCl中和至pH ~ 4，接著用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈紅色固體狀之化合物**84D** (50 mg，產率：53.2%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 217.9。

化合物**84** (70 mg，產率：54.12%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**84D**製備。化合物**84**：^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) *δ* 9.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.37 - 5.25 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 9.7, 13.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 392.1。

實例51

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(吡嗪-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (85)

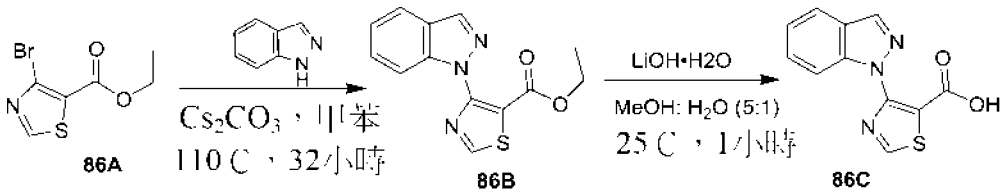


向化合物**63B** (200 mg，916.55 μmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物一次性添加LiOH • H_2O (153.8 mg，3.67 mmol)且在25℃下攪拌混合物1小時。減壓濃縮反應混合物移除MeOH。殘餘物用H_2O (10 mL)稀釋，用1N HCl調整至pH ~ 3，接著用EtOAc (40 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**85B** (160 mg，85.49%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 2.41 (br s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 205.0。

化合物**85** (30.7 mg，59.7%產率，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**85B**製備。化合物**85**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 6.87 (d, *J* =7.6 Hz, 2H), 6.79 (br s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.42 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 0.90 - 0.83 (m, 2H), 0.61 - 0.50 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 419.1。

實例52

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(1*H*-吲唑-1-基)噻唑-5-甲醯胺 (86)



在110℃下攪拌由化合物**86A** (250 mg，1.06 mmol)、1*H*-吲唑(125.2 mg，1.06 mmol)及Cs_2CO_3 (1.04 g，3.18 mmol)於甲苯(15 mL)中組成之

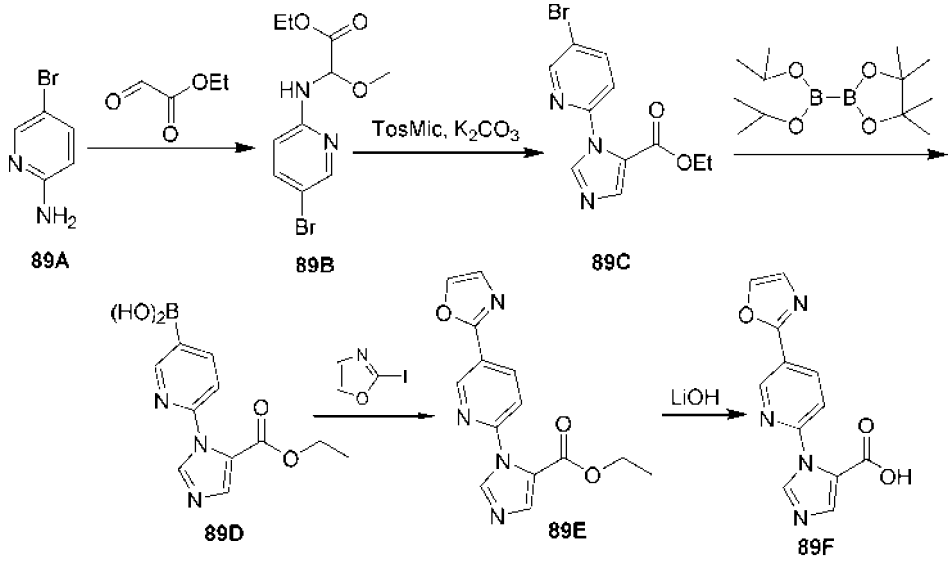
混合物32小時。反應混合物冷卻至室溫，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物，將其藉由製備型HPLC (HCl條件)純化獲得呈白色固體狀之化合物**86B** (20 mg，6.90%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.87 (s, 1H), 8.19 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

向**86B** (40 mg，146.35 μmol)於MeOH (5 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物一次性添加LiOH・H_2O (24.6 mg，585.40 μmol)且在25℃下攪拌混合物1小時。反應混合物減壓濃縮移除MeOH且殘餘物用H_2O (10 mL)稀釋，用1N HCl調整至pH ~ 3，接著用EtOAc (40 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**86C** (30 mg，83.58%產率)。MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 245.8。

化合物**86** (5.4 mg，10.0%產率，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**86C**製備。化合物**86**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.23 (d, J =6.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, J =3.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.11 - 6.96 (m, 5H), 6.85 (br s, 1H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 0.55 (br s, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 460.1。

實例53

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(5-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (89)



在25℃下，向化合物**89A** (40 g，231 mmol)於MeOH (500 mL)中之溶液中添加2-側氧基乙酸乙酯(188 g，924 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物1小時。濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 50:1至30:1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物**89B** (70 g，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 258.8。

在25℃，向化合物**89B** (35 g，136 mmol)於EtOH (300 mL)中之溶液中添加TosMIC (66.4 g，340 mmol)及K_2CO_3 (28.2 g，204 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物1小時。過濾反應混合物且濃縮濾液，獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 20:1至3:1)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物**89C** (17 g)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.86 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 297.0。

在25℃下，向化合物**89C** (5 g，16.8 mmol)於二噁烷(100 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(8.58 g，33.7mmol)、KOAc (16.5 g，168 mmol)。混合物脫氣且用N_2淨化3次，隨後添加$Pd(dppf)Cl_2$ (617

mg，844 μmol)。將混合物脫氣且用N_2淨化3次並在75℃下攪拌4小時。濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 20:1至二氯甲烷:甲醇 = 5:1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**89D** (2.7 g，產率：61.2%)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 (br s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.36 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 261.9。

在25℃下，向化合物**89D** (500 mg，1.92 mmol)於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加2-碘噁唑(561.48 mg，2.88 mmol) K_2CO_3 (796.09 mg，5.76 mmol) H_2O (1 mL)。反應混合物脫氣且用N_2淨化。接著添加Pd(dppf)Cl_2 (140 mg，192 μmol)。混合物脫氣且用N_2淨化，且在150℃下，在微波條件下攪拌1小時。濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 10:1至1.5:1)純化殘餘物。獲得呈灰色固體狀之化合物**89E** (300 mg，粗產物)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 285.0。

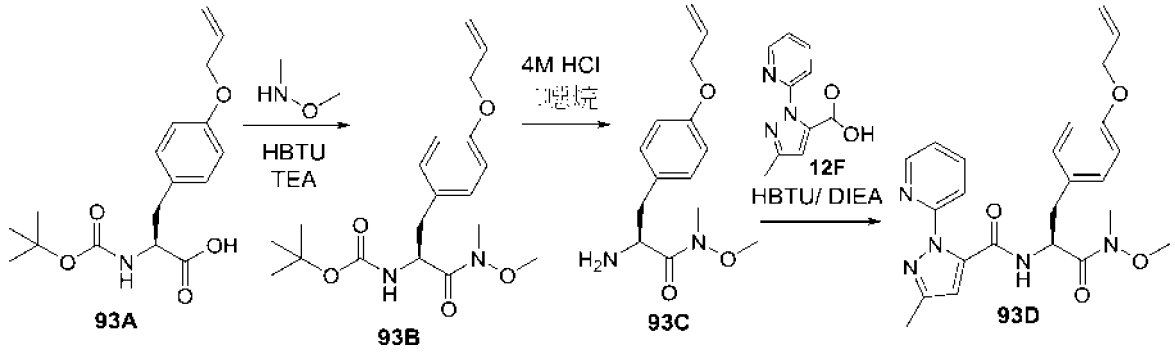
向化合物**89E** (200 mg，703 μmol)於THF (2 mL) H_2O (500 μL)中之溶液中添加LiOH.H_2O (59 mg，1.41 mmol)且在25℃下攪拌12小時。反應混合物藉由HCl (1N)酸化至pH ~ 5，且過濾沈澱物獲得粗產物。獲得呈灰色固體狀之化合物**89F** (60 mg，粗產物)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 257.0。

化合物**89** (35 mg，產率：65.4%，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**89F**製備。化合物**89**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 - 8.93 (m, 2H), 8.77 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 4H), 5.32 - 5.14 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.81 (br dd, J = 10.1, 13.7 Hz, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 0.73 - 0.42 (m,

4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 471.1。

實例54

(*S*)-*N*-(1-(4-(烯丙氧基)苯基)-3-側氧基丙-2-基)-3-甲基-1-(吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (93)



化合物**93A** (1 g，1.0當量)、N,O-二甲基羥胺(607 mg，2當量)及HBTU (1.36 g，1.15當量)合併於10 mL DMF中，在室溫下攪拌混合物5分鐘，接著添加TEA (1.3 mL，3.0當量)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。混合物用100 mL乙酸乙酯及20 mL己烷稀釋，用0.25N HCl、水、$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌且真空濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**93B** (1 g，產率88%)。

向化合物**93B** (1 g，1.0當量)於6 mL無水DCM中之溶液中添加3 mL含4M HCl之二噁烷。在室溫下攪拌所得混合物2小時。在真空下移除DCM及二噁烷，殘餘物用EtOAc稀釋，用$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌且真空濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**93C** (650 mg，產率90%)。

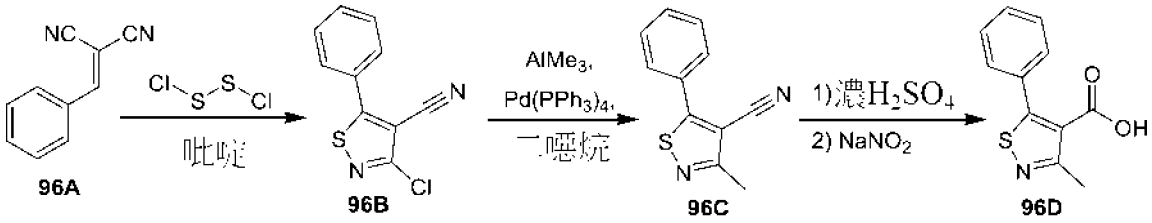
化合物**93C** (125 mg，1.0當量)、化合物**12F** (115 mg，1.2當量)及HBTU (226 mg，1.25當量)合併於5 mL DMF中，在室溫下攪拌混合物5分鐘，接著添加DIEA (0.23 mL，3.0當量)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。混合物用50 mL乙酸乙酯及20 mL己烷稀釋，用水、$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌且真空濃縮獲得中間物化合物**93D** (180 mg，產率

85%)。

將化合物**6** (90 mg，1.0當量)溶解於8 mL無水THF中，在N_2下冷卻至-50℃。在-50℃下逐滴添加1N LAH於THF中之溶液(0.22 mL，1.1當量)。在-30至-10℃下攪拌所得混合物2小時。反應物在-20℃下用$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅，接著用3 × 15 mL乙酸酯萃取。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥。在矽膠管柱上純化粗混合物獲得化合物**93** (40 mg，51%)。

實例55

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-苯基異噻唑-4-甲醯胺 (96)



向苯甲醛(10.00 g，94.23 mmol)及丙二腈(6.54 g，98.94 mmol)於EtOH (75.00 mL)中之溶液中添加催化哌啶(80.24 mg，942.30 μmol)。接著在90℃下攪拌反應物2小時。反應混合物冷卻至室溫時沈澱出黃色固體，過濾混合物，所需黃色固體用EtOH (20 mL)洗滌且真空乾燥獲得呈黃色固體狀之中間物化合物**96A** (23.00 g，79.2%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H)。

向化合物**96A** (17.50 g，113.51 mmol)及氯硫基硫代次氯酸鹽(70.00 g，518.36 mmol，41.42 mL)之混合物中添加吡啶(900.00 mg，11.38 mmol)。接著在140℃下攪拌反應物16小時。反應混合物冷卻至室溫且用冰/H_2O (200 mL)及EtOAc (500 mL)淬滅，沈澱出黃色固體，過濾且用

EtOAc (100 mL × 2)萃取濾液，經合併之有機物用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮濾液。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；120 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑0 ~ 10%乙酸乙酯/石油醚梯度@ 50 mL/min)純化殘餘物獲得呈淡黃色固體狀之化合物**96B** (21.00 g，70.4%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.77 (br d, J=7.1 Hz, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 3H)。

在N_2下，向化合物**96B** (2.00 g，9.06 mmol)於二噁烷(150.00 mL)中之混合物中添加$AlMe_3$ (2M，20.00 mL)及$Pd(PPh_3)_4$ (1.05 g，906.00 μmol)。接著在110℃下攪拌反應物3小時。反應混合物冷卻至室溫且用冰/H_2O (100 mL)及EtOAc (150 mL)淬滅，沈澱出黃色固體，過濾且用EtOAc (60 mL × 2)萃取濾液，經合併之有機物用鹽水(70 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮濾液。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；40 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑0 ~ 10%乙酸乙酯/石油醚梯度@ 40 mL/min)純化殘餘物獲得呈淡黃色固體狀之化合物**96C** (700.00 mg，16.59%產率，43%純度)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.79 - 7.75 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 3H), 2.67 (s, 3H)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 200.9。

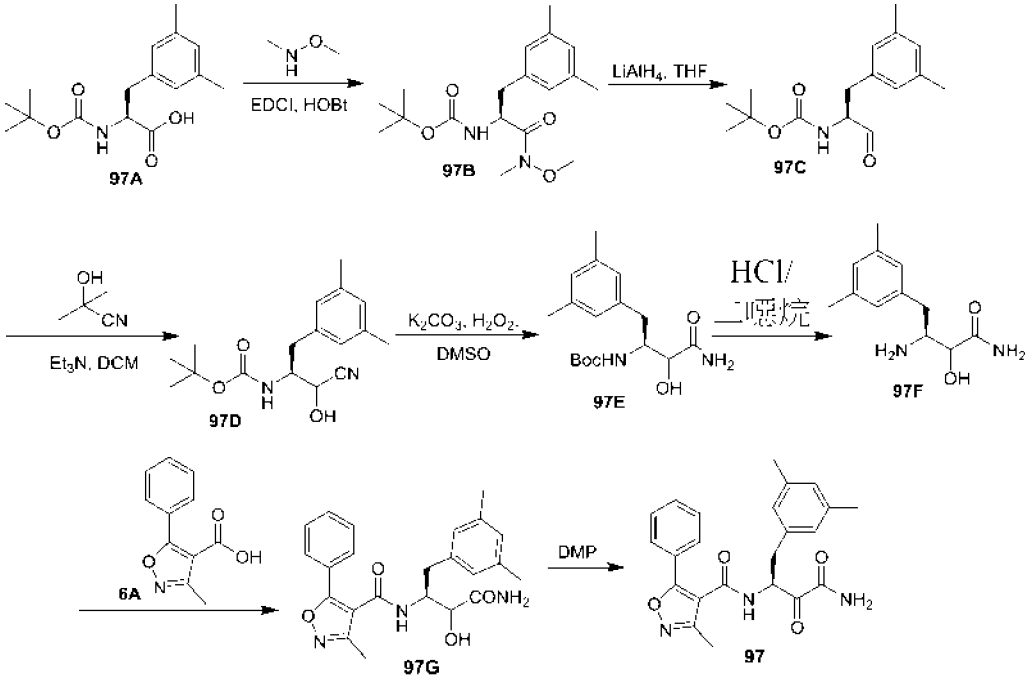
向化合物**96C** (490.00 mg，2.45 mmol)添加H_2SO_4 (9.20 g，93.81 mmol，5.00 mL)，且在135℃下攪拌反應物1.5小時。接著將反應物冷卻至0℃且向上述混合物添加$NaNO_2$ (339.79 mg，4.92 mmol)於H_2O (2.00 mL)中之溶液且在70℃下攪拌反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫且倒入至冰/H_2O(40 mL)及EtOAc(40 mL)中，用EtOAc(50 mL × 2)萃取，經合併之有機物用0.1N NaOH (40 mL × 2)萃取，接著向所需鹼性水相添加1N HCl達到pH<4，接著用EtOAc (40 mL × 3)萃取且用鹽水(40

mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮濾液獲得呈淡黃色固體狀之化合物**96D** (410.00 mg，76.25%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (s, 5H), 2.57 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 219.9。

化合物**96** (35 mg，產率：65.86%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**96D**製備。化合物**96**：^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 7.48 - 7.33 (m, 5H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 7.01 (br s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 5.56 (ddd, J=4.4, 7.5, 9.5 Hz, 1H), 3.23 (dd, J=4.3, 14.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, J=9.5, 14.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 394.1。

實例56

(*S*)-*N*-(4-胺基-1-(3,5-二甲基苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺 (97)



在0℃下，將化合物**97A** (1.0 g，3.41 mmol)、化合物N,O-二甲基羥胺(400 mg，4.09 mmol，HCl)、HOBt (460 mg，3.41 mmol)及NMM (1.03 g，10.23 mmol，1.12 mL)於$CHCl_3$ (20 mL)之混合物脫氣且用N_2淨

化3次，接著分部分添加EDCI (980 mg，5.12 mmol)。在25℃下在N_2氛圍下攪拌混合物20小時。反應混合物藉由添加H_2O (20 mL)淬滅，接著用DCM (10 mL)稀釋。經合併之有機層用1N HCl (15 mL × 2)、$NaHCO_3$飽和水溶液(15 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**97B** (1.13 g，產率：98.5%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.08 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 3H), 4.55 (br s, 1H), 3.71 (br s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.32 (s, 9H)。

在0℃下，將LAH (255 mg，6.72 mmol)於THF (10 mL)中之溶液脫氣且用N_2淨化3次，且逐滴添加化合物**97B** (1.13 g，3.36 mmol)於THF (20 mL)中之混合物，接著在0℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2小時。反應混合物藉由添加EtOAc (10 mL)淬滅，接著添加1N HCl (50 mL)，接著用EtOAc (20 mL)稀釋，經Na_2SO_4乾燥且攪拌30分鐘，接著過濾獲得有機層。經合併之有機層用鹽水(20 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**97C** (860 mg，產率：92.3%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 7.24 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85 - 6.73 (m, 3H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.39 - 1.19 (m, 9H)。

向化合物**97C** (860 mg，3.10 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加化合物2-羥基-2-甲基丙腈(530 mg，6.20 mmol，570 μL)及Et_3N (470 mg，4.65 mmol，650 μL)。在25℃下攪拌混合物22小時。反應混合物藉由添加1N HCl (20 mL)淬滅，接著用H_2O (20 mL)稀釋且用DCM (20 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過

濾且減壓濃縮獲得呈黃色固體狀之化合物**97D** (930.00 mg，產率：98.6%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.19 - 6.99 (m, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 3H), 6.77 - 6.51 (m, 1H), 4.66 - 4.34 (m, 1H), 3.84 (br s, 1H), 2.99 - 2.81 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 1H), 2.27 (br s, 6H), 1.40 - 1.20 (m, 9H)。

向化合物**97D** (930 mg，3.63 mmol)及K_2CO_3 (850 mg，6.11 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加H_2O_2 (3.46 g，30.55 mmol，2.94 mL，純度：30%)。在0℃下攪拌混合物2小時。反應混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。殘餘物在DCM (3 mL)及PE (25 mL)中攪拌30分鐘且過濾獲得呈白色固體狀之化合物**5** (970 mg，產率：98.32%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 - 7.08 (m, 1H), 6.86 - 6.45 (m, 3H), 6.21 - 5.49 (m, 1H), 4.06 - 3.82 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.72 - 2.52 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 6H), 1.40 - 1.18 (m, 9H)。

向化合物**97E** (970 mg，3.01 mmol)於EtOAc (5 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (4M，5 mL)。在25℃下攪拌混合物3小時。反應混合物用PE (20 mL)稀釋，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**97F** (370 mg，產率：43.7%, HCl)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 - 7.89 (m, 3H), 7.58 (br s, 2H), 6.96 (br s, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.26 (br s, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.30 (br s, 6H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 223.1。

向化合物**97F** (310 mg，1.18 mmol，HCl)、化合物**6A** (200 mg，984.30 μmol)、HOBT (133 mg，984.30 μmol)及DIEA (520 μL，2.95

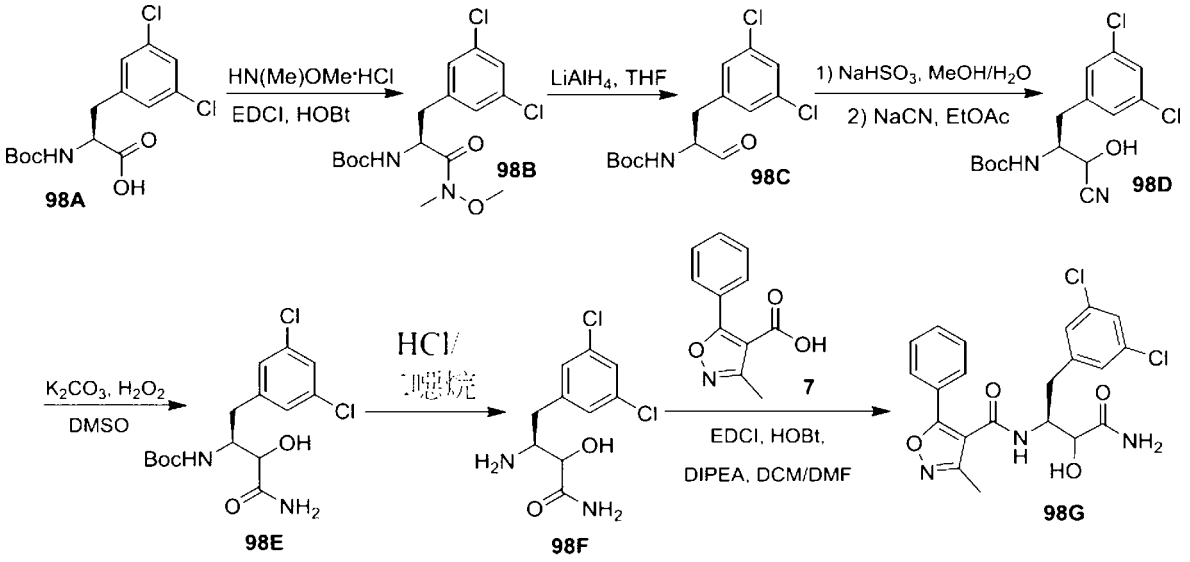
mmol)於DCM (15 mL)中之混合物添加EDCI (285 mg，1.48 mmol)，接著在25℃下攪拌混合物18小時。反應混合物用H_2O (20 mL × 2)洗滌。經合併之有機層用HCl (1N，30 mL)、$NaHCO_3$飽和水溶液(30mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。在石油醚(5 mL)及DCM (1 mL)中攪拌殘餘物30分鐘，且過濾獲得呈白色固體狀之化合物**97G** (270 mg，產率：61.9%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 - 8.24 (m, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.28 (m, 5H), 6.89 - 6.77 (m, 3H), 5.98 - 5.63 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.11 - 3.86 (m, 1H), 2.86 - 2.59 (m, 2H), 2.21 - 2.03 (m, 9H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 408.1。

在0℃下，向化合物**97G** (100 mg，245.42 μmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加DMP (320 mg，736.26 μmol)。在25℃下攪拌混合物7小時。反應混合物藉由添加$Na_2S_2O_3$飽和水溶液(15 mL)及$NaHCO_3$飽和水溶液(15mL)淬滅，攪拌混合物0.2小時，接著用DCM (10 mL)稀釋且用H_2O (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。將殘餘物攪拌於石油醚(15 mL)及EtOAc (1 mL)中30分鐘且過濾獲得呈白色固體狀之化合物**97** (60 mg，產率：60.3%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.64 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 6.92 - 6.81 (m, 3H), 5.40 (br t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.15 (br d, J=10.6 Hz, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.11 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 406.1。

實例57

(*S*)-*N*-(4-胺基-1-(3,5-二甲基苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-3-甲基-5-苯基

異噁唑-4-甲醯胺 (98)



向化合物**98A** (1.0 g，2.99 mmol)及N-甲氧基甲胺(321 mg，3.29 mmol，HCl)於$CHCl_3$ (30 mL)中之溶液中添加HOBt (404 mg，2.99 mmol)及EDCI (803 mg，4.19 mmol)。接著向反應混合物添加NMM (1.3 mL，11.96 mmol)。在添加之後，在28℃下攪拌反應混合物14小時。真空濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於80 mL EtOAc中。混合物用1N HCl (30 mL × 2)及$NaHCO_3$飽和水溶液(30 mL × 2)，接著鹽水(30 mL)洗滌。混合物經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**98B** (1.1 g，產率82.9%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 (s, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 3H), 4.55 (br s, 1H), 3.71 (br s, 3H), 3.17 - 3.00 (m, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 1.29 (s, 8H). MS (ESI) *m/z* $(M-56)^+$ 320.9。

在0℃下，在N_2氛圍下，向$LiAlH_4$ (122 mg，3.21 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加化合物**98B** (1.1 g，2.92 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。在添加之後，在0℃下攪拌反應混合物1小時。在0℃下，向反應混合物添加2 mL EtOAc，且攪拌混合物10分鐘。接著，緩慢地向反應混合物添加2 mL 1N HCl。在添加之後，混合物用80 mL EtOAc稀釋且混合物

用1 N HCl (30 mL × 2)、鹽水(30 mL)洗滌。接著，混合物經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**98C** (800 mg，產率80.9%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 7.53 - 7.17 (m, 4H), 4.20 - 4.08(m, 1H), 3.19 -3.08 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 9H)。

在0-5℃下，向化合物**98C** (800 mg，2.51 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中逐滴添加$NaHSO_3$ (261 mg，2.51 mmol)於H_2O (15 mL)中之溶液。此後，在25℃下攪拌反應混合物5小時。向反應混合物添加含NaCN (129 mg，2.64 mmol)之H_2O (20 mL)，隨後EtOAc (40 mL)。此後，在25℃下攪拌反應混合物14小時。分離有機層且用鹽水(30 mL)洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥。濃縮混合物獲得呈淡黃色膠狀物之化合物**98D** (800 mg，產率92.33%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 - 7.22 (m, 3H), 7.16 - 7.02 (m, 1H), 6.89 - 6.70 (m, 1H), 4.65 - 4.30 (m, 1H), 3.95 - 3.76 (m, 1H), 3.07 - 2.87 (m, 1H), 2.76 -2.55 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 8H)。

在0℃下，向化合物**98D** (800 mg，2.32 mmol)及K_2CO_3 (641 mg，4.64 mmol)於DMSO (8 mL)中之溶液中添加H_2O_2 (2 mL，22.25 mmol，30%純度)。在添加之後，在0℃下攪拌反應混合物1小時。反應混合物用冰水(20 mL)及50 mL Na_2SO_3飽和水溶液稀釋。混合物用EtOAc (50 mL x 3)萃取且經合併之萃取物用Na_2SO_3飽和水溶液(50 mL × 2)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得粗化合物。粗化合物用MTBE (5 mL)稀釋且過濾獲得呈白色固體狀之化合物**98E** (800 mg，產率94.9%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 - 7.12 (m, 5H), 6.73 - 6.20 (m, 1H), 5.86 -

5.63 (m, 1H), 4.04 - 3.71 (m, 2H), 2.86 - 2.54 (m, 1H), 1.34 - 1.19 (m, 9H). MS (ESI) *m/z* $(M+23)^+$ 384.9。

向化合物**98E** (800 mg，2.20 mmol)於EtOAc (10 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (4 M，55 mL)。在添加之後，在26℃下攪拌反應混合物1小時。向反應混合物添加20 mL石油醚且過濾混合物獲得呈白色固體狀之化合物**98F** (400 mg，產率58.87%，HCl)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.62 - 7.41 (m, 3H), 7.33 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.50 (m, 1H), 4.28 (br s, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.77 - 3.56 (m, 1H), 3.03 - 2.80 (m, 2H)。

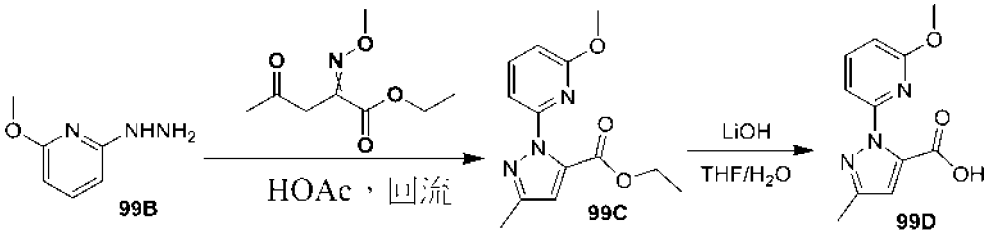
向化合物**7** (100 mg，492.15 μmol)及化合物**98F** (162 mg，541.37 μmol，HCl)於DMF (10 mL)中之溶液中添加HOBT (67 mg，492.15 μmol)及DIEA (340 μL，1.97 mmol)，接著添加EDCI (133 mg，689.01 μmol)。在添加之後，在26℃下攪拌反應混合物14小時。混合物用30 mL EtOAc稀釋。混合物用1N HCl (15 mL × 2)及$NaHCO_3$飽和水溶液(15 mL × 3)，接著鹽水(20 mL)洗滌。殘餘物經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物用4 mL EtOAc稀釋且過濾獲得呈白色固體狀之化合物**98G** (110 mg，產率45.87%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 - 8.26 (m, 1H), 7.60 - 7.30 (m, 9H), 7.28 -7.17 (m, 1H), 6.04 - 5.65 (m, 1H), 4.73 - 4.56 (m, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 0.5H), 4.01 - 3.95 (m, 0.5H), 3.01 - 2.70 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 448.1。

向化合物**98G** (110 mg，245.37 μmol)於DCM (30 mL)及DMSO (4 mL)中之溶液中添加DMP (416 mg，981.48 μmol)。在添加之後，在26℃下攪拌反應混合物2小時。向反應混合物添加10 mL $Na_2S_2O_3$飽和水溶液

及10 mL $NaHCO_3$飽和水溶液，且攪拌混合物20分鐘。接著分離混合物，有機層用10 mL $Na_2S_2O_3$飽和水溶液及10 mL $NaHCO_3$飽和水溶液洗滌，接著水(20 mL)及鹽水(20 mL)。混合物經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮獲得呈淡黃色固體狀之化合物**98** (30 mg，產率24.66%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s,1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 4H), 7.34 (d, J=1.8 Hz, 2H), 5.45 - 5.33 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.12 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 446.0。

實例58

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (99)



99B　99C　99D

在120℃下攪拌化合物2-氯-6-甲氧基吡啶(5.0 g，34.83 mmol)於$NH_2NH_2{\cdot}H_2O$ (17.44 g，348.30 mmol，16.93 mL)中之混合物16小時。減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。接著用H_2O (30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(40 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5:1至1:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物99B (1.06 g，21.87%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.24 - 6.08 (m, 2H), 5.73 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 - 2.75 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 140.1。

在120℃下攪拌化合物**99B** (1.00 g，7.19 mmol)及2-(甲氧基壓胺基)-4-側氧基戊酸乙酯(1.35 g，7.19 mmol)於HOAc (20.00 mL)中之混合物16小時。減壓濃縮反應混合物移除HOAc。殘餘物用H_2O (20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，減壓濃縮獲得殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1:0至5:1)純化且藉由製備型HPLC (TFA條件)進一步純化獲得呈黃色油狀之化合物**99C** (487.00 mg，25.87%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.27 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 261.9。

向化合物**99C** (487.00 mg，1.99 mmol)於THF (15.00 mL)中之溶液中添加含$LiOH·H_2O$ (417.50 mg，9.95 mmol)之H_2O (5.00 mL)。在28℃下攪拌混合物16小時。反應混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用MTBE (15 mL × 2)萃取，向水相添加1N HCl達到pH = 3~4，用EA (15 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**99D** (396 mg，91.61%產率)。化合物**99D**：**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 234.1。

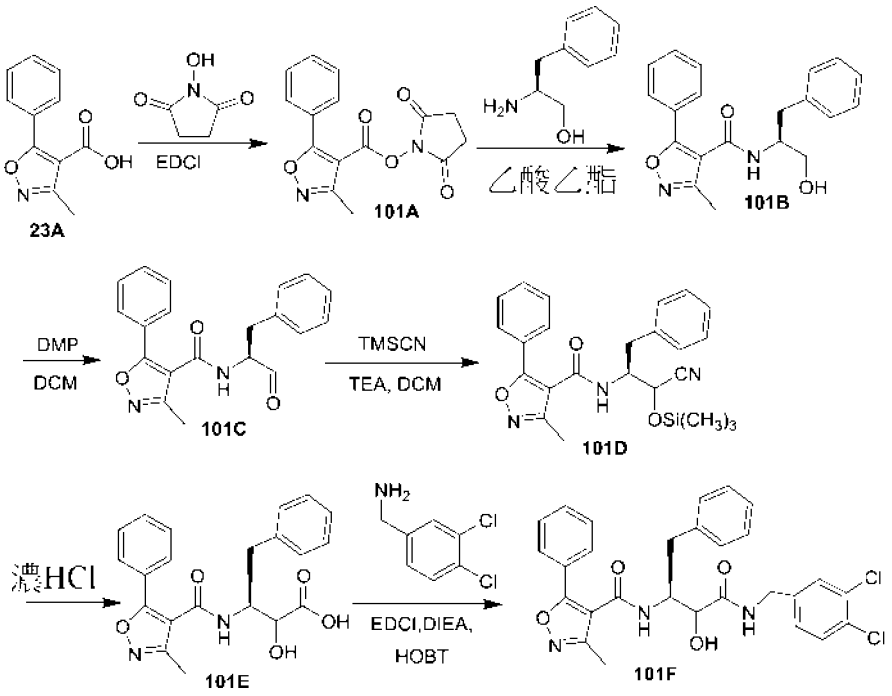
化合物**99** (10.00 mg，13.78%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**99D**製備。化合物**99**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 4H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 6.73 (br s, 1H), 6.68 - 6.60 (m, 1H), 6.65 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H),

5.73 - 5.64 (m, 1H), 5.50 (br s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.33 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 408.1。

實例59

化合物101、493

(*S*)-*N*-(4-((3,4-二氯苯甲基)胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺 (101)



向化合物**23A** (20.00 g，98.43 mmol)於THF (300 mL)中之溶液中添加1-羥基吡咯啶-2,5-二酮(12.46 g，108.27 mmol)及EDCI (22.64 g，118.12 mmol)與DCM (200 mL)。在25℃下攪拌混合物12小時。濃縮反應混合物且用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。接著混合物用HCl (1M，200 mL)、$NaHCO_3$飽和水溶液(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。獲得呈黃色油狀之化合物**101A** (28.00 g，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 2.87 (br s, 4H), 2.50 - 2.48 (m, 3H)。

向化合物**101A** (28.00 g，93.25 mmol)於DMF (200 mL)中之溶液中

添加(2S)-2-胺基-3-苯基-丙-1-醇(15.51 g，102.57 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。混合物用H_2O (1000 mL)稀釋，用乙酸乙酯(1000 mL)萃取，有機層用HCl (水溶液1000 mL)、$NaHCO_3$ (水溶液1000 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。獲得呈白色固體狀之化合物**3** (20.00 g，產率63.8%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.53 - 7.40 (m, 3H), 7.32 - 7.18 (m, 5H), 4.97 - 4.92 (m, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.01 - 2.97 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.06 (s, 3H)。

向化合物**101B** (3.00 g，8.92 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加DMP (5.67 g，13.38 mmol)。在25℃下攪拌混合物3小時。混合物用10% $Na_2S_2O_3$ (水溶液):飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (1:1，200 mL)淬滅，用DCM (200 mL)萃取且用鹽水(200 mL × 3)洗滌。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。獲得呈白色固體狀之化合物**101C** (2.70 g，產率90.5%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 5H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.09 (s, 3H)。

向化合物**101C** (500.0 mg，1.50 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TMSCN (223.2 mg，2.25 mmol，280 μL)及TEA (15.2 mg，150.00 μmol，20 μL)。混合物在0℃攪拌3小時。濃縮混合物，用乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈無色油狀之化合物**101D** (600.0 mg，粗產物)。

向化合物**101D** (600.0 mg，1.41 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中

添加HCl (10 mL)。在60℃下攪拌混合物12小時。混合物用H_2O (200 mL)稀釋，用乙酸乙酯(100 mL)萃取，有機層用$NaHCO_3$ (水溶液100 mL)洗滌，向水相添加HCl (1M)直至pH ~ 1，接著用乙酸乙酯(100 mL)萃取，有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。獲得呈無色油狀之化合物**101E** (240.0 mg，粗產物)且直接用於下一步驟。

向化合物**101E** (200.0 mg，526 μmol)於THF (10.00 mL)中之溶液中添加(3,4-二氯苯基)甲胺(92.6 mg，525.78 μmol，70 μL)、DIEA (203.85 mg，1.58 mmol，275.48 μL)、HOBt (71.04 mg，525.78 μmol)及EDCI (120.95 mg，630.93 μmol)。在25℃下攪拌混合物4小時。濃縮混合物且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用HCl (1M，50 mL)、飽和$NaHCO_3$ (水溶液50 mL)、鹽水(50 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。混合物用CH_3CN (5 mL)濕磨且過濾。獲得呈白色固體狀之化合物**101F** (70.0 mg，產率24.7%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 - 8.53 (m, 1H), 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.10 (m, 13H), 6.20 - 5.94 (m, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 2.97 - 2.67 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H)。

向化合物**101F** (60.0 mg，111.44 μmol)於DCM (10 mL)及DMSO (1.00 mL)中之溶液中添加DMP (141.8 mg，334.32 μmol)。在25℃下攪拌混合物3小時。混合物用10% $Na_2S_2O_3$ (水溶液):飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (1:1，20 mL)淬滅，用DCM (10 mL)萃取且用鹽水(20 mL × 3)洗滌。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。獲得呈白色固體狀之化合物**101** (33.2 mg，產率55.5%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 - 9.43 (m, 1H), 9.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.38 (m, 7H), 7.35 - 7.20 (m, 6H),

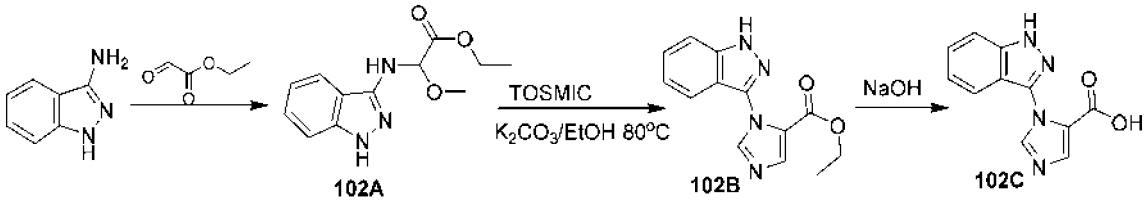
5.53 - 5.42 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 2.93 - 2.71 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 536.1。

(*S*)-*N*-(4-(((1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺 (493)

化合物**493** (20 mg，23.4%產率，黃色固體)如化合物**101**中，自相應中間物羧酸化合物**101E**及(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲胺開始，隨後移除2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基獲得化合物**493**來製備。化合物**493**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.56 (br s, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 4H), 7.30 (br s, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 4H), 6.89 (br d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.12 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.72 - 5.63 (m, 1H), 4.62 (br d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.37 (br dd, *J* = 4.7, 14.0 Hz, 1H), 2.99 (br dd, *J* = 7.9, 14.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 378.1。

實例60

(*S*)-1-(1*H*-吲唑-3-基)-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (102)



向1H-吲唑-3-胺(8.7 g，65.3 mmol)於MeOH (90 mL)中之溶液中添加2-側氧基乙酸乙酯(20 g，98.01 mmol)。混合物在25℃下攪拌2小時。過濾混合物且濃縮獲得呈褐色固體狀之粗產物**102A** (15 g，粗產物)，其未經純化即用於下一步驟。

向**102A** (15 g，69.1 mmol)於EtOH (400 mL)中之溶液中添加K_2CO_3

(14.5 g，104 mmol)及TosMIC (11.6 g 59.4 mmol)。在90℃下攪拌混合物0.5小時。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1:0至1:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**102B** (2.9 g，產率：16.4%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.04 (br s, 1H), 7.98 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

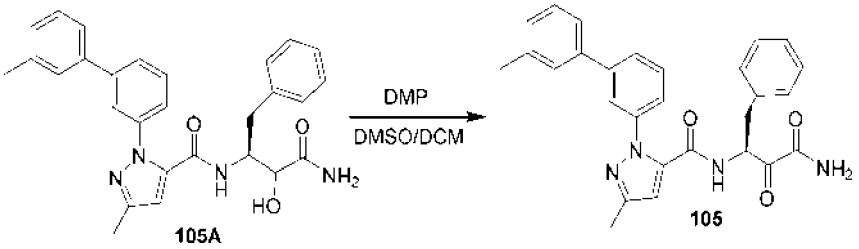
向**102B** (2.9 g，11.3 mmol)於THF (40 mL)及H_2O (8 mL)中之溶液中添加NaOH (905 mg，22.6 mmol)。在25℃下攪拌混合物10小時。減壓濃縮混合物移除有機溶劑，且用EtOAc (20 mL)萃取。水層用1M HCl酸化至pH ~ 5，接著用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層用H_2O (40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得**102C** (1.5 g，產率：58.1%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 228.9。

化合物**102** (20 mg，產率52.9%，淺黃色固體)如實例**6**中，自相應中間物化合物**102C**及**21G** ((*S*)-2-胺基-3-苯基丙-1-醇)製備。化合物**102**：**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13.22 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 4H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.06 - 7.06 (m, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 3.19- 3.15 (m, 1H), 2.77 - 2.74(m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 360.1。

實例61

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(3'-甲基-[1,1'-聯

苯]-3-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺 (105)



在25℃下，在N_2下，向化合物**103A** (150 mg，0.33 mmol)及間甲苯基硼酸(89 mg，0.66 mmol)於THF (50 mL)中之混合物一次性添加H_2O (10 mL)、Na_2CO_3 (70 mg，0.66 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (38 mg，0.033 mmol)。在80℃下攪拌混合物12小時。向反應混合物添加H_2O (100 mL)且用EA (100 mL × 3)萃取。經合併之有機層用$NaHCO_3$飽和水溶液(150 mL × 3)、鹽水(150 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。粗產物用異丙醚/CH_3CN (10/1，10 mL)處理。收集固體且真空乾燥獲得呈灰色固體狀之化合物**2A** (72.7 mg，產率42.70%)。化合物**105A**：^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.51 - 8.10 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.26 - 7.12 (m, 7H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.57 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.93 - 5.73 (m, 1H), 4.49 - 4.29 (m, 1H), 4.04 - 3.86 (m, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 469.2。

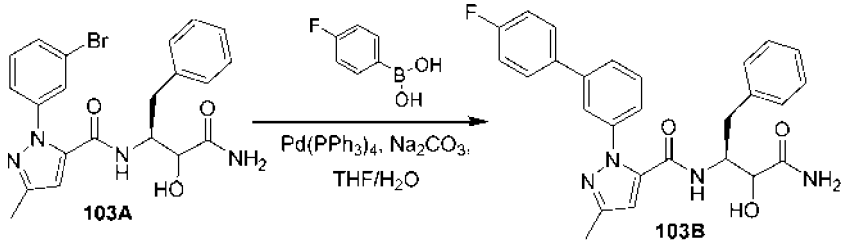
在0℃下，向化合物**105A** (65 mg，0.14 mmol)於DCM (10 mL)及DMSO (1 mL)中之混合物一次性添加DMP (177 mg，0.42 mmol)。在0℃下攪拌混合物10分鐘，接著溫度達到25℃且攪拌2小時。反應物藉由20 mL 10% $Na_2S_2O_3$水溶液及20 mL $NaHCO_3$飽和水溶液淬滅，接著用DCM (30 mL × 3)萃取。經合併之有機相用鹽水(40 mL × 3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物

獲得呈白色固體狀之化合物**105** (35.0 mg，產率53.6%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.36 -7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.29 (br s, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 467.2。

實例62

化合物103、106、216-218、214

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (103)



化合物**103B** (110 mg，產率70.98%，灰白色固體)如實例**49**中，自相應中間物化合物**103A**及(4-氟苯基)硼酸製備。化合物**103B**：**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.45 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 7.68 - 7.52 (m, 4H), 7.40 - 7.13 (m, 10H), 7.02 (br d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 6.94 (br d, J = 7.9 Hz, 0.5H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.93 - 5.74 (m, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 2.95 - 2.66 (m, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 3H)。

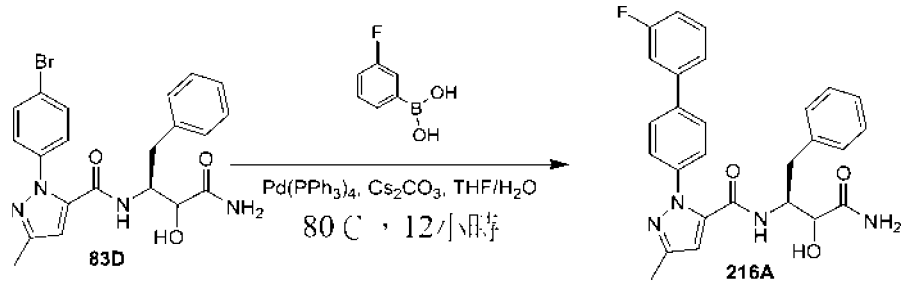
化合物**103** (78 mg，產率68.93%，淺黃色固體)如實例**61**中，自相應中間物化合物**103B**製備。化合物**103**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 5.4, 8.7

Hz, 2H), 7.58 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 6H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.11 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 3.5, 13.7 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 10.4, 13.7 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 471.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺 (106)

化合物**106** (18.7 mg，產率46.2%，淡黃色固體)如實例**61**中，自相應起始物質化合物**103A**及(3-氟苯基)硼酸製備。化合物**106**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.08 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.13- 7.05 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 471.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(3'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(216)



化合物**216** (26 mg，產率16.7%，黃色固體)如實例**62**中，自相應起始物質化合物**83D**及(3-氟苯基)硼酸製備。化合物**216**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.59 (br d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.27 (m, 4H), 7.05 (br d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 6.75 (br s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.42 - 6.33 (m, 1H), 5.66 - 5.50 (m, 2H), 3.39 (br dd, *J* = 5.0, 13.8 Hz,

1H), 3.16 (br dd, *J* = 7.4, 14.0 Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 471.1。

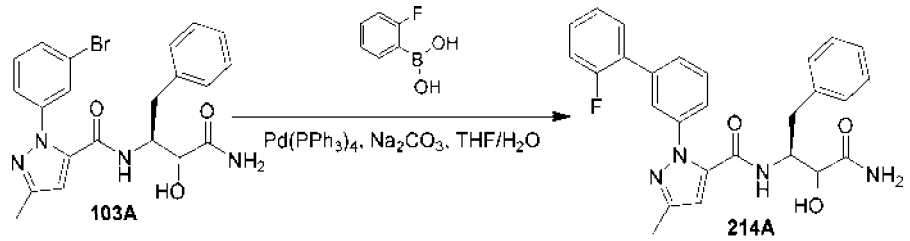
(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(2'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(217)

化合物**217**如實例**62**中，自相應起始物質化合物**83D**及(2-氟苯基)酮酸製備。化合物**217** (13 mg，產率14.49%，黃色固體)：^{1}H NMR ($CDCl_3$,400MHz) δ 7.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 7.02 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.72 (br s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.37 - 6.29 (m, 1H), 5.62 - 5.49 (m, 2H), 3.36 (dd, *J* = 5.3, 14.1 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 7.4, 14.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 471.2。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(3'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (218)

化合物**218**如實例**62**中，自相應起始物質化合物**83D**及間甲苯基酮酸製備。化合物**218** (產率36.1%，黃色固體)：^{1}H NMR ($CDCl_3$,400MHz) δ 9.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 7.26 - 7.21 (m, 3H), 7.18 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 3.20 (br dd, *J* = 3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 10.6, 13.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

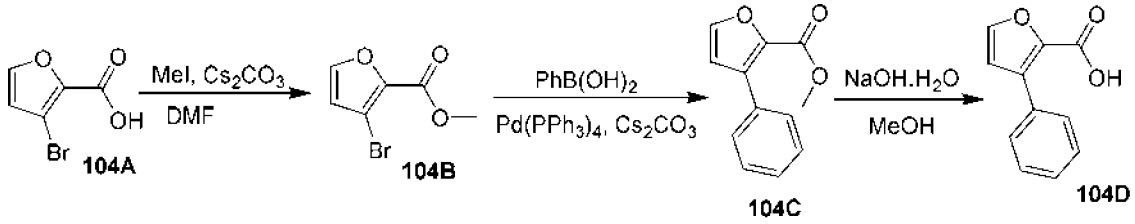
(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(2'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (214)



化合物**214**如實例**62**中，自相應起始物質化合物**103A**及(2-氟苯基)硼酸製備。化合物**214** (20 mg，產率29.5%，白色固體)：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 3H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.65 (br s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.33 - 6.26 (m, 1H), 5.56 - 5.52 (m, 1H), 5.37 (br s, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 471.1。

實例63

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-苯基呋喃-2-甲醯胺 (104)



在-78℃下，向i-Pr_2NH (3 mL ,18.71 mmol)於無水THF (13 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (7 mL，18.71 mmol)且在0℃下攪拌30分鐘。接著，在-78℃下將3-溴呋喃(2.5 g，17.01 mmol)於THF (13 mL)中之溶液逐滴添加至混合物且在-78℃下攪拌混合物30分鐘。在-78℃下將無水CO_2倒入溶液中持續30分鐘。反應物用H_2O (20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(20 mL)萃取，接著水相用HCl處理直至pH ~ 3。過濾沈澱物且減壓乾燥。獲得呈黃色固體狀之化合物**104A** (1.8g，粗產物)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。

將Cs_2CO_3 (2.13 g，6.55 mmol)添加至化合物**104A** (500 mg，2.62 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液。接著向混合物添加MeI (652.43 μL，10.48 mmol)。在25℃下攪拌混合物13小時。混合物用乙酸乙酯(35 mL)及H_2O (30 mL)稀釋。分離有機層且洗滌水層，用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯：15/1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**104B** (250 mg，產率46.54%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.92 (m, 3H)。

向化合物**104B** (221 mg，1.08 mmol)於THF (4 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加苯基硼酸 (263 mg，2.16 mmol)及Cs_2CO_3 (553 mg，1.70 mmol)，隨後$Pd(PPh_3)_4$ (125 mg，108.00 μmol)，接著將混合物加熱至80℃且攪拌12小時。將反應混合物冷卻至室溫且添加H_2O (6 mL)來淬滅反應物。混合物用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取。經合併之有機層用H_2O (10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，減壓蒸發。藉由FCC (PE/EA：0至10/1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物**104C** (180 mg，產率82.42%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 6.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)。

向化合物**104C** (170 mg，840.71 μmol)於MeOH (5 mL)中之溶液逐滴添加NaOH (2 M，2 mL)，接著在25℃下攪拌混合物2小時。反應物用H_2O (5 mL)稀釋且減壓移除溶劑，接著用MTBE (5 mL)萃取混合物。水相用HCl (1 M)處理直至pH ~ 3，接著水相用乙酸乙酯(5 mL × 3)萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，減壓蒸發。獲得呈白色固體狀之化合物**104D** (120 mg，產率75.85%)，其直接用於下一步驟。^{1}H NMR

(DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 6.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。

化合物**104** (35 mg，產率44.0%，黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**104D**製備。化合物**104**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 7.25 (m, 4H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 363.1。

實例64

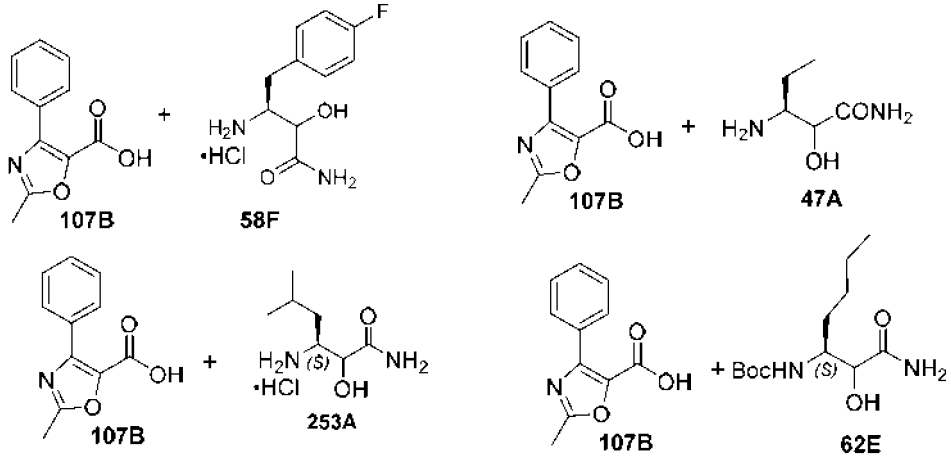
化合物107、243、253、265、168、459、460、475

(*S*)-*N*-(4-胺基-1-(4-氟苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺 (107)

(*S*)-*N*-(1-胺基-1,2-二側氧基戊-3-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺 (243)

(*S*)-*N*-(1-胺基-5-甲基-1,2-二側氧基己-3-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺 (253)

(*S*)-*N*-(1-胺基-1,2-二側氧基庚-3-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺 (265)



化合物**107**、**243**、**253**及**265**如實例**5**中，分別自相應起始物質-化合物**107B**及化合物**58F**、**47A**、**253A**或**62E**製備。

化合物**107** (77.3 mg，51.80%產率，白色固體)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.12 - 7.05(m, 2H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.79 - 6.70 (m, 2H), 5.72 - 5.64 (m, 1H), 5.53 (br s,1H), 5.57 - 5.47 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.24 - 3.16 (m,, 1H), 2.56 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 396.1。

化合物**243** (52.8 mg，42.87%產率，黃色固體)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.13 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 6.75 (br s, 1H), 5.53 - 5.36 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H),1.88 - 1.76 (m, 1H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 316.1。

化合物**253** (6.5 mg，6.42%產率，白色固體)：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.50 - 7.34 (m, 3H), 6.84 - 6.68 (m, 2H), 5.55 - 5.38 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.63 - 1.58 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 344.1。

化合物**265** (79.7 mg，94.04%純度，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.45 - 1.26 (m, 4H), 0.93 - 0.83 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 344.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-1-(4-氟苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (168)

如實例**64**中自相應起始物質化合物**32F**及**58F**製備。化合物**168** (21.3

mg，產率：45.1%，淡黃色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.12 - 7.99 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (br d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 5H), 7.12 (br t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.30 - 5.20 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 395.1。

_N_-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺 (459)

如化合物**107**中，自相應起始物質化合物**107B**及3-胺基-_N_-環丙基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽製備。化合物**459** (210 mg，產率：65.2%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 - 8.79 (m, 2H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.33 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 5.48 - 5.35 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 0.70 - 0.52 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 418.2。

_N_-(1-(環丙基胺基)-1,2-二側氧基庚-3-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺 (460)

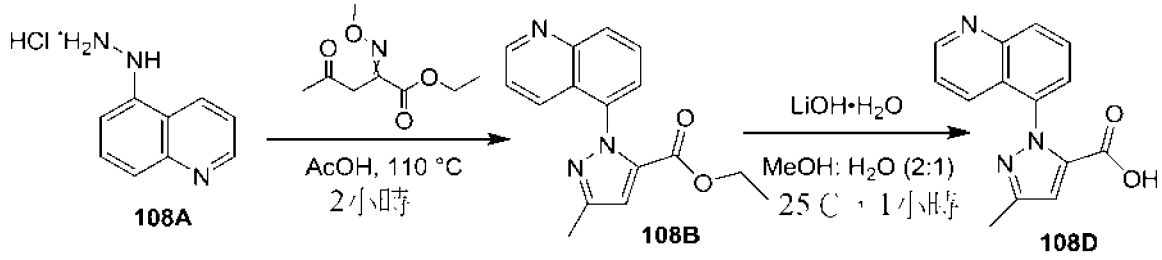
如化合物**107**中，自相應起始物質化合物**107B**及3-胺基-N-環丙基-2-羥基庚醯胺鹽酸鹽製備。化合物**460** (180 mg，產率：53.3%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (br s, 2H), 8.10 (br s, 2H), 7.40 (br s, 3H), 5.12 (br s, 1H), 2.77 (br s, 1H), 2.56 (br s, 3H), 1.81 (br s, 1H), 1.68 (br s, 1H), 1.32 (br s, 4H), 0.88 (br s, 3H), 0.70 - 0.52 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 384.2。

(_S_)-_N_-(4-氟-3-側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺 (475)

如化合物**107**中，自相應起始物質化合物**107B**及(2*S*,3*S*)-3-胺基-1-氟-4-苯基丁-2-醇鹽酸鹽製備。化合物**475** (75 mg，產率：50.28%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 - 8.08 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.18 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 6.81 - 6.76 (m, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 5.05 - 4.89 (m, 1H), 4.88 - 4.72 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.57 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 367.1。

實例65

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (108)



在0℃下，向喹啉-5-胺(5 g，34.68 mmol)於濃HCl (20 mL)中組成之混合物逐滴添加$NaNO_2$ (2.63 g，38.15 mmol)且在0℃下攪拌所得混合物0.5小時。將反應混合物經0.5小時升溫至25℃，接著冷卻至0℃。向反應混合物逐滴添加$SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (15.65 g，68.36 mmol，在20 mL濃HCl中)，且在0℃下攪拌0.5小時。所得混合物在劇烈攪拌下經4小時升溫至25℃。減壓濃縮反應混合物以移除溶劑。殘餘物用乙醇90 mL (30 mL × 3)稀釋，過濾且減壓濃縮獲得呈黃色固體狀之化合物**108A** (5.2 g，76.64%產率，HCl)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 9.98 (br s, 1H), 9.26 - 9.15 (m, 2H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H)。

將化合物**108A** (2 g，12.56 mmol，HCl)及2-(甲氧基亞胺基)-4-側氧基戊酸乙酯(1.91 g，10.22 mmol)於AcOH (20 mL)中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著在110℃下，在N_2氛圍下攪拌混合物2小時。減壓濃縮反應混合物移除AcOH。殘餘物用CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋，用$NaHCO_3$飽和水溶液調整至pH ~ 7 - 8，接著用CH_2Cl_2 (40 mL × 2)萃取。有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物，將其藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1:0至0:1)純化獲得呈黃色固體狀之化合物**108B** (1.2 g，41.78%產率)及呈黃色固體狀之化合物**108C** (150 mg，5.22%產率)。化合物**108B**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物**108C**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 - 8.87 (m, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 - 8.77(m, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

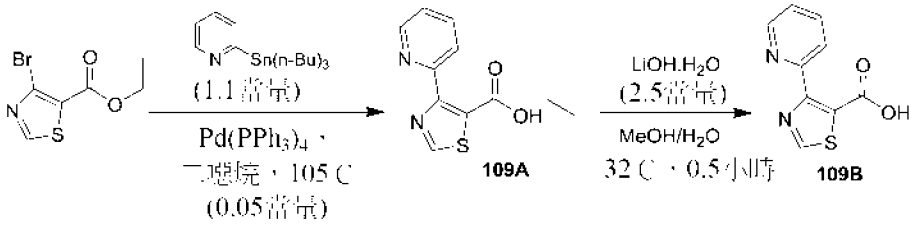
向**108B** (250 mg，888.7 μmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物一次性添加LiOH • H_2O (149.2 mg，3.55 mmol)且在25℃下攪拌混合物1小時。減壓濃縮反應混合物以移除MeOH。殘餘物用H_2O (10 mL)稀釋，用1N HCl調整至pH ~ 3，接著用DCM (40 mL ×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**108D** (200 mg，88.03%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz,

1H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.32 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 253.9。

化合物**108** (21.2 mg，23.11%產率，白色固體)如實例**107**，自相應中間物化合物**108D**及**12G**製備。化合物**108**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 6.89 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.53 - 5.39 (m, 2H), 3.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 428.1。

實例66

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-5-甲醯胺(109)



在105℃下攪拌4-溴噻唑-5-甲酸乙酯(500 mg，2.12 mmol)、2-(三丁基錫烷基)吡啶(858.5 mg，2.33 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (122.5 mg，106 μmol)於二噁烷(15 mL)中之混合物14小時。濃縮混合物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=3:1至1:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**109A** (221 mg，44.05%產率)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 235.0。

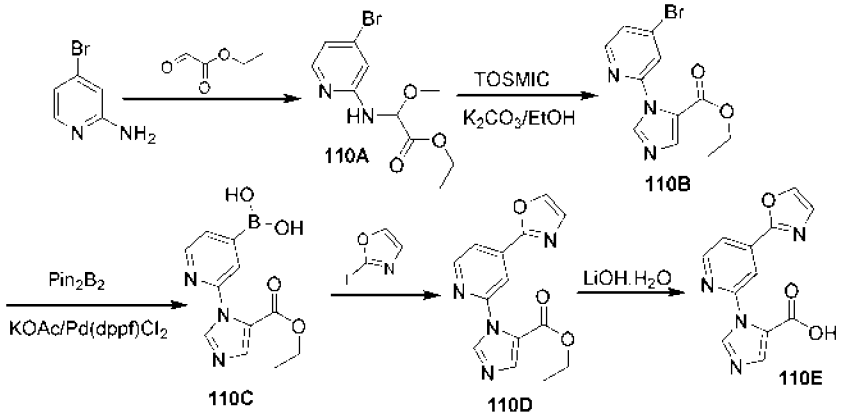
向化合物**109A** (221 mg，943.36 μmol)於MeOH (10 mL)及水(2 mL)中之溶液添加$LiOH.H_2O$ (99 mg，2.36 mmol，2.5當量)。在32℃下攪拌混合物0.5小時。蒸發MeOH。向殘餘物添加水(20 mL)。混合物用MTBE

(5 mL)萃取且分離。水層用1N HCl酸化至pH ~ 3且用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**109B** (155 mg，79.68%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.84 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (br t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 6.2 Hz, 1H)。

化合物**109** (5.7 mg，13.91%產率，黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**109B**製備。化合物**109**：MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 381.0。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 13.47 - 13.34 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 5H), 6.81 (br s, 1H), 5.94 - 5.86 (m, 1H), 5.68 (br s, 1H), 3.49 - 3.33 (m, 2H)。

實例67

(*S*)-1-(4-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (110)



將4-溴吡啶-2-胺(20 g，115.60 mmol)及2-側氧基乙酸乙酯(30.7 g，150.28 mmol)於MeOH (300 mL)中之混合物加熱至80℃持續3小時。濃縮混合物，藉由矽膠管柱(石油醚:乙酸乙酯 = 20：1)純化殘餘物。化合物**110A** (28.9 g，產率：86.5%，黃色固體)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

7.96 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 6.86 (dd, *J* = 5.2, 1.75 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 5.75 (br s, 1 H), 5.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 4.29 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 1.37 - 1.31 (m, 3 H)。

將**110A** (15 g，51.9 mmol)及K_2CO_3 (21.5 g，156 mmol)於EtOH (300 mL)中之混合物在80℃下攪拌0.5小時，接著添加1-(異氰基甲基磺醯基)-4-甲基-苯(15.2 g，77.82 mmol)，在80℃下再攪拌所得混合物2小時。移除大部分乙醇且形成沈澱物，過濾固體且用水(100 mL × 2)洗滌，乾燥且濃縮固體獲得呈黃色固體狀之**110B** (6.4 g，產率：41.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.56 (dd, *J* = 5.26, 1.3 Hz, 1 H), 4.27 (q, *J* = 7.02 Hz, 2 H), 1.29 (t, *J* = 7.02 Hz, 3 H)。

將含**110B** (3 g，10.13 mmol)、Pin_2B_2 (2.57 g，10.13 mmol)、KOAc (2.98 g，30.4 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (741 mg，1.01 mmol)之二噁烷(100 mL)脫氣，接著在70℃下在N_2下加熱4小時。過濾混合物且濃縮濾液，藉由矽膠層析(DCM:甲醇 = 5:1)純化殘餘物獲得呈黑色固體狀之**110C** (1.70 g，粗產物)。

將含**110C** (300 mg，1.15 mmol)、2-碘噁唑(157 mg，805.00 μmol)、Pd(dppf)Cl_2 (84.1 mg，115.00 μmol)及Na_2CO_3 (244 mg，2.30 mmol)之甲苯(2 mL)、EtOH (2 mL)、H_2O (1 mL)脫氣且接著在微波條件下加熱至120℃持續1小時。LCMS顯示所需MS，向混合物添加水(5 mL)且用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取，有機相乾燥且濃縮，藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之**110D** (80 mg，產率：24.5%)。

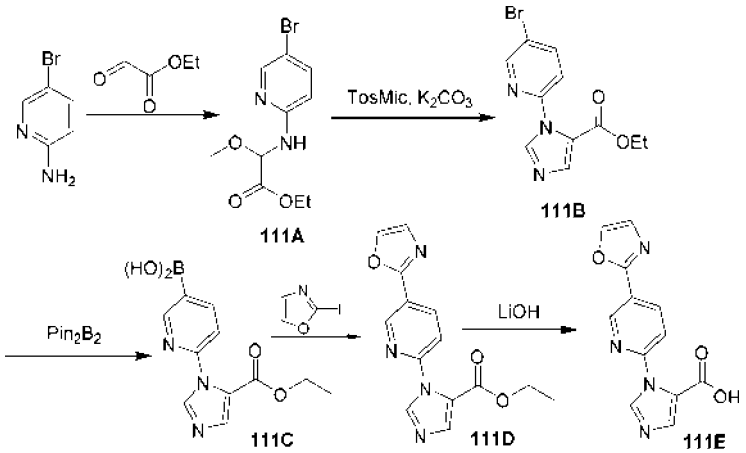
在25℃下攪拌**110D** (80 mg，281.42 μmol)及$LiOH.H_2O$ (17.7 mg，422.13 μmol)於THF (5 mL)、H_2O (1 mL)中之混合物12小時。LCMS顯示所需MS，真空移除THF，水層用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取，水層用1N HCl調整至pH ~ 6且凍乾，藉由製備型HPLC (FA)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**110E** (35 mg，產率：48.5%)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 8.70 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H)。

化合物**110** (38 mg，產率：58.8%，白色固體)如實例**6**中，自相應中間物化合物**110E**及**21G** ((S)-2-胺基-3-苯基丙-1-醇)製備。化合物**110**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.69 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.98 (br d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.92 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 4H), 7.13 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.84 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.33 - 3.18 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 388.1。

實例68

化合物111-112

(*S*)-1-(5-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (111)



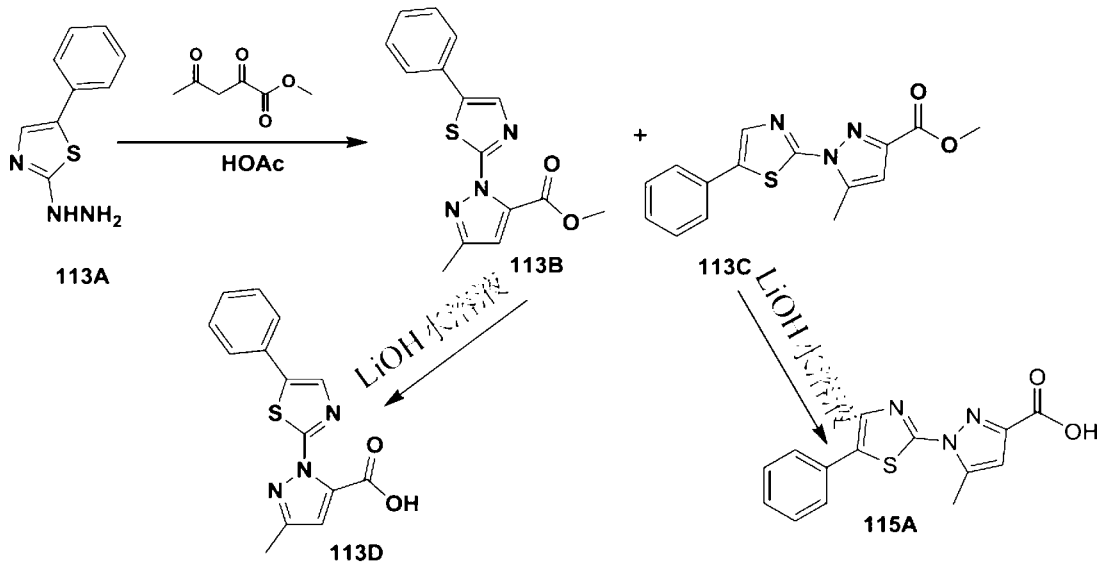
化合物**111E** (60 mg，粗產物，灰色固體)如實例**110**中，自相應起始物質5-溴吡啶-2-胺製備。化合物**111E**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 257.0。化合物**111** (55 mg，產率：76.9%，白色固體)如實例**21**中，自相應中間物化合物**111E**及**21G** ((*S*)-2-胺基-3-苯基丙-1-醇)製備。化合物**111**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.14 (br d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.87 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 388.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(5-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺(112)

化合物**112** (20 mg，產率：48.2%，白色固體)如實例**5**中，自相應起始物質化合物**111E**及**12G**製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.28 - 5.13 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 10.3, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 431.1。

實例69

化合物113、115



(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(5-苯基噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (113)

向濃鹽酸(5 mL)添加5-苯基噻唑-2-胺(850 mg，4.82 mmol)。在0℃下攪拌時，將$NaNO_2$ (998 mg，14.5 mmol)於H_2O (3 mL)中之水溶液緩慢滴入至混合物中，且攪拌混合物1小時。接著，緩慢地逐滴添加$SnCl_2.2H_2O$鹽酸溶液(3.26 g，14.4 mmol)，且在25℃下攪拌混合物3小時。LCMS顯示5-苯基噻唑-2-胺完全消耗且偵測到一個具有所需MS之峰。過濾反應混合物。濾餅用水(20 mL)洗滌，且減壓濃縮獲得呈黃色固體狀之產物**113A** (1 g，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$191.9。

在120℃下攪拌化合物**113A** (1 g，5.23 mmol)、2,4-二側氧基戊酸甲酯(754 mg，5.23 mmol)於HOAc (15 mL)中之混合物1小時。過濾反應混合物，減壓濃縮濾液移除溶劑，用$NaHCO_3$飽和水溶液調整pH至8~9。接著混合物用乙酸乙酯(60 mL × 3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。首先，藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 50:1至10:1)純化殘餘物獲得純化合物**113C** (300 mg)及**113B**與**113C**之混合物(300 mg)。接著，藉由製備型HPLC (TFA條件)純化**113B**與**113C**之混

合物(300 mg)獲得皆呈黃色固體狀之**113B** (30 mg)及**113C** (120 mg)。

化合物**113B**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (br s, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 6.75 (br s, 1H), 4.05 - 3.71 (m, 3H), 2.54 - 2.16 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 300.0。

化合物**113C**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) *δ* 7.74 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.75 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 300.0。

向**113B** (30 mg，100 μmol)於THF (5 mL)、H_2O (1 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (6.31 mg，150 μmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。向反應混合物添加HCl水溶液來調整pH ~ 5。接著冷凍混合物。獲得呈白色固體狀之化合物**113D** (35 mg，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) *δ* 8.07 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.25 (s, 3H)。

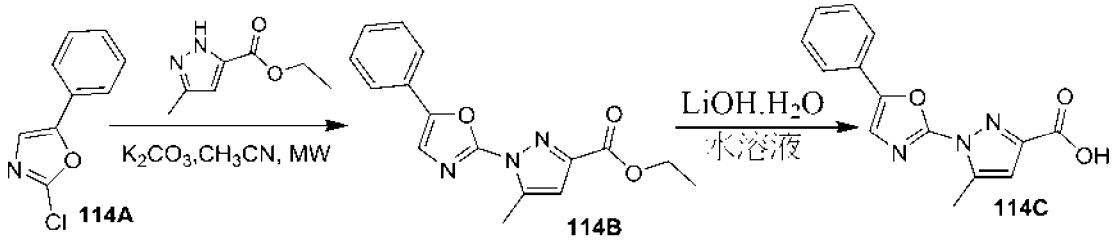
化合物**113** (20 mg，產率：66.4%，白色固體)如實例**5**，自相應中間物化合物**113D**及**12G**製備。化合物**113**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) *δ* 11.73 (br d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (br t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.23 (br dd, *J* = 3.9, 8.0 Hz, 6H), 7.03 (s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 5.87 - 5.70 (m, 1H), 5.58 (br s, 1H), 3.43 (br dd, *J* = 4.5, 14.2 Hz, 1H), 3.22 (br dd, *J* = 8.2, 14.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 460.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-1-(5-苯基噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺 (115)

遵照用於化合物**113**之程序，化合物**115** (62.0 mg，產率：68.3%，白色固體)自相應中間物羧酸化合物**115A**製備。化合物**115**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.76 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.77 - 5.62 (m, 1H), 5.52 (br s, 1H), 3.43 (dd, J = 5.5, 13.9 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 7.1, 13.9 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+23)^+$ 460.1。

實例70

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-1-(5-苯基噁唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺 (114)



在-78℃下，向5-苯基噁唑(800 mg，5.51 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (2.5 M，2.76 mL)且攪拌30分鐘，接著添加含六氯乙烷(1.96 g，8.27 mmol)之THF (2 mL)，將反應混合物緩慢地升溫至25℃且攪拌12小時。將混合物倒入冰水(20 mL)中且用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取，有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，藉由矽膠管柱(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之**114A** (900 mg，產率：90.9%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$-d) δ 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.27 (s, 1H)。

在120℃下，在微波條件下，攪拌**114A** (90 mg，501 μmol)、3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(92.7 mg，601 μmol)及K_2CO_3 (103 mg，752 μmol)

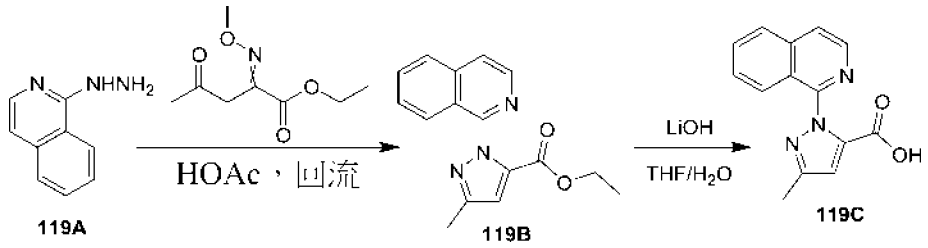
於CH_3CN (3 mL)中之混合物2小時。混合物用乙酸乙酯(20 mL)及水(20 mL)稀釋，有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 5:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之**114B** (0.14 g，產率：60.4%)，^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.75 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

在25℃下攪拌**114B** (140 mg，471 μmol)及$LiOH.H_2O$ (39.5 mg，942 μmol)於THF (5 mL)、H_2O (1 mL)中之混合物2小時。真空移除有機溶劑，水層用1N HCl調整至pH ~ 5且過濾，水層用DCM (10 mL × 3)萃取，有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，殘餘物合併濾餅獲得呈白色固體狀之**114C** (120 mg，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 6.81 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H)。

化合物**114** (53 mg，產率：66.5%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**114C**製備。化合物**114**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 4H), 7.19 (qd, J = 4.3, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 5.49 - 5.40 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 9.4, 14.0 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 444.1。

實例71

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(異喹啉-1-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (119)



向1-氯異喹啉(5.0 g，30.56 mmol)於二噁烷(10.00 mL)中之混合物添加$NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (305.62 mmol，15 mL)。在80℃下攪拌混合物16小時。反應混合物用H_2O (100 mL)洗滌。反應混合物用MTBE稀釋且過濾獲得呈黃色固體狀之化合物**119A** (4.27 g，87.77%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 6.90 (d, J=5.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 160.1。

在120℃下攪拌化合物**119A** (4.20 g，26.38 mmol)及2-(甲氧基亞胺基)-4-側氧基戊酸乙酯(4.94 g，26.38 mmol)於HOAc (40.00 mL)中之混合物48小時。減壓濃縮反應混合物移除HOAc。殘餘物用H_2O (20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(40 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=10/1至0:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**119B** (238.00 mg，3.08%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.72 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.06 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.99 (t, J=7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 282。

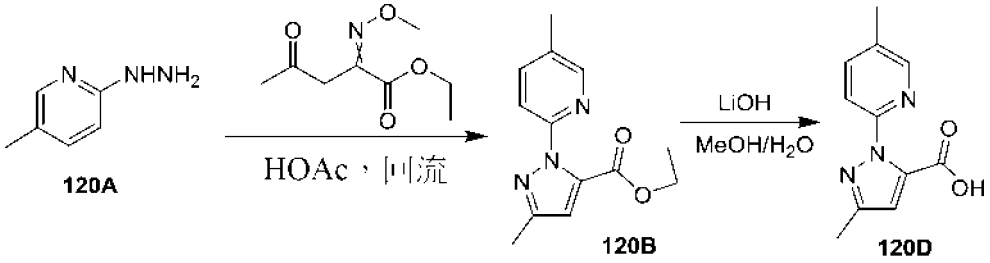
向化合物**119B** (238.00 mg，846.04 μmol)於THF (6.00 mL)中之溶液中添加含$LiOH \cdot H_2O$ (177.50 mg，4.23 mmol)之H_2O (2.00 mL)。在28℃下攪拌混合物16小時。反應混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用MTBE (15

mL × 2)萃取，向水相添加1N HCl達到pH ~ 3~4，用乙酸乙酯(15 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈黃色固體狀之中間物化合物**119C** (201.00 mg，92.87%產率)。化合物**119C**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.85 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.32 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 254.1。

化合物**119** (20.00 mg，35.64%產率，淡黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**119C**製備。化合物**119**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (br d, J=6.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 3H), 7.75 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 7.69 (br d, J=5.3 Hz, 1H), 7.62 (br t, J=7.7 Hz, 1H), 7.12 (br d, J=7.1 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.92 (br d, J=7.1 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.67 (br s, 1H), 5.65 - 5.59 (m, 1H), 5.51 (br s, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.41 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 428.1。

實例72

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(5-甲基吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (120)



將2-氟-5-甲基吡啶(10.00 g，89.99 mmol，9.35 mL)於$NH_2NH_2.H_2O$ (53.00 g，899.93 mmol，51.5 mL)中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著在120℃下在N_2氛圍下攪拌混合物15小時。減壓濃縮反應

混合物以移除溶劑。殘餘物用H_2O (30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈淡粉紅色固體狀之化合物**120A** (6.09 g，產率：54.9%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.68 (br s, 1H), 2.20 (s, 3H)。

在120℃下攪拌化合物**120A** (2 g，16.24 mmol)、2-(甲氧基亞胺基)-4-側氧基戊酸乙酯(3.04 g，16.24 mmol)於HOAc (20 mL)中之混合物20小時。減壓濃縮反應混合物移除溶劑。殘餘物用H_2O (15 mL)稀釋且用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。經合併之有機層用$NaHCO_3$ (20 mL × 3)洗滌，接著用鹽水(20 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由製備型HPLC (HCl條件)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**120B** (340 mg，產率：8.5%)。化合物**120B**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

向化合物**120B** (340 mg，1.39 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加含$LiOH.H_2O$ (291 mg，6.95 mmol)之H_2O (3 mL)。在25℃下攪拌混合物30小時。反應混合物用H_2O (15 mL)稀釋且用MTBE (10 mL)萃取。藉由添加1N HCl將經合併之水層調整至pH ~ 6，接著用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**120D** (300 mg，產率：99.4%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.50 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.33 (s, 3H),

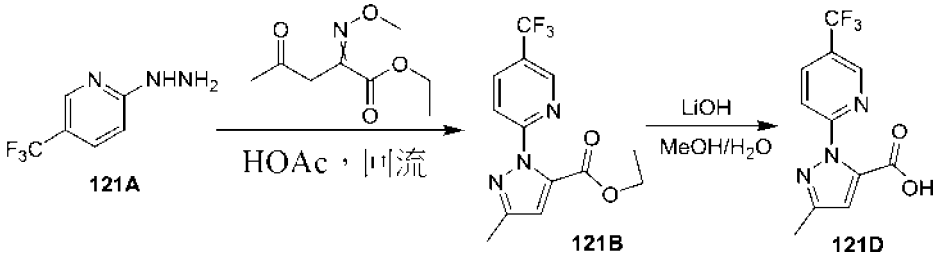
2.24 (s, 3H)。

化合物**120** (15 mg，產率：54.1%，淡黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**120D**製備。化合物**120**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 5H), 6.53 (s, 1H), 5.35 - 5.26 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 4.0, 14.1 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 9.8, 14.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

實例73

化合物121-122、445

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(5-甲基吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (121)



中間物化合物**121D** (650 mg，產率：89.8%，白色固體)如實例**120**中，自相應起始物質化合物**121A**及2-氯-5-(三氟甲基)吡啶製備。化合物**121A**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.55 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.27 (s, 3H)。

化合物**121** (35.9 mg，產率：55.2%，白色固體)如實例**12**中，自相應中間物羧酸化合物**121D**製備。化合物**121**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.17

(m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.36 - 5.28 (m, 1H), 3.14 (dd, *J* = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 9.9, 14.1 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H)。

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (122)

化合物**122** (54.1 mg，產率：87.9%，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**121D**製備。化合物**122**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 4H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 3.14 (dd, *J* = 3.7, 14.1 Hz, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 0.68 - 0.55 (m, 4H)。

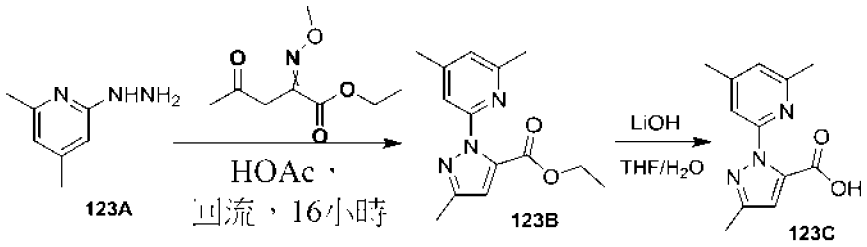
***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (445)**

化合物**445** (140 mg，產率：47.4%，白色固體)如化合物**121**中，自相應中間物**121D**及**274D**製備。化合物**445**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 1H), 8.31 (dd, *J* = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.38 - 5.29 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 4.0, 14.1 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 9.9, 14.1 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 446.1。

實例74

化合物123-124

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(4,6-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (123)



123A　　123B　　123C

中間物化合物**123C** (210 mg，產率：78.29%，白色固體)如實例**120**中，自相應起始物質化合物**123A**及2-氯-5-(三氟甲基)吡啶製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 232.0。

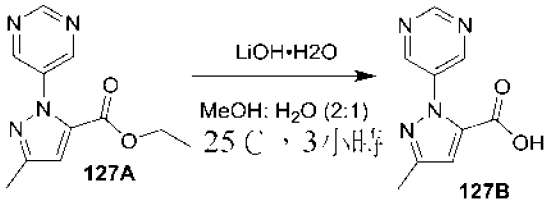
化合物**123** (40 mg，產率：38.78%，淡黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**123C**製備。化合物**123**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (s,1H), 7.28 - 7.18 (m, 6H), 6.99 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.41 - 5.21 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 406.1。

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-4-苯基噻唑-5-甲醯胺 (124)

化合物**124** (40 mg，產率：57.35%，白色固體)如實例**41**中，自相應羧酸2-甲基-4-苯基噻唑-5-甲酸製備。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 6.84 (br s, 1H), 6.80 - 6.69 (m, 2H), 6.22 (br d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.58 - 5.46 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 4.9, 14.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 7.5, 14.1 Hz, 1H), 2.79 (qt, J = 3.8, 7.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 0.94 - 0.82 (m, 2H), 0.66 - 0.55 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 434.1。

實例75

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-1-(4-苯基噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺 (127)

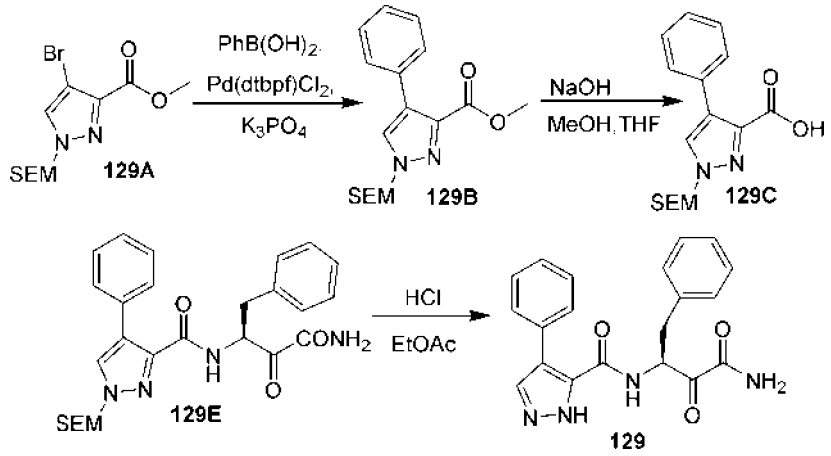


中間物化合物**127B** (150 mg，94.78%產率，白色固體)如實例**85**中自化合物**127A**製備。化合物**127B**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.20 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 2.27 (s, 3H)。

化合物**127** (55.3 mg，45.18%產率，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**127B**製備。化合物**127**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.15 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 6.66 - 6.60 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.60 - 5.54 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.92 - 0.87 (m, 2H), 0.66 - 0.61 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 419.1。

實例76

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (129)



在0℃下，向NaH (1.46 g，36.59 mmol，60%純度)於THF (80 mL)中之溶液中添加含4-溴-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯(5.00 g，24.39 mmol)之THF (20 mL)。在添加之後，混合物升溫至25℃且攪拌2小時。將混合物冷卻至0℃且SEM-Cl (4.47 g，26.83 mmol，4.8 mL)於THF (100 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物12小時。混合物用H_2O (200 mL)稀釋，有機層用HCl (1M，100 mL)、飽和$NaHCO_3$ (100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=10/1至3:1)純化殘餘物。獲得呈無色油狀之化合物**129A** (3.40 g，產率41.6%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 0.95 - 0.81 (m, 2H), 0.07 - -0.07 (m, 9H)。

將化合物**2** (3.40 g，10.14 mmol)、苯基硼酸 (1.48 g，12.17 mmol)、二第三丁基(環戊基)膦;二氯鈀;鐵(660.9 mg，1.01 mmol)、K_3PO_4 (6.46 g，30.42 mmol)於二噁烷(30 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著混合物在70℃下在N_2氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮混合物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=10/1至3:1)純化殘餘物。獲得呈褐色油狀之化合物**129B** (3.00 g，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 5H), 5.53 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 0.94 - 0.82 (m, 2H), 0.06 - -0.07 (m, 9H)。

向化合物**129B** (3.00 g，9.02 mmol)於MeOH (100 mL)及THF (100 mL)中之溶液中添加NaOH (2 M，90 mL)。在60℃下攪拌混合物1小時。濃縮混合物且用H_2O (200 mL)稀釋，混合物用乙酸乙酯(200 mL)萃取，向水相添加HCl (1M)直至pH ~ 3，接著混合物用乙酸乙酯(200 mL)萃

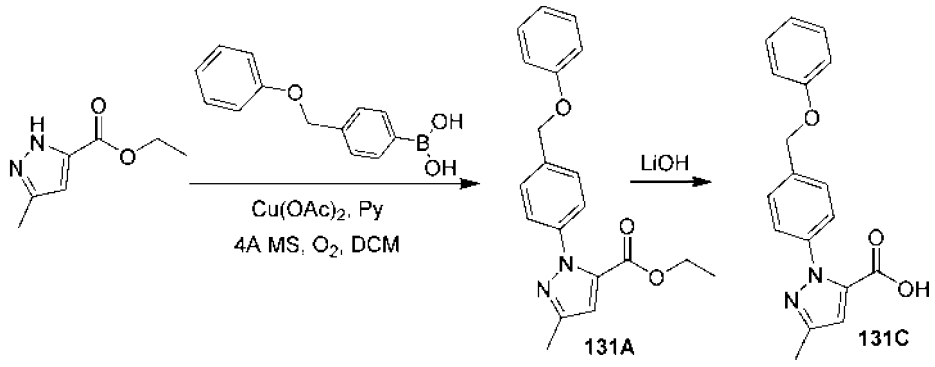
取，有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。獲得呈褐色油狀之化合物**129C** (300.0 mg，產率10.4%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 0.92 - 0.87 (m, 2H), 0.03 - -0.03 (m, 9H)。

中間物化合物**129E** (70.0 mg，粗產物，無色油狀物)如實例**5**中，自相應羧酸化合物**129C**製備。化合物**129E**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 8H), 5.51 - 5.43 (m, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 0.95 - 0.87 (m, 2H), 0.06 - -0.05 (m, 9H)。

向化合物**129E** (70.0 mg，142.09 μmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (4M，710 μL)。在25℃下攪拌混合物3小時。濃縮混合物。藉由製備型HPLC (HCl條件)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**129** (20.0 mg，HCl，產率34.4%)。^{1}H NMR (400MHz, D_2O) δ 7.74 - 7.61 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.09 (m, 10H), 4.54 - 4.53 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 363.1。

實例77

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(4-(苯氧基甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (131)



向3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(250 mg，1.62 mmol)、[4-(苯氧基甲基)苯基]硼酸(554.7 mg，2.43 mmol)、4A° MS (8 g)及吡啶(141 mg，1.78 mmol，0.15 mL)於DCM (50 mL)中之混合物中添加$Cu(OAc)_2$ (383 mg，2.11 mmol)，在25℃下在O_2氣球(15 psi)下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物去除4A° MS及催化劑，接著濃縮濾液。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)且藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)純化殘餘物。

獲得呈黃色油狀之化合物**131A** (69.3 mg，產率：13.03%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 3H), 5.59 (s, 2H), 4.68 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.69 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 337.1。

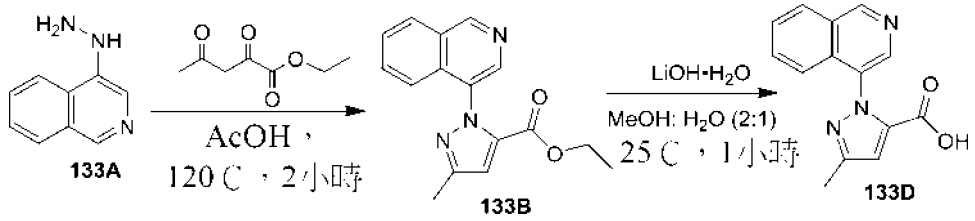
向化合物**131A** (69.3 mg，206.02 μmol)於THF (5 mL)及H_2O (3 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (26 mg，618.06 μmol)。在25℃下攪拌3小時之後，向反應混合物添加H_2O (10 mL)且用MTBE (20 mL)萃取。有機層用H_2O (10 mL)洗滌。經合併之水層用1N HCl酸化至pH ~ 1~2，用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。化合物**131C** (70 mg，粗產物，白色固體)：^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.23 (br s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H),

7.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。

化合物**131** (37.2 mg，產率：45.9%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**131C**製備。化合物**131**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 6H), 7.23 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.17 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.01 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.19 (br dd, *J* = 3.2, 13.8 Hz, 1H), 2.82 (br dd, *J* = 10.9, 13.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 483.1。

實例78

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(異喹啉-4-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (133)



在0℃下，向異喹啉-4-胺(1.4 g，9.71 mmol)於5N鹽酸水溶液(12 mL)中之溶液中添加$NaNO_2$ (670 mg，9.71 mmol)於去離子水(1 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌反應混合物0.5小時且逐滴添加$SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (5.48 g，24.28 mmol)溶解於濃鹽酸(5 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物2小時。用20% NaOH水溶液將混合物調整至pH ~ 12-14。用2:1 $CHCl_3$/iPrOH (200 mL)萃取混合物。有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0至0:1)純化，接

著減壓乾燥獲得呈褐色固體狀之化合物**133A** (720 mg，46.55%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 9.95 (br s, 1H), 9.25 - 9.13 (m, 2H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H)。

將化合物**133A** (620 mg，3.89 mmol)及2,4-二側氧基戊酸乙酯(615.9 mg，3.89 mmol)於AcOH (5 mL)中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著在120℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2小時。減壓濃縮反應混合物移除AcOH。殘餘物用EtOAc 10 mL稀釋且用飽和$NaHCO_3$調整，接著最終用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得粗產物。反應溶液藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1)純化獲得呈黃色油狀之化合物**133B** (600.00 mg，45.16%產率)。化合物**133B**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 9.34 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 282.1。

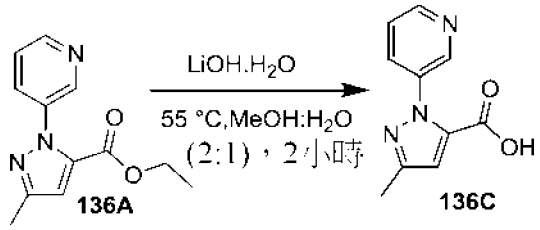
向**133B** (200 mg，711 μmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物一次性添加LiOH・H_2O (119.3 mg，2.84 mmol)且在25℃下攪拌混合物1小時。減壓濃縮反應混合物移除MeOH。殘餘物用H_2O (5 mL)稀釋，用1N HCl調整至pH ~ 3，接著用EtOAc (40 mL ×3)萃取。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈黃色固體狀之中間物化合物**133D** (150 mg，75.43%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 9.45 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.33 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$

254.0。

化合物**133** (22.2 mg，31.49%產率，白色固體)如實例5中，自相應中間物羧酸化合物**133D**製備。化合物**133**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 9.30 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 3H), 6.97 - 6.95 (m, 2H), 6.66 (br s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.65 (br s, 1H), 5.41 - 5.36 (m, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.40 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 428.1。

實例79

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (136)



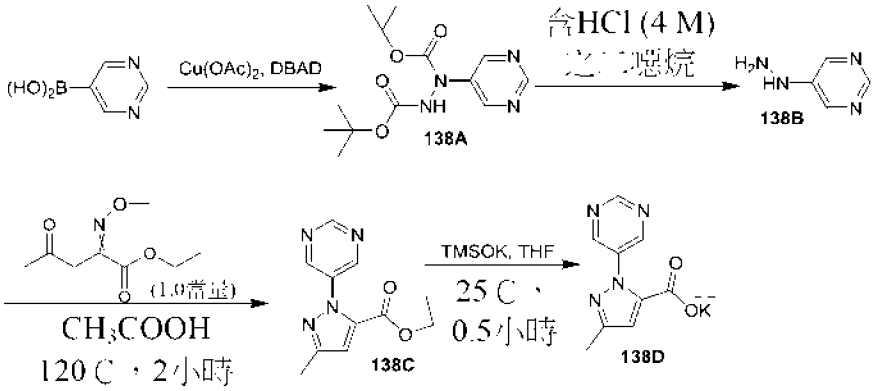
向3-甲基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(2.0 g，12.97 mmol)及吡啶-3-基硼酸(1.59 g，12.97 mmol)於吡啶(30 mL)中之溶液中添加$Cu(OAc)_2$ (1.18 g，6.49 mmol)。在55℃下攪拌混合物18小時。過濾混合物且真空濃縮。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；80 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑0~50%乙酸乙酯/石油醚梯度@ 40 mL/min)純化殘餘物。化合物**136A** (850 mg，28.34%產率，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 - 8.62 (m, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.27 - 1.23 (m, 3H)。

化合物**136C** (160 mg，60.57%產率，白色固體)如實例**85**中製備。化合物**136C**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.65 - 8.55 (m, 2H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.26 (s, 3H)。

化合物**136** (46.2 mg，54.66%產率，黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物化合物**136C**及**12G**製備。化合物**136**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 - 8.55 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 6.55 - 6.48(m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.69 (br s, 1H), 5.56 - 5.49 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.33 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 378.1。

實例80

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(嘧啶-5-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (138)



向嘧啶-5-基硼酸(5.00 g，40.35 mmol)於MeOH (32 mL)中之溶液中添加$Cu(OAc)_2$ (732.8 mg，4.04 mmol)及DBAD (9.29 g，40.35 mmol)。在60℃下攪拌所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至25℃，減壓濃縮，用水(50 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(80 mL × 3)萃取。萃取物經無水Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮獲得呈黃色油狀之標題化合物，其未經純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色油狀之化合物**138A** (9.00 g，71.87%產率)。^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 1.53 - 1.50 (m, 18H)。

向化合物**138A** (9.00 g，25.00 mmol)於1,4-二噁烷(60 mL)中之溶液中添加4M HCl 1,4-二噁烷(60 mL)且在室溫下攪拌混合物30小時。過濾懸浮液，且殘餘物用乙酸乙酯(100 mL × 2)洗滌且減壓乾燥獲得標題化合物(3.45 g，粗產物)，其未經純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之化合物**138B** (3.45 g，81.17%產率，HCl)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80(s, 1H), 8.61(s, 2H)。

向化合物**138B** (800.0 mg，5.46 mmol，HCl)於CH_3COOH (12 mL)中之溶液中添加2-(甲氧基亞胺基)-4-側氧基戊酸乙酯(1.02 g，5.46 mmo)，接著在120℃下攪拌混合物2小時。混合物用CH_2Cl_2 (70 mL)稀釋且藉由飽和碳酸氫鈉(20 mL × 2)及飽和鹽水(20 mL × 2)洗滌，有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯=10/1至3/1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**138C** (250.0 mg，19.72%產率)。

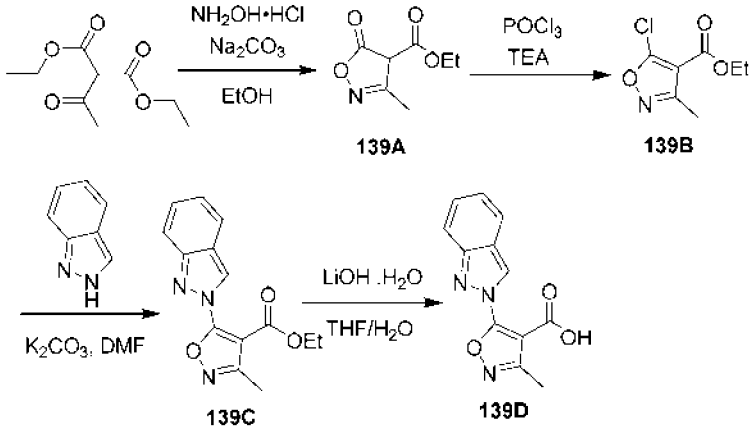
向化合物**138C** (50.0 mg，215.29 μmol)於THF (3.00 mL)中之溶液中添加TMSOK (55.2 mg，430.58 μmol)，接著在25℃下攪拌混合物0.5小時。混合物用石油乙酯(20 mL)稀釋且過濾沈澱物獲得呈白色固體狀之中間物化合物**138D** (45.0 mg，86.27%產率)。MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 204.9。

化合物**138** (10.0 mg，14.63%產率)如實例5中，自相應中間物羧酸化合物**138D**製備。化合物**138**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.15(s, 1H), 8.78(s, 2H), 7.35-7.31(m, 3H), 7.13(d, J = 6.4 Hz, 2 H), 6.82(s,

1H), 6.58(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 5.57-5.52(m, 1H), 5.46-5.58(m, 1H), 3.45-3.40(m, 1H), 3.21-3.15(m, 1H), 2.35(s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 379.1。

實例81

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-(2*H*-吲唑-2-基)-3-甲基異噁唑-4-甲醯胺 (139)



向2-乙醯基丙二酸二乙酯(5 g，24.7 mmol)於EtOH (50 mL)中之溶液中一次性添加$NH_2OH.HCl$ (1.9 g，27.2 mmol)及Na_2CO_3 (1.3 g，12.4 mmol)，在90℃下攪拌混合物2小時。接著，將內容物倒入冰冷之水(6 mL)中，接著過濾獲得呈淺黃色固體狀之中間物化合物**139A** (3.2 g，產率：75.6%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 126.2。

向化合物**139A** (3 g，17.5 mmol)一次性添加$POCl_3$ (21.5 g，140.2 mmol，13 mL)。接著添加TEA (1.8 g，17.5 mmol)。在110℃下，在N_2下，攪拌混合物24小時。接著向混合物添加冰水(15 mL)，且水相用EtOAc (25 mL × 3)萃取，經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮獲得呈褐色油狀之中間物化合物**139B** (2.6 g，13.7 mmol，產率：

78.2%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 5H)。

向化合物**139B** (400 mg，2.1 mmol)及2*H*-吲唑(299 mg，2.5 mmol)於DMF (3 mL)中之混合物一次性添加K_2CO_3 (1.2 g，8.4 mmol)。在80℃下攪拌混合物12小時。接著向混合物添加H_2O (9 mL)，且水相用EtOAc (15 mL × 3)萃取，且濃縮經合併之有機層獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 300:1至40:1)純化殘餘物獲得呈淺黃色固體狀之化合物**139C** (340 mg，產率：59.4%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

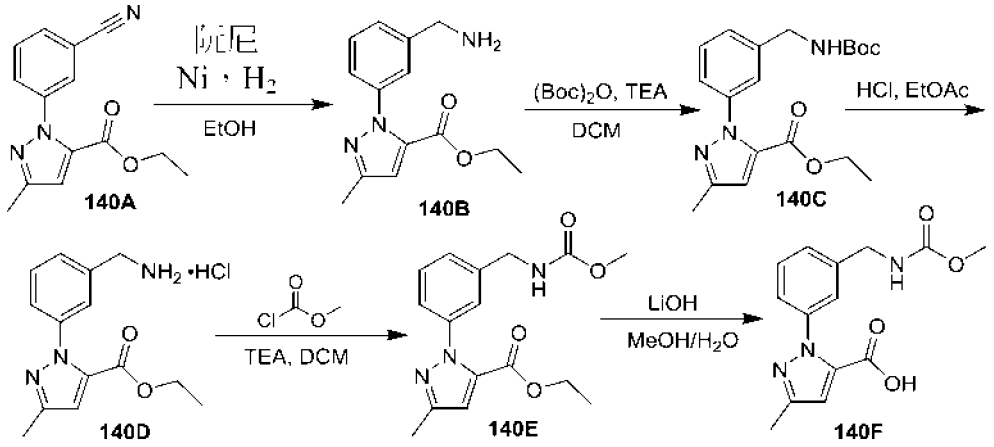
向化合物**139C** (100 mg，368.6 μmol)於THF (2 mL)及H_2O (500 μL)中之溶液中一次性添加$LiOH.H_2O$ (15.5 mg，368.6 μmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。接著藉由添加HCl (1M)將水相之pH調整至約5，且殘餘物在旋轉式蒸發器上濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**139D** (83 mg，產率：92.6%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d6*) δ 8.62 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 3.30 (br s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 243.9。

化合物**139** (18 mg，產率：24.8%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**139D**製備。化合物**139**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.32 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 5H), 6.77 (br s, 1H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 5.49 (br s, 1H),

3.42 (dd, J = 5.1, 14.3 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 7.9, 14.3 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$418.0。

實例82

(*S*)-(3-(5-((4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)苯甲基)胺基甲酸甲酯 (140)



向3-肼基苯甲腈(30.0 g，176.9 mmol，HCl鹽)於HOAc (500 mL)中之溶液中添加2-甲氧基亞胺基-4-側氧基-戊酸乙酯(33.1 g，176.9 mmol)。在100℃下攪拌混合物12小時。濃縮混合物，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用$NaHCO_3$ (水溶液，200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1:0至5:1)純化殘餘物。所獲得之產物用石油醚/乙酸乙酯=10:1 (100 mL)濕磨且過濾。獲得呈白色固體狀之化合物**140A** (20.0 g，產率44.3%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 3H)。

向化合物**140A** (9.00 g，35.26 mmol)於MeOH (500 mL)中之溶液中添加阮尼-Ni (1.51 g)及$NH_3.H_2O$ (4 mL)。在25℃下，在H_2下，在40 psi下攪拌混合物12小時。濃縮混合物，用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用HCl

(500 mL)洗滌，向水相添加$NaHCO_3$ (水溶液)直至pH ~ 11。接著，混合物用乙酸乙酯(500 mL)萃取，用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈黃色油狀之中間物化合物**140B** (15 g，粗產物)。

向化合物**140B** (9.6 g，37.06 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加TEA (7 mL，55.6 mmol)，接著向混合物添加Boc_2O (9 mL，40.77 mmol)且在25℃下攪拌混合物12小時。反應物用檸檬酸(10%，100 mL)洗滌，用DCM (100 mL × 2)萃取，用H_2O (100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，減壓蒸發。藉由急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 =5/1)純化粗產物獲得呈黃色油狀之化合物**140C** (8.5 g，產率63.8%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.20 - 1.14 (m, 3H)。

向化合物**140C** (4.5 g，13.03 mmol)於EA (350 mL)中之懸浮液中添加HCl/EtOAc (4 M，35 mL)且在25℃下攪拌混合物2小時。減壓蒸發反應物獲得呈白色固體狀之化合物**140D** (3.3 g，產率89.9%，HCl)，其直接用於下一步驟。

向化合物**140D** (1 g，3.4 mmol，HCl)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TEA (1.4 mL，10.1 mmol)，隨後化合物氯甲酸甲酯(1.6 mL，20.1 mmol)，接著在25℃下攪拌混合物1小時。反應物用H_2O (10 mL)稀釋，混合物用DCM (20 mL × 2)萃取。收集有機層，用鹽水(20 mL × 3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。產物藉由急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯，0至10/1)純化獲得呈白色固體狀之化合物**140E** (400 mg，產率37.3%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.77 (br t, J = 6.2 Hz, 1H),

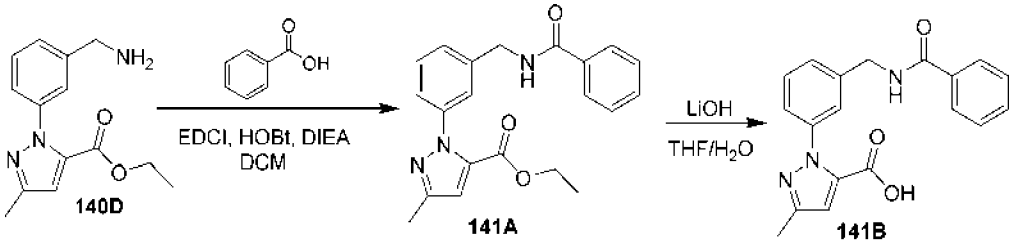
7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

化合物**140F** (230 mg，產率64.6%，白色固體)如實例**85**中，自中間物化合物**140E**製備。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.76 (br t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 4.23 (br d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

化合物**140** (35 mg，產率21.1%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**140F**製備。化合物**140**：^{1}H NMR (CD_3CN, 400MHz) δ 7.40 - 7.17 (m, 10H), 7.07 (br d, *J* = 18.3 Hz, 2H), 6.47 (br s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 6.09 (br s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.29 (br s, 2H), 3.60 (br s, 3H), 3.27 (br d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.27 (br s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 464.2。

實例83

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(3-(苯甲醯胺基甲基)苯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (141)



向化合物**140D** (300 mg，1.22 mmol)及苯甲酸(150 mg，1.22 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加HOBt (330 mg，2.44 mmol)、DIEA (0.5 mL，3.05 mmol)及EDCI (470 mg，2.44 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。真空移除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc (20 mL)中，用

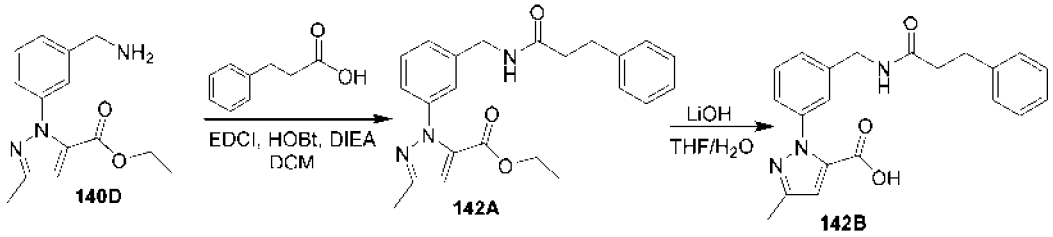
1N HCl (20 mL)洗滌。收集有機物，用飽和$NaHCO_3$ (20 mL)洗滌。收集有機物，用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈黃色油狀之化合物**141A** (400 mg，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 364.0。

向化合物**141A** (400 mg，1.14 mmol)於THF (5 mL)及H_2O (5 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (241 mg，5.72 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。反應物用1N HCl酸化至pH ~ 4，用EtOAc (15 mL × 2)萃取。收集且濃縮有機物。藉由製備型HPLC (中性條件)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**141B** (100 mg，產率：26.16%)。MS (ESI) *m/z* $(M+Na)^+$ 358.0。

化合物**141** (4.4 mg，產率：14.40%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**141B**製備。化合物**141**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 510.0。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 - 8.68 (m, 2H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.84 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.20 (m, 11H), 7.11 - 6.99 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.25 (s, 3H)。

實例84

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(3-((3-苯基丙醯胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (142)



向化合物**140D** (500 mg，2.04 mmol)及3-苯基丙酸(310 mg，2.04 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加DIEA (0.9 mL，5.10 mmol)、

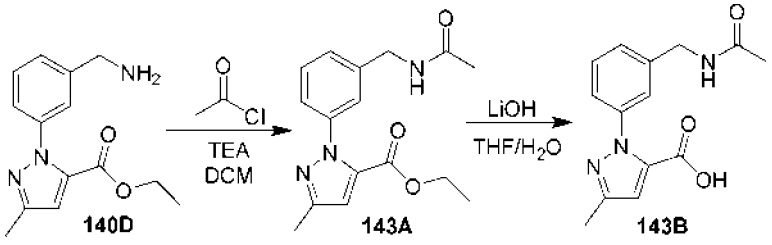
HOBt (552 mg，4.08 mmol)及EDCI (783 mg，4.08 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。真空移除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc (30 mL)中，用1N HCl (30 mL)洗滌。收集有機物，用飽和(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，收集且真空乾燥獲得呈黃色油狀之中間物化合物**22** (700 mg，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+Na)^+$ 414.0。

向化合物**142A** (700 mg，1.85 mmol)於THF (10 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (390 mg，9.27 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。殘餘物用1N HCl酸化至pH ~ 4。溶液用EtOAc (20 mL×2)萃取。收集且濃縮有機物。藉由製備型HPLC (中性)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**142B** (210 mg，產率：31.24%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+Na)^+$ 386.0。

化合物**142** (49.5 mg，產率：37.88%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**142B**製備。化合物**142**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 538.2。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 1H), 7.88 - 7.54 (m, 2H), 7.33 - 7.02 (m, 15H), 6.59 - 6.49 (m, 1H), 5.33 - 5.26 (m, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.28 - 2.22 (m, 3H)。

實例85

(*S*)-1-(3-(乙醯胺基甲基)苯基)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (143)



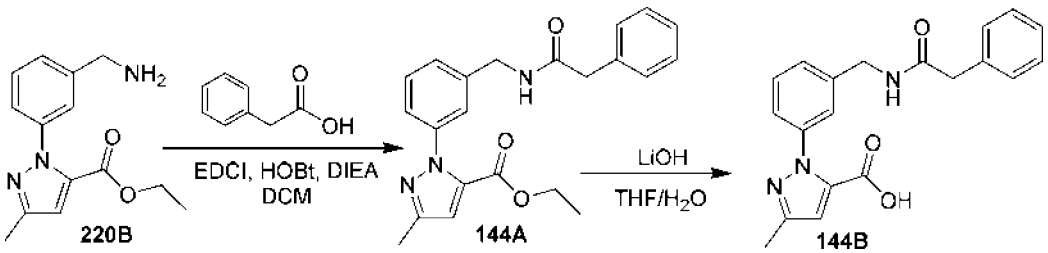
向化合物**140D** (500 mg，2.04 mmol)及乙醯氯(160 mg，2.04 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TEA (0.7 mL，5.10 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。反應物用1N HCl (10 mL)洗滌。收集有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈黃色油狀之中間物化合物**143A** (580 mg，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+Na)^+$ 323.9。

向化合物**143A** (580 mg，2.02 mmol)於THF (10 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (424 mg，10.09 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。反應物用1N HCl酸化至pH ~ 4。溶液用EtOAc (20 mL×2)萃取。收集且濃縮有機物。藉由製備型HPLC (中性)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**26** (100 mg，產率：18.11%)。MS (ESI) *m/z* $(M+Na)^+$ 295.9。

化合物**143** (6.2 mg，產率：12.26%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**143B**製備。化合物**143**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 448.1。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 - 8.67 (m, 0.6H), 8.19 - 8.05 (m, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 0.6H), 7.36 - 6.87 (m, 10H), 6.59 - 6.46 (m, 1H), 6.30 - 5.89 (m, 1H), 5.33 - 5.23 (m, 0.6H), 4.52 - 4.40 (m, 0.6H), 4.32 - 4.22 (m, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 0.5H), 2.96 - 2.85 (m,0.6H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 3H), 1.89 (s, 3H)。

實例86

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(3-((2-苯基乙醯胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (144)



向化合物**140D** (500 mg，2.04 mmol)及2-苯基乙酸(278 mg，2.04 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加DIEA (0.9 mL，5.10 mmol)、HOBt (552 mg，4.08 mmol)及EDCI (783 mg，4.08 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。真空移除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc (30 mL)中，用1N HCl (30 mL)洗滌。收集有機物，用飽和$NaHCO_3$ (30 mL)洗滌。收集有機物，用鹽水(30 mL)洗滌。收集有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈黃色油狀之中間物化合物**144A** (700.00 mg，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 378.0。

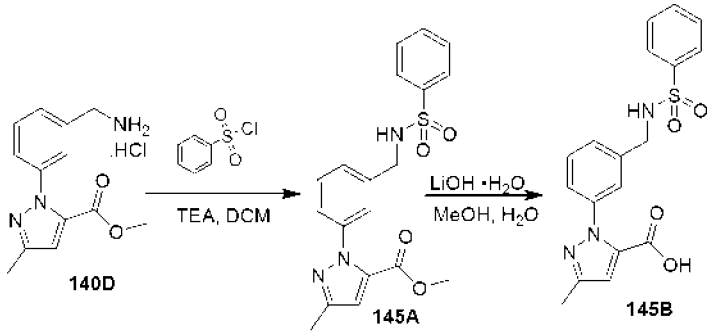
向化合物**144A** (700 mg，1.93 mmol)於THF (10 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (405 mg，9.63 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。反應物用1N HCl酸化至pH ~ 4。溶液用EtOAc (15 mL×2)萃取。收集且濃縮有機物。藉由製備型HPLC (中性)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**144B** (260 mg，產率：38.56%)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 349.9。

化合物**144** (36 mg，產率：45.17%，白色固體)如實例**5**中，自相應起始物質化合物**144B**及**12G**製備。化合物**144**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 524.2。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.66 - 8.49 (m, 1H), 8.08 (br. s, 1H), 7.84 (br. s, 1H), 7.34 - 7.10 (m, 13H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.27 - 5.16 (m, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.22 (s,

3H)。

實例87

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(3-(苯基磺醯胺基甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (145)



向化合物**140D** (300 mg，1.1 mmol，HCl鹽)於DCM (20 mL)中之混合物一次性添加TEA (0.44 mL，3.2 mmol)。在0℃下向混合物逐滴添加苯磺醯氯(0.15 mL，1.2 mmol)持續30分鐘，接著在25℃下攪拌1小時。反應混合物用0.5 N HCl (10 mL)、$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。經分離之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。殘餘物用CH_3CN (2 mL)濕磨。收集固體且真空乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**145A** (330 mg，產率：79.2%)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 386.0。

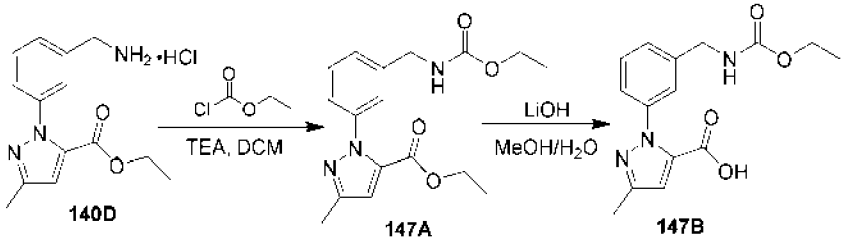
向化合物**145A** (150 mg，0.39 mmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (0.5 mL)中之混合物中一次性添加$LiOH.H_2O$ (81.6 mg，1.9 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。減壓濃縮反應混合物以移除MeOH。接著，殘餘物用水(15 mL)稀釋且用乙酸乙酯 (10 mL)萃取，水相用HCl水溶液(1M)酸化直至pH ~ 6~7，且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**145B** (140 mg，粗產物)。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.29 - 8.22 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 3H), 7.38 - 7.23 (m,

4H), 6.82 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)。

化合物**145** (30 mg，產率46.8%，白色固體)如實例**12**中，自相應中間物羧酸化合物**145B**製備。化合物**145**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.37 - 7.26 (m, 5H), 7.15 - 7.06 (m, 5H), 6.41 (s, 1H), 6.24 - 6.18 (m, 1H), 6.16 - 6.10 (m, 2H), 5.38 - 5.31 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.30 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 546.1。

實例88

(*S*)-(3-(5-((4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)苯甲基)胺基甲酸乙酯 (147)



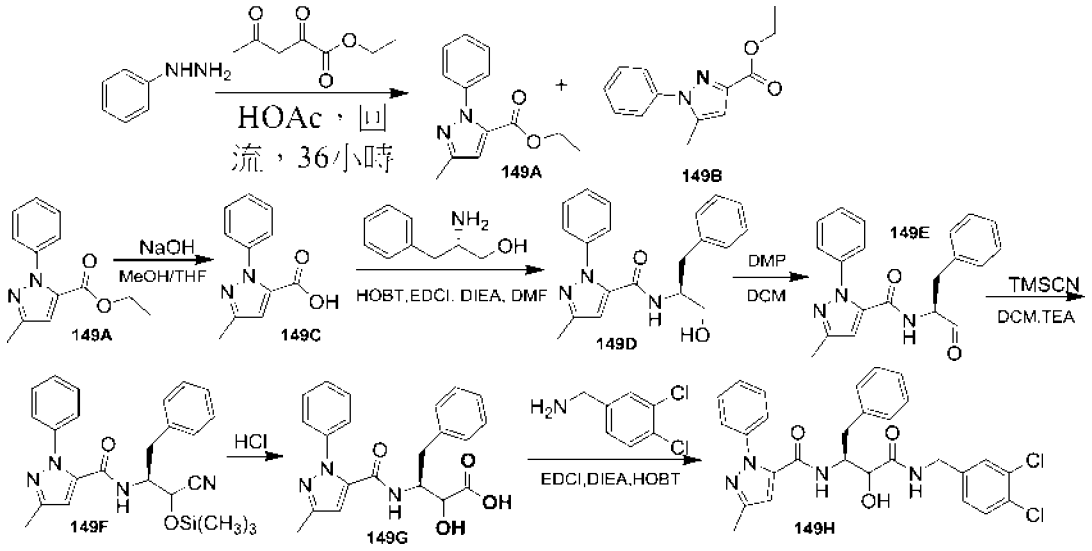
向化合物**140D** (1 g，3.38 mmol，HCl鹽)於DCM (20 mL)中之溶液中逐滴添加TEA (1.4 mL，10.14 mmol)、氯甲酸乙酯(1.9 mL，20.27 mmol)，接著在25℃下攪拌混合物1小時。反應物用H_2O (10 mL)稀釋，混合物用DCM (20 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL × 3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。產物藉由急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯：0至10/1)純化獲得呈白色固體狀之化合物147A (570 mg，產率50.9%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.72 (br t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.23 (br d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.16 - 1.12 (m, 6H)。

向化合物**147A** (560 mg，1.69 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液中逐滴添加LiOH (2 M，5mL)，接著在25℃下攪拌混合物1小時。反應物用H_2O (10 mL)稀釋且減壓濃縮。混合物用TBME (10 mL)萃取且水相用HCl (1M)處理直至pH ~ 5。混合物用乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取，經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**147B** (420 mg，產率81.9%)，其直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.69 (br t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.19 (br d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.16 - 1.10 (m, 3H)。

化合物**147** (45 mg，產率：27.4%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**147B**製備。化合物**147**：^{1}H NMR (CD_3CN, 400MHz) δ 7.37 - 7.22 (m, 9H), 7.10 (br d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.33 (br s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.31 (br d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.29 (dd, J = 4.5, 14.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 9.4, 14.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 478.2。

實例89

(*S*)-*N*-(4-((3,4-二氯苯甲基)胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (149)



向苯肼(1.00 g，9.25 mmol，910 μL)於HOAc (20 mL)中之溶液中添加2,4-二側氧基戊酸乙酯(1.46 g，9.25 mmol，1.3 mL)。在100℃下攪拌混合物12小時。濃縮混合物且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用$NaHCO_3$ (水溶液，50 mL × 3)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC (TFA條件)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物**149A** (700.0 mg，產率32.9%)。獲得呈黃色油狀之化合物**149B** (1.00 g，產率46.9%)。

化合物**149A**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 - 7.36 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.16 - 1.11 (m, 3H)。

化合物**149B**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 - 7.44 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.30 - 1.24 (m, 3H)。

向化合物**149A** (700.0 mg，3.04 mmol)於THF (20 mL)及MeOH (20mL)中之溶液中添加NaOH (2M，30)。在25℃下攪拌混合物12小時。濃縮混合物，用H_2O (20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(20 mL)萃取，向水相添加HCl (1M)直至pH ~ 1，接著混合物用乙酸乙酯(20 mL)萃取，有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。獲得呈無色油狀之化合物

149C (600.0 mg，產率97.6%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.21 (br s, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 2.24 (s, 3H)。

向化合物**149C** (600.0 mg，2.97 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加DIEA (1.54 g，11.88 mmol，2 mL)、(2*S*)-2-胺基-3-苯基-丙-1-醇(448.7 mg，2.97 mmol)、HOBt (401.3 mg，2.97 mmol)及EDCI (683.2 mg，3.56 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。濃縮混合物且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用HCl (1M，50 mL)、飽和$NaHCO_3$ (水溶液，50 mL)、鹽水(50 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。獲得呈白色固體狀之化合物**149D** (600.0 mg，產率60.2%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 8H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.21 (s, 3H)。

向化合物**149D** (600.0 mg，1.79 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加DMP (1.14 g，2.69 mmol)。在25℃下攪拌混合物2小時。混合物用10% $Na_2S_2O_3$ (水溶液):飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (1:1，200 mL)淬滅，用DCM (100 mL)萃取且用鹽水(20 mL × 3)洗滌。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。獲得呈白色固體狀之化合物**149E** (500.0 mg，產率83.8%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.36 - 7.13 (m, 10H), 6.57 (s, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 3H)。

向化合物**149E** (500.0 mg，1.50 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (15.2 mg，150.00 μmol，20 μL)及TMSCN (223.2 mg，2.25 mmol，280 μL)。混合物在0℃攪拌3小時。混合物用H_2O (100 mL)、鹽

水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈無色油狀之中間物化合物**149F** (600.0 mg，粗產物)。

向化合物**149F** (600.0 mg，1.39 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加HCl (10 mL)。在60℃下攪拌12小時之後，混合物用H_2O (100 mL)稀釋，用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有機層用$NaHCO_3$ (水溶液，50 mL)洗滌。向水相添加HCl (1M)直至pH ~ 1，接著用乙酸乙酯(500 mL)萃取。有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈無色油狀之中間物化合物**149G** (500.0 mg，粗產物)。

向化合物**149G** (500.0 mg，1.32 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加(3, 4-二氯苯基)甲胺(255.6 mg，1.45 mmol，190 μL)、HOBt (178.4 mg，1.32 mmol)、DIEA (682.4 mg，5.28 mmol，920 μL)及EDCI (303.7 mg，1.58 mmol)與DCM (10 mL)。在25℃下攪拌混合物12小時。濃縮混合物且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋，用HCl (1M，30 mL)、飽和$NaHCO_3$ (水溶液，30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC (TFA條件)純化粗產物。獲得之產物(70 mg)用CH_3CN (5 mL)濕磨且過濾。獲得呈白色固體狀之化合物**149H** (30.0 mg，4.23%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 - 8.50 (m, 1H), 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 9H), 7.07 - 6.96 (m, 2H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.34 - 4.10 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 2.95 - 2.71 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 1H)。

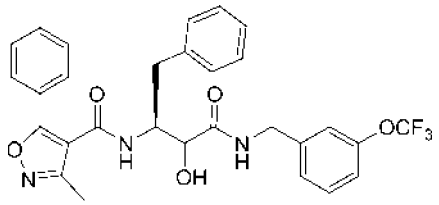
向化合物**149H** (30.0 mg，55.82 μmol)於DCM (10 mL)及DMSO (1 mL)中之溶液中添加DMP (47.4 mg，111.64 μmol)。在25℃下攪拌混合物

48小時。混合物用10% $Na_2S_2O_3$ (水溶液):飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (1:1，20 mL)淬滅，用DCM (10 mL)萃取且用鹽水(20 mL × 3)洗滌。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。粗產物用CH_3CN (3 mL)濕磨且過濾。獲得呈白色固體狀之化合物**149** (15.0 mg，產率40.0%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 - 9.30 (m, 1H), 9.11 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.33 - 7.19 (m, 9H), 7.13 (br d, J=6.6 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.29 - 5.22 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 535.1。

實例90

化合物150-152

(*S*)-*N*-(3,4-二側氧基-1-苯基-4-((3-(三氟甲氧基)苯甲基)胺基)丁-2-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺 (150)



150A

向化合物**101E** (500.0 mg，1.31 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加[3-(三氟甲氧基)苯基]甲胺(251.3 mg，1.31 mmol)、DIEA (509.6 mg，3.94 mmol，690 μL)、HOBt (177.6 mg，1.31 mmol)及EDCI (302.4 mg，1.58 mmol)與DCM (5 mL)。在25℃下攪拌12小時之後，濃縮混合物且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用HCl (1M，50 mL)、$NaHCO_3$飽和水溶液(50 mL)、鹽水(50 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。粗產物(0.30 g)用CH_3CN (5 mL)濕磨且過濾。化合物**150A** (140.0 mg，產率19.3%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 - 8.53 (m,

1H), 8.31 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.08 (m, 14H), 6.21 - 5.91 (m, 1H), 4.71 - 4.56 (m, 1H), 4.40 - 4.24 (m, 2H), 4.22 - 4.01 (m, 1H), 2.98 - 2.67 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 3H)。

向化合物**150A** (60.0 mg，108.40 μmol)於DCM (10 mL)及DMSO (1 mL)中之溶液中添加DMP (137.9 mg，325.20 μmol)。在25℃下攪拌4小時之後，混合物用10% $Na_2S_2O_3$ (水溶液):$NaHCO_3$飽和水溶液(1:1，20 mL)淬滅，用DCM (10 mL)萃取且用鹽水(20 mL × 3)洗滌。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。粗產物用CH_3CN (3 mL)濕磨且過濾。化合物**150** (50.0 mg，產率82.8%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 - 9.45 (m, 1H), 9.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.34 - 7.18 (m, 8H), 5.52 - 5.43 (m, 1H), 4.40 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.04 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 552.1。

(*S*)-3-甲基-*N*-(4-((4-(甲基磺醯基)苯甲基)胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺 (151)

(*S*)-3-甲基-*N*-(4-((3-(甲基磺醯基)苯甲基)胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺 (152)

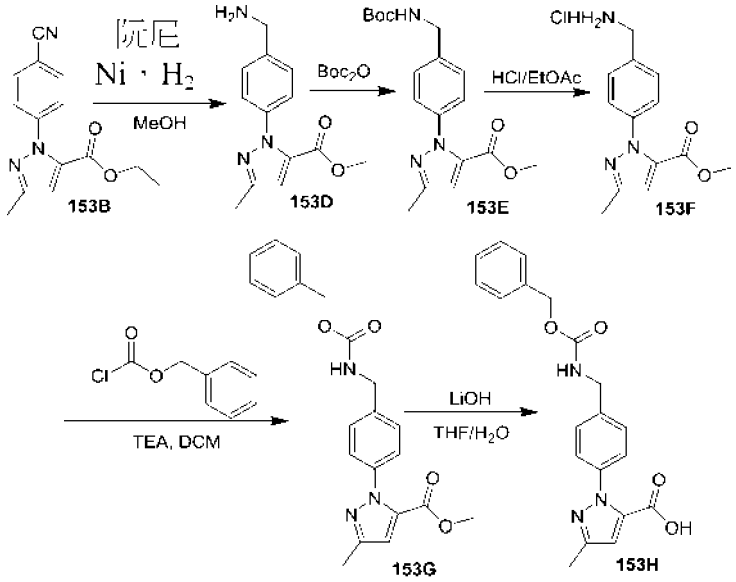
化合物**151**及**152**分別如實例**150**中自化合物**101E**及相應胺製備。化合物**151** (40.0 mg，63.6%產率，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 - 9.51 (m, 1H), 9.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.38 (m, 5H), 7.31 - 7.19 (m, 5H), 5.53 - 5.44 (m, 1H), 4.48 - 4.42 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 3H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$

546.1。

化合物**152** (42.0 mg，68.8%產率，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 - 9.51 (m, 1H), 9.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 4H), 7.53 - 7.37 (m, 3H), 7.34 - 7.17 (m, 5H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 4.46 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 3H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 546.1。

實例91

(*S*)-(4-(5-((4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)苯甲基)胺基甲酸苯甲酯 (153)



向4-肼基苯甲腈(20 g，117.92 mmol，HCl)於HOAc (200 mL)中之溶液中添加2-甲氧基亞胺基-4-側氧基-戊酸乙酯(23.18 g，123.82 mmol)，接著將混合物加熱至110℃且攪拌12小時，接著減壓移除溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(200 mL)中且用$NaHCO_3$處理直至pH ~ 8，接著收集有機層且減壓蒸發。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 15/1至3/1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**153B** (5 g，產率：16.61%)。

化合物**153B**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (dd, J = 7.9 Hz, 2H), 7.53 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 255.9。

在氬氣下，向化合物**153B** (6.5 g，25.46 mmol)於MeOH (70 mL)中之溶液中添加阮尼-Ni (1.09 g，12.73 mmol)及$NH_3.H_2O$ (2.68 g，76.38 mmol，3 mL)。將懸浮液在真空下脫氣且用H_2淨化3次。在30℃下，在H_2 (40 psi)下攪拌混合物16小時。過濾且減壓濃縮反應混合物濾液，獲得呈黃色油狀之中間物化合物**153D**(6.6 g，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

在25℃下，在N_2下，向化合物**153D** (3.3 g，13.45 mmol)於DCM (40 mL)中之混合物分部分添加Et_3N (2.04 g，20.17 mmol，2.8 mL)及Boc_2O (3.52 g，16.14 mmol，3.7 mL)。在25℃下攪拌混合物1.5小時。反應混合物用DCM (20 mL)稀釋，且用H_2O (50 mL)洗滌。分離有機層且用DCM (20 mL × 2)萃取水層。經合併之有機層用鹽水(30 mL × 2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1至2/1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**153E** (3.3 g，產率：64.86%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (s, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.38 (dd, J = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 346.1。

在0℃下，向化合物**153E** (3.3 g，9.55 mmol)於乙酸乙酯(20 mL)中之混合物逐滴添加HCl/EtOAc (4M，20 mL)。在25℃下攪拌反應混合物2小時。濃縮混合物獲得呈白色固體狀之中間物化合物**153F** (2.7 g，粗產

物，HCl)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.5 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

在25℃下，向化合物**153F** (300 mg，1.06 mmol，HCl)於DCM (20 mL)中之混合物分部分添加Et_3N (268.15 mg，2.65 mmol，0.4 mL)及氯甲酸苯甲酯(181 mg，1.06 mmol，0.2 mL)且攪拌1.5小時。反應混合物用DCM (20 mL)處理，添加H_2O (30 mL)。分離有機層且用鹽水(30 mL)洗滌、經無水Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1至1/1)純化殘餘物獲得呈灰白色固體狀之化合物**153G** (350 mg，產率：87.03%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.29 (m, 9H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.45 (dd, J = 6.2 Hz, 2H), 3.80 - 3.77 (m, 3H), 2.39 - 2.34 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$380.0。

在25℃下，向化合物**153G** (350 mg，922.48 μmol)於THF (10 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物分部分添加$LiOH.H_2O$ (116 mg，2.77 mmol)且攪拌1.5小時。混合物用H_2O (10 mL)稀釋且濃縮移除THF，接著用MTBE (30 mL × 2)萃取水。水層用1N HCl酸化至pH ~ 2，接著溶液用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**153H** (300 mg，產率：89.04%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (dd, J = 5.3, 8.2 Hz, 6H), 7.30 - 7.16 (m, 2H), 7.14 - 6.98 (m, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.47 - 4.30 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$366.1。

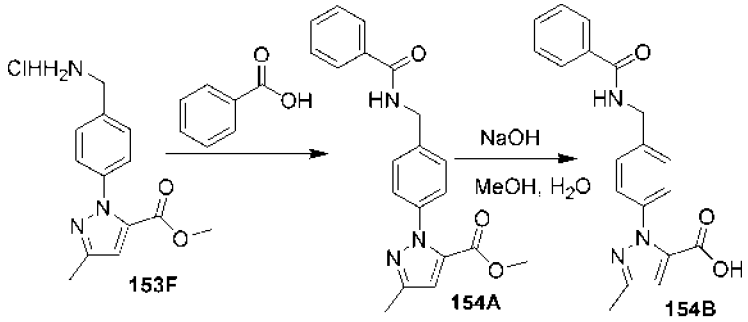
化合物**153** (35 mg，產率50.19%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**153H**製備。化合物**153**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)

δ 9.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (br s, 2H), 7.38 - 7.17 (m, 12H), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.19 (dd, *J* = 3.3, 14.1 Hz, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.22 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 540.2。

實例92

化合物154-159、496

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(4-(苯甲醯胺基甲基)苯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (154)



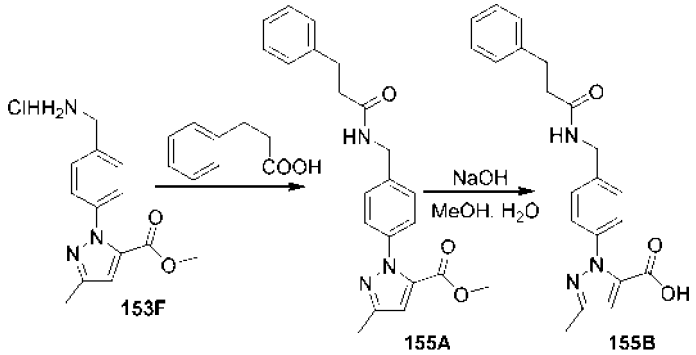
在25℃下，向化合物**153F** (300 mg，1.06 mmol，HCl)、苯甲酸(155 mg，1.27 mmol，0.2 mL)、HOBt (286 mg，2.12 mmol)及DIEA (343 mg，2.65 mmol，0.5 mL)於DCM (20 mL)中之混合物分部分添加EDCI (406 mg，2.12 mmol)且攪拌4小時。反應混合物用DCM (10 mL)處理，用H_2O (20 mL)洗滌。分離有機層且用DCM (10 mL × 2)萃取水層。經合併之有機層用0.5N HCl (20 mL × 2)、$NaHCO_3$ (20 mL × 2)及鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空移除溶劑。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1至1/1)純化殘餘物獲得呈灰白色固體狀之化合物**154A** (280 mg，產率：75.61%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (dd, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.58 - 7.40 (m, 7H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 6.48 (br s, 1H), 4.72 (br d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 3H), 2.41 - 2.34 (m,

4H). MS (ESI) *m/z* $(M+Na)^+$ 372.0。

在25℃下分部分向化合物**154A** (280 mg，801.42 μmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物中添加NaOH (2M，2 mL)，且攪拌3小時。濃縮混合物移除MeOH，接著用MTBE (30 mL × 2)萃取水。水層用1N HCl酸化至pH ~ 2，接著用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取溶液。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**154B** (200 mg，產率：74.41%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (dd, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.50 - 7.31 (m, 7H), 6.78 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.31 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$336.0。

化合物**154** (20 mg，產率：29.53%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**154B**製備。化合物**154**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 - 9.04 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.32 - 5.26 (m, 1H), 4.51 (br d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.21 (dd, *J* = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$510.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(4-((3-苯基丙醯胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (155)

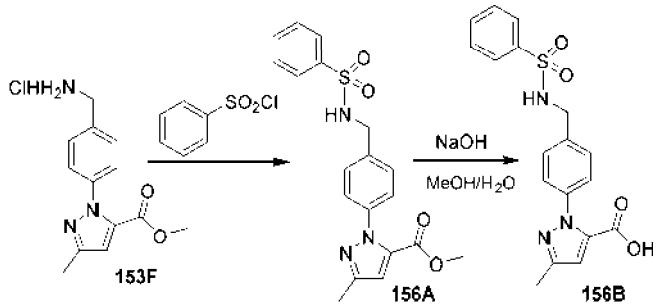


遵照用於化合物**154B**之程序，中間物化合物**155B** (200 mg，產率：

74.41%，白色固體)自化合物**153F**經**155A**製備。化合物**155B**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 - 7.12 (m, 8H), 6.94 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$364.1。

化合物**155** (20 mg，產率：27.16%，淡黃色固體)如實例**12**中，自相應中間物羧酸化合物**155B**製備。化合物**155**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 4H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 7.13 - 7.07 (m, 4H), 6.56 (s, 1H), 5.30 (dd, J = 2.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.87 - 2.83 (m, 2H), 2.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$538.2。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(4-(苯基磺醯胺基甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (156)

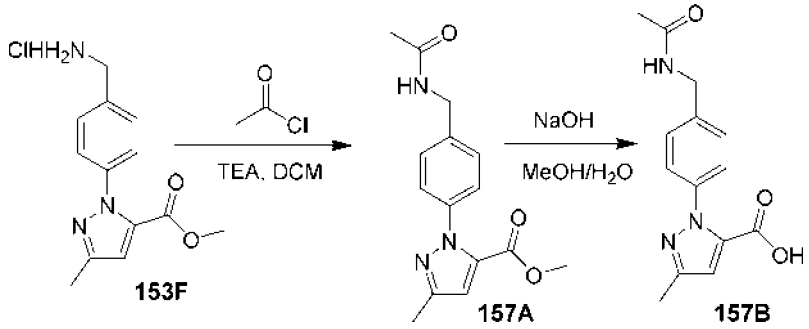


遵照用於化合物**154B**之程序，中間物化合物**156B** (250 mg，產率：86.48%，白色固體)自化合物**153F**經**156A**製備。化合物**156B**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (dd, J = 7.7 Hz, 2H), 7.61 - 7.43 (m, 3H), 7.29 - 7.20 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$372.0。

化合物**156** (45 mg，產率：78.05%，白色固體)如實例**12**中，自相應

中間物羧酸化合物**156B**製備。化合物**156**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 - 9.01 (m, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 3H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.32 - 7.25 (m, 5H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 3.97 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.22 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 546.1。

(*S*)-1-(4-(乙醯胺基甲基)苯基)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (157)

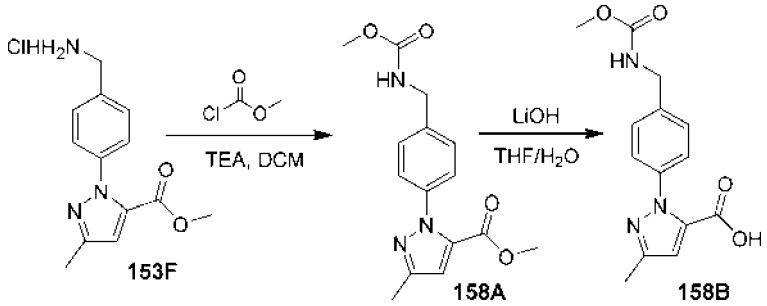


遵照用於化合物**154B**之程序，中間物化合物**157B** (162 mg，產率：94.62%，白色固體)自化合物**153F**經**157A**製備。化合物**157B**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.20 (br s, 1H), 8.43 (br t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

化合物**157** (17 mg，產率：33.13%，灰色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**157B**製備。化合物**157**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.83 - 7.54 (m, 2H), 7.31 - 7.18 (m, 9H), 6.55 (s, 1H), 5.35 - 5.27 (m, 1H), 4.28 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 4.3 Hz, 0.5H), 3.21 (d, J = 4.0 Hz, 0.5H), 2.94 (s, 0.5H), 2.91 (d, J=4.3 Hz, 0.5H), 2.25 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). MS (ESI)

m/z $(M+H)^+$ 448.1。

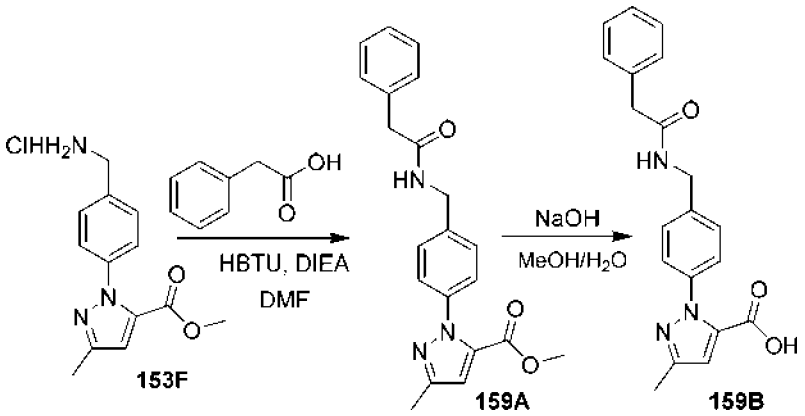
(*S*)-(4-(5-((4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)苯甲基)胺基甲酸甲酯 (158)



遵照用於化合物**154B**之程序，中間物化合物**158B** (150 mg，產率：62.91%，白色固體)自化合物**153F**經**158A**製備。化合物**158B**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.28 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.34 - 2.30 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$289.9。

化合物**158** (12 mg，產率：22.68%，淡黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**158B**製備。化合物**158**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 7H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.34 - 5.24 (m, 1H), 4.19 (dd, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.82 (dd, *J* = 10.9, 13.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$464.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(4-((2-苯基乙醯胺基)甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (159)



在25℃下，向化合物**153F** (300 mg，1.06 mmol，HCl)及2-苯基乙酸(173 mg，1.27 mmol，0.16 mL)於DMF (10 mL)中之混合物一次性添加DIEA (548 mg，4.24 mmol，0.75 mL)及HBTU (603 mg，1.59 mmol)。在25℃下攪拌混合物1.5小時。混合物用30 mL乙酸乙酯及20 mL H_2O稀釋，分離有機層且用1N HCl (20 mL × 2)、飽和$NaHCO_3$ (20 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，有機層經Na_2SO_4乾燥，且過濾，且真空濃縮有機層。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 4/1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物**159A** (190 mg，產率：49.32%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (br t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.14 (m, 9H), 6.91 - 6.78 (m, 1H), 4.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)。

向化合物**159A** (190 mg，522.83 μmol)於MeOH (8 mL)及H_2O (5 mL)中之溶液中添加NaOH (84 mg，2.09 mmol)。在25℃下攪拌混合物2小時。濃縮反應混合物且添加10 mL水，且混合物用MTBE (10 mL × 2)萃取，在0℃下藉由1N HCl將水層酸化至pH ~ 2~3，且用EtOAc (10 mL × 2)萃取，有機相經Na_2SO_4乾燥，且濃縮獲得殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**159B** (143 mg，產率：78.28%)，其可直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (br t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m,

8H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.30 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.22 (s, 3H)。

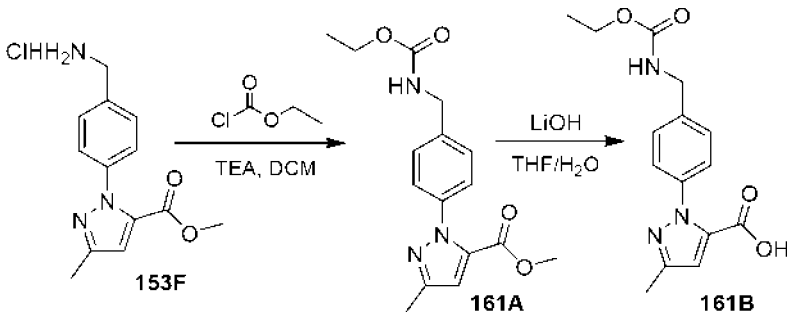
化合物**159** (25 mg，產率：33.34%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**159B**製備。化合物**159**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (br s, 1H), 7.40 - 7.05 (m, 17H), 6.56 (s, 1H), 5.31 (dd, J = 4.3, 9.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.23 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 524.2。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(4-((4-氟苯甲醯胺基)甲基)苯基)-3-甲基-1_H_-吡唑-5-甲醯胺 (496)

化合物**496** (246.9 mg，產率：80.2%，白色固體)如化合物**154**中，使用中間物**153F**及4-氟苯甲醯氯，且所得產物如化合物**12**中進行反應獲得化合物**496**來製備。化合物**496**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 99.20 - 9.05 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.40 - 7.16 (m, 9H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.32 - 5.22 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.83 -2.73 (m, 1H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 526.2。

實例93

(_S_)-(4-(5-((4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1_H_-吡唑-1-基)苯甲基)胺基甲酸甲酯 (161)



在25℃下，向化合物**153F** (450 mg，1.60 mmol，HCl)於DCM (15.00 mL)中之混合物分部分添加TEA (485 mg，4.79 mmol，0.7mL)及氯甲酸乙酯(452 mg，4.17 mmol，0.4 mL)且攪拌2小時。反應混合物用DCM (20 mL)處理，用H_2O (30 mL)洗滌。分離有機層且用鹽水(30 mL)洗滌，經無水$NaSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1至1/1)純化殘餘物獲得呈灰白色固體狀之化合物**161A** (400 mg，產率：52.81%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (br s, 4H), 6.80 (dd, J = 3.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.79 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.36 (dd, J = 3.5 Hz, 3H), 1.27 (td, J = 3.5, 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$318.0。

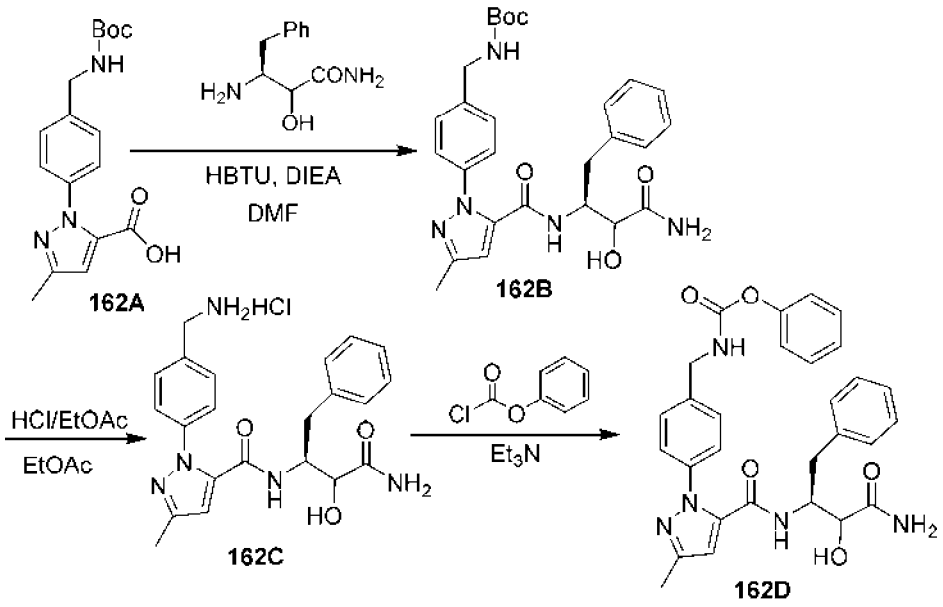
在25℃下，向化合物**161A** (400 mg，1.26 mmol)於THF (10 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物分部分添加$LiOH.H_2O$ (159 mg，3.78 mmol)且攪拌0.5小時。混合物用H_2O (10 mL)稀釋且濃縮移除THF，接著用MTBE (30 mL × 2)萃取水。水層用1N HCl酸化至pH ~ 2，接著溶液用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**161B** (300 mg，產率：78.50%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (s, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.23 - 4.03 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 3H), 1.41 - 1.19 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$304.0。

化合物**161** (25 mg，產率：22.8%，白色固體)如實例**5**中，自相應中

間物羧酸化合物**161B**製備。化合物**161**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (dd, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 5H), 7.20 (dd, J = 7.9 Hz, 2H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.34 - 5.24 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 5.5 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.21 (dd, J = 2.9, 13.2 Hz, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.18 (br t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$478.1。

實例94

(S)-(4-(5-((4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲基)胺基甲酸苯酯 (162)



在25℃下，向化合物**153E** (300 mg，868.58 umol)於THF (10 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物分部分添加$LiOH.H_2O$ (109 mg，2.61 mmol)且攪拌12小時。混合物用H_2O (10 mL)稀釋且濃縮移除THF，接著用MTBE (30 mL × 2)萃取水。水層用1N HCl酸化至pH ~ 2，接著溶液用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**162A** (250 mg，產率：86.86%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.04 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.43 -

4.26 (m, 2H), 2.46 - 2.32 (m, 3H), 1.60 - 1.40 (m, 9H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$332.0。

在25℃下，向化合物**12G** (209 mg，905.33 μmol，HCl)及化合物**162A** (250 mg，754.44 μmol)於DMF (10 mL)中之混合物分部分添加DIEA (244 mg，1.89 mmol，0.3 mL)及HBTU (343 mg，905.33 μmol)且攪拌1.5小時。反應混合物用乙酸乙酯(40 mL)處理，用H_2O (50 mL × 2)洗滌。有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空移除溶劑。殘餘物在DCM (2 mL)及石油醚(10 mL)中濕磨，收集固體且真空乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**162B** (300 mg，產率：75.76%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 - 8.41 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 - 7.20 (m, 7H), 7.12 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.70 - 6.48 (m, 1H), 6.08 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 3H), 1.52 - 1.33 (m, 9H). MS (ESI) *m/z* $(M-56)^+$452.1。

在0℃下，向化合物**162B** (300 mg，591.04 μmol)於EA (10 mL)中之混合物逐滴添加HCl/EtOAc (4M，10 mL)。在25℃下攪拌反應混合物2小時。濃縮混合物獲得呈白色固體狀之中間物化合物**162C** (250 mg，產率：95.28%，HCl)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 - 8.64 (m, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 3H), 7.34 - 7.17 (m, 7H), 7.03 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.59 - 4.30 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.83 (dd, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.22 (s, 3H)。

在25℃下，向化合物**162C** (120 mg，270.31 μmol，HCl)於DCM (10 mL)中之混合物分部分添加Et_3N (68 mg，675.78 μmol，0.1 mL)及氯

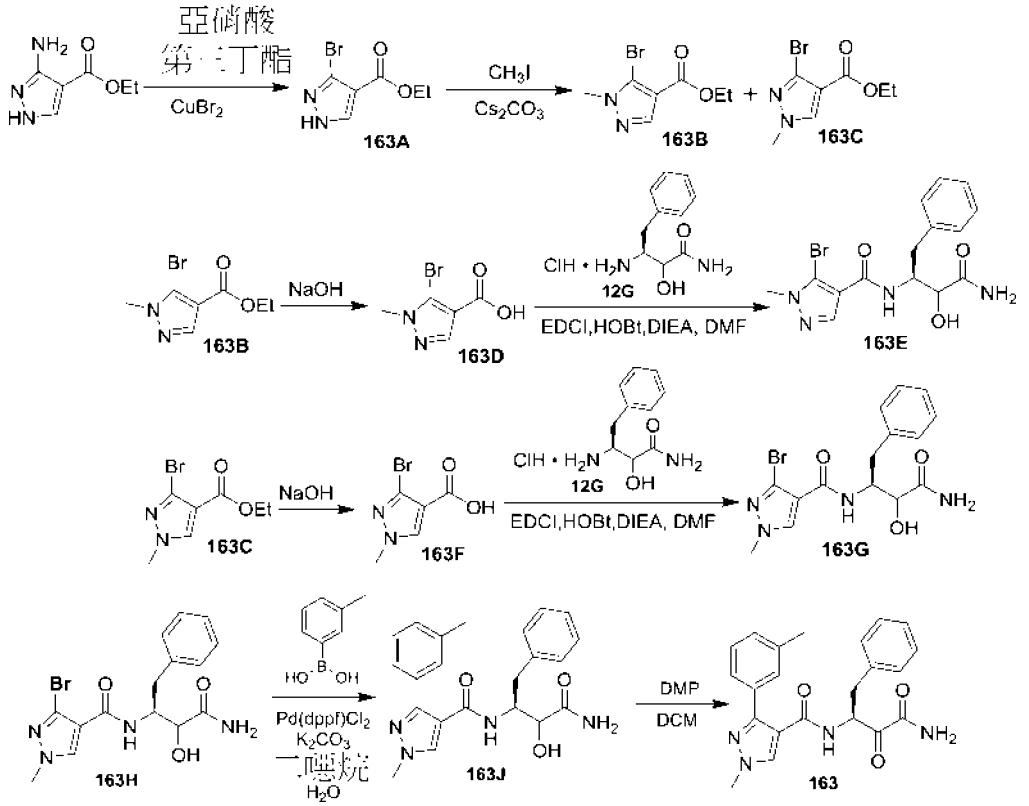
甲酸苯酯(51 mg，324.38 μmol，0.1 mL)，且攪拌1小時。反應混合物用DCM (20 mL)處理，添加H_2O (30 mL)。分離有機層且用鹽水(30 mL)洗滌，經無水$NaSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (HCl條件)純化殘餘物獲得呈灰白色固體狀之化合物**162D** (70 mg，產率：47.71%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.11 (m, 14H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 6.57 - 6.50 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$528.1。

在25℃下，在N_2下，向化合物**162D** (40 mg，75.82 μmol)於DMSO (3 mL)及DCM (15 mL)中之混合物一次性添加DMP (96 mg，227.46 μmol)。在25℃下攪拌混合物1.5小時。反應混合物用DCM (10 mL)、$NaHCO_3$ (5 mL)及$Na_2S_2O_3$ (10 mL)稀釋，接著攪拌10分鐘且分離各層。有機層用水(50 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。殘餘物在DCM (2 mL)及石油醚(10 mL)中濕磨，收集固體且真空乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**162** (25 mg，產率：51.13%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.41 - 7.19 (m, 11H), 7.14 (dd, J = 8.0 Hz, 3H), 6.68 - 6.51 (m, 1H), 5.41 - 5.22 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 6.0 Hz, 2H), 3.21 (dd, J = 3.5, 13.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 10.8, 13.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$526.1。

實例95

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(間甲苯基)-1*H*-吡

唑-4-甲醯胺 (163)



向t-BuONO (3.8 mL，30.94 mmol)於CH_3CN (60 mL)中之溶液中添加$CuBr_2$ (6.91 g，30.94 mmol)。在25℃下，在N_2下，攪拌混合物1小時。接著分部分添加3-胺基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(4 g，25.78 mmol)。接著將混合物加熱至70℃且攪拌12小時。反應物用H_2O (100 mL)洗滌，用EtOAc (100 mL × 2)萃取。收集有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈黑色油狀之中間物化合物**163A** (6 g，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+2)^+$ 220.9。

向化合物**163A** (10 g，45.65 mmol)及Cs_2CO_3 (29.75 g，91.30 mmol)於DMF (250 mL)中之溶液添加MeI (19.44 g，136.95 mmol，8.53 mL)。在25℃下攪拌混合物16小時。過濾混合物，濾液用H_2O (500 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)純化殘餘物。獲得呈黃

色油狀之化合物**163B** (2.5 g，產率：23.50%)，且獲得呈白色固體狀之化合物**163C** (5.5 g，產率：51.70%)。

化合物**163B**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

化合物**163C**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 - 3.77 (m, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

向化合物**163B** (600 mg，2.57 mmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液中添加NaOH (514 mg，12.85 mmol)。在25℃下攪拌混合物3小時。濃縮反應混合物且添加20 mL水，混合物用MTBE (10 mL × 2)萃取，在0℃下將水層藉由1N HCl酸化至pH ~ 2~3，且用EtOAc (20 mL × 2)萃取，有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮獲得殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**163D** (480 mg，產率：91.05%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 3.82 (s, 3H)。

向化合物**163D** (450 mg，2.20 mmol)、(3S)-3-胺基-2-羥基-4-苯基-丁醯胺**12G** (761 mg，3.30 mmol，HCl)及HOBT (445 mg，3.30 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加DIEA (1.14 g，8.80 mmol，1.54 mL)及EDCI (843 mg，4.40 mmol)。在25℃下攪拌混合物16小時。混合物用$CHCl_3$：iPrOH = 3：1 (50 mL)稀釋，用1N HCl (30 mL)、$NaHCO_3$飽和水溶液(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，且真空濃縮。固體在乙酸乙酯(30 mL)中濕磨，過濾。獲得呈黃色固體狀之化合物**163E** (550 mg，產率：61.64%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 - 7.95 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 0.6H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 0.4H), 7.38 - 7.07 (m, 6H), 6.01 - 5.86 (m, 1H), 4.54 - 4.33 (m, 1H),

4.00 (dd, J = 3.4, 5.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 4H), 2.93 - 2.67 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 2.3, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$381.0。

向化合物**163C** (2.6 g，11.16 mmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液中添加LiOH.H_2O (2.34 g，55.80 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。濃縮反應混合物且添加20 mL水，且混合物用MTBE (20 mL × 2)萃取，在0℃下將水層藉由1N HCl酸化至pH ~ 2~3，且用EtOAc (30 mL × 2)萃取，有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得殘餘物。獲得呈灰色固體狀之化合物**163F** (2.2 g，產率：96.16%)，其可直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 3.81 (s, 3H)。

在25℃下，一次性向化合物**163F** (2.2 g，10.73 mmol)及化合物**12G** (2.97 g，12.88 mmol HCl)於DMF (20 mL)之混合物中加入HOBt (2.17 g，16.10 mmol)及DIEA (4.16 g，32.19 mmol，5.62 mL)及EDCI (4.11 g，21.46 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。反應混合物用H_2O (40 mL)稀釋且用$CHCl_3$:異丙醇(v：v = 3：1；30 × 3 mL)萃取，接著有機相用1N HCl (20 mL × 2)及$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL × 2)洗滌。混合物經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物用EtOAc (15 mL)稀釋且收集固體且真空乾燥。獲得呈白色固體狀之化合物**163G** (2.9 g，產率：68.06%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.61 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (br d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 5H), 5.89 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.00 - 3.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.80 - 2.76 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$381.0。

將含化合物**163G** (200 mg，525 μmol)、間甲苯基醚酸 (85.6 mg，

629 μmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (38.4 mg，52.5 μmol)及K_2CO_3 (145 mg，1.05 mmol)之二噁烷(5 mL)脫氣，接著在N_2下加熱至100℃持續12小時。過濾及濃縮混合物，藉由製備型TLC (二氯甲烷:甲醇 = 10:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**163H** (100 mg，產率：48.6%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (d, J = 19.4 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.31 - 7.06 (m, 11H), 5.76 (br s, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (br s, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 1H), 2.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

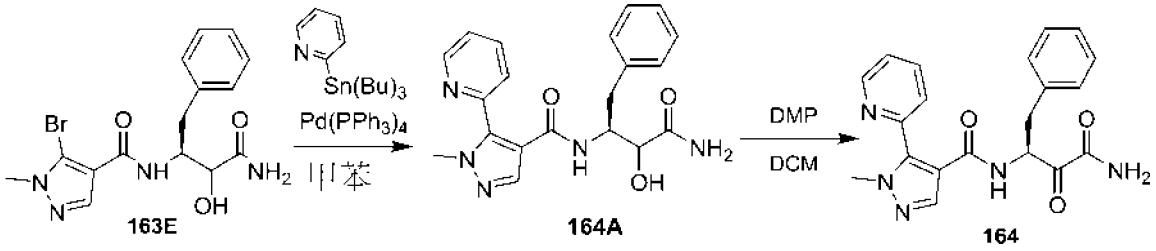
在25℃下攪拌化合物**163H** (100 mg，255 μmol)及DMP (432 mg，1.02 mmol)於DCM (10 mL)、DMSO (2 mL)中之混合物1小時。混合物用DCM (20 mL)稀釋，用$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)、$Na_2S_2O_3$飽和水溶液(20 mL)淬滅且攪拌20分鐘，混合物用DCM (20 mL × 2)萃取，經合併之有機相用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，在DCM及正己烷中攪拌殘餘物20分鐘，過濾及乾燥固體獲得呈白色固體狀之**163** (43.5 mg，產率：43.7%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 6H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 5.31 - 5.21 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 391.1。

實例96

化合物164、169、480-488、498-518、530、548、567-573、585、587、591、593、597、601-605、607、611、613-617、620-621、624-

629

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-5-(吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (164)



在N_2 (15 psi)下，向**163E** (200 mg，527 μmol)及三丁基(2-吡啶基)錫烷(388 mg，1.05 mmol)於甲苯(5 mL)中之混合物添加$Pd(PPh_3)_4$ (60.9 mg，52.7 μmol)。在110℃下攪拌10小時之後，真空濃縮混合物獲得殘餘物。藉由製備型HPLC (酸)純化殘餘物獲得呈淡黃色固體狀之化合物**164A** (85 mg，產率：42.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.97 (br d, *J* = 7.06 Hz, 1H), 8.72 (br d, *J* = 7.28 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 17.64, 4.85 Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.13 - 6.99 (m, 6H), 5.49 (br d, *J* = 10.14 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 3.89 (d, *J* = 3.53 Hz, 3H), 3.26 - 2.91 (m, 2H)。

化合物**164** (31 mg，產率：41.6%，白色固體)如實例**105**中，自中間物化合物**164A**製備。化合物**164**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.51 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (br t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 5.3, 7.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 6.96 (br d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.75 (br s, 1H), 5.70 - 5.60 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 5.1, 14.3 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 7.1, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 378.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(吡啶-2-基)-1*H*-吡

唑-4-甲醯胺 (169)

化合物**169** (20 mg，產率：48.2%，白色固體)如化合物**163**中，自相應起始物質化合物**163G**及三丁基(2-吡啶基)錫烷製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.32 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 5H), 5.64 - 5.47 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 4.8, 14.5 Hz, 1H), 3.12 - 3.07 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 378.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (480)**

化合物**480** (60 mg，產率：48.13%，白色固體)如化合物**163**中，自相應起始物質化合物**163G**及(2,3-二氟苯基)酮酸製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.13 (m, 7H), 5.28 - 5.22 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 413.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(6-氰基吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (481)**

化合物**481** (15 mg，產率：37.47%，白色固體)如化合物**163**中，自相應起始物質化合物**163G**及(6-氰基吡啶-3-基)酮酸製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.27 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.24 - 7.17 (m,

1H), 5.27 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 403.2。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(1_H_-吲唑-3-基)-1-甲基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (482)

化合物**482** (18 mg，產率：14.77%，白色固體)如化合物**163**中，自相應起始物質化合物**163C**及3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-吲唑開始，且藉由移除2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基獲得最終化合物**482**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (br s, 1H), 9.57 (br s, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.24 (s, 6H), 6.84 (br s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 5.50 (br s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 417.0。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-苯甲基-1-甲基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (483)

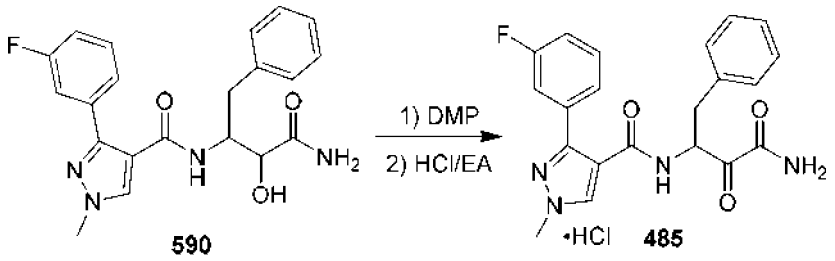
化合物**483** (65 mg，產率：66.57%，白色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及2-苯甲基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷開始且藉由移除2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基獲得最終化合物**483**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 4H), 7.20 - 7.07 (m, 6H), 5.31 - 5.23 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 391.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1_H_-吡唑-4-

甲醯胺 (484)

化合物**484** (3.35 g，白色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物**163C**及(2-氟苯基)酮酸製備且獲得最終化合物**484**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.41 - 7.11 (m, 9H), 5.30 - 5.18 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 9.8, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M +H)$^+$ 395.0。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽 (485)**



590　　485

化合物**485**自中間物**590**合成，該中間物係使用**163H**合成。化合物**485** (3.1 g，產率：79.85%白色固體)自中間物**590**，使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質製備且獲得最終化合物**485**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 - 5.25 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 3.4, 13.7 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 10.3, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)$^+$ 395.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (486)**

化合物**486** (60 mg，產率：43.0%淡黃色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物**163C**及(2,6-二氟苯基)酮酸製備且獲得最

終化合物**486**。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 3H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 3.0, 6.3 Hz, 2H), 6.67 (br s, 1H), 6.01 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.63 - 5.57 (m, 1H), 5.53 (br s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 5.3, 14.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 6.6, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 413.1

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (487)**

化合物**487** (10 mg，產率：20.06%白色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物**163C**及2-甲氧基-6-(三丁基錫烷基)吡啶製備且獲得最終化合物**487**。^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 11.02 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 5H), 7.00 - 6.88 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.23 - 6.01 (m, 1H), 5.21 - 5.15 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 4.4, 13.9 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 408.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-苯甲基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (488)**

化合物**488** (35.6 mg，產率：35.57%，白色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物5-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及2-苯甲基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃製備且獲得最終化合物**488**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (br. s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (br. s, 1H), 7.31 - 7.03 (m, 10H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m,

1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 391.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(5-甲基呋喃-2-基)-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (498)

化合物**498** (70 mg，產率：54.1%，淡黃色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(5-甲基呋喃-2-基)硼酸製備，且獲得最終化合物**498**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 - 8.22 (m, 1H), 8.20 - 8.01 (m, 2H), 7.91 - 7.71 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 5H), 6.90 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.47 - 5.20 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 3.9, 13.8 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 9.7, 14.1 Hz, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 381.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-1-甲基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (499)

化合物**499** (110 mg，產率：64.9%，白色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(2,5-二甲基-3-噻吩基)硼酸製備且獲得最終化合物**499**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 - 8.00 (m, 2H), 7.87 - 7.73 (m, 2H), 7.34 - 7.12 (m, 5H), 6.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.28 (ddd, J = 4.0, 7.3, 9.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 3H), 3.14 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 9.4, 14.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 411.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(呋喃-2-基)-1-甲基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (500)

化合物**500** (55 mg，產率：91.2%，白色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及2-呋喃基硼酸製備且獲得最終化合物**500**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28 (s, 4H), 7.20 (br s, 1H), 6.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.48 (br s, 1H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 3.5, 13.7 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 367.1

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2-氯噻吩-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (501)**

化合物**501** (110 mg，產率：68.3%，白色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(2-氯噻吩-3-基)硼酸製備且獲得最終化合物**501**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.80 - 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 6.98 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 4.4, 13.9 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 8.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 417.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(呋喃-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (502)**

化合物**502** (160 mg，產率：63.78%，白色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及呋喃-3-基硼酸製備且獲得最終化合物**502**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (br. s, 1H), 7.76 (br. s, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.31 - 7.14 (m, 5H), 6.80 -

6.75 (m, 1H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 367.1.

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(噻吩-3-基)-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (503)

化合物**503** (65 mg，產率：47.7%，淡黃色固體) 使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及噻吩-3-基硼酸製備且獲得最終化合物**503**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 7.18 (dd, J = 4.4, 8.6 Hz, 1H), 5.38 - 5.18 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$383.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(4-甲基噻吩-2-基)-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (504)

化合物**504** (100 mg，產率：65.93%，淡黃色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(4-甲基噻吩-2-基)硼酸製備且獲得最終化合物**504**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (br. s, 1H), 7.78 (br. s, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.14 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 397.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(5-甲基噻吩-2-基)-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (505)

化合物**505** (130 mg，產率：61%，淡黃色固體)使用與化合物**163**類

似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(5-甲基噻吩-2-基)硼酸製備且獲得最終化合物**505**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 4H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 5.36 - 5.28 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 396.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (506)**

化合物**506** (35 mg，產率：20.4%，白色固體)使用與化合物**163**類似之程序自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(5-氟吡啶-3-基)硼酸製備且獲得最終化合物**506**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 1.0, 3.6 Hz, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 397.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (507)**

化合物**507** (34 mg，產率：15.75%，白色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(2-氟-5-甲氧基苯基)硼酸製備且獲得最終化合物**507**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.68 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.51 (br s, 1H),

7.30 - 7.15 (m, 5H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 2H), 5.28 (ddd, *J* = 4.6, 7.3, 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 4.5, 14.1 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 8.9, 14.2 Hz, 1H). **^{19}F NMR** (376 MHz, DMSO-d_6) δ -124.53 (br d, *J* = 88.69 Hz, 1 F). MS (ESI) *m/z* $(M+Na)^+$ 447.2。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3-(二氟甲基)苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (508)**

化合物**508** (140 mg，產率：69.98%，白色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(3-(二氟甲基)苯基)酮酸製備且獲得最終化合物**508**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (br. s, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.78 (br. s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 5H), 7.15 - 6.84 (m, 1H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 427.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2-氟-3-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (509)**

化合物**509** (190 mg，產率：66.92%，白色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(2-氟-3-甲氧基苯基)酮酸製備且獲得最終化合物**509**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (br. s, 1H), 7.73 (br. s, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 5H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 5.27 - 5.16 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 2.84

- 2.74 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 425.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (510)

化合物**510** (70 mg，產率：34%，白色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)酮酸製備且獲得最終化合物**510**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.12 (m, 7H), 5.34 - 5.21 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 3.6, 13.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.9, 14.2 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 457.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (511)

化合物**511** (23 mg，產率：8.04%，白色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(2-甲氧基苯基)酮酸製備且獲得最終化合物**511**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.37 (br t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.10 (m, 5H), 7.08 - 6.90 (m, 4H), 5.30 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 3H), 3.66 - 3.54 (m, 3H), 3.12 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 8.8, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+Na)^+$ 407.2。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (512)

化合物**512** (60 mg，產率：21.65%，白色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及2-

(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃製備且獲得最終化合物**512**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 5H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -55.03 (d, J = 18.3 Hz, 3F), -114.43 (tdd, J = 6.1, 12.3, 18.7 Hz, 1F). MS (ESI) m/z $(M+Na)^+$ 463.2。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (513)**

化合物**513** (45 mg，產率：54.58%，白色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(2-(三氟甲基)苯基)酮酸製備，且獲得最終化合物**513**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.99 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 6H), 5.20 (ddd, J = 3.9, 7.4, 9.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.17 - 3.03 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -57.15 (s, 3F). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 445.2。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (514)**

化合物**514** (92 mg，產率：34.71%，淡黃色固體)使用與化合物**163**類似之程序自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基酮酸製備，且獲得最終化合物**514**。^{1}H

NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 2.82 (dd, J = 13.89, 9.48 Hz, 1 H) 3.12 (dd, J = 14.00, 4.08 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 5.16 - 5.34 (m, 1 H) 5.77 (s, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 6.76 - 6.90 (m, 3 H) 7.18 - 7.31 (m, 5 H) 7.77 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.11 (d, J = 7.28 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z (M+H)+ 421.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (515)

化合物**515** (60 mg，產率：20.6%，黃色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(5-甲氧基吡啶-3-基)硼酸製備且獲得最終化合物**515**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 1.8, 2.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.35 - 5.26 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 408.2。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (516)

化合物**516** (85 mg，產率：78.65%，淡黃色固體) 使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)硼酸製備，且獲得最終化合物**516**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.63 (br t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 5H), 5.29 - 5.19 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.13 (dd, J =

3.5, 14.1 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 10.1, 13.9 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO-d_6) δ -59.92 (s, 1F), -59.96 (s, 1F), -116.72 -116.79 (m, 1F), -116.80 - 116.86 (m, 1F). MS (ESI) m/z (M+H)+ 463.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (517)

化合物**517** (170 mg，產率：53.97%，淡黃色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(2-氟-3-甲基苯基)酮酸製備，且獲得最終化合物**517**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 6H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 5.25 (ddd, *J* = 3.9, 7.3, 9.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.13 (dd, *J* = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 9.7, 13.9 Hz, 1H). 2.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -116.59 - 120.74 (m, 1F). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 409.2。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2,5-二氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (518)

化合物**518** (35.9 mg，產率：24.08%，淡黃色固體)使用與化合物**163**類似之程序，自相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(2,5-二氟苯基)酮酸製備，且獲得最終化合物**518**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 8H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.13 (dd, *J* = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 9.8, 13.8 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -119.41(tdd, *J* = 4.8, 8.7, 17.7 Hz, 1F), -119.69 -120.11 (m,

1F). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 413.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(1*H*-吲唑-1-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (530)**

化合物**530** (85 mg，產率：39.2%，淡黃色固體)使用相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及1*H*-吲唑，且使用K_3PO_4、CuI及(1*R*,2*R*)-*N*1,*N*2-二甲基環己烷-1,2-二胺烷基化，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**530**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.68 - 7.48 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 5H), 5.47 (dt, *J*=4.8, 7.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.23 (dd, *J* = 4.6, 14.2 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 8.4, 14.2 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$417.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (548)**

化合物**548** (130 mg，產率：53.1%，白色固體)使用相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)硼酸，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**548**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.17 (m, 5H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.17 (dd, *J* = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$457.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-**

5-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (567)

化合物**567** (125 mg，產率：72.7%，黃色固體)使用相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯 (**198A**)及苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基硼酸，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**567**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 5H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 4.1, 13.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$421.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1,2'-二甲基-1*H*,2'*H*-[3,3'-聯吡唑]-4-甲醯胺 (568)**

化合物**568** (24 mg，產率：12.0%，白色固體)使用相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)硼酸，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**568**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 - 8.10 (m, 1H), 7.99 - 7.69 (m, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.40 - 7.10 (m, 6H), 6.42 - 6.29 (m, 1H), 5.31 (br s, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 3H), 3.77 - 3.57 (m, 3H), 3.19 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$381.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(萘-1-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (569)**

化合物**569** (125 mg，產率：72.0%，灰白色固體)使用相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及萘-1-基硼酸，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**569**來製備。^{1}H NMR

(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.02 (s, 1H) 8.03 - 7.89 (m, 3H), 7.82 (d, J = 7.3 Hz,1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz,1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz ,1H), 7.35 (dd, J = 1.1, 7.1 Hz ,1H), 7.28 - 7.15 (m, 3H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 5.15 (ddd, J = 4.0, 7.4, 9.4 Hz ,1H), 3.96 (s, 3H), 3.04 (dd, J = 3.5, 13.9 Hz ,1H), 2.67 (dd, J = 9.7, 13.7 Hz ,1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 427.2。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2,3-二氫苯并[_b_][1,4]二氧雜環己烯-5-基)-1-甲基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (570)

化合物**570** (41.8 mg，產率：45.3%，灰白色固體)使用相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1_H_-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及(2,3-二氫苯并[_b_][1,4]二氧雜環己烯-5-基)酮酸，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得**570**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 - 7.93 (m, 2H), 7.83 - 7.69 (m, 2H), 7.31 - 7.10 (m, 5H), 6.88 - 6.73 (m, 3H), 5.34 - 5.22 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 4H), 3.11 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 9.3, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 435.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(萘-2-基)-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (571)

化合物**571** (41.8 mg，產率：45.3%，灰白色固體)使用相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1_H_-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及萘-2-基酮酸開始，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**571**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 3H), 7.92 - 7.81 (m, 4H), 7.72 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m,

2H), 7.33 - 7.19 (m, 5H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (dd, *J* = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 10.0, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 427.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2-(二氟甲基)苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (572)

化合物**572** (110 mg，產率：40.9%，淡黃色固體)使用在鈀催化劑存在下的相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及1-溴-2-(二氟甲基)苯及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃)，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**572**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 - 8.21 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 6H), 7.00 - 6.66 (m, 1H), 5.30 - 5.18 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.13 (dd, *J* = 3.6, 13.7 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 10.0, 13.8 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO-d_6) δ -107.64 - 110.93 (m, 2F). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 396。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-環己基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (573)

化合物**573** (172 mg，產率：81.1%，白色固體)使用相應起始物質3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及2-(環-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃，隨後氫解所得產物，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**573**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 4H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 5.24 (ddd, *J* = 3.6, 7.1, 10.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.11 (dd, *J* = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.79 (dd, *J* = 10.0, 13.8

Hz, 1H), 1.76 - 1.55 (m, 5H), 1.39 - 1.05 (m, 5H). MS (ESI) *m/z* (M+ H)$^+$ 383.3。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(異喹啉-6-基)-1-甲基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (585)

化合物**585** (120 mg，產率：60.0%，淡黃色固體)使用相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯 (**198A**)及異喹啉-7-基硼酸，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**585**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.77 (m, 3H), 7.29 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 5.38 - 5.25 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 3.8, 14.1 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* (M+ H)$^+$ 428.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(喹啉-2-基)-1_H_-吡唑-4-甲醯胺(587)

化合物**587** (70 mg，產率：49.7%，淡粉紅色固體)使用在鈀催化劑存在下的相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及2-溴喹啉及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃)，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中的程序獲得化合物**587**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.02 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 3H), 7.07 - 6.90 (m, 5H), 5.75 - 5.66 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* (M+H)$^+$ 428.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(異喹啉-4-基)-1-甲基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (591)

化合物**591** (35 mg，產率：56.3%，白色固體)使用相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及4-異喹啉基硼酸，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**591**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 2H), 8.25 - 8.21 (m, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 3H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 428.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(喹啉-6-基)-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (593)

化合物**593** (30 mg，29.9%產率；淺黃色固體)使用相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及喹啉-6-基硼酸，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**593**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (br s, 1H), 8.50 (br.d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.31 (br.d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.20 (br.s, 1H), 8.09 (br.d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.93(br.s, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 5H), 5.29 (br.s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16 (br.d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 428.1

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(喹啉-5-基)-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (597)

化合物**597** (20 mg，產率：25.1%，黃色固體)使用相應起始物質化

合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及喹啉-5-基硼酸，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**597**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (dd, J = 1.8, 4.0 Hz, 1H), 8.34 - 8.19 (m, 1H), 8.17 - 7.97 (m, 2H), 7.81 - 7.35 (m, 6H), 7.27 - 7.03 (m, 5H), 5.29 - 5.11 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 3H), 3.07 - 3.0 (m, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H)$^+$ 428.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(異喹啉-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (602)**

化合物**602** (55 mg，產率：36.3%，白色固體)使用在鈀催化劑存在下之相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及3-溴異喹啉及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃)，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**602**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 4H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 5.64 - 5.53 (m, 1H), 4.03 - 3.84 (m, 3H), 3.27 (dd, J = 5.0, 14.0 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 7.7, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H)$^+$ 428.2。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2-氯苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (604)**

化合物**604** (120 mg，產率：58.6%，淺黃色固體)使用相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及(2-氯苯基)硼酸，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**604**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.97

(s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.39 - 7.15 (m, 9H), 5.24 - 5.19 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.08 (dd, *J* = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 9.8, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* (M+ H)$^+$ 411.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(喹啉-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (605)

化合物**605** (140 mg，產率：55.6%，白色固體)使用相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及喹啉-3-基酮酸，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**605**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.65 - 8.45 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H),7.99 (dd, *J* = 8.3, 12.7 Hz, 2H), 7.85 - 7.70 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.13 (m, 5H), 5.36 - 5.20 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 3H), 3.18 - 2.78 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* (M+ H)$^+$ 428.2。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(異喹啉-5-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (607)

化合物**607** (50 mg，產率：34.6%，白色固體)使用相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及異喹啉-5-基酮酸，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**607**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 - 9.21 (m, 1H), 8.52 - 8.27 (m, 2H), 8.23 - 7.93 (m, 3H), 7.81 - 7.48 (m, 4H), 7.32 - 7.09 (m, 5H), 5.22 - 5.10 (m, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 3H), 3.09 (dd, *J* = 3.2, 13.8 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 9.8, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* (M+ H)$^+$ 428.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (611)

化合物**611** (55 mg，產率：78.2%，淡黃色固體)使用相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及喹啉-4-基硼酸，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**611**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 - 8.76 (m, 1H), 8.41 - 8.34 (m, 1H), 8.07 - 7.88 (m, 2H), 7.85 - 7.58 (m, 3H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.11 (m, 7H), 5.21 - 5.11 (m, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 3H), 3.10 (dd, J = 3.5, 14.1 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H)$^+$ 428.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(噻吩-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (615)**

化合物**615** (122 mg，產率：73.0%，白色固體)使用相應起始物質化合物1-甲基-3-(噻吩-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽，使用諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**615**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.1, 5.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 3.6, 5.0 Hz, 1H), 5.49 - 5.20 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z (M+ H)$^+$ 383.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (616)**

化合物**616** (120 mg，產率：71.5%，白色固體)使用相應起始物質化合物3-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽，使用諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**616**來製備。^{1}H NMR

(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.27 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 5.31 - 5.26 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 3.9, 13.8 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 0.77 - 0.70 (m, 2H), 0.69 - 0.65 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 341.2。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(四氫-2_H_-哌喃-4-基)-1_H_-吡唑-4-甲醯胺(617)

化合物**617** (55 mg，產率：34.4%，白色固體)使用相應起始物質化合物1-甲基-3-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽，使用諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**617**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 4H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 5.31 - 5.15 (m, 1H), 3.80 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 3H), 3.11 (dd, J = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 385.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-環戊基-1-甲基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (620)

化合物**620** (70 mg，產率：53.1%，白色固體)使用相應起始物質化合物3-環戊基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽，使用諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**620**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 2H), 7.77 (br.s, 1H), 7.29 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 5.29 - 5.21(m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.42 (br.t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.14 (br.dd, J =

3.5, 13.8 Hz, 1H), 2.83 (br.dd, *J* = 10.2, 13.4 Hz, 1H), 1.80 (br.d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.69 - 1.45 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 369.2。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(5-氯噻吩-2-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (621)

化合物**621** (25 mg，產率：25.1%，淺黃色固體)使用相應起始物質化合物3-(5-氯噻吩-2-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽，使用諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**621**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.22 - 8.04 (m, 2H), 7.87 - 7.61 (m, 2H), 7.35 - 6.97 (m, 6H), 5.33 (br s, 1H), 3.88 (br s, 3H), 3.19 (br d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 417.0。

3-(4-((4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (624)

化合物**624** (100 mg，產率：33.04%，白色固體)使用相應起始物質化合物3-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽，使用諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**624**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 - 8.18 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.32 - 7.13 (m, 5H), 5.29 (s, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 3.19 - 2.99 (m, 1H), 2.99 - 2.78 (m, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.48 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 10H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 484.2。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]二

氧庚環-7-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (625)

化合物**625** (70 mg，產率：58.6%，黃色固體)使用相應起始物質化合物3-(3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]二氧庚環-7-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽，使用諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**625**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.09 - 7.94 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 7H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 5.39 - 5.22 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 4H), 3.88 - 3.82 (m, 3H), 3.16 (dd, J = 4.0, 13.7 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.8, 13.8 Hz, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 449.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1,1'-二甲基-1*H*,1'*H*-[3,4'-聯吡唑]-4-甲醯胺 (626)**

化合物**626** (55 mg，產率：34.4%，白色固體)使用相應起始物質化合物1,1'-二甲基-1*H*,1'*H*-[3,4'-聯吡唑]-4-甲酸及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽，使用諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**626**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.76 - 7.45 (m, 3H), 7.31 - 7.23 (m, 4H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 3.83 (d, J = 8.3 Hz, 6H), 3.22 (dd, J = 4.1, 13.7 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 8.9, 14.4 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 381.2。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (627)**

化合物**627** (40 mg，產率：25.1%，淺黃色固體)使用相應起始物質化合物1-甲基-3-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽，使用諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**627**來製備。^{1}H

NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 8.00 - 7.87 (m, 1H), 7.69 (s, 0.5H), 7.57 - 7.44 (m, 0.7H), 7.30 - 7.03 (m, 6H), 5.33 - 5.23 (m, 1H), 3.92 (dt, J = 2.6, 7.7 Hz, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.09 (q, J = 7.3 Hz, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 371.2。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (628)

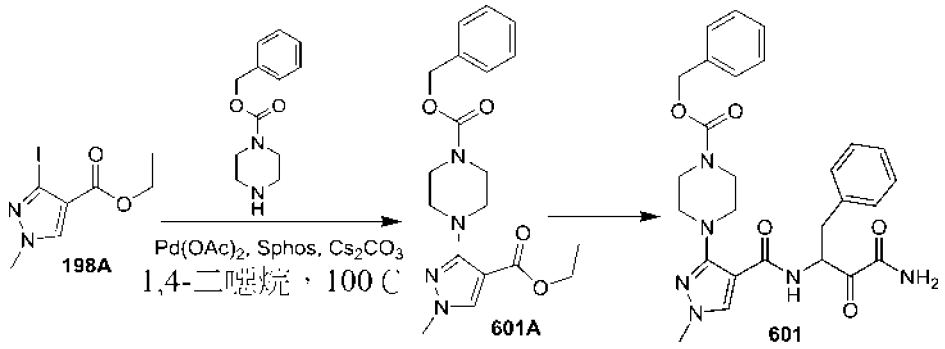
化合物**628** (143 mg，產率：98.6%，白色固體)使用相應起始物質化合物3-(苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽，使用諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**628**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.33 - 7.15 (m, 7H), 5.36 (ddd, J = 3.9, 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 417.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(異喹啉-3-基)-1-甲基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (629)

化合物**629** (25 mg，產率：50.14%，淺黃色固體)使用在鈀催化劑存在下之相應起始物質化合物3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**198A**)及7-溴異喹啉及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃)，隨後使所得中間物進行諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**629**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J

= 5.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 5H), 5.36 - 5.26 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.18 (dd, *J* = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 428.2。

4-(4-((4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯 (601)



在N_2氛圍下，向化合物**198A** (500 mg，1.79 mmol)及哌嗪-1-甲酸苯甲酯(590 mg，2.68 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中添加$Pd(OAc)_2$ (40 mg，0.18 mmol)、Cs_2CO_3 (116 mg，3.57 mmol)及Sphos (147 mg，0.36 mmol)。在100℃下攪拌反應物16小時。過濾反應混合物且用EtOAc (10 mL)洗滌。減壓濃縮有機相獲得殘餘物。在Combi flash (溶離劑：PE ~ 10% ~ 30% EtOAc/PE)上純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**601A** (183 mg，產率25.7%)。

化合物**601** (55 mg，產率：78.8%，粉紅色固體)使用相應起始物質化合物4-(4-(乙氧羰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯(**601A**)及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽，使用諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**601**來製備。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 - 8.15 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 5H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.53 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.13 -

5.04 (m, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 3H), 3.33 - 3.18 (m, 5H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.86 (br s, 2H), 2.81 - 2.75 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 519.2。

4-(4-((4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)哌嗪-1-甲酸*第*三丁酯(603)

中間物**603A**使用與中間物**601A**相同之程序，使用哌嗪-1-甲酸第三丁酯製備。

化合物**603** (18 mg，產率：41.6%，白色固體)使用相應起始物質化合物4-(4-(乙氧羰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**603A**)及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽，使用諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**603**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.98 - 7.81 (m, 2H), 7.80 - 7.61 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.56 - 5.45 (m, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 3H), 3.42 (br s, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 3.15 - 3.13 (m, 1H), 2.88 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 485.2。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(1,1-二氧硫代嗎啉基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (613)

中間物**613A**使用與中間物**601A**相同之程序，使用硫代嗎啉1,1-二氧化物製備。

化合物**613** (70 mg，產率：33.7%，淡黃色固體)使用相應起始物質化合物3-(1,1-二氧硫代嗎啉基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**613A**)及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽，使用諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**613**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 2H),

8.05 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.48 - 5.31 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 434.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-嗎啉基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (614)

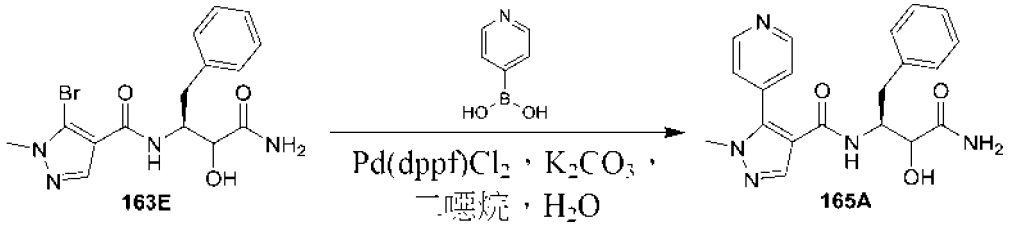
中間物**614A**使用與中間物**601A**相同之程序，使用嗎啉製備。

化合物**614** (45 mg，產率：86.3%，黃色固體)使用相應起始物質化合物1-甲基-3-嗎啉基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**614A**)及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽，使用諸如化合物**12**中之程序獲得化合物**614**來製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 - 8.11 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.52 - 5.44 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 3.23 (dd, *J* = 5.3, 14.1 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 7.1, 14.1 Hz, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 386.2。

實例97

化合物165-167、170-173、176-190、315、407、408、446、447

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-5-(吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (165)



在N_2下，向化合物**163E** (200 mg，525 μmol)、4-吡啶基硼酸(129

mg，1.05 mmol)及K_2CO_3 (218 mg，1.57 mmol)於二噁烷(9 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物添加Pd(dppf)Cl_2 (76.8 mg，105 μmol)。在130℃下在微波條件下攪拌混合物2小時。真空移除溶劑。藉由製備型TLC (二氯甲烷:甲醇 = 10:1，R_f = 0.5)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**165A** (90 mg，產率：45.2%)。化合物**165A**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 - 8.70 (m, 2H), 7.96 (br dd, J = 15.55, 5.40 Hz, 1H), 7.79 (br d, J = 7.94 Hz, 1H), 7.03 - 7.44 (m, 10H), 5.74 - 5.87 (m, 1H), 4.25 - 4.45 (m, 1H), 3.75 - 4.02 (m, 1H), 3.68 (br t, J = 5.40 Hz, 3H), 2.57 - 2.91 (m, 3H)。

化合物**165**如實例**61**中自相應中間物化合物**165A**製備。化合物**165**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 - 8.65 (m, 2H), 8.40 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), 7.18 - 7.31 (m, 5H), 5.14 - 5.25 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 13.89, 3.75 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 13.67, 10.14 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 378.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(對甲苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (166)

化合物**166** (17.5 mg，產率：27.9%，灰白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質化合物**163G**及對甲苯基硼酸製備。化合物**166**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.19 (m, 5H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.33 - 5.23 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 3H), 3.15 (dd, J = 3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 391.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-5-(*對甲苯基*)-1*H*-吡

唑-4-甲醯胺 (167)

化合物**167** (40.0 mg，產率：66.9%，白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質化合物**163E**及對甲苯基硼酸製備。化合物**167**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.30 - 7.08 (m, 9H), 5.24 - 5.11 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 9.8, 13.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 391.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (170)

化合物**170** (15.6 mg，產率：17.3%，灰白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質化合物**163G**及4-吡啶基硼酸製備。化合物**170**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (br d, J = 7.50 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.85 Hz, 2H), 8.03 - 8.15 (m, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.56 (d, J = 4.85 Hz, 2H), 7.19 - 7.34 (m, 5H), 5.22 - 5.36 (m, 1H), 3.87 - 3.96 (m, 3H), 3.18 (br dd, J = 14.00, 3.42 Hz, 1H), 3.12 - 3.22 (m, 1H), 2.83 (br dd, J = 13.56, 10.25 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H_2O+H)^+$ 396.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(*鄰甲苯基*)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (171)

化合物**171** (16 mg，41 μmol，產率：14.6%，純度：100.0%，白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質化合物**163G**及鄰甲苯基硼酸製備。化合物**171**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 6.75 - 6.71 (m, 2H), 6.68 (br s, 1H), 5.81 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.57 (br s,

1H), 5.47 - 5.39 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 3H), 3.15 (dd, *J* = 4.4, 14.1 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 8.5, 14.2 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 391.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-5-(*間甲苯基*)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (172)

化合物**172** (25.3 mg，產率：21.2%，黃色固體)如實例**97**中，自相應起始物質化合物**163E**及間甲苯基硼酸製備。化合物**172**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.20 - 7.10 (m, 4H), 7.07 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.09 (br dd, *J* = 3.3, 13.7 Hz, 1H), 2.77 (br dd, *J* = 9.7, 13.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 391.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(嘧啶-5-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (173)

化合物**173** (6.9 mg，產率18.6%，淡黃色固體)如實例**97**中，自相應起始物質化合物**163G**及嘧啶-5-基硼酸製備。化合物**173**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 - 9.06 (m, 1H), 8.97 - 8.77 (m, 1H), 8.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.34 - 8.22 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 - 7.62 (m, 1H), 7.40 - 7.07 (m, 6H), 5.36 - 5.25 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 3H), 3.17 (dd, *J* = 4.0, 13.7 Hz, 1H), 2.83 (br dd, *J* = 10.3, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 379.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-5-(嘧啶-5-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (176)

化合物**176** (15 mg，產率：12.19%，白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質化合物**163E**及嘧啶-5-基硼酸製備。^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 9.24 - 9.17 (m, 1H), 8.77 - 8.68 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 5H), 6.97 (br s, 2H), 6.24 - 6.09 (m, 1H), 5.38 - 5.33 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 5.0, 14.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 9.0, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$379.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (177)

化合物**177** (46 mg，產率：74.2%，白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質化合物**163G**及(3-甲氧基苯基)硼酸製備。化合物**177**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.85 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 3H), 7.24 - 7.18 (m, 5H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 5.38 -5.31 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 - 3.74 (m, 3H), 3.20 (dd, J=4.5, 14.1 Hz, 1H), 2.90 (dd, J=9.0, 14.1 Hz, 1H)。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (178)

化合物**178** (26 mg，產率：49.4%白色固體)如實例**97**中自相應起始物質製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 4H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.11 (br t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.15 (br dd, J = 3.5, 13.7 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 395.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡

唑-4-甲醯胺 (179)

化合物**179** (15 mg，產率：36.7%，淡黃色固體)如實例**97**中，自相應起始物質製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 5.7, 8.8 Hz, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 5H), 7.12 (br t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.37 - 5.22 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.16 (br dd, J = 3.5, 14.1 Hz, 1H), 2.82 (br dd, J = 10.1, 13.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 395.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3-異丙基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (180)

化合物**180** (58 mg，產率：60.95%，白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 - 7.98 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 - 7.16 (m, 9H), 5.38 - 5.23 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 419.2。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (181)

化合物**181** (46 mg，產率：70.7%，白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 - 8.16 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 - 7.07 (m, 9H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 3H), 3.12 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 395.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3-乙基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (182)

化合物**182** (24 mg，產率：65.4%，白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.94 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 6H), 5.48 - 5.43 (m, , 1H), 4.01 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 9.0, 14.1 Hz, 1H), 2.74 (q, J = 7.5 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.7 Hz, 4H)。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(3-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (183)

化合物**183** (38 mg，產率：61.9%，白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.26 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 5.32 - 5.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 445.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (184)

化合物**184** (18 mg，產率：53.5%，白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 5H), 7.12 - 7.16 (m, 1H), 5.33 - 5.27 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 3.9, 13.8 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 461.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3-氰基苯基)-1-甲基-1*H*-

吡唑-4-甲醯胺 (185)

化合物**185** (20 mg，產率：43.2%，白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (dd, J = 7.3 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 5H), 5.31 (dd, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 9.9 Hz, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 402.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3-環丙基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (186)

化合物**186** (30 mg，產率：53.72%，黃色固體)如實例**97**中，自相應起始物質製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (dd, J = 6.8 Hz, 1H), 8.14 - 8.01 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 8H), 6.99 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 11.0 Hz, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 0.92 (dd, J = 6.6 Hz, 2H), 0.62 (s, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 417.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (187)

化合物**187** (35 mg，產率：53.0%，白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 - 8.44 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 5.38 - 5.25 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 411.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (188)

化合物**188** (15.8 mg，產率：26.5%，白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質化合物**163G**及吡啶-3-基硼酸製備。化合物**188**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.92 (td, J = 1.9, 7.9 Hz, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.34 (dd, J = 5.1, 7.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 5.35 - 5.26 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 3.8, 13.8 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 378.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-5-(吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (189)

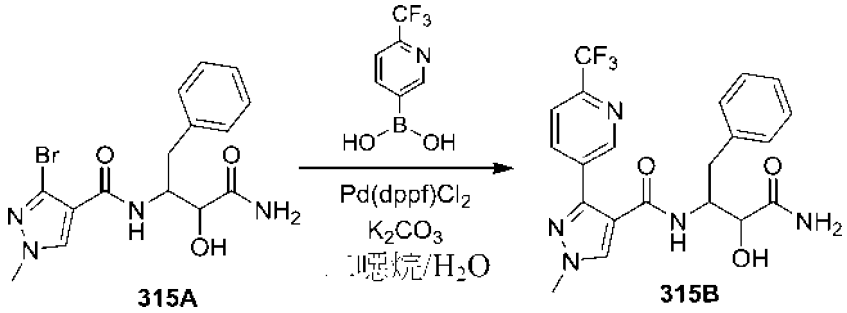
化合物**189** (16 mg，42.4 μmol，產率：30.9%，白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質化合物**163E**及吡啶-3-基硼酸製備。化合物**189**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (br d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (br d, J = 3.3 Hz, 2H), 6.94 (br d, J = 3.5 Hz, 2H), 6.74 (br s, 1H), 5.93 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.52 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 5.3, 13.9 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 6.8, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 378.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-5-(*鄰甲苯基*)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(190)

化合物**190** (28.4 mg，產率：30.7%，白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質化合物**163E**及*鄰甲苯基*硼酸製備。化合物**190**：^{1}H NMR

(400MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.15 (m, 5H), 7.15 - 7.05 (m, 4H), 5.30 - 5.19 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J = 4.8, 9.0, 13.8 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 10.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 391.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (315)



315A　　315B

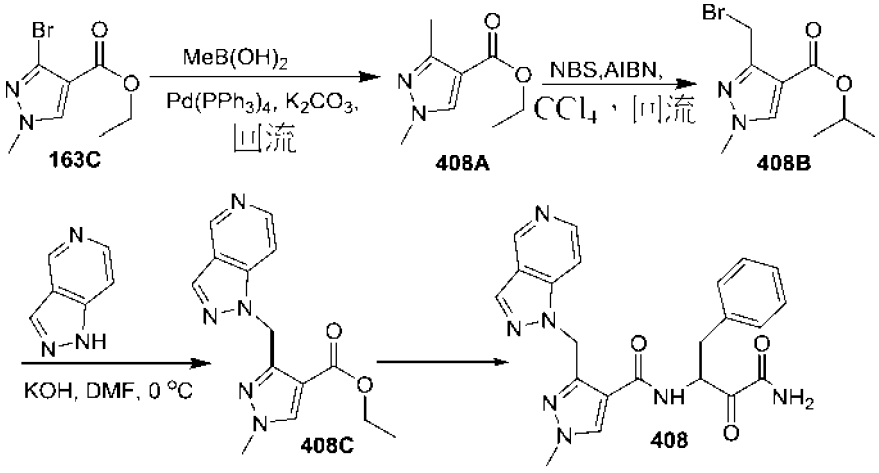
在20℃下，向3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽(1.35 g，5.86 mmol，HCl)及化合物**163F** (1 g，4.88 mmol)、HOBt (659 mg，4.88 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物分部分添加DIEA (1.58 g，12.20 mmol，2 mL)及EDCI (1.4 g，7.32 mmol)，且攪拌16小時。反應混合物用EA (40 mL)處理，用H_2O (50 mL × 2)洗滌。有機層用0.5N HCl (40 mL)、$NaHCO_3$飽和水溶液(40 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空移除溶劑。殘餘物用DCM (2 mL)及PE (10 mL)濕磨，形成沈澱物，收集固體且真空乾燥獲得呈黃色固體狀之化合物**315A** (900 mg，產率：45.38%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.85 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 5H), 6.15 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.56 - 4.32 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 4H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H). **MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 381.0。

化合物**315** (30 mg，產率：28.27%，白色固體)如實例**97**中自相應中間物化合物**315A**及(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)酮酸且經中間物化合物**315B**製備。化合物**315**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 7.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.28 (d, J = 3.7 Hz, 4H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.27 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 3.7, 14.1 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 10.4, 13.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 446.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (407)

化合物**407** (3.9 g，產率：94.15%，白色固體)如實例**97**中，自相應起始物質化合物**163C**、(3-甲氧基苯基)酮酸及**274D**製備。化合物**407**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 - 8.25 (m, 1H), 8.15 - 7.97 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.37 - 7.11 (m, 8H), 6.96 - 6.80 (m, 1H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 3.90 (br s, 3H), 3.73 (br s, 3H), 3.26 - 3.07 (m, 1H), 2.92 - 2.72 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 407.1。

***3*-((1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)-N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (408)**



化合物**163C** (2 g，8.58 mmol)、$MeB(OH)_2$ (2.05 g，34.3 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (793 mg，687 μmol)、K_2CO_3 (2.37 g，17.2 mmol)於二噁烷(50 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著在120℃下，在N_2氛圍下，攪拌混合物12小時。反應混合物用乙酸乙酯50 mL (50 mL ×2)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 100:1至80:1)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物**408A** (1.4 g，產率：97.0%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 - 7.73 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.91 - 3.75 (m, 3H), 2.51 - 2.40 (m, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

在80℃下攪拌化合物**408A** (1.2 g，7.13 mmol)、NBS (1.9 g，10.7 mmol)、AIBN (586 mg，3.57 mmol)於CCl_4 (30 mL)中之混合物12小時。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 98:1至90:1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物**408B** (600 mg，產率：34.1%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 3H), 1.38 - 1.22 (m, 3H)。

向1H-吡唑并 [4,3-c]吡啶(797 mg，6.69 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物添加KOH (501 mg，8.92 mmol)。在15℃下攪拌混合物30分鐘。接著在0℃下經10分鐘向混合物逐滴添加含化合物**408B** (550 mg，2.23 mmol)之DMF (10 mL)，且在0℃下攪拌混合物2小時。所要產物經NOE確認。減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物**408C** (300 mg，產率：47.2%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 - 8.99 (m, 1H), 8.40 (d, J = 6.2 Hz, 1H),

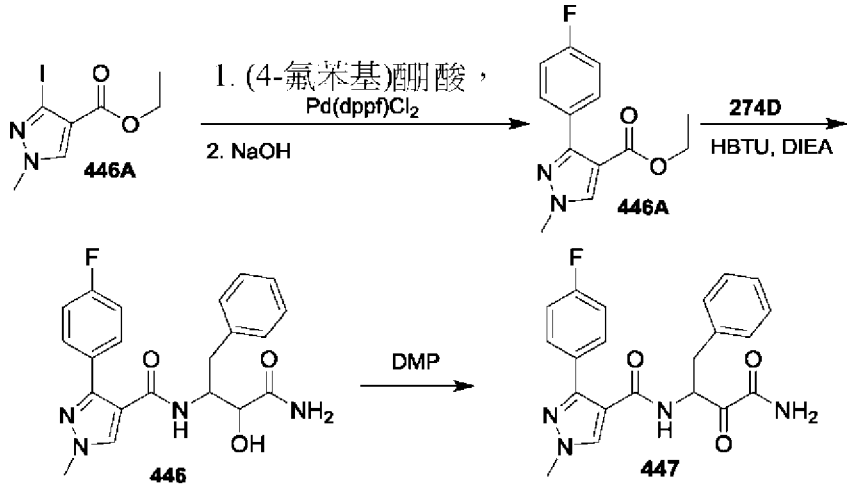
8.15 (s, 1H), 7.92 - 7.75 (m, 1H), 7.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.75 (m, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

化合物**408** (24.1 mg，產率：40.4%，白色固體)如實例**95**中，自相應起始物質化合物**408C**及**274D**製備。

化合物**408**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.91 (br d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (br d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (br d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.23 (br s, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 6.79 (br s, 1H), 5.69 - 5.51 (m, 1H), 5.73 - 5.38 (m, 1H), 5.49 - 5.37 (m, 1H), 5.50 - 5.37 (m, 1H), 5.74 - 5.33 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.17 (br dd, *J* = 9.5, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$432.3。

N-(4-胺基-3-羥基-4-側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (446)及

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺 (447)



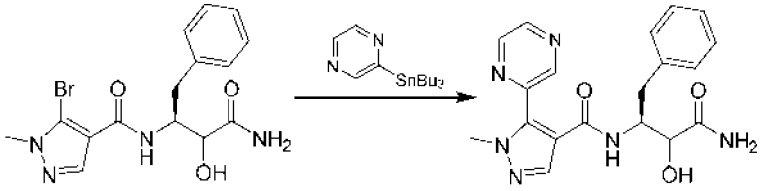
化合物**446A**使用如化合物**163E**中之程序用(4-氟苯基)硼酸處理，隨後使用氫氧化鈉使所得產物進行酯水解且使用如化合物**12**中之程序與中間

物**274D**偶合獲得化合物**446**及化合物**447**。獲得呈白色固體狀之化合物**446** (550 mg，產率：75.9%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 5.6, 8.7 Hz, 2H), 7.33 - 7.08 (m, 8H), 5.83 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.59 - 4.37 (m, 1H), 4.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 397.1。獲得呈白色固體狀之化合物**447** (80 mg，產率：39.9%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.32 - 7.18 (m, 5H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.30 - 3.12 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 9.9, 13.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 395.1。

實例98

化合物174-175、191-193、313、293

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(嘧啶-5-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(174)



向化合物**163E** (150 mg，393.47 μmol)及三丁基(吡嗪-2-基)錫烷(217 mg，590.21 μmol)於二噁烷(15 mL)中之溶液中添加鈀；三-第三丁基磷(100 mg，196.74 μmol)。在90℃下攪拌混合物16小時。混合物用KF水溶液(20 mL)淬滅，過濾，用乙酸乙酯(20 mL)洗滌，濾液用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮獲得殘餘物。藉由製備型

HPLC (鹼性條件)且藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH=10:1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**174A** (70 mg，產率：45.6%)。^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.77 - 8.69 (m, 1H), 8.66 - 8.54 (m, 2H), 7.94 - 7.78 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 5H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.26 - 4.02 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 3H), 3.01 - 2.83 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$381.1。

化合物**174** (25 mg，產率：34.93%，白色固體)如實例**61**中，自中間物化合物**174A**製備。化合物**174A**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.71 (dd, *J* = 1.6, 2.6 Hz, 1H), 8.66 - 8.64 (m, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 4H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 5.33 - 5.28 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.20 (dd, *J* = 4.5, 14.1 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 9.3, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$379.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-5-(嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (175)

化合物**175** (35 mg，產率：47.75%，白色固體)如實例**98**中，自相應起始物質化合物**163E**及三丁基(嘧啶-4-基)錫烷製備。化合物**175**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 1.3, 5.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 6H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$379.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-5-(嘧啶-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (191)

化合物**191** (20 mg，產率：38.77%，白色固體)如實例**98**中，自相應起始物質化合物**163E**及(嘧啶-2-基)錫烷製備。化合物**191**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.81 - 7.56 (m, 2H), 7.55 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 5.47 (t, J = 5.1, 7.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 5.1, 14.2 Hz, 1H), 3.05 - 3.00 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$379.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (192)

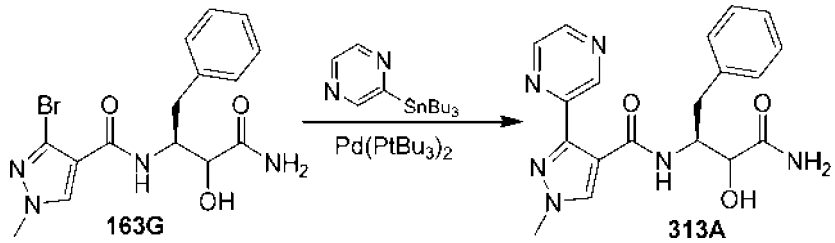
化合物**192** (15 mg，產率：29.82%，白色固體)如實例**98**中，自相應起始物質化合物**163G**及4-(三丁基錫烷基)嘧啶製備。化合物**192**：^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 11.76 - 11.65 (m, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 1.1, 5.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.15 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.65 - 5.59 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.33 (dd, J = 5.1, 14.1 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 7.7, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 379.1。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (193)

化合物**193** (25 mg，產率：54.29%，白色固體)如實例**98**中，自相應起始物質化合物**163G**及三丁基(嘧啶-2-基)錫烷製備。化合物**193**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.47 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 3H), 7.07 - 7.03 (m, 2H), 5.61 - 5.49 (m, 1H), 3.92

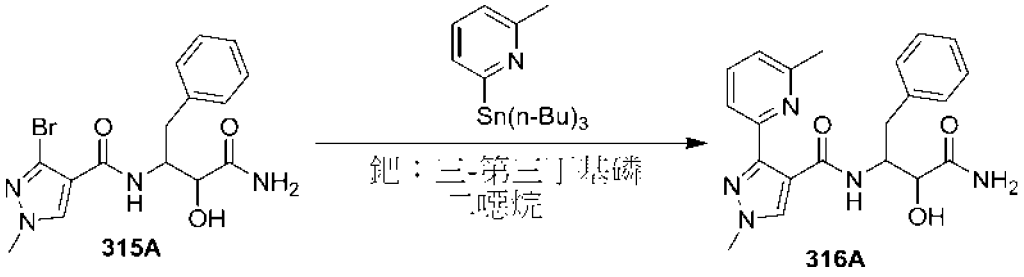
(s, 3H), 3.23 (dd, *J* = 5.1, 14.1 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 7.3, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$379.0。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(吡嗪-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (313)



化合物**313**如實例**98**中，自相應起始物質化合物**163G**及2-(三丁基錫烷基)吡嗪，經中間物化合物**313A**製備。化合物**313** (70 mg，產率：69.7%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 11.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.34 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.10 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 5H), 7.01 (br s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 5.67 - 5.55 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 5.3, 14.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 7.7, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 379.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (316)**

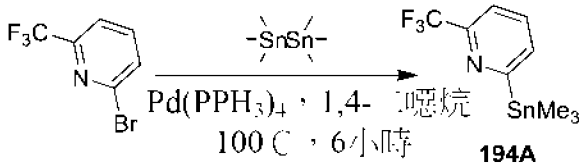


化合物**316**如實例**98**中，自相應起始物質化合物**315A**及2-甲基-6-(三丁基錫烷基)吡啶，經中間物化合物**316A**製備。化合物**316** (20 mg，產率：21.64%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.84 - 7.78

(m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 5.52 (t, *J* = 5.2, 8.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.22 (dd, *J* = 4.7, 13.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 8.4, 13.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 392.2。

實例99

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-5-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (194)

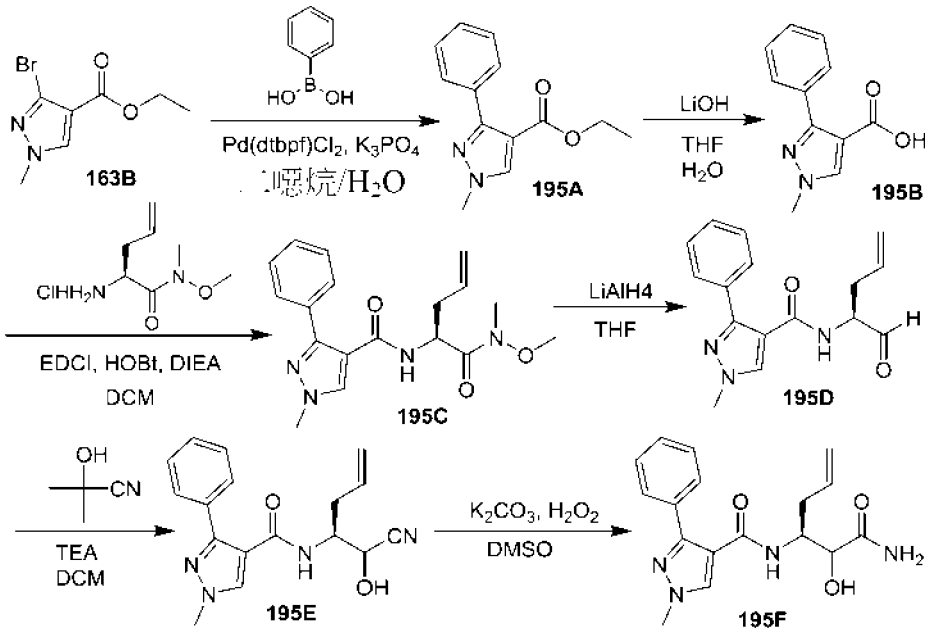


在25℃下，在氮氣氣氛下，向2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(3 g，13.27 mmol)及1,1,1,2,2,2-六甲基二錫烷(5.7 g，17.40 mmol)於1,4-二噁烷(96 mL)中之混合物添加$Pd(PPh_3)_4$ (3.07 g，2.65 mmol)，且在100℃下攪拌所得混合物6小時。使反應混合物冷卻至室溫，且經矽藻土薄層過濾。用DCM洗滌濾餅。真空濃縮濾液獲得深色固體，將其藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100:1至10:1)純化獲得呈白色固體狀之粗化合物**194A** (3.2 g，藉由LCMS之純度26.46%)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 311.8。

化合物**194** (32.1 mg，62.15%產率，白色固體)如實例**98**中，自相應起始物質中間物化合物**163E**及**194A**製備。化合物**194**：^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 3H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 1H), 5.60 - 5.54 (m, 1H), 5.51 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.14 - 3.06 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 446.0。

實例100

***N*-(1-胺基-1,2-二側氧基己-5-烯-3-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(195)**



向化合物**163B** (2 g，8.58 mmol)及苯基硼酸(1.26 g，10.30 mmol)於二噁烷(30 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液中添加$Pd(dtbpf)Cl_2$ (280 mg，0.43 mmol)及K_3PO_4 (5.46 g，25.74 mmol)。在N_2下在70℃下攪拌混合物3小時。反應物用H_2O (20 mL)洗滌，用EtOAc (15 mL × 2)萃取。收集且濃縮有機物。藉由管柱(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**195A** (1.9 g，產率：96.17%)。

向化合物**195A** (1.9 g，8.25 mmol)於THF (20 mL)及H_2O (20 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (1.73 g，41.25 mmol)。在25℃下攪拌混合物24小時。反應物用1N HCl酸化至pH ~ 4。混合物用EtOAc (25 mL × 2)萃取。收集有機物，用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈淡黃色固體狀之化合物**195B** (1.3 g，產率：77.93%)。MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 202.9。

向化合物**195B** (800 mg，3.96 mmol)及(S)-2-胺基-N-甲氧基-N-甲基戊-4-烯醯胺鹽酸鹽(926 mg，4.75 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加DIEA (1.73 mL，9.90 mmol)、HOBt (1.07 g，7.92 mmol)及EDCI (1.52 g，7.92 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。真空移除溶劑。反應物用EtOAc (30 mL)稀釋，用1N HCl (20 mL)洗滌。收集且濃縮有機物。藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物獲得呈無色油狀之化合物**195C** (1.2 g，產率：88.50%)。MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 343.1。

在-40℃下，向化合物**195C** (1 g，2.92 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加$LiAlH_4$ (1M，3.1 mL)。在添加之後，在0℃下攪拌混合物1小時。反應物用1N HCl (30 mL)逐滴淬滅，用EtOAc (20 mL × 3)萃取。收集有機物，用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物195D (800 mg，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 284.0。

向化合物**195D** (280 mg，0.99 mmol)及2-羥基-2-甲基丙腈(0.54 mL，5.88 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TEA (0.17 mL，1.19 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。真空移除溶劑。藉由管柱(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**195E** (200 mg，產率：65.21%)。MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 311.0。

在0℃下，向化合物**195E** (736 mg，2.37 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (656 mg，4.74 mmol)。接著逐滴添加H_2O_2 (2.28 mL，23.72 mmol，30%純度)。在25℃下攪拌混合物1小時。反應物用10% $Na_2S_2O_3$水溶液(30 mL)逐滴淬滅。混合物用EtOAc (20 mL × 3)萃取。收集有機物，用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘

餘物用CH_3CN (5 mL)洗滌。過濾固體，收集且真空乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**195F** (200 mg，產率：25.60%)。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.09 (s, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 5.81 - 5.60 (m, 2H), 5.12 - 4.93 (m, 2H), 4.33 - 4.17 (m, 1H), 3.96 - 3.93 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.34 - 2.05 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 329.0。

向化合物**195F** (200 mg，609.07 μmol)於DCM (15 mL)及DMSO (5 mL)中之溶液中添加DMP (775 mg，1.83 mmol)。在25℃下攪拌混合物30分鐘。反應物用DCM (20 mL)稀釋，用10% $Na_2S_2O_3$水溶液及飽和$NaHCO_3$之溶液(v/v = 1/1) (40 mL)淬滅。收集有機物，用鹽水(30 mL × 3)洗滌。收集有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用CH_3CN (5 mL)洗滌。過濾固體，收集且真空乾燥獲得呈白色固體狀之**195** (38 mg，產率：18.72%)。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (br. s, 1H), 7.73 (br. s, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 3H), 5.89 - 5.71 (m, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 327.1。

實例101

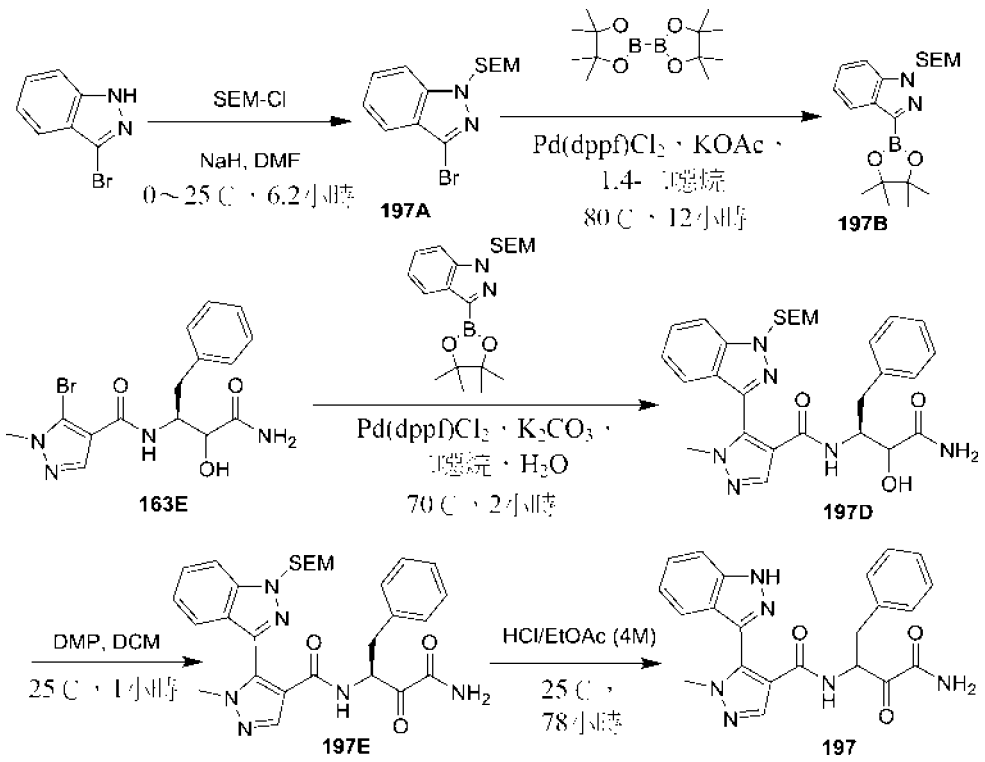
(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-溴-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (196)

化合物**196** (54 mg，產率：50.44%，白色固體)如實例**61**中，自相應中間物化合物**163G**製備。化合物**196**：^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 - 8.15 (m, 2H), 8.06 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 4H),

7.20 - 7.16 (m, 1H), 5.33 - 5.26 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.15 (br dd, *J* = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.83 (br dd, *J* = 9.8, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 379.0 & 381.0。

實例102

***N*-(1-胺基-1,2-二側氧基己-5-烯-3-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (197)**



向3-溴-1H-吲唑(5 g，25.38 mmol)於DMF (130 mL)中的經攪拌之冷(0℃)溶液分部分添加NaH (1.22 g，50.76 mmol)。0.2小時之後，添加SEM-Cl (5.08 g，30.46 mmol)，接著在25℃下，在N_2氛圍下，攪拌混合物6小時。反應物用NH_4Cl飽和水溶液淬滅且所得層用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經合併之有機層乾燥，過濾且減壓濃縮留下殘餘物。藉由矽膠急驟層析(用100:1至10:1石油醚:EtOAc溶離)純化殘餘物獲得呈油狀之化合物**197A** (5.5 g，66.21%產率)。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m,

1H), 5.76 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 1.02 - 0.87 (m, 2H), 0.00 (d, *J* = 3.2 Hz, 9H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 338.3。

在80℃下，在N_2氛圍下，加熱化合物**197A** (2 g，6.11 mmol)、化合物4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉) (1.86 g，7.33 mmol)、KOAc (2.4 g，24.44 mmol)、Pd (dppf) Cl_2 (894.3 mg，1.22 mmol)於二噁烷(80 mL)中之混合物12小時。獲得呈溶液形式之化合物**197B** (粗產物)(二噁烷中15.8 mg/mL)。

將化合物**197B** (461.6 mg，1.23 mmol，二噁烷中30 mL)、化合物**163E** (100 mg，262.3 μmol)、Pd(dtbpf)Cl_2 (34.19 mg，52.46 μmol)及K_3PO_4 (111.4 mg，524.6 μmol)於H_2O (2 mL)中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著在70℃下，在N_2氛圍下攪拌混合物2小時。藉由製備型HPLC(鹼性條件)純化反應溶液獲得呈褐色固體狀之化合物**197D** (50 mg，16.54%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.14 - 8.02 (m, 1H), 8.01 - 7.82 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.02 - 6.89 (m, 1H), 6.88 - 6.69 (m, 5H), 6.42 (br s, 1H), 5.70 - 5.48 (m, 2H), 5.34 (br s, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.04 - 2.74 (m, 2H), 0.92 - 0.87 (m, 2H), -0.07 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 549.2。

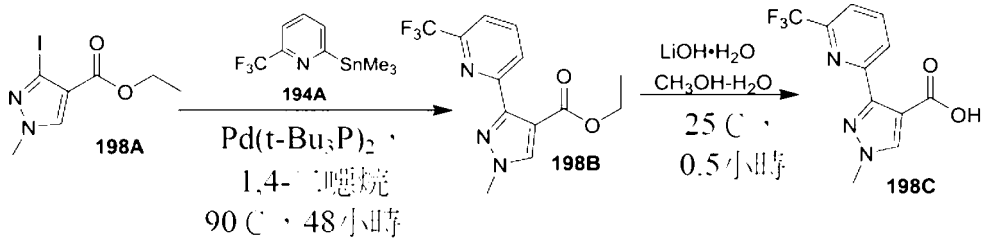
在0℃下，在N_2下，向化合物**197D** (50 mg，91.12 μmol)於DCM (10 mL)中之混合物一次性添加DMP (116 mg，273.4 μmol)，接著在0℃下，在N_2氛圍下攪拌混合物1小時。混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液(15 mL)及$Na_2S_2O_3$飽和水溶液(15 mL)淬滅，且攪拌20分鐘，接著用二氯甲烷(100

mL)稀釋。攪拌混合物20分鐘且用水 (2 × 20 mL)洗滌。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，且減壓濃縮獲得粗產物。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**197E** (30 mg，55.67%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 - 6.75 (m, 3H), 6.74 - 6.67 (m, 2H), 5.84 - 5.75 (m, 1H), 5.63 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 5.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 3H), 3.78 - 3.57 (m, 2H), 3.39 - 3.12 (m, 2H), 1.02 - 0.92 (m, 2H), 0.16 - 0.07 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M+ H)$^+$547.2。

在25℃下攪拌化合物**197E** (30 mg，54.88 μmol)於HCl/EtOAc (4 M，1.50 mL)中之混合物78小時。減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物，將其藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化獲得呈白色固體狀之化合物**197** (1.6 mg，6.68%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 10.35 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.84 - 6.68 (m, 3H), 5.62 - 5.42 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)$^+$ 417.2。

實例103

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (198)**



在氮氣氛圍下，化合物3-碘-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(200 mg，714.13 μmol)及化合物**194A** (1.91 g，856.96 μmol)於二噁烷(3 mL)中之混合物添加Pd(t-$Bu_3P)_2$ (110 mg，214.24 μmol)。在90℃下攪拌混合物48小時。混合物用CH_2Cl_2 (30 mL)稀釋，過濾移除沈澱物且減壓濃縮濾液獲得殘餘物。藉由急驟管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 10/1至5/1)純化殘餘物獲得呈褐色固體狀之化合物(175.00 mg，77.93%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 - 7.91 (m, 3H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.25 - 1.19 (s, 3H)。

向化合物**198B** (170 mg，568.09 μmol)於MeOH (8 mL) 及H_2O (4 mL)中之混合物一次性添加$LiOH·H_2O$ (191 mg，4.54 mmol)且在25℃下攪拌混合物12小時。減壓濃縮反應混合物移除MeOH。殘餘物用H_2O (20 mL)稀釋，用1N HCl調整至pH ~ 3，接著用EtOAc (20 mL ×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈褐色固體狀之中間物化合物**198C** (150 mg，97.36%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s 1H), 8.25 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.00 - 7.98 (m, 2H), 3.95 (s, 3H)。

化合物**198** (94.2 mg，63.09%產率，白色固體)如實例5中，自相應中間物羧酸化合物**198C**製備。化合物**198**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.92 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 8.08 (s, 1 H) 7.92 - 8.02 (m, 1 H), 7.65 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 7.06 - 7.23 (m, 5 H), 6.72 (s, 1 H), 5.51 (br s, 1 H), 5.31 - 5.43 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.38 - 3.49 (m, 1 H), 2.96 - 3.11 (m, 1 H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 446.1。

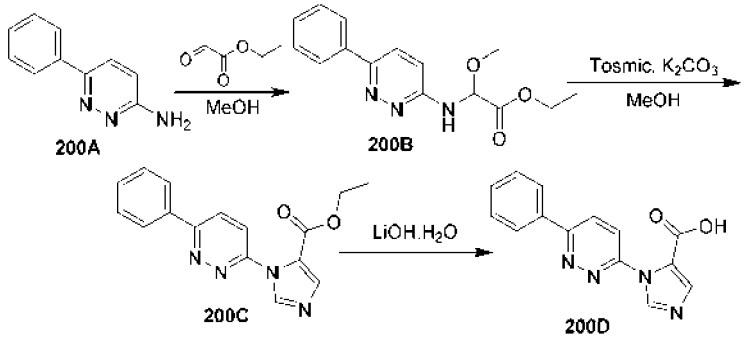
實例104

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(3'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (199)

化合物**199** (35.0 mg，產率53.6%，白色固體)如實例**61**中，自相應起始物質化合物**103A**及*間甲苯基*硼酸製備。化合物**199**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.36 -7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.29 (br s, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 467.2。

實例105

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(6-苯基噠嗪-3-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (200)



向6-溴噠嗪-3-胺(10 g，57 mmol)及苯基硼酸 (10.5 g，86 mmol)於甲苯(150 mL)及EtOH (150 mL)中之混合物添加LiCl (7.3 g，172.4 mmol)。接著添加Na_2CO_3 (1M，155 mL)，隨後$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (403 mg，0.57 mmol)。混合物加熱至回流16小時。經矽藻土過濾混合物。濾液用H_2O (15 mL)稀釋，用乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用TBME/乙酸乙酯(v/v = 1/1，50 mL)濕磨。真空乾燥濾餅獲得呈灰白色固體狀之化合物**2**

(4.4 g，產率44.7%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 -7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.52 (s, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 172.0。

向化合物**200A** (4.4 g，25.7 mmol)於MeOH (100 mL)中之溶液添加2-側氧基乙酸乙酯(26 mL，128.50 mmol)。將混合物加熱至65℃且攪拌15小時。濃縮混合物。藉由急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 3/1)純化殘餘物獲得呈褐色油狀之化合物**200B** (5.5 g，產率52%，69.8%純度)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 288.1。

將K_2CO_3 (6.61 g，47.85 mmol)添加至化合物**200B** (5.5 g，19.14 mmol)及甲苯磺醯基甲基異氰化物(5.04 g，25.84 mmol)於EtOH (190 mL)中之溶液中。將混合物加熱至65℃且攪拌3小時。真空濃縮混合物且用乙酸乙酯(100 mL)及H_2O (75 mL)處理殘餘物。分離有機層且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取水層。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1至1/1)純化殘餘物獲得黃色固體(1.80 g，產率30%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.22 (s, 1H), 8.12 -8.10 (m, 2H), 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.94 , (s, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 7.56 -7.54 (m, 3H), 4.29 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 295.0。

向化合物**200C** (100 mg，0.34 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (114 mg，2.72 mmol)。接著添加H_2O (0.5 mL)。在25℃下攪拌混合物3小時。混合物用H_2O (25 mL)稀釋且真空蒸發揮發性溶劑。殘餘物用1N HCl酸化至pH ~ 3。混合物用乙酸乙酯(25 mL × 3)萃取。經

合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮獲得呈黃色固體狀之化合物**200D** (90 mg，產率99.5%)，其可直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.50 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, J=1.9, 7.7 Hz, 2H), 8.13 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 3H)。

化合物**200** (35 mg，產率35.2%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**200D**製備。在^{1}H NMR中觀測到水合物。化合物**200**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.83 (br s, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 2H), 8.19 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 - 7.48 (m, 5H), 7.34 - 7.20 (m, 5H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 441.1。

實例106

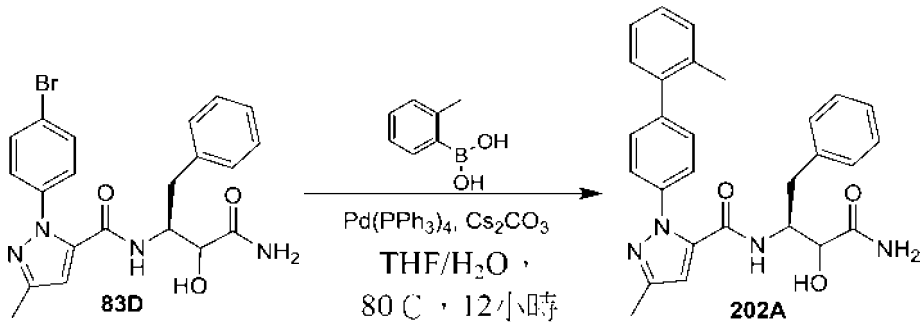
(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(6-苯基噠嗪-3-基)-1*H*-咪唑-5-甲醯胺(201)

化合物**201** (89 mg，產率：54.5%，黃色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**200D**製備。在^{1}H NMR上觀測到水合物。化合物**201**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.82 (br s, 0.8H), 8.51 (br s, 0.9H), 8.31 - 8.22 (m, 2.7H), 8.20 - 8.14 (m, 2.3H), 7.93 (s, 0.9H), 7.79 - 7.70 (m, 1.7H), 7.69 - 7.64 (m, 1.7H), 7.63 - 7.54 (m, 5.7H), 7.37 (br d, J=8.5 Hz, 0.9H), 7.31 (d, J=4.5 Hz, 3.6H), 7.28 - 7.17 (m, 5.2H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 0.9H), 3.23 (dd, J=4.0, 14.1 Hz, 0.7H), 3.07 (br s, 1.7H), 2.97 - 2.89 (m, 1.1H), 2.80 - 2.74 (m, 1.7H), 2.68 - 2.64 (m, 1.0H), 0.71 - 0.63 (m, 2.0H), 0.62 - 0.55 (m, 3.2H), 0.48 (br s, 1.6H).

MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 481.1。

實例107

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (202)



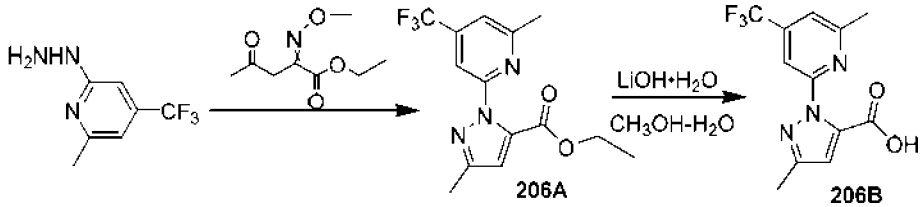
向化合物**83D** (150 mg，0.33 mmol)於THF (6 mL)及H_2O (3 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (168 mg，0.51 mmol)及*鄰甲苯基*酮酸 (89 mg，0.66 mmol)，隨後$Pd(PPh_3)_4$ (38 mg，0.033 mmol)。接著將混合物加熱至80℃且攪拌12小時。反應混合物冷卻至室溫且添加H_2O (10 mL)來淬滅反應物，接著減壓蒸發混合物。水相用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。經合併之有機層用$NaHCO_3$ (10 ml)、H_2O (10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，減壓蒸發。粗產物用異丙醚/乙腈(10/1，5 mL)濕磨獲得呈黃色固體狀之化合物**202A** (50 mg，產率32.5%)。^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.54 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.20 (br d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.46 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 12H), 7.14 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 - 6.51 (m, 1H), 6.01 - 5.66 (m, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.00 - 2.62 (m, 2H), 2.37 - 2.17 (m, 6H)。

向化合物**202A** (46 mg，98.2 μmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加DMP (125 mg，294.5 μmol)且混合物在25℃下2小時。反應混合物用DCM (10 mL)稀釋且用$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ (1/1，20 mL)淬滅，接著攪拌混

合物0.25小時。混合物用DCM (10 mL × 2)萃取，經合併之有機層用$NaHCO_3$ (10 mL × 3)及鹽水(10 mL × 3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，減壓蒸發。藉由製備型HPLC (鹼)純化粗產物獲得呈白色固體狀之**202** (30 mg，產率60.65%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 3H), 7.26 - 7.21 (m, 4H), 7.03 (dd, J = 1.9, 7.6 Hz, 2H), 6.72 (br s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.37 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.66 - 5.60 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.38 (dd, J = 5.4, 14.2 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 7.3, 14.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 - 2.27 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 467.1。

實例108

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (206)



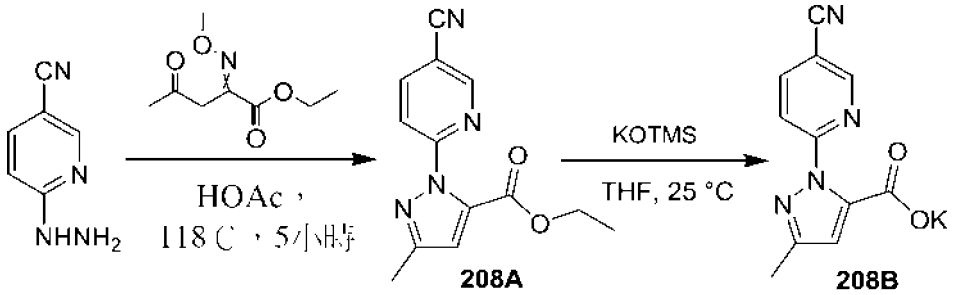
向2-肼基-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶(500 mg，2.62 mmol)於CH_3COOH (10 mL)中之溶液中添加2-(甲氧基亞胺基)-4-側氧基戊酸乙酯(490.4 mg，2.62 mmol)，接著在120℃攪拌混合物2小時。混合物用CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋且藉由飽和碳酸氫鈉(30 mL × 2)及飽和鹽水(30 mL × 2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯=10/1至3/1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**206A** (200.0 mg，24.37%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.33(s, 1H), 6.68(s, 1H), 4.33 - 4.28(m. 2H), 2.60(s, 3H), 3.23(s, 3H), 1.31 - 1.20(m, 3H)。

向化合物**206A** (180.0 mg，574.58 μmol)於MeOH (6 mL)及H_2O (3 mL)中之混合物一次性添加LiOH • H_2O (96.4 mg，2.30 mmol)且在25℃下攪拌混合物6小時。減壓濃縮反應混合物移除MeOH。接著混合物用H_2O (10 mL)稀釋且pH值用1N HCl調整至~ 3，接著用EtOAc (40 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**206B** (145.0 mg，88.48%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.73(s, 1H), 6.79(d, J = 4 Hz, 1H), 2.56(s, 3H), 2.29(s, 3H)。

化合物**206** (52.0 mg，52.16%產率，淺黃色固體)如實例**41**中，自相應中間物羧酸化合物**206B**製備。化合物**206**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 3H), 7.04 - 7.03 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.77 - 5.72 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.83 - 2.79 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 0.91 - 0.86 (m, 2H), 0.63-0.60 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 500.2。

實例109

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (208)



在118℃下攪拌2-(甲氧基亞胺基)-4-側氧基戊酸乙酯(558.2 mg，2.98 mmol)及6-肼基菸鹼腈(400 mg，2.98 mmol)於AcOH (5 mL)中之混合物5

小時。使反應混合物冷卻至25℃且減壓濃縮獲得殘餘物，其用CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋。有機相用$NaHCO_3$ (20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物，將其藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1:0至5:1)純化獲得呈白色固體狀之化合物**208A** (160 mg，19.09%產率)，但N-H HMBC不能確認結構(所提出之結構)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.66 (dd, J = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.35 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 257.1。

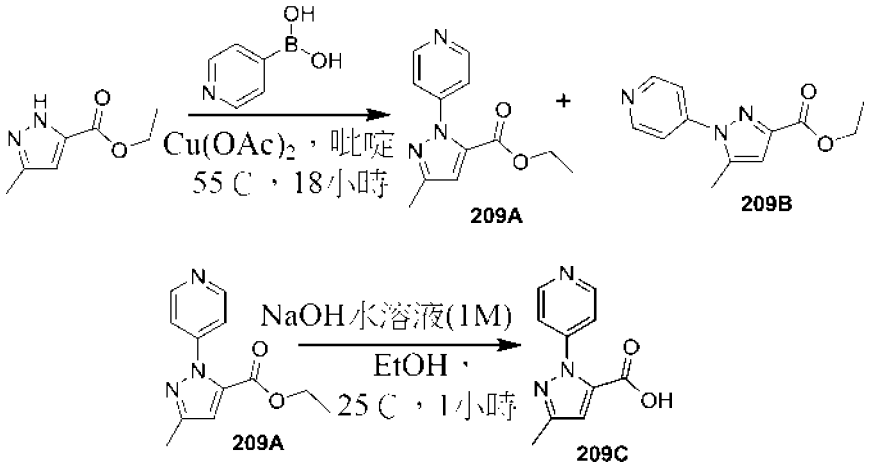
向化合物**208A** (100 mg，390.23 μmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加KOTMS (100 mg，780.46 μmol)，接著在25℃下攪拌混合物0.3小時。混合物藉由石油醚(20 mL)稀釋，過濾沈澱物獲得殘餘物。混合物藉由石油醚(20 mL)稀釋，過濾沈澱物獲得呈白色固體狀之中間物化合物**208B** (80 mg，76.98%產率)。

化合物**208** (13.5 mg，27.13%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應起始物質化合物**208B**及**12G**製備。化合物**208**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 - 8.36 (m, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 5.35 - 5.29 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 403.1。

實例110

化合物209、439-441、443-444

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (209)



向3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯(3.0 g，19.46 mmol)、吡啶-4-基硼酸(5.98 g，48.65 mmol)於吡啶(40 mL)中之溶液中添加$Cu(OAc)_2$ (1.8 g，9.73 mmol)。在55℃下攪拌混合物18小時。過濾混合物且真空濃縮。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；120 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑0~50%乙酸乙酯/石油醚梯度@ 40 mL/min)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**209A** (850 mg，18.91%產率)。獲得呈白色固體狀之化合物**209B** (850 mg，18.91%產率)。化合物**209A** (850 mg，18.91%產率，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 - 8.65 (m, 2H), 7.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.32 - 1.28 (m, 3H)。

向化合物**209A** (600 mg，2.59 mmol)於 EtOH (5 mL)中之混合物一次性添加NaOH水溶液(1 M，2.59 mL)且在25℃下攪拌混合物1小時。減壓濃縮反應混合物移除EtOH。殘餘物用1N HCl調整至pH ~ 3，接著用EtOAc (200 mL × 4)萃取。經合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**209C** (390 mg，74.10%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.63 (br s, 2H), 7.50 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 2.26 (s, 3H)。

化合物**209** (27.1 mg，25.46%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**209C**製備。化合物**209**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 5H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 378.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (439)**

化合物**439** (65 mg，產率：61.4%，黃色固體)係藉由以下方式製備：使3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯與(4-苯氧基苯基)硼酸如化合物**209**中偶合，隨後酯水解，且使用如化合物**12**中之程序與中間物**274D**偶合以獲得化合物**439**。化合物**439**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.44 (br t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31 - 7.13 (m, 8H), 7.06 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.93 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 3.20 (br d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.81 (br t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 469.2。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (440)**

化合物**440** (90 mg，產率：58%，白色固體)係藉由以下方式製備：使1-(4-羥基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯與四氫-2*H*-哌喃-4-醇進行光延偶合(mitsunobu coupling)隨後酯水解，且使用如化合物**12**中之程序與中間物**274D**偶合獲得化合物**440**。化合物**440**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35 -

7.23 (m, 5H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.27 - 5.14 (m, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.49 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 3.19 (dd, *J* = 3.1, 13.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 10.8, 13.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 477.2。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(4-(4-((二乙基胺基)甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺鹽酸鹽(441)**

化合物**441** (14 mg，產率：26.21%，白色固體)係藉由以下方式製備：使1-(4-羥基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯與(4-((二乙基胺基)甲基)苯基)硼酸如化合物**209**中偶合，隨後酯水解，且使用如化合物12中之程序與中間物**274D**偶合以獲得化合物**441**。化合物**441**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (br. s, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.37 - 7.15 (m, 8H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.57 (s, 2H), 6.13 - 5.96 (m, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.13 - 2.92 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 3.5, 7.3 Hz, 6H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 554.3。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (443)**

化合物**443** (75 mg，產率：61.3%，白色固體)係藉由以下方式製備：使3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯與(4-(苯甲基氧基)苯基)硼酸如化合物**209**中偶合，隨後氫解獲得酚系衍生物，使其與2-(2-甲氧基乙氧基)乙-1-醇進行光延偶合，隨後酯水解，且使用如化合物**12**中之程序與中間物**274D**偶合獲得化合物**443**。化合物**443**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ

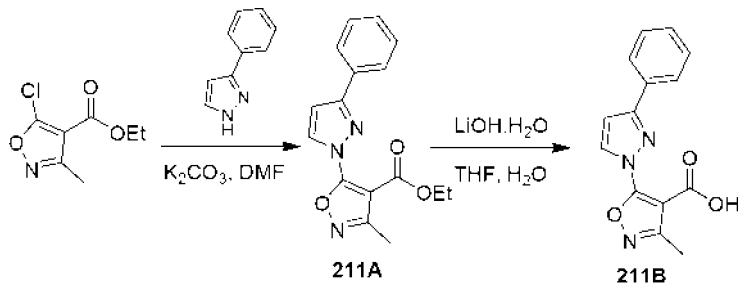
9.02 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 5H), 7.08 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (br d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.81 (br dd, *J* = 10.7, 13.7 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 495.2。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)苯基)-3-甲基-1_H_-吡唑-5-甲醯胺 (444)

化合物**444** (60 mg，產率：39.58%，白色固體)係藉由以下方式製備：使3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯與(3-(苯甲基氧基)苯基)硼酸如化合物**209**中偶合，隨後氫解獲得酚系衍生物，使其與2-(2-甲氧基乙氧基)乙-1-醇進行光延偶合隨後酯水解，且使用如化合物**12**中之程序與中間物**274D**偶合獲得化合物**444**。化合物**444**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35 - 7.18 (m, 6H), 6.93 - 6.81 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.57 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$495.2。

實例111

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-(3-苯基-1H-吡唑-1-基)異噁唑-4-甲醯胺 (211)



向5-氯-3-甲基異噁唑-4-甲酸乙酯(400 mg，2.1 mmol)及3-苯基-1*H*-吡唑(365 mg，2.5 mmol)於DMF (3 mL)中之混合物一次性添加K_2CO_3 (1.2 g，8.4 mmol)。接著在80℃下攪拌混合物12小時。接著向混合物添加H_2O (9 mL)，且水相用EtOAc (15 mL × 3)萃取，且濃縮經合併之有機層獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 300:1至30:1)純化殘餘物。化合物**211A** (256 mg，產率：40.8%，淺黃色固體)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 6.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.40 - 1.34 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 1H)。

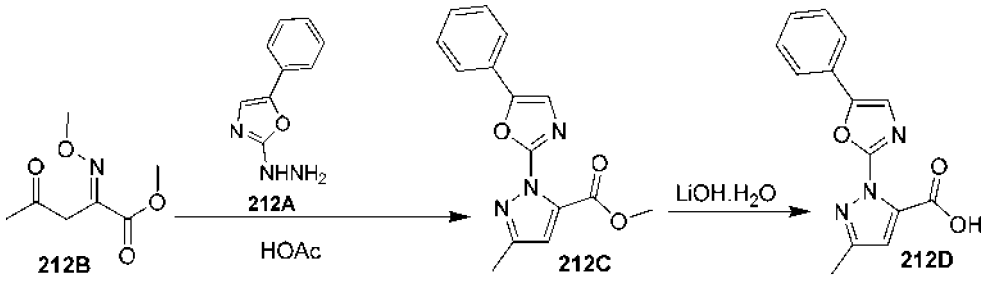
向化合物**211A** (150 mg，504.5 μmol)於THF (2 mL)及H_2O (500 μL)中之溶液中一次性添加$LiOH.H_2O$ (31.8 mg，756.8 μmol)。接著在25℃下攪拌混合物3小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1，R_f ~ 0.45)指示化合物**211A**完全消耗且形成一個主斑點。接著藉由添加HCl (1M)將水相之pH調整至約5，接著殘餘物在旋轉式蒸發器上濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**211B** (92 mg，產率：67.7%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (br s, 1H), 7.92 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.51 - 2.51 (m, 3H). **MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 269.9。

化合物**211** (20 mg，產率：44.7%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**211B**製備。化合物**211**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ

10.59 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.12 - 7.05 (m, 3H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 1H), 5.47 (br s, 1H), 3.38 (dd, *J* = 5.3, 14.1 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 8.4, 13.9 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$444.1。

實例112

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(5-苯基噁唑-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (212)



將2-氯-5-苯基噁唑(化合物**114A**) (560 mg，3.12 mmol)及$NH_2NH_2.H_2O$ (468 mg，9.35 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液加熱至回流3小時。濃縮混合物獲得呈黃色固體狀之化合物**212A** (610 mg，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (br s, 1H), 7.48 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (br t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (br t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.53 - 4.12 (m, 1H), 4.35 (br s, 1H)。

將O-甲基羥胺(1.74 g，20.8 mmol)於H_2O (20 mL)中之溶液逐滴添加至2,4-二側氧基戊酸甲酯(5 g，34.7 mmol)於乙醇(45 mL)、H_2O (25 mL)中之溶液中，在25℃下攪拌混合物12小時。真空移除有機溶劑，水層用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取，經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，藉由矽膠層析法純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**212B** (3.3 g，產率：54.9%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$-*d*) δ

4.06 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.21 (s, 2H)。

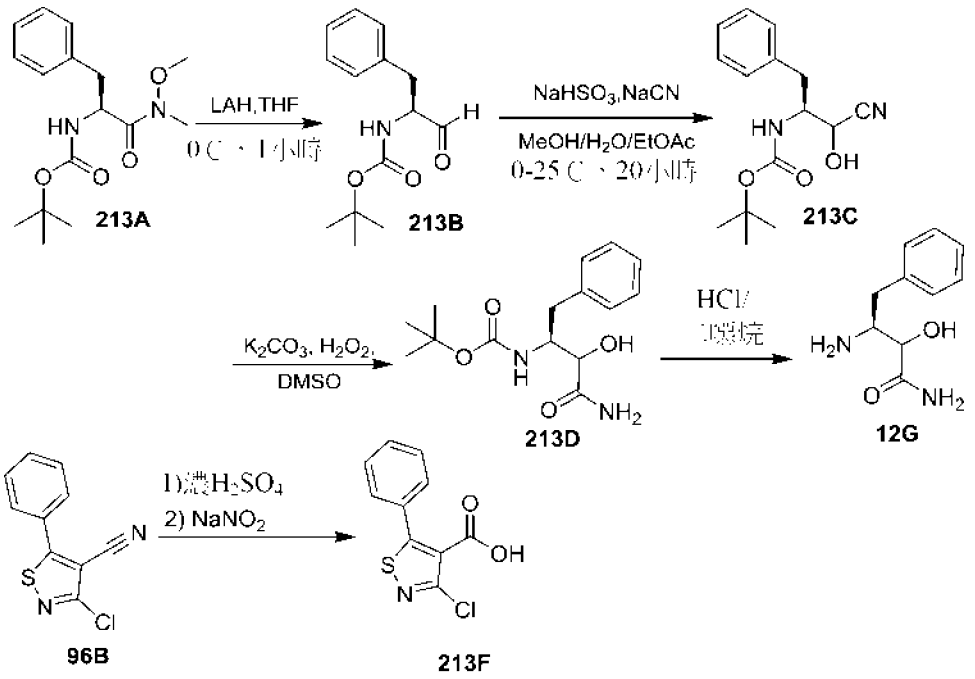
將化合物**212B** (360 mg，2.05 mmol)及化合物**212A** (355 mg，2.05 mmol)於二噁烷(5 mL)中的混合物加熱至110℃持續12小時。濃縮混合物，藉由TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 5：1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**212C** (140 mg，產率：24.1%)。

在25℃下攪拌**212C** (140 mg，494 μmol)及$LiOH.H_2O$ (31.1 mg，741 μmol)於THF (5 mL)、H_2O (1 mL)中之混合物2小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 1：1，R_f ~ 0)顯示反應完成，減壓移除有機溶劑，水層用乙酸乙酯(3 mL)萃取，接著水層用1N HCl調整至pH ~ 3獲得沈澱物，過濾且乾燥固體獲得呈黃色固體狀之化合物**212D** (100 mg，產率：75.2%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.28 (s, 3H)。

化合物**212** (34 mg，產率52.6%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**212D**製備。化合物**212**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.25 (s, 4H), 7.19 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.28 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.16 (br dd, J = 3.0, 14.0 Hz, 1H), 2.81 (br dd, J = 10.6, 13.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 444.1。

實例113

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-氯-5-苯基異噻唑-4-甲醯胺(213)



在0℃下，將(第三丁氧羰基))-L-苯丙胺酸(50 g，188.47 mmol)、N-甲氧基甲胺(20 g，207.32 mmol，HCl)、NMM (57 g，565.41 mmol)及HOBT (25 g，188.47 mmol)於$CHCl_3$ (700 mL)中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著分部分添加EDCI (54 g，282.71 mmol)。在25℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16小時。藉由添加H_2O (500 mL)淬滅反應混合物。分離有機層，用1N HCl (300 mL × 2)、$NaHCO_3$飽和水溶液(300 mL × 3)及鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。殘餘物用石油醚(300 mL)溶解且攪拌2小時，過濾且減壓濃縮獲得呈無色油狀之化合物**213A** (46 g，產率：79.15%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 - 7.13 (m, 5H), 5.26 - 4.85 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.15 (br s, 3H), 3.04 (br dd, *J*=5.8, 13.6 Hz, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 1.37 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* $(M+23)^+$ 331.0。

在0℃下，向$LiAlH_4$ (5.32 g，140.09 mmol)於THF (1 L)中之溶液中添加化合物**213A** (36 g，116.74 mmol)於THF (500 mL)中之溶液。添加後，在0℃下攪拌反應混合物1小時。反應混合物藉由添加乙酸乙酯(200

mL)及1N HCl (200 mL)淬滅，接著用EtOAc (300 mL × 3)萃取。經合併之有機層用1N HCl (300 mL × 2)、$NaHCO_3$飽和水溶液(300 mL × 3)及鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**213B** (25.3 g，產率：86.93%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 7.16 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.16 - 5.03 (m, 1H), 4.40 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.10 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)。

在0-5℃下，向化合物**213B** (32 g，128.36 mmol)於MeOH (250 mL)中之溶液中逐滴添加$NaHSO_3$ (13.5 g)於H_2O (400 mL)中之溶液。此後，在28℃下攪拌反應混合物5小時。向反應混合物添加含NaCN (6.6 g，134.78 mmol)之H_2O (600 mL)，隨後EtOAc (1.2 L)。此後，在28℃下攪拌反應混合物14小時。分離混合物且用鹽水(500 mL)洗滌有機層。混合物經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈淡黃色膠狀之化合物**213C** (35 g，產率：98.68%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 - 7.14 (m, 6H), 6.82 - 6.70 (m, 1H), 4.57 - 4.28 (m, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 1H), 3.01 - 2.58 (m, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 9H). MS (ESI) m/z $(M-55)^+$ 220.9。

在0℃下，向化合物**213C** (35 g，126.66 mmol)及K_2CO_3 (35 g，253.32 mmol)於DMSO (400 mL)中之溶液中添加H_2O_2 (148 g，4.35 mol)。在添加之後，在25℃下攪拌反應混合物2小時。過濾反應混合物獲得殘餘物。殘餘物用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液(100 mL × 2)及H_2O (100 mL)洗滌，用甲苯(200 mL)溶解，減壓濃縮移除H_2O。在0℃下，用Na_2SO_3飽和水溶液緩慢淬滅濾液。混合物用EtOAc (200 mL × 3)萃取且經合併之萃取物用Na_2SO_3飽和水溶液(300 mL × 3)、鹽水(200 mL)洗滌。有機層經

Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**213D** (37.5 g，產率：88.51%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 - 7.16 (m, 7H), 6.64 - 6.09 (m, 1H), 5.74 - 5.61 (m, 1H), 4.09 - 3.67 (m, 2H), 2.86 - 2.56 (m, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 9H). MS (ESI) *m/z* $(M -100+H)^+$ 194.9。

在0℃下，向化合物**213D** (41 g，139.29 mmol)於EtOAc (300 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (4M，696.45 mL)。在添加之後，在25℃下攪拌反應混合物2小時。過濾反應混合物獲得殘餘物。殘餘物用乙酸乙酯(30 mL)洗滌，減壓濃縮獲得呈褐色固體狀之化合物**12G** (26 g，產率：66.35%，HCl)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 - 7.95 (m, 3H), 7.60 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.12 (m, 6H), 4.38 - 3.79 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.03 - 2.73 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M + H)^+$ 195.1。

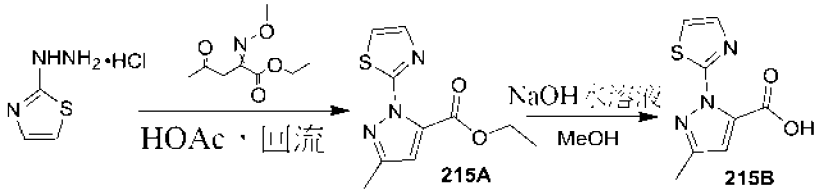
向放置在100 mL圓底中的化合物**96B** (2.00 g，9.06 mmol)逐滴添加H_2SO_4 (27.60 g，281.40 mmol)，且在135℃下攪拌1小時。接著，在0℃下，向混合物逐滴添加含$NaNO_2$ (907 mg，13.14 mmol)之H_2O (10 mL)。在50℃下攪拌所得溶液0.5小時。反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用10% NaOH (50 mL × 2)萃取經合併之有機層。水相用1N HCl調整至3，用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈黃色固體狀之化合物**213F** (1.17 g，產率：49.13%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (d, *J*=1.3 Hz, 5H)。MS (ESI) *m/z* $(M +H)^+$ 239.9。

化合物**213** (65 mg，產率：40.23%，灰色固體)如實例**5**中，自相應起始物質化合物**12G**及**213F**製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 5H),

7.27 - 7.17 (m, 5H), 5.71 - 5.21 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 3.4, 14.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 10.4, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 414.0。

實例114

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (215)



在110℃下攪拌2-肼基噻唑鹽酸鹽(600 mg，3.9 mmol，HCl鹽)及2-(甲氧基亞胺基)-4-側氧基戊酸乙酯(815 mg，4.35 mmol)於AcOH (15 mL)中之混合物2小時。減壓濃縮反應混合物移除AcOH。殘餘物用H_2O (50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)處理，接著混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液酸化直至水相pH ~ 7 - 8。經分離之水層用乙酸乙酯(80 mL × 3)萃取，經合併之有機層用NaCl飽和水溶液(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，減壓過濾獲得粗產物，將其藉由急驟管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 1~9)純化獲得呈白色固體狀之化合物**215A** (138 mg，產率12.6%)。化合物**215A**：^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.66 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.23 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.20 - 1.15 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 237.9。

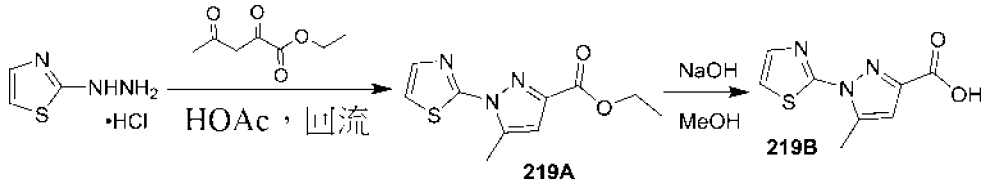
在25℃下，向化合物**215A** (130 mg，0.55 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物中一次性添加NaOH (2M，1.4 mL)。在25℃下攪拌1.5小時之後，減壓濃縮反應混合物移除MeOH。向殘餘物添加H_2O (10 mL)且用乙酸乙酯(10 mL)萃取，經分離之水相用1M HCl酸化直至pH ~ 5 - 6。分離固體且減壓過濾獲得呈白色固體狀之化合物**215B** (70 mg，粗產物)。化合

物**215B**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.56 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 2.37 (s, 3H)。

化合物**215** (10 mg，產率：53.7%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**215B**製備。化合物**215**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.76 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 5H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.32 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 384.0。

實例115

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-1-(噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺 (219)



向2-肼基噻唑鹽酸鹽(700 mg，4.39 mmol，HCl鹽)於CH_3COOH (15 mL)中之溶液中逐滴添加2,4-二側氧基戊酸乙酯(632 μL，4.48 mmol)，接著將混合物加熱至120℃且攪拌2小時。減壓移除溶劑，將殘餘物溶解於乙酸乙酯(5 mL)中且用$NaHCO_3$處理直至pH ~ 8。收集有機層且減壓蒸發。藉由急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 1/0至10/1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**219A** (160 mg，產率15.4%)。化合物**219A**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

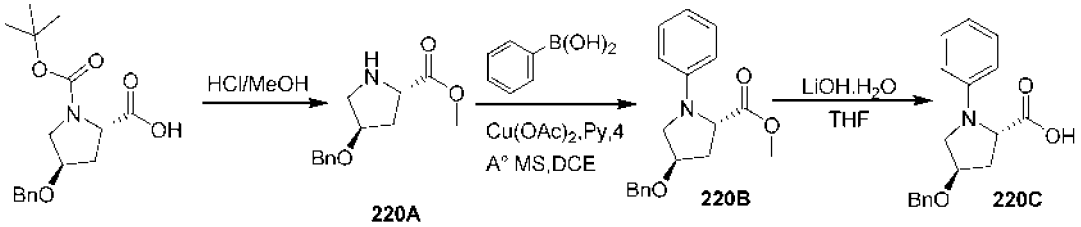
向化合物**219A** (160 mg，674.31 μmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中逐滴添加NaOH (2M，2.00 mL)，接著在25℃下攪拌混合物2小時。反應

混合物用H_2O (5 mL)稀釋，減壓蒸發，接著用MBTE (5 mL)萃取水相。水相(用HCl酸化，pH ~ 3)用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取，接著收集有機物(乙酸乙酯)，用飽和鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾，減壓濃縮。化合物**219B** (110 mg，產率78%，白色固體)：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J=0.7 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)。

化合物**219** (15 mg，產率31.8%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**219B**製備。化合物**219**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.58 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 6.78 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 1H), 5.58 (br s, 1H), 3.43 (dd, J = 5.4, 14.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 6.9, 14.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 384.1。

實例116

(2S,4R)-N-((S)-4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(苯甲基氧基)-1-苯基吡咯啶-2-甲醯胺 (220)



在20℃下攪拌(2S,4R)-4-(苯甲基氧基)-1-(第三丁氧基羰基))吡咯啶-2-甲酸(500 mg，1.56 mmol) 於MeOH (3 mL)、HCl/MeOH (15 mL)中之混合物12小時。LCMS顯示起始物質完全消耗且偵測到一個具有所需MS之主峰。反應混合物用$NaHCO_3$水溶液稀釋，調整pH ~ 7，且用DCM (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘

物。化合物**220A** (340 mg，粗產物，黃色油狀物)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.20 (m, 5H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 4.12 (br s, 1H), 4.00 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 3H), 3.11 (br s, 2H), 2.66 (br s, 1H), 2.29 (br dd, J = 7.8, 13.1 Hz, 1H), 1.98 (td, J = 6.6, 13.4 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 236.1。

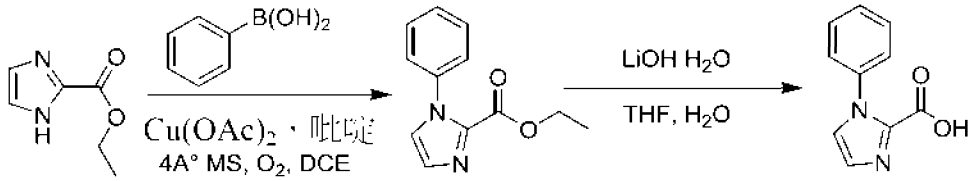
將化合物**220A** (240 mg，1.02 mmol)、苯基硼酸 (249 mg，2.04 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (278 mg，1.53 mmol)、吡啶(161 mg，2.04 mmol)及4A° MS (400 mg)於DCE (20 mL)中之混合物脫氣且用O_2淨化3次，接著在60℃下，在O_2氛圍下攪拌混合物12小時。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 50：1至10：1)純化殘餘物。化合物**220B** (130 mg，黃色油狀物)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.16 (m, 5H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 6.68 - 6.57 (m, 1H), 6.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 3H), 3.34 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 312.0。

在20℃下攪拌化合物**220B** (130 mg，418 μmol)、$LiOH.H_2O$ (26.3 mg，626 μmol)於THF (5 mL)、H_2O (2 mL)中之混合物12小時。向反應混合物添加HCl水溶液來調整pH ~ 5。接著過濾混合物，且藉由冷凍乾燥器乾燥濾餅。化合物**220C** (130 mg，粗產物，白色固體：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 - 7.15 (m, 6H), 7.13 - 6.98 (m, 2H), 6.57 - 6.47 (m, 1H), 6.40 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 2H), 4.28 (br s, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 298.2。

化合物**220** (18.6 mg，產率：70.3%，褐色固體)如實例**12**中，自相應中間物羧酸化合物**220C**製備。化合物**220**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.07 (m, 11H), 6.93 (br s, 2H), 6.84 - 6.70 (m, 2H), 6.59 (br s, 1H), 6.49 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.35 (br s, 1H), 5.30 - 5.13 (m, 1H), 4.50 - 4.29 (m, 2H), 4.01 (br dd, J = 4.2, 9.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 5.8, 8.9 Hz, 1H), 3.30 (br dd, J = 5.0, 14.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 6.4, 9.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 9.0, 13.9 Hz, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 472.2。

實例117

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-苯基-1*H*-咪唑-2-甲醯胺(221)



221A **221B**

向1*H*-咪唑-2-甲酸乙酯(5 g，35.7 mmol)及苯基硼酸(8.7 g，71.4 mmol)於DCE (150 mL)中之混合物添加$Cu(OAc)_2$ (7.13 g，39.25 mmol)、吡啶(5.64 g，71.36 mmol，5.76 mL)、4A° MS (3 g)。在60℃下，在O_2下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由矽膠層析法用石油醚:乙酸乙酯=10:1，4:1溶離來純化粗產物獲得呈黃色固體狀之化合物**221A** (3 g，13.9 mmol，產率：38.9%)。化合物**221A**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.43 - 7.39 (m, 3H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.11 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

向化合物**221A** (300 mg，1.39 mmol)於THF (3 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物添加$LiOH.H_2O$ (52 mg，1.25 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。殘餘物用乙酸乙酯(5 mL × 2)萃取。混合物用HCl水溶液(1M)調整至pH ~ 5且藉由凍乾濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**221B** (550 mg，粗產物)。

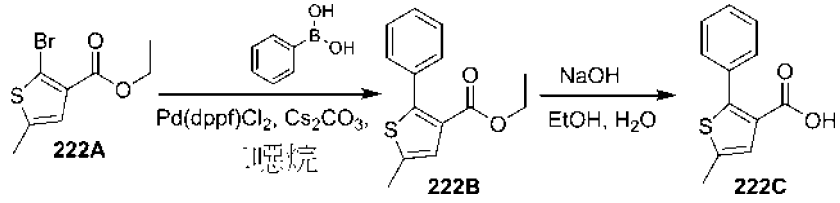
化合物**221** (17.1 mg，產率30.9%，黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**221B**製備。

化合物**221**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (br d, J = 2.6 Hz, 3H), 7.24 - 7.16 (m, 5H), 7.12 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.67 (br s, 1H), 5.60 - 5.47 (m, 2H), 3.32 (dd, J = 4.9, 13.9 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 7.4, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 363.1。

實例118

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-2-苯基噻吩-3-甲醯胺 (222)

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-(2*H*-吲唑-2-基)-5-甲基噻吩-3-甲醯胺 (428)及*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-5-甲基噻吩-3-甲醯胺 (429)**



在0℃-5℃下攪拌2-胺基-5-甲基噻吩-3-甲酸乙酯 (9 g，48.6 mmol)及$CuBr_2$ (13 g，58.3 mmol)於MeCN (150 mL)中之混合物。逐滴添加t-BuONO (5.5 g，53.5 mmol)。反應混合物在0-5℃下攪拌0.5小時且在20

℃下攪拌2小時。反應混合物用EtOAc (400 mL)稀釋，用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 100:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**222A** (2 g，產率：16.5%)。化合物**222A**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.01 (s, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.40 - 1.29 (m, 3H)。

在N_2下，向化合物**222A** (400 mg，1.61 mmol)及苯基硼酸(393 mg，3.22 mmol)、Cs_2CO_3 (1.05 g，3.22 mmol)於二噁烷(20 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物添加Pd(dppf)Cl_2 (118 mg，161 umol)。在110℃下，在N_2下，攪拌混合物12小時。過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 5:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**222B** (350 mg，產率：88.3%)。化合物**222B**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (br s, 2H), 7.38 (br s, 3H), 7.19 (br s, 1H), 4.19 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.50 (br s, 3H), 1.23 - 1.15 (m, 3H)。

向化合物**222B** (350 mg，1.42 mmol)於EtOH (10 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物添加NaOH (142 mg，3.55 mmol)。在80℃下攪拌混合物3小時。濃縮混合物移除溶劑且用HCl水溶液(1M)調整至pH ~ 5。過濾混合物且用H_2O (3 mL)洗滌固體獲得呈白色固體狀之中間物化合物**222C** (250 mg，產率：81.0%)。化合物**222C**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (br s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H)。

化合物**222** (15.7 mg，產率：29.6%，白色固體)如實例**12**中，自相應中間物羧酸化合物**222C**製備。化合物**222**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)

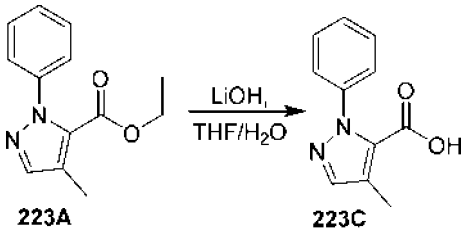
δ 7.36 - 7.30 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.71 - 6.60 (m, 3H), 5.89 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.49 - 5.34 (m, 2H), 3.10 (dd, J = 5.0, 14.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 7.9, 13.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 393.1。

化合物**428** (44.7 mg，產率：40.5%，白色固體)係藉由以下方式製備：使用中間物**222A**合成中間物羧酸2-(2*H*-吲唑-2-基)-5-甲基噻吩-3-甲酸，其使用如化合物**12**之程序轉化成化合物**428**。化合物**428**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.70 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.00 (br s, 3H), 6.85 (br s, 2H), 6.69 (br s, 1H), 5.69 - 5.58 (m, 1H), 5.43 (br s, 1H), 3.27 (br dd, J = 4.8, 14.0 Hz, 1H), 2.95 (br dd, J = 7.3, 14.1 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 433.1。

化合物**429** (31.6 mg，產率：35.7%，黃色固體)係藉由以下方式製備：使用中間物**222A**合成中間物羧酸5-甲基-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻吩-3-甲酸，將其使用如化合物**12**之程序轉化成化合物**429**。化合物**429**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 12.80 (br s, 1H), 10.05 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 7H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 5.44 (br s, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 433.1。

實例119

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (223)



向4-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(2.00 g，12.97 mmol)、苯基硼酸(2.37 g，19.45 mmol)、吡啶(1.13 g，14.27 mmol，1.2 mL)於DCM (40.00 mL)中之混合物添加4A° MS (10.00 g)(經活化之4A° MS)及$Cu(OAc)_2$ (2.59 g，14.27 mmol)，在40℃下攪拌混合物63小時。過濾反應混合物，真空濃縮濾液。藉由急驟矽膠層析(PE：EA=1:0至5:1)純化殘餘物獲得呈無色油狀之化合物**223A** (725 mg，產率：24.3%)。化合物**223A**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

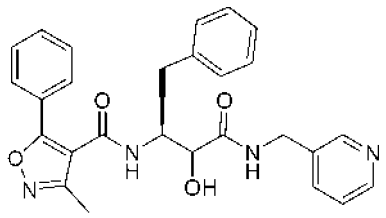
向化合物**223A** (720 mg，3.13 mmol)於THF (20.00 mL)中之溶液中添加含$LiOH.H_2O$ (700 mg，16.68 mmol)之H_2O (6.00 mL)。在25℃下攪拌反應物27小時，接著向混合物添加NaOH (626 mg，15.65 mmol)於H_2O (5.00 mL)及MeOH (4.00 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物3.5小時。反應混合物用H_2O (25 mL)稀釋且用MTBE (15 mL)萃取。水層藉由添加1N HCl調整pH ~ 3，接著用EA (20 mL × 3)萃取水層。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**223C** (526 mg，產率：83.1%)。化合物**223C**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (s, 1H), 7.51 - 7.28 (m, 5H), 2.25 (s, 3H)。

化合物**223** (34 mg，產率：68.3%，白色固體)如實例**12**中，自相應中間物羧酸化合物**223C**製備。化合物**223**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-

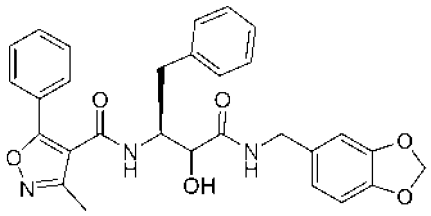
d_6) δ 9.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 10H), 5.46 - 5.36 (m, 1H), 3.26 (br dd, J = 3.0, 13.8 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 11.2, 13.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 3H)。

實例120

化合物224-225



224A



225A

(*S*)-*N*-(3,4-二側氧基-1-苯基-4-((吡啶-3-基甲基)胺基)丁-2-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺 (224)

(*S*)-*N*-(4-((苯并[*D*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基甲基)胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺 (225)

向化合物**101E** (350.0 mg，920.11 μmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加3-吡啶基甲胺(119.4 mg，1.10 mmol，110 μL)、DIEA (0.5 mL)、HOBt (124.33 mg，920.11 μmol)及EDCI (211.66 mg，1.10 mmol)。在25℃下攪拌48小時之後，向混合物添加HBTU (418.7 mg，1.10 mmol)及DIEA (0.5 mL)，接著在25℃下攪拌12小時。混合物用H_2O (100 mL)稀釋，用EA (30 mL)萃取，用HCl (1M，30 mL)、飽和$NaHCO_3$ (水溶液，30mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=5/1至0:1)純化殘餘物獲得化合物**224A**。

化合物**224A** (60.0 mg，產率13.9%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 - 8.50 (m, 1H), 8.48 - 8.45 (m, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 7.73 - 7.33 (m, 6H), 7.31 - 7.09 (m,

6H), 6.14 - 5.86 (m, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 1H), 4.36 - 4.14 (m, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 471.2。

化合物**225A** (130.0 mg，27.5%產率，白色固體)如上文針對**224A**所示自相應胺合成。化合物**225A**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 - 8.28 (m, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.12 (m, 5H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 6.79 - 6.68 (m, 2H), 5.94 - 5.88 (m, 2H), 5.87 - 5.81 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 514.2。

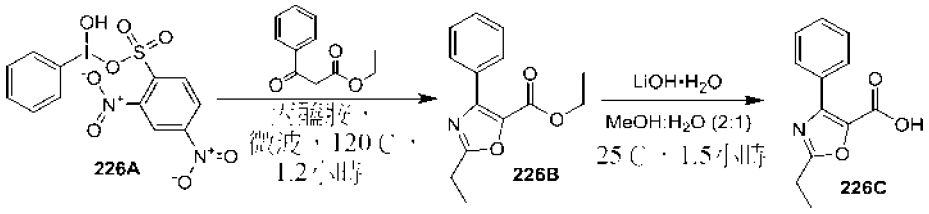
向化合物**225A** (120.0 mg，233.67 μmol)於DMSO (10 mL)及DMSO (1 mL)中之溶液中添加DMP (297.3 mg，701.01 μmol)。在25℃下攪拌1小時之後，混合物用10% $Na_2S_2O_3$ (水溶液):$NaHCO_3$飽和水溶液(1:1，50 mL)淬滅，用鹽水(50 mL × 3)洗滌有機層。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。粗產物用CH_3CN (5 mL)濕磨且過濾獲得呈黃色固體狀之化合物**225** (62.0 mg，產率51.9%)。化合物**225**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 - 9.32 (m, 1H), 9.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 5H), 6.89 - 6.83 (m, 2H), 6.79 - 6.76 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.54 - 5.47 (m, 1H), 4.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.09 - 2.06 (m, 3H). MS(ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 512.2。

化合物**224**如上文針對化合物**225**所示自相應中間物化合物**224A**合

成。獲得呈白色固體狀之化合物**224** (25.0 mg，50.2%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 - 9.45 (m, 1H), 9.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 - 8.46 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 5H), 5.54 - 5.47 (m, 1H), 4.40 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 3H). MS(ESI) m/z $(M+H)^+$ 469.1。

實例121

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-乙基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺 (226)



向碘苯(5 g，24.51 mmol)及2,4-二硝基苯磺酸(7.83 g，29.41 mmol，H_2O)於$CHCl_3$ (20 mL)中之混合物添加m-CPBA (4.23 g，24.51 mmol)。在25℃下在N_2氛圍下攪拌混合物2小時。反應之後，向反應混合物添加MTBE (20 mL)，且過濾所得混合物且固體用MTBE (30 mL)洗滌，且獲得呈白色固體狀之化合物**226A** (8.9 g，77.6%產率)。化合物**226A**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 9.76 (br s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.43 - 8.40 (m, 1H), 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H)。

在80℃下攪拌含3-側氧基-3-苯基丙酸乙酯(1.3 g，6.76 mmol)及化合物**226A** (4.12 g，8.79 mmol)之CH_3CN (50 mL)持續1小時，且向混合物添加丙醯胺(5.93 g，81.1 mmol)，接著在120℃下在微波照射下攪拌混

合物0.2小時。冷卻至25℃之後，懸浮液用$NaHCO_3$飽和溶液(30 mL)稀釋，用EtOAc (100 mL × 2)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**226B** (200 mg，11.22%產率)。化合物**226B**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.88 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物**226C** (170 mg，93.71%產率，黃色固體)如實例**51**中，自相應中間物化合物**226B**製備。化合物**226C**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 7.99 - 7.97 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 3H), 2.83 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 217.9。

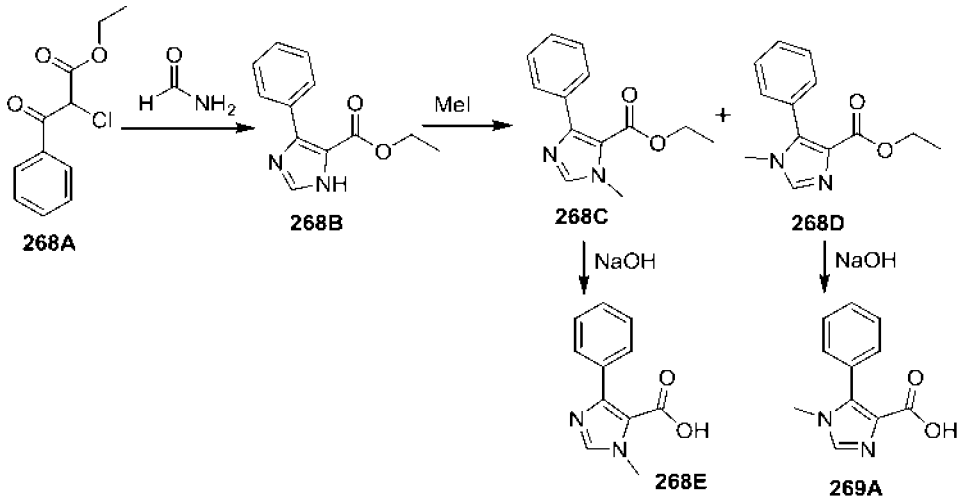
化合物**226** (59.7 mg，58.17%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應羧酸化合物**226C**製備。化合物**226**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 7.13 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.81 - 6.68 (m, 2H), 5.74 - 5.59 (m, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$392.1。

實例122

化合物268-269

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-4-苯基-1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (268)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-5-苯基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺 (269)



在0℃下，將硫醯氯(33.7 g，250 mmol)逐滴添加至含3-側氧基-3-苯基丙酸乙酯(40 g，208 mmol)之$CHCl_3$ (200 mL)。使混合物升溫至25℃持續30分鐘，接著加熱至80℃持續3.5小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1，R_f ~ 0.45)顯示反應完成。LCMS顯示冷卻至室溫後的所需MS，反應混合物用氯仿(40 mL)稀釋，依序用$NaHCO_3$ (水溶液；40 mL × 2)、水(40 mL)，接著鹽水(30 mL)洗滌。有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發獲得呈黃色油狀之粗產物化合物**268A** (48 g，粗產物)。化合物**268A**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.10 - 7.96 (m, 2H), 7.73 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 1.32 - 1.13 (m, 3H)。

將化合物**268A** (20 g，88.2 mmol)、甲醯胺(39.7 g，882 mmol)及H_2O (3.18 g，176 mmol)之溶液加熱至180℃持續3.5小時。冷卻後，向混合物添加水(100 mL)且用DCM (50 mL × 3)萃取，有機相產生沈澱物，過濾及乾燥固體獲得呈灰白色固體狀之化合物268B (1.45 g，產率：7.6%)。化合物**268B**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.26 - 12.66 (m, 1H), 7.96 - 7.78 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.26 (m, 3H), 4.33 - 4.09 (m, 2H), 1.33 - 1.13 (m, 3H)。

向NaH (277 mg，6.94 mmol，60%純度)於DMF (5 mL)中之溶液中分部分添加化合物**268B** (1.25 g，5.78 mmol)且攪拌30分鐘，接著添加CH_3I (903 mg，6.36 mmol)，在15℃下攪拌混合物2小時。混合物用水(15 mL)淬滅且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取，有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，藉由製備型HPLC(中性)純化殘餘物獲得化合物**268C**及**268D**。化合物**268C** (430 mg，產率：64.7%，黃色固體)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.67 (br d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 3H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

化合物**268D** (380 mg，產率：57.1%，黃色固體)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.54 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

在15℃下攪拌化合物**268C** (200 mg，869 μmol)及NaOH (69.5 mg，1.74 mmol)於THF (5 mL)、H_2O (1 mL)中之混合物12小時。TLC (乙酸乙酯，R_f ~ 0)顯示反應完成，真空移除有機溶劑，水層用1N HCl調整至pH ~ 5產生沈澱物，過濾及乾燥固體獲得呈白色固體狀之化合物**268E** (120 mg，產率：68.3%)。化合物**268E**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) *δ* 12.90 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (br d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.38 - 7.21 (m, 3H), 3.80 (s, 3H)。

化合物**268** (40.2 mg，產率27.2%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**268E**製備。化合物**268**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) *δ* 8.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.31 - 7.18 (m, 8H), 5.52 (ddd, *J* = 3.5, 7.4, 10.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.21 (dd, *J* = 3.5, 14.1 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 10.6,

14.1 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 377.1。

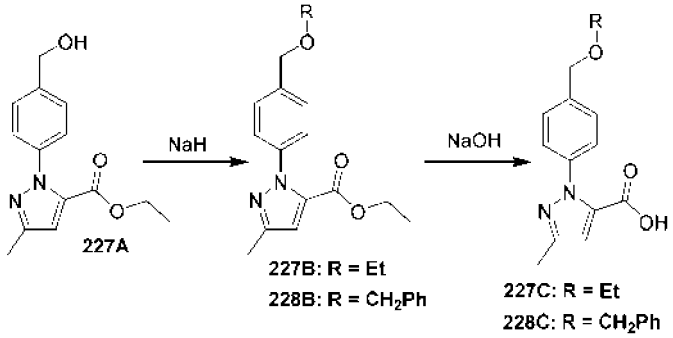
遵照用於中間物化合物**268E**及化合物**268**之程序，製備中間物化合物**269A**及化合物**269**。化合物**269A** (130 mg，產率：74%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 5H), 3.40 (s, 3H)。化合物**269** (32.4 mg，產率：37.5%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.67 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 4H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 5.64 (dt, *J* = 5.3, 7.5 Hz, 1H), 5.44 (br s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.41 (dd, *J* = 5.3, 14.1 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 7.4, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 377.1。

實例123

化合物227-228

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(4-(乙氧基甲基)苯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (227)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(4-((苯甲基氧基)甲基)苯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (228)



向3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(2 g，12.97 mmol)、[4-(羥基甲基)苯基]硼酸(3.94 g，25.94 mmol)於NMP (200 mL)中之溶液中添加吡啶(2.05 g，25.94 mmol，2.09 mL)、$Cu(OAc)_2$ (3.53 g，19.45 mmol)、4A° MS

(20 g，12.97 mmol)。在25℃下攪拌24小時之後，過濾混合物。濾液用H_2O (500 mL)洗滌，用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。有機相用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1至3/1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之中間物化合物**227A** (1 g，產率：29.62%)。化合物**227A**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.34 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 261.0。

在0℃下，向化合物**227A** (350 mg，1.34 mmol)及苯甲基溴(458 mg，2.68 mmol，318 μL)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (160 mg，4.02 mmol，60%純度)。在25℃下攪拌混合物1小時。混合物用NH_4Cl (1 mL)淬滅，用H_2O (30 mL)稀釋，用乙酸乙酯 (20 mL × 3)萃取，合併有機相，且用NaCl (50 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1至5:1)純化殘餘物獲得化合物**228B** (350 mg，產率：64.85%，黃色油狀物)。化合物**228B**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 - 7.28 (m, 9H), 6.87 - 6.78 (m, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 351.0。

向化合物**228B** (350 mg，998.83 μmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液中添加NaOH (119 mg，3.00 mmol)。在25℃下攪拌混合物3小時。濃縮反應混合物且添加20 mL水，混合物用MTBE (10 mL × 2)萃取，在0℃下將水層藉由1N HCl酸化至pH ~ 2~3，且用EtOAc (20 mL × 2)萃取，有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮獲得殘餘物。化合物**228C** (270 mg，產率：83.86%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.58

- 12.95 (m, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 9H), 6.79 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 323.0。

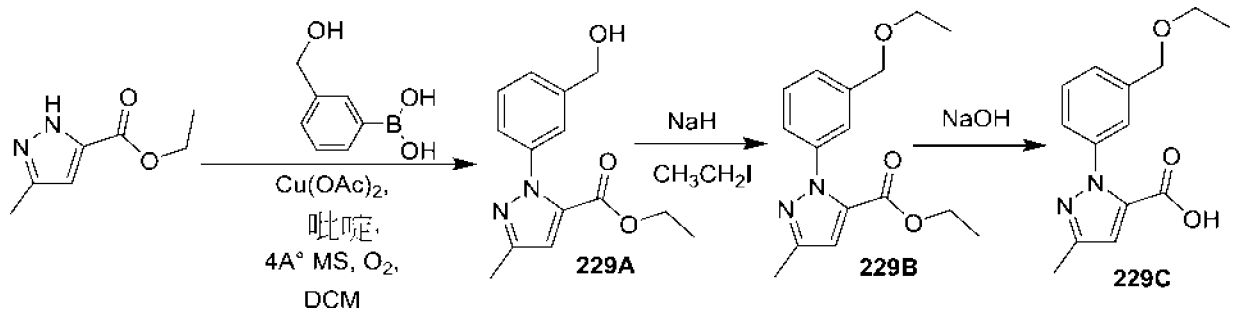
化合物**228** (37.6 mg，產率：51.78%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**228C**製備。化合物**228**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 12H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 5.33 - 5.17 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 3.18 (dd, *J* = 3.2, 13.6 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 10.8, 13.7 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 497.2。

使用與化合物**228C**相同之程序獲得呈白色固體狀之中間物化合物**227C** (300 mg，產率：95.04%)。化合物**227C**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.20 (br s, 1H), 7.47 - 7.24 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.50 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 261.0。

化合物**227** (31 mg，產率：54.75%，淡黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**227C**製備。化合物**227**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 7H), 7.13 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.19 (dd, *J* = 3.0, 13.6 Hz, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 435.1。

實例124

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(3-(乙氧基甲基)苯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (229)



向含3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯(3 g，19.46 mmol)、[3-(羥基甲基)苯基]硼酸(4.44 g，29.19 mmol)、4A° MS (8 g)及吡啶(1.69 g，21.41 mmol，1.8 mL)之DCM (70 mL)添加$Cu(OAc)_2$ (4.59 g，25.30 mmol)，在25℃下，在O_2氣球(15 psi)下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物去除4A° MS及催化劑，接著濃縮濾液。藉由製備型HPLC (TFA條件)純化殘餘物。獲得呈無色油狀之化合物**229A** (1.8 g，產率：35.54%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

在0℃下，向化合物**229A** (465 mg，1.79 mmol)及碘乙烷(1.4 g，8.95 mmol，0.75 mL)於無水DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (214.8 mg，5.37 mmol，60%純度)，接著使混合物在25℃下反應2小時。反應混合物在0℃下用50 mL飽和NH_4Cl淬滅，用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取，有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)純化殘餘物。獲得呈無色油狀之化合物**229B** (443 mg，產率：85.83%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.36 (m, 3H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.23 (t, J = 2.4, 7.1 Hz, 6H)。

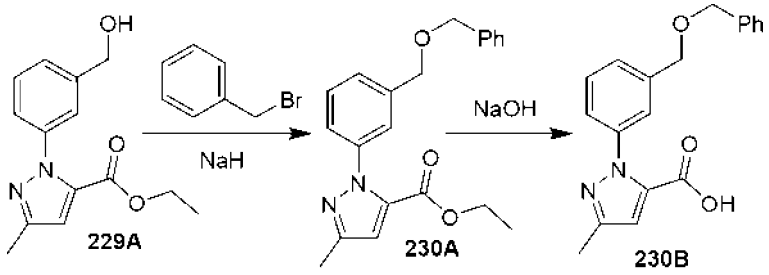
向化合物**229B** (443 mg，1.54 mmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (6

mL)中之溶液中添加NaOH (184.8 mg，4.62 mmol)。在25℃下攪拌混合物2小時。濃縮反應混合物且添加20 mL水，且混合物用MTBE (10 mL × 2)萃取，在0℃下藉由1N HCl將水層酸化至pH ~ 2至3，且用EtOAc (10 mL × 2)萃取，有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**229C** (400 mg，產率：99.79%)，其可直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.48 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.16 - 1.12 (m, 3H)。

化合物**229** (30.1 mg，產率：47.21%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**229C**製備。化合物**229**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 8H), 6.99 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.31 - 5.20 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.17 (br dd, J = 3.4, 13.8 Hz, 1H), 2.80 (br dd, J = 10.6, 13.7 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.11 (t, J=6.9 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 435.1。

實例125

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(3-((苯甲基氧基)甲基)苯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (230)



在0℃下，向化合物**229A** (472 mg，1.81 mmol)及溴甲基苯(1.55 g，9.05 mmol，1.1 mL)於無水DMF (15 mL)中之溶液中添加NaH (218

mg，5.43 mmol，60%純度)，接著使混合物在25℃下反應2小時。反應混合物在0℃下用50 mL飽和NH_4Cl淬滅，用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)純化殘餘物。獲得呈無色油狀之化合物**230A** (623 mg，產率：98.23%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.41 (m, 3H), 7.37 - 7.34 (m, 5H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.23 - 4.18 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

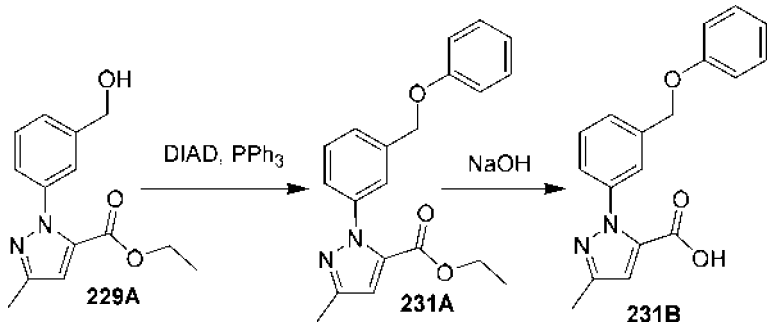
向化合物**230A** (623 mg，1.78 mmol)於MeOH (15 mL)及H_2O (8 mL)中之溶液中添加NaOH (214 mg，5.34 mmol)。在25℃下攪拌混合物2小時。濃縮反應混合物且添加20 mL水，混合物用MTBE (10 mL × 2)萃取，在0℃下將水層藉由1N HCl酸化至pH ~ 2~3，且用EtOAc (10 mL × 2)萃取，有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮獲得殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**230B** (569 mg，產率：99.16%)，其可直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 - 7.23 (m, 10H), 6.80 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)。

化合物**230** (33.3 mg，產率：54.97%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**230B**製備。化合物**230**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 12H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.30 - 5.21 (m, 1H), 4.51 (d, J = 2.9 Hz, 4H), 3.17 (dd, J = 3.4, 13.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.6, 13.7 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 497.1。

實例126

化合物231、438、442

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(3-(苯氧基甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (231)



向化合物**229A** (400 mg，1.54 mmol)及苯酚(174 mg，1.85 mmol)於無水THF (10 mL)中之懸浮溶液中添加PPh_3 (605 mg，2.31 mmol)，接著在N_2下緩慢地添加DIAD (467 mg，2.31 mmol，449 μL)。混合物在25℃下在N_2下反應12小時。將反應混合物溶解於DCM (30 mL)及H_2O (20 mL)中，接著用DCM(20 mL × 2)萃取，合併有機層且混合物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 4/1)純化殘餘物。獲得呈無色油狀之化合物**231A** (489.7 mg，產率：94.53%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

向化合物**231A** (551 mg，1.64 mmol)於MeOH (5 mL)及H_2O (5 mL)中之溶液中添加NaOH (262 mg，6.56 mmol)。在25℃下攪拌混合物1小時。濃縮反應混合物且添加10 mL水，且混合物用MTBE (10 mL × 2)萃取，在0℃下藉由1N HCl將水層酸化至pH ~ 2~3，且用EtOAc (10 mL × 2)萃取，有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**231B** (490 mg，產率：96.90%)，其可直接用於下一步驟。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 1.0, 8.7 Hz, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)。

化合物**231** (68 mg，產率：65.87%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**231B**製備。化合物**231**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 10H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 3H), 6.91 (br t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.28 - 5.20 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.17 (dd, J = 3.3, 13.9 Hz, 1H), 2.80 (br dd, J = 10.5, 13.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H)。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(3-((苯甲基氧基)甲基)苯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (438)**

化合物**438** (2.9 g，產率：86.54%，白色固體)自相應中間物化合物**229A**，藉由用苯甲基溴烷基化，隨後酯水解，且如化合物**12**中與中間物**274D**偶合來製備。化合物**438**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 13H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.53 (d, J=3.1 Hz, 4H), 3.32 - 3.16 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 10.6, 13.7 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 497.2。

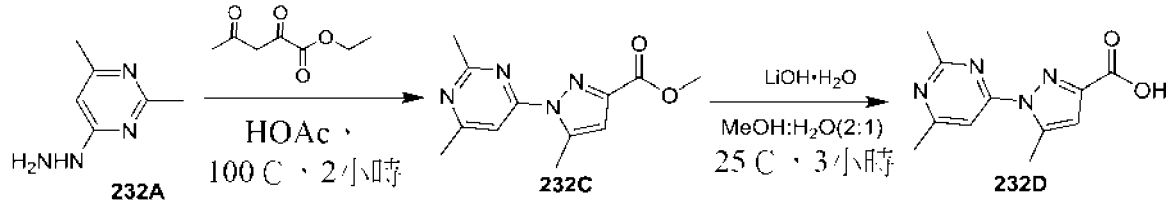
***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (442)**

化合物**442** (50 mg，產率：50.01%，黃色固體)自相應中間物化合物**229A**，藉由將其經甲磺酸酯轉化成嗎啉基衍生物來製備。嗎啉基衍生物進行酯水解且如化合物**12**中與中間物**274D**偶合。化合物**442**：^{1}H NMR

(400MHz, CD_3CN) δ 7.34 - 7.15 (m, 11H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.39 (dd, J = 4.6, 8.0, 9.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 9.4, 14.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 4H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 476.2。

實例127

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺 (232)



向4-氯-2,6-二甲基嘧啶(3.0 g，21.04 mmol)於EtOH (40 mL)中之溶液中加入$NH_2NH_2.H_2O$ (10.5 g，210.40 mmol)。在70℃攪拌混合物2小時。混合物冷卻至室溫且減壓濃縮獲得呈黃色固體狀之中間物化合物**232A** (2.30 g，62.60%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 6.33 (br s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

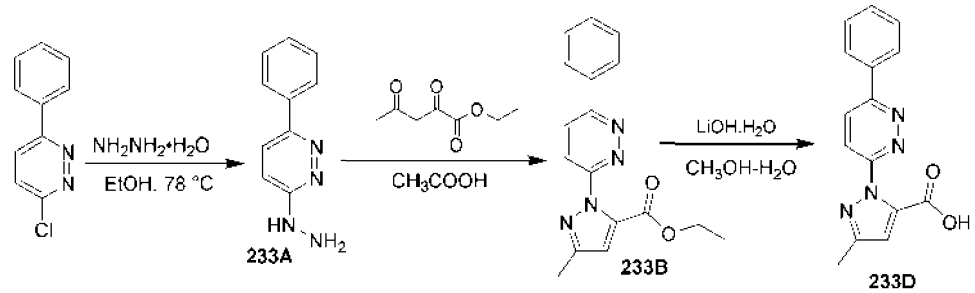
向化合物**232A** (2.30 g，13.17 mmol，HCl)於AcOH (30 mL)中之溶液加入2,4-二側氧基戊酸乙酯(2.08 g，13.17 mmol)。在100℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮反應混合物移除AcOH，接著用H_2O稀釋，pH藉由逐漸添加$NaHCO_3$調整至約9，接著分配於EtOAc (20 mL × 3)之間，經Na_2SO_4乾燥。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；40 g SepaFlash® 二氧化矽急驟管柱，溶離劑0~50% 乙酸乙酯/石油醚梯度@ 30 mL/min)純化殘餘物，接著藉由製備型HPLC(鹼性條件)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**232C** (50 mg，1.46%產率)。化合物**232C**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 - 7.71 (m, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 2.82 -

2.74 (m, 3H), 2.73 - 2.66 (m, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 3H), 1.47 - 1.38 (m, 3H)。化合物**232D** (38 mg，85.18%產率，白色固體)如實例**85**中，自相應中間物化合物**232C**製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

化合物**232** (48.4 mg，57.40%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**232D**製備。化合物**232**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (s, 1H), 7.40 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 6.80 (br s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.77 - 5.69 (m, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 407.1。

實例128

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(6-苯基噠嗪-3-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (233)



向3-氯-6-苯基噠嗪(1.00 g，5.25 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加$N_2H_4.H_2O$ (2.63 g，52.46 mmol，2.55 mL)。在78℃下攪拌10小時之後，減壓濃縮反應混合物移除溶劑。殘餘物用石油醚30 mL稀釋，攪拌30分鐘，接著過濾獲得呈灰色殘餘物之粗中間物產物**233A**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H)。

向化合物**233A** (1.30 g，6.98 mmol)於CH_3COOH (12 mL)中之溶液

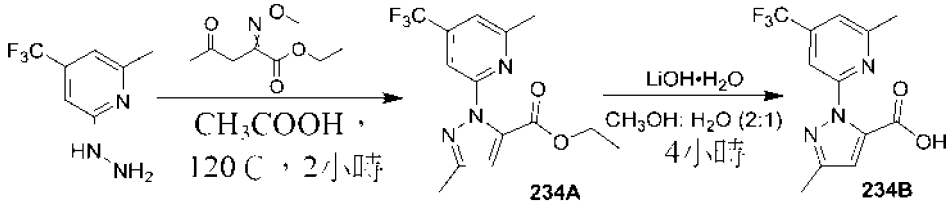
中添加2,4-二側氧基戊酸乙酯(1.10 g，6.98 mmol，985.61 μL)，接著在120℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮反應混合物以移除溶劑。殘餘物用溶劑乙酸乙酯(70 mL)稀釋且用溶劑$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL × 3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=30/1至10/1)純化殘餘物獲得殘餘物。粗產物藉由製備型HPLC (酸條件)進一步分離。獲得呈白色固體狀之化合物**233B** (270.00 mg，875.69 μmol，12.55%產率)。

向化合物**233B** (180.0 mg，583.79 μmol)於MeOH (6 mL)及H_2O (3.00 mL)中之混合物一次性添加$LiOH \cdot H_2O$ (73.5 mg，1.75 mmol)且在25℃下攪拌混合物6小時。減壓濃縮反應混合物移除MeOH。殘餘物用H_2O (20 mL)稀釋，用1N HCl調整至pH ~ 3，接著用EtOAc (60 mL ×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**233D** (160.00 mg，97.78%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 2.73 (s, 3H)。

化合物**233** (67.0 mg，63.93%產率白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**233D**製備。化合物**233**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 2H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.75 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 5.76 - 5.71 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 2.85 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 455.1。

實例129

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (234)



向2-肼基-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶(400 mg，2.09 mmol)於CH_3COOH (4 mL)中之溶液中添加2-(甲氧基亞胺基)-4-側氧基戊酸乙酯(391 mg，2.09 mmol)，接著在120℃下攪拌混合物2小時。混合物用CH_2Cl_2 (70 mL)稀釋且藉由飽和碳酸氫鈉(20 mL × 2)及飽和鹽水(20 mL × 2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟管柱層析(SiO_2，石油醚：乙酸乙酯 = 10:1至3:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之所提出之化合物**3** (150 mg，22.91%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.08 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.44 - 1.41 (m, 3H)。

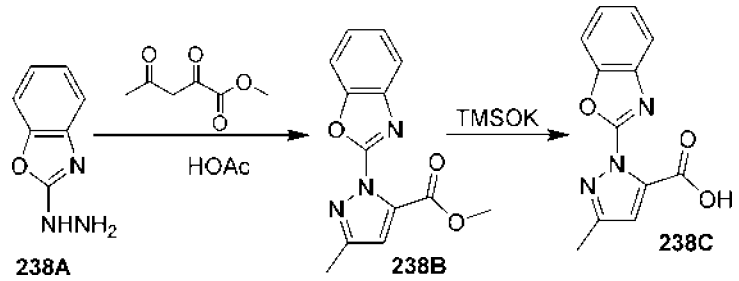
向化合物**234A** (100 mg，319.21 μmol)於MeOH (4 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加LiOH • H_2O (53 mg，1.28 mmol)，接著在25℃下攪拌混合物4小時。減壓濃縮反應混合物移除MeOH。殘餘物用H_2O (10 mL)稀釋，用1N HCl調整至pH ~ 3，且用EtOAc (40 mL ×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**234B** (80 mg，87.87%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 7.79 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

化合物**234** (24.1 mg，34.58%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應羧酸化合物**234B**製備。化合物**234**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, t =

80 ℃) δ 8.81 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (br, s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 5H), 6.53 (s, 1H), 5.43 - 5.35 (m, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 460.1。

實例130

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(苯并[D]噁唑-2-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (238)



將2-氯苯并[*d*]噁唑 (2.5 g，16.3 mmol)於二噁烷(4 mL)中之溶液逐滴添加至$N_2H_4.H_2O$ (4.07 g，81.4 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液，保持反應溫度低於30℃。在20℃下攪拌反應混合物1小時。蒸發溶劑。添加水(50 mL)且攪拌混合物10分鐘。藉由過濾收集固體且藉由水(50 mL)洗滌濾餅。乾燥濾餅獲得呈白色固體狀之純產物**238A** (2 g，產率：82.4%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (br s, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 1.0, 7.7 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 1.1, 7.7 Hz, 1H), 4.47 (br s, 2H)。

在120℃下攪拌化合物**238A** (1 g，6.70 mmol)及2, 4-二側氧基戊酸甲酯(966 mg，6.70 mmol)於AcOH (5 mL)中之混合物16小時。蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 20:1~3:1)純化粗產物獲得呈灰白色固體狀之化合物**238B** (900 mg，粗產物)。

化合物**238B** (200 mg，777 μmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中添加

TMSOK (199 mg，1.55 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物5小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl (5 mL)中。用EtOAc (10 mL×3)萃取產物。經合併之有機層藉由製備型HPLC (HCOOH)純化獲得呈白色固體狀之化合物**238C** (30 mg，產率：15.9%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.30 (br s, 1H), 7.80 (td, J = 4.2, 8.4 Hz, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 2.69 (s, 3H)。

化合物**238** (21 mg，產率：70%，白色固體)如實例**5**中使用相應羧酸化合物**238C**製備。2DNMR不能確認可能異構體。化合物**238**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 3.2, 5.8 Hz, 1H), 7.51 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.16 (m, 6H), 6.80 - 6.70 (m, 2H), 5.81 - 5.71 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.45 (dd, J = 5.4, 14.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 7.3, 14.1 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 418.1。

實例131

化合物239-242，469-474

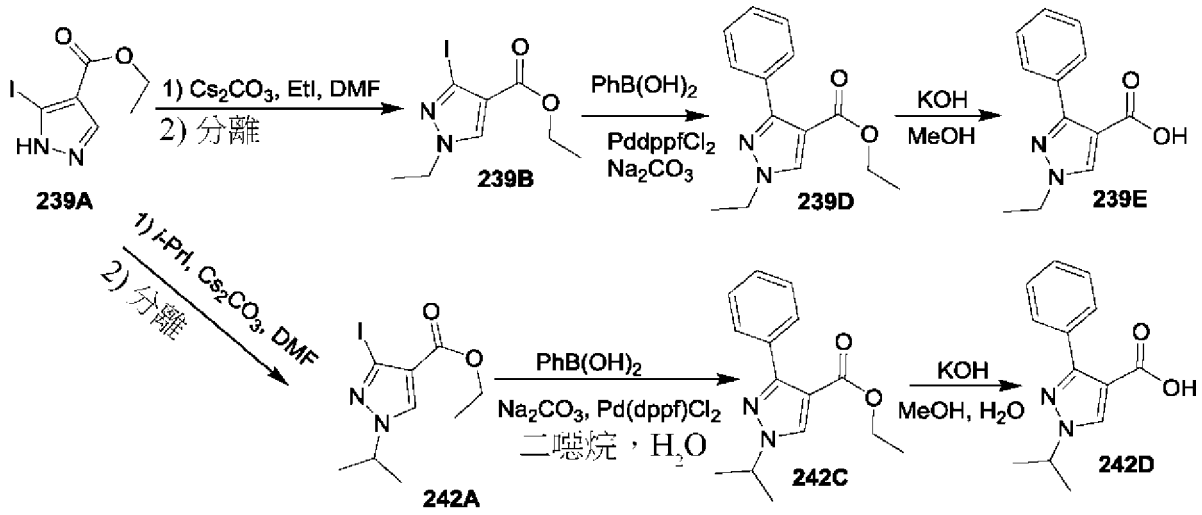
(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-乙基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (239)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-異丙基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (242)

在0℃下，將*p*-TsOH.H_2O (61.3 g，322.27 mmol)於H_2O (20 mL)中之溶液添加至化合物**1** (20.0 g，128.91 mmol)於CH_3CN (400 mL)中之懸浮液。混合物變得澄清。在0℃下攪拌混合物30分鐘。接著，在0℃下，向混合物逐滴添加$NaNO_2$ (13.3 g，193.4 mmol)及KI (32.1 g，193.4

mmol)於H_2O (20 mL)中之溶液。添加之後，在20℃下攪拌混合物1小時。藉由在0℃下添加飽和Na_2SO_3 (~ 100 mL)淬滅混合物。黑色混合物變成黃色。將混合物濃縮至200 mL，接著用DCM (75 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(75 mL × 2)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。用100 mL乙酸乙酯處理殘餘物。藉由過濾移除不溶性物質。濃縮濾液且藉由FCC (PE/EA = 1/1)純化獲得呈白色固體狀之化合物**239A** (17.50 g，產率48.4%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 13.01 - 12.65 (m, 1H), 8.13 -8.11 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 266.8。

將Cs_2CO_3 (7.35 g，22.56 mmol)添加至化合物**239A** (2.0 g，7.52 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中。接著添加EtI (1.50 mL，18.8 mmol)。在25℃下攪拌混合物2.5小時。混合物用EA (50 mL)及H_2O (50 mL)處理。分離有機層且用EA (25 mL × 2)萃取水層。經合併之有機層用鹽水(30 mL × 3)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由FCC (PE/EA = 8/1)純化殘餘物獲得呈無色油狀之化合物**239B** (1.31 g，產率59.2%)。化合物**239B** (**R_f** = 0.24，PE/EA = 8/1)：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.28 (s, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 4H), 1.34 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.25 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。



將Na_2CO_3 (360 mg，3.4 mmol)添加至化合物**239B** (500 mg，1.7 mmol)及苯基硼酸 (311 mg，2.6 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中。接著添加H_2O (2 mL)，隨後$Pd(dppf)Cl_2$ (124 mg，0.17 mmol)。將混合物脫氣3次且加熱至80℃且在80℃下攪拌22小時。經矽藻土墊過濾混合物，且用EA (25 mL × 3)洗滌固體。分隔有機層與濾液，接著用鹽水(30 mL × 2)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由FCC (PE/EA = 10/1)純化殘餘物獲得呈淺黃色油狀之化合物**239D** (380 mg，產率91.5%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 7.99 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 1.5, 7.9 Hz, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 3H), 4.28 - 4.17 (m, 4H), 1.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

向化合物**239D** (380 mg，1.56 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液中添加KOH (875 mg，15.6 mmol)於H_2O (3 mL)中之溶液。在70℃下攪拌混合物2小時。混合物用H_2O (15 mL)稀釋，接著藉由蒸發移除揮發性溶劑。殘餘物用1N HCl酸化至pH ~ 2。藉由過濾收集沈澱物且真空乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**239E** (250 mg，產率74.1%)，其可直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：*δ* 12.19 (br.s., 1H), 8.32 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.24 (m, 3H), 4.17 (q, *J* = 7.3

Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

化合物**239** (80 mg，產率51.3%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**239E**製備。化合物**239**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (br.s., 1H), 7.79 (br.s., 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.32 - 7.17 (m, 8H), 5.32 - 5.22 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.14 (dd, J = 4.0, 14.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H), 1.40 (t, J =7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 391.1。

遵照用於化合物**239**之程序，依序製備中間物化合物**242A**、**242C**及**242D**。化合物**242A** (1.41 g，產率60.9%，無色油狀物)：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.31 (s, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物**242C** (318 mg，產率76.0%，無色液體)：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.39 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。化合物**242D** (119 mg，粗產物，白色固體)：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 12.19 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

化合物**242** (47 mg，產率46.7%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**242D**製備。化合物**242**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 7.99 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 6.85 - 6.78 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.13 - 6.05 (m, J = 6.2 Hz, 1H), 5.57 - 5.42 (m, 2H), 4.51 (spt, J = 6.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 4.7, 14.0

Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 8.0, 14.2 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 405.2。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-乙基-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (469)

化合物**469** (130 mg，產率49%，白色固體)如化合物**12**中，自使用與化合物**239E**類似之程序製備的相應中間物羧酸1-乙基-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酸製備。化合物**469**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.21 (s, 1H), 7.89 - 7.45 (m, 3H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.10 (m, 7H), 5.33 - 5.22 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 1.45 (br t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 409.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-乙基-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (470)

化合物**470** (140 mg，產率66.8%，白色固體)如化合物**12**中，自使用與化合物**239E**類似之程序製備的相應中間物羧酸1-乙基-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酸製備。化合物**470**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 4H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.15 (dd, *J* = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 1.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 409.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (471)

化合物**471** (90 mg，產率32.9%，白色固體)如化合物**12**中，自使用

與化合物**239E**類似之程序製備的相應中間物羧酸1-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲酸製備。化合物**471**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.31 - 7.14 (m, 5H), 7.13 - 7.01 (m, 2H), 5.31 - 5.16 (m, 1H), 4.24 - 4.03 (m, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 409.1。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2-氟苯基)-1-異丙基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (472)

化合物**472** (88 mg，產率45.8%，白色固體)如化合物**12**中，自使用與化合物**242D**類似之程序製備的相應中間物羧酸3-(2-氟苯基)-1-異丙基-1H-吡唑-4-甲酸製備。化合物**472**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 - 7.05 (m, 9H), 5.26 - 5.16 (m, 1H), 4.52 (td, J = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 3.09 (br, dd, J = 3.9, 14.2 Hz, 1H), 2.78 (br.dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H), 1.48 - 1.39 (m, 6H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 423.2。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3-氟苯基)-1-異丙基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (473)

化合物**473** (51 mg，產率41.2%，淺黃色固體)如化合物**12**中，自使用與化合物**242D**類似之程序製備的相應中間物羧酸3-(3-氟苯基)-1-異丙基-1*H*-吡唑-4-甲酸製備。化合物**473**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 5.34 - 5.25 (m, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H),

3.15 (dd, *J* = 4.0, 14.1 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J*=9.8, 14.0 Hz, 1H), 1.44 (d, *J*=6.4 Hz, 6H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 423.2。

_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-1_H_-吡唑-4-甲醯胺 (474)

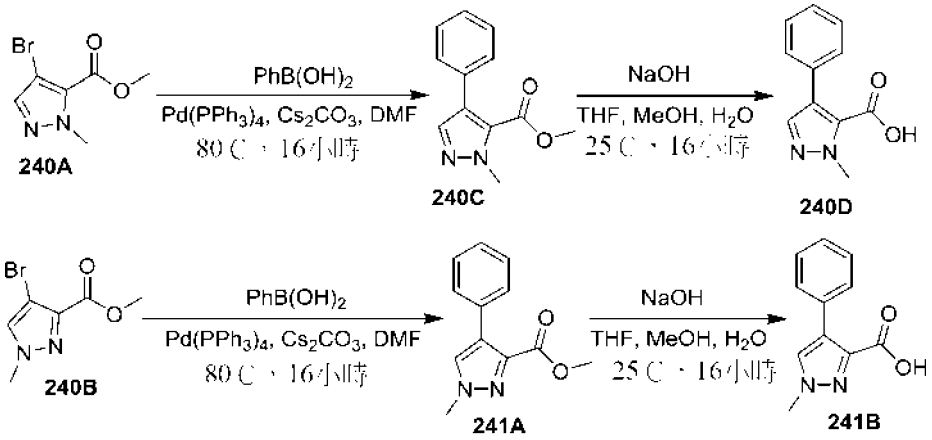
化合物**474** (80 mg，產率52.6%，白色固體)如化合物**12**中，自使用與化合物**242D**類似之程序製備的相應中間物羧酸3-(4-氟苯基)-1-異丙基-1*H*-吡唑-4-甲酸製備。化合物**474**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 - 7.39 (m, 4H), 7.34 - 7.17 (m, 5H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 423.2。

實例132

化合物240-241

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-乙基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (240)

(S)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-4-苯基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺 (241)



在0℃下，在N_2下，向4-溴-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯(15.0 g，73.2

mmol)及Cs_2CO_3 (59.6 g，182.9 mmol)於DMF (150 mL)中之混合物逐滴添加MeI (14.7 mL，236.0 mmol)。在25℃下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物，用乙酸乙酯(200 mL × 2)洗滌濾餅。用水(70 mL × 4)洗滌濾液且用乙酸乙酯(150 mL)萃取水相。經合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥，減壓至乾燥。藉由FCC (梯度溶離劑：石油醚/乙酸乙酯100/0至50/50)純化粗產物獲得呈白色固體狀之標題化合物**240A** (8.3 g，產率51.8%)及呈白色固體狀之標題化合物**240B** (7.0 g，產率43.7%)。化合物**240A**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 7.48 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 219.0。化合物**240B**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 7.47 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 219.0。

含化合物**240A** (2.0 g，9.1 mmol)、苯基硼酸(1.3 g，11.0 mmol)、Cs_2CO_3 (8.9 g，27.4 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (211 mg，183 μmol)之DMF (30 mL)脫氣，接著在N_2下加熱至80℃持續16小時。過濾反應混合物，用乙酸乙酯(30 mL × 2)洗滌濾餅。用水(20 mL × 4)洗滌濾液且用乙酸乙酯(50 mL)萃取水相。經合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥，減壓至乾燥。藉由FCC (梯度溶離劑：石油醚/乙酸乙酯100/0至50/50)純化粗產物獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物**240C** (1.0 g，產率47.3%)。化合物**240C**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 7.52 (s, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 4H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.76 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 217.0。

在25℃下，將NaOH (370 mg，9.2 mmol)於H_2O (10 mL)中之溶液添加至化合物**240C** (1.0 g，4.6 mmol)於THF (10 mL)及MeOH (10 mL)

中之溶液。在25℃下攪拌混合物16小時。混合物在25℃下用1N HCl (10 mL)調整至pH ~ 6，且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈淡黃色固體狀之化合物**240D** (900 mg，產率94.1%)。化合物**240D**：^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD)：δ 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 4.14 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 202.9。

化合物**240** (68.6 mg，產率：41.4%)如實例**12**中，自相應中間物羧酸化合物**240D**製備。化合物**240**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 7.46 - 7.39 (m, 4H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 3H), 6.73 - 6.68 (m, 2H), 6.14 - 6.07 (m, 1H), 5.57 - 5.46 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.19 (dd, *J* = 4.8, 14.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 8.0, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 377.1。

遵照用於化合物**240**之程序，自中間物化合物**241B**製備化合物**241** (90 mg，產率58.5%，白色固體)。化合物**241**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 6H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 5.69 - 5.62 (m, 1H), 5.43 (br s, 1H),3.94 (s, 3H), 3.42 (dd, *J* = 5.2, 14.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 7.6, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 377.1。

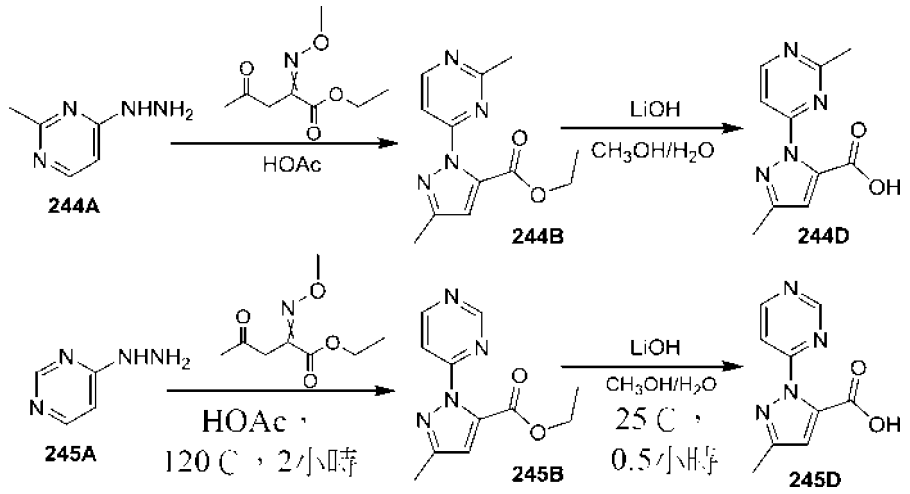
實例133

化合物244-245

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(2-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (244)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(嘧啶-4-基)-1*H*-吡

唑-5-甲醯胺 (245)



將4-氯-2-甲基嘧啶(5.00 g，38.89 mmol)及$N_2H_4.H_2O$ (22.91 g，388.90 mmol，22.24 mL，85%純度)於EtOH (100 mL)中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著在70℃下，在N_2氛圍下攪拌混合物2小時。減壓濃縮混合物獲得粗產物，粗產物藉由PE (50 mL)洗滌且過濾，藉由管柱層析(DCM:CH_3OH=10:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**244A** (1.60 g，33.14%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.48 (br s, 1H), 4.31 (br s, 2H), 2.30 (s, 3H)。

向化合物**244A** (900.0 mg，7.25 mmol)於CH_3COOH (12 mL)中之溶液中添加2-(甲氧基亞胺基)-4-側氧基戊酸乙酯(1.36 g，7.25 mmol)，接著在120℃下攪拌混合物2小時。殘餘物用溶劑EtOAc (70 mL)稀釋且用溶劑$NaHCO_3$飽和溶液(20 mL × 3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(PE:EA = 30/1至10/1)純化殘餘物獲得粗產物。藉由製備型HPLC(鹼性條件)進一步分離粗產物獲得呈白色固體狀之化合物**244B** (158.0 mg，8.85%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.35 - 1.32 (m, 3H). MS (ESI)

m/z $(M+1)^+$ 247.1。

向化合物**244B** (130.0 mg，527.90)於MeOH (8 mL)及H_2O (4 mL)中之混合物一次性添加LiOH • H_2O (88.6 mg，2.11 mmol)且在25℃下攪拌混合物0.5小時。減壓濃縮反應混合物移除MeOH。殘餘物用H_2O (10 mL)稀釋，用1N HCl調整至pH ~ 3，接著用EtOAc (40 mL ×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**244D** (110.00mg, 95.49%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 219.1。

化合物**244** (40.0 mg，33.17%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**244D**製備。化合物**244**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 7.10 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.81 (d, J = 6.0Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 393.1。

遵照用於化合物**244A**之程序，自4-氯嘧啶及$NH_2NH_2.H_2O$獲得化合物**245A** (1.80 g，49.37%產率，褐色固體)。化合物**245A**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.32 (s, 2H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.32 (m, 2H)。

遵照用於化合物**244B**之程序，獲得呈白色固體狀之化合物**245B** (586.0 mg，2.52 mmol，17.39 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.69 (m, 1H), 6.56 (s, 1H),

4.34 - 4.38 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.31 - 1.24 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 233.1。

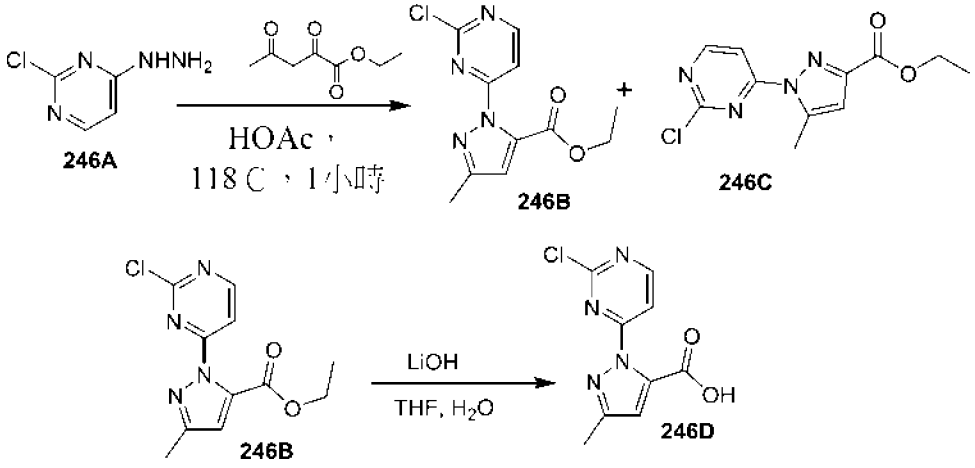
遵照用於化合物**244D**之程序，獲得呈白色固體狀之化合物**245D** (476.0 mg，2.33 mmol，93.30%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.27 (s, 3H)。

化合物**245** (35.0 mg，28.33%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應羧酸化合物**245D**製備。化合物**245**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.19 - 3.16 (m, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.29 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 379.1。

實例134

化合物246、431-437、448

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(2-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (246)



在0~5℃下，向2,4-二氯嘧啶(10 g，67.12 mmol)及Et_3N (10.2 mL，

73.83 mmol)於EtOH (120 mL)中之溶液中添加$NH_2NH_2.H_2O$ (4.6 mL，80.54 mmol)。在5℃下攪拌混合物1.5小時。濃縮混合物。殘餘物在EtOH (15 mL)及水(15 mL)中濕磨獲得呈黃色油狀之化合物**246A** (4 g，41.22%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 - 8.79 (m, 1H), 8.09 - 7.63 (m, 1H), 6.82 - 6.59 (m, 1H), 4.82 - 4.30 (m, 2H)。

在118℃下攪拌2,4-二側氧基戊酸乙酯(4.38 g，27.67 mmol)、化合物**246A** (4 g，27.67 mmol)於AcOH (60 mL)中之混合物1小時。混合物在DCM (50 mL)中。有機層用水(10 mL)、$NaHCO_3$洗滌至pH ~ 8~9，且經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=10/1至5:1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**246B** (650 mg，8.81%產率)。獲得呈白色固體狀之化合物**246C** (240 mg，3.25%產率)。化合物**246B**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.34 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.2 Hz, 3H)。化合物**246C**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.32 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.30 - 1.20 (m, 3H)。

向化合物**246B** (300 mg，1.12 mmol)於THF (36 mL)及H_2O (12 mL)中之混合物添加$LiOH.H_2O$ (27.1 mg，645.87 μmol)。在31℃下攪拌混合物1小時。濃縮混合物且用1M HCl酸化至pH ~ 5，接著用氯仿:異丙醇=10:1 (10 ml × 2)萃取。此經合併之有機相用NaCl飽和水溶液洗滌且經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空移除溶劑獲得呈白色固體狀之化合物**246D** (200 mg，74.83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 14.19 - 13.39 (m, 1H), 8.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.28

(s, 3H)。

化合物**246** (2.7 mg，產率：12.35%，白色固體)如實例**5**中，自相應羧酸化合物**246D**製備。化合物**246**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 9.16 - 9.11 (m, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.23 (br s, 4H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.42 (br s, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 1H), 2.88 - 2.84 (m, 1H), 2.27 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 413.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(2-異丙基嘧啶-4-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (431)**

化合物**431** (65 mg，產率87.0%，白色固體)係藉由以下方式製備：使中間物**246B**與4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼喃進行鈴木偶合(suzuki couple)隨後使用針對化合物**12**之程序酯水解，且氫化且如化合物**12**中與中間物**274D**偶合獲得化合物**431**。化合物**431**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 9.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 5.52 - 5.41 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.04 (dd, J = 6.9, 12.2 Hz, 6H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 421.2。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(2-乙炔基嘧啶-4-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (432)**

化合物**432** (35 mg，產率43.5%，白色固體)係藉由以下方式製備：使中間物**246B**與4乙炔基三甲基矽烷偶合隨後移除三甲基矽烷基，接著使用如化合物**12**之程序酯水解，且如化合物**12**中與中間物**274D**偶合獲得化

合物**432**。化合物**432**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 9.14 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 5.46 - 5.35 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.19 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 9.0, 14.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 403.1。

(*S*)-1-(2-乙炔基嘧啶-4-基)-*N*-(4-氟-3-側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (433)

化合物**433** (35 mg，產率43.5%，白色固體)係藉由以下方式製備：使中間物**246B**與4乙炔基三甲基矽烷偶合，隨後移除三甲基矽烷基，接著使用如化合物**12**之程序酯水解，且使用如化合物**12**中之程序與(2*S*,3*S*)-3-胺基-1-氟-4-苯基丁-2-醇鹽酸鹽偶合獲得化合物**433**。化合物**433**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 9.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 3H), 6.38 s, 1H), 5.50 - 5.21 (m, 2H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.19 (dd, J = 4.9, 13.9 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 9.8, 14.1 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 392.1。

***N*-(4-胺基-3-羥基-4-側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(2-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (434)**

化合物**434** (80 mg，產率15.2%，白色固體)係藉由以下方式製備：使**246B**與中間物**274D**使用如化合物**12**中之程序偶合獲得化合物**434**。化合物**434**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 8.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 5.5, 19.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.14 (m, 7H), 6.55 - 6.41 (m, 1H), 4.57 - 4.31 (m, 1H),

4.19 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.04 - 2.66 (m, 2H), 2.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 415.0。

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(2-氯嘧啶-4-基)-5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺 (435)

化合物**435** (160 mg，產率46.02%，白色固體)係藉由以下方式製備：使中間物**246C**與中間物**12G**使用如化合物**12**中之程序偶合獲得化合物**435**。化合物**435**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 8.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.68 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 415.0。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (436)**

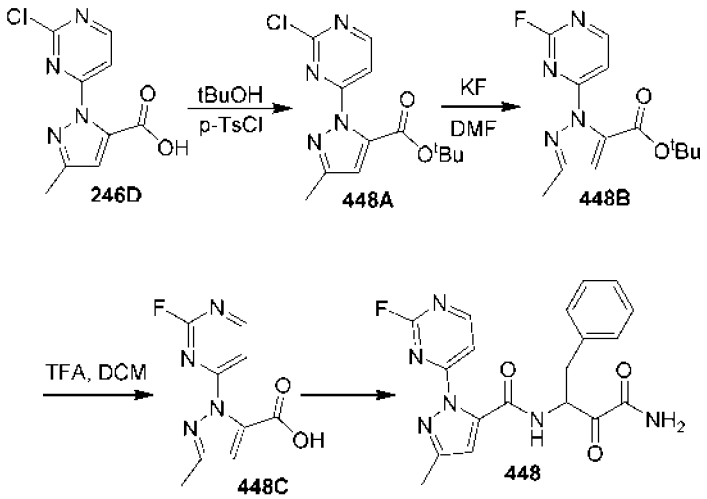
化合物**436** (25 mg，產率57.7%，白色固體)係藉由以下方式製備：使中間物**246D**用甲醇鈉處理且與中間物**274D**使用如化合物**12**中之程序偶合獲得化合物**436**。化合物**436**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 9.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 5.45 - 5.36 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 3.3, 13.9 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 10.1, 13.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 409.2。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (437)**

化合物**437** (30 mg，產率81.32%，白色固體)係藉由以下方式製備：

使中間物**246D**使用鈀催化之偶合條件用氰化鋅處理，隨後與中間物**274D**使用如化合物**12**中之程序偶合獲得化合物**437**。化合物**437**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 9.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 5H), 6.57 (s, 1H), 5.51 - 5.31 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 4.2, 13.9 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 9.4, 14.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 404.1。

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (448)**



向化合物**246D** (400 mg，1.68 mmol)於2-甲基丙-2-醇(6.2 g，83.65 mmol，8.00 mL)及THF (10 mL)中之溶液中添加吡啶(928 mg，11.73 mmol，947 μL)，接著在0℃下一次性添加p-TsCl (799 mg，4.19 mmol)。在25℃下攪拌混合物48小時。在0℃下用飽和$NaHCO_3$淬滅反應物，混合物用EA (20 mL × 2)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；24g SepaFlash® 二氧化矽急驟管柱，溶離劑0~10%~20%乙酸乙酯/石油醚梯度@ 35 mL/min)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**448A** (400 mg，產率81.0%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 1H), 6.59

(s, 1H), 2.34 (m, 3H), 1.59 (m, 9H)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 295.1。

向化合物**448A** (400 mg，1.36 mmol)於DMF (13 mL)中之溶液中添加KF (788 mg，13.57 mmol)及二環己-18-冠-6 (51 mg，135.71 μmol)。在120℃下，在N_2下，攪拌混合物3小時。將反應物冷卻至室溫且添加冰水(80 mL)，形成白色沈澱物。藉由過濾收集固體。藉由製備型HPLC (HCl條件)純化殘餘物。管柱：YMC-Actus Triart C18 100×30mm×5μm；移動相：[水(0.05%HCl)-ACN]；B%：55%-85%，9.5min。獲得呈白色固體狀之化合物**448B** (130 mg，產率：34.4%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (dd, *J* = 2.0, 5.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 3.2, 5.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.59 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 279.1。

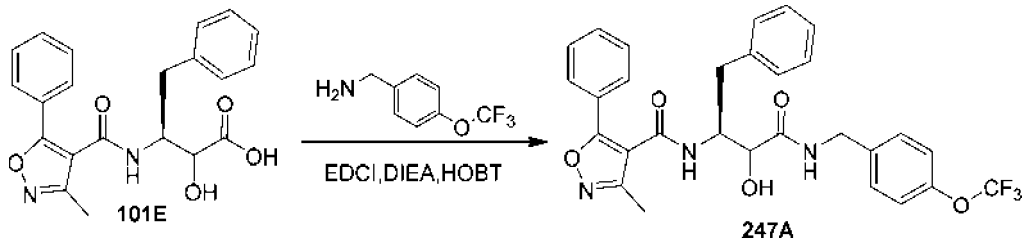
向化合物**448B** (130 mg，467.15 μmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加TFA (2.31 g，20.26 mmol，1.5 mL)。在25℃下攪拌混合物5小時。濃縮反應物獲得殘餘物。殘餘物未經純化即用於下一步驟。獲得呈黃色固體狀之化合物**448C** (105 mg，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (dd, *J* = 2.1, 5.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 3.5, 5.5 Hz, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 222.9。

化合物**448** (35 mg，產率69.7%，白色固體)使用中間物**246D**及**448C**使用如化合物**12**中之程序獲得化合物**448**。化合物**448**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：*δ* 9.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.76 (dd, *J* = 2.0, 5.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 3.5, 5.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 5H), 6.53 (s, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 3.14 (dd, *J* = 4.0, 14.1 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 9.3, 14.1 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) *m/z*

$(M+H)^+$ 397.1。

實例135

(*S*)-*N*-(3,4-二側氧基-1-苯基-4-((4-(三氟甲氧基)苯甲基)胺基)丁-2-基)-3-甲基-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺 (247)



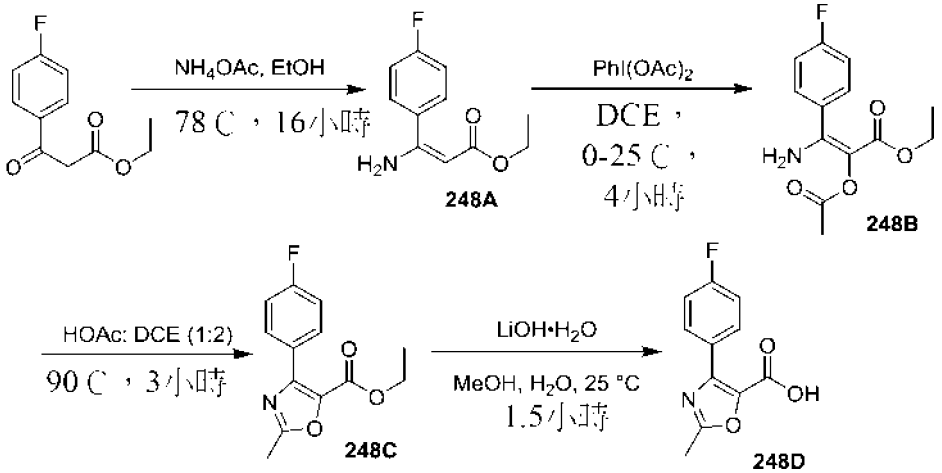
向化合物**101E** (500.0 mg，1.31 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加[4-(三氟甲氧基)苯基]甲胺(250.4 mg，1.31 mmol，200 μL)、DIEA (507.9 mg，3.93 mmol，690 μL)、HOBt (53.1 mg，393.00 μmol)及EDCI (301.4 mg，1.57 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。混合物用H_2O (100 mL)稀釋，用EA (30 mL)萃取，用HCl (1M，30 mL)、飽和$NaHCO_3$ (水溶液，30mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**247A** (80.0 mg，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 - 8.20 (m, 1H), 7.57 - 7.11 (m, 15H), 5.90 - 5.64 (m, 1H), 4.71 - 4.56 (m, 1H), 4.10 - 3.90 (m, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 3H)。

向化合物**247A** (80.0 mg，144.53 μmol)於DCM (10 mL)及DMSO (1mL)中之溶液中添加DMP (183.9 mg，433.59 μmol)。在25℃下攪拌混合物3小時。混合物用10% $Na_2S_2O_3$ (水溶液):飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (1:1，20 mL)淬滅，用DCM (10 mL)萃取且用鹽水(20 mL × 3)洗滌。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。粗產物用CH_3CN (5 mL)濕磨且過

濾。獲得呈白色固體狀之化合物**247** (20.0 mg，產率25.1%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 - 9.43 (m, 1H), 9.12 - 9.06 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 5H), 7.34 - 7.19 (m, 7H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 4.41 - 4.16 (m, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 2.05 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 552.1。

實例136

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺 (248)



在78℃下攪拌3-(4-氟苯基)-3-側氧基丙酸乙酯(8 g，38.06 mmol)及NH_4OAc (5.87 g，76.12 mmol)於EtOH (450 mL)中之混合物16小時。減壓濃縮反應混合物，且殘餘物用水(60 mL)稀釋，接著用EtOAc (100 mL × 3)萃取。經合併之有機相用飽和$NaHCO_3$ (50 mL × 3)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓移除溶劑獲得殘餘物，將其藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100:1至10:1)純化獲得呈淡黃色油狀之化合物**248A** (7.10 g，89.16%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 3H)。

在0℃下，在N_2下，向化合物**248A** (9 g，43.02 mmol)於DCE (90 mL)中之混合物分三份添加$PhI(OAc)_2$ (18.0 g，55.93 mmol)，在0℃下攪拌混合物3小時，接著緩慢升溫至25℃。接著在25℃下攪拌混合物1小時。反應混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液(200 mL)淬滅且用DCM(200 mL × 3)萃取。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20:1至5:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物248B (6.0 g，52.19%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.49 - 7.35 (m, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

在90℃下攪拌乙基化合物**248B** (6.0 g，22.45 mmol)於DCE (30 mL)及AcOH (15 mL)中之混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，接著減壓濃縮至乾燥獲得殘餘物，將其藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=100:1至10:1)純化獲得呈白色固體狀之化合物**248C** (2.80 g，50.04%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

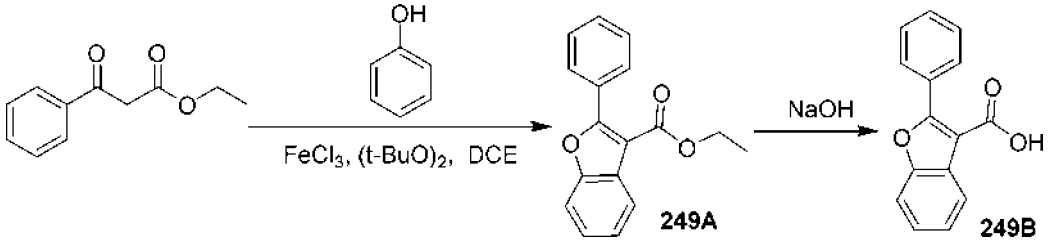
向化合物**248C** (1 g，4.01 mmol)於MeOH (30 mL)及H_2O (15 mL)中之混合物一次性添加$LiOH \cdot H_2O$ (505.1 mg，12.03 mmol)且在25℃下攪拌混合物1.5小時。減壓濃縮反應混合物移除MeOH。殘餘物用1N HCl調整至pH ~ 3，用水(30 mL)稀釋，接著用EtOAc (100 mL ×4)萃取。經合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**248D** (820 mg，92.45%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 2.60 (s,

3H)。

化合物**248** (36.1 mg，24.19%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**248D**製備。化合物**248**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.80 - 6.71 (m, 2H), 5.74 - 5.68 (m, 1H), 5.58 (br s, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.53 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 396.0。

實例137

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-苯基苯并呋喃-3-甲醯胺(249)



在氮氣下，在25℃下，向3-側氧基-3-苯基丙酸乙酯(2 g，10.41 mmol，1.8 mL)、苯酚(2.94 g，31.23 mmol，2.75 mL)及$FeCl_3.6H_2O$ (281 mg，1.04 mmol)之混合物添加DCE (70 mL)。接著在氮氣下向混合物滴加二-第三丁基過氧化物(3.04 g，20.82 mmol，3.85 mL)。使反應溫度升高至100℃持續3小時。使反應物的溫度冷卻至室溫。所得反應溶液用30 mL飽和$NaHCO_3$淬滅且用DCM (20 mL × 3)萃取。萃取物用100 mL飽和$NaHCO_3$及100 mL 10% $Na_2S_2O_3$洗滌。經Na_2SO_4乾燥萃取物。真空蒸發溶劑獲得粗產物。藉由管柱層析(SiO_2，PE ~ 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**249A** (1.5 g，產率：54.08%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 - 7.99 (m, 3H), 7.57 - 7.45

(m, 4H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.43 - 1.39 (m, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$267.0。

向化合物**249A** (600 mg，2.25 mmol)於MeOH (30 mL)及H_2O (15 mL)中之溶液中添加NaOH (270 mg，6.75 mmol)。在25℃下攪拌混合物16小時。濃縮反應混合物且添加20 mL水，混合物用MTBE (10 mL × 2)萃取，在0℃下將水層藉由1N HCl酸化至pH ~ 2~3，且用EtOAc (20 mL × 2)萃取，有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮獲得殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**249B** (330 mg，產率：61.78%)，其未經純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.10 (br s, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 3H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$239.0。

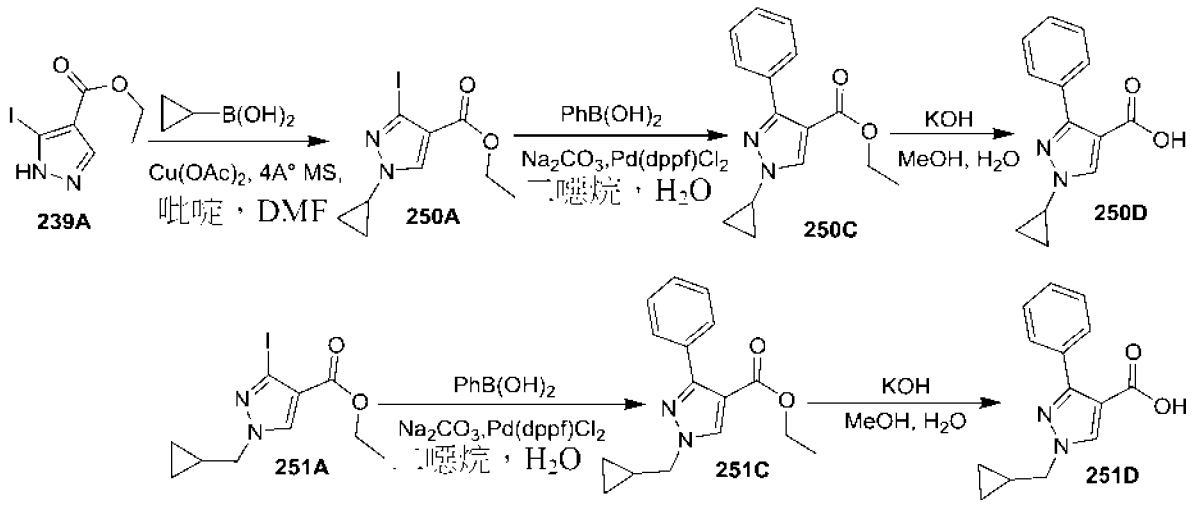
化合物**249** (65 mg，產率：60.09%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**249B**製備。化合物**249**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.69 (br s, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (br s, 3H), 7.39 - 7.20 (m, 8H), 5.56 (br s, 1H), 3.26 (br s, 1H), 2.79 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 413.1。

實例138

化合物250-251

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-環丙基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (250)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(環丙基甲基)-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (251)



在25℃下，在O_2 (15 psi)下，向化合物**239A** (2.0 g，7.5 mmol)及環丙基硼酸(1.29 g，15.0 mmol)於DMF (40 mL)中之混合物添加$Cu(OAc)_2$ (2.05 g，11.28 mmol)、4A° MS (20 g)及吡啶(1.2 mL 15.0 mmol)。在25℃下攪拌混合物38小時。向混合物添加額外環丙基硼酸(1.29 g，15.04 mmol)，其在70-80℃下攪拌20小時。向反應混合物添加$Cu(OAc)_2$ (2.05 g，11.28 mmol)且在70-80℃下攪拌22小時。過濾混合物，濾液用H_2O (200 mL)稀釋，用EA (150 mL × 3)萃取，經合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得殘餘物。藉由FCC (SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1:0至10:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**250A** (552 mg，產率24.0%)。化合物**250A**：**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.32 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (tt, J = 3.8, 7.4 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 - 1.07 (m, 2H), 1.00 - 0.94 (m, 2H). **MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 307.0。

在25℃下，在N_2下，向化合物**250A** (544 mg，1.7 mmol)及苯基硼酸(434 mg，3.5 mmol)於二噁烷(50 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物添加$Pd(dppf)Cl_2$ (130 mg，0.18 mmol)及Na_2CO_3 (377 mg，3.5 mmol)。在80℃下攪拌混合物12小時。經矽藻土過濾混合物。向濾液添加EA (150

mL)，接著用H_2O (100 mL × 3)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由FCC (SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1:0至5:1)純化殘餘物獲得呈淡黃色液體狀之化合物**250C** (431 mg，產率94.5%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.42 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (tt, J = 3.8, 7.4 Hz, 1H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18 - 1.13 (m, 2H), 1.04 - 0.96 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 257.0。

在25℃下，向化合物**250C** (425 mg，1.7 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物一次性添加KOH (931 mg，16.6 mmol)與H_2O (2 mL)之混合物。在70℃下攪拌混合物1小時40分鐘。減壓濃縮反應混合物移除MeOH，用HCl水溶液 (0.5M)酸化水相直至pH ~ 4 - 5。過濾及乾燥沈澱物獲得呈白色固體狀之化合物**250D** (333 mg，粗產物)，其未經純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 12.24 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 3.83 (tt, J = 3.7, 7.5 Hz, 1H), 1.17 - 1.12 (m, 2H), 1.02 - 0.97 (m, 2H)。

化合物**250** (70.0 mg，產率46.3%，黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**250D**製備。化合物**250**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.09 (s, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.81 - 7.46 (m, 4H), 7.42 - 7.12 (m, 8H), 5.33 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 1.16 - 0.97 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 403.1。

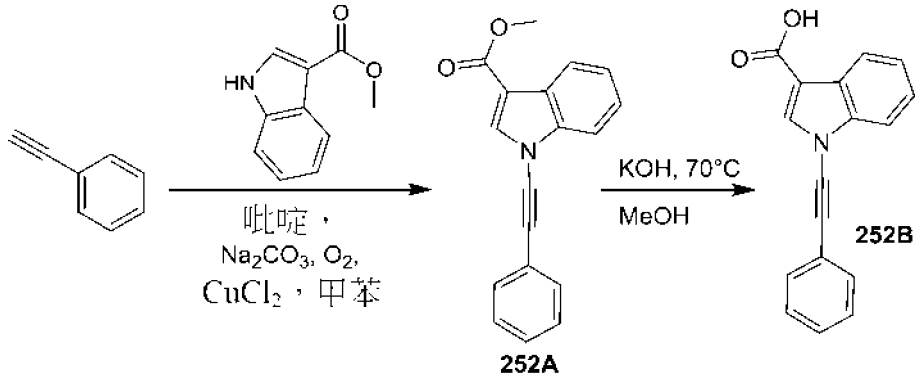
遵照用於化合物**250D**之程序，由相應起始物質化合物**239A**及溴甲基環丙烷製備化合物**251D** (150 mg，產率95.64%，白色固體)。化合物**251D**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.33 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 3H), 4.01 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (br d, J

= 7.7 Hz, 1H), 0.57 - 0.52 (m, 2H), 0.42 - 0.37 (m, 2H)。

化合物**251** (70 mg，產率43.27%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**251D**製備。化合物**251**：^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz) δ 8.40 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.30 (br s, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 4H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.17 (br dd, J = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.84 (br dd, J = 9.9, 13.7 Hz, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 1H), 0.58 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.42 (br d, J = 4.4 Hz, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 417.2。

實例139

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(苯基乙炔基)-1*H*-吲哚-3-甲醯胺 (252)



向1*H*-吲哚-3-甲酸甲酯(5.0 g，28.55 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (1.2 g，11.42 mmol)、$CuCl_2$ (153 mg，1.14 mmol)、吡啶(922 μL，11.42 mmol)，接著向混合物添加乙炔苯(627 μL，5.71 mmol)。將混合物加熱至70℃且在O_2氛圍下攪拌4小時。反應物用H_2O (15 mL)及EA (15 mL)稀釋，過濾。混合物用EA (15 mL × 2)萃取，收集有機層且用$NaHCO_3$(25 mL × 2)洗滌，用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，減壓濃縮。藉由FCC (PE/EA:0至10/1)純化產物獲得呈淡紅色

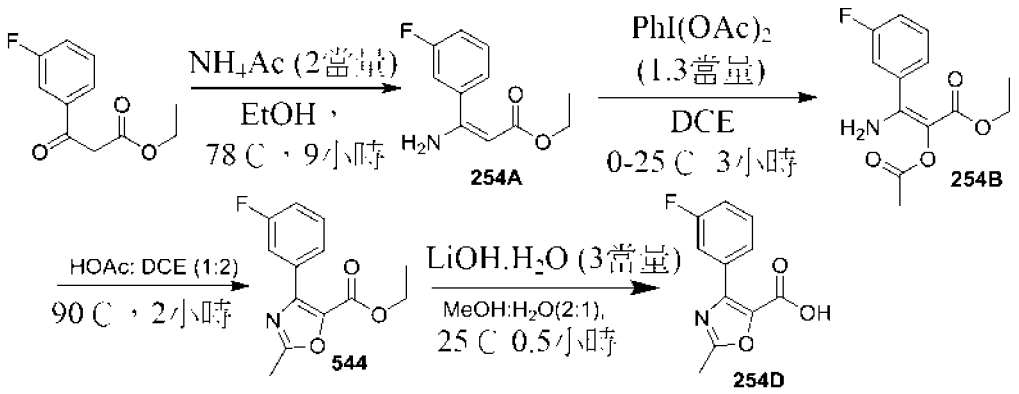
固體狀之化合物**252A** (630 mg，產率40.08%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 4H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 3.86 (s, 3H)。

向化合物**252A** (300 mg，1.09 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加KOH (611mg，10.90 mmol)，接著在70℃下攪拌混合物3小時。反應物用H_2O (5 mL)稀釋且減壓蒸發，用TBME (5 mL)萃取水相，接著用HCl (1 M)處理水相直至pH ~ 4。用EA (10 mL × 3)萃取混合物，收集有機層，用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。獲得呈白色固體狀之化合物**252B** (240 mg，產率84.27%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.37 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 4H), 7.45 - 7.36 (m, 2H)。

化合物**252** (70 mg，產率24.39%，黃色固體)如實例**5**中自中間物化合物**252B**製備。化合物**252**：^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz) δ 8.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.4, 7.3 Hz, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 3H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 3H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 5.47 - 5.36 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 436.1。

實例140

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(3-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺 (254)



向3-(3-氟苯基)-3-側氧基丙酸乙酯(3.00 g，14.27 mmol)於EtOH (40 mL)中之溶液中添加CH_3COONH_4 (2.20 g，28.54 mmol)，接著在78℃下攪拌混合物9小時。減壓濃縮反應混合物以移除溶劑。殘餘物用EA (100 mL)稀釋且用$NaHCO_3$飽和溶液(30 mL × 3)及NaCl飽和水溶液(30 mL × 3)洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由急驟管柱層析(PE：EA=20/1至10:1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物**254A** (2.40 g，80.39%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.22(d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 1.29 - 1.26 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 210.1。

在0℃下，在N_2下，向化合物**254A** (2.00 g，9.56 mmol)於DCE (25 mL)中之混合物分五份添加$PhI(OAc)_2$ (4.00 g，12.43 mmol)，在0℃下攪拌混合物3小時，接著緩慢升溫至25℃。接著在25℃下攪拌混合物0.5小時。反應混合物在0℃下用$NaHCO_3$飽和水溶液(150 mL)淬滅，緩慢升溫至25℃，且用DCM (70 mL × 3)萃取。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20:1至10:1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**254B** (1.24 g，48.53%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.22

- 7.00 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.29 - 1.26 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 268.1。

在90℃下攪拌化合物**254B** (1.20 g，4.49 mmol)於DCE (20 mL)及CH_3COOH (10 mL)中之混合物2小時。減壓濃縮反應混合物移除溶劑且獲得殘餘物。藉由急驟管柱層析(PE:EA = 20/1至10/1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**544** (360.0 mg，32.07%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 - 7.86 (m, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.40 - 1.37 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 250.1。

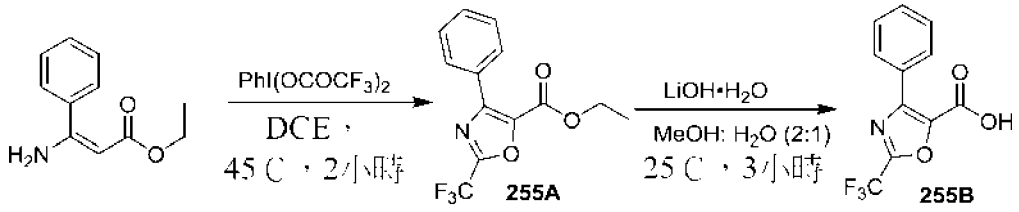
向乙基化合物**544** (350.0 mg，1.40 mmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物一次性添加$LiOH.H_2O$ (235.0 mg，5.60 mmol)且在25℃下攪拌混合物0.5小時。減壓濃縮反應混合物移除MeOH。殘餘物用H_2O (20 mL)稀釋，用1N HCl調整至pH ~ 3，接著用EtOAc (50 mL ×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**254D** (300.0 mg，96.88%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 2.51 (s, 3H)。

化合物**254** (90.3 mg，58.91%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**254D**製備。化合物**254**：^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.15 - 7.13 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 5.74 - 5.69 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 2.54 (s, 3H). MS (ESI) *m/z*

$(M+1)^+$ 396.1。

實例141

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-苯基-2-(三氟甲基)噁唑-5-甲醯胺 (255)



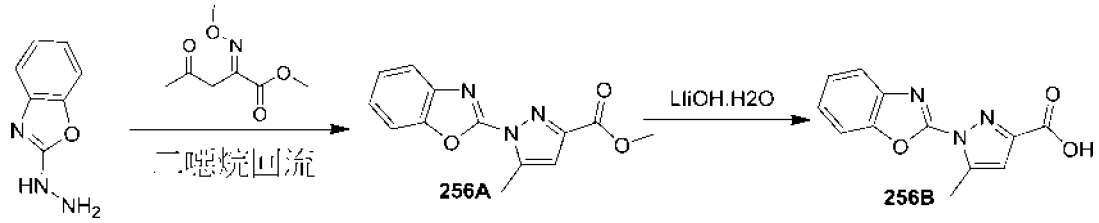
在45℃下，在N_2下，向(*E*)-3-胺基-3-苯基丙烯酸乙酯(1.5 g，7.84 mmol)於DCE (400 mL)中之混合物分三份添加苯基碘雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (4.38 g，10.19 mmol)，在45℃下攪拌混合物2小時。將反應混合物冷卻至25℃且減壓濃縮獲得殘餘物，將其藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100:1至10:1)純化獲得呈白色固體狀之化合物**255A** (650 mg，28.43%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 3H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 285.9。

化合物**255B** (200 mg，51.2%純度，黃色油狀物)如實例**85**中，自化合物**255A**製備。化合物**255B**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 258.0。

化合物**255** (7.0 mg，9.89%產率，灰白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**255B**製備。化合物**255**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.77 (br s, 1H), 5.78 - 5.71 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 432.2。

實例142

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(苯并[*d*]噁唑-2-基)-5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺 (256)



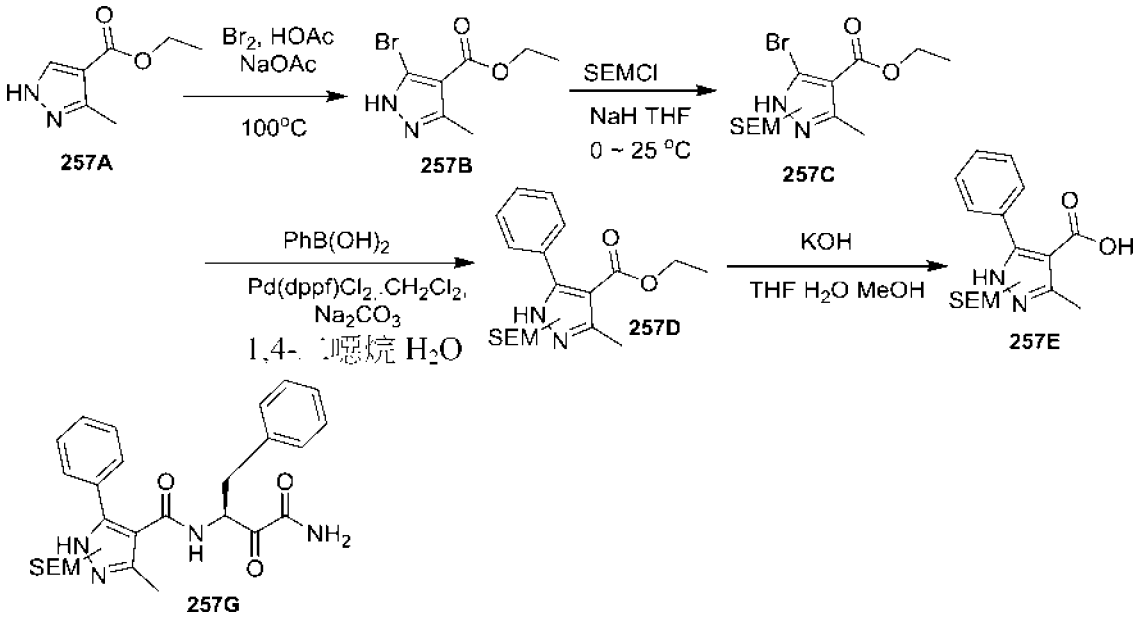
將2-肼基苯并[d]噁唑(320 mg，2.15 mmol)及(E)-2-(甲氧基亞胺基)-4-側氧基戊酸甲酯(447 mg，2.58 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物加熱至110℃持續12小時。濃縮混合物，藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**256A** (0.12 g，產率：16.6%)。

在25℃下攪拌化合物**256A** (120 mg，466 μmol)及$LiOH.H_2O$ (17.6 mg，420 μmol)於THF (5 mL)、H_2O (1 mL)中之混合物20分鐘。減壓移除有機溶劑，水層用乙酸乙酯(2 mL)萃取，接著用1N HCl調整至pH ~ 6獲得沈澱物，過濾及乾燥固體獲得呈白色固體狀之化合物**256B** (90 mg，產率：79.3%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 - 7.87 (m, 2H), 7.61 (dq, J = 1.4, 7.7 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 2.43 (s, 3H)。

化合物**256** (22.2 mg，產率：44.6%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**256B**製備。化合物**256**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.94 (q, J = 7.9 Hz, 4H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 4.1, 8.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 4.1, 14.2 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 8.4, 14.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 418.1。

實例143

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (257)



向3-側氧基丁酸乙酯(20.0 g，153.7 mmol)於THF (150 mL)中之溶液中添加DMF-DMA (19.2 g，161.4 mmol)。在70℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。向粗產物溶解於EtOH中的溶液(150 mL)逐滴添加$NH_2NH_2.H_2O$ (9.2 g，184.4 mmol)。在80℃下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物移除EtOH。殘餘物用鹽水80 mL稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。經合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈淡綠色固體狀之化合物**257A** (21.0 g，產率87.8%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 7.96 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 154.8。

在25℃下，向化合物**257A** (12.0 g，77.8 mmol)於AcOH (120 mL)中之溶液中添加NaOAc (19.2 g，233.5 mmol)及Br_2 (12 mL，233.5 mmol)。在100℃下，在N_2下，攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物

移除溶劑。殘餘物用水150 mL稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。經合併之有機萃取物用$NaHCO_3$飽和水溶液(80 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥，減壓至乾燥。藉由急驟管柱(梯度溶離劑：石油醚/乙酸乙酯自100/0至50/50)純化粗產物獲得呈淡黃色固體狀之化合物**257B** (8.2 g，產率43.3%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 10.89 (br s, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 235.1

在0℃下，向化合物**257B** (5.0 g，21.5 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加NaH (944 mg，23.6 mmol，60%純度)，且攪拌反應物30分鐘。添加SEM-Cl (3.9 g，23.6 mmol)，且在25℃下攪拌反應物16小時。反應物用水(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。有機萃取物經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。化合物**257C** (6.2 g，產率78.1%，無色油狀物)：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 5.52 - 5.39 (m, 2H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.62 (td, J = 8.4, 17.2 Hz, 2H), 2.66 - 2.44 (m, 3H), 1.40 (dt, J = 2.4, 7.2 Hz, 3H), 0.92 (td, J = 8.4, 13.6 Hz, 2H), 0.08 - -0.05 (m, 9H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 364.9。

在25℃下，向由化合物**257C** (2.0 g，5.5 mmol)、苯基硼酸(871.8 mg，7.2 mmol)、Na_2CO_3 (1.8 g，16.5 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及H_2O (4 mL)中組成之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (89.9 mg，110.0 umol)且攪拌反應混合物10分鐘。在N_2下，將反應混合物加熱至80℃持續16小時。在40℃下減壓濃縮混合物。反應混合物用鹽水(40 mL)淬滅且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮至乾燥。藉由急驟管柱(石油醚:乙酸乙酯=100:0至1:1)純化粗產

物獲得呈淡黃色固體狀之化合物**257D** (1.6 g，產率79.4%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 4H), 5.48 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.25 - 4.06 (m, 2H), 3.62 (td, J = 8.0, 15.6 Hz, 2H), 2.67 - 2.50 (m, 3H), 1.23 - 1.03 (m, 3H), 0.96 - 0.83 (m, 2H), 0.03 -0.07 (m, 9H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 361.1。

將KOH (2.5 g，44.4 mmol)添加至由化合物**257D** (1.6 g，4.4 mmol)、THF (10 mL)、H_2O (5 mL)及MeOH (10 mL)組成之溶液。在25℃下攪拌所得混合物16小時。在75℃下攪拌所得混合物48小時。減壓濃縮反應溶液。添加2 N HCl (30 mL)，且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之EtOAc萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱(石油醚:乙酸乙酯=100：0~3:2)純化粗產物獲得呈無色油狀之化合物**257E** (1.0 g，產率62.8%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 4H), 5.49 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.62 (td, J = 8.4, 18.4 Hz, 2H), 2.66 (s, 1.5H), 2.52 (s, 1.5H), 0.95 - 0.83 (m, 2H), 0.00 - -0.06 (m, 9H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 333.2。

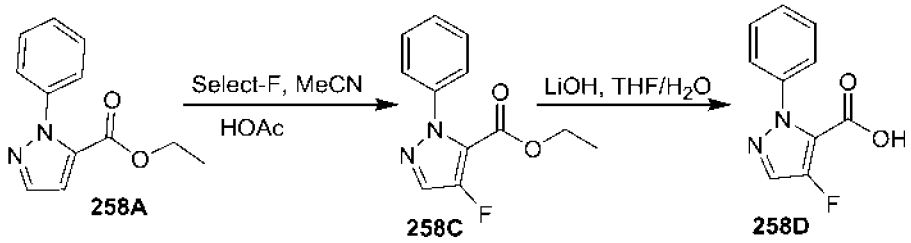
中間物化合物**257G** (150 mg，粗產物，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**257E**製備。化合物**257G**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 8.68 - 8.61 (m, 0.1H), 8.26 - 7.88 (m, 1H), 7.59 - 7.09 (m, 10H), 5.52 - 5.41 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.69 - 3.52 (m, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 0.96 - 0.79 (m, 2H), 0.08 - 0.02 (m, 4.4H), 0.02 - -0.06 (m, 4.3H). MS (ESI) m/z (M+H)+ 507.2。

在25℃下，向由化合物**257G** (100 mg，0.20 mmol)於EA (20 mL)中組成之溶液中添加HCl/EtOAc (4M，2 mL)。在25℃下，在N_2下，攪拌混

合物16小時。減壓濃縮反應溶液獲得粗產物。藉由製備型HPLC (0.05%氫氧化銨)純化粗產物獲得呈白色固體狀之**257** (15 mg，產率19.3%)。化合物**257**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 12.67 (br.s., 1H), 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.38 - 7.17 (m, 8H), 5.45 - 5.32 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 4.0, 14.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 9.2, 14.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 377.1。

實例144

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-氟-1-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (258)



向1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯(5.00 g，35.68 mmol)、苯基硼酸(6.53 g，53.52 mmol)、吡啶(3.10 g，39.25 mmol，3.17 mL)於DCM (70 mL)中的混合物中添加4A° MS (20.0 g)及$Cu(OAc)_2$ (7.13 g，39.25 mmol)，在30℃下攪拌混合物20小時。過濾反應混合物，真空濃縮濾液。藉由急驟矽膠層析(PE：EA=1:0至0:1)純化殘餘物獲得呈赤褐色(rofous)油狀之化合物**258A** (1.10 g，產率：14.3%)。化合物**258A**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 5H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

向化合物**258A** (1.00 g，4.62 mmol)於MeCN (60 mL)中之溶液中添加CH_3COOH (20 mL)，接著向混合物添加Select F (4.91 g，13.86 mmol)。在105℃下在N_2氛圍下攪拌混合物21小時。使混合物冷卻至室

溫，且真空移除揮發物。藉由急驟矽膠層析(PE:EA = 1:0至10:1)純化殘餘物獲得呈無色油狀之化合物**258C** (194 mg，產率：17.9%)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ 7.71 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 5H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

向化合物**258C** (190 mg，811.17 μmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加含LiOH.H_2O (170 mg，4.06 mmol)之H_2O (5 mL)。在25℃下攪拌混合物20.3小時。反應混合物用MTBE (15 mL)稀釋且用H_2O (15 mL × 3)萃取。經合併之水層藉由添加1N HCl調整至pH ~ 3，接著水層用EA (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(15 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**258D** (160 mg，產率：95.7%)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ 7.76 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.33 (m, 5H)。

化合物**258** (25 mg，產率：44.3%，淡黃色固體)如實例**5**中，自相應起始物質化合物**258D**及**12G**製備。化合物**258**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 - 7.85 (m, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 5H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 5.42 - 5.28 (m, 1H), 3.22 (br dd, *J* = 3.3, 14.1 Hz, 1H), 2.82 (br dd, *J* = 10.5, 13.8 Hz, 1H)。

實例145

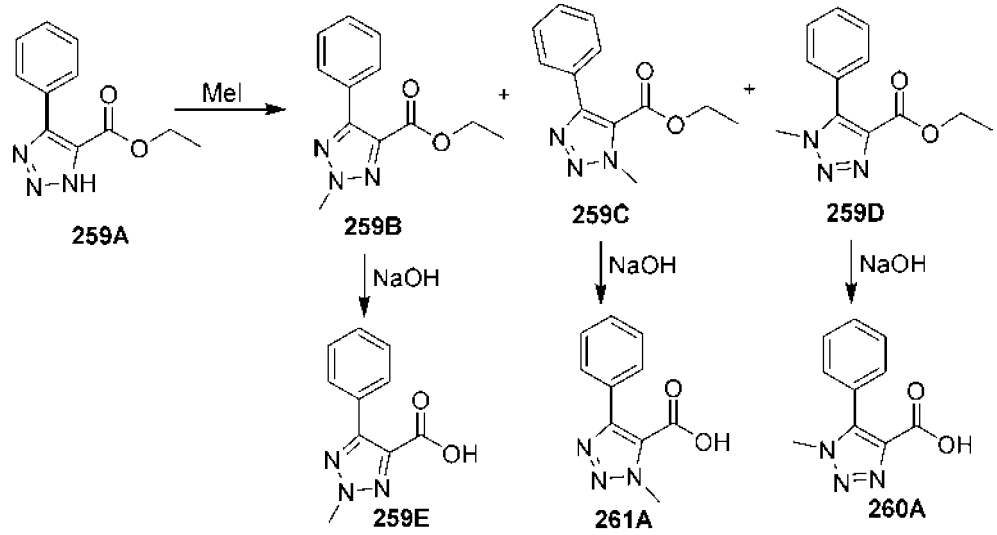
化合物259-261

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-5-苯基-2*H*-1,2,3-三唑-4-甲醯胺 (259)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-5-苯基-1*H*-1,2,3-三

唑-4-甲醯胺 (260)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲醯胺 (261)



向苯甲醛(5 g，47.12 mmol，4.76 mL)於DMF (100 mL)中之溶液中添加N,N-二乙基乙胺；鹽酸鹽(19.46 g，141.36 mmol)、NaN_3 (9.19 g，141.36 mmol)及2-氰基乙酸乙酯(5.33 g，47.12 mmol，5.03 mL)。在70℃下，在氮氣保護下，加熱反應混合物18小時。反應完成後，將混合物倒入水(500 mL)中且用$CHCl_3$：i-PrOH = 3:1 (50 mL × 4)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由層析(PE:EA = 5:1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物**259A** (4 g，產率：38.3%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (dd, J = 2.9, 6.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 - 1.26 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$217.9。

將MeI (6.53 g，46.03 mmol，2.86 mL)添加至化合物**259A** (4 g，18.41 mmol)及K_2CO_3 (5.09 g，36.82 mmol)於CH_3CN (50 mL)及DMF (50 mL)中之溶液中。在25℃下攪拌反應混合物16小時。過濾混合物，向濾液添加H_2O (200 mL)，用EA (50 mL×3)萃取。有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = PE ~

10/1至2/1)純化殘餘物。

化合物**259B** (1.8 g，產率：41.9%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 1.40 - 1.31 (m, 3H)。化合物**259C** (1.2 g，產率：27.9%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 4.37 - 4.30 (m, 5H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。化合物**259D** (700 mg，產率：16.3%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.31 - 1.23 (m, 3H)。

向化合物**259B** (400 mg，1.73 mmol)於MeOH (15 mL)及H_2O (15 mL)中之溶液中添加NaOH (345.95 mg，8.65 mmol)。在25℃下攪拌混合物1小時。反應混合物在0℃下藉由1N HCl酸化至pH ~ 2~3，且形成白色沈澱物。藉由過濾收集固體，用EtOAc (20 mL × 2)萃取濾液，有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得殘餘物，殘餘物與固體組合獲得呈白色固體狀之化合物**259E** (337 mg，產率：95.9%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 4.22 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$204.0。

化合物**259** (78 mg，產率：77.2%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**259E**製備。化合物**259**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.70 (br s, 2H), 7.38 (br s, 3H), 7.29 (br d, J = 4.0 Hz, 4H), 7.23 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.47 (br s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.21 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$378.1。

遵照用於化合物**259E**之程序，分別由化合物**259C**及**259D**製備中間物化合物**261A**及**260A**。化合物**261A** (240 mg，產率：91. 6%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 4.26 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 203.9。化合物**260A** (260 mg，產率：98.5%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (br s, 1H), 7.60 - 7.42 (m, 5H), 4.02 - 3.74 (m, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$204.0。

遵照用於化合物**259**之程序，分別由相應中間物羧酸化合物**261A**及**260A**製備化合物**261**及**260**。化合物**260** (75 mg，產率：72.4%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 5H), 7.32 - 7.20 (m, 5H), 5.45 - 5.33 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$378.1。

化合物**261** (52 mg，產率：59.5%，黃色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (dd, J = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 3.0, 6.5 Hz, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 8H), 5.58 (dd, J = 3.3, 7.7, 10.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.29 (dd, J=3.3 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 10.9, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 378.1。

實例146

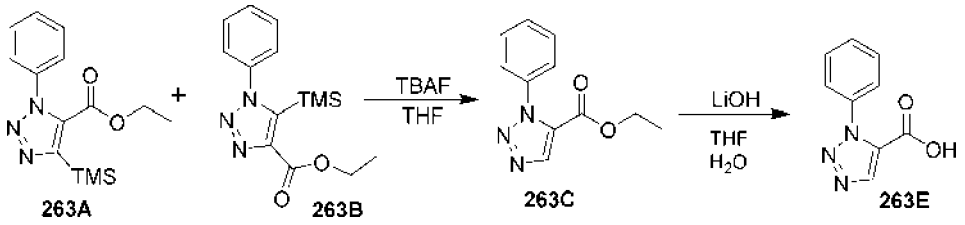
(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲醯胺 (262)

化合物**262** (8.1 mg，20.36%產率，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**204A**製備。化合物**262**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

δ 8.38 - 7.89 (m, 2H), 7.87 - 7.69 (m, 2H), 7.63 - 7.34 (m, 4H), 7.31 - 7.06 (m, 6H), 5.55 - 5.42 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 364.1。

實例147

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-苯基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲醯胺 (263)



向疊氮苯(0.5M, 11.8 mL)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加3-(三甲基矽烷基)丙炔酸乙酯(1 g，5.87 mmol)。在100℃下攪拌混合物12小時。真空移除溶劑獲得呈黃色油狀之化合物**263A**與**263B**之混合物(1.7 g，粗產物)，其未經純化即直接用於下一步驟。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 290.1。

向**263A**及**263B** (1.7 g，5.87 mmol)於THF (20 mL)中之混合物添加TBAF (1M，8.8 mL)。在25℃下攪拌混合物12小時。反應物用H_2O (40 mL)洗滌，用EtOAc (20 mL × 3)萃取。收集且濃縮有機物。藉由管柱(PE:EA =5:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**263C** (400 mg，產率：31.37%)；^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.26 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 5H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

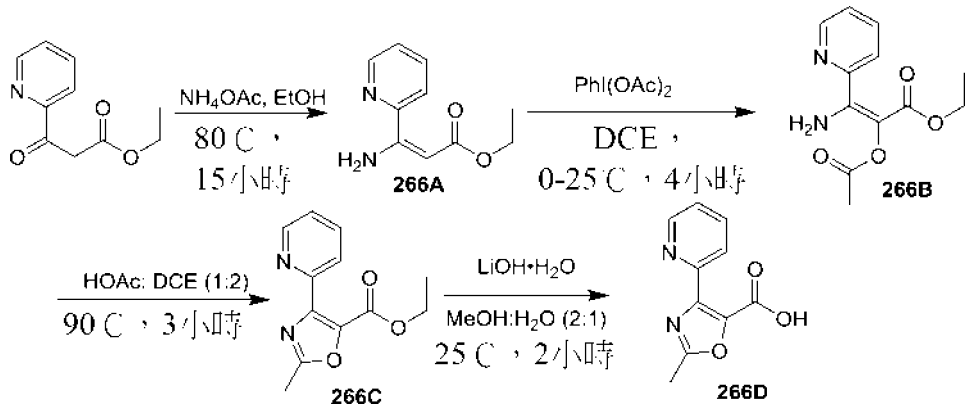
向化合物**263C** (400 mg，1.84 mmol)於H_2O (5 mL)及THF (5 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (386 mg，9.20 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。反應物用1N HCl酸化至pH ~ 3。用EtOAc (20 mL × 2)萃取混合物。收集有機物，用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得

呈黃色固體狀之化合物**263E** (340 mg，產率：97.68%)。MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 189.9。

化合物**263** (6.5 mg，產率：6.10%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**263E**製備。化合物**263**：MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 364.1。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 9.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (br. s, 1H), 7.87 (br. s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.34 - 7.20 (m, 7H), 5.35 - 5.26 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H)。

實例148

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-4-(吡啶-2-基)噁唑-5-甲醯胺 (266)



向3-側氧基-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯(5 g，25.88 mmol)於EtOH (50 mL)中之混合物添加NH_4OAc (3.99 g，51.76 mmol)且用N_2淨化3次，接著在80℃下，在N_2氛圍下攪拌混合物15小時。移除溶劑之後，將殘餘物溶解於水(50 mL)中，用EtOAc (100 mL × 2)萃取。此經合併之有機相用$NaHCO_3$飽和水溶液(50 mL × 2)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空移除溶劑。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 0:1至10:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**266A** (3.80 g，69.23%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m,

2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 193.1。

在0℃下，在N_2下，向二乙酸氧碘苯(2 g，10.41 mmol)於DCE (21 mL)中之混合物分六份添加化合物**266A** (4.36 g，13.53 mmol)，在0℃下攪拌混合物3小時，接著緩慢升溫至25℃。在25℃下攪拌混合物1小時。反應混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液(60 mL)淬滅且用DCM(60 mL × 3)萃取。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物，將其藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20:1至1:1)純化獲得呈黃色油狀之化合物**266B** (1.30 g，49.90%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.72 - 8.61 (m, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

在90℃下攪拌化合物**266B** (1.30 g，5.19 mmol)於DCE (20 mL)及AcOH (10 mL)中之溶液3小時。反應混合物冷卻至室溫且減壓濃縮混合物獲得殘餘物，將其藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10:1至0:1)純化獲得呈黃色固體狀之化合物**266C** (300 mg，23.06%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.78 - 8.73 (m, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.37 - 1.33 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+ H)^+$ 233.1。

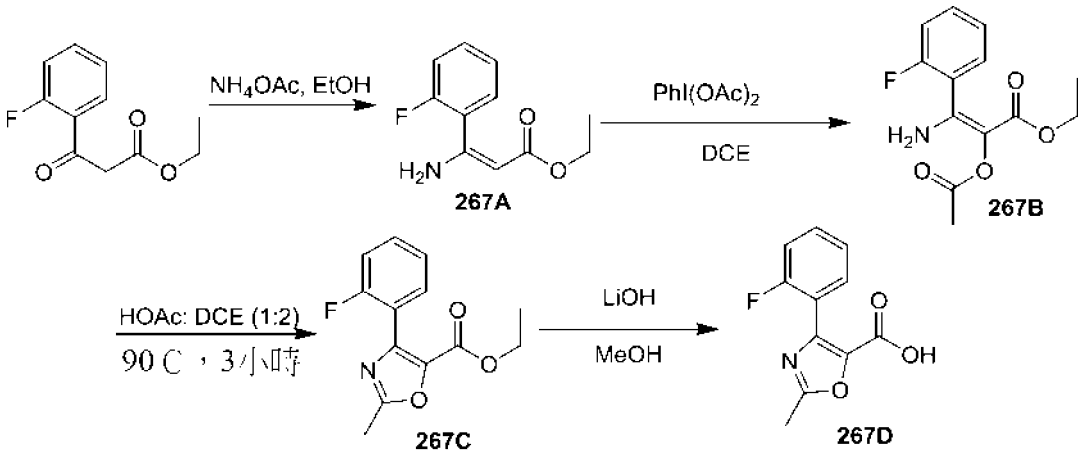
向化合物**266C** (300 mg，1.29 mmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物一次性添加$LiOH \cdot H_2O$ (162.4 mg，3.87 mmol)且在25℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮反應混合物移除MeOH。殘餘物用1 N HCl調整至pH ~ 3，用水(20 mL)稀釋，接著用EtOAc (50 mL ×4)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲

得呈黃色固體狀之中間物化合物**266D** (170 mg，64.54%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$：δ 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 2.61 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 204.8。

化合物**266** (15.3 mg，14.91%產率，淡黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**266D**製備。化合物**266**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 12.79 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 5H), 6.76 (br s, 1H), 5.89 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 5.56 (br s, 1H), 3.47 - 3.30 (m, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$379.1。

實例149

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺 (267)



向3-側氧基-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯(5 g，25.88 mmol)於EtOH (50 mL)中之混合物添加NH_4OAc (3.99 g，51.76 mmol)且用N_2淨化3次，接著在80℃下，在N_2氛圍下，攪拌混合物15小時。移除溶劑之後，將殘餘物溶解於水(50 mL)中，用EtOAc (100 mL × 2)萃取。此經合併之有機相用$NaHCO_3$飽和水溶液(50 ml × 2)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，

過濾且真空移除溶劑。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 0:1至10:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**266A** (3.80 g，69.23%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 8.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 193.1。

在0℃下，在N_2下，向二乙酸氧碘苯(2 g，10.41 mmol)於DCE (21 mL)中之混合物分六份添加化合物**266A** (4.36 g，13.53 mmol)，在0℃下攪拌混合物3小時，接著緩慢升溫至25℃。在25℃下攪拌混合物1小時。反應混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液(60 mL)淬滅且用DCM(60 mL × 3)萃取。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物，將其藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20:1至1:1)純化獲得呈黃色油狀之化合物**266B** (1.30 g，49.90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.72 - 8.61 (m, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

在90℃下攪拌化合物**266B** (1.30 g，5.19 mmol)於DCE (20 mL)及AcOH (10 mL)中之溶液3小時。反應混合物冷卻至室溫且減壓濃縮混合物獲得殘餘物，將其藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10:1至0:1)純化獲得呈黃色固體狀之化合物**266C** (300 mg，23.06%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.78 - 8.73 (m, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.37 - 1.33 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+ H)^+$ 233.1。

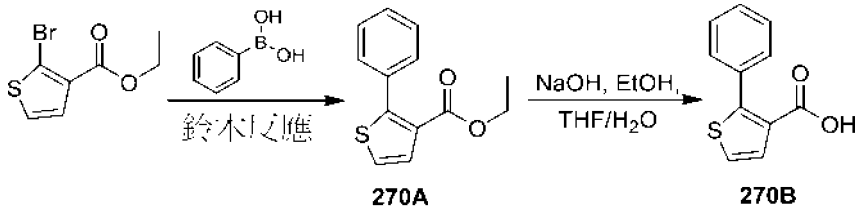
向化合物**266C** (300 mg，1.29 mmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物一次性添加$LiOH \cdot H_2O$ (162.4 mg，3.87 mmol)且在25℃

下攪拌混合物2小時。減壓濃縮反應混合物移除MeOH。殘餘物用1 N HCl調整至pH ~ 3，用水(20 mL)稀釋，接著用EtOAc (50 mL ×4)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈黃色固體狀之中間物化合物**266D** (170 mg，64.54%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$：δ 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 2.61 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 204.8。

化合物**267** (15.3 mg，14.91%產率，淡黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**267D**製備。化合物**267**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 12.79 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 5H), 6.76 (br s, 1H), 5.89 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 5.56 (br s, 1H), 3.47 - 3.30 (m, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$379.1。

實例150

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-苯基噻吩-3-甲醯胺 (270)



270A **270B**

將含2-溴噻吩-3-甲酸乙酯(2 g，8.51 mmol)、苯基硼酸(1.35 g，11.1 mmol)、K_2CO_3 (2.35 g，17 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (622 mg，851 μmol)之二噁烷(30 mL)、H_2O (3 mL)脫氣，接著在N_2下加熱至100℃持續6小時。濃縮混合物，藉由矽膠層析(石油醚至石油醚:乙酸乙酯 = 25:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**270A** (1.9 g，產率：96.11%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m,

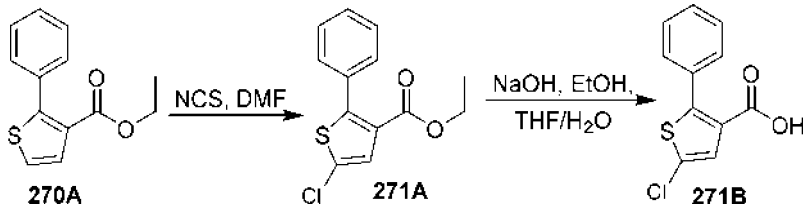
2H), 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

在15℃下攪拌**270A** (150 mg，646 μmol)及NaOH (51.7 mg，1.29 mmol)於THF (5 mL)、EtOH (3 mL)、H_2O (2 mL)中之混合物12小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1)顯示未反應的起始物質，接著將混合物加熱至60℃再持續3小時。減壓移除有機溶劑，水層用1N HCl調整至pH ~ 6獲得沈澱物，過濾及乾燥固體獲得呈白色固體狀之**270B** (100 mg，產率：75.8%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (br s, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 4H)。

化合物**270** (16.00 mg，產率：20.1%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**270B**製備。化合物**270**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 10H), 7.09 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.29 (ddd, *J*=3.6, 7.3, 10.4 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 10.4, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 379.1。

實例151

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-氯-2-苯基噻吩-3-甲醯胺(271)



在80℃下，向**270A** (300 mg，1.29 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NCS (345 mg，2.58 mmol)，且在80℃下攪拌混合物1.5小時。將混合物倒入水(20 mL)中且用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取，經合併之有機層

用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(石油醚至石油醚:乙酸乙酯 = 20:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**271A** (0.38 g，產率：82.8%)(與第158頁組合)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 4.19 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.18 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

在15℃下攪拌**271A** (380 mg，1.42 mmol)及NaOH (114 mg，2.84 mmol)於THF (5 mL)、EtOH (3 mL)、H_2O (2 mL)中之混合物12小時。真空移除有機溶劑，水層用1N HCl調整至pH ~ 3且用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取，有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈白色固體狀之**271B** (330 mg，產率：97.4%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.28 (s, 1H)。

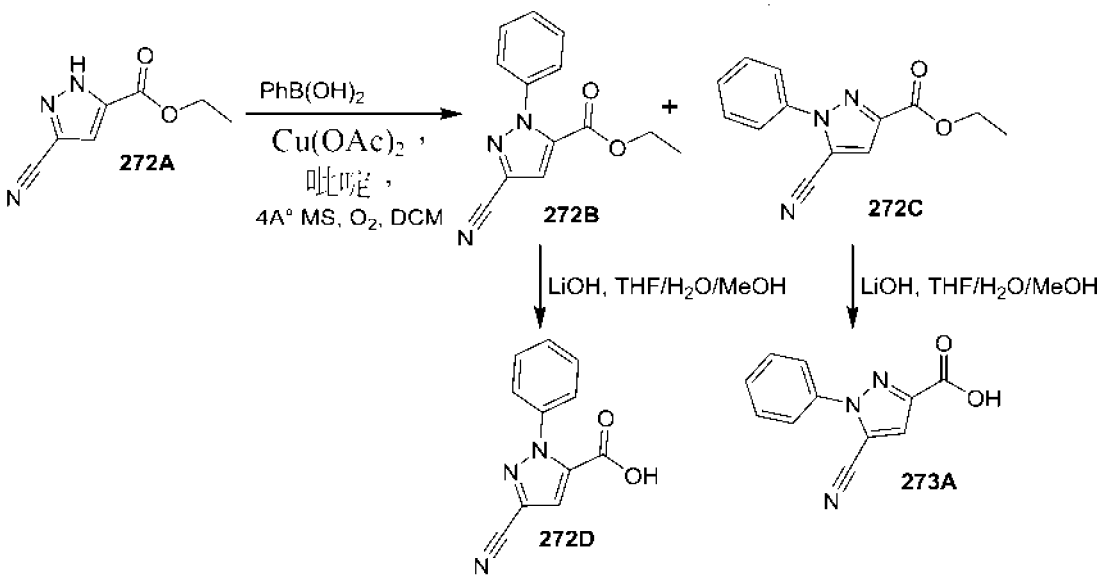
化合物**271** (28.2 mg，產率：30.4%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**271B**製備。化合物**271**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (br s, 5H), 7.19 (br s, 4H), 6.76 (br s, 2H), 6.66 (br s, 1H), 5.93 (br s, 1H), 5.44 (br d, *J* = 19.3 Hz, 2H), 3.18 (br d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.94 - 2.81 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 413.0, 415.0。

實例152

化合物272-273

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-氰基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (272)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-氰基-1-苯基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺 (273)



向丙炔酸乙酯(4.30 g，43.83 mmol)及2-胺基乙腈鹽酸鹽(8.11 g，87.67 mmol，HCl)於$CHCl_3$ (250 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液中添加$NaNO_2$ (9.07 g，131.50 mmol)。在25℃下攪拌混合物14小時。接著，反應混合物用DCM (50 mL)稀釋且過濾。濾液用H_2O (20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；20 g SepaFlash® 二氧化矽急驟管柱，溶離劑0~30%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**272A** (1.40 g 產率：19.34%)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ 12.19 (br s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

向**272A** (1.40 g，8.48 mmol)、苯基硼酸(1.55 g，12.72 mmol)、吡啶(737.60 mg，9.32 mmol)於DCM (50 mL)中之混合物添加4A° MS (20 g) (經活化之4A° MS)及$Cu(OAc)_2$ (1.69 g，9.32 mmol)。此後，在40℃下，在O_2氛圍(15 psi)下攪拌混合物72小時。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；20 g SepaFlash® 二氧化矽急驟管柱，溶離劑0~30% 乙酸乙酯/石油醚梯度)，接著藉由製備型HPLC (HCl條件)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**272B** (170 mg，產率：8.23%)

及**272C** (264 mg，產率：12.78%)。

化合物**272B**：^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ 7.73 (dd, J = 1.3, 8.3 Hz, 2H), 7.64 -7.46 (m, 4H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 241.9。

化合物**272C**：^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 241.9。

在0℃下，向**272B** (170 mg，704.69 μmol)於THF (5 mL)及MeOH (5 mL)中之溶液中添加LiOH.H_2O (148 mg，3.52 mmol)於H_2O (5 mL)中之溶液。添加後，在25℃下攪拌反應混合物3小時，接著用H_2O (10 mL)稀釋且用MTBE (30 mL)萃取。水相藉由1N HCl中和至pH ~ 4，接著用EtOAc (30 mL × 3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。化合物**272D** (98 mg，產率：64.58%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ 7.76-7.74 (m, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 4H), 2.83 (br s, 1H)。

化合物**272** (40 mg，產率：53.56%，白色固體)如實例**6**中，自相應起始物質化合物**272D**及**12G**製備。化合物**272**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.91 - 7.74 (m, 4H), 7.71 - 7.57 (m, 3H), 7.31 - 7.15 (m, 5H), 5.47 (br s, 1H), 3.25 - 2.96 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M + H)^+$ 388.1。

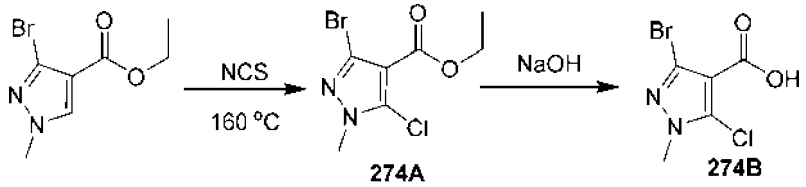
遵照用於化合物**274**之程序，化合物**273** (19 mg，產率：44.44%，白色固體)自相應中間物羧酸化合物**273A**製備。化合物**273A** (201 mg，產率：55.94%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ 7.58 - 7.53 (m,

1H), 7.46 - 7.42 (m, 5H), 4.05 (br s, 1H)。化合物**273**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.44 (br d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.36 - 7.25 (m, 7H), 5.42 - 5.22 (m, 1H), 3.21 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 388.1。

實例153

化合物274、320

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-溴-5-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (274)**



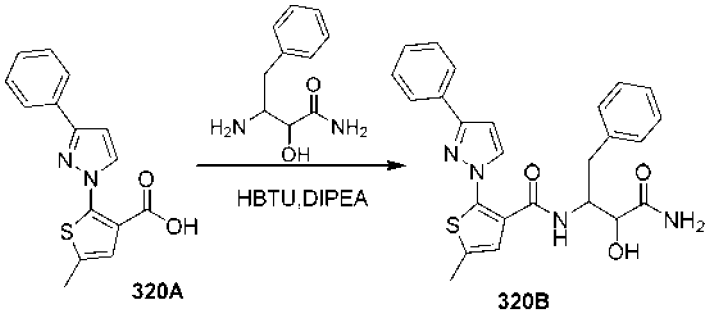
攪拌3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(500 mg，2.15 mmol)及NCS (574 mg，4.30 mmol)之溶液。在160℃下，在N_2下，攪拌混合物3小時。藉由添加CCl_4 (20 mL)對反應混合物進行添加，接著用$NaHCO_3$ (30 mL)稀釋。用DCM (20 mL×3)萃取混合物。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由製備型TLC (SiO_2，PE:EA = 5:1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物**274A** (180 mg，產率：31.30%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.46 - 1.24 (m, 3H)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$266.9。

向化合物**274A** (300 mg，1.12 mmol)於MeOH (10 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液中添加NaOH (134 mg，3.36 mmol)。在25℃下攪拌混合物3小時。濃縮反應混合物且添加20 mL水，混合物用MTBE (10 mL × 2)萃取，在0℃下將水層藉由1N HCl酸化至pH ~ 2~3，且用EtOAc (20 mL ×

2)萃取，有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**274B** (250 mg，產率：93.22%)，其未經純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.02 - 3.72 (m, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$238.9。

化合物**274** (70 mg，產率：66.75%，淡黃色固體)如實例**5**中，自相應起始物質化合物**274B**及3-胺基-2-羥基-4-苯基-丁醯胺(**274D**)製備。化合物**274**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 - 8.27 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 4.0 Hz, 4H), 7.22 (dd, J = 4.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 10.4 Hz, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$415.0。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-2-(3-苯基-1*H*-吡唑-1-基)噻吩-3-甲醯胺 (320)

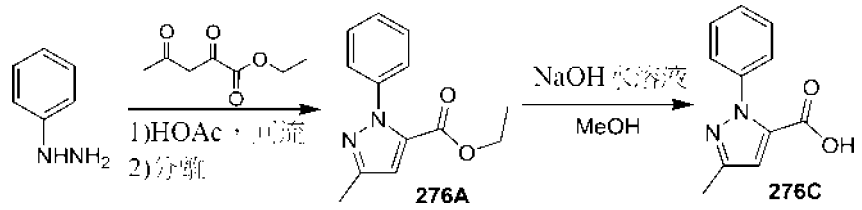


化合物**320** (33.7 mg，產率：51.5%，白色固體)如實例**153**中，自相應羧酸化合物**320A**及3-胺基-2-羥基-4-苯基-丁醯胺(**274D**)製備。化合物**320**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (br d, J = 7.1 Hz, 3H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 5H), 6.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.3, 13.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H). MS (ESI)

m/z $(M+H)^+$ 459.1。

實例154

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (276)



在25℃下，向苯肼 (50 g，462.3 mmol)於AcOH (600 mL)中之混合物加入2,4-二側氧基戊酸乙酯(76.8 g，485.5 mmol)。在100℃下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物移除AcOH。向殘餘物添加H_2O (200 mL)及EA (200 mL)，接著混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液烷基化直至水相pH ~ 7 - 8。經分離之水層用EA (150 mL × 3)萃取，經合併之有機層用$NaHCO_3$飽和水溶液(200 mL)、NaCl飽和水溶液(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，減壓過濾獲得粗產物。藉由FCC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯=1:0 ~ 3:1)純化粗產物。化合物**276A** (39.0 g，產率：36.7%，黃色固體)：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 7.50 - 7.37 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

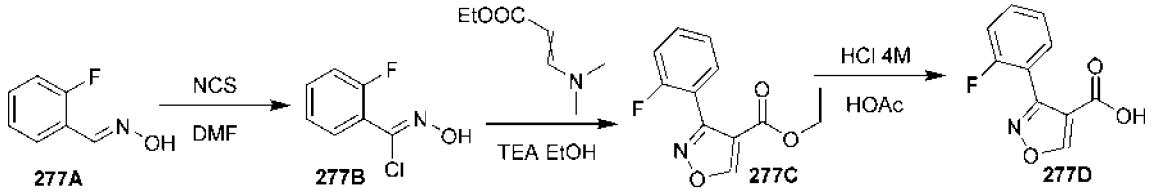
在25℃下，向化合物**276A** (250 mg，1.1 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物中一次性添加NaOH (2M，3 mL)。在25℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮反應混合物以移除MeOH。向混合物添加H_2O (10 mL)，將其用HCl水溶液(1M)酸化直至pH ~ 3-4。水相用EA (10 mL × 3)萃取。經合併之有機相用NaCl飽和水溶液(15 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓過濾獲得呈黃色固體狀之化合物**276C** (170 mg，粗產物)，其未經純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 7.49 - 7.37 (m, 5H),

6.82 (s, 1H), 2.25 (s, 3H)。

化合物**276** (100 mg，產率：65.68%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**276C**製備。化合物**276**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 9.14 - 9.00 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.44 - 7.11 (m, 10H), 6.56 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.91 - 2.76 (m, 1H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 377.1。

實例155

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2-氟苯基)異噁唑-4-甲醯胺 (277)



向2-氟苯甲醛(10 g，80.6 mmol)及$NH_2OH.HCl$ (6.2 g，88.6 mmol)於EtOH (10 mL)及H_2O (20 mL)中之懸浮液中添加冰(50 g)。接著，在10分鐘時間段內逐滴添加NaOH (8 g，201 mmol)於H_2O (25 mL)中之水溶液，此時大部分固體溶解。接著在16℃下攪拌混合物2小時。所得混合物接著用HCl (5N)酸化。混合物接著用二氯甲烷(100 mL)萃取兩次。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:0至200:1)純化殘餘物獲得呈淺黃色固體狀之化合物**277A** (10 g，產率：89.2%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H)。

向化合物**277A** (5 g，35.9 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液添加1-氯吡咯啶-2, 5-二酮(5.3 g，39.5 mmol)，隨後在20℃下攪拌3小時。反應混合物用H_2O (60 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。有機層經

Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈黃色固體狀之中間物化合物**277B** (5 g，產率：80.2%) 。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (s, 1H), 7.68 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H)。

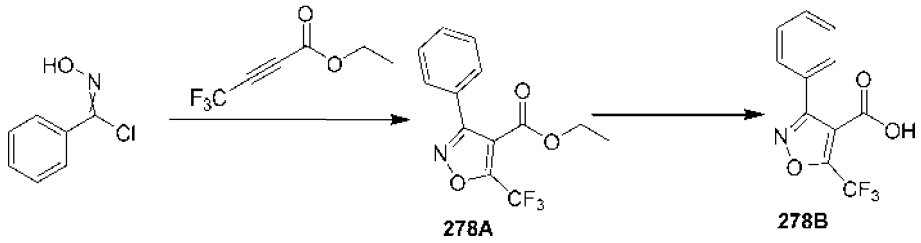
經30分鐘向3-(二甲基胺基)丙烯酸乙酯(165 mg，1.2 mmol)及TEA (233 mg，2.3 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中逐滴添加化合物**277B** (400 mg，2.3 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。在20℃下攪拌混合物12小時。減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物獲得呈淺黃色油狀之化合物**277C** (240 mg，產率：44.4%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物**277C** (230 mg，977.9 μmol)於H_2O (2.00 mL)、HOAc (1.5 mL)及HCl (3 mL)中之混合物加熱至130℃且攪拌12小時。減壓濃縮反應混合物獲得呈褐色固體狀之化合物**277D** (120 mg，產率：59.2%)。產物未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 208.1。

化合物**277** (33 mg，產率：37.7%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**277D**製備。化合物**277**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (br s, 1H), 8.94 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.54 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.16 (m, 9H), 5.31 (br s, 1H), 3.17 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 382.1。

實例156

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-苯基-5-(三氟甲基)異噁唑-4-甲醯胺 (278)



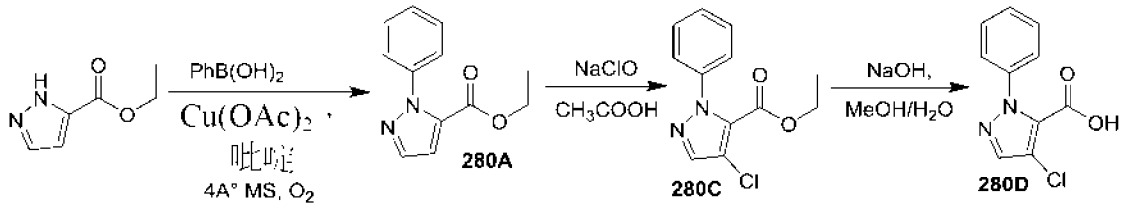
在25℃下，向N-羥基亞胺苯甲基氯(1 g，6.43 mmol)及4,4,4-三氟丁-2-炔酸乙酯(1.28 g，7.71 mmol)於THF (10 mL)中之混合物添加TEA (1.3 g，12.9 mmol)。在25℃下攪拌混合物1小時且向混合物添加H_2O (10 mL)且用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取。經合併之有機相用鹽水(10 mL × 2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**278A** (1 g，產率：54.5%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 1.34 - 1.28 (m, 3H)。

向化合物**278A** (750 mg，2.63 mmol)於HOAc (2 mL)中之混合物中添加HCl (12M，939 μL)。在130℃下攪拌混合物48小時。TLC (二氯甲烷:甲醇 = 10:1，R_f ~ 0.09)顯示所需點。濃縮混合物獲得呈黃色固體狀之粗產物化合物**278B** (450 mg，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.62 - 7.50 (m, 3H)。

化合物**278** (15 mg，產率：12.6%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**278B**製備。化合物**278**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 4H), 7.28 - 7.14 (m, 5H), 5.88 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.31 (s, 12H), 2.73 - 2.61 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 432.1。

實例157

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-氯-1-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(280)**



向1H-吡唑-5-甲酸乙酯(10.00 g，71.36 mmol)、苯基醋酸(13.05 g，107.04 mmol)、吡啶(8.82 g，111.50 mmol，9.0 mL)於DCM (120 mL)中之混合物添加4A° MS (40.00 g)及$Cu(OAc)_2$ (14.26 g，78.50 mmol)，在30℃下攪拌混合物154小時。過濾反應混合物，真空濃縮濾液。藉由急驟矽膠層析(PE:EA = 1:0至10:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**280A** (3.10 g，產率：19.1%)。化合物**280A**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.37 (m, 5H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

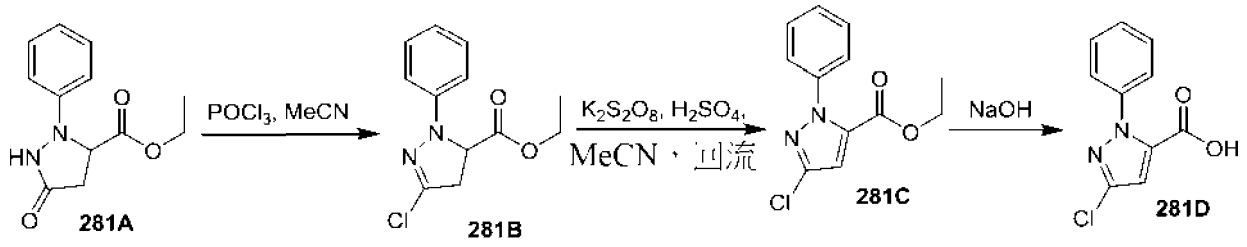
向化合物**280A** (1.0 g，4.62 mmol)於CH_3COOH (15 mL)中之溶液中添加NaClO (24.2 g，47.12 mmol，20.00 mL，14.5%純度)。在25℃下在N_2氛圍下攪拌混合物21小時。反應混合物藉由添加H_2O (25 mL)淬滅，且用EA (20 mL)稀釋且攪拌30分鐘，接著用EA (25 mL)萃取。經合併之有機層用H_2O (20 mL × 2)洗滌，接著用$NaHCO_3$ (20 mL × 2)洗滌，接著用鹽水(15 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由急驟矽膠層析(PE:EA = 1:0至1:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**280C** (327 mg，產率：28.1%)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.69 (s, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 5H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

向化合物**280C** (300 mg，1.20 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液中添加含NaOH (240 mg，6.00 mmol)之H_2O (5 mL)。在20℃下攪拌混合物2小時。反應混合物用MTBE (15 mL)及H_2O (15 mL)稀釋，接著攪拌10分鐘。分離水層，且用H_2O (15 mL × 2)萃取有機層。經合併之水層藉由添加1N HCl調整至pH ~ 3，接著用EA (20 mL × 3)萃取水層。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**280D** (252 mg，產率：94.1%)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 7.76 (s, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 5H)。

化合物**280** (61 mg，產率：61.2%，淡黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**280D**製備。化合物**280**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.41 - 7.24 (m, 10H), 5.48 - 5.35 (m, 1H), 3.21 (br dd, J = 3.2, 14.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.5, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 397.1。

實例158

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-氯-1-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (281)



在20℃下向EtOH (40 mL)添加Na (470 mg，20.34 mmol)。在全部鈉反應之後，將混合物加熱至78℃且添加苯肼(2.0 g，18.49 mmol，1.82 mL)，且攪拌0.1小時，接著逐滴添加順丁烯二酸二乙酯(3.5 g，20.34 mmol，3.27 mL)。在78℃下攪拌混合物4小時。在冷卻至65℃之後，反應

混合物用AcOH (2.0 g，33.28 mmol，1.9 mL)處理。減壓濃縮反應混合物以移除溶劑。殘餘物用H_2O (80 mL)稀釋且用EtOAc (80 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=5/1至1:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**281A** (2.72 g，產率：58.40%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.02 - 6.92 (m, 3H), 4.59 (dd, J = 2.0, 9.7 Hz, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 235.0。

向化合物**281A** (2.7 g，11.53 mmol)於MeCN (50 mL)中之溶液中添加$POCl_3$ (2.15 g，14.02 mmol)。在85℃下攪拌混合物5小時。減壓濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由飽和$NaHCO_3$將殘餘物中和至pH ~ 8，接著用DCM (50 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=10/1至5:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**281B** (1.9 g，產率：65.21%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 - 7.17 (m, 2H), 6.98 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.89 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.86 - 4.60 (m, 1H), 4.34 - 4.14 (m, 2H), 3.62 - 3.37 (m, 1H), 3.33 - 3.17 (m, 1H), 1.37 - 1.11 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 252.9。

向化合物**281B** (800 mg，3.17 mmol)於MeCN (20 mL)中之溶液中添加H_2SO_4 (620 mg，6.34 mmol，337.95 μL)及$K_2S_2O_8$ (1.29 g，4.76 mmol)。在80℃下攪拌混合物6小時。減壓濃縮反應混合物以移除大部分溶劑。將殘餘物滴入H_2O (30 mL)中，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。殘餘

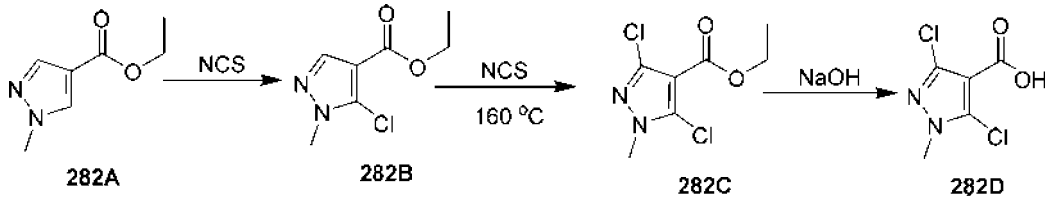
物用30% MeCN (5 mL × 2)洗滌。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=20/1至15:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**281C** (190 mg，產率：21.52%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (d, J=1.3 Hz, 4H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 250.9。

向化合物**281C** (150 mg，598.37 μmol)於THF/H_2O (5 mL/5 mL)中之溶液中添加NaOH (120 mg，2.99 mmol)。在25℃下攪拌混合物4小時。反應混合物用H_2O (20 mL)稀釋，接著減壓濃縮混合物移除THF，且用MTBE (15 mL × 2)萃取。水層藉由1N HCl中和至pH ~ 3，接著用DCM (20 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**281D** (120 mg，產率：90.08%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 - 7.34 (m, 5H), 6.97 (s, 1H)。

化合物**281** (20 mg，產率：40.20%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**281D**製備。化合物**281**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 7.30 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 3H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.31 - 5.19 (m, 1H), 3.24 - 3。

實例159

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3,5-DI氯-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (282)**



向1H-吡唑-4-甲酸乙酯(5 g，35.68 mmol)及Cs_2CO_3 (23.25 g，71.36 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加MeI (10.13 g，71.36 mmol，4.44 mL)。在25℃下攪拌混合物16小時。過濾混合物，濾液用H_2O (500 mL)稀釋，用EA (50 mL × 3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物**282A** (4.5 g，產率：81.81%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.03 - 3.70 (m, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$155.0。

在N_2下，向化合物**282A**(1.5 g，9.73 mmol)之溶液添加NCS (2.6 g，19.46 mmol)。在160℃下攪拌混合物3小時。向反應混合物添加CCl_4 (10 mL)及$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL)。混合物用DCM (20 mL × 2)萃取，接著合併有機層且有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮濾液。獲得呈褐色油狀之化合物**282B** (1.84 g，粗產物)，其可直接用於下一步驟。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$188.9。

在N_2下，向化合物**282B** (1.84 g，9.76 mmol)之溶液添加NCS (2.61 g，19.52 mmol)且在160℃下，在N_2下，攪拌混合物4小時。向反應混合物添加CCl_4 (10 mL)及$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL)且混合物用DCM (20 mL × 2)萃取，接著合併有機層且有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮濾液。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物**282C** (482 mg，產率：22.14%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) *δ* 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$222.9。

在20℃下，向化合物**282C** (480 mg，2.15 mmol)於H_2O (5 mL)及MeOH (10 mL)中之混合物分部分添加NaOH (258 mg，6.45 mmol)且攪拌2小時。濃縮混合物移除MeOH，接著混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用MTBE (50 mL × 2)萃取。水層用1N HCl酸化至pH ~ 2，接著溶液用EA (50 mL × 3)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**282D** (390 mg，產率：93.02%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (s, 1H), 3.77 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$194.8 & 196.8。

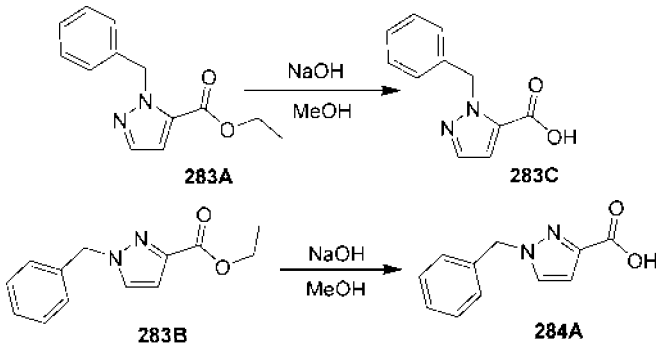
化合物**282** (50 mg，產率：46.25%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**282D**製備。化合物**282**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.21 - 8.07 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36 - 7.16 (m, 5H), 5.33 (s, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 3H), 3.19 (dd, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$369.1 & 371.1。

實例160

化合物283-284

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-苯甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(283)**

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-苯甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(284)**



在25℃下，向1H-吡唑-5-甲酸乙酯(1 g，7.14 mmol)及苯甲基溴

(0.93 mL，7.8 mmol)於DMF (30 mL)中之混合物一次性添加K_2CO_3 (1.18 g，8.6 mmol)。在25℃下攪拌混合物14小時。向反應混合物添加H_2O (80 mL)且藉由EA (50 mL × 3)萃取。用飽和NaCl (50 mL × 2)洗滌經合併之有機相。有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由FCC (SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1)純化殘餘物獲得呈無色液體狀之化合物**283A** (523 mg，產率31.7%)及呈白色固體狀之化合物**283B** (989 mg，產率60.1%)。

化合物**283A**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 231.0。

化合物**283B**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 6.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 231.0。

在25℃下，向化合物**283A** (517 mg，2.2 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物一次性添加NaOH (2M，6 mL，12.0 mmol)。在25℃下攪拌2小時之後，減壓濃縮反應混合物移除MeOH，水相用HCl水溶液(1M)酸化直至pH ~ 4-5。過濾及乾燥沈澱物獲得呈白色固體狀之化合物**283C** (389 mg，粗產物)，其未經純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H)。

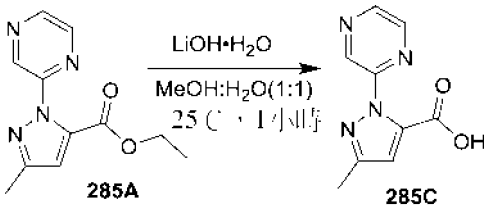
化合物**283** (177 mg，產率：89.0%)如實例**12**中，自相應中間物羧酸化合物**283C**製備。化合物**283**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.91 (d,

J = 7.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (s, 8H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.40 - 5.24 (m, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 2.95 - 2.80 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 377.1。

遵照與用於化合物**283**相同之程序，自相應中間物羧酸化合物**284A**製備化合物**284** (35 mg，產率35.7%，白色固體)。化合物**284**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.18 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 7H), 6.64 (s, 1H), 5.40 (s, 3H), 3.19 (br dd, *J* = 3.7, 13.7 Hz, 1H), 3.04 (br dd, *J* = 8.9, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 377.1。

實例161

(*S*)-3-甲基-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1-(吡嗪-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(285)



在118℃下攪拌2-肼基吡嗪(2 g，18.16 mmol)及2,4-二側氧基戊酸乙酯(2.87 g，18.16 mmol)於AcOH (40 mL)中之混合物1小時。減壓濃縮反應混合物移除AcOH。殘餘物用H_2O (8 mL)稀釋，用Na_2CO_3調整至pH ~ 7，接著用DCM (200 mL ×3)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得粗產物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；40 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑0~20%乙酸乙酯/石油醚梯度@ 40 mL/min)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**285A** (1.5 g，35.57%產率)。化合物**285A**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 - 8.93 (m, 1H), 8.60 - 8.54 (m, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 1H), 6.78 (s, 1H),

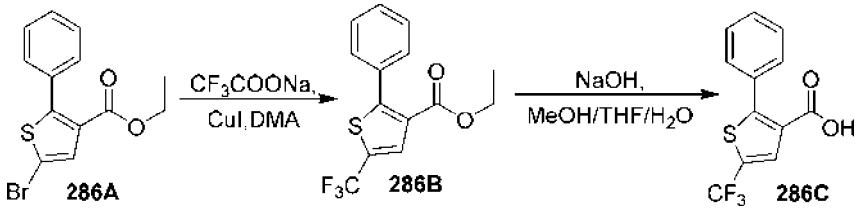
4.34 - 4.25 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.27 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

中間物化合物**285C** (1.2 g，92.84%產率，白色固體)如實例**85**中自化合物**285A**脫除保護基。化合物**285C**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 8.96 - 8.92 (m, 1H), 8.70 - 8.66 (m, 1H), 8.58 - 8.54 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.25 - 2.24 (m, 1H), 2.26 (s, 2H)。

化合物**285** (143.0 mg，53.28%產率，白色固體)如實例**6**中，自相應中間物化合物**285C**及**21G** ((S)-2-胺基-3-苯基丙-1-醇)製備。化合物**285**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (s, 1H), 9.19 - 9.16 (m, 1H), 9.03 - 8.96 (m, 1H), 8.48 - 8.43 (m, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 3H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.00 - 4.91 (m, 1H), 3.39 - 3.31 (m, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.37 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H_2O+H)^+$ 354.2。

實例162

(*S*)-3-甲基-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1-(吡嗪-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(286)



在80℃下，向化合物**270A** (1 g，4.30 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加NBS (1.53 g，8.60 mmol) ，且在80℃下攪拌混合物1.5小時。將混合物倒入水(40 mL)中且用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取，經合併之有機層用飽和$NaHCO_3$ (20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(石油醚至石油醚:乙酸乙酯 = 20:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**286A** (1.3 g，產率：97.2%)。^{1}H NMR (400MHz,

$CDCl_3$) δ 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.34 (m, 3H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

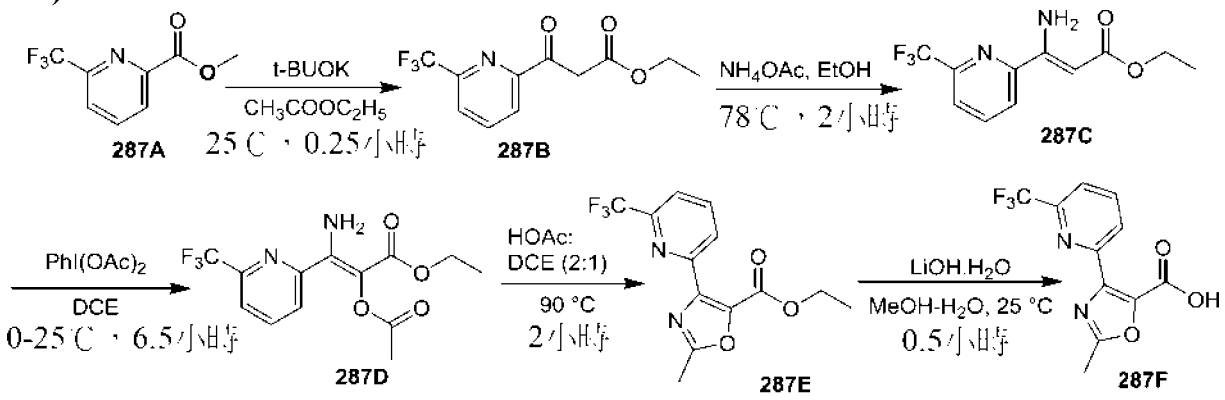
將化合物**286A** (1 g，3.21 mmol)、CuI (1.22 g，6.42 mmol)及2,2,2-三氟乙酸鈉(4.37 g，32.1 mmol)於DMA (20 mL)中之混合物加熱至160℃持續5小時 向混合物添加乙酸乙酯(30 mL)、水(50 mL)、1N HCl (50 mL)，過濾混合物，且分離濾液。有機溶劑用水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由MPLC (石油醚至石油醚:乙酸乙酯 = 30:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**286B** (210 mg，產率：21.8%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

在10℃下攪拌化合物**286B** (210 mg，699 μmol)及NaOH (55.9 mg，1.40 mmol)於THF (5 mL)、EtOH (3 mL)、H_2O (2 mL)中之混合物12小時。真空移除有機溶劑，水層用1N HCl調整至pH ~ 5，且用乙酸乙酯(20 mL)萃取，有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈黃色固體狀之化合物**286C** (160 mg，產率：84%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H)。

化合物286 (28.3 mg，產率：45.5%，白色固體)如實例**5**中，自相應起始物質化合物**286C**及3-胺基-2-羥基-4-苯基-丁醯胺(**274D**)製備。化合物**286**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.61 - 7.38 (m, 5H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 6.80 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.01 (br d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.61 - 5.47 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 5.0, 14.2 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 7.6, 14.2 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 447.1。

實例163

(*S*)-3-甲基-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1-(吡嗪-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (287)



向6-(三氟甲基)吡啶甲酸(10 g，52.33 mmol)於MeOH (150 mL)中之溶液中逐滴添加H_2SO_4 (1.03 g，10.47 mmol，557.88 μL)。在65℃下攪拌10小時之後，將混合物冷卻至室溫，用$NaHCO_3$飽和水溶液中和，且用CH_2Cl_2 (70 mL × 3)萃取。合併有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，且蒸發獲得呈白色固體狀之粗中間物化合物**287A** (9.20 g，85.71%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)。

向化合物**287A** (4.5 g，21.94 mmol)於$CH_3COOC_2H_5$ (150 mL)中之溶液中添加*t*-BuOK (3.20 g，28.52 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.25小時。用H_2O (150 mL)淬滅混合物。分離有機層且用EA (70 mL × 3)萃取水溶液。合併有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發獲得呈黃色油狀之中間物化合物**287B** (3.95 g，66.86%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 4H), 1.26 - 1.23 (m, 3H)。

向化合物**287B** (3.90 g，14.93 mmol)於EtOH (80 mL)中之溶液中添

加NH_4OAc (5.75 g，74.65 mmol)，接著在78℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮反應混合物以移除溶劑。殘餘物用EA (500 mL)稀釋且用$NaHCO_3$飽和水溶液(30 mL × 3)及鹽水(30 mL × 3)洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由急驟管柱層析(PE:EA=30/1至10/1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**287C** (2.52 g，64.87%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 - 7.93 (m, 2H), 7.73 - 7.71 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 2H), 1.33 - 1.29 (m, 3H)。

在0℃下，在N_2下，向化合物**287C** (2.5 g，9.61 mmol)於DCE (60.00 mL)中之混合物分四份添加$PhI(OAc)_2$ (4.02 g，12.49 mmol)，在0℃下攪拌混合物6小時，接著緩慢升溫至25℃。接著在25℃下攪拌混合物0.5小時。反應混合物在0℃下用$NaHCO_3$飽和水溶液(150 mL)淬滅，緩慢升溫至25℃，且用DCM (100 mL × 3)萃取。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由急驟管柱層析(PE:EA=20/1至10/1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**287D** (650 mg，21.23%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 - 8.18 (m, 1H), 8.16 - 8.13(s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.28 - 1.23 (m, 3H)。

在90℃下攪拌化合物**287D** (600 mg，1.89 mmol)於DCE (5 mL)及CH_3COOH (10 mL)中之混合物2小時。減壓濃縮反應混合物移除溶劑且獲得殘餘物。藉由急驟管柱層析(PE:EA=30/1至10/1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**287E** (120 mg，221.31 μmol，11.71%產率，55.37%純度)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 - 8.33 (m, 1H), 8.17 - 8.15 (m, 1H), 7.99 - 7.26 (m, 1H), 4.40 - 4.37 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.35 - 1.32

(m, 3H)。

向化合物 **287E** (110 mg，366.39 μmol)於MeOH (6 mL)及H_2O (3mL)中之溶液中添加LiOH.H_2O (61 mg，1.47 mmol)，接著在25℃下攪拌混合物0.5小時。減壓濃縮反應混合物移除MeOH。殘餘物用H_2O (20 mL)稀釋，用1N HCl調整至pH ~ 3，接著用EtOAc (30 mL ×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈白色固體狀之中間物化合物**287F** (86 mg，59.17%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 - 8.26 (m, 2H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 2.58 (s, 3H)。

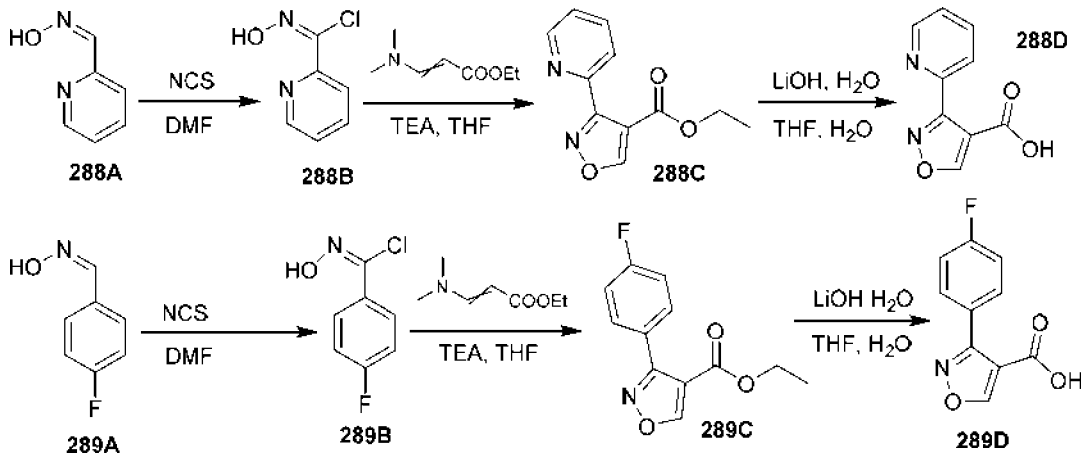
化合物**287** (12.1 mg，20.26%產率，灰白色固體)如實例**5**中，自相應起始物質化合物**287F**及3-胺基-2-羥基-4-苯基-丁醯胺 (**274D**)製備。化合物**287**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 11.10 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.18 - 7.99 (m, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.04 (m, 5H), 6.70 (br s, 1H), 5.64 - 5.52 (m, 1H), 5.45 (br s, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.10 - 2.94 (m, 1H), 2.55 (d, J=0.80 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 447.2。

實例164

化合物288-289

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(吡啶-2-基)異噁唑-4-甲醯胺 (288)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(4-氟苯基)異噁唑-4-甲醯胺 (289)



將$NH_2OH.HCl$ (156 mg，2.24 mmol)及NaOAc (184 mg，2.24 mmol)添加至吡啶甲醛(200 mg，1.87 mmol)於EtOH (15 mL)中之溶液中。在60℃下加熱混合物2小時。濃縮反應混合物。添加二氯甲烷(50 mL)。有機相用H_2O (10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮獲得呈黃色固體狀之中間物化合物**288A** (180 mg，產率：78.8%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.47 (br s, 1H), 8.57 (br d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.50 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H)。

在20℃下，向化合物**288A** (180 mg，1.47 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物中一次性添加NCS (216 mg，1.62 mmol)。在20℃下攪拌混合物12小時。濃縮反應混合物。將殘餘物倒入水(20 mL)中。用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取水相。經合併之有機相用鹽水(20 mL × 2)洗滌，用無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮獲得呈褐色固體狀之中間物化合物**288B** (200 mg，產率：87.1%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.79 (br s, 1H), 8.72 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 0.8, 5.0, 7.4 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H)。

經20分鐘之時間段，向3-(二甲基胺基)丙烯酸乙酯(92 mg，639

μmol)、TEA (129 mg，1.28 mmol)於THF (10 mL)中之混合物添加化合物**288B** (200 mg，1.28 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在20℃下攪拌混合物且攪拌12小時。濃縮反應混合物。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**288C** (150 mg，產率：53.8%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 9.02 - 8.97 (m, 1H), 8.75 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

向化合物**288C** (150 mg，687 μmol)於THF (5 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物添加$LiOH.H_2O$ (58 mg，1.4 mmol)。在15℃下攪拌混合物12小時。濃縮混合物以移除溶劑。混合物用HCl水溶液(1M)調整至pH ~ 5且濃縮獲得呈褐色固體狀之中間物化合物**288D** (130 mg，產率：99.5%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.65 (dt, *J* = 3.1, 5.3 Hz, 1H)。

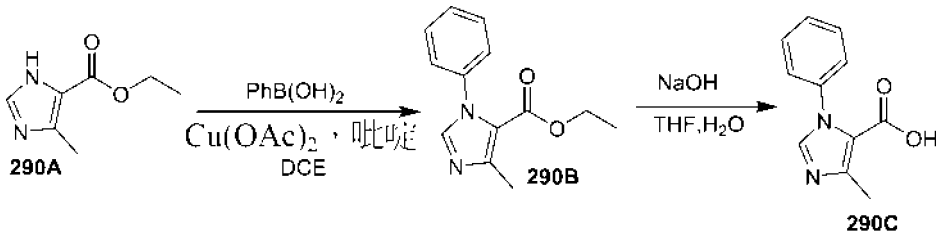
化合物**288** (73.8 mg，產率：81.7%，黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**288D**製備。化合物**288**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 5H), 5.62 - 5.52 (m, 1H), 3.27 (dd, *J* = 5.0, 13.8 Hz, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 365.1。

遵照用於化合物**288**之程序，化合物**289** (83.1 mg，產率：70.9%，白色固體)自相應中間物羧酸化合物**289D**製備。中間物化合物**289D** (100 mg，產率：56.8%，白色固體)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 2H)。化合物**289**：^{1}H NMR

(400MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 9.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 7H), 5.40 - 5.29 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 3.9, 13.9 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 10.0, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 382.1。

實例165

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-甲基-1-苯基-1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (290)



在180℃下攪拌高壓釜中之2-氯-3-側氧基丁酸乙酯(16 g，97.2 mmol)、甲醯胺(43.8 g，972 mmol)、H_2O (3.50 g，194 mmol)的混合物3.5小時。過濾反應混合物且將濾餅溶解於DCM (200 mL)中。過濾混合物且減壓濃縮濾液獲得殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物**290A** (2 g，粗產物)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$154.8。

將**290A** (1.8 g，11.7 mmol)、苯基硼酸 (2.85 g，23.4 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (3.18 g，17.5 mmol)、吡啶(1.85 g，23.4 mmol)及4A° MS (2 g)於DCE (60 mL)中之混合物脫氣且用O_2淨化3次，接著在60℃下，在O_2氛圍下攪拌混合物12小時。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 50:1至2:1)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物**290B** (1.15 g，產率：42.7%)。**^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (s, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z

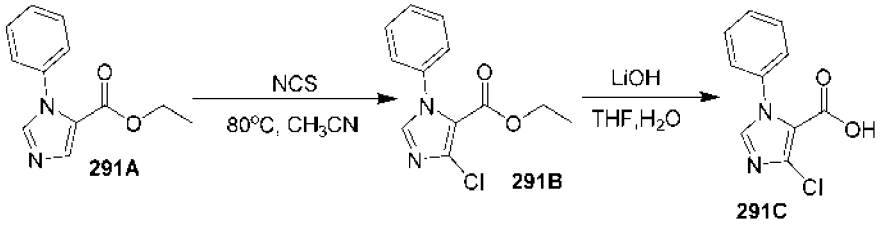
$(M+H)^+$231.0。

在15℃下攪拌**290B** (300 mg，1.30 mmol)、$LiOH.H_2O$ (109 mg，2.60 mmol)於THF (10 mL)、H_2O (10 mL)中之混合物12小時。LCMS顯示剩餘大部分**290B**。向混合物添加NaOH (416 mg，10.4 mmol)，且在70℃下攪拌混合物12小時。向反應混合物添加HCl水溶液來調整pH ~ 5。接著過濾混合物，且濃縮濾餅獲得產物。獲得呈黃色固體狀之化合物**290C** (300 mg，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 203.1。

化合物**290** (15.3 mg，產率：11.5%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**290C**製備。化合物**290**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.80 - 7.56 (m, 1H), 7.41 - 7.13 (m, 11H), 5.31 (br s, 1H), 3.20 (dd, J =3.7, 13.8 Hz, 1H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.18 - 2.13 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 377.2。

實例166

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-氯-1-苯基-1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (291)



將1*H*-咪唑-5-甲酸乙酯(10 g，71.4 mmol)、苯基硼酸(13.1 g，107 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (19.4 g，107 mmol)、吡啶(11.3 g，142.72 mmol)及4A MS (4.0 g)於DCE (200 mL)中之混合物脫氣且用O_2淨化3次，接著在

60℃下，在O_2氛圍下，攪拌混合物12小時。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20:1至5:1)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物**291A** (2.8 g，產率：18.2%)。(注意：藉由NOE確認結構)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

在80℃下，向**291A** (1 g，4.62 mmol)於CH_3CN (20 mL)中之溶液中為NCS (925 mg，6.93 mmol)。在80℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。將殘餘物溶解於DCM (50 mL)中，過濾且減壓濃縮濾液獲得殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 80:1至50:1)純化接著藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯= 3:1)純化。獲得呈黃色油狀之化合物**291B** (150 mg，產率：13.0%)。(注意：藉由HMBC確認結構)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) *δ* 7.77 - 7.62 (m, 1H), 7.54 - 7.37 (m, 3H), 7.29 - 7.10 (m, 2H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

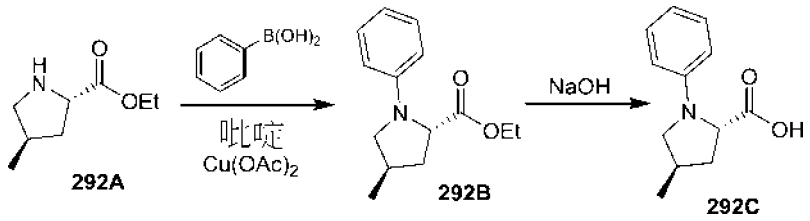
在15℃下攪拌**291B** (150 mg，598 μmol)、$LiOH.H_2O$ (50.2 mg，1.20 mmol)於THF (5 mL)、H_2O (5 mL)中之混合物12小時。反應混合物添加HCl水溶液來調整pH ~ 5。接著過濾混合物，且濃縮濾餅獲得產物。獲得呈白色固體狀之化合物**291C** (130 mg，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) *δ* 7.45 (br d, *J* = 2.2 Hz, 4H), 7.29 (br s, 2H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$222.8。

化合物**291** (47.1 mg，產率：47.6%，褐色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**291C**製備。化合物**291**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-

d_6) δ 8.74 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (br d, J = 4.0 Hz, 3H), 7.37 - 7.10 (m, 7H), 5.16 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.13 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.86 - 2.68 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 397.1。

實例167

(*2S*,*4R*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-甲基-1-苯基吡咯啶-2-甲醯胺 (292)



在25℃下，向(*2S*,*4R*)-4-甲基吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-乙酯(2 g，7.77 mmol)於EtOAc (5 mL)中之混合物添加HCl/EtOAc (4M，20 mL)。在25℃下攪拌混合物10小時。濃縮混合物獲得殘餘物且向殘餘物添加Na_2CO_3飽和水溶液(1.5 mL)，接著添加DCM (200 mL)。接著混合物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮獲得呈黃色油狀之粗化合物**292A** (1.9 g，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (br s, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.48 (dd, J = 4.1, 9.2 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 7.4, 11.3 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 9.1, 11.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.28 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

在25℃下，向化合物**292A** (1.9 g，12.1 mmol)及苯基硼酸(2.95 g，24.2 mmol)於DCE (15 mL)中之混合物一次性添加4A° MS (4 g)、吡啶(1.91 g，24.2 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (3.29 g，18.1 mmol)。在O_2 (15psi)下在60℃下攪拌混合物10小時。過濾反應物，且真空濃縮濾液。藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯=100/1，50/1)純化殘餘物獲得呈輕質油之化合物

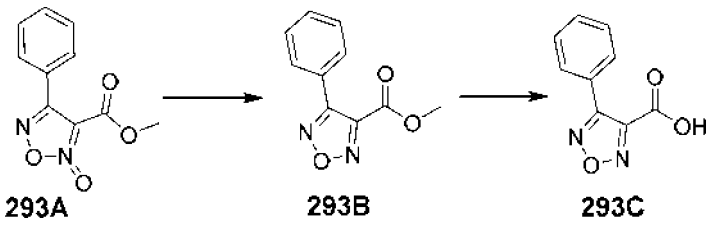
292B (900 mg，產率：31.9%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 4.28 - 4.08 (m, 3H), 3.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

在25℃下，向化合物**292B** (300 mg，1.29 mmol)於EtOH (5 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物添加NaOH (129 mg，3.23 mmol)。在25℃下攪拌混合物10小時。濃縮反應物且用乙酸乙酯(15 mL × 2)萃取水相。接著，向水相添加HCl (1M)直至pH ~ 3。用乙酸乙酯(15 mL × 2)萃取所要產物。經合併之有機相用鹽水(20 mL × 2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮獲得呈黃色油狀之粗化合物**292C** (100 mg，粗產物)。

化合物**292** (12.7 mg，產率：25.5%，灰白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**292C**製備。化合物**292**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 - 7.19 (m, 4H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 3H), 6.88 - 6.77 (m, 2H), 6.73 (br s, 1H), 6.55 (dd, J = 8.2, 18.3 Hz, 2H), 5.75 - 5.61 (m, 1H), 5.61 - 5.36 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.65 - 3.47 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 5.0, 14.0 Hz, 1H), 3.23 - 3.02 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 8.9, 14.0 Hz, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.28 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.70 (m, 1H), 1.13 - 1.00 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 380.2。

實例168

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺 (293)



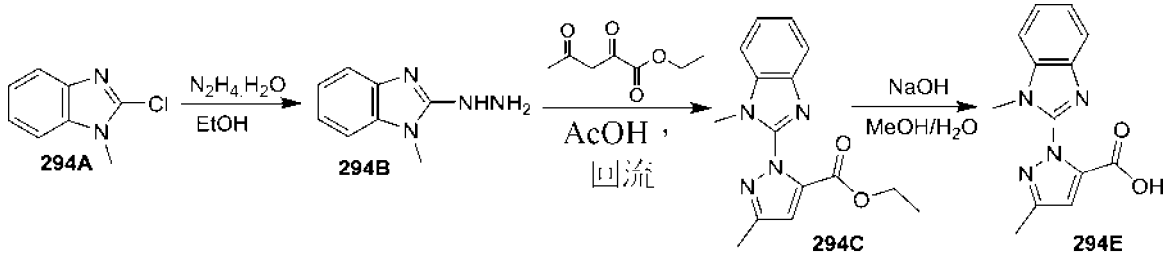
在0℃下，向肉桂酸甲酯(1 g，1當量)於吡啶(20 mL)中之溶液中添加$NOBF_4$ (2.34 g，3.2當量)。在0℃下攪拌反應混合物2天。將溶液倒入冰水中且用EtOAc (3次)萃取。經合併之有機相用水洗滌，經$NaSO_4$乾燥且減壓濃縮。在ISCO上純化殘餘物獲得化合物**293A**。

在100℃下，在N_2下，加熱化合物**293A** (0.5 g)於亞磷酸三甲酯(5 mL)中之溶液隔夜。使反應物冷卻至室溫，且用1N HCl (10 mL)淬滅。用EtOAc萃取混合物(3次)。經合併之有機相用水洗滌，經$NaSO_4$乾燥且減壓濃縮。在ISCO上純化殘餘物獲得化合物**293B**。

化合物**293**如實例**5**中，自相應酸，中間物化合物**293C**製備，中間物化合物**293C**藉由用含LiOH之MeOH及水處理化合物**293B** (720mg)獲得。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 9.81 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.6 - 7.2 (m, 10H), 5.53 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z* $(M+Na)^+$ 387.2。

實例169

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (294)



將MeI (6.1 mL，98.3 mmol)添加至2-氯-1*H*-苯并[*d*]咪唑(5.0 g，

32.8 mmol)及K_2CO_3 (13.6 g，98.3 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物。在25℃下攪拌混合物1小時。藉由過濾移除不溶性物質且用EA (50 mL)、H_2O (50 mL)處理濾液。分離有機層且用EA (35 mL × 3)萃取水層。經合併之有機層用H_2O (35 mL × 2)、鹽水(35 mL × 2)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用TBME/PE (v/v = 1/1，~ 20 mL)濕磨獲得呈淺黃色固體狀之化合物**294A** (3.3 g，產率60.38%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 3.80 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 167.0。

向化合物**294A** (3.3 g，19.8 mmol於EtOH (10 mL)中之混合物一次性添加$N_2H_4.H_2O$ (5.8 g，99.1 mmol，85%純度)。在110℃下攪拌混合物12小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物用MTBE (20 mL)濕磨，過濾沈澱物且真空乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**294B** (2.4 g，產率73.1%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 3.45 (s, 3H)。

在110℃下攪拌化合物**294B** (1.0 g，6.17 mmol)及2,4-二側氧基戊酸乙酯(1.0 g，6.48 mmol)於AcOH (20 mL)中之混合物5小時。減壓濃縮反應混合物移除AcOH。向殘餘物添加H_2O (50 mL)及EA (50 mL)，接著混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液酸化直至水相pH ~ 7 - 8。經分離之水層用EA (100 mL×3)萃取，經合併之有機層用NaCl飽和水溶液(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，減壓過濾獲得粗產物。藉由FCC (SiO_2，石油醚：乙酸乙酯=1：0至3:1)純化粗產物獲得呈黃色液體狀之化合物**294C** (494 mg，產率27.9%)。

化合物**294C**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.69 - 7.63 (m, 2H),

7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 285.1。

在25℃下，向化合物**294C** (645 mg，2.3 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物中一次性添加NaOH (2M，5.7 mL)。在25℃下攪拌混合物1.5小時。減壓濃縮反應混合物移除MeOH，向殘餘物添加H_2O (10 mL)且用1N HCl溶液酸化直至水相pH ~ 6 - 7。分離固體且減壓過濾獲得呈白色固體狀之化合物**294E** (482 mg，粗產物)，其未經純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13.58 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 257.0。

化合物**294** (27 mg，產率57.7%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**294E**製備。化合物**294**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 7.04 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 5.74 - 5.65 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.37 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 431.1。

實例170

(*S*)-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (295)

化合物**295** (50.0 mg，產率：50.16%，白色固體)如實例**20**中，自相應中間物羧酸化合物**294E**製備。化合物**295**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.89 - 9.76 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.36 -

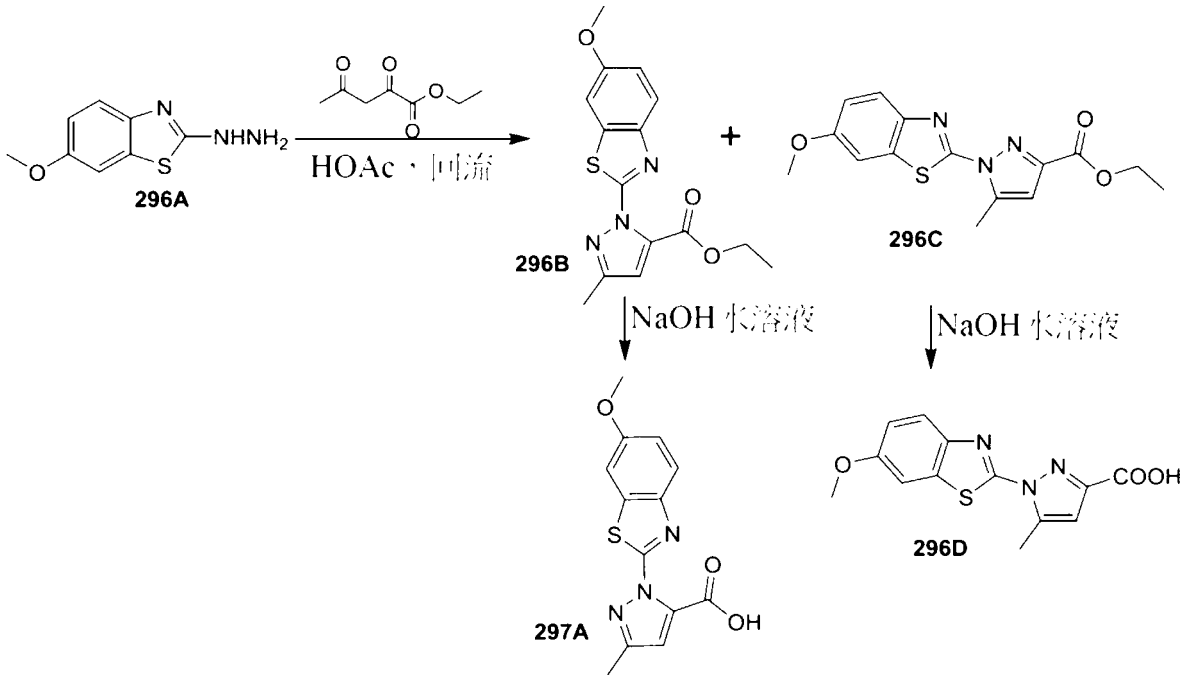
7.30 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 3H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 5.77 - 5.65 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.43 - 3.32 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.91 - 0.81 (m, 2H), 0.65 - 0.52 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 471.1。

實例171

化合物296-297

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(6-甲氧基苯并[*d*]噻唑-2-基)-5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺 (296)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(6-甲氧基苯并[*d*]噻唑-2-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (297)



在0-5℃攪拌下向$NH_2NH_2.H_2O$ (6.9 mL，120 mmol)添加HCl (12 M，5.50 mL)，隨後乙二醇(30 mL)。接著分部分添加6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺(3.6 g，20.0 mmol)。將混合物加熱至125℃且攪拌3小時。冷卻至室溫後，藉由過濾收集沈澱物。濾餅用EtOH (5 mL × 3)洗滌獲得呈淺綠色固體狀之化合物**296A** (3.0 g，15.37 mmol，產率76.8%)。

將化合物**296A** (1.0 g，5.1 mmol)及2,4-二側氧基戊酸乙酯(0.7 mL，5.1 mmol)於HOAc (20 mL)中之混合物加熱至120℃且攪拌3小時。濃縮混合物。用MeOH (15 mL)處理殘餘物。藉由過濾移除不溶性物質。濃縮濾液且藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得呈淺黃色固體狀之化合物**296C** (670 mg，產率41.2%)及呈粉紅色固體狀之296B (74 mg，產率4.6%)。呈粉紅色固體狀之不溶性物質(0.5 g，雜質)用DCM (50 mL)處理。藉由過濾移除不溶性物質。濾液用飽和$NaHCO_3$ (15 mL × 3)、鹽水(15 mL × 2)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮獲得呈粉紅色固體狀之化合物**296B** (0.35 g，產率21.5%)。

化合物**296B**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.42 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 317.9.

化合物**296C**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H) 6.71 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 317.9。

將NaOH (2 M，3.15 mL，6.3 mmol)添加至化合物**296C** (400 mg，1.26 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液中。在25℃下攪拌混合物12小時。混合物用H_2O (50 mL)稀釋，且藉由蒸發移除揮發性溶劑。用1 N HCl將所得水溶液酸化至pH ~ 3。收集沈澱物且與甲苯共沸獲得呈白色固體狀之化合物**296D** (320 mg，產率87.8%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.5, 8.9

Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

化合物**296** (100 mg，產率43.9%，淺黃色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**296D**製備。化合物**296**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.20 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.64 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.18 (q, J = 7.8 Hz, 4H), 7.12 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=2.6, 9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.59 - 5.49 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.22 (br dd, J=4.5, 14.0 Hz, 1H), 3.02 (br dd, J=8.5, 14.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 464.1。

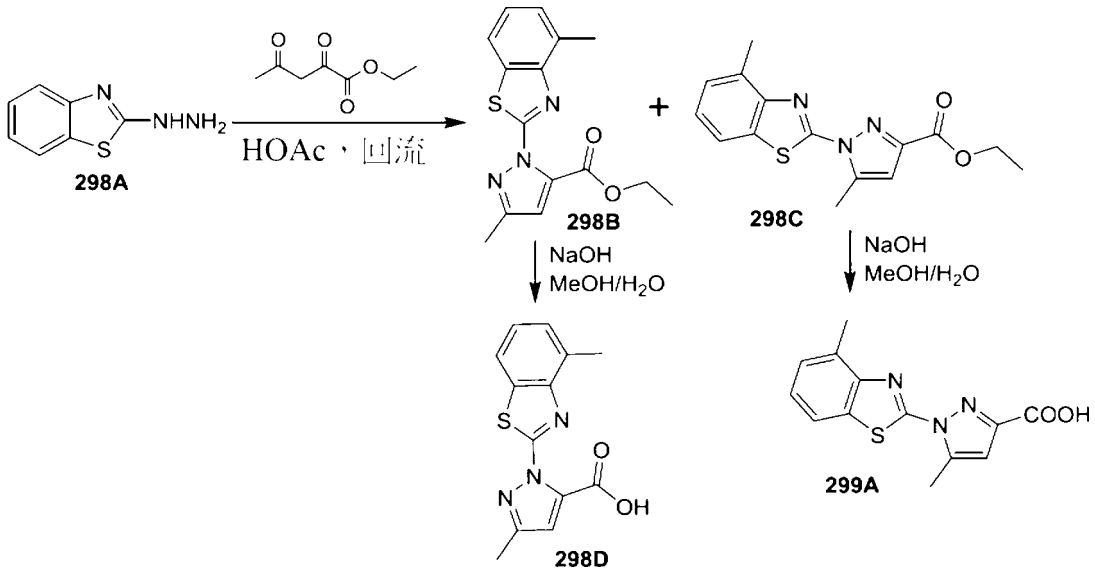
遵照與用於化合物**296**相同之程序，化合物**297** (30 mg，產率54.3%，白色固體)自相應中間羧酸化合物**297A**製備。化合物**297**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.55 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 4H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.45 - 5.35 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.22 (br dd, J=4.1, 13.8 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=9.4, 13.8 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 464.1。

實例172

化合物298-299

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(4-甲基苯并[*d*]噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (298)

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-1-(4-甲基苯并[*d*]噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺 (299)



將HCl (12M，2.5 mL)添加至4-甲基苯并[d]噻唑-2-胺(5.0 g，30. 5 mmol)及$NH_2NH_2.H_2O$ (19.2 mL，335 mmol)於乙二醇(30 mL)中之混合物中。將混合物加熱至120℃且攪拌5小時。冷卻至室溫後，觀測沈澱。藉由過濾收集沈澱物，且用EtOH (15 mL)洗滌獲得呈白色針狀晶體之化合物**298A** (2.3 g，產率41.7%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.98 (br.s., 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 2.38 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 179.8。

將化合物**298A** (1.7 g，9.5 mmol)及2,4-二側氧基戊酸乙酯(1.5 g，9.5 mmol)於AcOH (30 mL)中之混合物加熱至125℃且攪拌3小時。濃縮混合物。用MeOH (15 mL)處理殘餘物。藉由過濾移除不溶性物質。濃縮濾液且藉由製備型HPLC (FA)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**298B** (260 mg，9.1%產率)及化合物**298C** (1.12 g，產率39.2%)。不溶性物質(1.4 g，雜質)用DCM (50 mL)及$NaHCO_3$飽和水溶液(15 mL)處理。分離有機層，接著用飽和$NaHCO_3$ (15 mL × 2)、鹽水(15 mL × 3)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由FCC (PE/EA = 10/1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**298B** (620 mg，21.7%產率)。

化合物**298B**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.28 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 6.74 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 302.0。

化合物**298C**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.681 - 7.66 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 301.9。

將NaOH (2M，2.5 mL，5.0 mmol)添加至乙基化合物**298B** (300 mg，1.0 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中。在25℃下攪拌混合物2小時。觀測到濃稠白色沈澱物。用H_2O (30 mL)稀釋混合物。且藉由蒸發移除揮發性溶劑。殘餘物用1N HCl酸化至pH~3。收集沈澱物且與甲苯共沸獲得呈白色固體狀之化合物**298D** (190 mg，產率69.8%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 13.32 (br s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。

化合物**298** (35 mg，產率42.1%，白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**298D**製備。化合物**298**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.60 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.41 - 7.17 (m, 8H), 6.81 (s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 3.23 (br s, 1H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.81 (br s, 3H), 2.65 (br s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 448.1。

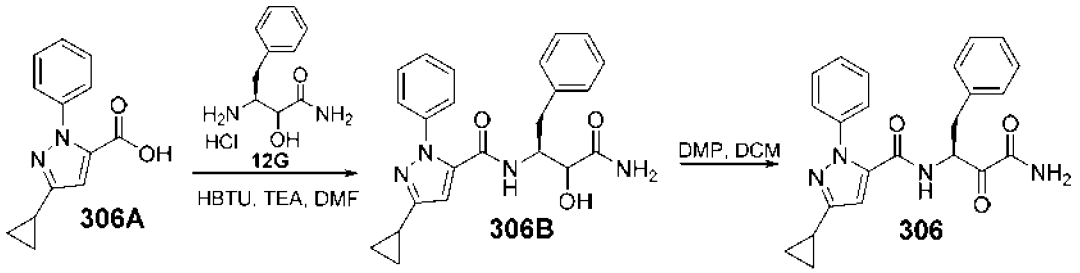
遵照與用於化合物**298**相同之程序，自相應中間物羧酸化合物**299A**製備化合物**299** (30 mg，產率25.0%，白色固體)。化合物**299**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H),

7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 6H), 6.73 (s, 1H), 5.56 - 5.43 (m, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 448.1。

實例173

化合物306-307

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-環丙基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (306)



化合物**306** (25 mg，24%，白色固體)如實例**5**中，自相應起始物質化合物**306A**及**12G**製備。化合物**306**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 403。

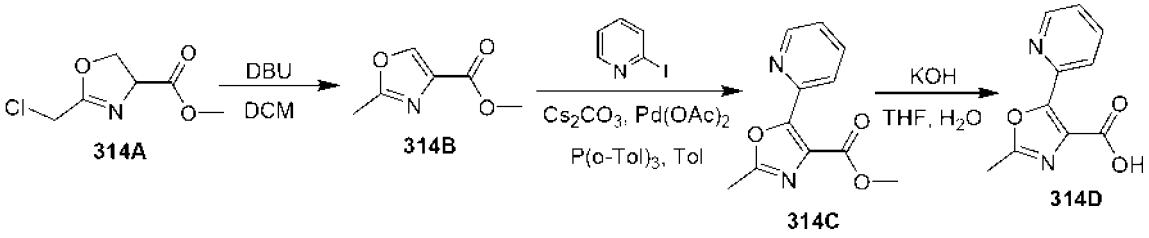
(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-苯基-1*H*-吲哚-2-甲醯胺 (307)

化合物**307**使用與先前針對化合物**306**所述相同之程序自相應起始物質合成。

實例174

化合物314、494

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-5-(吡啶-2-基)噁唑-4-甲醯胺 (314)**



將Na (29.55 mg，1.29 mmol)溶解於MeOH (90 mg)中。在0-5℃下，將溶液添加至MeOH (10 mL)與DCM (90 mL)之混合物，且5分鐘之後，添加2-氯乙腈(10.2 mL，160.7 mmol)，且在0-5下攪拌混合物1.5小時。接著，在0-5℃下添加乙醯亞胺乙酯鹽酸鹽(20 g，128.55 mmol，HCl鹽)。使漿液升溫至20℃且攪拌18小時。向混合物添加H_2O (50 mL)且攪拌混合物15分鐘來確保沈澱物溶解。分離有機層，用鹽水(30 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮獲得呈澄清油狀之化合物**314A** (20.2 g，產率88.5%)，其可直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4.87 - 4.82 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。

將DBU (17.2 mL，113.75 mmol)緩慢添加至化合物**314A** (20.2 g，113.75 mmol)於DCM (100mL)中之溶液中。在25℃下攪拌混合物1小時。混合物用2N HCl (40 mL)處理。分離有機層，接著用H_2O (30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**314B** (13.5 g，產率84.1%)，其可直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

將Cs_2CO_3 (4.6 g，14.2 mmol)添加至化合物**314B** (1.0 g，7.1 mmol)及2-碘吡啶(2.9 g，14.2 mmol)於甲苯(20.00 mL)中之混合物。接著添加P(*鄰甲苯基*)$_3$ (216 mg，0.71 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (80 mg，0.35 mmol)。將混合物脫氣3次。接著將混合物加熱至110℃且攪拌18小時。經矽藻土過濾混合物；用EA (15 mL × 2)洗滌濾餅。濃縮經合併之濾過物。藉由急驟管柱層析(PE/EA = 10/1至1/1)純化殘餘物獲得呈淺黃色固體狀之化合物**314C** (1.0 g，產率64.6%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.69 - 8.67 (m, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.96 -7.91 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m,

1H), 3.77 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

在25℃下，向化合物**314C** (500 mg，2.3 mmol)於THF (10 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物中一次性添加KOH (1.28 g，22.9 mmol)。在25℃下攪拌混合物1.5小時。減壓濃縮反應混合物以移除THF。水相用HCl水溶液(1M)酸化直至pH~4-5，接著用DCM (20 mL × 5)萃取。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈淡黃色固體狀之化合物**314D** (600 mg，粗產物)，其未經純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.84 - 8.75 (m, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 2.56 (s, 3H)。

化合物**314** (30 mg，產率26.2%，白色固體)如化合物**12**中，自相應起始物質化合物**314D**及3-胺基-2-羥基-4-苯基-丁醯胺(**274D**)製備。化合物**314**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.59 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 5.86 - 5.78 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 2.58 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 379.1。

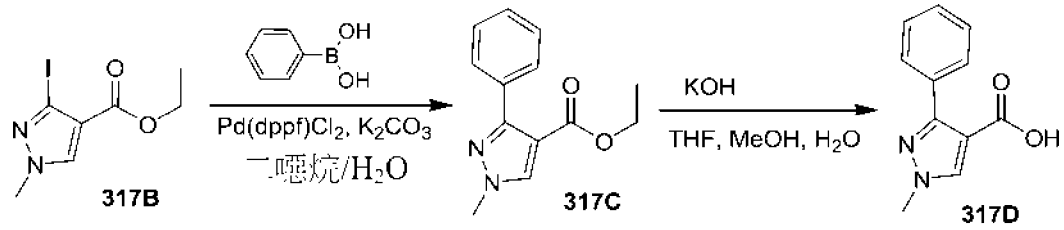
_N_-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-5-苯基噁唑-4-甲醯胺(494)

化合物**494** (40 mg，產率25.1%，白色固體)如化合物**314中，自**相應起始物質化合物**314B**及碘苯，隨後使用如化合物**12**中之程序獲得化合物**494**來製備。化合物**494**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.20 - 7.97 (m, 3H), 7.80 (br s, 1H), 7.61 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 3H), 7.31 - 7.04 (m, 5H), 6.22 (br s, 0.22H), 6.09 (br s, 0.22H), 5.46 (dt,

J=4.8, 8.0 Hz, 0.75H), 4.59 (dt, *J*=3.0, 10.3 Hz, 0.28H), 3.27 (dd, *J*=5.0, 14.1 Hz, 1H), 3.11 (br dd, *J*=8.3, 14.1 Hz, 1H), 2.54 - 2.50 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 378.1。

實例175

(*S*)-1-甲基-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (317)



在25℃下，向3-碘-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(30 g，112.7 mmol)於DMF (200 mL)中之混合物一次性添加Cs_2CO_3 (110.22 g，338.28 mmol)。接著添加碘甲烷(18.83 mL，302.45 mmol)。在25℃下攪拌混合物3小時。減壓濃縮反應混合物以移除大部分DMF。混合物用EA (100 mL)及H_2O (100 mL)處理。分離有機層且用EA (50 mL × 3)萃取水層。經合併之有機層用鹽水(100 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由FCC (SiO_2，PE:EA = 1:0 - 5:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**317B** (17.24 g，產率54.59%)。化合物**317B**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.29 - 1.23 (m, 3H)。

向化合物**317B** (10.0 g，35.7 mmol)及苯基硼酸(8.71 g，71.4 mmol)於1,4-二噁烷(300 mL)及H_2O (80 mL)中之混合物添加K_2CO_3 (9.87 g，71.4 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (2.61 g，3.57 mmol)。將混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著在80℃下攪拌18小時。減壓濃縮反應混合物以移除1,4-二噁烷。向混合物添加EA (150 mL)，接著用H_2O (100 mL × 3)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯=1:0至

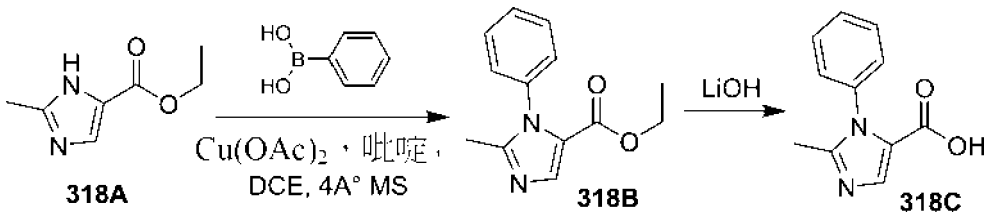
3:1)純化殘餘物獲得呈淡紅色固體狀化合物**317C** (8.30 g，粗產物)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.26 - 1.12 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 231.0。

在25℃下，向化合物**317C** (8.29 g，36.0 mmol)於THF (15 mL)及MeOH (10 mL)中之混合物添加KOH (20.20 g，360.0 mmol)與H_2O (10 mL)之混合物。在70℃下攪拌混合物1.5小時。減壓濃縮反應混合物以移除MeOH及THF，水相用濃HCl (36-38%)酸化直至pH ~ 3 - 4，將沈澱之固體過濾及乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**317D** (5.95 g，產率81.72%)，其未經純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 3.89 (s, 3H)。

化合物**317** (1.29 g，產率63.83%)如實例**6**中，自相應中間物化合物**317D**及**21G** ((*S*)-2-胺基-3-苯基丙-1-醇)製備。化合物**317**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.56 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.34 - 7.13 (m, 8H), 4.51 - 4.37 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 334.1。

實例176

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-1-苯基-1*H*-咪唑-5-甲醯胺 (318)**



在65℃下攪拌N'-羥基乙脒(5 g，67.5 mmol)及丙-2-炔酸乙酯(8.94 g，91.1 mmol)於MeOH (50 mL)中之混合物4小時。接著蒸發溶劑且添加Ph_2O (25 mL)。在250℃下攪拌反應混合物4小時。將混合物冷卻至70℃且逐份倒入MTBE (100 mL)中。攪拌混合物10分鐘。過濾且收集濾餅。將固體溶解於EtOAc (200 mL)及MeOH (50 mL)中。過濾且收集濾液。濃縮濾液獲得呈褐色油狀之粗產物。將殘餘物懸浮於MTBE (100 mL)中且攪拌10分鐘。過濾且收集濾餅獲得呈褐色固體狀之化合物**318A** (2 g，產率：19.2%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (br s, 1H), 7.72 - 7.49 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 2H), 3.33 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

向**318A** (2 g，13.0 mmol)、苯基硼酸(3.16 g，25.9 mmol)、吡啶(2.05 g，25.9 mmol)及4A°分子篩(2 g)於DCE (50 mL)中之混合物添加$Cu(OAc)_2$ (3.53 g，19.5 mmol)。在60℃下，在O_2 (15 psi)下，攪拌混合物12小時。過濾且藉由矽膠層析(用石油醚:乙酸乙酯=4:1溶離)純化濾液獲得粗產物。粗產物接著藉由製備型TLC (EtOAc，R_f ~ 0.5)純化兩次獲得呈黃色固體狀之化合物**318B** (160 mg，產率：5.36%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 3H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

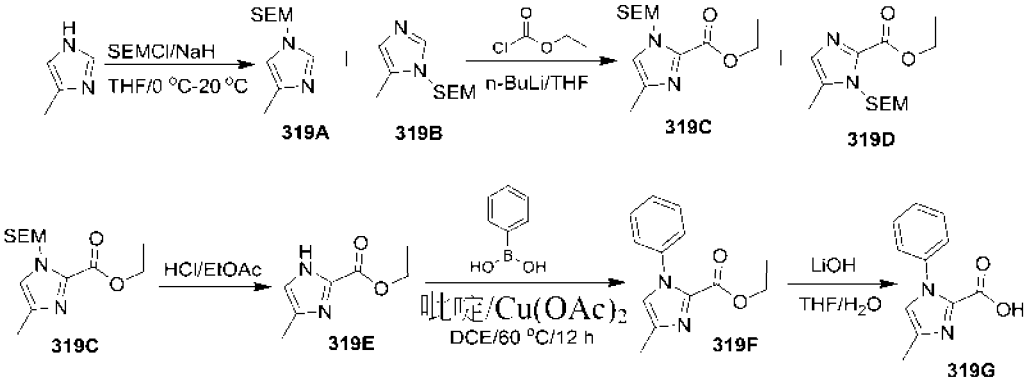
向化合物**318B** (100 mg，434 μmol)於THF (6 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加 $LiOH.H_2O$ (36.5 mg，869 μmol)。在15℃下攪拌混合物24

小時。TLC (EtOAc，R_f ~ 0)顯示反應完成。使用1N HCl將混合物的pH調整至~7.0。接著真空移除溶劑獲得呈黃色油狀之粗化合物**318C** (87.0 mg，粗產物)。

化合物**318** (30.3 mg，產率：28.0%，白色固體)如實例**5**中，自相應起始物質化合物**318C**及3-胺基-2-羥基-4-苯基-丁醯胺 (**274D**)製備。化合物**318**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 - 7.39 (m, 5H), 7.30 (br s, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.11 - 6.96 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 5.63 - 5.46 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 5.5, 14.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 6.8, 14.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 377.1。

實例177

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-甲基-1-苯基-1*H*-咪唑-2-甲醯胺 (319)



在0℃下，向4-甲基-1H-咪唑(5 g，60.9 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中緩慢添加NaH (2.68 g，67 mmol)。在0℃下攪拌懸浮液30分鐘，隨後添加SEM-Cl (12.2 g，73.1 mmol)。在20℃下攪拌反應混合物12小時。混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液(200 mL)淬滅且用EtOAc (300 mL × 2)萃取。經合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，濃縮獲得粗產物。藉由矽膠層析(用EtOAc溶離)純化粗產物獲得呈黃色油狀之化合物**319A**與**319B**之混合

物(10 g，粗產物)。

在-78℃下，向化合物**319A**及**319B** (10 g，47.1 mmol)於THF (40 mL)中之溶液添加n-BuLi (2.5 M，28.3 mL)。在-78℃下攪拌混合物1小時。向溶液添加氯甲酸乙酯(7.67 g，70.6 mmol)且在20℃下攪拌12小時。混合物用NH_4Cl (水溶液；200 ml)淬滅，用EtOAc (300 mL × 2)萃取。經合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，濃縮獲得呈橙色油狀之粗產物。藉由矽膠層析(用石油醚:乙酸乙酯 = 5:1溶離)純化粗產物獲得呈黃色油狀之化合物**319C**與**319D**之混合物(2.9 g，粗產物)。

在20℃下攪拌**319C**及**319D** (2 g，7.03 mmol)於HCl/EtOAc (50 mL)中之溶液24小時。LCMS顯示大部分**319C**及**319D**耗盡。移除溶劑且殘餘物用EtOAc (50 ml)及水(50 mL)萃取。接著使用$NaHCO_3$飽和水溶液將水層的pH調整至~ 8.0且用EtOAc (50 ml × 6)萃取殘餘物。經合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，濃縮獲得呈褐色固體狀之**319E** (900 mg，粗產物)。粗產物直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.42 (br s, 1H), 10.62 - 10.25 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.42 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

向化合物**319E** (405 mg，2.63 mmol)、苯基硼酸 (480 mg，3.94 mmol)、吡啶(416 mg，5.25 mmol)及4A°分子篩(500 mg)於DCE (30 mL)中之混合物添加$Cu(OAc)_2$ (716 mg，3.94 mmol)。在60℃下，在O_2 (15 psi)下，攪拌混合物12小時。過濾且藉由矽膠層析(用石油醚:乙酸乙酯=5:1溶離)純化殘餘物獲得呈澄清油狀之化合物**319F** (400 mg，粗產物)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 - 7.44 (m, 3H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz,

4H)。

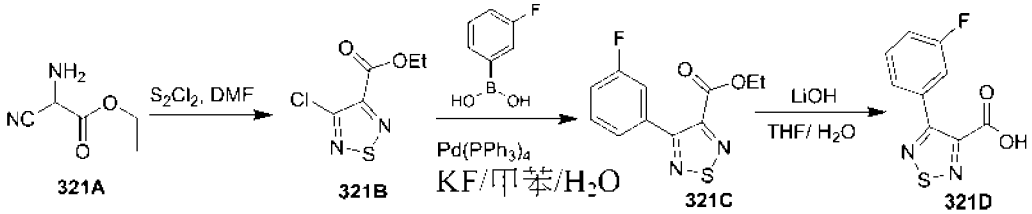
在15℃下攪拌化合物**319F** (75 mg，326 μmol)及$LiOH.H_2O$ (13.7 mg，326 μmol)於THF (3 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液12小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1，R_f ~ 0.01)及LCMS顯示反應完成。混合物的pH調整至~7.0且藉由N_2移除THF。接著將殘餘物凍乾獲得呈白色固體狀之粗化合物**319G** (130 mg，粗產物)。粗產物直接用於下一步驟。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 202.8。

化合物**319** (38.3 mg，產率：42.3%，灰白色固體)如實例**5**中，自相應中間物羧酸化合物**319G**製備。化合物**319**：^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (br s, 1H), 7.41 (br s, 3H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (br d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 5.69 - 5.57 (m, 1H), 5.42 (br s, 1H), 3.39 (br dd, *J* = 5.0, 14.2 Hz, 1H), 3.15 (br dd, *J* = 7.6, 14.1 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 377.2。

實例178

化合物321、519-520

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(3-氟苯基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺 (321)**



向(E)-2-氰基-2-(羥基亞胺基)乙酸乙酯(25 g，1.76 mol)於EtOH (100 mL)中之混合物添加PtO_2 (2 g，8.8 mmol)。在25℃下，在H_2 (50 psi)下攪拌混合物12小時。過濾且濃縮濾液獲得呈紅色油狀之化合物**321A** (44 g，粗產物)。粗產物直接用於下一步驟。

向化合物**321A** (22 g，172 mmol)於DMF (500 mL)中之溶液中添加硫代次氯酸氯硫酯(69.6 g，515 mmol)。在20℃下攪拌混合物12小時。將混合物倒入冰水(1000 mL)中，用EtOAc (500 mL×3)萃取。經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯=30:1溶離)純化粗產物。化合物**321B** (12 g，產率：18.1%，黃色澄清油狀物)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

在N_2下，向化合物**321B** (1 g，5.19 mmol)及(3-氟苯基)硼酸(1.09 g，7.79 mmol)於H_2O (2 mL)及甲苯(20 mL)中之混合物添加KF (603 mg，10.38 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (300 mg，260 μmol)。接著在100℃下，在N_2下攪拌反應混合物16小時。蒸發溶劑。藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 5:1，R_f = 0.69)純化粗產物獲得呈白色固體狀之化合物**321C** (100 mg，產率：7.64%)。

向化合物**321C** (120 mg，476 μmol)於THF (4 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物添加$LiOH.H_2O$ (39.9 mg，951 μmol)。接著在20℃下攪拌反應混合物16小時。向反應混合物添加1M HCl直至pH~6。真空移除溶劑獲得呈白色固體狀之粗化合物**321D** (100 mg，粗產物)。粗產物未經純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 - 7.50 (m, 3H), 7.36 - 7.33 (m, 1H)。

化合物**321** (43.8 mg，產率：61.6%，白色固體)如實例**6**中，自相應起始物質化合物**321D**及3-胺基-2-羥基-4-苯基-丁醯胺(**274D**)製備。化合物**321**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 - 7.17 (m, 8H), 5.73 (s, 1H), 5.55 - 5.43 (m,

1H), 3.21 (dd, *J* = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 10.0, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 399.1。

3-(2-氟苯基)-1-甲基-*N*-(2-側氧基-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (519)

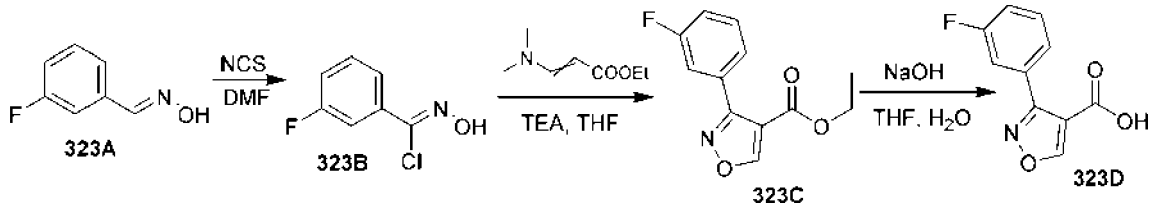
化合物**519** (50 mg，產率：17.5%，白色固體)如化合物**21**中，自相應起始物質3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸及2-胺基-2-(2-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇製備。化合物**519**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 5.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 406.1。

3-(2-氟苯基)-1-甲基-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (520)

化合物**520** (60 mg，產率：39.6%，淡黃色固體)如化合物**21**中，自相應起始物質3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸及3-胺基-2-羥基-4-苯基-丁醯胺(**274D**)。化合物**520**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.23 - 7.08 (m, 5H), 6.95 (dd, *J* = 2.9, 6.6 Hz, 2H), 6.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.70 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 392.0。

實例179

(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3-氟苯基)異噁唑-4-甲醯胺 (323)



向3-氟苯甲醛(10 g，80.6 mmol)及$NH_2OH.HCl$ (6.2 g，88.6 mmol)於EtOH (10 mL)及H_2O (20 mL)中之懸浮液添加冰(50 g)。接著，當大部分固體溶解時，經10分鐘之時間段逐滴添加NaOH (8.1 g，201.4 mmol)於H_2O (20 mL)中之水溶液。接著在16℃下攪拌混合物2小時。所得混合物接著用HCl (5N)酸化。混合物接著用二氯甲烷(80 mL)萃取三次獲得呈淡黃色固體狀之化合物**323A** (10 g，產率：89.2%)。產物未經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 1H)。

將NCS (5.3 g，39.5 mmol)添加至化合物**323A** (5 g，35.9 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中，隨後在20℃下攪拌3小時。反應混合物用H_2O (60 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈黃色固體狀之化合物**323B** (5.7 g，產率：91.4%) 。產物未經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (br d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.16 (tt, J = 1.1, 8.3 Hz, 1H)。

經30分鐘之時間段，向3-(二甲基胺基)丙烯酸乙酯(825 mg，5.8 mmol)及TEA (583 mg，5.8 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中逐滴添加化合物**323B** (1 g，5.8 mmol)於THF (35 mL)中之溶液。在16℃下攪拌混合物12小時。減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:0至30:1)純化殘餘物獲得呈淺黃色油狀之化合物**323C** (800 mg，產率：59%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (s, 1H), 7.62

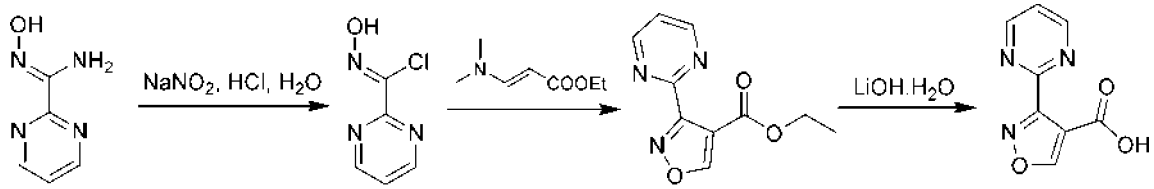
- 7.51 (m, 2H), 7.45 (dt, *J* = 5.8, 8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

向化合物**323C** (224 mg，952 μmol)於THF (5 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物添加$LiOH.H_2O$ (80 mg，1.90 mmol)。在15℃下攪拌混合物12小時。濃縮混合物移除溶劑且用HCl水溶液(1M)調整至pH~5。過濾混合物且用H_2O (3 mL)洗滌固體獲得呈白色固體狀之中間物化合物**323D** (200 mg，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.74 (td, *J* = 1.9, 10.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J* = 6.2, 7.9 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 2.2, 8.4 Hz, 1H)。

化合物**323** (68.9 mg，產率：66.0%，白色固體)如實例**5**中，自相應起始物質化合物**323D**及**12G**製備。化合物**323**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 9.05 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.54 - 7.17 (m, 9H), 5.38 (br s, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 2.81 (br dd, *J* = 10.6, 13.2 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 382.1。

實例180

***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(嘧啶-2-基)異噁唑-4-甲醯胺(324)**



324A　324B　324C　324D

將嘧啶-2-甲腈(10 g，95.2 mmol)、$NH_2OH.HCl$ (6.94 g，99.9 mmol)及CH_3ONa (5.40 g，99.9 mmol)於MeOH (100 mL)中之混合物加熱至70℃持續2小時。濃縮混合物，向殘餘物添加水(50 mL)獲得沈澱

物，過濾固體，用水(5 mL × 2)、MTBE (10 mL)洗滌獲得呈白色固體狀之化合物**324A** (10.4 g，產率：79.1%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.84 (br s, 2H)。

在0℃下，將含$NaNO_2$ (1.25 g，18.1 mmol)之H_2O (7 mL)添加至化合物**324A** (2 g，14.5 mmol)於HCl (40 mL)中之溶液中，在0℃下攪拌混合物2小時。混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液調整至pH~6獲得沈澱物。過濾固體，用水(5 mL × 2)洗滌且乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**324B** (1.40 g，產率：61.4%)。**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 8.92 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 5.0 Hz, 1H)。

將化合物**324B** (500 mg，3.17 mmol)於THF (4 mL)中之懸浮液分部分添加至3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺(454 mg，3.17 mmol)及TEA (321 mg，3.17 mmol)於THF (6 mL)中之混合物，在10℃下攪拌混合物12小時。過濾混合物且濃縮濾液，藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**324C** (300 mg，產率：43.2%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 4H), 7.05 - 7.00 (m, 2H), 6.87 (br s, 1H), 5.92 - 5.85 (m, 2H), 5.40 (br s, 1H), 4.22 (dd, J = 1.3, 4.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 2H)。

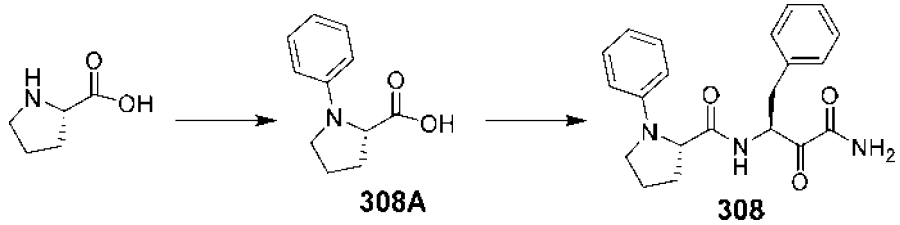
在10℃下攪拌化合物**324C** (150 mg，684 μmol)及$LiOH.H_2O$ (43.1 mg，1.03 mmol)於THF (5 mL)、EtOH (3 mL)、H_2O (2 mL)中之混合物12小時。LCMS顯示所需MS，真空移除有機溶劑，水層用MTBE (5 mL)萃取，接著用1N HCl調整至pH ~ 4，濃縮混合物獲得呈黑色固體狀之粗

化合物**324D** (130 mg，粗產物)。

化合物**324** (27.9 mg，產率：62.3%，黃色固體)如實例**6**中，自相應起始物質化合物**324D**及3-胺基-2-羥基-4-苯基-丁醯胺 (**274D**)製備。化合物**324**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.05 (m, 5H), 5.51 (dt, J = 5.0, 7.6 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 4.9, 14.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 7.8, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 366.1。

實例181

(*S*)-*N*-((*S*)-4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-苯基吡咯啶-2-甲醯胺 (308)



308A **308**

在N_2氛圍下，將L-脯胺酸(1.15 g，1當量)及碘苯(2.04 g，1當量)、K_2CO_3 (2.07 g，1.5當量)及CuI (0.19 g，0.1當量)於DMA (15 mL)中之混合物加熱至90℃持續48小時。反應混合物在冷卻至室溫後用乙酸乙酯及水稀釋且用HCl調整pH至~3。分離有機層且用乙酸乙酯(5次)萃取水層。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。在ISCO上純化殘餘物獲得化合物酸**308A**。

化合物**308**如實例**5**中，自酸中間物化合物**308A**製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 8.3 - 7.5 (m, 2H), 7.38 - 7 (m, 7H), 6.7 -6.2 (m, 4 H), 5.2 (m, 0.5 H), 4.35 (m, 0.5H), 3.9-3.3 (m,

3H), 3.2 - 2.8 (m, 2H) 2.2 - 1.7 (m, 4H) ppm. MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 356.9。

實例182

化合物325-327

化合物**325-327**使用與先前針對化合物**321**所述相同之程序自相應起始物質合成。

化合物**325**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(*間甲苯基*)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 - 7.13 (m, 8H), 5.55 - 5.43 (m, 1H), 3.20 (br dd, J = 3.0, 14.2 Hz, 1H), 2.85 (br dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 395.1。

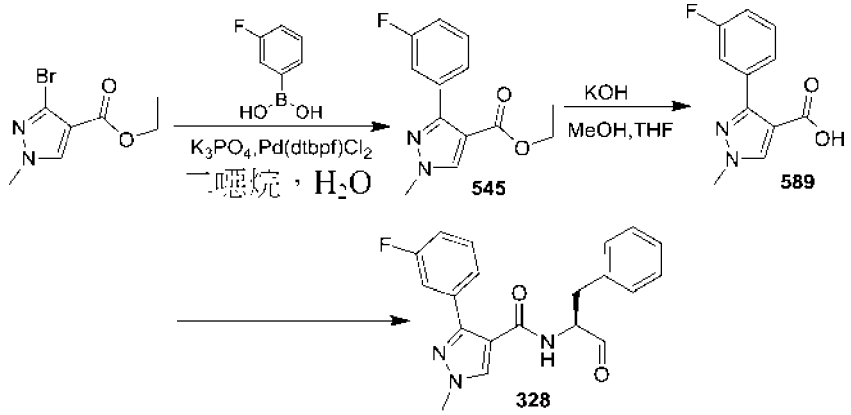
化合物**326**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(*鄰甲苯基*)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 6H), 7.13 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.71 (br s, 1H), 5.66 (dt, J = 5.3, 7.5 Hz, 1H), 5.59 (br s, 1H), 3.41 (dd, J = 5.1, 14.1 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 7.3, 14.1 Hz, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 395.1。

化合物**327**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2-氟苯基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 - 7.41 (m, 3H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 6.74 (br s, 1H), 5.79 - 5.68 (m, 1H), 5.65 (br s, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 399.1。

實例183

化合物328-329

化合物**328-329**使用與先前針對化合物**317**所述相同之程序自相應起始物質合成。



化合物**328**使用與化合物**317**相同之程序使用3-溴-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯及(3-氟苯基)硼酸經中間物**545**及**589**合成。化合物**328**：**(*S*)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 4H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 352.1。

化合物**329**：**(*S*)-1-甲基-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-3-(*間甲苯基*)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 5H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 2.27 (s, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 348.1。

實例184

化合物330

化合物**330**自中間物**250D**且使用與先前針對化合物**317**所述相同之程序合成。

化合物**330**：**(*S*)-1-環丙基-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 9.59 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 - 7.08 (m, 10H), 6.65 (s, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 3.77 - 3.58 (m, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 1.15 - 0.99 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 360.1。

實例185

化合物331-333、415-424

化合物**331-333**自中間物**32F**且使用與先前針對化合物**168**所述相同之程序合成。

化合物**331**：**(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-(*間甲苯基*)丁-2-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.40 - 7.22 (m, 3H), 6.85 (s, 3H), 5.28 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.22 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 405.2。

化合物**332**：**(*S*)-*N*-(1-胺基-1,2-二側氧基戊-3-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.69 (br d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 4.95 (br t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.66 - 1.50 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 315.1。

化合物**333**：***N*-((3*S*,4*R*)-1-胺基-4-甲基-1,2-二側氧基己-3-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 2H), 7.75 - 7.59 (m, 3H), 7.43 - 7.27 (m, 3H), 5.06 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.11 - 1.88 (m, 1H), 1.36 (ddd, J = 3.9, 7.3, 13.7 Hz, 1H), 1.20 - 1.04 (m, 1H), 0.91 - 0.79 (m, 6H). MS (ESI) m/z (M +H)$^+$ 343.2。

化合物**415** (45 mg，產率：60.98%)：**(*S*)-*N*-(1-胺基-5-甲基-1,2-二側氧基己-3-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 6H). MS (ESI) m/z (M+H)$^+$ 343.1。

化合物**416** (25 mg，產率：34.6%)：**(*S*)-*N*-(1-胺基-5,5-二甲基-1,2-二側氧基己-3-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 3H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 5.19 (br t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 3H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 0.95 (s, 9H). MS (ESI) m/z (M+H)$^+$ 357.2。

化合物**417** (25 mg，產率：71.7%)：***N*-(1-胺基-1,2-二側氧基-5-苯基戊-3-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 5H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 4.99 - 4.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m,

1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H). **MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 391.2。

化合物**418** (25.1 mg，產率：22.25%)：***N*-(4-胺基-1-(3,5-二氯苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (br. s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (br. s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.32 - 7.21 (m, 5H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 445.0。

化合物**419** (10 mg，產率：17.6%)：**(*S*)-*N*-(1-胺基-1,2-二側氧基庚-3-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 5.07 - 4.93 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.57 - 1.44 (m, 1H), 1.37 - 1.20 (m, 4H), 0.84 (br t, J = 6.9 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 343.2。

化合物**420** (25 mg，產率：38.7%)：**(*S*)-*N*-(4-胺基-1-(4-甲氧基苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.85 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.46 (m, 3H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 3H), 3.16 - 3.10 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 407.1。

化合物**421** (10 mg，產率：28.2%)：**(*S*)-*N*-(4-胺基-1-(4-羥基苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.25 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (s,

2H), 7.80 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 3H), 3.03 (dd, *J* = 4.1, 13.8 Hz, 1H), 2.73 - 2.68 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 393.1。

化合物**422** (20.3 mg，產率：27.2%)：***N*-(1-胺基-6,6,6-三氟-1,2-二側氧基己-3-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.68 (br d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 5.00 - 4.90 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 383.1。

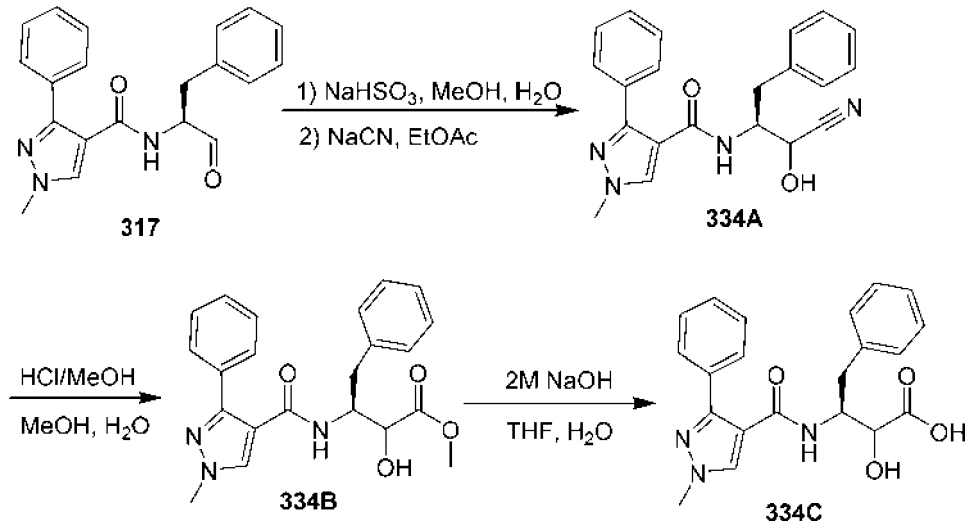
化合物**423** (23 mg，產率：35.5%)：**(*S*)-*N*-(4-胺基-1-(1*H*-吲哚-3-基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)+ 416.2。

化合物**424** (23.6 mg，產率：24.48%)：***N*-(5-胺基-1,1,1-三氟-4,5-二側氧基戊-3-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.97 - 2.80 (m, 1H), 2.74 - 2.60 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$

369.1。

實例186

化合物334-340



化合物**317**經歷如用於將中間物**98C**轉化成**98D**之反應條件獲得呈白色固體狀之中間物**334A** (1.82 g，產率89.9%)，其未經純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.17 - 8.05 (m, 1H), 8.03 - 7.89 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.13 (m, 8H), 6.89 - 6.76 (m, 1H), 4.69 - 4.42 (m, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.10 - 2.94 (m, 1H), 2.84 - 2.60 (m, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)+ 361.1。

在25℃下，向化合物**334A** (1.82 g，5.1 mmol)於MeOH (20 mL)中之混合物添加HCl/MeOH (20 mL)。在25℃下攪拌混合物15小時。減壓移除反應混合物的溶劑之後，添加MeOH (25 mL)及H_2O (25 mL)，接著在25℃下攪拌混合物1小時。減壓濃縮反應混合物移除溶劑獲得呈白色固體狀之化合物 **334B** (2 g，粗產物)，其未經純化即直接用於下一步驟。

在25℃下，向化合物**334B** (2 g，5.1 mmol)於THF (15 mL)及MeOH (15 mL)中之混合物添加NaOH水溶液(2M，13 mL)。在25℃下攪拌混合物6小時。減壓濃縮反應混合物以移除MeOH及THF。向混合物添加H_2O

(10 mL)，將其用TBME (10 mL × 2)洗滌，接著用HCl水溶液(1M)酸化水相直至pH~4 -5。過濾及乾燥沈澱物獲得呈白色固體狀之化合物**334C** (1.33 g，產率69.1%)，其未經純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12.55 (s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.90 - 7.39 (m, 3H), 7.32 - 7.14 (m, 8H), 5.74 - 5.25 (m, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 1H), 3.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.92 - 2.71 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 380.1。

化合物**334-340**自中間物**334C**及相應胺且使用與先前針對化合物**168**所述相同之程序合成。

化合物**334**：**(*S*)-1-甲基-*N*-(4-((噁唑-2-基甲基)胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 - 7.33 (m, 6H), 7.22 - 7.12 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 2H), 6.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.60 - 5.46 (m, 1H), 4.76 - 4.53 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 458.2。

化合物**335**：**(*S*)-*N*-(4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 7.18 (s, 3H), 6.80 (s, 2H), 6.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.68 - 3.48 (m, 8H), 3.38 (s, 3H), 3.28 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H) . MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 479.2。

化合物**336**：**(*S*)-1-甲基-*N*-(4-((2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR

($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.83 (s, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 6H), 7.18 (s, 3H), 6.82 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.15 - 3.80 (m, 5H), 3.28 - 3.08 (m, 1H), 2.93 - 2.64 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 448.2。

化合物**337**：**(*S*)-*N*-(4-((2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.92 - 7.79 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.21 - 7.11 (m, 3H), 6.85 - 6.74 (m, 2H), 6.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.62 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.18 - 3.99 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 3.3 Hz, 6H), 2.95 - 2.86 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 462.2。

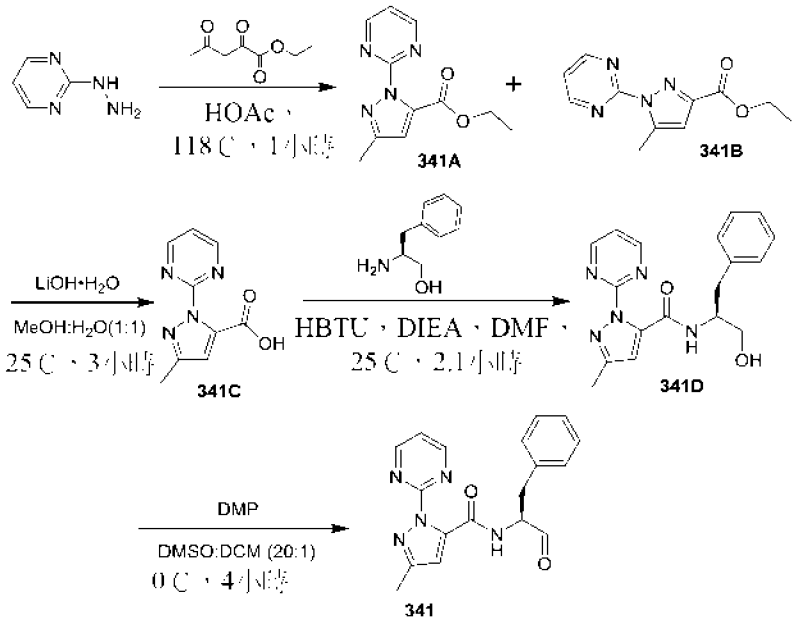
化合物**338**：**(*S*)-*N*-(4-((3-胺基-3-側氧基丙基)胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.86 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 6.86 - 6.74 (m, 2H), 6.08 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.58 - 5.46 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.24 (dd, *J* = 4.8, 14.1 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 7.8, 14.3 Hz, 1H), 2.49 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 448.2。

化合物**339**：**(*S*)-*N*-(4-((2-胺基-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.83 (s, 1H), 7.55 - 7.34 (m, 6H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.14 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 2.99 - 2.77 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 434.2。

化合物**340**：**(*S*)-(2-(3-(1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺基)-2-側氧基-4-苯基丁醯胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 5H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 3H), 6.86 - 6.70 (m, 2H), 6.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.58 - 5.42 (m, 1H), 4.97 - 4.82 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.35 - 3.20 (m, 3H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 520.3。

實例187

化合物341



化合物**341C**自2-肼基嘧啶且使用與先前針對化合物**38**所述相同之程序合成。

化合物**341**使用與先前針對化合物**317**所述相同之程序自**341C**合成。

化合物**341**：**(*S*)-3-甲基-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1-(嘧啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.70 - 8.60 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 2.42 -

2.39 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H_2O+H)^+$ 354.2。

實例188

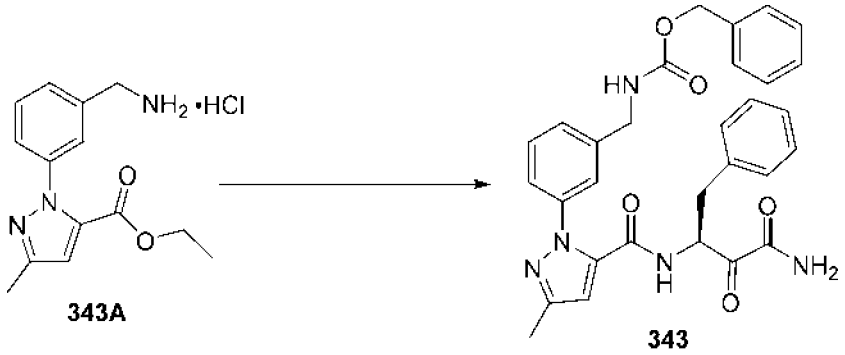
化合物342

化合物**342**自2,2,3,3,3-五氟丙-1-胺鹽酸鹽且使用與先前針對化合物**272**所述相同之程序合成。

化合物**342**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(per氟乙基)-1-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d6*) δ 9.36 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 4H), 7.32 - 7.18 (m, 9H), 5.31 - 5.24 (m, 1H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 481.1。

實例189

化合物343



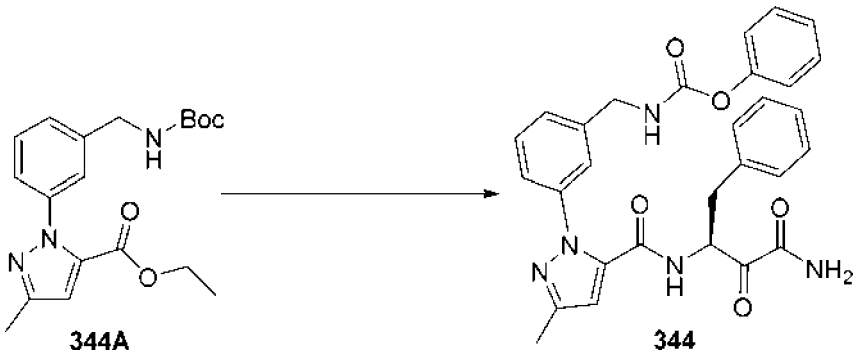
343A **343**

化合物**343**自1-(3-(胺基甲基)苯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯鹽酸鹽(**343A**)且使用與上文針對化合物**153**所述相同之程序合成。化合物**343**：**(*S*)-(3-(5-((4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)苯甲基)胺基甲酸苯甲酯**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d6*) δ 9.14 - 9.05 (m, 0.4H), 8.16 - 8.00 (m, 0.9H), 7.93 - 7.82 (m, 1.3H), 7.59 - 7.06 (m, 14.2H), 7.00 - 6.87 (m, 0.5H), 6.77 - 6.64 (m, 0.5H), 6.31 - 6.50 (m, 0.9H), 6.49 - 6.40 (m, 0.4H), 6.29 - 6.17 (m, 0.4H), 5.34 - 5.23

(m, 0.4H), 5.04 (s, 1.9H), 4.53 - 4.34 (m, 0.5H), 4.31 - 4.09 (m, 1.9H), 3.24 - 2.99 (m, 0.8H), 2.90 - 2.63 (m, 1.4H), 2.30 - 2.16 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 540.2。

實例190

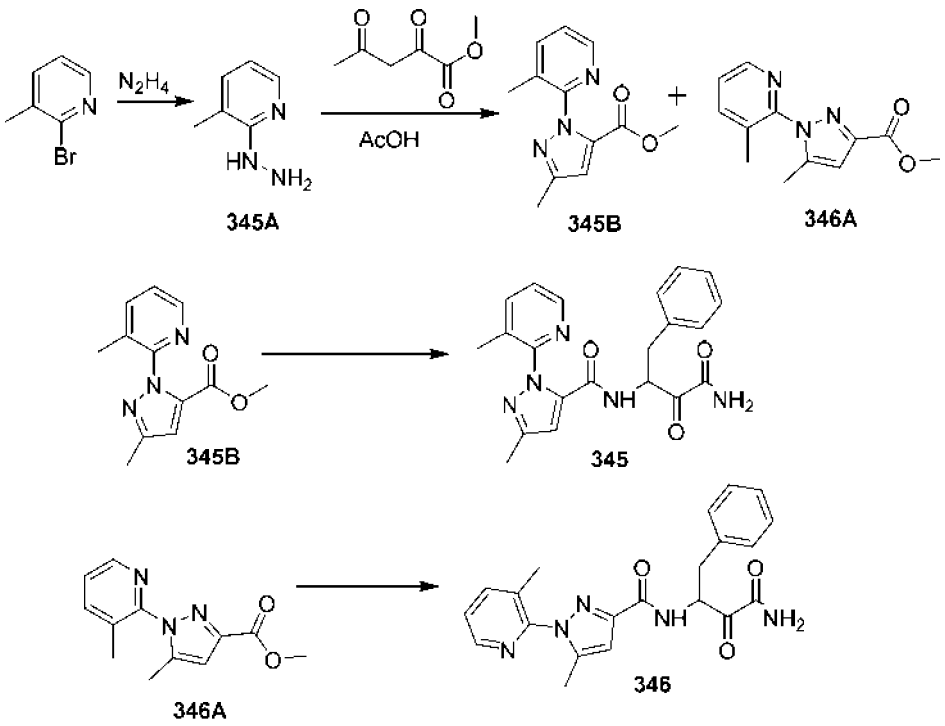
化合物344



化合物**344**自1-(3-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯**344A**且使用與先前針對化合物**162**所述相同之程序合成。化合物**344**：**(*S*)-(3-(5-((4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)苯甲基)胺基甲酸苯酯**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d6*) δ 9.14 - 9.08 (m, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.45 - 7.09 (m, 13H), 6.99 - 6.71 (m, 1H), 6.60 - 6.20 (m, 1H), 5.31 - 5.23 (m, 1H), 4.46 - 3.97 (m, 2H), 3.26 - 3.01 (m, 1H), 2.90 - 2.68 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 526.2。

實例191

化合物345-346



化合物**345**及**346**使用針對化合物**38**及**317**之程序自2-肼基-3-甲基吡啶及2,4-二側氧基戊酸甲酯製備。

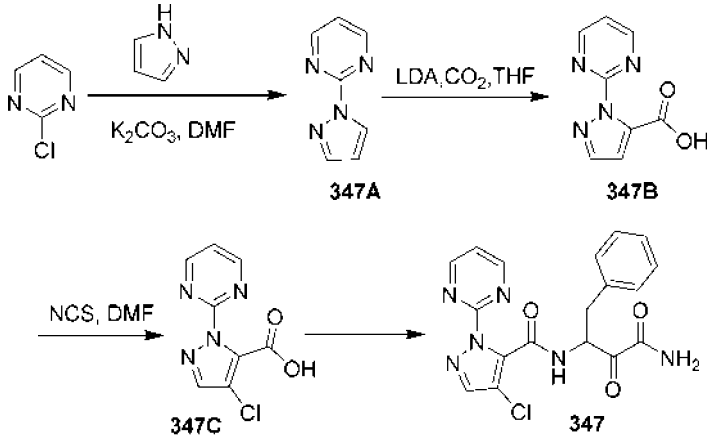
化合物**345**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(3-甲基吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.67 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.18 - 7.05 (m, 5H), 6.67 (br s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.69 - 5.60 (m, 1H), 5.46 (br s, 1H), 3.35 (dd, J = 5.3, 14.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 7.2, 14.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

化合物**346**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-1-(3-甲基吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (br d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 4H), 7.01 (br d, J = 3.7 Hz, 2H), 6.68 (br s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.62 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 3.34 (dd, J = 5.3, 14.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 6.5, 14.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 392.2。

實例192

化合物347



將2-氯嘧啶(10 g，87.3 mmol)、1H-吡唑(7.73 g，114 mmol)及K_2CO_3 (24.1 g，175 mmol)於DMF (150 mL)中之混合物加熱至120℃持續12小時。LCMS顯示所需MS。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 3:1，R_f ~ 0)顯示新斑點，在冷卻之後過濾混合物且濃縮濾液，藉由MPLC (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**347A** (10.4 g，產率：81.5%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H)。

在-70℃下，向化合物**347A** (500 mg，3.42 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加LDA (1M，4.45 mL)且攪拌10分鐘，接著將二氧化碳鼓泡至混合物持續30分鐘，將混合物緩慢升溫至15℃持續20分鐘。向混合物添加MTBE (20 mL)及H_2O (20 mL)，水層用1N HCl調整至pH ~ 4且用乙酸乙酯(20 mL × 4)萃取，有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得呈褐色固體狀之化合物**347B** (480 mg，產率：73.8%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.49 (br s, 1H), 8.94 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。

將化合物**347B** (200 mg，1.05 mmol)及NCS (154 mg，1.16 mmol)於DMF (3 mL)中之混合物加熱至90℃持續4小時。LCMS顯示所需MS，藉由製備型HPLC (TFA)純化混合物獲得呈黃色固體狀之化合物**347C** (0.2 g，產率：56.5%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 14.05 (br s, 1H), 8.96 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.66 (t, J = 4.9 Hz, 1H)。

化合物**347**自**347C**且使用與先前針對化合物**321D**轉化成化合物**321**所述相同之程序合成。化合物**347**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-氯-1-(嘧啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d6*) δ 9.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 5H), 5.50 - 5.38 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 3.6, 14.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 399.1。

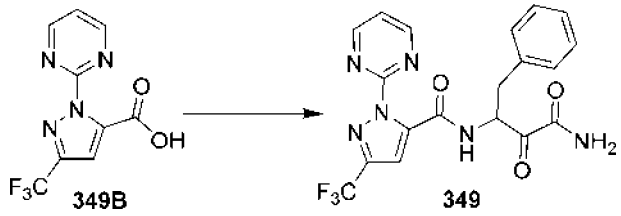
實例193

化合物348

化合物**348**自2,3-二氟吡啶且使用先前針對實例**313**所述相同之程序合成。化合物**348**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(3-氟吡啶-2-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d6*) δ 8.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.57 (td, J = 4.2, 8.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 4H), 7.21 (dt, J = 2.5, 6.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 3.3, 13.9 Hz, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.27 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 396.1。

實例194

化合物349

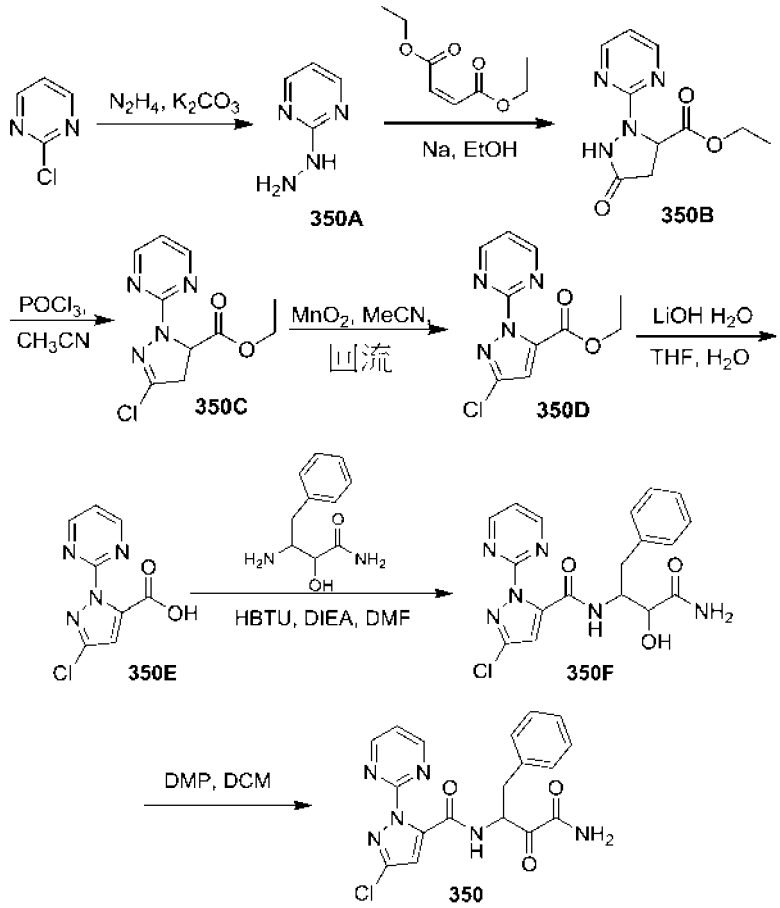


化合物**349B**使用針對化合物**347B**所述相同之程序自3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑製備。

化合物**349**自**349B**且使用與先前針對化合物**347C**轉化成化合物**347**所述相同之程序合成。化合物**349**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(嘧啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (br s, 2H), 8.11 (br s, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.24 (br s, 4H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 1H), 6.77 (br s, 1H), 5.82 (br s, 1H), 5.63 (br s, 1H), 3.47 (br s, 1H), 3.35 (br s, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 433.1。

實例195

化合物350、457



在100℃下攪拌2-氯嘧啶(15 g，131 mmol)、$NH_2NH_2.H_2O$ (30 mL)、K_2CO_3 (15 g，109 mmol)之混合物30分鐘。混合物用冰冷卻且藉由過濾收集所得粗晶體。晶體用冷水洗滌，空氣乾燥，且自石油醚(150 mL)再結晶獲得呈黃色固體狀之化合物**350A** (14.4 g，131 mmol，產率：99.8%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.12 (br s, 1H), 6.59 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H)。

在15℃下，向化合物**350A** (2 g，18.2 mmol)及Na (1.46 g，63.6 mmol)於EtOH (60 mL)中之混合物添加順丁烯二酸二乙酯(3.75 g，21.8 mmol)。在60℃下攪拌混合物3小時。將反應物冷卻至15℃且用乙酸淬滅至pH~7。濃縮混合物獲得殘餘物。藉由製備型HPLC (TFA條件)純化殘餘物獲得呈褐色油狀之化合物**350B** (3.5 g，14.8 mmol，產率：81.6%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 6.85 (t, J = 5.0 Hz,

1H), 5.23 (dd, *J* = 4.2, 11.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 2H), 3.41 - 3.28 (m, 1H), 3.01 (dd, *J* = 4.2, 17.6 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 3H)。

向化合物**350B** (3.5 g，14.8 mmol)於MeCN (40 mL)中之混合物添加$POCl_3$ (2.73 g，17.8 mmol，1.65 mL)。在80℃下攪拌混合物12小時。濃縮反應混合物。將殘餘物倒入飽和$NaHCO_3$ (30 mL)中且攪拌10分鐘。用乙酸乙酯(50 mL×4)萃取水相。經合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 0:1至1:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**350C** (900 mg，產率：23.9%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 6.75 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 6.5, 12.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 3.56 (dd, *J* = 12.7, 18.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 6.6, 18.1 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

向化合物**350C** (900 mg，3.53 mmol)於MeCN (15 mL)中之混合物添加MnO_2 (3.07 g，35.3 mmol)。在80℃下攪拌混合物12小時。過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:0至0:1)純化殘餘物獲得呈褐色油狀之化合物**350D** (215 mg，產率：24.1%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

化合物**350**自中間物**350D**且使用與先前針對化合物**38B**轉化成化合物**38**所述相同之程序合成。化合物**350**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-氯-1-(嘧 啶-2-基)-1*H*-吡 唑-5-甲 醯 胺** ：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 5H), 6.84 (s,

1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 10.0, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 399.1。

化合物**457**使用與先前針對化合物**350**所述相同之程序自中間物**350E**及3-胺基-*N*-環丙基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽合成。化合物**457** (70.21 g，產率：70.32%)：**3-氯-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(嘧啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 5.36 - 5.29 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 0.71 - 0.56 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 439.1。

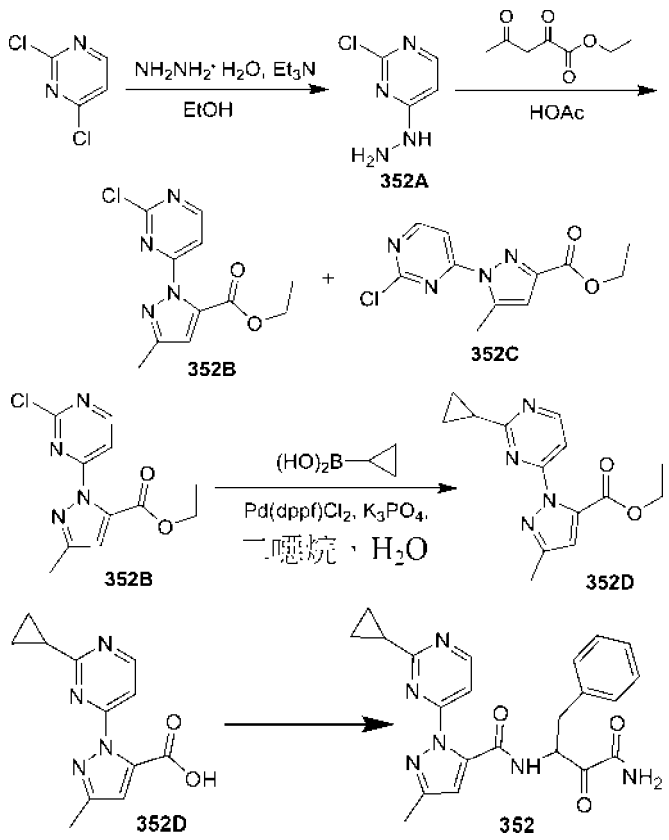
實例196

化合物351

化合物**351**自**341C**使用與先前針對將化合物**321D**轉化成化合物**321**所述相同之程序合成。化合物**341**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(嘧啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 3.16 -3.08 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 379.0。

實例197

化合物352



化合物**352**使用針對化合物**345**及**321**之程序自2-氯-4-肼基嘧啶及2,4-二側氧基戊酸乙酯製備。化合物**352**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(2-環丙基嘧啶-4-基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 5H), 6.44 (s, 1H), 5.56 - 5.48 (m, 1H), 3.18 (br dd, J = 3.8, 13.8 Hz, 1H), 2.81 (br dd, J = 9.8, 13.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 0.94 - 0.67 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 419.2。

實例198

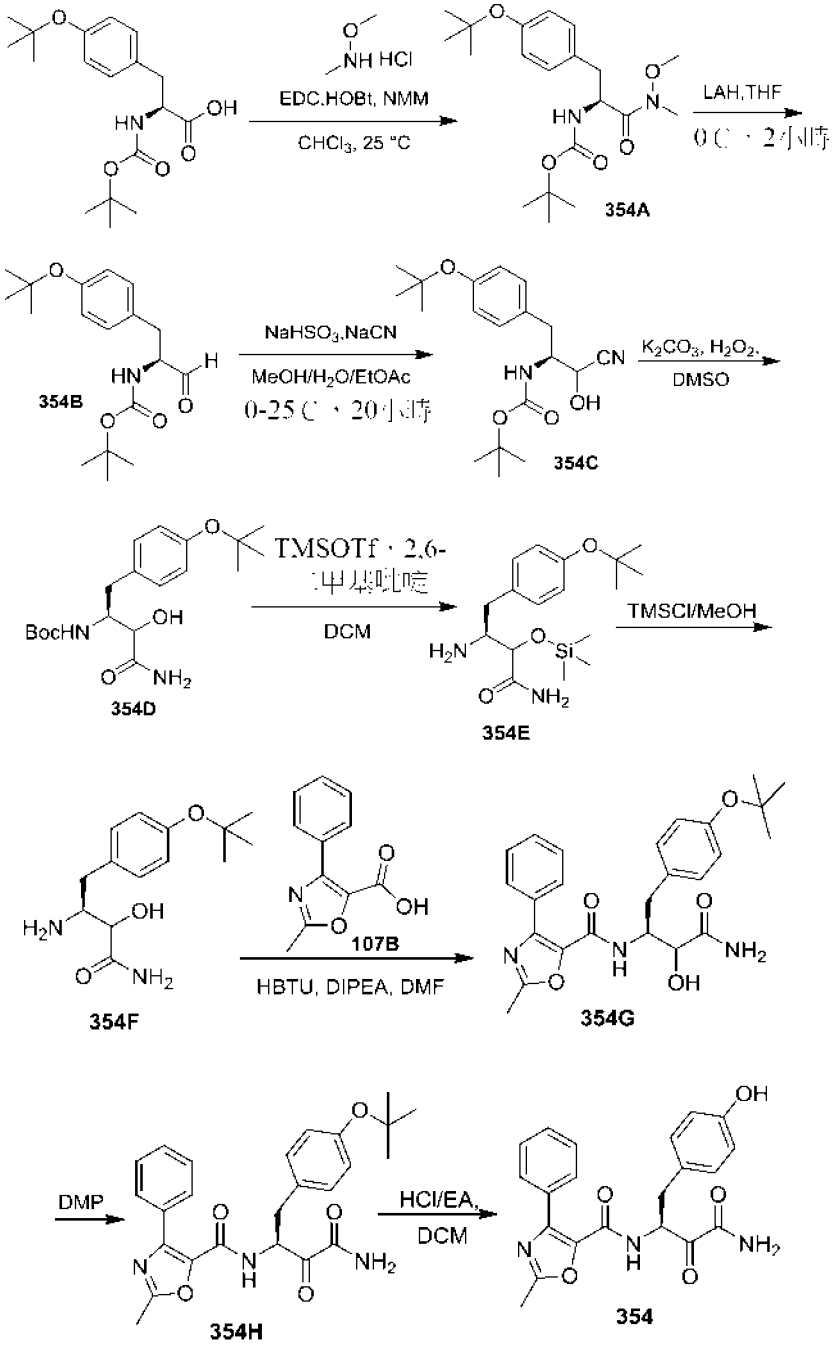
化合物353

化合物**353**使用與先前針對合成化合物**322**所述相同之程序自**254D**合成。化合物**353**：**(*S*)-4-(3-氟苯基)-2-甲基-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (s, 1H), 8.05 - 7.94 (m,

2H), 7.43 - 7.27 (m, 4H), 7.21 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.55 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H_2O+H)^+$ 353.1。

實例199

化合物354



化合物**354D**使用針對化合物**213D**之程序製備。在0℃下，在N_2氛圍

下，向化合物**354D** (2.50 g，6.82 mmol)及2,6-二甲基吡啶(6.36 mL，54.56 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸三甲基矽烷酯(7.40 mL，40.92 mmol)。添加之後，在0℃下攪拌反應混合物0.25小時，接著在20℃下攪拌3小時。將反應混合物冷卻至0℃且添加至經冷卻之飽和NH_4Cl (50 mL)，接著用EtOAc (100 mL × 2)萃取混合物，用飽和$NaHCO_3$ (100 mL)洗滌經合併之萃取物，接著混合物經Na_2SO_4乾燥且過濾，真空濃縮濾液獲得呈紅色油狀之化合物**354E** (2.50 g，粗產物)。MS (ESI) m/z (M +H)+ 339.1。

在0℃下，向化合物**354E** (2.50 g，7.39 mmol)於MeOH (40 mL)中之溶液中添加TMSCl (1.50 mL，11.87 mmol)。在添加之後，在0℃下攪拌反應混合物0.5小時。向反應混合物添加TEA達到pH~8，接著真空濃縮混合物獲得呈紅色固體狀之粗化合物**354F** (2.50 g，粗產物)。MS (ESI) m/z (M +H)+ 266.9。

在0-10℃下，向化合物**107B** (700 mg，3.45 mmol)、化合物**354F** (1.01 g，3.80 mmol)及HBTU (1.57 g，4.13 mmol)於DMF (40 mL)中之溶液中添加DIEA (2.41 mL，13.78 mmol)。在添加之後，在20℃下攪拌反應混合物2小時。向反應混合物添加5 mL水且真空濃縮混合物移除大部分DMF。接著向混合物添加100 mL水及80 mL EtOAc且攪拌2分鐘。分離混合物且用EtOAc (80 mL)萃取水層。經合併之萃取物用0.3N HCl (80 mL × 2)、飽和$NaHCO_3$ (80 mL × 2)及鹽水(80 mL)洗滌。接著混合物經Na_2SO_4乾燥且過濾，真空濃縮混合物獲得粗產物。藉由製備型HPLC (中性條件)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**354G** (1.0 g，產率63.55%)。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 - 7.55 (m, 3H), 7.45 -

7.25 (m, 5H), 7.22 - 7.05 (m, 2H), 6.91 - 6.77 (m, 2H), 6.10 - 5.84 (m, 1H), 4.64 - 4.46 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.61 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 3H), 1.23 - 1.17 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M +H)+ 452.1。

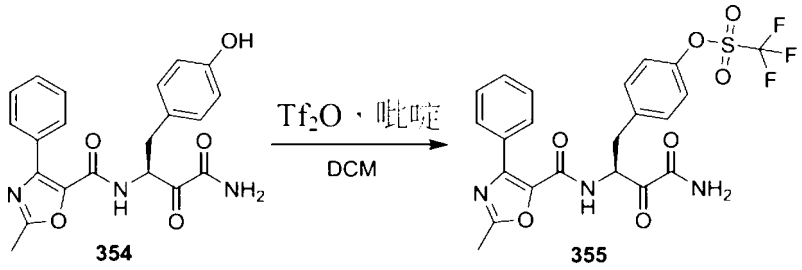
在0℃下，在N_2氛圍下，向化合物**354G** (863.1 mg，1.91 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加DMP (3.24 g，7.65 mmol)。在添加之後，在10℃下攪拌反應混合物1小時。向反應混合物添加50 mL飽和$Na_2S_2O_3$及50 mL $NaHCO_3$，攪拌混合物20分鐘。接著分離混合物，有機層用50 mL飽和$Na_2S_2O_3$及50 mL $NaHCO_3$，接著水(80 mL)、鹽水(80 mL)洗滌。混合物經Na_2SO_4乾燥且過濾，接著真空濃縮混合物獲得呈白色固體狀之化合物**354H** (640 mg，產率74.45%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.17 - 7.94 (m, 3H), 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 5.45 - 5.31 (m, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 3H), 1.23 - 1.18 (m, 9H). MS (ESI) m/z (M +H)+ 448.2。

在0℃下，向化合物**354H** (440 mg，978.87 μmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (4M，22 mL) 。在添加之後，在10℃下攪拌反應混合物2小時。濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於80 mL EtOAc中，混合物用水(80 mL)、0.1% $NaHCO_3$ (80 mL)及鹽水(80 mL)洗滌。接著混合物經Na_2SO_4乾燥且過濾，接著真空濃縮獲得化合物**354**。將化合物**354** (650 mg，1.49 mmol)溶解於3 mL CH_3CN中且向攪拌之混合物中添加15 mL 2-異丙氧基丙烷。此後，過濾混合物獲得呈淡黃色固體狀之純化合物**354** (450 mg，產率71.40%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.25

(s, 1H), 8.70 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.45 - 5.29 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.56 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M +H)+ 394.1。

實例200

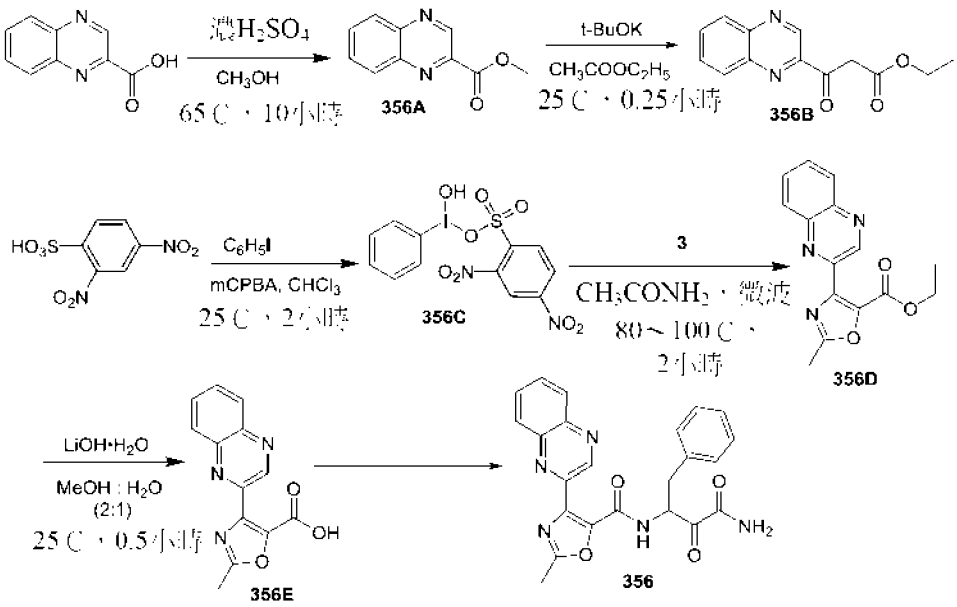
化合物355



在0℃下，在N_2氛圍下，向化合物**354** (40 mg，101.68 μmol)及吡啶(19 mg，233.86 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加含Tf_2O (34 mg，122.02 μmol)之DCM (0.5 mL)。在添加之後，在0℃下攪拌反應混合物4小時。用EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物，用0.2 N HCl (20 mL)、$NaHCO_3$ (20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌混合物，接著混合物經Na_2SO_4乾燥且過濾，真空濃縮混合物獲得呈黃色固體狀之化合物**355** (40 mg，產率63.64%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 5.44 - 5.28 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.52 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M +H)+ 526.1。

實例201

化合物356



向喹喏啉-2-甲酸(6 g，34.45 mmol)於MeOH (80 mL)中之溶液中逐滴添加濃H_2SO_4 (675.8 mg，6.89 mmol)，接著在65℃下攪拌混合物10小時。冷卻至室溫後，混合物用飽和$NaHCO_3$中和且用DCM (60 mL ×3)萃取。合併有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，且蒸發獲得呈褐色固體狀之化合物**356A** (5.80 g，產率：89.47%)。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.56 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 2H), 4.13 (s, 3H)。

向化合物**356A** (2.5 g，13.29 mmol)於$CH_3COOC_2H_5$ (60 mL)中之溶液添加t-BuOK (1.94 g，17.28 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.25小時。用H_2O (50 mL)淬滅混合物。分離有機層且用EA (50 mL × 3)萃取水溶液。合併有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟層析(PE:EA =20/1至10/1)純化殘餘物獲得呈淺黃色固體狀之化合物356B (2.45 g，75.48%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.57 - 9.33 (m, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 2H), 7.96 - 7.74 (m, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 3H)。

向2,4-二硝基苯磺酸(7.83 g，29.41 mmol，H_2O)及碘苯(5 g，24.51

mmol)於$CHCl_3$ (20 mL)中之混合物添加m-CPBA (4.23 g，24.51 mmol)，在25℃下，在N_2氛圍下，攪拌混合物2小時。反應之後，向反應混合物添加MTBE (20 mL)，且過濾所得混合物且用MTBE (30 mL)洗滌固體。過濾所得混合物且用MTBE (30 mL)洗滌固體獲得呈白色固體狀之化合物**356C** (8.7 g，75.82%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (br s, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.18 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H)。

在80℃下攪拌化合物**356C** (3.49 g，7.45 mmol)與化合物**356B** (1.4 g，5.73 mmol)之混合物1小時，且向混合物添加乙醯胺(4.06 g，68.76 mmol)，接著在120℃下，在微波照射下，攪拌混合物1小時。減壓濃縮反應混合物移除溶劑且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0至0:1)純化殘餘物獲得呈暗紅色固體狀之化合物**356D** (300 mg，粗產物)。MS (ESI) m/z (M+ H)+ 284.1。

化合物**356**自**356D**且使用先前針對將化合物**321C**轉化成化合物**321**所述相同之程序合成。化合物**356**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-4-(喹喏啉-2-基)噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 4H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 5.90 - 5.78 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 2.59 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 430.1。

實例202

化合物357

化合物**357**自**107B**且使用先前針對將化合物**321D**轉化成化合物**321**所述相同之程序合成。化合物**357**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 6.78 - 6.71 (m, 2H), 5.75 - 5.68 (m, 1H), 5.54 (br s, 1H), 3..50 - 3.38 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 2.55 (s, 3H). **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.15 - 7.92 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 5.48 - 5.38 (m, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 1H), 2.55 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 378.1。

實例203

化合物358-359

化合物**358**及**359**使用先前針對化合物**255**所述相同之程序合成。化合物**358**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2-氟苯基)-2-(三氟甲基)噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 5.70 - 5.60 (m, 1H), 5.49 (br s, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 450.1。化合物**359**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(*鄰甲苯基*)-2-(三氟甲基)噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 4H), 6.92 (br s, 2H), 6.69 (br s, 1H), 6.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.66 - 5.58 (m, 1H), 5.50

(br s, 1H), 3.41 - 3.28 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.21 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 446.1。

實例204

化合物360

化合物**360**使用與先前針對化合物**26**所述相同之程序合成。化合物**360**：***N*-((2*S*)-4-胺基-3-羥基-4-側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 - 7.58 (m, 3H), 7.47 - 7.34 (m, 5H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.06 (m, 3H), 6.16 - 5.82 (m, 1H), 4.73 - 4.39 (m, 1H), 4.06 -3.88 (m, 1H), 3.04 - 2.65 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 380.0。

實例205

化合物361

化合物**361**使用與先前針對化合物**267**所述相同之程序自3-(2,3-二氟苯基)-3-側氧基丙酸乙酯合成。化合物**361**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2,3-二氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 6.78 - 6.63 (m, 2H), 5.74 - 5.62 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.42 (dd, J = 5.5, 14.3 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 6.6, 14.3 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)+ 414.1。

實例206

化合物362-377、462-468

化合物**362-377**、**462-468**自相應中間物或中間物**321B**且使用先前針對化合物**321**所述相同之程序合成。

化合物**362** (35.2 mg，47.49%產率，94%純度，EE%：97%)：**(*S*)-*N*-(4-氟-3-側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(4-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)苯基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 - 9.40 (m, 1H), 9.45 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.38 - 7.22 (m, 7H), 5.44 - 5.14 (m, 2H), 4.99 - 4.88 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.23 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 3.53 (t, *J*=2.3 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J*=4.1, 14.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J*=10.5, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 438.1, $(M+Na)^+$ 460.0。

化合物**363** (39.2 mg，36.85%產率，94%純度)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(4-((4-氟苯甲醯胺基)甲基)苯基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 9.14 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.37 - 7.23 (m, 8H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 5.60 - 5.44 (m, 1H), 4.52 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.24 (dd, *J*=3.2, 14.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J*=10.3, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 532.2。

化合物**364** (27.5 mg，26.56%產率，96%純度)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-氯-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49 - 7.19 (m, 5H), 5.47 (ddd, J=3.9, 7.7, 9.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, J=9.8, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$339.0。

化合物**365** (60 mg，39.4%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(吡嗪-2-基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 9.06 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 1.5, 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (s,

1H), 7.29 - 7.14 (m, 6H), 5.47 (ddd, *J* = 4.1, 7.6, 9.3 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 4.0, 14.1 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 9.3, 14.3 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 383.1。

化合物**366** (50 mg，36.9%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-溴-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 4H), 5.54 - 5.41 (m, 1H), 3.23 (dd, *J* = 3.9, 14.2 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 9.7, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 383.0。

化合物**367** (50 mg，18.43%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.52 (m, 2H), 7.36 - 7.18 (m, 5H), 7.08 - 6.93 (m, 2H), 6.92 - 6.79 (m, 1H), 5.87 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.55 - 5.38 (m, 1H), 3.23 (dd, *J* = 3.5, 14.1 Hz, 1H), 3.03 - 2.97 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 425.1。

化合物**368** (130 mg，60.3%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2-氟-3-甲基苯基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 6H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 5.42 (ddd, *J* = 3.7, 7.7, 9.7 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 3.7, 14.1 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 9.7, 13.9 Hz, 1H), 2.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 413.1。

化合物**369** (55 mg，27.8%產率)：***N*-(4-胺基-3-羥基-4-側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(4-((苯甲基氧基)甲基)苯基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H

NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.44 - 7.16 (m, 12H), 5.54 - 5.49 (m, 1H), 4.62 - 4.56 (m, 4H), 3.24 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 501.1。

化合物**370** (55 mg，20.1%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(3-((苯甲基氧基)甲基)苯基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 5H), 7.32 - 7.24 (m, 5H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.49 - 6.39 (m, 1H), 5.55 - 5.48 (m, 1H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 3.22 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H_2O)^+$ 518.2。

化合物**371** (90 mg，63.2%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(吡啶-4-基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.65 - 8.55 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 5H), 6.53 - 6.39 (m, 1H), 5.55 - 5.47 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 382.1。

化合物**372** (50 mg，22.8%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2,3-二氟苯基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 7H), 5.44 - 5.37 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 417.1。

化合物**373** (85 mg，44.6%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基**

丁-2-基)-4-(吡啶-2-基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 - 7.79 (m, 3H), 7.50 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (s, 5H), 5.54 - 5.46 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 8.8, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 382.1。

化合物**374** (100 mg，49.9%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.28 - 7.16 (m, 5H), 5.50 (ddd, J = 4.2, 7.5, 9.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 4.1, 14.2 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 9.5, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 383.1。

化合物**375** (60 mg，28.5%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(3-氟-2-甲基苯基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 7H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 1.87 - 1.83 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 413.1。

化合物**376** (300 mg，47.9%產率)：**(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 5H), 5.56 - 5.49 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H). **(ESI)** m/z $(M+H)^+$ 381.1。

化合物**377** (80 mg，39.9%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 1.5, 4.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 - 7.82 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 4.9, 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 5H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 382.1。

化合物**462** (150 mg，73.8%產率)：***N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.91 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 5H), 5.59 - 5.48 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 3.1, 13.9 Hz, 1H), 2.93 - 2.76 (m, 2H), 0.72 - 0.59 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 421.1。

化合物**463**使用與化合物**321**相同之程序自相應中間物4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲酸及3-胺基-2-羥基-5-苯基戊醯胺鹽酸鹽製備。化合物**463** (120 mg，35%產率)：***N*-(1-胺基-1,2-二側氧基-5-苯基戊-3-基)-4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 3H), 7.56 - 7.45 (m, 3H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 5.15 (br t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 395.1。

化合物**464**使用與化合物**321**相同之程序自相應中間物4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲酸及3-胺基-4-(4-氟苯基)-2-羥基丁醯胺鹽酸鹽製備。化合物

464 (120 mg，47%產率)：***N*-(4-胺基-1-(4-氟苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.31 (s, 2H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 399.0。

化合物**465**使用與化合物**321**相同之程序自相應中間物4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲酸及3-胺基-2-羥基-5-甲基己醯胺製備。化合物**465** (110 mg，38.2%產率)：***N*-(1-胺基-5-甲基-1,2-二側氧基己-3-基)-4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 - 7.69 (m, 3H), 7.51 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 1.78 - 1.39 (m, 3H), 0.90 (dd, J = 5.8, 15.3 Hz, 6H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 347.1。

化合物**466**使用與化合物**321**相同之程序自相應中間物4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲酸及3-胺基-4-(3,5-二甲基苯基)-2-羥基丁醯胺鹽酸鹽製備。化合物**466** (70 mg，39.2%產率)：***N*-(4-胺基-1-(3,5-二甲基苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 3H), 6.89 (s, 3H), 5.56 - 5.40 (m, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.21 (s, 6H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 409.1。

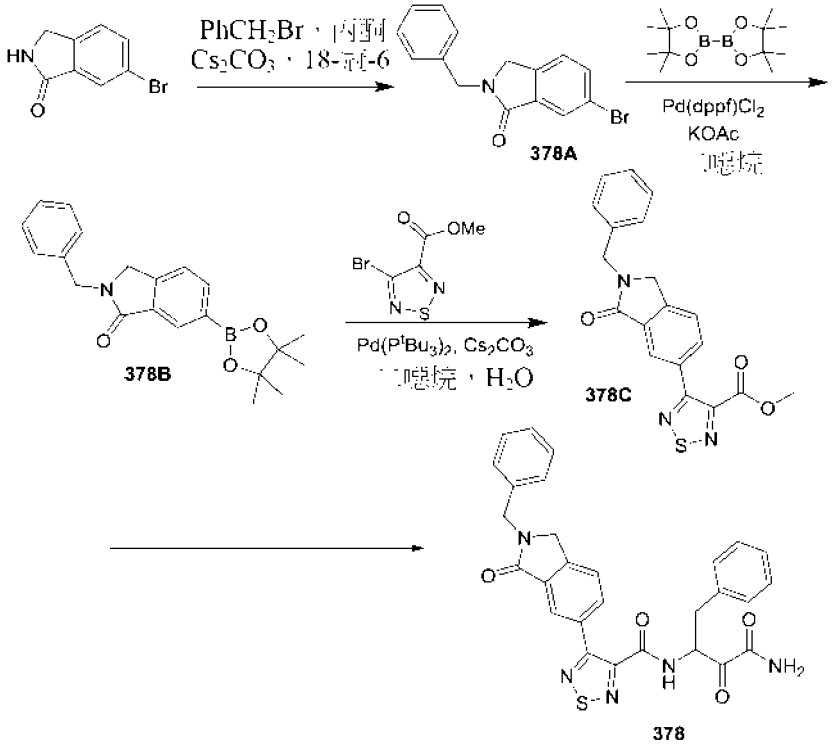
化合物**467**使用與化合物**321**相同之程序自相應中間物4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲酸及3-胺基-2-羥基戊醯胺鹽酸鹽製備。化合物**467** (80 mg，73%產率)：***N*-(1-胺基-1,2-二側氧基庚-3-基)-4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲醯**

胺：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.94 - 7.69 (m, 3H), 7.58 - 7.43 (m, 3H), 5.30 - 5.15 (m, 1H), 1.82 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.57 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.40 - 1.39 (m, 1H), 1.36 - 1.22 (m, 1H), 1.36 - 1.20 (m, 3H), 0.88 - 0.81 (m, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 347.1。

化合物**468**使用與化合物**321**相同之程序自相應中間物4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲酸及3-胺基-2-羥基丁醯胺鹽酸鹽製備。化合物**468** (70 mg，54.2%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基丁-2-基)-4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.92 - 7.75 (m, 3H), 7.58 - 7.43 (m, 3H), 5.25 - 5.18 (m, 1H), 1.36 (d, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 305.1。

實例207

化合物378、578、599



向6-溴異吲哚啉-1-酮(0.5 g，2.36 mmol)於丙酮(20 mL)中之溶液中

添加BnBr (605 mg，3.54 mmol，0.420 mL)、Cs_2CO_3 (1.92 g，5.90 mmol)及18-冠-6 (62 mg，235.80 umol)，接著在70℃下攪拌混合物16小時。濃縮反應混合物移除溶劑，接著用水(50 mL)稀釋且用EA (40 mL × 2)萃取，且有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑0~20%乙酸乙酯/石油醚梯度@ 30 mL/min)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**378A** (0.46 g，產率：59.5%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 1.9, 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.16 (m, 6H), 4.79 (s, 2H), 4.21 (s, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 302.0。

向化合物**378A** (0.46 g，1.52 mmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃) (580 mg，2.28 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加KOAc (299 mg，3.04 mmol)，接著在N_2氛圍下添加$Pd(dppf)Cl_2$ (111 mg，152.23 μmol)，在85℃下攪拌混合物16小時。反應混合物用EA (20 mL)稀釋，接著過濾且用EA (20 mL × 3)洗滌，濃縮濾液獲得殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑0~30%乙酸乙酯/石油醚梯度@ 30 mL/min)純化殘餘物。接著藉由製備型TLC (PE:EA = 2：1)進一步純化。獲得呈淡黃色固體狀之化合物**378B** (0.35 g，產率：46.1%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 0.9, 7.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 3H), 4.77 - 4.69 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 1.31 (s, 12H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 349.9。

向4-溴-1,2,5-噻二唑-3-甲酸甲酯(186 mg，835.17 umol)及化合物**378B** (0.35 g，1.00 mmol)於二噁烷(20 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添

加K_2CO_3 (231 mg，1.67 mmol)，接著在N_2氛圍下添加Pd(dppf)Cl_2 (61 mg，83.52 umol)，接著在85℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16小時。反應混合物用EA (30 mL)稀釋，接著過濾且濃縮獲得殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑0~30%乙酸乙酯/石油醚梯度@ 30 mL/min)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**378C** (0.13 g，產率：37.3%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 5H), 4.84 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 3H). MS (ESI) m/z (M+H)+ 366.0。

化合物**378**自**378C**且使用與先前針對化合物**321**所述相同之程序合成。化合物**378** (20 mg，13.5%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2-苯甲基-3-側氧基異吲哚啉-5-基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (br s, 1H), 8.20 - 8.00 (m, 1H), 7.96 - 7.48 (m, 4H), 7.42 - 7.12 (m, 10H), 5.58 - 5.38 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.26 (dd, J = 3.8, 14.3 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 526.1。

化合物**578**藉由偶合4-溴-1,2,5-噻二唑-3-甲酸甲酯與(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)硼酸，隨後對產物進行與先前針對化合物**321**所述相同之程序來合成。化合物**578** (100 mg，57.9%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 - 9.32 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 7H), 5.50 - 5.43 (m, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 1H).

MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 461.0。

化合物**599**藉由偶合4-溴-1,2,5-噻二唑-3-甲酸甲酯與(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)酮酸，隨後對產物進行與先前針對化合物**321**所述相同之程序來合成。化合物**599** (140 mg，69.6%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 5H), 5.55 - 5.41 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 10.1, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 461.0。

實例208

化合物379-380

化合物**379-380**使用如與先前針對實例**5**所述相同之程序自相應中間物1-(二氟甲基)-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲酸合成。

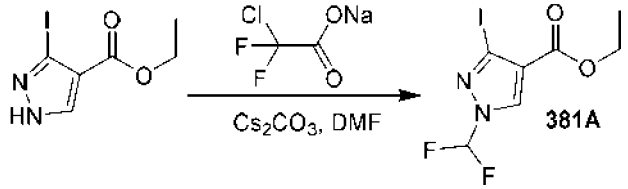
化合物**379** (240 mg，76.2%產率)：**(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 - 7.72 (m, 3H), 7.55 (dd, J = 2.0, 7.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.20 (m, 8H), 5.40 - 5.26 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 413.1。

化合物**380** (50 mg，61.7%產率)：**(*R*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 - 7.71 (m, 3H),

7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.39 - 7.21 (m, 8H), 5.40 - 5.25 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 10.0, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 413.1。

實例209

化 合 物381-384、403、522-524、546-547、550-552、554-555、575-577、588、596、598、608、610、622、630



向3-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(20 g，75.18 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(22.92 g，150.36 mmol)及Cs_2CO_3 (48.99 g，150.36 mmol)。在100℃下攪拌混合物16小時。濃縮反應混合物，殘餘物用H_2O (200 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；X g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑0% ~ 10% ~20% 乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**381A** (9.1 g，產率：38.30%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 - 7.95 (m, 1H), 7.44 - 6.95 (m, 1H), 4.53 - 4.17 (m, 2H), 1.54 - 1.17 (m, 3H)。

化 合 物**381-384、403、522-524、546-547、550-552、554-555、561、563-566、575-577、581-582、586、588、596、598、608、610、622**及**630**使用與先前針對化合物**242**所述相同之程序自相應中間物1-(二氟甲基)-3-碘-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(**381A**)合成。

化合物**381** (125 mg，43.5%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基**

丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.18 - 8.04 (m, 1H), 7.99 - 7.75 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 3H), 7.33 - 7.18 (m, 6H), 5.35 (br s, 1H), 3.20 (br dd, *J* = 3.0, 13.8 Hz, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 431.1。

化合物**382** (70 mg，40.9%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(*鄰甲苯基*)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.35 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.95 - 7.75 (m, 2H), 7.27 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 7.25 - 7.10 (m, 6H), 5.26 (br s, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.02 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 427.1。

化合物**383** (150 mg，58.2%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(2-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 - 8.62 (m, 2H), 8.16 - 7.76 (m, 3H), 7.50 - 7.17 (m, 9H), 5.36 - 5.23 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 10.0, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 431.1。

化合物**384** (130 mg，39.4%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(3-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 - 8.35 (m, 2H), 8.03 - 7.51 (m, 3H), 7.35 - 7.14 (m, 8H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.37 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 443.1。

化合物**403** (3.1 g，49.74%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基**

丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.58 - 8.37 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 - 7.69 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 8H), 5.47 - 5.19 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$413.2。

化合物**522** (25 mg，16.6%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(4-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 7H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 428.1。

化合物**523** (63 mg，63.6%產率；淡黃色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.97 - 7.79 (m, 2H), 7.39 - 7.25 (m, 7H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 5.42 - 5.33 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 10.3, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$449.0。

化合物**524** (50 mg，31.5%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(2,5-二甲基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 - 7.73 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 3.6, 14.0

Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 9.7, 14.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 441.1。

化合物546 (120 mg，47.9%產率；白色固體)：**N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ δ 8.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.19 - 7.79 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 7H), 5.42 - 5.24 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 3.5, 13.7 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 493.1。

化合物**547** (140 mg，67.0%產率；白色固體)：**N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(萘-1-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.15 - 7.71 (m, 5H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 5H), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 9.9, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$463.1。

化合物**550** (25 mg，30.3%產率；淡黃色固體)：**N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.91 - 7.56 (m, 3H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 5H), 5.67 - 5.53 (m, 1H), 3.31 (dd, *J* = 5.0, 14.3 Hz, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$414.1。

化合物**551** (65 mg，82.3%產率；白色固體)：**N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(萘-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H

NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 8.09 - 7.79 (m, 5H), 7.67 (dd, J = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 4H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 3.9, 13.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 10.3, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$463.1。

化合物**552** (60 mg，53.6%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(2,5-二氟苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 - 8.67 (m, 2H), 8.09 - 7.76 (m, 3H), 7.32 - 7.15 (m, 8H), 5.30 - 5.22 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 449.1。

化合物**554** (174 mg，86.6%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 - 7.72 (m, 3H), 7.34 - 7.23 (m, 5H), 7.21 (br dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 2H), 7.06 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.46 - 5.22 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$445.1。

化合物555 (85 mg，57.0%產率；白色固體)：*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.57 - 7.27 (m, 1H), 7.24 (br s, 3H), 7.05 - 6.97 (m, 4H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.90 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.26 (br s, 1H), 5.55 - 5.42 (m, 1H), 4.16 (br s, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 4.11 - 4.05 (m,

1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.22 (m, *J* = 4.7, 14.2 Hz, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$471.1。

化合物**561** (100 mg，46.4%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(異喹啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 - 7.88 (s, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.33 - 7.15 (m, 5H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 3.21 - 3.05 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 464.1。

化合物**563** (110 mg，84.1%產率；淡黃色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 - 7.76 (m, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 5H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.33 - 5.23 (m, 1H), 3.15 (dd, *J* = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 9.7, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 457.1。

化合物**564** (128 mg，79.3%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(2-氟-5-甲基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 - 8.60 (m, 2H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.97 - 7.76 (m, 2H), 7.33 - 7.16 (m, 7H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 3.15 (dd, *J* = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 445.1。

化合物**565** (75 mg，80.2%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(3,5-二甲基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯**

胺：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.34 - 8.23 (m, 1H), 7.98 - 7.47 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 7H), 7.03 (s, 1H), 5.39 - 5.33 (m, 1H), 3.23 - 3.19 (m, 1H), 2.90 (dd, *J* = 9.2, 13.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 441.1。

化合物**566** (135 mg，78.7%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.10 - 7.77 (m, 3H), 7.31 - 7.18 (m, 6H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 2.9, 9.5 Hz, 1H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 3.15 (dd, *J* = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 445.1。

化合物**575** (20 mg，66.9%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(喹啉-7-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (dd, *J* = 1.6, 4.1 Hz, 1H), 8.67 - 8.48 (m, 2H), 8.43 - 8.33 (m, 2H), 7.98 - 7.71 (m, 4H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 6H), 5.48 - 5.28 (m, 1H), 3.24 (dd, *J* = 4.5, 14.1 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 9.3, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$464.1。

化合物**576** (125 mg，66.2%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 - 8.82 (m, 2H), 8.66 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.20 - 7.98 (m, 4H), 7.87 - 7.72 (m, 2H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.32 - 7.17 (m, 5H), 5.27 - 5.14 (m, 1H), 3.13 (br dd, *J* = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.78 (br dd, *J* = 10.0, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$471.1。

化合物**577** (110 mg，47.2%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 8.15 - 7.81 (m, 6H), 7.31 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 5.45 - 5.26 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$471.1。

化合物**581** (30 mg，37.5%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(吡嗪-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 9.40 - 9.27 (m, 1H), 8.91 - 8.83 (m, 2H), 8.73 - 8.15 (m, 1H), 8.06 - 7.67 (m, 3H), 7.30 - 7.23 (m, 5H), 5.75 - 5.62 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 415.1。

化合物**582** (11.4 mg，13.6%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(5-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.08 - 7.79 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 4H), 7.21 (td, J = 4.5, 8.8 Hz, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.7, 13.7 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 428.1。

化合物**586** (56 mg，32.4%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 - 8.86 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 -

8.58 (m, 2H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 8.01 - 7.81 (m, 3H), 7.29 (br d, *J* = 4.2 Hz, 4H), 7.21 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.36 (br s, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 431.0。

化合物**588** (95 mg，63.0%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(嗒啉-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.20 - 8.04 (m, 2H), 7.98 - 7.79 (m, 2H), 7.76 - 7.64 (m, 3H), 7.02 - 6.91 (m, 5H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.14 (dd, *J*=8.0, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 464.1。

化合物**596** (110 mg，58.1%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(嗒啉-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 - 8.77 (m, 3H), 8.19 - 7.86 (m, 3H), 7.83 - 7.69 (m, 3H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.41 - 7.20 (m, 6H), 5.28 - 5.12 (m, 1H), 3.14 (dd, *J* = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 9.9, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 464.1。

化合物**598** (85 mg，53.3%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(異嗒啉-5-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.90 - 8.63 (m, 2H), 8.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.30 - 7.94 (m, 3H), 7.90 - 7.64 (m, 3H), 7.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 5H), 5.29 - 5.12 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 10.0, 13.8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 464.1。

化合物**608** (25 mg，37.2%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(異喹啉-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 - 7.84 (m, 6H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 4H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 5.69 - 5.55 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 7.6, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 464.1。

化合物**610** (42 mg，15.5%產率；淺黃色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(喹啉-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.73 - 8.55 (m, 3H), 8.13 - 7.89 (m, 3H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.28 (s, 5H), 5.39 (s, 1H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 3.3 - 3.15 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 464.1。

化合物**622** (25 mg，22.7%產率；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.86 - 8.75 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 8.12 - 8.07 (m, 1H), 8.00 - 7.80 (m, 3H), 7.32 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.43 - 5.26 (m, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 464.1。

化合物**630** (20 mg，42.58%產率；淺黃色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(異喹啉-7-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.68 - 8.48 (m, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.08 - 7.71 (m, 5H), 7.60 (br s, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 5H),

5.39 (br t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.24 (br dd, *J* = 4.3, 14.1 Hz, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 464.2。

實例210

化合物385-391、532

化合物**385-391**、**532**使用與先前針對化合物**265**所述相同之程序自相應起始物質合成。

化合物**385** (25 mg，38.7%產率)：**(*S*)-*N*-(4-胺基-1-(4-甲氧基苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.06 - 7.95 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 3H), 7.18 (br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.40 - 5.29 (m, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 3H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.53 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 408.1。

化合物**386** (14 mg，22.8%產率)：**(*S*)-*N*-(1-胺基-1,2-二側氧基-5-苯基戊-3-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 3H), 7.77 (br s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.30 - 7.13 (m, 5H), 5.09 (br s, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.15 - 1.90 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 392.1。

化合物**387** (18 mg，29.4%產率)：***N*-((*3S*,*4R*)-1-胺基-4-甲基-1,2-二側氧基己-3-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 3H), 7.77 (br s, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.04 (br s,

1H), 1.41 (br s, 1H), 1.24 - 1.13 (m, 1H), 0.91 - 0.78 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 344.2。

化合物**388** (35 mg，47.8%產率)：**(*S*)-*N*-(4-胺基-1-(3,5-二甲基苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 6.87 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.41 - 5.35 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.18 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 406.1。

化合物**389** (55 mg，15.9%產率)：**(*S*)-*N*-(4-胺基-1-(1*H*-吲哚-3-基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 5.51 - 5.44 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.50 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 417.1。

化合物**390** (50.1 mg，83.9%產率)：***N*-(4-胺基-1-(3,5-二氯苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (br. s, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.81 (br. s, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 6H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.02 -2.88 (m, 1H), 2.52 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 446.0。

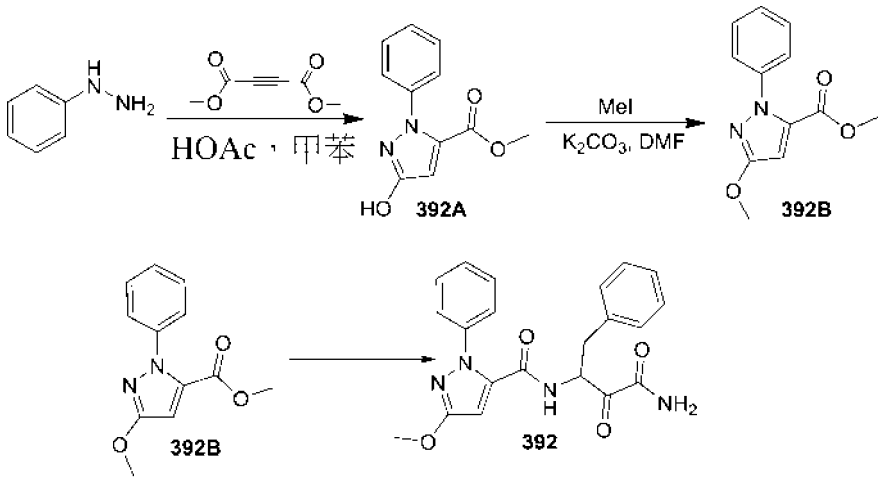
化合物**391** (60 mg，45.63%產率)：**(*S*)-*N*-(1-胺基-5,5-二甲基-1,2-二側氧基己-3-基)-2-甲基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz,

DMSO-d_6) δ 8.06 (br. s, 0.23H), 7.78 (br. s, 0.23H), 7.65 (d, J = 10.0 Hz, 0.73H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 1.4H), 6.39 - 6.14 (m, 1H), 5.31 - 5.24 (m, 0.25H), 4.35 - 4.28 (m, 0.74H), 2.55 - 2.50 (m, 3H), 1.74 - 1.66 (m, 0.3H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 0.79H), 0.95 - 0.82 (m, 9H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 358.1。

化合物**532** (65 mg，27.6%產率；淡黃色固體)：***N*-(4-胺基-1-(1*H*-吲哚-3-基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (br s, 1H), 9.00 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 4H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.34 (q, J = 7.5 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 5.59 (ddd, J = 4.3, 7.3, 9.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 4.1, 14.7 Hz, 1H), 3.16 - 3.10 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 420.1。

實例211

化合物392



在0℃下，丁-2-炔二酸二甲酯(5.4 mL，44.7 mmol)於甲苯(35 mL)及AcOH (35 mL，612.0 mmol)中之經攪拌的溶液用苯肼(4 mL，40.6 mmol)小心地處理。在20℃下攪拌混合物1小時。接著將混合物加熱至115

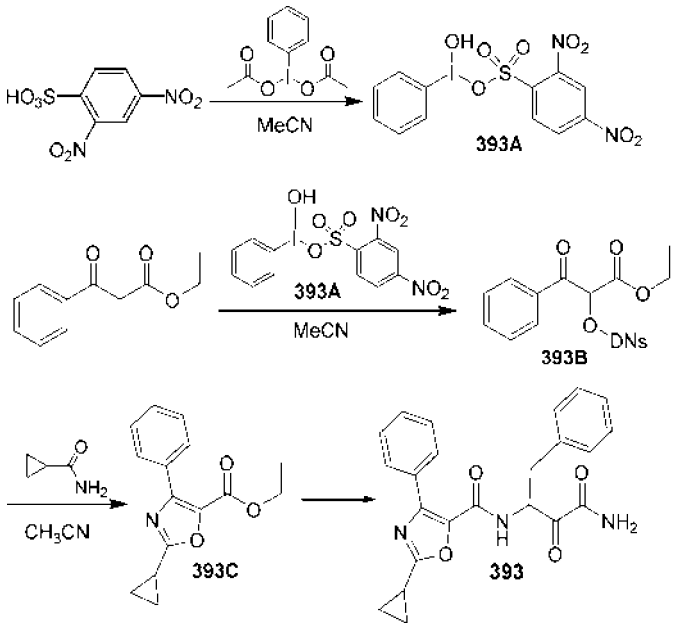
℃且攪拌4小時。反應物在20℃下靜置12小時。過濾反應物且濾餅用EtOH (30 mL × 3)洗滌。減壓乾燥濾餅獲得呈白色固體狀之化合物**392A** (2.2 g，產率24.7 %)，其直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz)：δ 12.16 (br s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.80 (s, 3H)。

向化合物**392A** (1 g，4.5 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (1.2 g，9.1 mmol)及MeI (855 μL，13.7 mmol)。接著在15℃下攪拌混合物12小時。過濾混合物且殘餘物用EA (20 mL × 2)洗滌。向混合物添加H_2O (20 mL)且分離有機層，用EA (20 mL × 2)萃取水溶液。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，減壓濃縮獲得呈白色固體狀之化合物**392B** (0.515 g，產率48.3%)，其直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz)：δ 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

化合物**392**自**392B**且使用與先前針對化合物**66**所述相同之程序合成。化合物**392** (40 mg，21.8%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.71 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.53 (br t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 5H), 6.26 (s, 1H), 5.44 (br d, *J*=3.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.21 (br dd, *J*=3.8, 14.1 Hz, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 393.1。

實例212

化合物393



向2,4-二硝基苯磺酸(10.0 g，31.05 mmol)於CH_3CN (150 mL)中之溶液中添加二乙酸苯基氧碘苯(15.4 g，62.09 mmol)。在25℃下攪拌混合物1小時。向混合物添加MTBE (400 mL)，藉由冰水冷卻10分鐘。接著過濾混合物且收集濾液。獲得呈黃色固體狀之化合物**393A** (11 g，粗產物)。粗產物直接用於下一步驟。

向化合物**393A** (11.3 g，24.14 mmol)於CH_3CN (100 mL)中之溶液中添加3-側氧基-3-苯基丙酸乙酯(4.23 g，21.98 mmol)。在90℃下攪拌混合物1小時。反應混合物直接用於下一步驟。

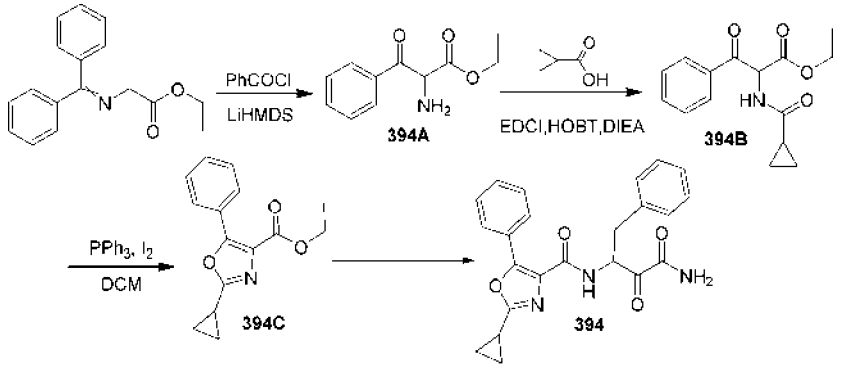
向化合物**393B** (9.69 g，21.95 mmol)於CH_3CN (100 mL)中之溶液中添加環丙烷甲醯胺(2.24 g，26.34 mmol)。在90℃下攪拌混合物12小時。濃縮混合物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)純化殘餘物。獲得呈無色油狀之化合物**393C** (800.0 mg，粗產物)。粗產物直接用於下一步驟。

化合物**393**自**393C**且使用與先前針對化合物**66**所述相同之程序合成。化合物**393** (60 mg，29.0%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁**

-2-基)-2-環丙基-4-苯基噁唑-5-甲醯胺：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 8H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.23 - 1.03 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 404.1。

實例213

化合物394



將2-((二苯基亞甲基)胺基)乙酸乙酯(5.00 g，18.70 mmol)於THF (100 mL)中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，且在-78℃下添加LiHMDS (1M，22 mL)，接著攪拌混合物0.5小時，接著在-78℃下添加苯甲醯氯 (22.44 mmol，2.61 mL)，且在25℃下，在N_2氛圍下，攪拌混合物2小時。混合物用HCl (2N，240 mL)淬滅，且攪拌1小時，接著用EA (50 mL)洗滌。收集水相，添加$NaHCO_3$ (水溶液)達到pH~ 9，接著用EA (100 mL)萃取。有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。獲得呈黃色油狀之化合物**394A** (2.6 g，粗產物)。粗產物直接用於下一步驟。

向化合物**394A** (1.30 g，6.27 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加DIEA (25.09 mmol，4.4 mL)、環丙烷甲酸(648.1 mg，7.53 mmol)及HBTU (2.62 g，6.90 mmol)。在25℃下攪拌混合物1小時。濃縮混合物，用EA (200 mL)稀釋，用HCl (1M，200 mL)、$NaHCO_3$ (水溶液，200

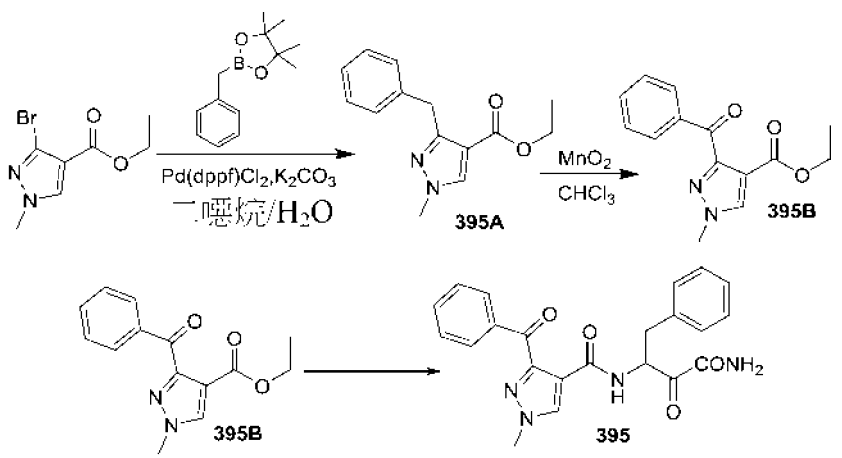
mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC (TFA條件)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**394B** (400.0 mg，1.45 mmol，23.2%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 6.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.11 - 1.04 (m, 3H), 0.74 - 0.60 (m, 4H)。

向化合物**394B** (400.0 mg，1.45 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加Et_3N (5.96 mmol，800 μL)、I2 (737.6 mg，2.91 mmol)及PPh_3 (762.2 mg，2.91 mmol)。在25℃下攪拌混合物2小時。濃縮混合物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1至0:1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物**394C** (300.0 mg，粗產物)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

化合物**394**自**394C**且使用與先前針對化合物**66**所述相同之程序合成。化合物**394** (50 mg，31.4%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-環丙基-5-苯基噁唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.29 - 7.16 (m, 5H), 5.45 - 5.38 (m, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 404.2。

實例214

化合物395



在15℃下，在N_2下，向3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1 g，4.29 mmol)、2-苯甲基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(1.12 g，5.15 mmol)、K_2CO_3 (1.19 g，8.58 mmol)於二噁烷(15 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物分部分添加$Pd(dppf)Cl_2$ (314 mg，429.07 μmol)。在90℃下攪拌混合物16小時。反應物用H_2O (20 mL)稀釋，用EtOAc (40 mL × 2)萃取，有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 5:1至3:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**395A** (1g, 產率：35.4%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.38 - 7.10 (m, 5H), 4.25 - 4.19 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 245.0。

在15℃下，向化合物**395A** (0.85 g，3.48 mmol)於$CHCl_3$ (30 mL)中之混合物一次性添加MnO_2 (4.54 g，52.19 mmol)。在70℃下攪拌混合物36小時。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 5:1至1:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**395B** (0.25 g，產率：24.12%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.59 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 258.9。

化合物**395**自**395B**且使用與先前針對化合物**66**所述相同之程序合成。化合物**395** (20 mg，18.61%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-苯甲醯基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 9.77 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.75 - 7.62 (m, 1H), 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 5H), 7.07 - 6.95 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.62 - 5.44 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.33 (dd, J = 4.5, 13.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 8.4, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 405.1。

實例215

化合物396-402

化合物**396-402**使用與先前針對化合物**21**所述相同之程序自相應起始物質合成。

化合物**396** (260 mg，81.12%產率)：**1-(二氟甲基)-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 9.61 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.60 (ddd, *J* = 5.0, 7.6, 9.1 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 5.1, 14.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 9.0, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 370.0。

化合物**397** (153 mg，50.5%產率)：***N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-5-苯基異噁唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.57 - 7.39 (m, 3H), 7.31 - 7.13 (m, 5H), 4.55 (s, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 321.0。

化合物**398** (180 mg，52.4%產率)：**3-甲基-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 9.59 (s, 1H), 9.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 5H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.24 (s, 3H). **MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 375.0。

化合物**399** (580 mg，85.67%產率)：**3-甲基-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 9.69 (s, 1H), 8.52-8.40 (m, 1H), 8.16 (dd, *J* = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.99 (br d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.34-7.16 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 4.57 (ddd, *J* = 5.1, 7.2, 8.9 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 5.1, 14.3 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 8.9, 14.2 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 403.1。

化合物**400** (135 mg，46.3%產率)：**1-(3-((苯甲基氧基)甲基)苯基)-3-甲基-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 10H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.78 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 14.3 Hz, 5H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.35 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 454.2。

化合物**401** (180 mg，37.0%產率)：***N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 9.35 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 5H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 3.29 -

3.25 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 338.0。

化合物**402** (250 mg，35.9%產率)：**4-(2-氟苯基)-2-甲基-*N*-(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.14 (m, 7H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.52 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 353.1。

實例216

化合物404-405、609、618

化合物**404-405**、**609**及**618**使用與先前針對實例**254**所述相同之程序自相應起始物質合成。

化合物**404** (3.69 g，85.6%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(3-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 - 7.89 (m, 2H), 7.44 - 7.26 (m, 4H), 7.21 - 7.01 (m, 3H), 6.88 - 6.69 (m, 2H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 5.66 (br s, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 1H), 3.35 - 3.18 (m, 1H), 2.56 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 396.1。

化合物**405**使用與用於將中間物**12H**氧化成**12**相同之條件藉由對*N*-(4-胺基-3-羥基-4-側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺進行氧化來製備。化合物**405** (3.97 g，34.6%產率)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (br. s, 1H), 7.82 (br. s, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.14 (m, 7H), 5.38 - 5.29 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.53 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 396.1。

或者，如下文所示使用EDC及二氯乙酸氧化*N*-(4-胺基-3-羥基-4-側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺獲得化合物**405**。

在室溫下，將N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(351.5 mg，2.3 mmol，9當量)添加至化合物*N*-(4-胺基-3-羥基-4-側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺(100 mg，0.25 mmol，1.0當量)於DMSO (5 mL)中之溶液中。攪拌10分鐘之後，添加二氯乙酸(0.083 mL，1 mmol，4當量)。在室溫下攪拌反應物1小時，此時LC-MS指示反應完成。混合物用二氯甲烷(10 mL)稀釋且依序用飽和碳酸氫鈉(2 × 10 mL)、1N HCl (2 × 10 mL)及飽和鹽水(10 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。所得固體在室溫下用乙酸乙酯 (2 × 1 mL)濕磨2小時，且在45℃下真空乾燥隔夜獲得呈白色固體狀之化合物**405** (69 mg，70%產率)；$(M+H)^+$ 396.1。

化合物**609** (70 mg，35.13%產率，白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 - 8.18 (m, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 5H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.79 (m, 2H), 5.96 - 5.85 (m, 2H), 5.45 - 5.34 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 422.1。

化合物**618** (80 mg，39.73%產率，白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 4H), 6.79 - 6.68 (m, 2H), 5.71 - 5.63 (m, 1H), 5.56 (br. s, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.30 -

3.21 (m, 1H), 2.57 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 458.1。

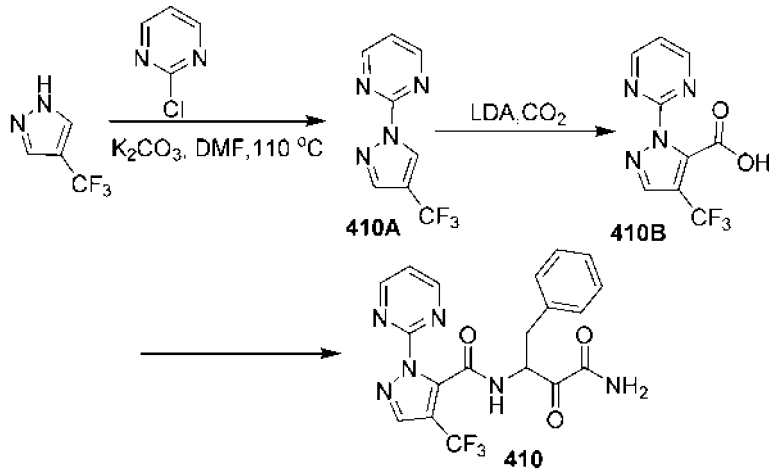
實例217

化合物406

化合物**406**使用與先前針對實例**306**所述相同之程序自相應起始中間物**274D**及**250D**合成。化合物**406** (3.3 g)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-環丙基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.80 (br.s., 1H), 7.53 (br d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 7.35 - 7.09 (m, 8H), 5.26 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.14 (br d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.11 - 0.92 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 403.4。

實例218

化合物410



將4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑化合物(1 g，7.35 mmol)、2-氯嘧啶(926 mg，8.09 mmol)及K_2CO_3 (2.03 g，14.7 mmol)於DMF (15 mL)中之混合物加熱至110℃持續12小時。心混合物添加水(20 mL)且用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取，有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由MTBE使殘餘物再結晶獲得呈黃色固體狀之化合物**410A** (800

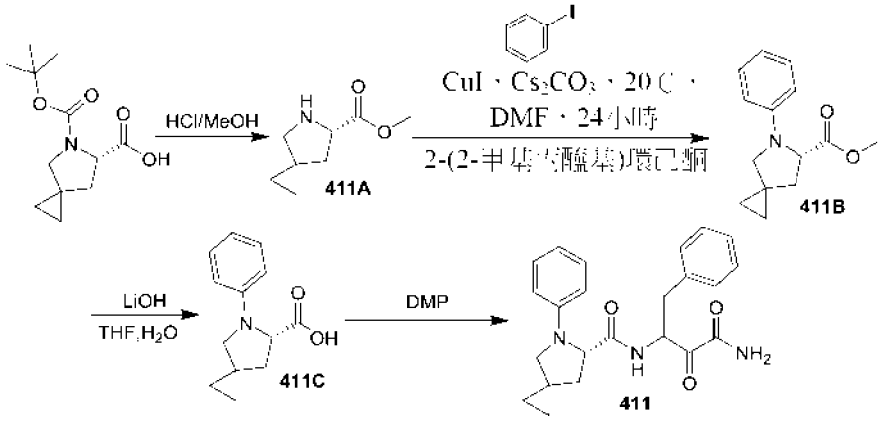
mg，產率：50.8%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.34 (t, J = 4.8 Hz, 1H)。

在-78℃下，向化合物**410A** (350 mg，1.63 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加LDA (2M，1.06 mL)且攪拌10分鐘，接著在-78℃下將CO_2鼓入混合物持續20分鐘，接著緩慢升溫至15℃持續1小時。向混合物添加水(20 mL)且用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取，水層用1N HCl調整至pH~3且用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取，乾燥且濃縮有機相獲得呈黃色固體狀之化合物**410B** (140 mg，產率：33.3%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.34 (t, J = 4.7 Hz, 1H)。

化合物**410**使用與先前針對實例**305**所述相同之程序自相應起始中間物**274D**及**410B**合成。化合物**410** (3.3 g)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(嘧啶-2-基)-4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 4H), 6.81 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 5.85 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.51 (br s, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 433.1。

實例219

化合物411



在1℃下攪拌(*S*)-5-(第三丁氧基羰基))-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-甲酸(2 g，8.29 mmol)於MeOH (5 mL)、HCl/MeOH (50 mL)中之混合物12小時。減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物**411A** (1.3 g，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.09 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 4.64 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.55 - 3.33 (m, 3H), 2.87 - 2.64 (m, 2H), 2.38 (br dd, *J* = 8.2, 13.0 Hz, 1H), 2.10 (br dd, *J* = 5.3, 13.0 Hz, 1H), 0.87 - 0.71 (m, 3H), 0.71 - 0.61 (m, 1H)。

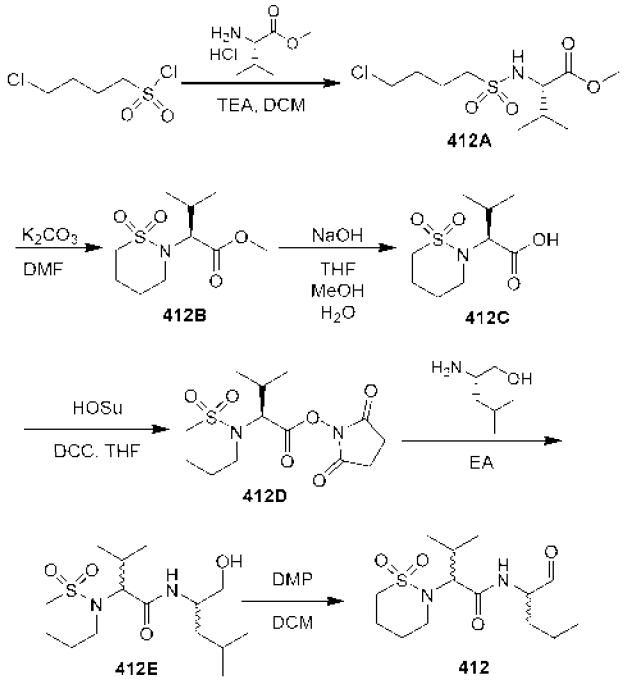
將化合物**411A** (1 g，6.44 mmol)、碘苯(5.26 g，25.8 mmol)、Cs_2CO_3 (6.30 g，19.3 mmol)、CuI (981.76 mg，5.15 mmol)於DMF (40 mL)中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著在110℃下，在N_2氛圍下攪拌混合物12小時。過濾且減壓濃縮反應混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 95:1至90:1)純化殘餘物。接著藉由製備型HPLC (TFA條件)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物**411B** (120 mg，產率：8.06%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 - 7.12 (m, 2H), 6.72 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.40 (dd, *J* = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 3.80 - 3.62 (m, 3H), 3.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 8.8, 12.6 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 2.4, 12.6 Hz, 1H), 0.79 - 0.51 (m, 4H)。

化合物**411**使用與先前針對實例**321**所述相同之程序自相應起始中間物**274D**及**411B**合成。化合物**411** (53.2 mg，產率：50.5%)：**(*6S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-苯基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 - 7.06 (m, 4H), 7.04 - 6.87 (m, 3H), 6.77 - 6.66 (m, 2H), 6.60 (br s, 1H), 6.54 - 6.38 (m, 2H), 5.58 - 5.21 (m,

2H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.39 - 3.22 (m, 1H), 3.09 - 2.90 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 1H), 0.56 - 0.34 (m, 3H), 0.17 -0.05 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 392.2。

實例220

2-(1,1-二氧離子基-1,2-噻嗪烷-2-基)-3-甲基-*N*-(4-甲基-1-側氧基戊-2-基)丁醯胺 (412)



向L-纈胺酸甲酯(2.63 g，15.7 mmol，HCl)於DCM (50 mL)中之混合物一次性添加TEA (4.5 mL，32.3 mmol)。在0℃下逐滴添加4-氯丁烷-1-磺醯氯(2.5 g，13.1 mmol)之後，在0℃下攪拌混合物30分鐘，接著在15℃下攪拌1.5小時。反應混合物用0.5N HCl (20 mL)、飽和$NaHCO_3$ (20 mL)及飽和NaCl (20 mL)洗滌。經分離之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈淡黃色黏稠油狀之化合物**412A** (2.26 g，產率60.4%)，其未經純化即直接用於下一步驟。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 286.1。

向化合物**412A** (3.16 g，11.1 mmol)於DMF (150 mL)中之混合物一次性添加K_2CO_3 (3.82 g，27.6 mmol)。在15℃下攪拌混合物18小時。向

混合物添加H_2O (200 mL)，其用EA (150 mL × 3)萃取。經合併之有機相用飽和NaCl (200 mL × 2)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。減壓蒸發溶劑獲得呈淡黃色液體狀之化合物**412B** (2.7 g，粗產物)，其未經純化即直接用於下一步驟中。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 3.94 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.64 (m, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 0.72H), 3.33 - 3.30 (m, 0.24H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.61 - 1.47 (m, 2H), 0.87 (dd, J = 6.7, 14.0 Hz, 6H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 250.1。

向化合物**412B** (1 g，4.0 mmol)於THF (10 mL)及MeOH (10 mL)中之混合物一次性添加NaOH (802.1 mg，20.0 mmol)於H_2O (2 mL)中之溶液。在55℃下攪拌混合物1小時。向反應混合物添加H_2O (15 mL)，接著減壓濃縮移除MeOH。水相用MBTE (10 mL)洗滌。在用EA (15 mL × 5)萃取之前，經分離之水相用HCl水溶液(1 M)酸化直至pH~5-6。接著，有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮獲得呈黃色固體狀之化合物**412C** (88.6 mg，粗產物)，其未經純化直接用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 12.83 (s, 1H), 3.82 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 3.14 - 2.90 (m, 2H), 2.10 - 1.89 (m, 3H), 1.65 - 1.44 (m, 2H), 0.85 (dd, J = 4.2, 6.6 Hz, 6H)。

向化合物**412C** (88.5 mg，3.7 mmol)於THF (20 mL)中之混合物添加1-羥基吡咯啶-2,5-二酮(HOSu) (432.9 mg，3.8 mmol)，隨後在0℃下一次性添加DCC (776.0 mg，3.7 mmol)。在15℃下攪拌混合物12小時。藉由過濾移除不溶性物質。真空濃縮濾液。用異丙醇(10 mL)濕磨殘餘物。收集且真空乾燥固體獲得呈無色液體狀之化合物**412D** (95.8 mg，產率

76.6%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 4.26 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.81 (s, 4H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 2H), 0.93 (dd, J = 6.6, 18.7 Hz, 6H)。

向化合物**412D** (950 mg，2.9 mmol)於EA (25 mL)中之混合物一次性添加(*S*)-2-胺基-4-甲基戊-1-醇(40.2 mg，3.4 mmol)。在15℃下攪拌混合物12小時。混合物用HCl水溶液(0.5 N，10 mL)、飽和$NaHCO_3$ (10 mL)、飽和NaCl (10 mL)洗滌。經分離之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**412E** (220 mg，產率23.0%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 0.52H), 3.32 - 3.25 (m, 1.45H), 3.20 - 3.06 (m, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.08 - 1.88 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.41 (m, 2H), 1.38 - 1.21 (m, 2H), 0.84 (td, J = 6.6, 17.4 Hz, 12H)。

向化合物**412E** (0.1 g，299 μmol)於DCM (15 mL)中之混合物一次性添加DMP (380.4 mg，896.93 μmol)。在15℃下攪拌混合物1.5小時。藉由30 mL 10 % $Na_2S_2O_3$溶液及30 mL $NaHCO_3$飽和溶液淬滅反應物且攪拌10分鐘。淬滅反應物之後，將反應混合物倒入分液漏斗中且分離。經分離之水相用DCM (20 mL×3)萃取。經合併之有機相用鹽水(30 mL × 2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物用CH_3CN:異丙醚(1:8, 2 mL)濕磨。收集固體且真空乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**412** (45 mg，產率45.1%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 9.39 (s, 1H), 8.64

(d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.88 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.77 - 1.38 (m, 5H), 0.97 - 0.79 (m, 12H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 333.1。

實例221

化合物413-414、525-529

化合物**413-414**使用與先前針對實例**250**所述相同之程序自相應起始中間物**274D**及**250A**合成。

化合物**413** (55 mg，產率：53.4%)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(6-氰基吡啶-3-基)-1-環丙基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 - 8.86 (m, 1H), 8.36 - 8.06 (m, 3H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 - 7.43 (m, 1H), 7.35 - 7.04 (m, 5H), 5.40 - 5.24 (m, 1H), 3.94 - 3.73 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 1.19 - 1.02 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 429.1。

化合物**414** (42 mg，產率：26.9%)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-環丙基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.34 - 8.11 (m, 3H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 - 7.06 (m, 5H), 5.39 - 5.24 (m, 1H), 3.94 - 3.57 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 1.18 - 1.04 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 472.1。

化合物**525-526**自相應起始中間物**250A**及相應烷基化劑開始，隨後對所得中間物進行如化合物**12**中之程序獲得最終化合物來合成。

化合物**525** (13 mg，產率：5.84%；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-環戊基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR

(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.33 - 7.18 (m, 8H), 5.27 (ddd, J = 4.0, 7.4, 9.8 Hz, 1H), 4.73 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 4.1, 14.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 1.94 (td, J = 6.1, 12.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 431.2。

化合物**526** (69.7 mg，產率：22.7%；淺黃色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-環丁基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 8H), 5.29 (ddd, J = 4.0, 7.4, 9.8 Hz, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.7,13.9 Hz, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 4H), 1.86 - 1.75 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+Na)^+$ 441.1。

化合物**527-529**如化合物**250**中自相應起始中間物**250A**及相應醯酸劑開始，隨後對所得中間物進行如化合物**12**中之程序獲得最終化合物來合成。

化合物**527** (69.9 mg，產率：23.4%；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(2-氟苯基)-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (dt, J = 1.7, 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 4H), 7.31 - 7.27 (m, 4H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.33 (ddd, J = 4.2, 7.4, 10.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z

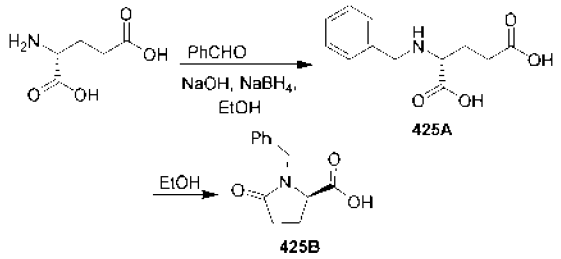
$(M+H)^+$ 457.1。

化合物**528** (50 mg，產率：16.2%；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(3-氟苯基)-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.70 - 7.57 (m, 3H), 7.40 - 7.20 (m, 9H), 5.49 - 5.31 (m, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 457.2。

化合物**529** (17.5 mg，產率：10%；白色固體)：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(4-氟苯基)-3-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 3H), 7.67 (dd, *J*=3.0, 6.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.21 (m, 10H), 5.43 - 5.31 (m, 1H), 3.20 (dd, *J*=4.0, 14.1 Hz, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 457.2。

實例222

化合物425-427



將*D*-麩胺酸(15.0 g，101.9 mmol)溶解於NaOH水溶液(2M，100 mL)中且攪拌15分鐘。向混合物添加苯甲醛(11 mL，108.84 mmol)於EtOH (30 mL)中之溶液且在15℃下攪拌30分鐘。將混合物冷卻至0℃。向混合物添加$NaBH_4$ (1.16 g，30.6 mmol)，使其經3小時在攪拌下升溫至15℃。混合物用TBME (30 mL × 2)洗滌，隨後用濃鹽酸酸化至pH~4-5。濾

出所得沈澱物且乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**425A** (10.26 g，粗產物)，其未經純化即直接用於下一步驟。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$238.0。

在95℃下加熱化合物**425A** (4.2 g，17.7 mmol)於EtOH (400 mL)中之懸浮液至回流持續10小時。減壓濃縮反應混合物移除EtOH。藉由製備型HPLC (TFA條件：管柱：Phenomenex Synergi Max-RP 250 × 50mm × 10 μm；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]；B%：2% - 30%，20 min)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**3** (2.7 g，產率69.44%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 4.88 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 2H), 2.41 - 2.21 (m, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 219.9。

化合物**425**使用與先前針對化合物**65**所述相同之程序自相應起始中間物3-胺基-*N*-環丙基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽及**425B**合成，隨後進行SFC分離獲得化合物**426**及**427**。

化合物**425**：**(*2R*)-1-苯甲基-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.38 - 7.18 (m, 8H), 7.17 - 6.97 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.90 - 4.67 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 2.85 - 2.65 (m, 2H), 2.30 - 1.97 (m, 3H), 1.77 - 1.45 (m, 1H), 0.73 - 0.52 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 434.2。

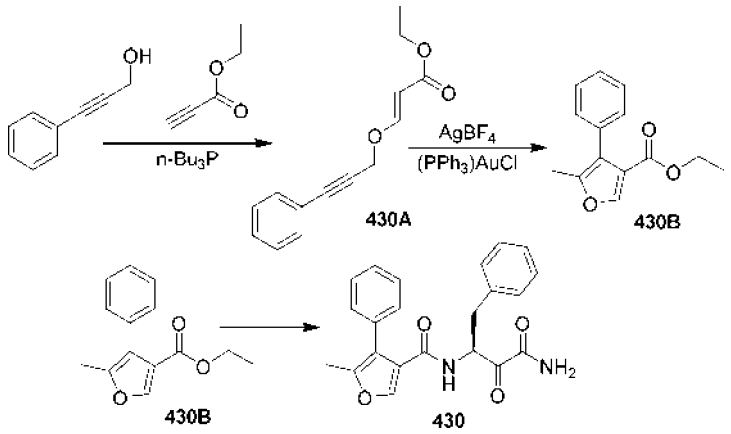
化合物**426** (129 mg，產率：49.5%)：**(*2R*)-1-苯甲基-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.18 (m, 8H), 7.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.24 - 5.11 (m, 1H),

4.84 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.49 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.22 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 0.73 - 0.56 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 434.2。

化合物**427** (63.2 mg，產率：25.2%)：**(*2R*)-1-苯甲基-*N*-(4-(環丙基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 8H), 7.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.27 - 5.16 (m, 1H), 4.75 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 3.3, 8.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.19 (dd, *J* = 4.0, 14.1 Hz, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.32 - 2.06 (m, 3H), 1.77 - 1.61 (m, 1H), 0.73 - 0.50 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 434.2。

實例223

化合物430



向3-苯基丙-2-炔-1-醇(2 g，15.13 mmol)及丙炔酸乙酯(1.48 g，15.13 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中逐滴添加n-Bu_3P (307 mg，1.51 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。真空移除溶劑。藉由管柱(PE:EA = 10:1)純化殘餘物獲得呈淡黃色油狀之化合物**425A** (3.4 g，粗產物)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 231.0。

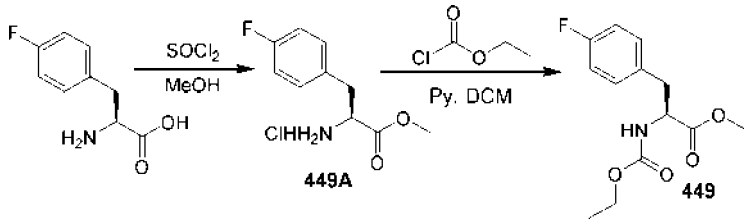
向化合物**425A** (500 mg，2.17 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加$(PPh_3)AuCl$ (22 mg，43.40 μmol)及$AgBF_4$ (9 mg，43.40 μmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。真空移除溶劑。藉由管柱(PE:EA = 10:1)純化殘餘物獲得呈無色油狀之化合物**425B** (120 mg，產率：24.02%)。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 7.95 (s, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 5H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.22 - 1.17 (m, 3H)。

化合物**430**使用與先前針對化合物**65**所述相同之程序自中間物**430B**獲得化合物**430**來合成。

化合物**430** (35 mg，產率：33.25%) **(*S*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-4-苯基呋喃-3-甲醯胺**：^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.38 - 7.14 (m, 11H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.04 - 2.85 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.21 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 377.1。

實例224

化合物449



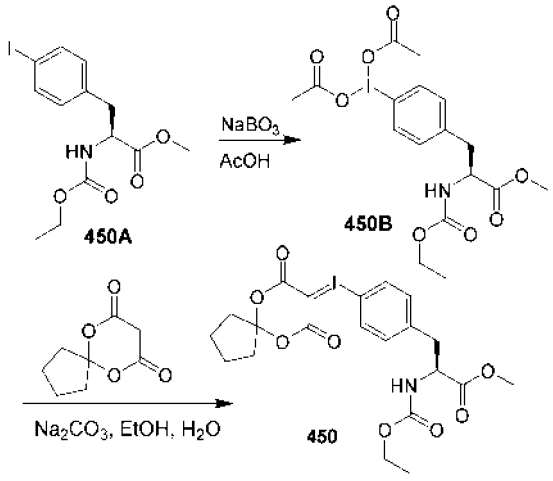
在0℃下，在N_2下，向(S)-2-胺基-3-(4-氟苯基)丙酸(1 g，5.46 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物分部分添加$SOCl_2$ (2.60 g，21.84 mmol，1.6 mL)。在60℃下攪拌混合物1.5小時。真空移除溶劑獲得呈白色固體狀之化合物**449A** (1.2 g，產率：94.1%，HCl)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 3H), 7.29 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.68 (s,

3H), 3.19 - 3.07 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 197.9。

在0℃下，在N_2下，向化合物**449A** (1.2 g，5.46 mmol，HCl) 及氯甲酸乙酯(712 mg，6.56 mmol，0.6 mL)於DCM (20 mL)中之混合物一次性添加吡啶(1.30 g，16.39 mmol，1.3 mL)。在20℃下攪拌混合物2小時。反應混合物用DCM (30 mL)處理，用0.5N HCl (50 mL × 2)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 10:1至4:1)純化殘餘物獲得呈無色油狀之化合物**449** (1.2 g，產率：80.6%)。**(*S*)-2-((乙氧基羰基)胺基)-3-(4-氟苯基)丙酸甲酯：**^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 5.8, 8.3 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 4.0, 7.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.00 (dd, J = 5.0, 14.1 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 10.5, 13.6 Hz, 1H), 1.14 - 0.97 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 269.9。

實例225

化合物450



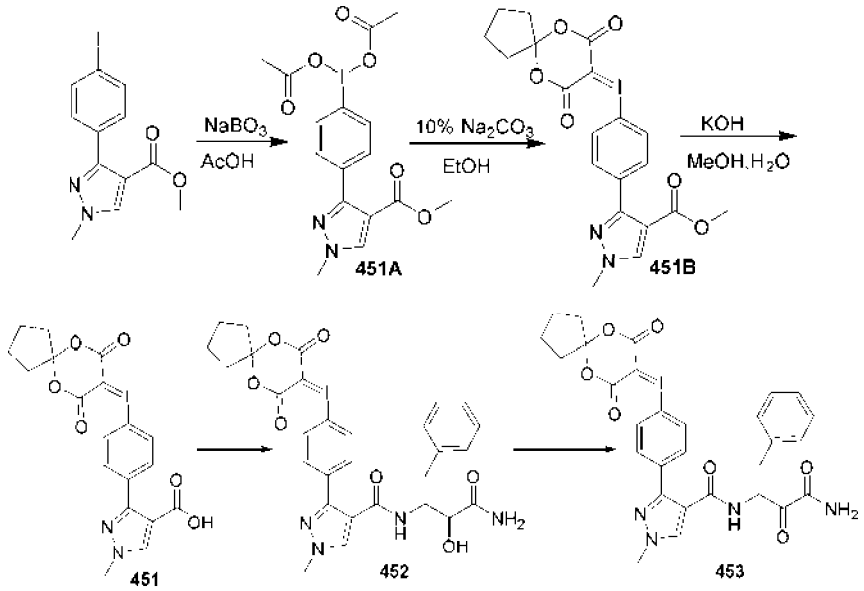
化合物**450A**使用如化合物**449**中之程序自(*S*)-2-胺基-3-(4-碘苯基)丙酸製備。

將$NaBO_3$ (1.63 g，10.61 mmol)分部分添加至化合物**450A** (400 mg，1.06 mmol)於AcOH (8.5 mL)中之溶液且加熱至50℃。在50℃下攪拌反應混合物6小時。反應混合物冷卻至室溫，用DCM (20 mL)稀釋，過濾，濾液用水(30 mL)稀釋，且用DCM (10 mL × 2)萃取。經合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在DCM:PE = 1:10 (10 mL × 2)中濕磨誘發沈澱，收集固體。獲得呈白色固體狀之化合物**450B** (380 mg，產率：72.4%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 5.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.76 - 3.72 (m, 3H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

向化合物**450B** (380 mg，767.27 μmol)於含Na_2CO_3 (243.97 mg，2.30 mmol)之H_2O (3 mL)中之溶液中添加EtOH (3 mL)，隨後快速添加6,10-二氧雜螺[4.5]癸烷-7,9-二酮(130.56 mg，767.27 μmol)。在18℃下劇烈攪拌反應混合物4小時。接著反應混合物用水(10 mL)稀釋，且用DCM (10 mL × 3)萃取。經合併之有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮。向殘餘物添加DCM (1 mL)及PE (15 mL)來誘發沈澱，收集固體。獲得呈白色固體狀之化合物**450** (300 mg，產率：71.7%)。(*S*)-3-(4-((7,9-二側氧基-6,10-二氧雜螺[4.5]亞癸烷-8-基)-λ3-碘基)苯基)-2-((乙氧基羰基)胺基)丙酸甲酯 ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.84 - 1.74 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M-H)^+$ 544.0。

實例226

化合物451-453、533-540



將四水合過硼酸鈉(8.99 g，58.46 mmol)分部分添加至3-(4-碘苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(2 g，5.85 mmol)於AcOH (40 mL)中之溶液且加熱至50℃。在50℃下攪拌反應混合物8小時，冷卻至室溫，用DCM (50 mL)稀釋，過濾，濾液用水(100 mL)稀釋，且用二氯甲烷(30 mL × 2)萃取。經合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在DCM:PE (1:20) (100 mL)中濕磨，過濾獲得呈白色固體狀之化合物**451A** (2.1 g，產率：78.1%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 - 8.01 (m, 2H), 7.98 - 7.84 (m, 3H), 4.10 - 3.90 (m, 3H), 3.86 - 3.70 (m, 3H), 2.17 - 1.83 (m, 6H)。

向化合物**451A** (2.1 g，4.56 mmol)於EtOH (60 mL)中之溶液添加含Na_2CO_3 (1.93 g，18.25 mmol)之H_2O (30 mL)及6,10-二氧雜螺[4.5]癸烷-7,9-二酮(932 mg，5.48 mmol)。在25℃下攪拌混合物4小時。反應混合物接著用水(50 mL)稀釋且用DCM (20 mL × 3)萃取。經合併之有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮。向殘餘物添加DCM (5 mL)及PE (50

mL)來誘發沈澱。收集固體獲得呈白色固體狀之化合物**451B** (1.6 g，產率：68.7%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.79 - 3.72 (m, 3H), 2.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.81 - 1.75 (m, 4H)。

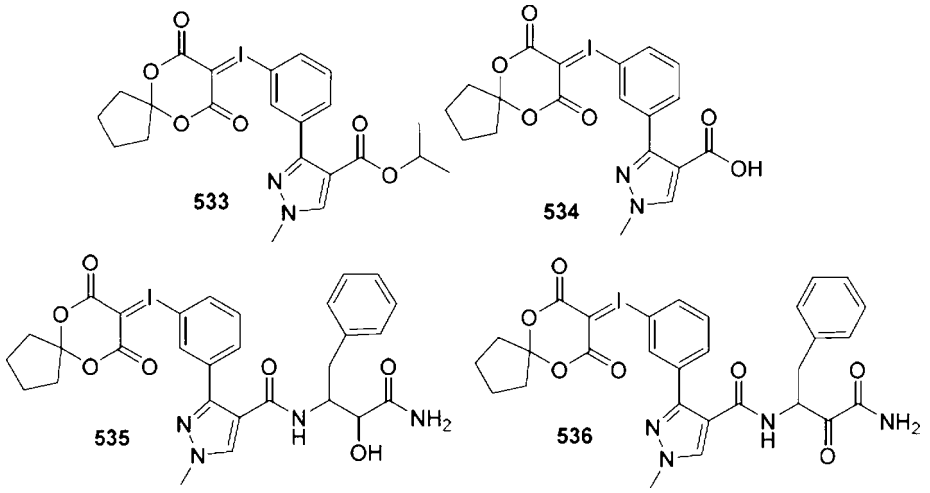
化合物**451-453**使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序自中間物**451B**獲得化合物**451-453**來合成。

化合物**451** (220 mg，產率：58.1%) **3-(4-((7,9-二側氧基-6,10-二氧雜螺[4.5]亞癸-8-基)-λ3-碘基)苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 (br s, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 4H), 1.70 - 1.62 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M-H)^+$ 495.01。

化合物452 (250 mg，產率：35.1%) ***N*-(4-胺基-3-羥基-4-側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(4-((7,9-二側氧基-6,10-二氧雜螺[4.5]亞癸-8-基)-λ^3-碘基)苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 - 7.98 (m, 1H), 7.93 - 7.78 (m, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 6H), 5.87 - 5.73 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.84 - 2.65 (m, 2H), 2.01 (br s, 4H), 1.70 (br s, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 673.11。

化合物453 (32 mg，產率：64.2%) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(4-((7,9-二側氧基-6,10-二氧雜螺[4.5]亞癸-8-基)-λ^3-碘基)苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m,

2H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 4H), 7.21 (dd, *J* = 4.5, 8.7 Hz, 1H), 5.34 - 5.19 (m, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 3H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.79 (dd, *J* = 10.3, 13.8 Hz, 1H), 1.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 1.68 - 1.64 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 671.09。



化合物**533-536**使用與先前針對化合物**451B**及**451-453**所述相同之程序自相應中間物3-(3-碘苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯獲得化合物**533-536**來合成。

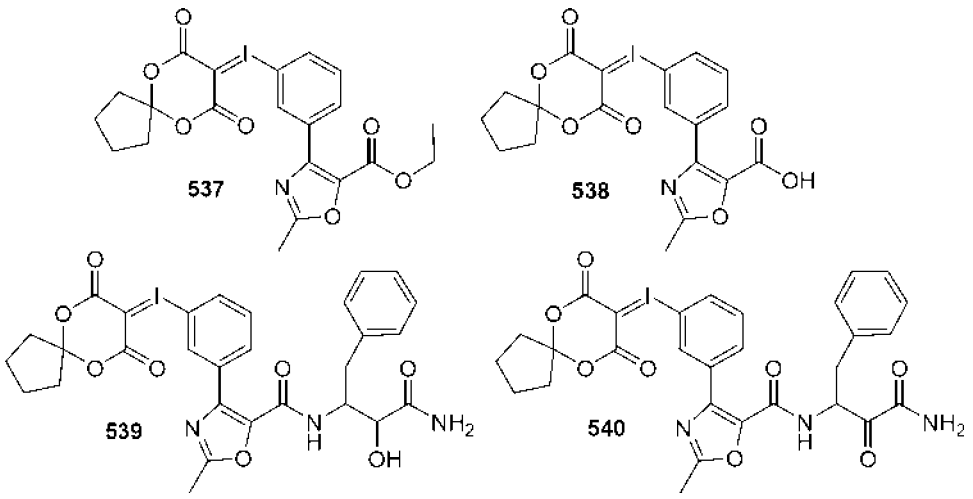
化合物**533** (1.3 g，產率：67.8%；黃色固體) **3-(3-((7,9-二側氧基-6,10-二氧雜螺[4.5]亞癸-8-基)-λ^3-碘基)苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 0.9, 8.2 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.83 - 1.70 (m, 4H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

化合物**534** (78 mg；白色固體) **3-(3-((7,9-二側氧基-6,10-二氧雜螺[4.5]亞癸-8-基)-λ^3-碘基)苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 - 12.28 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*

= 7.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 4H), 1.69 - 1.63 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M-H)^+$ 495.0。

化合物**535** (250 mg，產率：48%；白色固體) ***N*-(4-胺基-3-羥基-4-側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3-((7,9-二側氧基-6,10-二氧雜螺[4.5]亞癸-8-基)-λ^3-碘 基)苯 基)-1-甲 基-1*H*-吡 唑-4-甲 醯 胺** ：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 - 8.00 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.5H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 0.5H), 7.35 - 7.10 (m, 8H), 5.86 - 5.68 (m, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 1H), 4.02 - 3.98 (m, 0.5H), 3.88 - 3.81 (m, 3.5H), 2.90 - 2.83 (m, 0.5H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.67 - 2.62 (m, 0.5H), 2.00 - 1.94 (m, 4H), 1.69 - 1.62 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 673.1。

化合物**536** (200 mg，產率：69.8%；淺黃色固體) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3-((7,9-二側氧基-6,10-二氧雜螺[4.5]亞癸-8-基)-λ^3-碘 基)苯 基)-1-甲 基-1*H*-吡 唑-4-甲 醯 胺** ：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.16 - 7.92 (m, 3H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.24 (br s, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 3H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 2.80 (dd, *J* = 10.0, 13.8 Hz, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 4H), 1.65 (br s, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 671.1。



化合物**537-540**自以下步驟合成：使用如化合物**248C**之程序將相應中間物3-(3-碘苯基)-3-側氧基丙酸乙酯轉化成4-(3-碘苯基)-2-甲基噁唑-5-甲酸乙酯，接著使用與先前針對化合物**451B**及**451-453**所述相同之程序將4-(3-碘苯基)-2-甲基噁唑-5-甲酸乙酯轉化成化合物**537-540**。

化合物**537** (1.3 g，產率：41.5%；白色固體) **4-(3-((7,9-二側氧基-6,10-二氧雜螺[4.5]亞癸-8-基)-λ^3-碘基)苯基)-2-甲基噁唑-5-甲酸乙酯**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 1H), 7.98 - 7.80 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.21 - 2.14 (m, 4H), 1.83 - 1.76 (m, 4H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

化合物**538** (300 mg；產率：63.1%白色固體) **4-(3-((7,9-二側氧基-6,10-二氧雜螺[4.5]亞癸-8-基)-λ^3-碘基)苯基)-2-甲基噁唑-5-甲酸**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.00 - 1.96 (m, 4H), 1.69 - 1.64 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M-H)^+$ 495.99。

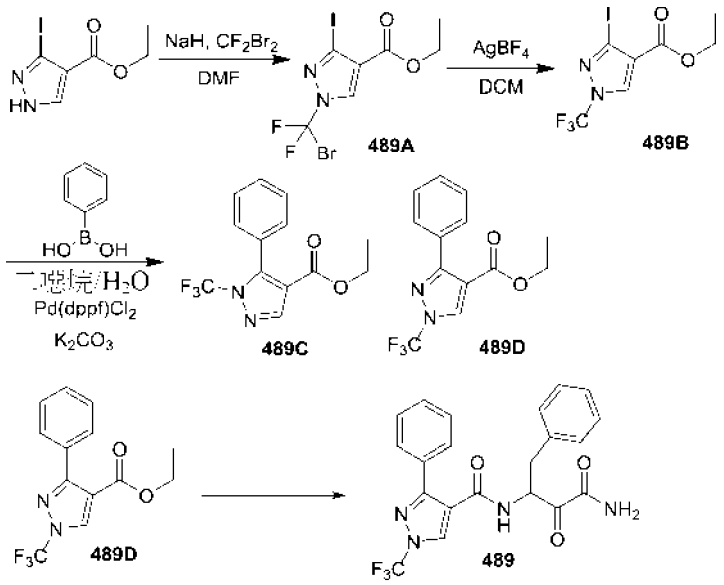
化合物**539** (360 mg，產率：68.7%；淺黃色固體) **N-(4-胺基-3-羥基-4-側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(3-((7,9-二側氧基-6,10-二氧雜螺[4.5]亞癸**

-8-基)-λ^3-碘基)苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 - 8.38 (m, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 8.22 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 1.5H), 7.44 (td, J = 7.9, 13.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.08 (m, 6H), 6.03 (d, J = 6.0 Hz, 0.5H), 5.87 (d, J = 5.7 Hz, 0.5H), 4.69 - 4.41 (m, 1H), 4.03 (t, J = 4.6 Hz, 0.5H), 3.90 - 3.83 (m, 0.5H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.52 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.01 - 1.96 (m, 4H), 1.69 - 1.64 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M-H)^+$ 672.0。

化合物**540** (150 mg，產率：65.2%；白色固體) **N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(3-((7,9-二側氧基-6,10-二氧雜螺[4.5]亞癸-8-基)-λ^3-碘基)苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺：**^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (br s, 1H), 8.50 - 8.42 (m, 1H), 8.33 - 8.21 (m, 1H), 7.92 - 7.73 (m, 2H), 7.63 (br s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 5H), 5.50 - 5.39 (m, 1H), 3.28 (dd, J = 4.4, 14.2 Hz, 1H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.56 - 2.54 (m, 3H), 2.02 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.75 - 1.67 (m, 4H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 672.0。

實例227

化合物489



在0℃下，向3-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(4.3 g，16.16 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加NaH (1.29 g，32.32 mmol，60%純度)，在15℃下攪拌混合物30分鐘，接著在0℃下添加二溴(二氟)甲烷(10.17 g，48.48 mmol，4.5 mL)。在15℃下攪拌混合物16小時。混合物用NH_4Cl (15 mL)淬滅，用H_2O (30 mL)稀釋，用EA (50 mL × 3)萃取，合併有機相，且用NaCl (50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:0至10:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**489A** (4.4 g，產率：61.15%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 - 8.08 (m, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 1.39 (t, J = 3.3, 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 394.9。

在-78℃下，在N_2下，向化合物**489A** (2.6 g，6.58 mmol)於DCM (30 mL)中之混合物分部分添加$AgBF_4$ (3.84 g，19.74 mmol)。在15℃下攪拌混合物16小時。用DCM (50 mL)稀釋反應混合物，接著用H_2O (60mL)及鹽水(60ml)洗滌混合物，有機物經Na_2SO_4乾燥，且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 1:0至10:1)純化殘餘物獲得呈無色油狀之化合物**489B** (1.7 g，產率：45.17%)。^1H NMR

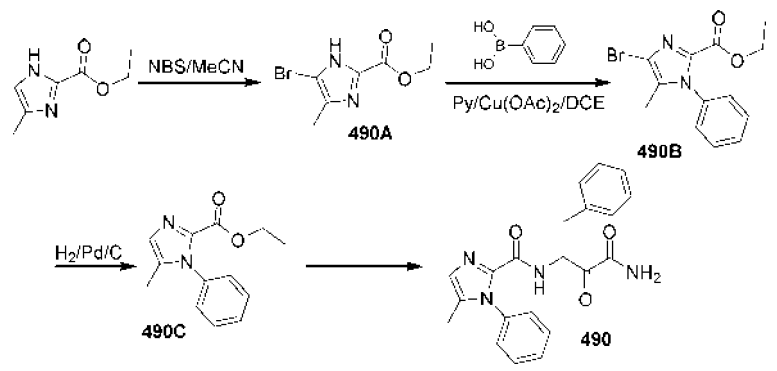
(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 - 8.03 (m, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 334.9。

在15℃下，在N_2下，向化合物**489B** (200 mg，598.75 μmol)、苯基硼酸(110 mg，898.13 μmol)、K_2CO_3 (166 mg，1.20 mmol)於二噁烷(10 mL)及H_2O (0.5 mL)中之混合物分部分添加$Pd(dppf)Cl_2$ (44 mg，59.88 μmol)。在90℃下攪拌混合物16小時。濃縮反應混合物。藉由製備型TLC (SiO_2, PE:EA= 15:1)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**489D** (40 mg，產率：9.31%)及呈黃色油狀之化合物**489C** (40 mg，產率：20.97%)。化合物**489D**：^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 3H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 285.0。化合物**489C**：^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 285.0。

化合物**489**使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序自中間物**489D**獲得化合物**489**來合成。化合物**489** (55 mg，產率：73.01%) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-苯基-1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 7.20 (m, 5H), 5.39 - 5.32 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 10.0, 14.0 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 431.1。

實例228

化合物490



向4-甲基-1*H*-咪唑-2-甲酸乙酯(800 mg，5.19 mmol)於MeCN (20 mL)中之溶液添加NBS (970 mg，5.45 mmol)。在20℃下攪拌反應混合物5小時。真空蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 20:1 ~ 3:1)純化粗產物獲得呈黃色固體狀之化合物**490A** (1.50 g，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

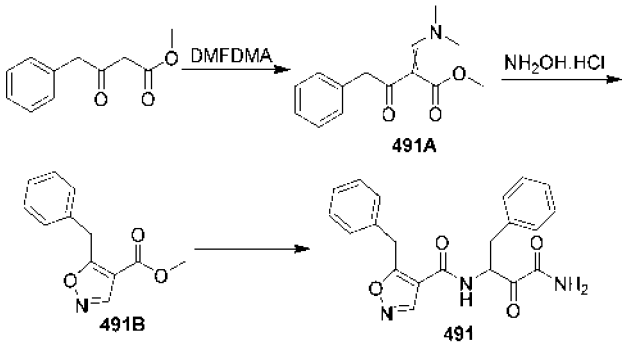
在70℃下，在O_2下，攪拌化合物**490A** (1.5 g，6.44 mmol)、苯基酮酸 (1.57 g，12.9 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (2.34 g，12.9 mmol)、吡啶(1.53 g，19.3 mmol)及4A° MS於DCE (20 mL)中之混合物12小時。過濾混合物且濃縮濾液，藉由FCC (石油醚:乙酸乙酯 = 15:1)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**490B** (300 mg，產率：15.1%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

在N_2下，向化合物**490B** (50 mg，162 μmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加Pd-C (0.1 g)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化幾次。在15℃下，在H_2 (15 psi)下攪拌混合物12小時。過濾混合物且濃縮濾液獲得呈黃色油狀之化合物**490C** (40 mg，粗產物)。**^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 - 7.56 (m, 4H), 7.33 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物**490**使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序自中間物**490C**獲得化合物**490**來合成。化合物**490** (26 mg，產率：52.3%) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-1-苯基-1*H*-咪唑-2-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 6H), 6.93 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 5.63 (dt, *J* = 5.2, 7.7 Hz, 1H), 5.44 (br s, 1H), 3.38 (dd, *J* = 5.3, 14.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 7.3, 14.1 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 377.1。

實例229

化合物491



在20℃下攪拌3-側氧基-4-苯基丁酸甲酯(1 g，5.20 mmol)與DMF-DMA (682 mg，5.72 mmol)之混合物1小時。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 20:1至5:1)純化粗產物獲得呈黃色油狀之化合物**491A** (900 mg，產率：70.0%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) *δ* 7.70 (s, 1H), 7.37 - 7.16 (m, 5H), 4.06 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.33 - 2.57 (m, 6H)。

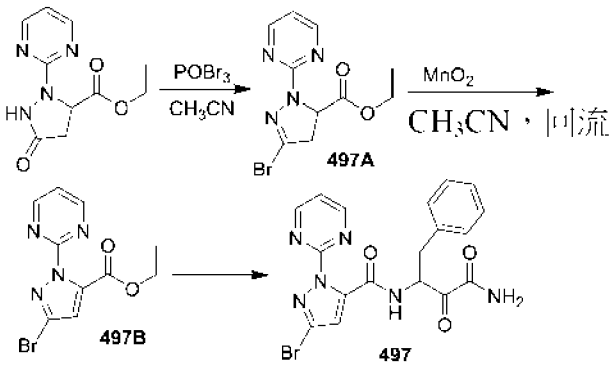
向化合物**491A** (900 mg，3.64 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液添加$NH_2OH.HCl$ (253 mg，3.64 mmol)。在65℃下攪拌反應混合物1小時。蒸發溶劑。藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 3:1)純化粗殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**491B** (500 mg，產率：63.2%)。^{1}H NMR (400MHz,

$CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)。

化合物**491**使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序自中間物**491B**獲得化合物**491**來合成。化合物**491** (20.4 mg，產率：41.0%) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-苯甲基異噁唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 9H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.78 (br s, 1H), 6.21 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.72 - 5.66 (m, 1H), 5.59 (br s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.43 (dd, *J* = 5.5, 14.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 6.8, 14.2 Hz, 1H)。

實例230

化合物497



向5-側氧基-2-(嘧啶-2-基)吡唑啶-3-甲酸乙酯(300 mg，1.27 mmol)於CH_3CN (10 mL)中之溶液中添加$POBr_3$ (291.26 mg，1.02 mmol)。在80 ℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮反應混合物移除CH_3CN。殘餘物用H_2O (10 mL)稀釋，且用DCM (10 mL ×2)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。殘餘物未經純化即用於下一步驟。獲得呈黃色油狀之化合物**497A** (300 mg，粗產物)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 6.74 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 6.6, 12.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 2H), 3.60 (dd, *J* = 12.7, 18.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 6.6, 18.1 Hz, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz,

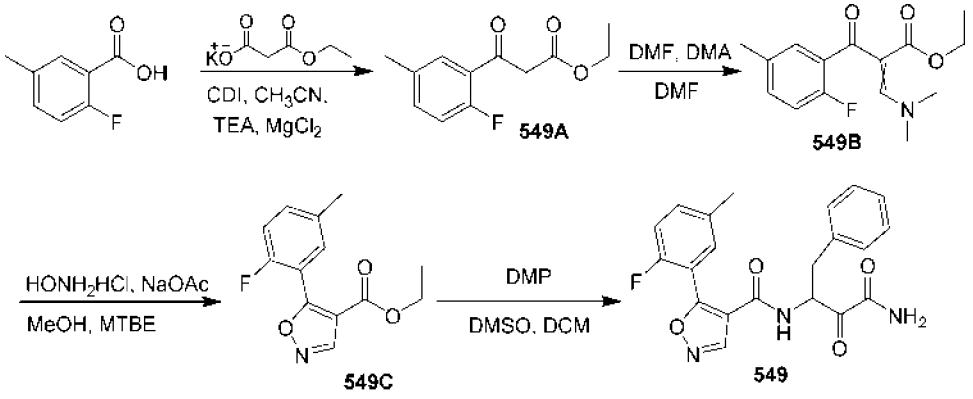
3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 298.7。

向化合物**497A** (300 mg，1.00 mmol)於CH_3CN (10 mL)中之溶液中添加MnO_2 (871.92 mg，10.03 mmol)。在80℃下攪拌混合物48小時。過濾混合物。濃縮濾液獲得殘餘物。藉由製備型TLC (SiO_2，PE:EA = 2:1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物**497B** (150 mg，產率50.3%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.78 (m, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 296.8。

化合物**497**自中間物**497B**及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽且使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序獲得化合物**497**來合成。化合物**497** (6 mg，產率：41.0%) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-溴-1-(嘧啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺**：^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.70 (br.d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 5H), 7.03 (br.s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 5.50 (dt, *J* = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 4.9, 13.9 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 8.5, 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 443.0。

實例231

化合物549、556-560、584、594、595、600、619



在圓底燒瓶中，向2-氟-5-甲基苯甲酸(10 g，64.9 mmol)於CH_3CN (40 mL)中之溶液中添加CDI (11.8 g，72.7 mmol)。在25℃下攪拌混合物4小時。在另一燒瓶中，經15分鐘向3-乙氧基-3-側氧基丙酸鉀(14.6 g，85.6 mmol)於CH_3CN (130 mL)中之溶液中分部分添加$MgCl_2$ (6.2 g，64.9 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5小時，接著添加TEA (27 mL，194.0 mmol)且攪拌漿液0.5小時。將第一圓底燒瓶中的溶液轉移至第二燒瓶之漿液。在25℃下攪拌混合物12小時。反應混合物用HCl (3 N，180 mL)淬滅且減壓濃縮溶液。所得物用MTBE (200 mL × 2)萃取。有機層用H_2O (200 mL)、飽和$NaHCO_3$ (200 mL × 2)、飽和NaCl (200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈無色液體狀之化合物**549A** (6.7 g，產率45.5%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 224.9。

在80℃下攪拌化合物**549A** (6.7 g，29.9 mmol)及DMF-DMA (16 mL，120.4 mmol)於DMF (60 mL)中之混合物12小時。真空濃縮混合物獲得呈紅色液體狀之化合物**549B** (8.4 g，產率97.6%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 280.1

向化合物**549B** (8.4 g，30.1 mmol)及羥胺鹽酸鹽(4.2 g，60.2 mmol)於MTBE (70 mL)及MeOH (70 mL)中之混合物一次性添加NaOAc (4.9 g，60.2 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。過濾反應混合物且藉由真空濃縮自濾液移除溶劑。藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~10% 乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物獲得呈無色液體狀之化合物**549C** (3.6 g，產率

46.7%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 9.11 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 250.1。

化合物**549**自中間物**549C**及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽且使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序獲得化合物**549**來合成。化合物**549** (100 mg，產率：68.0%，白色固體) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-(2-氟-5-甲基苯基)異噁唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.92 - 8.81 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.33 - 7.11 (m, 6H), 5.33 (s, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 1H), 2.31 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 396.1。

化合物**556**使用化合物**549**中之程序，隨後使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序，自3-(2-氟苯基)-3-側氧基丙酸乙酯獲得化合物**556**來合成。化合物**556** (60 mg，產率：39.8%，白色固體) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-(2-氟苯基)異噁唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 - 8.89 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.38 - 7.19 (m, 7H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 3.18 (dd, J=3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.91 - 2.63 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 382.1。

化合物**557**使用如化合物**549**中之程序，隨後使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序自3-側氧基-3-(*鄰甲苯基*)丙酸乙酯獲得化合物**557**來合成。化合物**557** (80 mg，產率：52.5%，白色固體) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-(*鄰甲苯基*)異噁唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 8H), 5.33 - 5.26 (m, 1H), 3.17

(dd, *J* = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 378.1。

化合物**558**使用如化合物**549**中之程序，隨後使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序自3-(5-氟-2-甲基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯獲得化合物**558**來合成。化合物**558** (100 mg，產率：48.0%，白色固體) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-(5-氟-2-甲基苯基)異噁唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 7H), 5.38 - 5.27 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 3.9, 13.9 Hz, 1H), 2.91 - 2.72 (m, 1H), 2.04 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 396.1。

化合物**559**使用如化合物**549**中之程序，隨後使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序自3-(3-氟苯基)-3-側氧基丙酸乙酯獲得化合物**559**來合成。化合物**559** (150 mg，產率：74.3%，白色固體) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-(3-氟苯基)異噁唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 5.46 - 5.32 (m, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 382.1。

化合物**560**使用如化合物**549**中之程序，隨後使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序自3-側氧基-3-(*間甲苯基*)丙酸乙酯獲得化合物**560**來合成。化合物**560** (160 mg，產率：61.3%，白色固體) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-(*間甲苯基*)異噁唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz,

DMSO-d_6) δ 9.08 - 8.88 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.11 (m, 7H), 5.43 - 5.29 (m, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.34 (br s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 378.1。

化合物**584**使用如化合物**549**之程序，隨後使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序自3-(2-氟-3-甲基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯獲得化合物**584**來合成。化合物**584** (130 mg，產率：60.1%，白色固體) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-(2-氟-3-甲基苯基)異噁唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 6H), 5.31 (ddd, *J* = 4.0, 7.4, 9.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 396.1。

化合物**594**使用如化合物**549**中之程序，隨後使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序自3-(3-氟-2-甲基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯獲得化合物**594**來合成。化合物**594** (30 mg，產率：18.1%，白色固體) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-(3-氟-2-甲基苯基)異噁唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.36 - 7.13 (m, 8H), 5.32 - 5.24 (m, 1H), 3.16(dd, *J* = 4.1, 14.0 Hz, 1H), 2.79 (br dd, *J* = 10.0, 13.6 Hz, 1H), 1.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ -115.508 - -115.531 (s, 1F). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 396.0。

化合物**595**使用如化合物**549**中之程序，隨後使用與先前針對化合物

12所述相同之程序，自3-(2-氟-3-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯獲得化合物**595**來合成。化合物**595** (86 mg，產率：68.2%，淡黃色固體) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-(2-氟-3-甲氧基苯基)異噁唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 6H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 5.43 - 5.25 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 412.1。

化合物**600**使用如化合物**549**中之程序，隨後使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序自3-(5-甲基吡啶-3-基)-3-側氧基丙酸乙酯獲得化合物**600**來合成。化合物**600** (90 mg，產率：49.1%，黃色固體) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-(5-甲基吡啶-3-基)異噁唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.29 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 3.8, 13.8 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 10.0, 14.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 412.1。

化合物**619**使用如化合物**549**中之程序，隨後使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序自3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯獲得化合物**619**來合成。化合物**619** (72 mg，產率：71.5%，白色固體) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-(2-氟-5-甲氧基苯基)異噁唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.31 - 7.12 (m, 8H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 3.8, 14.1 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H).

MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 412.1。

實例232

化合物553、574、579、580、592、623

化合物**553、574、579、580、592、623**藉由將使用分別如用於中間物**62F**及**32F**之程序合成的相應中間物進行偶合，隨後使偶合產物經受如化合物**107**之條件獲得最終產物來合成。

化合物**553** (100 mg，66.9%產率，白色固體)自中間物(3*S*)-3-胺基-3-(2,3-二氫-1*H*-茚-2-基)-2-羥基丙醯胺及3-(2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸合成。化合物**553**：**(*S*)-*N*-(3-胺基-1-(2,3-二氫-1*H*-茚-2-基)-2,3-二側氧基丙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 - 8.19 (m, 2H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.19 - 7.05 (m, 6H), 5.16 - 5.10 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.89 - 2.67 (m, 5H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 421.1。

化合物**574** (100 mg，45.0%產率，淡黃色固體)自中間物(3*S*)-3-胺基-2-羥基己-5-炔醯胺及3-(2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸合成。化合物**574**：**(*S*)-*N*-(1-胺基-1,2-二側氧基己-5-yn-3-基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 - 8.24 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 5.11 - 5.02 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.88 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 343.1。

化合物**579** (52 mg，33.85%產率，白色固體)自中間物3-胺基-2-羥基-3-(萘-2-基)丙醯胺鹽酸鹽及3-(2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸合成。化合物**579**：***N*-(3-胺基-1-(萘-2-基)-2,3-二側氧基丙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲**

基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.01 (br. s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 5H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 6.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 431.1。

化合物**580** (60 mg，40.15%產率，白色固體)自中間物(3S)-3-胺基-4-(3,5-二氟苯基)-2-羥基丁醯胺鹽酸鹽及3-(2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸合成。化合物**580**：***N*-(4-胺基-1-(3,5-二氟苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (br. s, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.17 - 7.00 (m, 3H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 5.20 - 5.11 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 431.1。

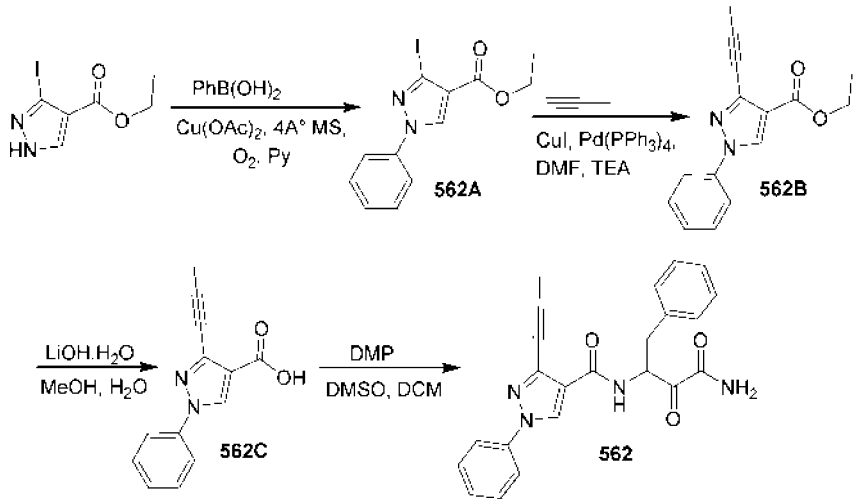
化合物**592** (320 mg，60.69%產率，白色固體)自中間物(3*R*)-3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽及3-(2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸合成。化合物**592**：**(*R*)-*N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (br. s, 1H), 7.81 (br. s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.30 - 7.13 (m, 7H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.52 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 396.1。

化合物**623** (60 mg，59.9%產率，白色固體)自中間物3-胺基-2-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)丁醯胺鹽酸鹽及3-(2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸合成。化合物**623**：***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)丁-2-基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz,

DMSO-d_6) δ 8.35 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.64 - 7.48 (m, 4H), 7.33 (br dd, J = 7.3, 15.4 Hz, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 2H), 5.22 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.28 - 2.84 (m, 2H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 363.1。

實例233

化合物562



向3-碘-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯化合物(1 g，3.8 mmol)及苯基酮酸(504.1 mg，4.1 mmol)於吡啶(20 mL)中之混合物添加$Cu(OAc)_2$ (751 mg，4.1 mmol，1.1當量)及4A°分子篩(1 g)。在80℃下，在O_2氛圍(約15 psi)下，攪拌混合物12小時。混合物用EA (40 mL)稀釋，經矽藻土過濾。減壓濃縮濾液移除溶劑，接著添加H_2O (60 mL)及EA (50 mL)。分離出黑色不溶性物質且經矽藻土過濾兩次。用EA (40 mL × 2)洗滌濾餅。分離經合併之濾液且水相用EA (40 mL × 2)萃取。經合併之有機相用鹽水(50 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20/1至5/1)純化粗產物，接著收集及濃縮溶離份。用PE (40 mL)濕磨殘餘物。收集固體且真空乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**2** (0.8 g，產率61.4%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.01 (s, 1H), 7.89 (d, J =

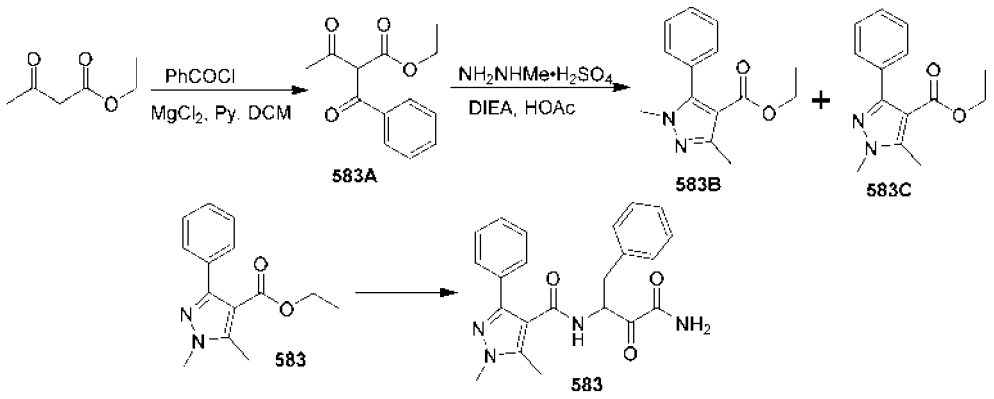
8.4 Hz, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 342.9。

向化合物**562A** (0.3 g，876.9 μmol)及丙-1-炔(DMF中之1M，1.8 mL，1.8 mmol)於DMF (6 mL)中之混合物添加TEA (2 mL)、CuI (33.4 mg，175.4 μmol)，隨後$Pd(PPh_3)_4$ (101 mg，87.7 μmol)。將混合物脫氣且用N_2淨化3次，接著在55℃下攪拌12小時。將反應混合物與第ES5524-401-P1頁的反應混合物合併用於減壓濃縮。藉由急驟矽膠層析(溶離劑0~15% 乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物獲得呈淡黃色固體狀之化合物**562B** (204.2 mg，產率91.5%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 9.07 (s, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 255.1。

化合物**562**自以下步驟合成：將中間物**562B**轉化成**562C**，且用(3*S*)-3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽且使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序處理獲得化合物**562**。化合物**549** (100 mg，產率：35.7%，白色固體) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-苯基-3-(丙-1-炔-1-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 7.92 - 7.76 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 5.63 - 5.48 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 2.03 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 401.2。

實例234

化合物583



在0℃下攪拌3-側氧基丁酸乙酯(5 g，38.42 mmol)及$MgCl_2$ (4.39 g，46.10 mmol)及吡啶(6.8 mL，84.52 mmol)於DCM (100 mL)中之混合物30分鐘。接著緩慢添加苯甲醯氯(4.9 mL，42.26 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物10小時。藉由添加6N HCl (~20 mL)淬滅反應物。接著用H_2O (60 mL)稀釋混合物。分離有機層且用DCM (35 mL × 2)萃取水溶液。經合併之有機層用飽和$NaHCO_3$ (50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 8:1)純化殘餘物獲得呈無色油狀之化合物**583A** (6.2 g，產率68.9%)。

向甲基肼(14.6 g，101.6 mmol，H_2SO_4鹽)於DMF (15 mL)中之懸浮液添加DIEA (35.3 mL，203.2 mmol)。在25℃下攪拌混合物15分鐘。接著將混合物添加至化合物**583A** (11.9 g，50.8 mmol)於HOAc (150 mL)中之混合物中。在25℃下攪拌混合物8小時。濃縮混合物。殘餘物用H_2O (300 mL)及EA (100 mL)處理。分離有機層且用EA (100 mL)萃取水層。經合併之有機層用飽和$NaHCO_3$(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 10:1至5:1)純化殘餘物獲得呈無色油狀之化合物**583B** (2.3 g，產率18.5%)及呈淺黃色油狀之化合物**583C** (6 g，產率48.3%)。化合物**583B**：^{1}H NMR (DMSO-

d_6, 400MHz)：δ 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。化合物**583C**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz)：δ 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.47 (br s, 3H), 1.11 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

化合物**583**自中間物**583C**及3-胺基-2-羥基-4-苯基丁醯胺鹽酸鹽且使用與先前針對化合物**12**所述相同之程序獲得化合物**583**來合成。化合物**583** (100 mg，產率：46.2%，白色固體) ***N*-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-苯 基-3-(丙-1-炔-1-基)-1*H*-吡 唑-4-甲 醯 胺** ：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 8H), 5.38 (ddd, J = 3.6, 7.4, 10.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 3.4, 14.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 10.6, 13.9 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 391.1。

生物學資料

實例235

藉助於連續螢光分析法評定鈣蛋白酶1、2及9活性及其抑制。對SensoLyte 520鈣蛋白酶受質(Anaspec Inc)進行最佳化以用於檢測鈣蛋白酶活性。此受質含有內部淬滅之5-FAM/QXLTM 520 FRET對。鈣蛋白酶1、2及9將FRET受質裂解成兩個獨立片段，導致5-FAM螢光與鈣蛋白酶活性成比例的增加。

分析法通常安排在黑色384孔培養盤中使用如下自動液體處置進行。鈣蛋白酶分析鹼緩衝液通常含有50mM Tris，pH 7.5、100mM NaCl及1 mM DTT。抑制劑在DMSO中連續稀釋且用於與鈣蛋白酶一起在上述緩衝

液中設置成2×混合物。在環境溫度(25℃)下培育之後，藉由向同一緩衝液中添加螢光肽受質與CaCl2之2×混合物來開始反應。通常使用激發/發射波長490 nm/520 nm在SpectraMax i3x或FLIPR-Tetra盤讀取器(Molecular Devices Inc)上收集反應進展曲線資料10分鐘。通常自1-5分鐘的進展曲線傾斜計算反應速率。劑量反應曲線(速率對比對數抑制劑濃度)通常與4-參數邏輯函數擬合來獲取IC50值。

藉助於均質螢光分析法評定SH-SY5Y細胞中的鈣蛋白酶活性及其抑制，該分析法使用細胞滲透性及pro螢光鈣蛋白酶受質Suc-LLVY-AMC (Sigma-Aldrich Inc)。當Suc-LLVY-AMC胞內鈣蛋白酶裂解時，螢光胺基-甲基-香豆素(AMC)釋放至培養基中，導致螢光信號與細胞內鈣蛋白酶活性成比例的連續增加。

通常藉由將SH-SY5Y細胞在含有1%血清的RPMI-1640中以每孔40k接種至黑色384孔培養盤中隨後37C培育隔夜來設置分析。第二天上午，細胞用連續稀釋之化合物預先培育30分鐘，隨後添加100 μM Suc-LLVY-AMC受質。使用FLIPR Tetra 盤讀取器(Molecular Devices Inc)監測AMC螢光之連續增加且量測傾斜來報導鈣蛋白酶活性。劑量反應曲線(傾斜對比對數抑制劑濃度)通常與4-參數邏輯函數擬合來獲取IC50值。

SH-SY5Y細胞中的鈣蛋白酶活性及其抑制亦藉由基於西方墨點之分析法評定，該分析法量測非紅血球血影蛋白之α鏈的鈣蛋白酶特異性分解產物(SBDP-150)。鈣離子載體A23187之添加用於誘發鈣蛋白酶活性及SBDP-150形成。

通常藉由將SH-SY5Y細胞在含有10%血清之DMEM中以每孔150k接種至96孔培養盤，隨後37C培育24小時來設置此等分析法。細胞接著用連

續稀釋之化合物預先培育60分鐘，隨後添加25 μM A23187且進一步培育90分鐘。總細胞蛋白質萃取於RIPA緩衝液中，在凝膠加樣緩衝液中煮沸且在SDS-PAGE凝膠上跑膠。凝膠經西方墨點法(乾式轉移)加工來定量SBDP-150 (AA6抗體，Enzo Inc)且GAPDH或HSP90作為加樣對照。繪製標準化SBDP-150水準對比對數抑制劑濃度來獲得劑量反應曲線，其通常與4參數邏輯函數擬合來獲取IC50值。

鈣蛋白酶抑制

表2.鈣蛋白酶抑制分析法

行A：人類鈣蛋白酶1/NS1 IC50

行B：人類鈣蛋白酶2/NS1 IC50

行C：人類鈣蛋白酶9/NS1 IC50

行D：SH-SY5Y血影蛋白IC50

行E：SH-SY5Y + AMC IC50

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
1	A	A	A	ND	ND
2	A	A	A	E	ND
3	A	A	A	ND	ND
4	A	A	A	ND	ND
5	C	B	B	ND	ND
6	A	A	A	ND	F
7	A	A	A	ND	ND
8	A	A	A	ND	ND
9	A	A	A	ND	E
10	A	A	A	ND	ND
11	A	A	A	ND	ND
12	A	A	A	E	D
13	A	A	A	F	ND
14	A	A	A	ND	ND

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
15	A	A	A	D	E
16	A	A	A	E	E
17	A	A	A	D	F
18	A	A	A	ND	ND
19	A	A	A	E	F
20	A	A	A	ND	ND
21	A	A	A	ND	ND
22	A	A	A	ND	ND
23	A	A	A	E	F
24	A	A	A	F	F
25	A	A	A	ND	E
26	A	A	A	D	D
27	A	A	A	E	F
28	A	A	A	D	D
29	A	A	A	ND	ND
30	A	A	A	D	E
31	A	A	A	ND	ND
32	A	A	A	D	F
33	A	A	A	D	D
34	A	A	A	ND	ND
35	A	A	A	ND	ND
36	C	B	B	ND	ND
37	A	A	A	ND	ND
38	A	A	A	ND	ND
39	A	A	A	ND	ND
40	A	A	A	ND	ND
41	B	A	B	ND	ND
42	A	A	C	ND	ND
43	A	A	A	ND	ND
44	A	A	A	E	F
45	A	A	A	F	E
46	A	A	A	ND	ND
47	A	A	A	ND	ND

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
48	B	B	B	ND	ND
49	A	A	A	D	D
50	A	A	A	D	F
51	B	B	C	ND	ND
52	A	A	A	ND	ND
53	A	A	B	ND	ND
54	A	A	A	ND	ND
55	A	A	A	D	F
56	A	A	A	ND	ND
57	A	A	A	D	E
58	A	A	A	E	F
59	A	A	A	ND	D
60	A	A	A	D	D
61	A	A	A	ND	ND
62	A	A	A	ND	ND
63	A	A	A	D	D
64	A	A	A	ND	ND
65	C	C	C	ND	ND
66	B	A	A	ND	ND
67	C	C	C	ND	ND
68	A	A	A	ND	ND
69	A	A	A	ND	ND
70	A	A	A	ND	ND
71	B	B	C	ND	ND
72	A	A	A	D	D
73	A	A	C	ND	ND
74	A	A	A	ND	ND
75	A	A	B	ND	ND
76	A	A	B	ND	ND
77	A	B	C	ND	ND
78	C	B	A	ND	ND
79	A	A	A	ND	ND
80	B	A	B	ND	ND

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
81	A	A	A	D	E
82	A	A	A	D	F
83	A	A	A	D	F
84	A	A	A	D	D
85	A	A	A	ND	ND
86	A	A	A	ND	ND
87	C	A	A	ND	ND
88	A	A	A	ND	ND
89	A	A	B	ND	ND
90	A	A	B	ND	ND
91	B	A	B	ND	ND
92	B	B	A	ND	ND
93	A	A	A	ND	ND
94	A	A	A	ND	ND
96	A	A	A	ND	ND
97	A	A	A	ND	ND
98	A	A	A	ND	ND
99	A	A	A	E	E
100	A	A	A	ND	ND
101	C	C	C	ND	ND
102	A	A	A	ND	ND
103	A	A	A	F	F
104	A	A	A	ND	ND
105	A	A	A	F	F
106	A	A	A	D	F
107	A	A	A	D	D
108	A	A	A	ND	ND
109	A	A	A	ND	ND
110	A	A	B	ND	ND
111	A	A	A	ND	ND
112	A	A	A	D	F
113	A	A	A	D	F
114	B	A	B	ND	ND

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
115	C	A	C	ND	ND
116	A	B	C	ND	ND
117	B	B	B	ND	ND
118	A	A	A	D	F
119	A	A	A	ND	ND
120	A	A	A	D	E
121	A	A	A	D	E
122	A	A	A	ND	ND
123	A	A	A	ND	ND
124	A	A	A	ND	ND
125	C	C	C	ND	ND
126	A	A	A	D	F
127	A	A	A	ND	ND
128	B	C	B	ND	ND
129	B	C	B	ND	ND
130	A	A	A	D	F
131	A	A	A	E	F
132	A	A	A	ND	ND
133	A	A	A	ND	ND
134	B	B	B	ND	ND
135	A	A	C	ND	ND
136	A	A	A	E	E
137	C	C	C	ND	ND
138	A	A	A	ND	ND
139	A	A	A	ND	ND
140	A	A	A	ND	E
141	A	A	A	E	ND
142	A	A	A	E	D
143	A	A	A	E	D
144	A	A	A	D	D
145	A	A	A	D	D
146	A	A	A	E	D
147	A	A	A	E	E

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
148	A	A	A	ND	ND
149	C	C	C	ND	ND
150	C	C	C	ND	ND
151	A	A	A	ND	ND
152	A	A	A	ND	ND
153	A	A	A	D	F
154	A	A	A	E	F
155	A	A	A	F	ND
156	A	A	A	D	F
157	A	A	A	F	F
158	A	A	A	E	F
159	A	A	A	E	F
160	A	A	A	E	F
161	A	A	A	D	F
162	A	A	A	F	F
163	A	A	A	E	E
164	A	A	A	F	F
165	A	A	A	ND	ND
166	A	A	A	E	F
167	A	A	A	ND	ND
168	A	A	A	E	D
169	A	A	A	ND	ND
170	A	A	A	F	F
171	A	B	A	F	E
172	A	A	A	D	F
173	A	A	A	F	F
174	A	A	A	F	F
175	A	A	A	F	D
176	A	A	A	ND	ND
177	A	A	A	E	D
178	A	A	A	D	D
179	A	A	A	E	F
180	A	A	A	D	E

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
181	A	A	A	D	D
182	A	A	A	E	D
183	A	A	A	D	E
184	A	A	A	ND	F
185	C	B	B	F	F
186	B	B	B	F	F
187	A	A	A	E	F
188	A	A	A	E	F
189	A	A	A	ND	ND
190	B	C	B	ND	ND
191	A	A	A	ND	ND
192	A	A	A	ND	ND
193	B	A	B	ND	F
194	A	A	A	ND	ND
195	A	B	A	ND	ND
196	A	A	B	ND	ND
197	B	C	B	ND	ND
198	A	A	A	F	F
199	A	A	A	F	ND
200	A	A	A	E	F
201	A	A	B	ND	ND
202	A	A	A	E	F
203	A	A	C	ND	F
204	C	C	C	ND	ND
205	A	A	A	ND	ND
206	A	C	C	ND	ND
207	A	A	A	E	D
208	A	A	A	D	F
209	A	A	A	ND	ND
210	A	A	A	ND	ND
211	A	A	A	ND	ND
212	A	A	A	E	D
213	A	A	A	ND	ND

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
214	A	A	A	ND	F
215	A	A	A	ND	ND
216	A	A	A	D	F
217	A	A	A	D	F
218	A	A	A	E	F
219	B	B	B	ND	ND
220	A	A	B	ND	ND
221	A	A	A	F	ND
222	A	A	A	E	F
223	A	A	A	E	F
224	A	B	B	ND	ND
225	A	C	C	ND	ND
226	A	A	A	D	D
227	A	A	A	D	F
228	A	A	A	D	F
229	A	A	A	D	D
230	A	A	A	D	D
231	A	A	A	F	F
232	C	C	B	ND	ND
233	A	A	B	ND	ND
234	A	A	A	ND	ND
235	A	A	A	ND	ND
238	B	B	A	ND	ND
239	A	A	A	E	D
240	A	A	A	ND	ND
241	A	A	A	ND	ND
242	A	A	A	F	D
243	A	A	A	E	F
244	A	A	A	F	D
245	A	A	A	E	D
246	A	A	A	E	D
247	B	B	B	ND	ND
248	A	A	A	D	D

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
249	A	A	A	E	F
250	A	A	A	E	E
251	A	A	A	F	F
252	C	C	C	F	F
253	A	A	A	E	F
254	A	ND	A	E	D
255	A	A	A	D	D
256	C	C	A	ND	ND
257	A	A	A	E	D
258	A	A	A	ND	ND
259	A	A	A	D	E
260	A	A	A	ND	ND
261	A	A	A	ND	ND
262	B	B	A	ND	ND
263	A	A	A	ND	ND
264	B	B	C	ND	ND
265	A	A	A	D	F
266	A	A	A	F	F
267	A	A	A	E	D
268	A	A	A	F	F
269	B	B	A	ND	ND
270	A	A	A	ND	ND
271	A	A	A	ND	F
272	C	B	B	ND	ND
273	C	A	A	ND	ND
274	A	A	A	ND	ND
276	A	A	A	D	D
277	A	A	A	E	D
278	A	A	A	D	F
279	A	A	B	E	D
280	A	A	A	ND	ND
281	A	A	A	ND	E
282	A	A	A	E	D

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
283	A	A	A	ND	ND
284	C	C	C	ND	ND
285	A	A	A	F	E
286	A	A	A	D	F
287	A	B	A	ND	ND
288	A	A	A	F	F
289	A	A	A	E	F
290	A	A	A	ND	ND
291	A	A	A	ND	ND
292	A	A	A	ND	F
293	A	A	A	E	D
294	B	B	A	E	F
295	C	C	C	ND	ND
296	A	A	A	D	F
297	C	B	A	ND	ND
298	C	C	C	ND	ND
299	A	A	A	E	ND
303	A	A	A	E	D
304	A	A	A	ND	ND
305	A	A	A	ND	D
306	B	B	B	ND	D
307	A	A	A	ND	ND
308	A	A	A	ND	F
309	A	A	A	E	D
310	A	A	B	ND	ND
311	A	A	A	ND	ND
312	A	A	B	ND	ND
313	A	A	A	F	F
314	B	B	B	ND	ND
315	B	B	A	ND	ND
316	C	C	B	ND	ND
317	A	A	A	E	F
318	A	B	A	ND	ND

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
319	A	A	A	ND	ND
320	A	A	A	E	F
321	A	A	A	D	F
322	A	A	A	E	F
323	A	A	A	ND	F
324	A	A	B	ND	ND
325	A	A	A	F	F
326	A	A	A	E	D
327	A	A	A	D	D
328	A	A	A	E	F
329	A	A	A	F	F
330	A	A	A	E	E
331	A	A	A	D	F
332	A	A	A	F	F
333	A	A	A	F	F
334	A	A	A	F	D
335	A	A	A	ND	D
336	A	A	A	ND	D
337	A	A	A	D	D
338	A	A	A	F	D
339	A	A	A	F	E
340	A	A	A	F	ND
341	A	A	B	F	E
342	A	A	A	E	E
343	A	A	A	E	ND
344	A	A	A	F	E
345	C	C	C	F	ND
346	C	B	B	F	ND
347	A	A	A	E	F
348	A	A	A	F	D
349	A	A	A	F	D
350	A	A	A	E	D
351	A	A	A	E	D

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
352	A	A	A	F	E
353	A	A	A	E	F
354	A	A	A	D	D
355	A	A	A	ND	E
356	A	A	A	F	F
357	A	A	A	D	D
358	A	A	A	E	D
359	A	A	A	ND	E
360	C	C	C	F	F
361	A	A	A	D	D
362	A	A	A	D	F
363	A	A	A	D	F
364	A	A	A	E	ND
365	A	A	A	D	D
366	A	A	A	E	D
367	A	A	A	D	D
368	A	A	A	ND	D
369	A	A	A	D	F
370	A	A	A	E	F
371	A	A	A	D	D
372	A	A	A	D	D
373	A	A	A	D	D
374	A	A	A	D	D
375	A	A	A	D	D
376	A	A	A	D	D
377	A	A	A	D	E
378	A	A	A	D	F
379	A	ND	A	D	D
380	A	A	A	D	D
381	A	A	A	D	D
382	A	A	A	E	D
383	A	A	A	D	D
384	A	A	A	D	D

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
385	A	A	A	D	F
386	A	A	A	F	E
387	A	A	A	F	F
388	A	A	A	D	E
389	A	A	A	D	D
390	A	A	A	ND	ND
391	A	A	A	ND	ND
392	C	C	C	E	D
393	A	A	A	E	D
394	A	A	A	F	F
395	C	B	B	ND	ND
396	A	A	A	D	E
397	A	A	A	D	F
398	A	A	A	F	F
399	A	A	B	F	F
400	A	A	A	F	F
401	A	A	A	D	F
402	A	A	A	E	F
403	A	A	A	D	D
404	A	A	A	D	D
405	A	A	A	ND	ND
406	A	A	A	E	D
407	A	A	A	E	E
408	C	B	C	E	D
409	A	A	A	ND	ND
410	B	B	B	ND	ND
411	A	A	A	ND	E
413	A	A	A	F	F
414	A	A	A	ND	F
415	A	A	A	F	F
416	A	A	A	F	F
417	A	A	A	F	F
418	A	A	A	E	E

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
419	A	A	A	E	F
420	A	A	A	D	F
421	A	A	A	E	D
422	C	B	B	F	F
423	A	A	A	D	D
424	B	A	A	E	F
428	A	A	A	D	F
429	A	A	A	ND	ND
430	A	A	A	D	D
431	A	A	A	F	D
432	A	A	A	D	D
433	B	B	C	E	F
434	C	C	C	ND	F
435	C	B	B	F	D
436	A	A	A	F	D
437	A	A	A	F	E
438	A	A	A	E	E
439	A	A	A	D	F
440	A	A	A	D	F
441	C	C	C	F	F
442	A	A	A	E	F
443	A	A	A	D	E
444	A	A	A	E	D
445	A	A	A	D	F
447	A	A	A	E	E
448	A	A	A	D	D
454	A	A	B	E	D
455	B	A	C	F	D
456	A	A	A	F	D
457	A	A	B	ND	D
458	A	A	A	E	D
459	A	A	A	E	D
460	A	A	A	F	F

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
461	A	A	A	D	F
462	A	A	A	E	ND
463	A	A	A	D	F
464	A	A	A	D	D
465	A	A	A	D	F
466	A	A	A	D	F
467	A	A	A	D	F
468	A	A	A	D	F
469	A	A	A	E	D
470	A	A	ND	E	D
471	A	A	A	E	E
472	A	A	A	E	D
473	A	A	A	E	E
474	A	A	A	E	E
475	B	A	B	D	F
476	A	A	A	E	F
477	B	A	B	E	F
478	A	A	B	F	F
479	A	A	A	E	F
480	A	A	A	E	E
481	A	A	A	F	ND
482	B	B	A	ND	ND
483	C	B	A	F	ND
484	A	A	A	E	D
485	A	A	A	E	E
486	A	A	A	E	D
487	B	A	A	ND	ND
488	B	B	B	ND	ND
489	A	A	A	E	E
490	C	B	A	ND	ND
491	A	A	B	ND	ND
492	A	A	A	E	F
493	A	A	B	F	ND

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
494	A	A	A	ND	F
495	A	A	A	E	D
496	A	A	A	E	F
497	A	A	A	E	D
498	A	A	A	F	E
499	A	A	A	E	D
500	A	A	A	E	D
501	A	A	A	E	D
502	A	A	A	E	D
503	A	A	A	ND	E
504	A	A	A	F	F
505	A	A	A	D	F
506	A	A	A	E	E
507	A	A	A	E	D
508	A	A	A	D	D
509	A	A	A	E	E
510	A	A	A	E	E
511	A	A	A	ND	F
512	B	B	B	F	D
513	B	B	B	F	D
514	A	A	A	F	D
515	A	A	A	F	F
516	A	A	A	F	ND
517	A	A	A	E	E
518	A	A	A	E	D
519	C	C	C	ND	F
520	A	A	A	F	E
521	A	A	B	E	ND
522	A	A	A	F	D
523	A	ND	ND	E	D
524	A	A	A	E	D
525	A	A	A	F	D
526	A	A	A	F	D

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
527	A	A	A	F	D
528	A	A	A		F
529	A	A	A	F	D
530	A	A	A	F	F
531	A	A	A	E	F
532	A	A	A	D	D
541	A	A	A	E	F
546	A	A	A	D	D
547	A	A	A	D	D
548	A	A	A	F	F
549	A	A	A	F	D
550	A	A	A	F	E
551	A	A	A	E	F
552	A	A	A	D	D
553	A	A	A	F	D
554	A	A	A	D	D
555	A	A	A	F	D
556	A	A	A	D	D
557	A	A	A	F	D
558	A	A	A	E	D
559	A	A	A	E	F
560	A	A	A	E	F
561	A	A	A	E	E
562	C	C	C	F	D
563	A	A	A	D	D
564	A	A	A	D	D
565	A	A	A	D	F
566	A	A	A	E	D
567	A	A	A	D	D
568	A	A	A	F	D
569	A	A	A	F	E
570	A	A	A	F	F
571	A	A	A	F	F

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
572	A	A	A	F	D
573	A	A	A	F	D
574	A	A	A	F	F
575	A	A	A	D	F
576	A	A	A	D	D
577	A	A	A	D	D
578	A	A	A	D	D
579	A	A	A	F	D
580	A	A	A	E	D
581	A	A	A	F	E
582	A	A	A	D	E
583	A	A	A	F	F
584	A	A	A	D	E
585	A	A	A	E	F
586	A	A	A	E	E
587	A	A	B	F	F
588	A	A	A	E	F
591	A	A	A	F	F
592	A	A	A	E	D
593	A	A	A	F	F
594	A	A	A	E	D
595	A	A	A	E	F
596	A	A	A	E	D
597	A	A	A	E	E
598	A	A	A	D	D
599	ND	ND	A	F	F
600	A	A	A	E	F
601	B	A	B	F	F
602	A	A	A	E	F
603	B	B	B	F	F
604	A	A	A	F	D
605	A	A	A	F	F
607	A	A	A	E	F

化合物編號	欄A	欄B	欄C	欄D	欄E
608	A	A	A	F	ND
609	A	A	A	D	ND
610	A	A	A	D	ND
611	A	A	A	E	ND
613	B	B	A	ND	ND
614	B	B	B	ND	ND
615	A	A	A	ND	ND
616	B	A	B	ND	ND
617	B	A	A	ND	ND
618	A	A	A	ND	ND
619	A	A	A	ND	ND
620	A	A	B	ND	ND
621	A	A	A	ND	ND
622	A	A	A	ND	ND
623	A	A	A	ND	ND
624	A	A	A	ND	ND
625	A	A	A	ND	ND
626	A	A	A	ND	ND
627	B	A	B	ND	ND
628	A	A	A	ND	ND
629	A	A	A	ND	ND
630	A	A	A	ND	ND

A：< 3 μM；

B：3-10 μM；

C：> 10 μM；

D：< 10 μM；

E：10-25 μM；

F：> 25 μM

ND：未測得

實例236：動物模型及研究

小鼠或大鼠中博萊黴素(Bleomycin)誘發之肺纖維化

在小鼠中誘發肺纖維化之方法描述於Current Protocols in Pharmacology：5.46.1, 題為「Mouse Models of Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis」中。為了誘發肺纖維化，將6-8週齡C57BL/6小鼠或威斯塔大鼠(Wistar rat)用~1.5 U/kg硫酸博萊黴素(Calbiochem, Billerica, MA)經口咽滴注一次。簡言之，為了口咽投與博萊黴素，小鼠或大鼠用異氟醚麻醉，接著用橡膠帶在上部切牙下方將其背部以~60度角懸掛在傾斜表面上。打開氣管，同時用襯墊鑷子的一個臂緊固舌頭且用注射器向口腔的後部投與博萊黴素。動物之舌頭及口部保持打開直至液體從口腔消失。接著使動物返回其籠子且監測直至自麻醉完全恢復。在小鼠及大鼠中口咽投與博萊黴素的第14天-第28天結束研究。

活體內功效資料

表3.小鼠中博萊黴素誘發之肺纖維化(14d)

化合物ID	相較於媒劑之降低%
60	-24%
72	-35%
403	-29%
484	-35%
357	-13%
485	-41%
406	-25%
404	-24%
405	-33%
495	-27%
吡非尼酮(pirfenidone)	-14%

或者，對於藉由滲透泵在小鼠中全身投與博萊黴素，泵裝載有博萊黴素且如Lee, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014中所述在異氟醚

麻醉下皮下植入。簡言之，經滲透泵向小鼠全身性投與~50-100 U/kg博萊黴素(Blenoxane；Teva Pharma, North Wales, PA)持續7天。在第10天，移除滲透泵，且繼續研究直至第35天。

在研究結束時藉由頸椎脫位術對全部動物實施安樂死進行大體屍體剖檢，且藉由心臟穿刺收集血液。自動物切下各動物的肺且稱重。藉由用0.5 ml漢克斯平衡鹽溶液(HBSS；VWR, Radnor, PA)灌洗肺兩次來收集BAL細胞及流體。在收集BAL細胞及流體之後，自各動物切下及移除肺。整個肺用10% NBF吹脹，接著固定於10% NBF中用於組織學分析。肺中的纖維化嚴重程度使用改良Ashcroft評分(Hubner, Biotechniques, 2008)及主觀纖維化評分進行評估。藉由對Ashcroft比例尺上20×的5 個顯微鏡視野取平均值對肺部分進行分級：0級 = 正常肺；1級 = 肺泡壁最小可偵測變厚；2級= 肺泡壁輕度增厚。3級 = 具有纖維性節結的壁中等連續增厚；4級= 總共低於10%顯微鏡視野的增厚中隔及融合纖維化物質。5級 = 肺結構明確損壞且在介於10%與50%之間的顯微鏡視野形成纖維性條帶或小纖維性物質；6級=超過50%顯微鏡視野的大連續纖維化物質固化。7級 = 結構嚴重畸變及大纖維性區域；8級 = 顯微鏡視野內整個肺纖維性堵塞。各載玻片在20×放大倍數下檢驗且各動物在5個獨立代表性視野的評分取平均值。主觀評分(H&E and Trichrome-染色之蓋玻片)在2×放大倍數下評估用於整體評定病理性改變。評分0 = 無可偵測之發現至5 = 固化完全受累。對各組之評分取平均值且使用Excel 2010計算標準誤差。密集組織發炎泌出物評為纖維化。其他組織用顯微鏡評估且常規地評分。

小鼠或大鼠中四氯化碳誘發之肝纖維化

四氯化碳誘發之肝纖維化為用於評估新穎抗纖維化療法的廣泛使用

且公認的模型。藉由投與四氯化碳誘發肝纖維化之方法描述於Lee, J Clin Invest, 1995及Tsukamoto, Semin Liver Dis, 1990中。簡言之，雄性C57BL/6小鼠用藉由每週兩次腹膜內注射投與之1 mg/kg四氯化碳(Sigma Aldrich，在玉米或橄欖油中1:7倍稀釋)攻擊持續4週之時間段。在第28天對小鼠實施安樂死。在一個替代實施例中，藉由每週腹膜內注射三次向威斯塔大鼠投與四氯化碳持續8-12週。在研究開始8-12之後，在實驗結束時對大鼠實施安樂死。

藉由心臟穿刺收集血液且加工成血清用於在整個研究的若干時間點及研究結束時評估肝臟酶(包括ALT、AST、ALP等)。自全部動物收集肝臟組織且藉由浸沒在10%中性緩衝福馬林中固定，加工，石蠟包埋，切片，安放及用梅森氏三色染色法(Masson's Trichrome，Tri)或天狼猩紅(Picrosirius Red，PSR)染色。

小鼠單側輸尿管堵塞腎臟纖維化模型

允許雌性C57BL/6小鼠(Harlan，4-6週齡)自由獲取食物及水且在測試開始之前使其適應新環境至少7天。適應環境之後，小鼠被麻醉且進行單側輸尿管堵塞(UUO)手術或對左側腎臟進行假處理。簡言之，進行左上方縱向切開以暴露左側腎臟。定位腎動脈且在動脈與尿管之間穿過6/0絲線。線環繞尿管且打結3次確保完全接合尿管。將腎臟放回腹部，縫合腹部肌肉且皮膚用吻合釘閉合。在UUO手術之後4、8、14、21或28天對全部動物實施安樂死。在處死之後，經心臟穿刺收集血液，採集腎臟且將二分之一腎臟在-80℃下冷凍且另一半固定於10%中性緩衝福馬林中用於對腎臟纖維化進行組織病理學評定。

博萊黴素真皮纖維化模型

博萊黴素(Calbiochem, Billerica MA)以10 μg/mL溶解於磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)中且藉由過濾滅菌。博萊黴素或PBS對照每日一次在異氟烷麻醉(100% 02中5%)的情況下在C57/BL6或S129小鼠(Charles River/Harlan Labs，20-25 g)的刮毛背部皮下注射至兩個位置中持續28天。28天之後，對小鼠實施安樂死且自各注射部位獲得6 mm完整厚度穿刺活檢。藉由標準病理組織學及羥基脯氨酸生物化學分析法評定真皮纖維化。

實例237：靶向鈣蛋白酶

抑制EpMT

為了評定活體外EMT，NMuMG細胞(ATCC)在10%血清(胎牛血清)生長培養基(補充有10 μg/mL胰島素的杜爾貝科改良伊格爾培養基(Dubecco's Modified Eagles Medium))中生長至融合，接著在0.5%血清培養基+/-藥物抑制劑中饑餓24小時。細胞接著用含重組人類TGFb1 (R&D Systems 5ng/mL) +/- 藥物抑制劑之0.5%血清培養基處理。對於超過24小時之時間點，上述培養基每24小時更新一次。藉由西方墨點分析細胞溶解物之aSMA蛋白質表現。

Miettinen等人. (1994). 「TGF-beta induced transdifferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells：involvement of type I receptors.」 J Cell Biol 127(6 Pt 2):2021-36。

Lamouille等人. (2014). 「Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition.」 Nat Rev Mol Cell Biol 15(3):178-96。

為了評定活體外FMT，正常人類肺纖維母細胞(NHLF)細胞(Lonza)在纖維母細胞生長培養基-2 (Lonza CC-3131/具有CC-4126 bullet套組)中

生長，接著在不含血清/生長因子之纖維母細胞基礎培養基-2 (Lonza CC-3131) +/-藥物抑制劑中饑餓24小時。細胞接著用TGFb1 (5ng/mL)纖維母細胞基礎培養基+/-藥物抑制劑處理。藉由西方墨點分析細胞溶解物之aSMA蛋白質表現。

其他細節可存在於Pegorier等人. (2010). 「Bone Morphogenetic Protein (BMP)-4 and BMP-7 regulate differentially Transforming Growth Factor (TGF)-B1 in normal human lung fibroblasts (NHLF)」Respir Res 11:85中，其以全文引用的方式併入本文中。

實例238：人類治療

對特發性肺纖維化(IPF)患者體內用較佳實施例之化合物治療的功效與安慰劑的治療功效的比較及IPF患者體內用較佳實施例之化合物治療的安全性與安慰劑的治療安全性的比較進行評定。主要結果變量是基線至第52週預測用力肺活量(FVC)之百分比的絕對改變。其他可能端點將包括(但不限於)：死亡率、無進展存活期、FVC衰退速率的改變、Sp02改變以及生物標記物改變(HRCT圖像分析；疾病活性之分子及細胞標記物)。次要結果量度包括：重要IPF相關事件之複合結果；無進展存活期；任何原因引起的死亡速率；IPF引起的死亡速率；基線至第52週預測FVC之百分比的絕對改變的類別評定；基線至第52週呼吸短促的改變；基線至第52週預測血紅蛋白(Hb)校正的肺一氧化碳彌散量(DLco)百分比的改變；基線至第52週6分鐘步行測試(6MWT)期間氧飽和度改變；基線至第52週高分辨率電腦斷層攝影術(HRCT)評定之改變；基線至第52週6MWT中步行距離的改變。符合此研究條件的患者包括(但不限於)：滿足以下納入準則之彼等患者：診斷出IPF；年齡40至80歲；FVC≧50%預測值；DLco≧

35%預測值；FVC或DLco ≦ 90%預測值；過去無改善；1秒內用力呼氣量(FEV1)比FVC之比率為0.80或更高；能夠6分鐘內步行150米且維持飽和度≧83%同時不超過6 L/min補充氧。若患者滿足以下準則中之任一者，則自此研究排除：不能進行肺功能測試；有顯著阻塞性肺病或氣管過度反應的證據；在調查員的臨床觀點中，預測在52週隨機分組內患者需要肺移植及符合肺移植條件；活動性感染；肝病；可能導致2年內死亡的癌症或其他醫學病況；糖尿病；妊娠或泌乳；物質濫用；長QT症候群的個人或家族病史；其他IPF治療；不能服用研究藥劑；自其他IPF試驗退出。向患者經口給予安慰劑或一定量之較佳實施例之化合物(1 mg/天-1000 mg/天)。主要結果變量將為基線至第52週預測FVC%的絕對改變。患者自隨機分組的時間開始直至最後一名隨機患者已經治療52週將接收不知情研究治療。在治療持續期間將以規定間隔(例如在第2週、第4週、第8週、第13週、第26週、第39週及第52週)進行物理及臨床實驗室評定。在治療持續期間將以規定間隔(例如在第13週、第26週、第39週及第52週)評定肺功能、運動耐量及呼吸短促。資料監測委員會(DMC)將定期檢查安全性及功效資料來保證患者安全。

SSc中的實例試驗

對全身性硬化症(SSc)患者體內用較佳實施例之化合物治療的功效與安慰劑的治療功效的比較及SSc患者體內用較佳實施例之化合物治療的安全性與安慰劑的治療安全性的比較進行評定。主要結果變量為基線至第48週改良的Rodnan皮膚評分(mRSS)的絕對改變。其他可能端點將包括(但不限於)：死亡率、具有治療引發之不良事件(AE)及嚴重不良事件(SAE)之患者百分比、疾病進程的複合量度及生物標記物之改變(疾病活性的分子

及細胞標記物，諸如C反應蛋白)。次要結果量度包括(但不限於)：硬皮病健康狀況評定調查表(SHAQ)評分；健康狀況評定調查表失能指數(HAQ-DI)；慢性病治療功能評估疲乏量表(FACIT)評分；如藉由標準分量測之瘙癢嚴重程度，諸如5-D瘙癢評分；聖喬治呼吸調查表(St. George's Respiratory Questionnaire，SGRQ)評分；關節壓痛數28(TCJ28)；肺功能參數；標準生命體徵(包括血壓、心率及體溫)；心電圖量測(ECG)；實驗室測試(臨床化學、血液學及尿分析)；藥物動力學(PK)量測。此等量測及其他量測中包括，在開始治療之前，亦將收集臨床及生物標記物樣品，諸如皮膚活檢及血液(或血清及/或血漿)。另外，符合此研究條件的患者包括(但不限於)滿足以下準則之彼等患者：至少18歲的患者；根據美國風濕病學會(ACR)及歐洲抗風濕病聯盟(EULAR)準則診斷出SSc，符合活動性疾病準則且疾病總持續時間小於或等於60個月；$10 \leqq mRSS \leqq 35$。若患者滿足以下準則中之任一者，則自此研究排除：在篩選之前8週內進行重大手術；侷限於遠離肘部或膝部之區域的硬皮病；除SSc以外之風濕性自體免疫疾病；在篩選4週內使用任何研究性、生物學或免疫抑制療法，包括關節內或非經腸皮質類固醇。向患者經口給予安慰劑或一定量之較佳實施例之化合物(1 mg/天-1000 mg/天)。主要結果變量將為基線至第48週mRSS的絕對改變。患者自隨機分組的時間開始直至最後一名隨機患者已經治療48週將接收不知情研究治療。在治療持續期間將以規定間隔(諸如在第2週、第4週、第8週、第12週、第24週、第36週及第48週)進行物理及臨床實驗室評定。亦將在第48週收集臨床及生物標記物樣品。資料監測委員會(DMC)將定期檢查安全性及功效資料來保證患者安全。

實例239：鈣蛋白酶結合

鈣蛋白酶9蛋白質製備：：N-末端六-組胺酸標記之人類鈣蛋白酶9，殘基27-347在大腸桿菌BL21 (DE3)中過表達且經Ni-NTA及尺寸排阻層析法純化，產量> 10mg/公升培養物及>99%純度。鈣蛋白酶9序列為uniprot.org.之寄存編號O14815。

鈣蛋白酶9結晶：針對含有0.2 M LiSO4、0.1 M bis-tris (pH 5.5)及25% PEG 3350之MCSG1篩選條件C2 (Anatrace, Maumee, OH)，在50 mM tris (pH 8)、0.5 M NaCl、1mM EDTA、1mM CaCl2及1mM β-巰基乙醇中製備10 mg/ml大鼠鈣蛋白酶1或人類鈣蛋白酶9(如上文所述獲得)溶液。溶液含有2.5 mM測試化合物，補充有20%乙二醇作為低溫保護劑。結合之蛋白質使用289° K下之蒸汽擴散、靜置沈降結晶。間隔基團為P 41 21 2，單位晶胞尺寸為97.2 Å、97.2 Å、173.4 Å。

鈣蛋白酶9結晶學資料收集及改良：在100° K下，在APS同步加速器，射束線 21-ID-F收集資料。在45.0 - 2.1 Å之間收集反射，完整性100%。使用XDS及Xscale (Heidelberg, Germany)分析反射資料。結構使用分子置換解析且用PHENIX (Berkeley, CA)精製至R值為0.168，Rfree = 0.210。

鈣蛋白酶9建模：自晶體結構量測之實驗距離補充有鈣蛋白酶9結合之計算模型。鈣蛋白酶9/測試化合物晶體結構用於初始座標。在MOE 2016.08 (CCG, Montreal)中使用標準quickprep方案及Amber10:EHT力場將其去除溶劑且降至最低。接著將多種測試化合物之活性位點降至最低。距離顯示與可獲得之晶體資料良好相符。

鈣蛋白酶1製備、結晶及資料收集：先前已建立用於表現大鼠鈣蛋白酶1之適合構築體。根據先前建立之方案進行表現。建立純化方案且以製

備型量製造均質蛋白質。純化鈣蛋白酶1蛋白質，純化包含親和力及凝膠過濾層析步驟。此程序獲得根據Coomassie染色之SDS-PAGE判斷純度大於95%之均質蛋白質。純化之蛋白質與測試化合物一起用於結晶試驗中，其採用具有約1200種不同條件之標準篩選及使用文獻資料鑑別之結晶條件。初始獲得之條件使用標準策略優化，該等標準策略系統地改變顯著影響結晶之參數，諸如溫度、蛋白質濃度、液滴比等。此等條件亦藉由系統地改變pH或沈澱物濃度來精製。晶體急速冷凍且在100 K溫度下量測。在同步加速器來源使用低溫條件自複合晶體配位體收集X射線繞射資料。使用軟體程式XDS及XSCALE處理資料。

測試化合物部分(參看式II之變數)與鈣蛋白酶1或鈣蛋白酶9殘基之間的關鍵相互作用如下表4-7中所述測定。

表4.與人類鈣蛋白酶9之極性相互作用

化合物	相互作用距離/Å				
	R^{10}-Gly253	**R^{11}-Gly190**	**R^{12}-His254**	**R^{13}-Gln91**	**R^{13}-Cys97**
32	3.2	2.9	2.7	2.8	2.9
72	3.2	2.9	2.6	2.8	2.9
44	2.9	3.2	2.5	2.8	3.0
265	2.9	3.2	2.4	2.9	3.1

表5.與大鼠鈣蛋白酶1之極性相互作用

化合物	相互作用距離/ Å				
	R^{10}-Gly271	**R^{11}-Gly208**	**R^{12}-His272**	**R^{13}-Gln109**	**R^{13}-Cys115**
60	3.21	2.9	2.9	2.91	2.91
250	3.28	2.98	2.81	3	2.96

表6.與人類鈣蛋白酶9之非極性相互作用

化合物	相互作用距離/ Å											
	P_2-Gly190	**P_2-Phe233**	**P_2-Gly253**	**P_2-His254**	**P_2-Ala255**	**P_3-Gly189**	**P_3-Gly190**	**P_3-Ser191**	**P_1-Gly95**	**P_1-Lys188**	**P_1-Gly189**	**P_1-Ser242**
32	3.3	3.3	3.1	4.2	4.3	3.7	3.5	4.4	4.0	3.8	3.5	3.6
72	3.0	4.1	3.2	3.7	3.6	3.8	3.3	4.2	3.9	4.0	3.5	3.5
44	3.0	4.4	3.4	4.2	3.9	4.0	3.3	4.2	3.6	3.7	3.4	3.7
265	3.2	3.3	2.9	4.2	4.1	3.8	3.4	3.8	3.7	4.4	3.7	4.0
403*	3.1	2.9	3.1	4.4	4.1	3.5	3.6	4.4	3.9	4.2	3.4	3.5
484*	3.2	3.2	3.1	4.5	4.3	3.4	3.4	4.5	3.8	4.1	3.5	3.5
405*	3.2	3.2	3.0	4.1	4.3	3.7	3.5	4.4	3.9	4.2	3.6	3.5

*基於計算建模

表7.與大鼠鈣蛋白酶1之非極性相互作用

化合物	相互作用距離/ Å											
	P_2-Gly208	**P_2-Ser251**	**P_2-Gly271**	**P_2-His272**	**P_2-Ala273**	**P_3-Gly207**	**P_3-Gly208**	**P_3-Ser209**	**P_1-Gly113**	**P_1-Ser206**	**P_1-Gly207**	**P_1-Met260**
60	3.2	4.4	3.2	4.2	4.1	3.7	3.3	4.4	4.0	4.4	3.7	3.3
250	3.3	3.7	3.4	4.6	4.4	3.6	3.5	3.8	3.8	4.1	3.5	3.5

儘管已說明及描述一些實施例，但一般技術者在閱讀前述說明書之後可對如本文所闡述之本發明技術之化合物或其鹽、醫藥組合物、衍生物、前藥、代謝物、互變異構體或外消旋混合物作出改變、等效取代及其他類型的改變。上文所述之各態樣及實施例亦可包括或併入關於任何或全部其他態樣及實施例揭示之此類變化或態樣。

本發明技術亦不限於本文所述之特定態樣，該等態樣預期為本發明技術之個別態樣的單獨說明。如熟習此項技術者將顯而易知，在不背離本發明技術之精神及範疇的情況下可對其作出諸多修改及改變。除本文中所列舉之彼等外，熟習此項技術者自前述描述將顯而易知在本發明技術之範疇內之功能上等效之方法。此類修正及變化欲屬於隨附申請專利範圍之範疇內。應理解本發明技術不限於特定方法、試劑、化合物、組合物、經標記之化合物或生物系統，其當然可變化。亦應理解，本文所用之術語僅出於描述特定態樣之目的，且不打算作為限制。因此，希望本說明書被視為僅僅具有僅由隨附申請專利範圍、其中之定義及其任何等效物所指示的本發明技術之廣度、範疇及精神的示範。

本文中說明性描述之實施例可在不存在本文中未特定揭示之任何元件或多個元件、限制或多個限制之情況下合適地實踐。因此，舉例而言，術語「包含」、「包括」、「含有」等應廣泛地且無限制地理解。另外，本文中所採用之術語及表述以說明且並非限制之方式使用，且在使用此類術語及表述時不打算排除所展示及所述特徵之任何等效物或其部分，但應認識到可在所主張之本發明之範疇內進行各種修正。另外，片語「基本上由……組成」應理解為包括彼等特定列舉之要素及彼等未顯著影響本發明之基本及新穎特徵之額外要素。片語「由……組成」不包括任何未規定之

要素。

另外，在根據Markush群組描述本發明之特徵或態樣時，熟習此項技術者應認識到，本發明亦從而根據Markush群組之任何個別要素或要素子組進行描述。屬於通用揭示內容中的較狹義物種及亞屬組中之每一者亦形成本發明技術之部分。此包括本發明技術之一般性描述，其限制條件或陰性限制為自該類屬中移除任何主題，無論所刪除之材料是否在本文中具體敍述。

在本說明書中提及之全部公開案、專利申請案、頒予之專利及其他文獻(例如期刊、論文及/或教材)以引用的方式併入本文中，就像各個別公開案、專利申請案、頒予之專利或其他文獻專門且個別地指示以全文引用的方式併入本文中。在以引用的方式併入之文本中所含之定義若與本發明中之定義矛盾，則將其排除在外。

其他實施例以及授權申請專利範圍之等效物的完整範疇一起在隨附申請專利範圍中闡述。

儘管本發明已參照較佳實施例及多個替代實施例進行特定顯示且描述，但熟習相關技術者應理解，在不背離本發明之精神及範疇之情況下可對其中的形式及細節作出各種改變。

出於所有目的，引用在本說明書之正文內之所有參考文獻、頒佈之專利及專利申請案以引用之方式全文併入本文中。

儘管已參考實施例及實例描述本發明，但應理解可作出許多及各種修正而不背離本發明的精神。因此，本發明僅由以下申請專利範圍限定。

引用之參考文獻

1. U.S. Patent No. 5,145,684

2. Goll et al. (2003). 「The calpain system.」 Physiol Rev 83(3):731-801.

3. Schad et al. (2002). 「A novel human small subunit of calpains.」 Biochem J 362(Pt 2):383-8.

4. Ravulapalli et al. (2009). 「Distinguishing between calpain heterodimerization and homodimerization.」 FEBS J 276(4):973-82.

5. Dourdin et al. (2001). 「Reduced cell migration and disruption of the actin cytoskeleton in calpain-deficient embryonic fibroblasts.」 J Biol Chem 276(51):48382-8.

6. Leloup et al. (2006). 「Involvement of calpains in growth factor-mediated migration.」 Int J Biochem Cell Biol 38(12):2049-63.

7. Janossy et al. (2004). 「Calpain as a multi-site regulator of cell cycle.」 Biochem Pharmacol 67(8):1513-21.

8. Santos et al. (2012). 「Distinct regulatory functions of calpain 1 and 2 during neural stem cell self-renewal and differentiation.」 PLoS One 7(3):e33468.

9. Miettinen et al. (1994). 「TGF-beta induced transdifferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells：involvement of type I receptors.」 J Cell Biol 127(6 Pt 2):2021-36.

10. Lamouille et al. (2014). 「Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition.」 Nat Rev Mol Cell Biol 15(3):178-96.

11. Pegorier et al. (2010). 「Bone Morphogenetic Protein (BMP)-4 and BMP-7 regulate differentially Transforming Growth Factor (TGF)-B1 in normal human lung fibroblasts (NHLF)」 Respir Res 11:85.

201823213
專利案號：106133478

【發明摘要】

【中文發明名稱】

鈣蛋白酶(CALPAIN)調節劑及其醫療用途

【英文發明名稱】

CALPAIN MODULATORS AND THERAPEUTIC USES THEREOF

【中文】

本文揭示小分子鈣蛋白酶調節劑組合物、醫藥組合物、其用途及製備。

【英文】

Disclosed herein are small molecule calpain modulator compositions, pharmaceutical compositions, the use and preparation thereof.

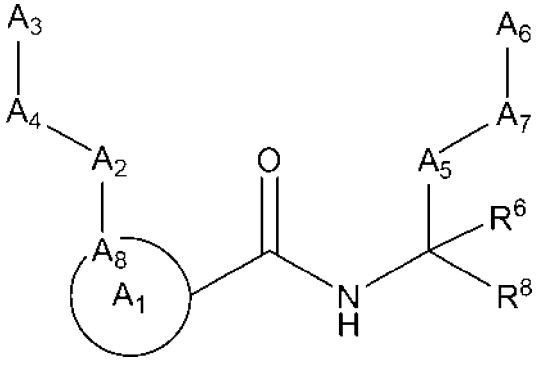
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

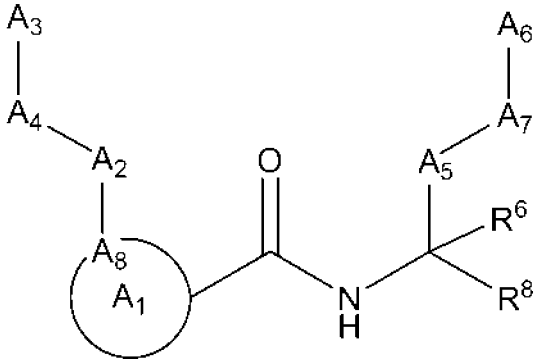


I

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種化合物，其具有式I之結構：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A_1係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之5-10員雜環基，限制條件為該5-10員雜環基未經側氧基取代；視情況經取代之5、8或9員雜芳基；以及視情況經取代之C_{3-10}碳環基；

A_2係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、$-CR_2-$、-S-、-S(=O)-、$-SO_2-$、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-C≡C-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵；

A_4係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、視情況經取代之C_{1-4}烷基、$-(CR_2)_n-S-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-S(=O)-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-SO_2-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-C(=S)-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-C(=O)-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NR-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-CH=CH-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-OC(O)NH-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(O)NH-$

$(CR_2)_n$-、-$(CR_2)_n$-NHC(O)O-$(CR_2)_n$-、-$(CR_2)_n$-NHC(O)-$(CR_2)_n$-、-$(CR_2)_n$-NHC(S)NH-$(CR_2)_n$-、-$(CR_2)_n$-NHC(S)O-$(CR_2)_n$-、-$(CR_2)_n$-NHC(S)-$(CR_2)_n$-及單鍵；

當A_2及A_4為單鍵時，A_3直接連接至A_8；

A_3係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基及視情況經取代之C_{3-10}碳環基，或若A_2係選自視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基及視情況經取代之C_{3-10}碳環基，則A_3係選自由以下各項組成之群：氫、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、-C≡CH及視情況經取代之2至5員聚乙二醇；

A_5係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、視情況經取代之C_{1-8}烷基、-S-、-S(=O)-、-SO_2-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵；

A_6係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、視情況經取代之C_{1-8}烷基、視情況經取代之C_{2-8}烯基、視情況經取代之-O-C_{1-6}烷基、視情況經取代之-O C_{2-6}烯基、-OSO_2CF_3及任何天然或非天然胺基酸側鏈；

A_7係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況

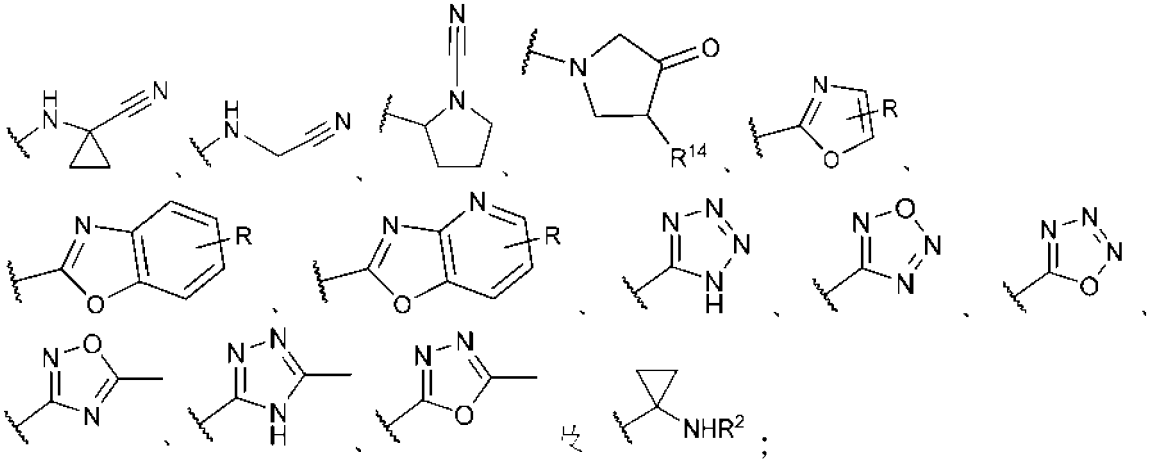
經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、視情況經取代之C_{1-8}烷基、-S-、S(=O)-、-SO_2-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及 單鍵；

當A_5及A_7為單鍵時，A_6直接連接至R^8所連接之碳；

A_8為A_1之環成員且係選自由C及N組成之群；

R^8係選自由以下各項組成之群：-COR^1、-CN、-CH=$CHSO_2R$及-CH_2NO_2；

R^1係選自由以下各項組成之群：H、-OH、C_{1-4}鹵基烷基、-COOH、-CH_2NO_2、-C(=O)NOR、-NH_2、-$CONR^2R^3$、-$CH(CH_3)$=CH_2、-$CH(CF_3)NR^2R^3$、-C(F)=$CHCH_2CH_3$、



R^{14}為鹵基；

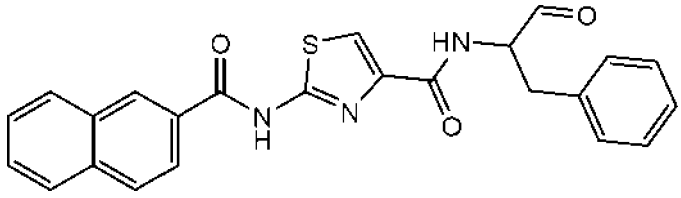
各R、R^2及R^3獨立地選自-H、視情況經取代之C_{1-4}烷基、視情況經取代之C_{1-8}烷氧基烷基、視情況經取代之2至5員聚乙二醇、視情況經取代之C_{3-7}碳環基、視情況經取代之5-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之C_{6-10}芳基(C_1-C_6)烷基及視情況經取代之5-10員雜芳基；

R^6獨立地選自-H及視情況經取代之C_{1-4}烷基；以及

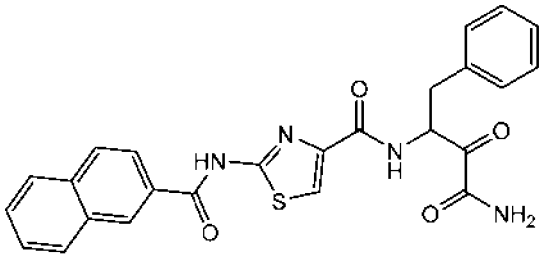
各n獨立地選擇為整數0至3。

【第2項】

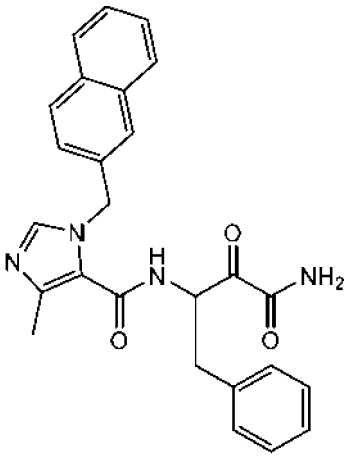
如請求項1之化合物，其限制條件為該化合物不選自由以下各項組成之群：



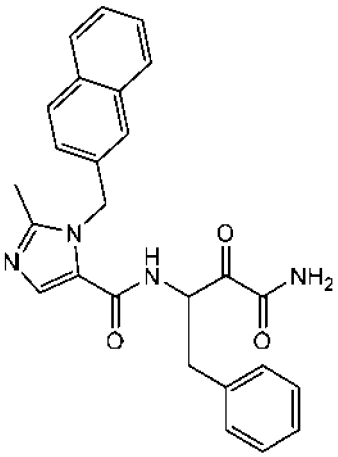
、



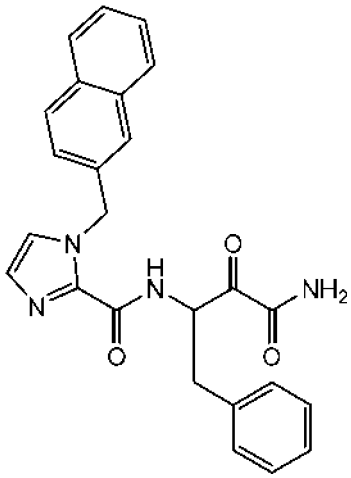
、



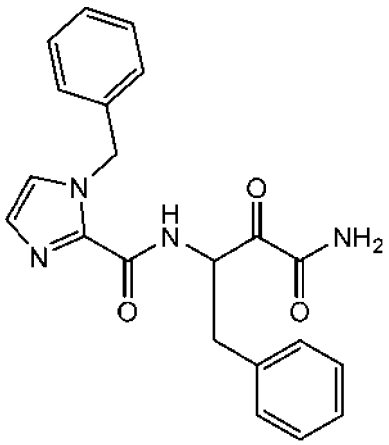
、



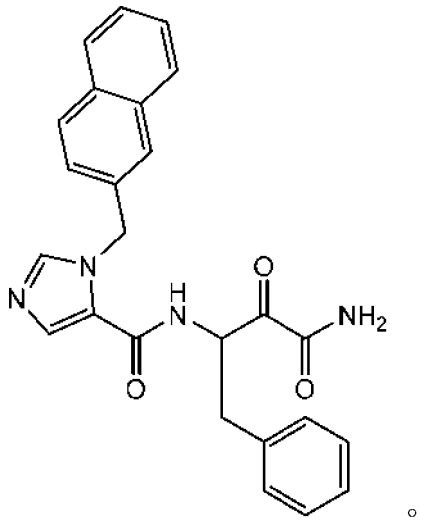
、



、



及



。

【第3項】

如請求項1或2之化合物，其中：

A_1係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之6-10員雜環基，限制條件為該6-10員雜環基未經側氧基取代；視情況經取代之5、8或9員雜芳基；以及視情況經取代之C_{3-10}碳環基；

A_2係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、-CR_2-、-S-、-S(=O)-、-SO_2-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵；

A_4係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、視情況經取代之C_{1-4}烷基、-S-、S(=O)-、-SO_2-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵；

A_3係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況

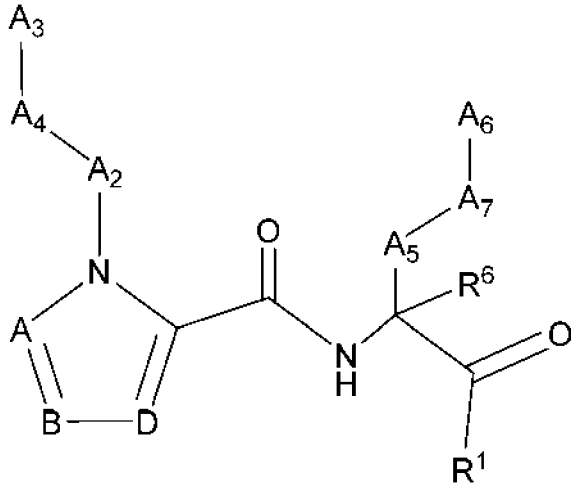
經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基及視情況經取代之C_{3-10}碳環基；

A_6係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、視情況經取代之C_{1-8}烷基、視情況經取代之-O-C_{1-6}烷基、視情況經取代之-O C_{2-6}烯基及任何天然或非天然胺基酸側鏈；以及

各R、R^2及R^3獨立地選自-H、視情況經取代之C_{1-4}烷基、視情況經取代之C_{3-7}碳環基、視情況經取代之5-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基及視情況經取代之5-10員雜芳基。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式**I-a**之結構：



I-a

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A、B及D各自獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；以及

各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基。

【第5項】

如請求項4之化合物，其中A、B及D獨立地選自由CH及N組成之群。

【第6項】

如請求項5之化合物，其中A為N，B為CH且D為CH。

【第7項】

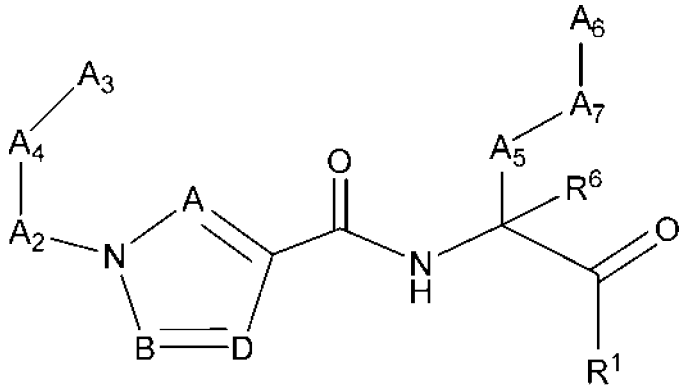
如請求項5之化合物，其中A為CH，B為N且D為CH。

【第8項】

如請求項5之化合物，其中A為N，B為N且D為N。

【第9項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式**I-b**之結構：



I-b

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A、B及D各自獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；以及

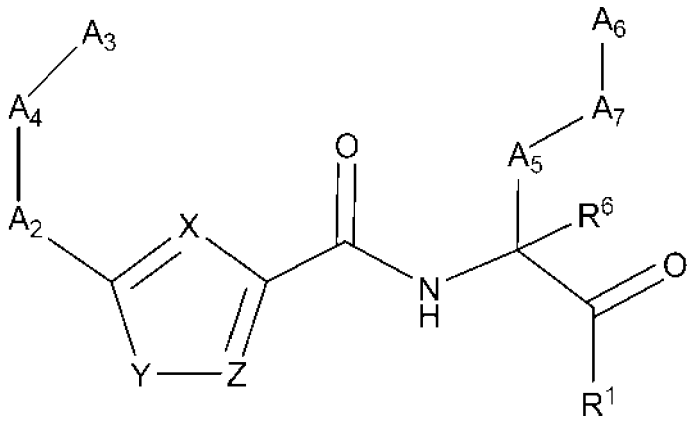
各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基。

【第10項】

如請求項9之化合物，其中A、B及D獨立地選自由CH及N組成之群。

【第11項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式**I-c**之結構：



I-c

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y係選自由以下各項組成之群：NR^5、O、S及SO_2；

X及Z各自獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；

各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；以及

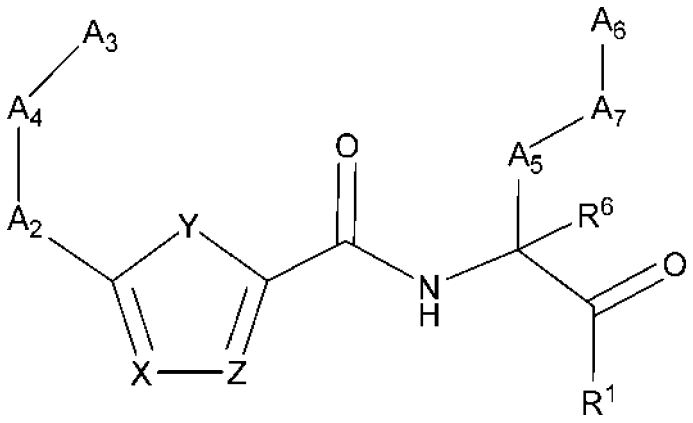
R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基及C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)。

【第12項】

如請求項11之化合物，其中X及Z獨立地選自由CH及N組成之群。

【第13項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式**I-d**之結構：



I-d

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y係選自由以下各項組成之群：NR^5、O、S及SO_2；

X及Z各自獨立地選自由$C(R^4)$及N組成之群；

各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；以及

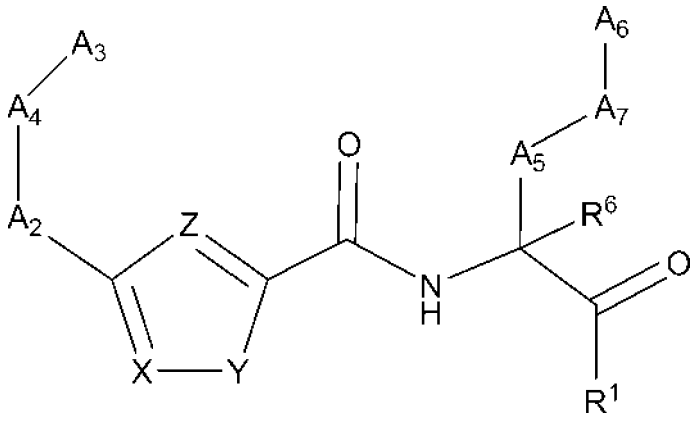
R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基及C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)。

【第14項】

如請求項13之化合物，其中X及Z獨立地選自由CH及N組成之群。

【第15項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式**I-e**之結構：



I-e

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y係選自由以下各項組成之群：NR^5、O、S及SO_2；

X及Z各自獨立地選自由$C(R^4)$及N組成之群；

各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；以及

R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基，以及

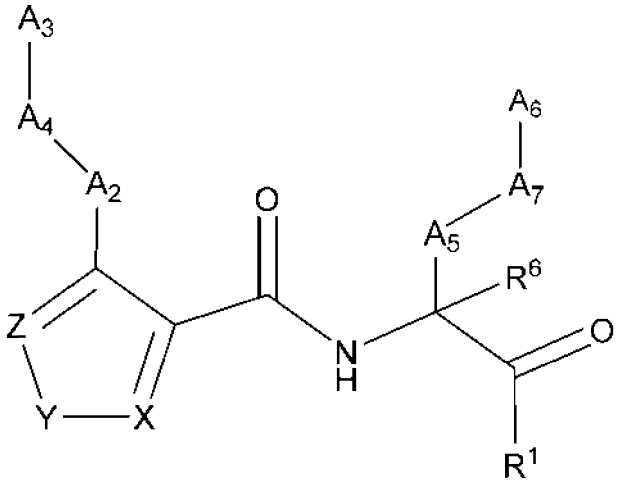
C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基以及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)。

【第16項】

如請求項15之化合物，其中X及Z獨立地選自由CH及N組成之群。

【第17項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式**I-f**之結構：



I-f

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y係選自由以下各項組成之群：NR^5、O、S及SO_2；

X及Z各自獨立地選自由$C(R^4)$及N組成之群；

各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；以及

R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基及C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)。

【第18項】

如請求項17之化合物，其中Z為N，Y為NR^5，且X為CH。

【第19項】

如請求項18之化合物，其中R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_1-C_4鹵基烷基及環丙基。

【第20項】

如請求項17之化合物，其中Z為N，Y為O，且X為$C(R^4)$。

【第21項】

如請求項17之化合物，其中Z為N，Y為S且X為$C(R^4)$。

【第22項】

如請求項17之化合物，其中Z為$C(R^4)$，Y為S且X為$C(R^4)$。

【第23項】

如請求項17之化合物，其中Z為$C(R^4)$，Y為O且X為$C(R^4)$。

【第24項】

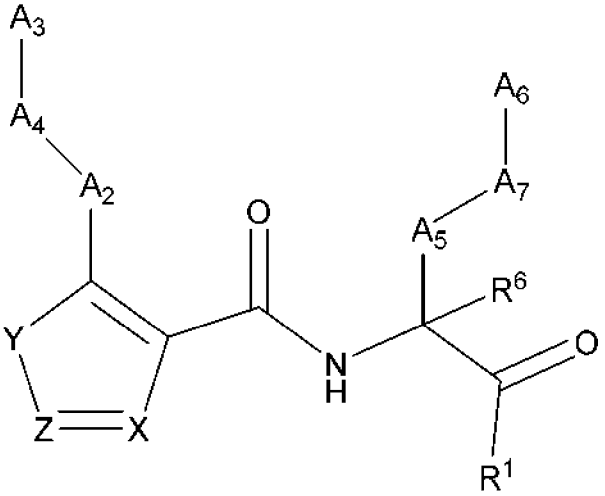
如請求項17之化合物，其中Z為N，Y為S且X為N。

【第25項】

如請求項17之化合物，其中Z為N，Y為O，且X為N。

【第26項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式**I-g**之結構：



I-g

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y係選自由以下各項組成之群：NR^5、O、S及SO_2；

X及Z各自獨立地選自由$C(R^4)$及N組成之群；

各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷

基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；以及

R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基及C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)。

【第27項】

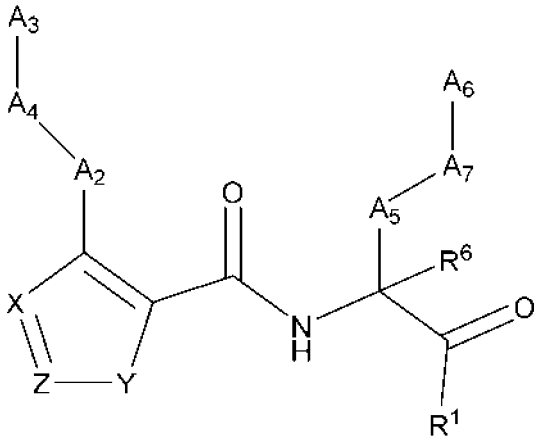
如請求項26之化合物，其中X及Z獨立地選自由CH及N組成之群。

【第28項】

如請求項26之化合物，其中Y為NR^5，Z為N且X為CH。

【第29項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式**I-h**之結構：



I-h

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y係選自由以下各項組成之群：NR^5、O、S及SO_2；

X及Z各自獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；

各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；以及

R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基及C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)。

【第30項】

如請求項29之化合物，其中X及Z獨立地選自由CH及N組成之群。

【第31項】

如請求項29之化合物，其中X為CH，Z為N且Y為NR^5。

【第32項】

如請求項29之化合物，其中X為N，Z為$C(R^4)$且Y為O。

【第33項】

如請求項32之化合物，其中R^4選自-H及C_{1-4}烷基。

【第34項】

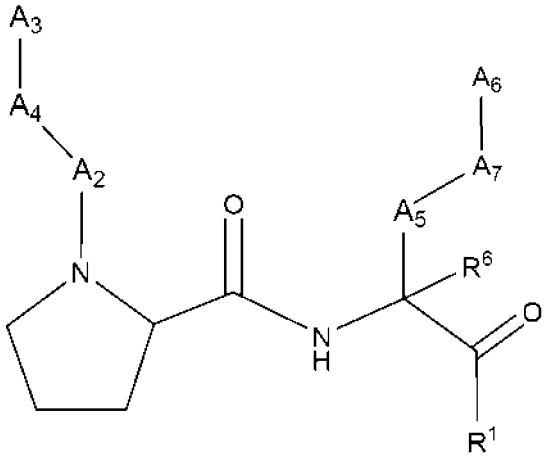
如請求項29之化合物，其中X為N，Z為$C(R^4)$且Y為S。

【第35項】

如請求項29之化合物，其中X為N，Z為N且Y為S。

【第36項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式**I-j**之結構

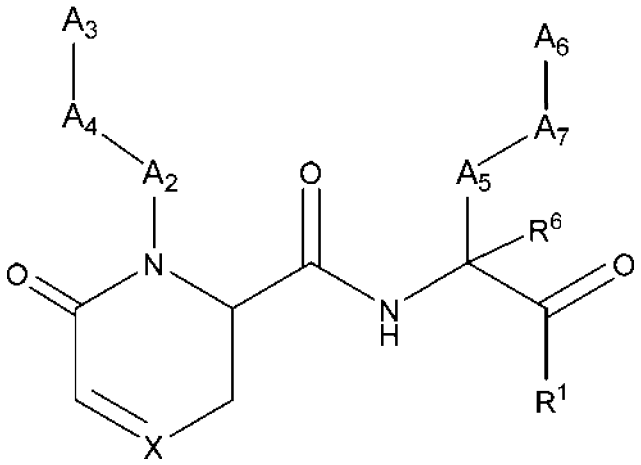


I-j

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第37項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式**I-k**之結構



I-k

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X係選自由C(OR^5)、C(R^4)及N組成之群；

R^{4}係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；以及

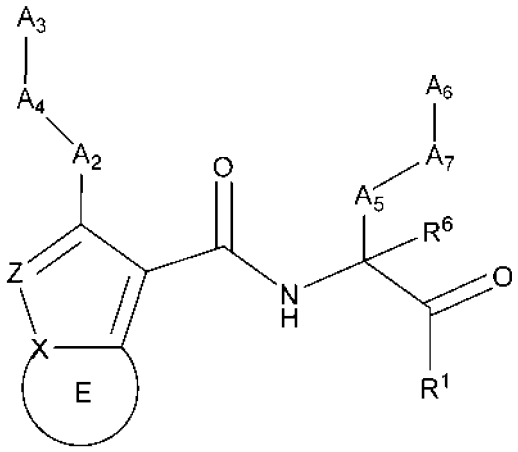
R^{5}係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基及C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)。

【第38項】

如請求項37之化合物，其中X獨立地選自由CH及N組成之群。

【第39項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式**I-m**之結構：



I-m

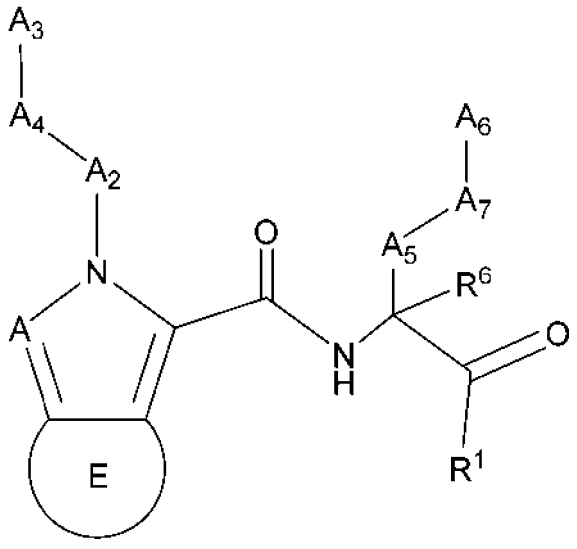
或其醫藥學上可接受之鹽，其中X及Z獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；

E係選自由視情況經取代之C_{5-6}碳環基及視情況經取代之5至6員雜環基組成之群；以及

各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基。

【第40項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式**I-n**之結構：



I-n

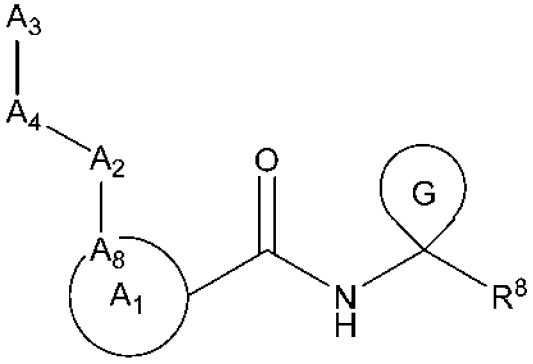
或其醫藥學上可接受之鹽，其中A選自由C(R^4)及N組成之群；

E係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{5-6}碳環基、視情況經取代之5至6員雜環基、視情況經取代之5至6員雜芳基以及視情況經取代之苯基；以及

各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基。

【第41項】

一種化合物，其具有式**III**之結構：



III

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A_1係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之5-10員雜環基，限制條件為該5-10員雜環基未經側氧基取代；視情況經取代之5、8或9員雜芳基；以及視情況經取代之C_{3-10}碳環基；

A_2係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、-CR_2-、-S-、-S(=O)-、-SO_2-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-C≡C-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵；

A_4係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況

經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、視情況經取代之C_{1-4}烷基、$-(CR_2)_n-S-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-S(=O)-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-SO_2-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-O-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-C(=S)-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-C(=O)-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NR-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-CH=CH-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-OC(O)NH-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(O)NH-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(O)O-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(O)-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(S)NH-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(S)O-(CR_2)_n-$、$-(CR_2)_n-NHC(S)-(CR_2)_n-$及單鍵；

當A_2及A_4為單鍵時，A_3直接連接至A_8；

A_3係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基及視情況經取代之C_{3-10}碳環基，或若A_2係選自視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基及視情況經取代之C_{3-10}碳環基，則A_3係選自由以下各項組成之群：氫、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、$-C\equiv CH$及視情況經取代之2至5員聚乙二醇；

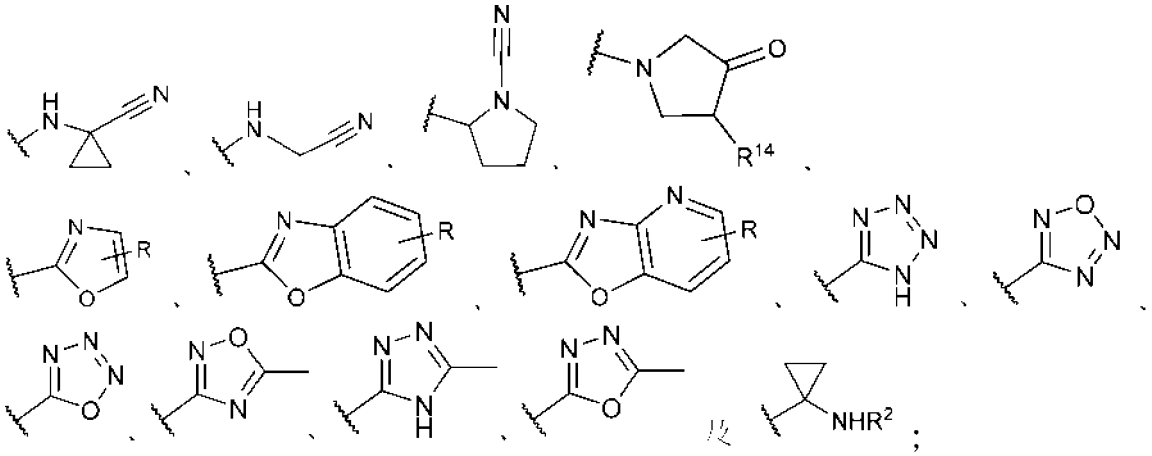
G為視情況經取代之C_3至C_7碳環基或視情況經取代之4至7員雜環基；

A_8為A_1之環成員且係選自由C及N組成之群；

R^8係選自由以下各項組成之群：$-COR^1$、-CN、$-CH=CHSO_2R$、$-CH_2NO_2$；

R^1係選自由以下各項組成之群：H、-OH、C_{1-4}鹵基烷基、-COOH、$-CH_2NO_2$、-C(=O)NOR、$-NH_2$、$-CONR^2R^3$、$-CH(CH_3)=CH_2$、-

$CH(CF_3)NR^2R^3$、-C(F)=$CHCH_2CH_3$、



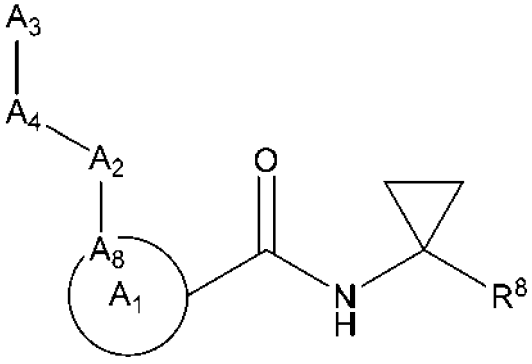
R^{14}為鹵基；以及

各R、R^2及R^3獨立地選自-H、視情況經取代之C_{1-4}烷基、視情況經取代之C_{1-8}烷氧基烷基、視情況經取代之2至5員聚乙二醇、視情況經取代之C_{3-7}碳環基、視情況經取代之5-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之C_{6-10}芳基(C_1-C_6)烷基及視情況經取代之5-10員雜芳基；

R^6獨立地選自-H及視情況經取代之C_{1-4}烷基；以及各n獨立地選擇為整數0至3。

【第42項】

如請求項41之化合物，其具有式**(III-a)**之結構：



III-a

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第43項】

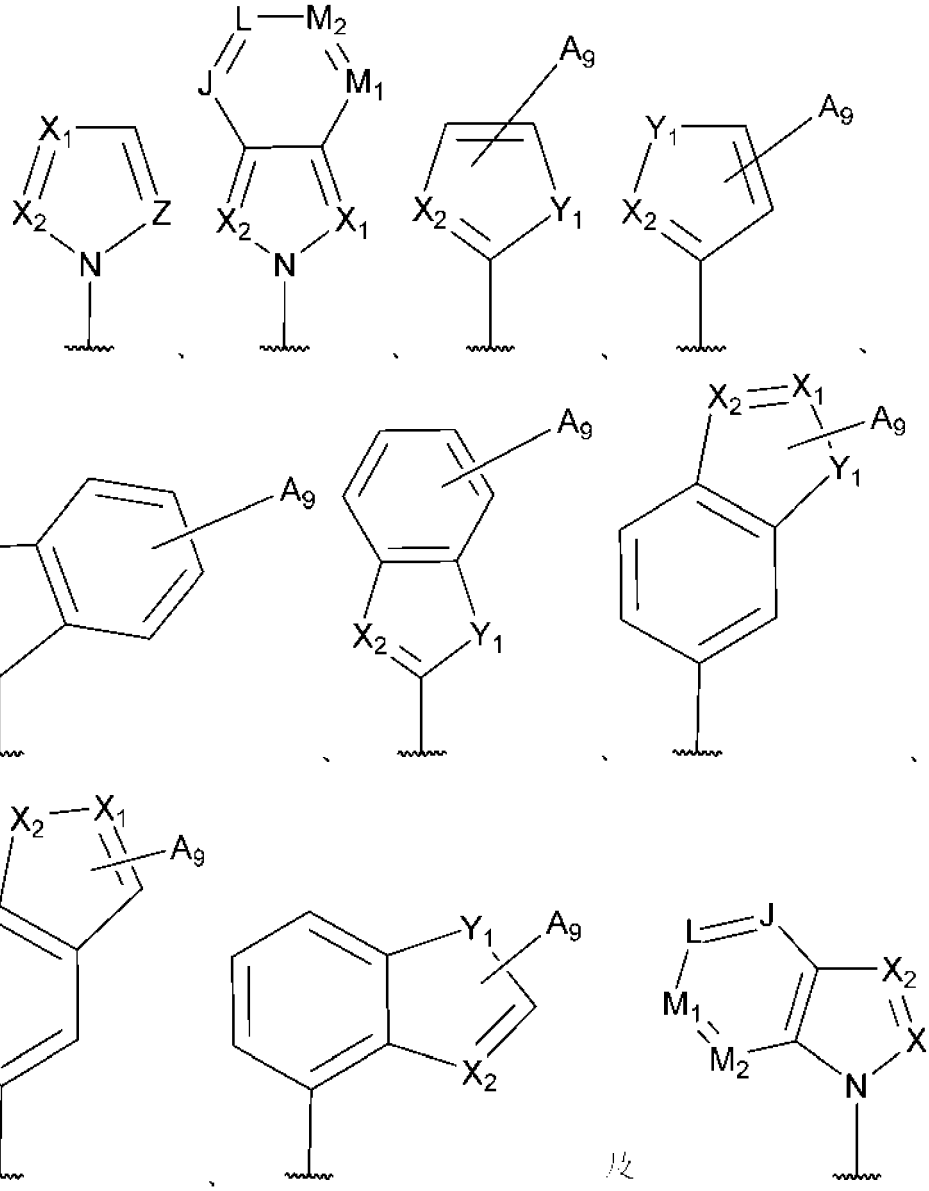
如請求項1至42中任一項之化合物，其中A_2、A_4及A_3的視情況經取代之部分中之至少一者經^{18}F取代。

【第44項】

如請求項1至43中任一項之化合物，其中A_2、A_4及A_3的視情況經取代之部分中之至少一者經含有一或多個^{11}C的C_1-C_6烷基取代。

【第45項】

如請求項1至44中任一項之化合物，其中A_3係選自由以下各項組成之群：



及

；以及

A_9係選自由以下各項組成之群：H、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、3-10員雜環基及C_{3-10}碳環基、C_{1-4}烷基；

X_2、X_1及Z各自獨立地選自由$C(R^4)$及N組成之群；

Y_1係選自由NR^5、O及S組成之群；

J、L、M_1及M_2各自獨立地選自由$C(R^4)$及N組成之群；

R^4係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；

R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基及C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)。

【第46項】

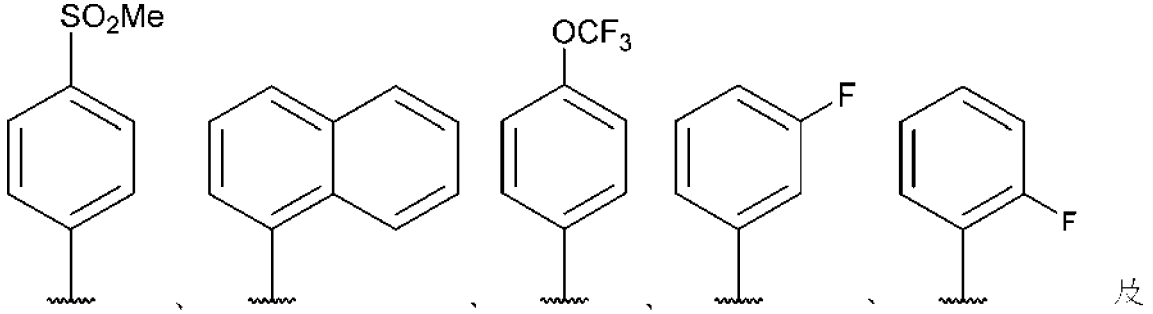
如請求項1至44中任一項之化合物，其中A_3為視情況經取代之C_{6-10}芳基。

【第47項】

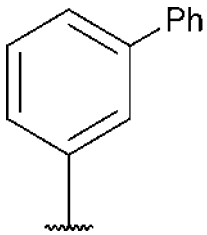
如請求項46之化合物，其中A_3為苯基。

【第48項】

如請求項46之化合物，其中A_3係選自由以下各項組成之群：



、、、、及



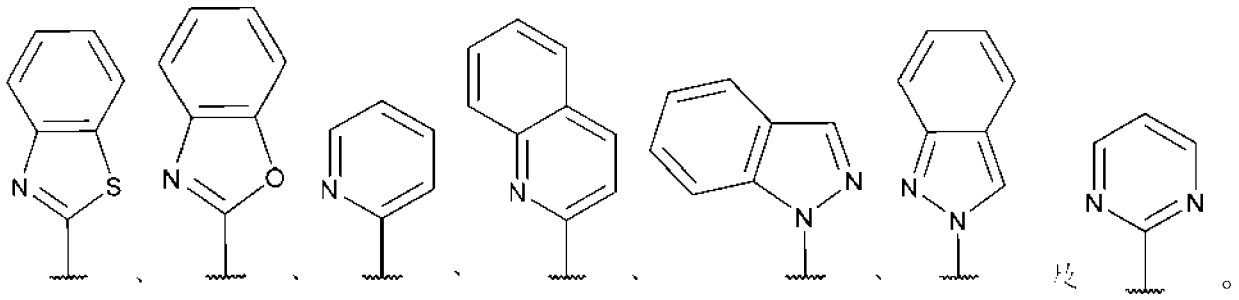
。

【第49項】

如請求項1至44中任一項之化合物，其中A_3為視情況經取代之5-10員雜芳基。

【第50項】

如請求項49之化合物，其中A_3係選自由以下各項組成之群：



、、、、、及。

【第51項】

如請求項1至50中任一項之化合物，其中A_2為單鍵。

【第52項】

如請求項1至50中任一項之化合物，其中A_2為-CH_2-。

【第53項】

如請求項1至50中任一項之化合物，其中A_2為-CH=CH-。

【第54項】

如請求項1至50中任一項之化合物，其中A_2為-O-。

【第55項】

如請求項1至50中任一項之化合物，其中A_2為-S-。

【第56項】

如請求項1至50中任一項之化合物，其中A_2為苯基。

【第57項】

如請求項1至50中任一項之化合物，其中A_2係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5或7-10員雜芳基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、-S-、-S(=O)-、-SO_2-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-C≡C-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-及-NHC(S)-。

【第58項】

如請求項1至50中任一項之化合物，其中A_2係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基及-C≡C-。

【第59項】

如請求項1至50中任一項之化合物，其中A_2係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基及視情況經取代之C_{3-10}碳環基。

【第60項】

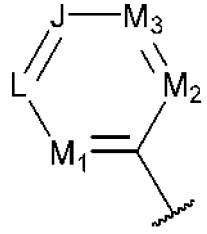
如請求項1至59中任一項之化合物，其中A_4為單鍵。

【第61項】

如請求項1至44中任一項之化合物，其中A_2為單鍵，A_4為單鍵，且A_3為視情況經取代之C_{6-10}芳基或視情況經取代之5-10員雜芳基。

【第62項】

如請求項61之化合物，其中A_3具有以下結構：



，其中

J、L、M_1、M_2及M_3各自獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；以及

各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基。

【第63項】

如請求項62之化合物，其中J、L、M_1、M_2及M_3中之每一者為C(R^4)。

【第64項】

如請求項63之化合物，其中各R^4獨立地選自-H及鹵基。

【第65項】

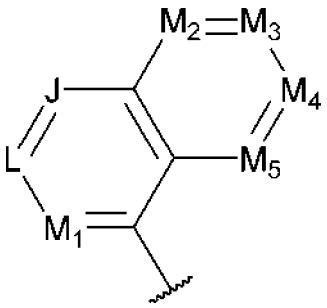
如請求項62之化合物，其中M_1為鹵基且J、L、M_2及M_3中之每一者為CH。

【第66項】

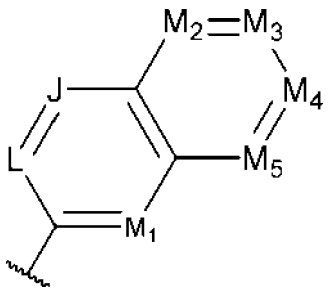
如請求項62之化合物，其中L為鹵基且J、M_1、M_2及M_3中之每一者為CH。

【第67項】

如請求項61之化合物，其中A_3具有選自由以下各項組成之群的結構：



及



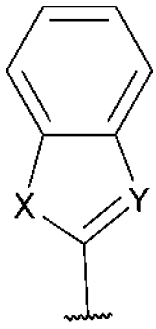
，其中

J、L、M_1、M_2、M_3、M_4及M_5各自獨立地選自由C(R^4)及N組成之群；以及

各R^4獨立地選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基。

【第68項】

如請求項61之化合物，其中A_3具有以下結構：



，其中

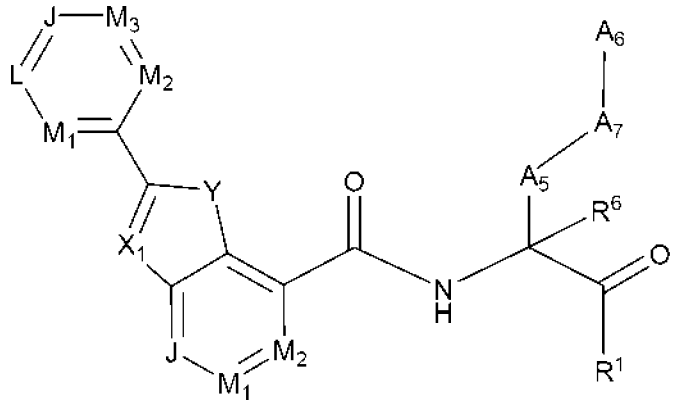
X係選自由C(R^4)及N組成之群；

Y選自O及S；以及

R^4係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基。

【第69項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式**I-o**之結構：



I-o

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y係選自由以下各項組成之群：NR^5、O、S及SO_2；

X^1係選自由$C(R^4)$及N組成之群；

J、L、M_1、M_2及M_3各自獨立地選自由$C(R^4)$及N組成之群；

R^4係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基、C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基；

R^5係選自由以下各項組成之群：-H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵基烷基及C_{3-7}碳環基(視情況經鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵基烷基及C_1-C_6鹵基烷氧基取代)。

【第70項】

如請求項69之化合物，其中J、L、M_1、M_2及M_3獨立地選自由CH及N組成之群。

【第71項】

如請求項1至40及43至70中任一項之化合物，其中A_5、A_7及A_6的視情況經取代之部分中之至少一者經^{18}F取代。

【第72項】

如請求項1至40及43至70中任一項之化合物，其中A_5、A_7及A_6的視情況經取代之部分中之至少一者經含有一或多個^{11}C的C_1-C_6烷基取代。

【第73項】

如請求項1至40及43至70中任一項之化合物，其中A_6為苯基。

【第74項】

如請求項1至40及43至70中任一項之化合物，其中A_6係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之5-10員雜芳基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之C_{3-10}碳環基、視情況經取代之C_{1-8}烷基、視情況經取代之-O-C_{1-6}烷基及視情況經取代之-O C_{2-6}烯基。

【第75項】

如請求項1至40及43至70中任一項之化合物，其中A_7為-CH_2-。

【第76項】

如請求項1至40及43至70中任一項之化合物，其中A_7為O。

【第77項】

如請求項1至40及43至70中任一項之化合物，其中A_7為-CH=CH-。

【第78項】

如請求項1至40及43至70中任一項之化合物，其中A_7為S。

【第79項】

如請求項1至40及43至70中任一項之化合物，其中A_7為單鍵。

【第80項】

如請求項1至40及43至70中任一項之化合物，其中A_7為視情況經取代之C_{6-10}芳基。

【第81項】

如請求項80之化合物，其中A_7為苯基。

【第82項】

如請求項1至81中任一項之化合物，其中A_5為-CH_2-。

【第83項】

如請求項1至40及43至70中任一項之化合物，其中A_5為-CH_2-或-CH_2CH_2-；A_7為單鍵；且A_6係選自由以下各項組成之群：C_1-C_4烷基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之5-10員雜芳基。

【第84項】

如請求項83之化合物，其中A_6為視情況經取代之苯基。

【第85項】

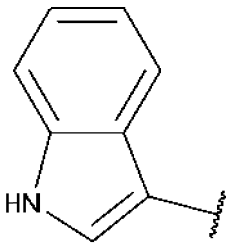
如請求項83之化合物，其中A_6為未經取代之苯基。

【第86項】

如請求項83之化合物，其中A_6為視情況經一或多個C_{1-4}烷基、C_{3-7}碳環基、鹵基、羥基及C_1-C_6烷氧基取代的苯基。

【第87項】

如請求項83之化合物，其中A_6具有以下結構：



。

【第88項】

如請求項1至40及43至70中任一項之化合物，其中A_5為單鍵，A_7為單鍵；且A_6為C_1-C_5烷基。

【第89項】

如請求項88之化合物，其中A_6係選自由以下各項組成之群：乙基、正丙基、異丙基、異丁基、2,2-二甲基丙基及1,2-二甲基丙基。

【第90項】

如請求項1至89中任一項之化合物，其中R^1為$CONR^2R^3$。

【第91項】

如請求項90之化合物，其中R^2為-H且R^3為視情況經取代之C_{1-4}烷基。

【第92項】

如請求項90之化合物，其中R^2為-H且R^3係選自由以下各項組成之群：-H、視情況經C-醯胺基取代之C_1-C_4烷基，及C_3-C_6環烷基。

【第93項】

如請求項92之化合物，其中R^3選自乙基或環丙基。

【第94項】

如請求項92之化合物，其中R^3為經C-醯胺基取代之甲基。

【第95項】

如請求項92之化合物，其中R^3為-H。

【第96項】

如請求項90之化合物，其中R^3為視情況經取代之C_{1-4}烷基。

【第97項】

如請求項90之化合物，其中R^3為苯甲基。

【第98項】

如請求項1至40及43至97中任一項之化合物，其中R^6為-H及視情況

經取代之C_{1-4}烷基。

【第99項】

如請求項98之化合物，其中R^6為視情況經取代之C_{1-4}烷基。

【第100項】

如請求項99之化合物，其中R^6為甲基。

【第101項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中A_1係選自由以下各項組成之群：視情況經取代之6-10員雜環基；視情況經一或多個C_{1-4}烷基、C_{3-7}碳環基、鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代之5員雜環基；視情況經取代之5、8或9員雜芳基；以及視情況經取代之C_{3-10}碳環基。

【第102項】

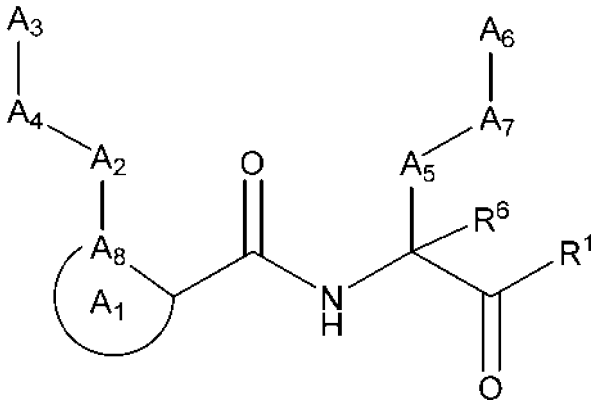
如請求項1至3中任一項之化合物，其中A_1係選自由以下各項組成之群：視情況經一或多個C_{1-4}烷基、C_{3-7}碳環基、鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代之5員雜環基及視情況經取代之5員雜芳基。

【第103項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中A_1為視情況經取代之5員雜芳基。

【第104項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式**I-p**之結構：



I-p

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第105項】

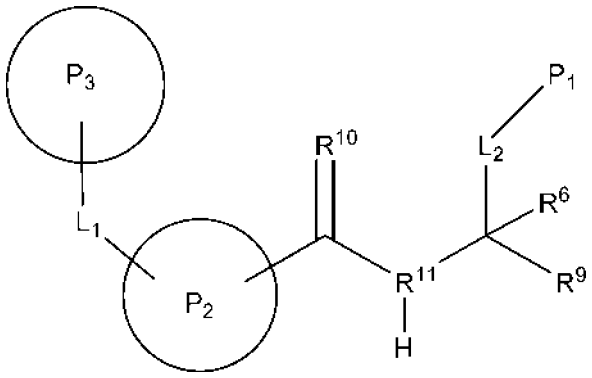
如請求項1之化合物，其具有選自由以下各項組成之群的結構：化合物1至90、化合物92至94、化合物195、化合物197至235、化合物238至273、化合物276至281、化合物283至299、化合物303至309、化合物313至363、化合物365、化合物367至410、化合物413至424、化合物428至445、化合物447至448、化合物454至532、化合物540、化合物546至588、化合物591至605、化合物607至611、化合物613至630，及其醫藥學上可接受之鹽。

【第106項】

一種化合物，其具有選自由以下各項組成之群的結構：化合物91、196、274、282、310至312、364、366、411、541，及其醫藥學上可接受之鹽。

【第107項】

一種化合物，其具有式II之結構：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

P_2為視情況經取代之環狀部分，其尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶9 P2袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly190、Phe233、Gly253、His254以及Ala255；

L_1為一鍵或由選自由以下各項組成之群的1至25個原子組成的部分：碳、氧、氮、氫及硫；

P_3為視情況經取代之環狀部分，其經L_1定位且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_3的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶9 P3袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly189、Gly190、Ser191、Thr236以及Gly253；

R^{10}為側氧基且經P_2定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{10}與鈣蛋白酶9 Gly190醯胺形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

R^{11}為氮且經其所鍵結之碳定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{11}與鈣蛋白酶9 Gly253羰基形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

L_2為一鍵或由選自由以下各項組成之群的1至25個原子組成的部分：碳、氧、氮、氫及硫；

P_1為經L_2定位之部分且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_1的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶9 P1袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly95、Lys188、Gly189及Ser242；

R^9為經其所連接之碳定位的部分，使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^9的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶9部分形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內：Gln91、Cys97及His254；以及

R^6選自-H及視情況經取代之C_{1-4}烷基。

【第108項】

如請求項107之化合物，其中：

R^9為$-(C=R^{12})(C=R^{13})NR^2R^3$；

R^{12}為側氧基且定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{12}與鈣蛋白酶9 His254咪唑形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

R^{13}為側氧基且定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{13}與選自由Gln91側鏈羧醯胺及Cys97主鏈醯胺組成之群的至少一個鈣蛋白酶9部分形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；以及

R^2及R^3獨立地選自-H、視情況經取代之C_{1-4}烷基、視情況經取代之C_{3-7}碳環基、視情況經取代之5-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之C_{6-10}芳基(C_1-C_6)烷基及視情況經取代之5-10員雜芳基。

【第109項】

如請求項108之化合物，其中R^{12}定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{12}在距鈣蛋白酶9 His254咪唑2.6至3.2 Å或更近的範圍內。

【第110項】

如請求項109之化合物，其中R^{12}定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{12}在距鈣蛋白酶9 His254咪唑2.6至3.0 Å或更近的範圍內。

【第111項】

如請求項108至110中任一項之化合物，其中R^{13}定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{13}在距包括Gln91側鏈羧醯胺及Cys97主鏈醯胺之鈣蛋白酶9部分2.6至3.5 Å範圍內。

【第112項】

如請求項111之化合物，其中R^{13}定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{13}在距包括Gln91側鏈羧醯胺及Cys97主鏈醯胺之鈣蛋白酶9部分2.6至3.2 Å範圍內。

【第113項】

如請求項107之化合物，其中R^{9}經其所連接之碳定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{9}的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶9部分形成極性相互作用且在距其3.6Å或更近的範圍內：Gln91、Cys97及His254。

【第114項】

如請求項113之化合物，其中R^{9}經其所連接之碳定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{9}的至少一個原子在距包括Gln91側鏈羧醯胺及Cys97主鏈醯胺之鈣蛋白酶9部分2.6至3.6 Å範圍內。

【第115項】

如請求項114之化合物，其中R^9經其所連接之碳定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^9的至少一個原子在距包括Gln91側鏈羧醯胺及Cys97主鏈醯胺之鈣蛋白酶9部分2.9至3.2 Å範圍內。

【第116項】

如請求項107之化合物，其中R^9中的碳原子在其與Cys97之連接點處形成共價鍵。

【第117項】

如請求項79之化合物，其中共價鍵長度介於1.7與1.9 Å之間。

【第118項】

如請求項107至117中任一項之化合物，其中P_2為視情況經取代之5員雜芳基。

【第119項】

如請求項107至118中任一項之化合物，其中R^{11}經其所鍵結之碳定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{11}與鈣蛋白酶9 Gly253羰基形成極性相互作用且在距其3.6 Å或更近的範圍內。

【第120項】

如請求項107至119中任一項之化合物，其中：

P_2之尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，P_2的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1 P2袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly208、Ser251、Gly271、His272及Ala273；

P_3經L_1定位且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，P_3的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1 P3袋部分

形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly207、Gly208、Ser209、Ile254及Gly271；

R^{10}經P_2定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^{10}與鈣蛋白酶1 Gly208醯胺形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

R^{11}經其所鍵結之碳定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^{11}與鈣蛋白酶1 Gly271羰基形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

P_1經L_2定位且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，P_1的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1 P1袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly113、Ser206、Gly207及Met260；以及

R^9經其所連接之碳定位，使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^9的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1部分形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內：Gln109、Cys115及His272。

【第121項】

如請求項107至120中任一項之化合物，其中：

P_2之尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，P_2的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2 P2袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近範圍內：Gly198、Ser241、Gly261、His262及Ala263；

P_3經L_1定位且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，P_3的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2 P3袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近範圍內：Gly197、Gly198、Ala199、Ile244及Gly261；

R^{10}經P_2定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^{10}與鈣蛋白酶2 Gly198醯胺形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

R^{11}經其所鍵結之碳定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^{11}與鈣蛋白酶2 Gly261羰基形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

P_1經L_2定位且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，P_1的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2 P1袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近範圍內：Gly103、Ser196、Gly197及Ser250；以及

R^9經其所連接之碳定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^9的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2部分形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內：Gln99、Cys105及His262。

【第122項】

如請求項68至121中任一項之化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子在距Gly190羰基氧2.6至3.6 Å範圍內。

【第123項】

如請求項122之化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子在距Gly190羰基氧2.9至3.3 Å範圍內。

【第124項】

如請求項68至123中任一項之化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子在距Phe233中的碳原子2.8至4.8 Å範圍內。

【第125項】

如請求項124之化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子在距Phe233中的碳原子2.9至3.3 Å範圍內。

【第126項】

如請求項68至125中任一項之化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子在距Gly253羰基氧2.6至3.7 Å範圍內。

【第127項】

如請求項126之化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子在距Gly253羰基氧2.9至3.3 Å範圍內。

【第128項】

如請求項68至127中任一項之化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子在距Ala255氮2.9至4.8 Å範圍內。

【第129項】

如請求項128之化合物，其中P_2的尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_2的至少一個原子在距Ala255氮3.2至4.0 Å範圍內。

【第130項】

如請求項68至129中任一項之化合物，其中P_3的尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_3的至少一個原子在距Gly189 C-α 3.1至4.3 Å範圍內。

【第131項】

如請求項130之化合物，其中P_3的尺寸及構形使得當該化合物結合至

鈣蛋白酶9時，P_3的至少一個原子在距Gly189 C-α 3.2至4.0 Å範圍內。

【第132項】

如請求項68至131中任一項之化合物，其中P_3的尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_3的至少一個原子在距Gly190羰基氧3.0至4.3 Å範圍內。

【第133項】

如請求項132之化合物，其中P_3的尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_3的至少一個原子在距Gly190羰基氧3.2至4.0 Å範圍內。

【第134項】

如請求項68至133中任一項之化合物，其中P_3的尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_3的至少一個原子在距Ser191氮3.2至4.8 Å範圍內。

【第135項】

如請求項134之化合物，其中P_3的尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_3的至少一個原子在距Ser191氮3.2至4.0 Å範圍內。

【第136項】

如請求項1至135中任一項之化合物，其中R^{10}經P_2定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{10}在距鈣蛋白酶9 Gly190醯胺2.6至3.5 Å範圍內。

【第137項】

如請求項136之化合物，其中R^{10}經P_2定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{10}在距鈣蛋白酶9 Gly190醯胺2.9至3.3 Å範圍內。

【第138項】

如請求項68至137中任一項之化合物，其中R^{11}經其所鍵結之碳定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{11}在距鈣蛋白酶9 Gly253羰基2.6至3.6 Å或更近的範圍內。

【第139項】

如請求項138之化合物，其中R^{11}經其所鍵結之碳定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，R^{11}在距鈣蛋白酶9 Gly253羰基2.9至3.3 Å或更近的範圍內。

【第140項】

如請求項68至139中任一項之化合物，其中P_1經L_2定位且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_1的至少一個原子在距Gly95羰基氧3.2至4.4 Å範圍內。

【第141項】

如請求項140之化合物，其中P_1經L_2定位且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_1的至少一個原子在距Gly95羰基氧3.2至4.0 Å範圍內。

【第142項】

如請求項68至141中任一項之化合物，其中P_1經L_2定位且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_1的至少一個原子在距Lys188羰基碳3.2至4.7 Å範圍內。

【第143項】

如請求項142之化合物，其中P_1經L_2定位且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_1的至少一個原子在距Lys188羰基碳2.6至4.0 Å範圍內。

【第144項】

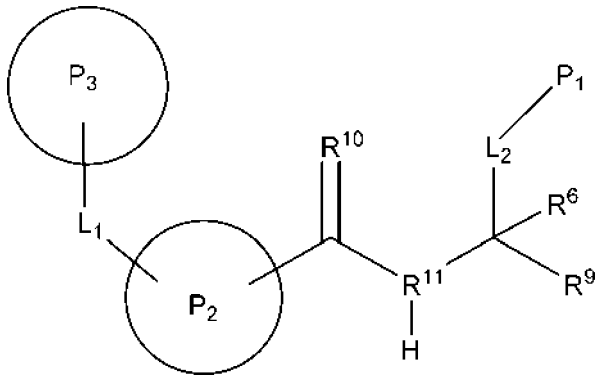
如請求項68至143中任一項之化合物，其中P_1經L_2定位且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_1的至少一個原子在距Gly189 C-α 3.0至4.1 Å範圍內。

【第145項】

如請求項144之化合物，其中P_1經L_2定位且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶9時，P_1的至少一個原子在距Gly189 C-α 3.2至4.0 Å範圍內。

【第146項】

一種化合物，其具有式II之結構：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

P_2為視情況經取代之環狀部分，其尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，P_2的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1 P2袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly208、Ser251、Gly271、His272及Ala273；

L_1為一鍵或由選自由以下各項組成之群的1至25個原子組成的部分：碳、氧、氮、氫及硫；

P_3為視情況經取代之環狀部分，其經L_1定位且尺寸及構形使得當

該化合物結合至鈣蛋白酶1時，P_3的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1 P3袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly207、Gly208、Ser209、Ile254及Gly271；

R^{10}為側氧基且經P_2定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^{10}與鈣蛋白酶1 Gly208醯胺形成極性相互作用且在距其4 Å或更近的範圍內；

R^{11}為氮且經其所鍵結之碳定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^{11}與鈣蛋白酶1 Gly271羰基形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

L_2為一鍵或由選自由以下各項組成之群的1至25個原子組成的部分：碳、氧、氮、氫及硫；

P_1為經L_2定位之部分且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，P_1的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1 P1袋部分形成非極性相互作用且在距其5 Å或更近的範圍內：Gly113、Ser206、Gly207及Met260；

R^9為經其所連接之碳定位的部分，使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^9的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1部分形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內：Gln109、Cys115及His272；以及

R^6選自-H及視情況經取代之C_{1-4}烷基。

【第147項】

如請求項146之化合物，其中：

R^9為-(C=R^{12})(C=R^{13})NR^2R^3；

R^{12}為側氧基且定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^{12}與鈣蛋白酶1 His272咪唑形成極性相互作用且在距其4 Å或更近的範圍內；

R^{13}為側氧基且定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^{13}與選自由Gln109側鏈羧醯胺及Cys115主鏈醯胺組成之群的至少一個鈣蛋白酶1部分形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；以及

R^2及R^3獨立地選自-H、視情況經取代之C_{1-4}烷基、視情況經取代之C_{3-7}碳環基、視情況經取代之5-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之C_{6-10}芳基(C_1-C_6)烷基及視情況經取代之5-10員雜芳基。

【第148項】

如請求項146之化合物，其中R^9經其所連接之碳定位，使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^9的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶1部分形成極性相互作用且在距其3.5Å或更近的範圍內：Gln109、Cys115及His272。

【第149項】

如請求項146之化合物，其中R^9中的碳原子在其與Cys115之連接點處形成共價鍵。

【第150項】

如請求項149之化合物，其中共價鍵長度介於1.7與1.9 Å之間。

【第151項】

如請求項146或150之化合物，其中P_2為視情況經取代之5員雜芳基。

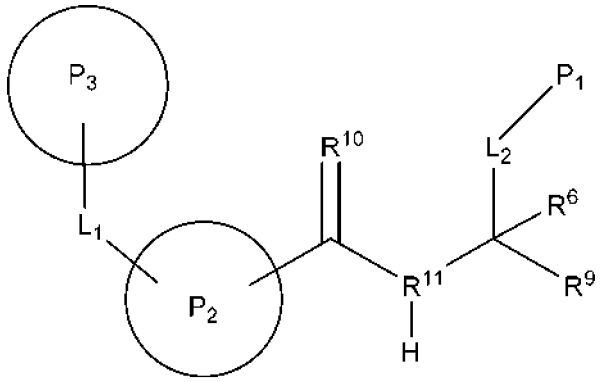
【第152項】

如請求項146至151中任一項之化合物，其中R^{11}經其所鍵結之碳定位

使得當該化合物結合至鈣蛋白酶1時，R^{11}與鈣蛋白酶1 Gly271羰基形成極性相互作用且在距其3.5 Å或更近的範圍內。

【第153項】

一種化合物，其具有式II之結構：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

P_2為視情況經取代之環狀部分，其尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，P_2的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2 P2袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly198、Ser241、Gly261、His262及Ala263；

L_1為一鍵或由選自由以下各項組成之群的1至25個原子組成的部分：碳、氧、氮、氫及硫；

P_3為視情況經取代之環狀部分，其經L_1定位且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，P_3的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2 P3袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近的範圍內：Gly197、Gly198、Ala199、Ile244及Gly261；

R^{10}為側氧基且經P_2定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^{10}與鈣蛋白酶2 Gly198醯胺形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範

圍內；

R^{11}為氮且經其所鍵結之碳定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^{11}與鈣蛋白酶2 Gly261羰基形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；

L_2為一鍵或由選自由以下各項組成之群的1至25個原子組成的部分：碳、氧、氮、氫及硫；

P_1為經L_2定位之部分且尺寸及構形使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，P_1的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2 P1袋部分形成非極性相互作用且在距其5Å或更近範圍內：Gly103、Ser196、Gly197及Ser250；

R^9為經其所鍵結之碳定位之部分，使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^9的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2部分形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內：Gln99、Cys105及His262；以及

R^6選自-H及視情況經取代之C_{1-4}烷基。

【第154項】

如請求項153之化合物，其中：

R^9為$-(C=R^{12})(C=R^{13})NR^2R^3$；

R^{12}為側氧基且定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^{12}與鈣蛋白酶2 His262咪唑形成極性相互作用且在距其4 Å或更近的範圍內；

R^{13}為側氧基且定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^{13}與選自由Gln99側鏈羧醯胺及Cys105主鏈醯胺組成之群的至少一個鈣蛋白酶2部分形成極性相互作用且在距其4Å或更近的範圍內；以及

R^2及R^3獨立地選自-H、視情況經取代之C_{1-4}烷基、視情況經取代之C_{3-7}碳環基、視情況經取代之5-10員雜環基、視情況經取代之C_{6-10}芳基、視情況經取代之C_{6-10}芳基(C_1-C_6)烷基及視情況經取代之5-10員雜芳基。

【第155項】

如請求項153之化合物，其中R^9經其所連接之碳定位，使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^9的至少一個原子與選自由以下各項組成之群的至少一個鈣蛋白酶2部分形成極性相互作用且在距其3.5Å或更近的範圍內：Gln99、Cys105及His262。

【第156項】

如請求項153之化合物，其中R^9中的碳原子在其與Cys195之連接點處形成共價鍵。

【第157項】

如請求項119之化合物，其中共價鍵長度介於1.7與1.9 Å之間。

【第158項】

如請求項153至157中任一項之化合物，其中P_2為視情況經取代之5員雜芳基。

【第159項】

如請求項153至158中任一項之化合物，其中R^{11}經其所鍵結之碳定位使得當該化合物結合至鈣蛋白酶2時，R^{11}與鈣蛋白酶2 Gly261羰基形成極性相互作用且在距其3.5 Å或更近的範圍內。

【第160項】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至159中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【第161項】

一種如請求項1至159中任一項之化合物的用途，其用於製造用以治療個體體內之纖維化疾病或其繼發性疾病病況或病狀之藥劑。

【第162項】

如請求項161之用途，其中該疾病係選自由以下各項組成之群：肝纖維化、腎纖維化、肺纖維化、過敏性肺炎、間質纖維化、全身性硬皮病、黃斑變性、胰臟纖維化、脾臟纖維化、心臟纖維化、縱隔纖維化、骨髓纖維化、心內膜心肌纖維化、腹膜後纖維化、進行性巨塊纖維化、腎源性全身性纖維化、手術之纖維化併發症、移植器官中的慢性同種移植血管病變及/或慢性排斥反應、局部缺血-再灌注損傷相關之纖維化、注射纖維化、肝硬化、瀰漫性實質性肺病、輸精管切除術後疼痛症候群以及類風濕性關節炎。

【第163項】

如請求項161之用途，其中該治療降低鈣蛋白酶之表現程度及/或活性。

【第164項】

如請求項163之用途，其中該鈣蛋白酶為CAPN1、CAPN2或CAPN9。

【第165項】

如請求項161之用途，其中該治療抑制肌纖維母細胞分化或治療與肌纖維母細胞分化有關之疾病。

【第166項】

如請求項161之用途，其中該治療抑制纖維母細胞向肌纖維母細胞轉

化(FMT)。

【第167項】

如請求項161之用途，其中該治療抑制上皮細胞向間葉細胞轉化或內皮細胞向間葉細胞轉化。

【第168項】

如請求項167之用途，其中該肌纖維母細胞分化為TGFβ介導之肌纖維母細胞分化。

【第169項】

如請求項161之用途，其中該纖維化疾病為癌症。

【第170項】

如請求項169之用途，其中該癌症為上皮細胞來源之癌症。

【第171項】

如請求項170之用途，其中該上皮細胞來源之癌症係選自由以下各項組成之群：乳癌、基底細胞癌、腺癌、胃腸癌、唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、肝癌、腦、膀胱癌、胰臟癌、卵巢癌、子宮頸癌、肺癌、皮膚癌、前列腺癌及腎細胞癌。

【第172項】

如請求項161之用途，其中該纖維化疾病為皮膚僵硬症候群(SKS)。

【第173項】

如請求項161之用途，其中該化合物具有式I。

【第174項】

如請求項161之用途，其中該個體為哺乳動物。

【第175項】

如請求項161之用途，其中該個體為人類。

【第176項】

如請求項161之用途，其中該藥劑用於經選自由以下各項組成之群的途徑投與該個體：腸內、靜脈內、經口、關節內、肌肉內、皮下、腹膜內、硬膜外、經皮及經黏膜。

【第177項】

如請求項161之用途，其中該投與為靜脈內。

【第178項】

一種如請求項1至159中任一項之化合物的用途，其用於製造用以抑制肌纖維母細胞分化之藥劑，其中該藥劑接觸細胞。

【第179項】

如請求項178之用途，其中該細胞處於纖維化組織中。

【第180項】

如請求項178之用途，其中該細胞處於癌組織中。

【第181項】

如請求項178之用途，其中該細胞處於具有高TGFβ信號傳導之組織中。

【第182項】

一種如請求項1至159中任一項之化合物的用途，其用於製造用以抑制鈣蛋白酶之藥劑，其中該藥劑接觸個體體內駐存之CAPN1、CAPN2及/或CAPN9酶。

【第183項】

如請求項1至159中任一項之化合物的用途，其用於製造用以競爭性

結合鈣蛋白酶抑素(CAST)之藥劑，其中該藥劑接觸個體體內駐存之CAPN1、CAPN2及/或CAPN9酶。